

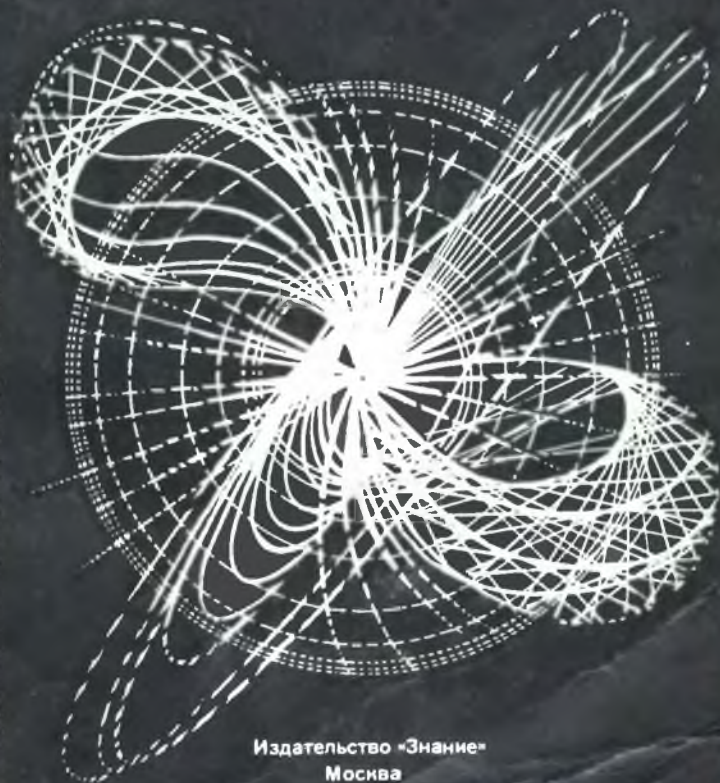
В.М.ДИЛЬМАН



БОЛЬШИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ



ВВЕДЕНИЕ В ИНТЕГРАЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ



Издательство «Знание»
Москва
1986

В.М.ДИЛЬМАН

БОЛЬШИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ

***ВВЕДЕНИЕ
В ИНТЕГРАЛЬНУЮ
МЕДИЦИНУ***

**ИЗДАНИЕ 2-е,
ПЕРЕРАБОТАННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ**



**Издательство «Знание»
Москва
1986**

ББК 5
Д46

Рецензенты: академик АМН СССР Ф. И. Комаров; доктор медицинских наук, профессор Е. А. Васюкова

Дильман В. М.
Д46 **Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину.**— М.: Знание, 1986.— Изд. 2-е, перераб. и доп.— 256 с.

50 к.

150 000 экз.

Благодаря социальному прогрессу и развитию медицины средняя продолжительность жизни человека превысила сегодня 70 лет. Предел ли это? Почему мы стареем? Какой механизм лежит в основе этого явления и нет ли возможности его затормозить? Что есть физиологическая норма для каждого возрастного периода?

Автор, доктор медицинских наук, профессор, отвечает на эти вопросы с позиций современной науки. Книга дополнена материалами, появившимися со времени выхода первого издания.

Расчитана на врачей, биологов и всех тех, кто интересуется современным состоянием биомедицины.

Д $\frac{2001000000-046}{073(02)-86}$ 24-86

ББК 5
61

© Издательство «Знание», 1981 г.
© Издательство «Знание», 1986 г.

От отдельных открытий — к однажды утраченному и постоянно ускользающему представлению о единстве Природы.

Предисловие

Во второе издание этой книги внесены существенные изменения и дополнения, что во многом сместило акценты изложения. Поэтому возникла необходимость подзаголовков предыдущего издания «Введение в интегральную медицину» возвести в ранг второго, вполне полноправного заглавия.

Прежде чем объяснить основания для такого переориентирования, напомним, что начала современных представлений о причинах возникновения болезней уходят в глубь веков. Действительно, наших далеких предков идея вселения злого духа в тело человека или наблюдение страданий после укуса змеи уже могли привести к мысли, что болезни возникают от внешних причин.

Постепенно подобные представления расширялись и уточнялись: вместо злого духа возникла концепция о болезнетворной роли эмоционального стресса; было выяснено неблагоприятное действие на организм многочисленных токсических веществ и радиации, избыточного питания или, напротив, отсутствия витаминов и т. д. Но самым великим достижением на пути познания внешних причин болезней стали открытия роли бактерий, грибков, простейших организмов и вирусов в происхождении остроинфекционных, а затем и многих других болезней. Хотя в этом направлении поиски еще далеко не закончены, достижения в области инфекций и иммунитета оказали огромное влияние на развитие человечества в целом за счет своего вклада в увеличение средней про-

должительности жизни. Так, например, хотя считается, что начиная с периода верхнего палеолита (30 000 — 12 000 лет тому назад) максимальная продолжительность жизни человека составляла уже 95 лет, однако в Древней Греции 50% населения не доживало до 35.

Вместе с тем постепенное увеличение средней продолжительности жизни, достигнутое благодаря успехам цивилизации и медицины, изменило главные причины смерти человека. Если до XX столетия такими причинами были инфекции, то, как показывают статистические данные Всемирной организации здравоохранения, теперь в промышленно развитых странах всего лишь четыре болезни — атеросклероз и его осложнения, рак, гипертоническая болезнь и сахарный диабет тучных — являются в среднем и пожилом возрасте причинами смерти каждых 75 человек из 100. Соответственно эти болезни теперь обозначаются как главные (неинфекционные) болезни человека (см. гл. 12).

Хорошо известно, что любая из главных болезней может быть порождена внешними факторами: атеросклероз — избыточным потреблением пищи, особенно с высоким содержанием холестерина, насыщенного жира и рафинированных углеводов (сахаров); рак — действием химических канцерогенов, ионизирующего облучения и даже световой энергии, т. е. факторами, которые могут вызвать повреждение генетического аппарата клетки, а также некоторыми вирусами; гипертоническая болезнь — задержанными отрицательными эмоциями и избыточным потреблением поваренной соли; ожирение и сахарный диабет тучных — избыточной калорийностью пищевого рациона и снижением физической активности.

Соответственно представлениям о причинах возникновения главных болезней в современной медицине разрабатываются и меры предупреждения этих болезней. Эти меры направлены прежде всего на устранение неблагоприятных влияний внешней среды. Таким образом, современная модель медицины, в принципе, — это экологическая модель. Несомненно, такого рода подход имеет существенное значение, и оздоровление окружающей среды сыграет важную роль в экологической защите человека и всей «живой системы» в целом.

Вместе с тем становится все очевидней необходимость и новых подходов в поиске причин, вызывающих возрастное увеличение частоты главных болезней человека.

Основываясь на экологической модели, сейчас принято считать, что такое возрастание является прямым следствием увеличения длительности экспозиции к действию неблагоприятных факторов внешней среды и тем самым следствием накопления повреждений в организме по мере течения времени. Но с этой точки зрения многие факты не поддаются объяснению, например, большая уязвимость болезнями людей с избыточным весом тела. У тучных время течет как бы быстрее, если принимать во внимание лишь экологическую модель возникновения болезней.

Заставляют задуматься и статистические исследования, показывающие на примере таких стран, как Швеция и США, что современные лечебные средства не влияют на показатель смертности от болезней, сцепленных со старением, т. е. на смертность от главных неинфекционных болезней человека, и не замедляют скорости старения (гл.12)*. А между тем имеются веские доводы в пользу того, что механизм старения и механизм возникновения главных болезней человека относятся к одной и той же категории явлений.

Именно анализу этого вопроса и было в значительной степени посвящено первое издание этой книги. В ней были изложены представления о причинах возникновения главных болезней человека и о сущности старения, исходя из процессов (и механизмов), которые обеспечивают потребности развития и роста организма. Старение и болезни, сцепленные со старением, и даже явление естественной смерти в глубокой старости были рассмотрены как побочный продукт реализации механизмов развития.

В противоположность этому принято считать, что нормальное физиологическое старение — это одно, а определенные болезни, сцепленные со старением, — нечто совсем иное. Но такое разделение физиологических (нормальных) и патологических (болезнетворных) процессов ничего не дает для объяснения связи между старением и болезнями, увеличивающимися в своей частоте по мере старения. Поэтому все яснее ощущается необходимость узнать, каким образом процесс старения, который не

* Этот вывод не относится к влиянию рациональной диеты, которая снижает смертность от ишемической болезни и мозговых инсультов, влияя, в частности, тормозящим образом на онтогенетические механизмы старения и сцепленных с ними болезней.

может быть сведен к экологическому повреждению организма, влияет на возникновение болезней, в которых экологическим факторам придается основное значение.

Основной особенностью новой концепции является возможность вывести происхождение главных болезней человека (а также описать их симптомы и свойства) из внутренних механизмов, т. е. не привлекая для объяснения всех этих явлений никаких фактов и теорий, находящихся вне закономерностей развития организма. Поэтому можно было в поисках наглядности прибегнуть к образу Больших биологических часов, ход которых в теоретически изолированной от влияний внешней среды ситуации определяет видовую продолжительность жизни и соответственно естественные причины смерти каждого индивидуума. Так была создана новая модель развития болезней, обозначенная мною в дальнейшем как онтогенетическая модель (от слова «онтогенез» — индивидуальное развитие организма). Конечно, в реальной действительности каждая из моделей возникновения болезней — экологическая и онтогенетическая — функционируют не только изолированно, но и во взаимодействии друг с другом.

Наконец, в сложных системах организма иногда имеются врожденные (генетические) поломки, что, в свою очередь, может вызвать разнообразные болезни, включая все главные болезни человека. Так, например, у человека с нарушениями транспорта холестерина вне зависимости от фактора старения или внешних влияний преждевременно проявляется атеросклероз, на этот раз в соответствии с третьей — генетической — моделью развития болезней.

Онтогенетическая модель возникновения болезней, которая построена на внутренних, постоянно действующих процессах, позволяет вместе с тем рассмотреть и взаимодействие между внешними и внутренними явлениями и, в частности, механизмы, которые в процессе естественного отбора оказывают влияние на формирование проявлений старения и скорость старения. Многим исследователям казался весьма привлекательным взгляд на старение и естественную смерть как на приспособительные явления, каким-то образом улучшающие условия существования вида за счет смены поколений. Но при этом не учитывается, что в эволюционном распределении явлений, где действующим фактором высту-

пает естественный отбор, не может существовать какой-либо программы или гена, специально обеспечивающих наступление старения и смерти. Напротив, естественный отбор всегда направлен на увеличение продолжительности жизни: чем дольше проживет данная особь, тем вероятнее, что она оставит больше потомства и, следовательно, тем вероятнее, что именно ее гены, в том числе и гены, определяющие способность к большей продолжительности жизни, будут накапливаться в популяции. Таким образом, естественный отбор не должен благоприятствовать старению.

Между тем старение реально существует. При рассмотрении этого противоречия между ожидаемым направлением действия естественного отбора и его реальным влиянием прежде всего требуется объяснить, почему вообще явление старения не было устранено (элиминировано) в процессе естественного отбора. Согласно наиболее разработанной эволюционной гипотезе, старение есть неизбежное, хотя и косвенное, следствие естественного отбора. В частности, известный английский ученый Питер Медавар показал, что при значительной гибели живых организмов от случайных причин (что наблюдается в реальных условиях) потенциальное бессмертие не давало бы никаких преимуществ такой популяции по сравнению с популяцией особей с конечной продолжительностью жизни. Поэтому давление естественного отбора направлено на оптимизацию (совершенствование) лишь периодов развития организма и репродукции — применительно к среде обитания того или иного вида.

Далее предполагается, что возникновение старения при выполнении этих требований может быть связано с действием генов, эффект которых благоприятен на ранних стадиях развития (онтогенеза) и в репродуктивном периоде несмотря на то, что действие этих же генов влечет за собою нарушения в более позднем возрасте. Иными словами, отбор всегда будет способствовать большей жизненности в молодом возрасте — даже ценой отрицательных эффектов в поздние периоды жизни. Результатом такого отсроченного (или плейотропного, т.е. различного) влияния и является феномен старения.

Идея об отсроченном проявлении повреждающего действия генов как причине старения считается весьма удачной — она описывает направление влияния естест-

венного отбора и одновременно позволяет объяснить возникновение биологического процесса старения и естественной смерти, не связывая эти явления с представлением об их целесообразности для эволюции видов из-за смены поколений. Однако трудности, существующие и по настоящее время в принятии рассматриваемой гипотезы, связаны с тем, что остается неясным, что и когда определяет «переключение» действия генов с полезного на повреждающий эффект.

Вместе с тем именно в рамках онтогенетической концепции, развиваемой в этой книге, необходимость в таком «переключателе» отпадает. Согласно этой модели одни и те же гены последовательно обеспечивают выполнение двух противоположных явлений: вначале программы развития, а затем, после ее завершения, непосредственного превращения (трансформации) этой программы в механизм старения и сцепленных с ним болезней.

Онтогенетическая модель старения и сцепленных с ним болезней отвечает и многим другим требованиям эволюционного подхода (см. гл. 11). Здесь подчеркнем лишь наиболее существенный аспект этой проблемы. Если в общем виде оценить онтогенетическую модель, то можно увидеть, что она гораздо ближе к категории регуляторных и закономерных явлений, чем к тем процессам, которые безотносительно к степени сложности устройства организма постоянно присущи всем клеткам и тканям.

К этим последним процессам относится прежде всего обмен веществ (метаболизм) и аппарат сохранения и передачи информации в живой системе, т.е. генетический аппарат. При осуществлении реакций метаболизма и генетической передачи информации неизбежно происходят различные ошибки и повреждения. Накопление такого рода изменений определяет возникновение старения на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. В отличие от регуляторного этот тип старения может быть обозначен как метаболический тип (подробнее см. гл. 11), так как роль обмена веществ в возникновении и накоплении повреждений определяется самой сущностью химических (биохимических) реакций.

В ходе любой химической реакции помимо тех продуктов, которые должны возникнуть в соответствии с жестко детерминированной системой обмена веществ,

всегда возникают побочные (ненужные) продукты (или следствия). Это положение особенно подробно изучено для биохимических реакций, протекающих с участием кислорода. Не входя здесь подробно в существующие теории происхождения жизни, напомним только, что на ранних этапах эволюции живой природы химические реакции между преимущественно восстановленными в первичной докислородной среде соединениями осуществлялись, как теперь считают, за счет главным образом свободнорадикальных процессов, энергетическим источником для которых служила солнечная радиация. Накопление в атмосфере кислорода не только создавало громадное энергетическое преимущество для биохимических процессов, основанных на использовании кислорода, но и явилось причиной усиления неконтролируемых (вероятностных, или стохастических) свободнорадикальных реакций. Соответственно, параллельно эволюции кислородзависимых метаболических процессов происходила и эволюция систем, защищающих клетки от побочных свободнорадикальных реакций. Не будь этого, живые системы, использующие кислород, существовать бы не могли. Сейчас описано более 10 таких защитных (антиоксидантных) систем, а весь этот процесс защиты от повреждений получил наименование «антибиостарческого» процесса (гл. 11).

Но никакая биологическая система защиты не может функционировать столь безупречно, чтобы предупреждались все нарушения. Поэтому их количество постепенно накапливается в каждой клетке и в каждой ткани. Так, вследствие свободнорадикальных реакций повреждаются мембраны клеток, а в самих клетках происходит накопление продуктов перекисления жиров (липидов) и белка, которые в виде своеобразного «старческого пигмента» — липофусцина — оседают внутри клетки, нередко занимая большую часть ее пространства. Такое явление особенно отрицательно сказывается на состоянии клеток, не делящихся во взрослом организме, — нервных и мышечных.

Наконец, вследствие свободнорадикальных реакций с той или иной скоростью происходит повреждение различных элементов генетического аппарата, а это является причиной мутаций и возникновения ошибок на различных уровнях передачи и осуществления генетической информации. Прежде всего повреждения структуры

ДНК может вызвать освобождение активности так называемых раковых генов (онкогенов), имеющих в каждой нормальной клетке, и тем самым привести к возникновению опухолевого процесса (гл. 10). Важную роль повреждения сосудистой стенки играют и в механизме атеросклероза (гл. 9). Наконец, накопление повреждений в различных тканях формирует во многом саму картину старения (гл. 11). Так, сшивка молекул особого белка — коллагена — способствует образованию морщин на коже, а повреждение функциональных клеток — их замещению соединительной тканью и развитию, например, эмфиземы легких.

Поэтому даже если рассматривать идеализированную ситуацию, в которой исключены внешние факторы повреждений, то теоретически (и практически) повреждения внутренними, в частности, метаболическими факторами, неизбежны. Отнесение всех этих повреждающих факторов к категории вероятностных событий лишь означает, что случайными являются место, время и сила повреждения, но сама вероятность повреждения всегда реализуется. Вот почему помимо уже упомянутых трех моделей развития болезней существует еще и инволюционная, или аккумуляционная модель, причем значение этого типа болезней со временем должно возрастать (гл. 12).

Между тем интенсивность накопления повреждений в реальной живой системе не может быть выше определенного уровня: чтобы могло осуществляться воспроизведение популяции (вида), скорость накопления повреждений, приводящих к старению и естественной гибели, должна быть ниже скорости процессов, которыми реализуется репродуктивный потенциал, иначе гибель (или невозможность воспроизведения) приведет к прекращению существования соответствующей популяции и вида. Поэтому у различных видов в процессе естественного отбора достигается необходимое соотношение между скоростью метаболических механизмов старения и репродуктивными процессами, а следовательно, между регуляторными механизмами, описываемыми в рамках онтогенетической модели, и факторами повреждений. Подобная связь имеется и между интенсивностью повреждающего влияния внешней среды и скоростью осуществления внутренних механизмов старения.

Так, например, уже давно было подмечено наличие

прямой корреляции между степенью экологической опасности, репродуктивным потенциалом (т. е. интенсивностью воспроизведения) и скоростью физиологического старения. Чем интенсивнее гибель, определяемая факторами внешней среды, тем большие преимущества получают особи с более ранним включением репродуктивной функции. Вместе с тем в соответствии с онтогенетической моделью раннее или интенсифицированное воспроизведение обеспечивается ускорением тех же механизмов развития, которые ответственны и за формирование главных болезней. В результате у особей с «репродуктивными преимуществами» раньше возникают болезни, сцепленные с механизмом развития, и тем самым уменьшается максимальная (или видовая) продолжительность жизни за счет накопления в популяции организмов с указанными особенностями.

В свете этого становится более ясным, почему акселерация развития организма является одновременно и акселерацией возрастной патологии (гл. 14). О том, каким образом может осуществляться влияние случайных — внутренних и внешних — повреждающих агентов на закономерные процессы, также будет идти речь во втором издании этой книги. Наконец, на основе предлагаемой в книге концепции вполне реальна возможность найти соединяющее звено между стохастическими процессами старения, с одной стороны, и сцепленными с механизмом развития организма закономерными (детерминированными) процессами, с другой.

Все эти теоретические положения имеют многочисленные клинические (практические) приложения, из которых здесь упомянем лишь представление о стабильной (или идеальной) норме (гл. 13), что, в свою очередь, по-новому определяет задачи профилактических мер, а также многие дополнительные способы лечебных воздействий (гл. 16). Представляется, что именно в онтогенетической концепции механизма старения и заключается тот недостающий элемент, овладение которым необходимо для создания путей и средств торможения скорости старения, а тем самым и скорости развития главных болезней человека.

Здесь обратим особое внимание вот на что. Чем выше будет средняя продолжительность жизни человека, т. е. чем меньшую роль в определении причин смерти

будут играть экологические и генетические факторы, тем выше должна быть частота в пожилом возрасте главных болезней — болезней, которые в конечном итоге определяют максимальную продолжительность жизни вида. Из этого следует, что невозможно добиться существенных успехов в борьбе с главными (неинфекционными) болезнями человека, если воздействовать на клинические проявления каждой болезни отдельно. Как бы ни были велики успехи в лечении отдельной болезни, если не будет заторможена скорость развития других главных болезней, представители этой группы болезней будут влиять на конечные результаты лечебных мероприятий. Поэтому необходимо научиться влиять на все эти болезни как на группу в целом (гл. 17). А сделать это возможно, лишь воздействуя на общий, интегральный механизм развития главных болезней, каким является скорость старения.

Все эти проблемы и рассматриваются в данной книге. Вот почему новое издание в гораздо большей степени является «Введением в интегральную медицину».

Наконец, материалы этой книги позволяют проиллюстрировать и некоторые более общие принципы природы. Так, на примерах сочетания закона постоянства внутренней среды и закона отклонения гомеостаза можно увидеть проявления диалектического закона единства противоположностей (гл. 3); на примерах единого механизма включения и выключения репродуктивной функции — проследить диалектический принцип перехода количества в качество (гл. 5); на примерах формирования закономерных явлений развития на основе стохастических процессов — проявление принципа синергетики (см. Б. Б. Кадомцев, А. И. Рязанов, 1983), а на подобии механизмов старения и смерти у таких далеких видов, как горбуша, крыса и человек, проследить общие основы организации и управления функциями у высших организмов. При этом надо иметь в виду, что когда в данной книге идет речь о медицинских проблемах, то это скорее проблемы биомедицины, т. е. в этих случаях мы говорим не о собственно медицине, а о биологических явлениях, часть которых вследствие современной специализации изучается медициной. Поэтому, вполне осознавая существование многих различий в развитии и болезнях горбуши, крысы и человека, автор рассматри-

вает то, что преимущественно объединяет их на единой эволюционной лестнице живой природы.

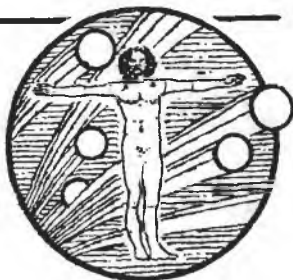
Вместе с тем во многих главах книги читатель сможет увидеть многочисленные дополнения, связанные и с бурным прогрессом всех разделов биомедицины в наши дни.

Итак, в основе концепции, излагаемой в книге,— стремление к пониманию Природы как единой системы. Такое стремление существует в науке почти изначально. Особенно отчетливо оно выражено в представлениях мыслителей Древней Греции — уже они стали различать в хаосе незнания законы диалектики и единства мира. А затем... ничто так не способствовало изучению природы, как специализация наук, и ничто так не препятствовало пониманию природы, как разделение целостного представления о ней, основанное на принципах специализации.

ГЛАВА 1

Иерархия управления в организме: роль гипоталамуса

Это тяжеловесное слово — гипоталамус — необходимо запомнить. Гибрид нервной и эндокринной системы, место стыковки двух миров — внутреннего и внешнего, гипоталамус — это чудо природы.



Как дом сложен из кирпичей, тело состоит из клеток, соединяющих их тканей и систем: все это в целом представляет собой единую сверхсистему организма.

Мириады клеточных элементов не могли бы работать как единое целое, если бы в организме не существовал тончайший механизм регуляции. Особую роль в регуляции играют нервная система и система эндокринных желез. Но в сложном механизме регуляции есть несколько этажей, и первым из них является клеточный уровень. Клетка — основа жизни. Это старинное выражение сегодня приобрело еще более глубокий смысл.

Каждая клетка — миниатюрный носитель жизни, который подчинил собственную свободу деятельности организма в целом. В каждой клетке тела заключена генетическая информация, достаточная для того, чтобы был воспроизведен весь организм. Эта информация записана в структуре дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и заключена в генах, расположенных в ядре. Поэтому ядро долгое время считалось главной составной частью клетки. Затем поняли значение других компонентов клетки, и перед учеными открылась удивительная картина.

В клетках всех высших организмов были обнаружены образования — митохондрии, являющиеся как бы печью, где происходит сжигание топлива, используемого организмом. Это топливо — углеводы (глюкоза) и жиры (жирные кислоты). Митохондрии имеют свой отдельный аппарат наследственности и деления. Многие дан-

ные позволили предположить, что на каком-то этапе эволюции митохондрии существовали самостоятельно, а затем соединились с примитивной клеткой, обеспечив ее совершенным способом сжигания топлива, что увеличило ее энергетические ресурсы.

Клетка имеет свои внутриклеточные регуляторы, причем их структура одинакова и у микробов, и в клетках высших организмов. Одна группа этих регуляторов построена из продуктов обмена глюкозы (циклические нуклеотиды), главным представителем которых является циклический аденозинмонофосфат (или цАМФ); вторая — из продуктов обмена жирных кислот (простагландины). Так, из энергетических субстратов создается система регуляции для использования этих субстратов.

Природа снабдила клетку многими устройствами и механизмами, но, пожалуй, вряд ли прежде кто-либо ожидал, что оболочка клетки — мембрана — играет столь большую роль. Вначале казалось, что мембрана просто отграничивает и защищает внутреннее содержимое клетки, пассивно обеспечивая поступление сюда необходимых веществ и выброс отходов. Но ведь энергетическая система всех клеток построена одинаково. Поэтому если бы мембраны клеток были просто отграничивающими оболочками, то, например, сигнал к усилению деятельности клеток печени без препятствий передавался бы всем клеткам тела. Это порождало бы хаос. В действительности же оболочка каждой клетки — мембрана — построена таким образом, что она воспринимает только нужные ей сигналы.

В общих чертах мембраны клеток состоят из липидов, главным образом холестерина, который образует как бы каркас мембраны, и фосфолипидов. В структуре этого каркаса находятся белки и молекулы сахара. Все это вместе создает образования, которые воспринимают лишь необходимые для клетки сигналы. Эти антенны, или рецепторы, настроены на восприятие одних сигналов и нечувствительны к другим. В соответствии с сигналами, поступающими с рецепторов мембраны, клетка меняет свою активность, скорость процесса деления и т. д. Так, благодаря мембране клетка отвечает только на нужный ей сигнал или согласовывает первый уровень регуляции — внутриклеточный — с требованиями, предъявляемыми клетке организмом (рис. 1).

Второй уровень регуляции — надклеточный — созда-

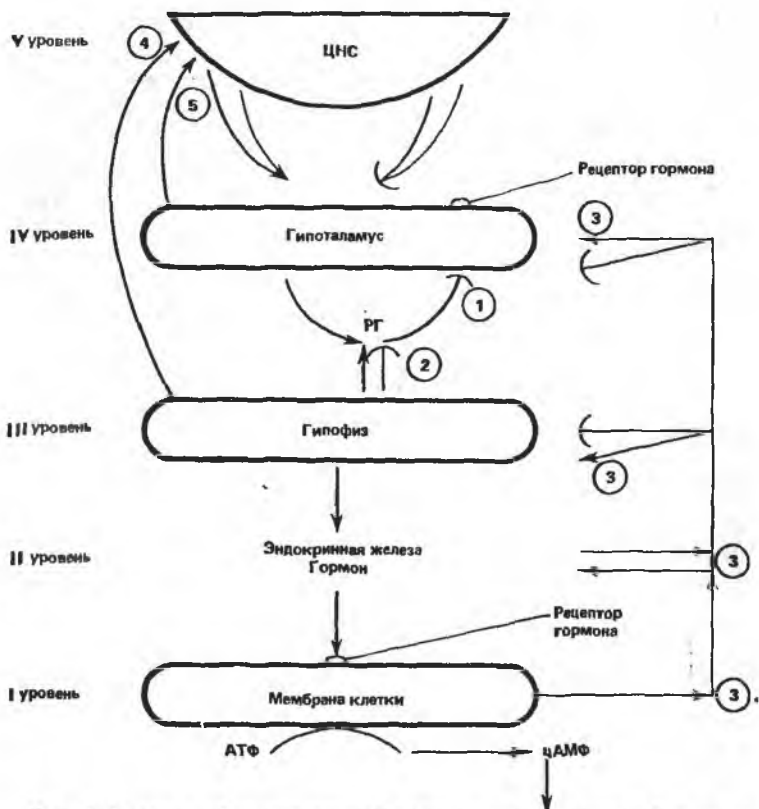


Рис. 1. Уровни нейроэндокринной регуляции в организме. I — внутриклеточный уровень (схематически изображена мембрана клетки, рецептор гормона (РЦ) и циклический АМФ (цАМФ) — передатчик действия гормонального сигнала);

II — уровень периферических эндокринных желез;

III — гипофизарный уровень;

IV — гипоталамический уровень;

V — уровень центральной нервной системы.

1 — ультракороткая петли механизма обратной связи — влияние гипоталамических гормонов на гипоталамус;

2 — короткая петля механизма обратной связи — влияние гипофизарных гормонов на гипоталамус;

3 — длинная петля механизма обратной связи — влияние гормонов периферических эндокринных желез и продуктов обмена веществ (глюкоза, жирные кислоты и т. д.) на гипофиз и гипоталамус;

4 — регуляция гипофизом деятельности центральной нервной системы;

5 — регуляция гипоталамусом деятельности центральной нервной системы.

ется гормонами. Гормоны — специальные вещества, вырабатывающиеся главным образом в эндокринных железах; поступая в кровь, они оказывают влияние на деятельность чувствительных к ним клеток. Действие гормонов, например, таких эндокринных желез, как надпочечники и парашитовидные железы, прежде всего направлено на выполнение закона постоянства внутренней среды.

Если вспомнить, что первично жизнь зародилась в водной среде, то не может не восхитить, что состав и концентрация солей (ионов), омывающих клетку, практически точно соответствуют солевой среде Мирового океана в докембрийском периоде, когда в процессе эволюции создавалась структура современной клетки. В течение миллионов и миллионов лет состав клеток остается постоянным, несмотря на столь сложные их преобразования в специализированные ткани и органы в ходе дальнейшей эволюции живой природы.

Концентрация в крови кальция и фосфора, контролируемая главным образом парашитовидными железами, концентрация натрия и калия, контролируемая главным образом надпочечниками, строго охраняется в течение всей жизни индивидуума. Даже болезни, связанные со старением, не в состоянии вызвать существенных сдвигов этих жизненно важных элементов. Механизм смерти как бы обходит стороной определенные показатели внутренней среды, одинаково важные и для одиночной клетки в первичном Мировом океане, и для нервной клетки головного мозга человека. Эти свойства охраняются, вероятно, столь стойко ради сохранения самой жизни.

Это обстоятельство в значительной мере объясняет большую свободу режима деятельности других эндокринных желез, а именно тех, которые принимают участие в обеспечении развития организма. Кроме того, ясно, что развитие требует содружественной, координированной работы эндокринных желез. Поэтому в высокоспециализированных живых системах, включая человека, функционирует особая эндокринная железа, объединяющая деятельность ряда эндокринных желез: это как бы пульт управления и координации. Интеграция эндокринных желез осуществляется гипофизом, расположенным в хорошо защищенном костными образованиями «турецком седле», непосредственно под корой головного мозга, в самой центральной точке черепной полости.

Каждой периферической эндокринной железе соответствует в гипофизе специальный гормон-регулятор. Это создает ряд отдельных систем, например: гипофиз — половые железы, гипофиз — щитовидная железа, гипофиз — надпочечники. Но благодаря тому, что регуляция всех этих систем замыкается на уровне гипофиза, между системами осуществляется взаимодействие. Гипофиз представляет, таким образом, третий уровень регуляции у высших организмов.

Но гипофиз, регулируя состояние эндокринных желез, «слеп» в отношении внешнего мира. Этот регулятор может получать сигналы, оповещающие о том, что происходит в теле, но он не имеет прямой связи с внешней средой. Между тем для того, чтобы факторы внешней среды постоянно не нарушали жизнедеятельности организма, должно осуществляться приспособление тела к меняющимся внешним условиям.

О воздействии внешнего мира мы «узнаем» через кожу, глаза, органы обоняния, слуха и вкуса. Органы чувств передают полученную информацию в центральную нервную систему. Но, например, если антенны-рецепторы кожных клеток зафиксируют снижение температуры окружающей среды, этого еще недостаточно для того, чтобы не замерзнуть. Необходимо, чтобы информация о снижении температуры поступила в органы, которые способны повысить образование в организме тепла и снизить его расход. Таким устройством-регулятором, передающим информацию, полученную из внешнего мира, в рабочие органы, к соответствующим клеткам различных тканей, является гипоталамус.

Это тяжеловесное слово — *гипоталамус* — необходимо запомнить.

Гипоталамус — чудо природы.

С одной стороны, это типичная нервная ткань, состоящая из нейронов — клеток нервной системы. Эти клетки посредством многочисленных волокон связаны со всеми отделами нервной системы. Поэтому все, что нервная система «знает» о внешнем мире или о внутреннем мире организма, она легко и быстро может передать в гипоталамус.

С другой стороны, гипоталамус — типичная эндокринная железа, выделяющая специальные гормоны. Эти гормоны регулируют деятельность гипофиза — железы-регулятора многих отделов эндокринной системы. Кроме

того, гипоталамус направляет свои гормоны и в отдаленные области тела, где эти гормоны выполняют регуляторную роль.

Таким образом, если центральная нервная система получила сигнал из органов чувств, то этот сигнал передается в гипоталамус, который, в свою очередь, посылает сигнал в гипофиз, а последний — в рабочие органы. В некоторых случаях гипоталамус непосредственно через нервный аппарат или через гипоталамические гормоны воздействует на ткани тела. Так, благодаря гипоталамусу осуществляется взаимосвязь между внешним миром и внутренним миром организма.

Гипоталамус — конкретное место стыка двух миров. Для этой особой связи между внешним и внутренним природа создала и особую структуру: гипоталамус — гибрид нервной и эндокринной системы. Благодаря своему необычному устройству гипоталамус преобразовывает быстродействующие сигналы, поступающие из нервной системы, в медленнотекущие, но специализированные реакции эндокринной системы.

С первого взгляда может показаться непонятной необходимость существования и гипофиза, и гипоталамуса.

Казалось бы, гипоталамические гормоны могли бы во всех случаях без промежуточного звена — гипофиза — непосредственно оказывать влияние на организм. Однако при этом гипоталамус много терял бы как орган регуляции. Для воздействия на процессы, протекающие в теле, необходимо достаточно большое количество гормонов. Поэтому гипоталамус должен был бы очень много «растрачивать сил» на производство гормонов, и соответственно ухудшались бы возможности регуляции. Действие гипоталамических гормонов, по существу, представляет собой продолжение нервного влияния, и эти гормоны оказывают на гипофиз именно такое регулирующее действие. Отсутствие у гипоталамуса ряда рабочих функций позволяет ему после передачи сигнала на гипофиз освободиться для восприятия новых сигналов, поступающих из внешнего и внутреннего мира.

Так, на первый взгляд обременительное дублирование аналогичных функций в гипоталамусе и гипофизе в действительности создает оптимальные условия для осуществления регуляции. Гипоталамус, таким образом, является четвертым уровнем регуляции в организме (см. рис. 1).

Пятый уровень регуляции — центральная нервная система, включающая и кору головного мозга.

Беспрерывные изменения внешней среды требуют постоянного приспособления к ним функций тела. То же относится к регуляции, связанной с сознанием или с выполнением произвольных действий, порожденных мыслью. Естественно поэтому, что сигналы, исходящие из различных отделов мозга, влияют на деятельность гипоталамуса. Более того, активность гипоталамуса как части мозга в какой-то степени контролируется другими отделами нервной системы.

Наконец, особая эндокринная железа, также находящаяся в мозге, — эпифиз — оказывает регулирующее влияние на гипоталамус, в частности изменяет его чувствительность к действию гормонов.

И все же именно гипоталамус, а не другие отделы нервной системы является центральным регулятором внутренней среды организма. Сигналы из различных отделов мозга прежде всего поступают в гипоталамус, здесь они как бы фильтруются, и необходимая информация направляется в тело уже в форме гипоталамических сигналов.

Чем обусловлено такое значение гипоталамуса? В первую очередь тем, что гипоталамус — главный регулятор вегетативных (протекающих подсознательно) функций.

Действительно, многие функции должны осуществляться в нормальных условиях автоматически, постоянно, со строгой периодичностью. В этом отношении влияние центральной нервной системы, отражающей пестроменяющийся внешний мир и еще более непостоянный мир чувств и мыслей, не только не нужно, но и было бы неуместным, мешало бы тому, что должно совершаться по своим внутренним законам. Так, например, если у крысы удалить кору головного мозга, то и тогда может осуществляться репродуктивная функция: оплодотворение, нормально протекающие роды и кормление потомства. Это показывает, что центральным уровнем регуляции для репродуктивной функции является гипоталамус. С другой стороны, если крысу подвергать сильному эмоциональному перенапряжению, например, с помощью интенсивных звуковых сигналов, то произойдет выключение репродуктивной функции.

Иными словами, центральная нервная система может вмешаться в течение автоматического осуществления репродуктивной функции, если возникает необходимость приспособить деятельность организма к требованиям, предъявляемым внешней средой, но не контролирует эту деятельность без необходимости. Поэтому гипоталамус во многом функционирует автоматически, без надзора со стороны центральной нервной системы, повинуюсь собственному ритму и сигналам, поступающим из тела.

Наряду с управлением репродуктивной системой на уровне гипоталамуса находится пульт управления многими другими функциями. Через гипофиз гипоталамус регулирует рост тела (гормон роста), деятельность щитовидной железы (тиреотропный гормон), коры надпочечников (кортикотропин), функцию молочной железы (лактогенный гормон, или гормон, стимулирующий секрецию молока). В гипоталамусе и прилегающих к нему отделах мозга — ретикулярной формации — находится центр сна, а также центр, контролирующий эмоции. В гипоталамусе находятся и центр аппетита, и центр теплопродукции и терморегуляции.

В гипоталамусе имеются структуры, связанные с регуляцией удовольствия или наслаждения (центр наслаждения). Во всяком случае, если животному искусственно электрическим раздражением возбуждать активность определенных структур гипоталамуса, то оно будет стремиться к повторному раздражению, даже если путь к цели преграждает боль.

Многие из этих центров функционируют взаимосвязанно, например, отделы гипоталамуса, контролирующие аппетит, эмоции и энергетический обмен. В гипоталамусе имеются специальные структуры, или центры, с которыми связана регуляция сердечной деятельности, тонуса сосудов, иммунитета, водного и солевого балансов, функции желудочно-кишечного тракта, мочеотделения и т. д. Более того, в гипоталамусе есть отделы, имеющие прямое отношение к вегетативной нервной системе в целом.

В отличие от центральной нервной системы вегетативная нервная система регулирует деятельность внутренних органов, или, точнее, контролирует повторяющиеся, автоматические процессы в теле. Сама вегетативная система состоит как бы из двух частей — симпатической и парасимпатической, которые оказывают на ткани и ор-

ганы противоположные влияния. Так, например, если возбуждение симпатического отдела приводит к повышению артериального (кровенного) давления, то возбуждение парасимпатического — к его понижению. Таким образом, эти два противоборствующих и взаимодействующих отдела нервной системы путем двойного обеспечения эффекта стабилизируют в определенных пределах величину отклонения всех тех процессов, которые регулируются вегетативной нервной системой. Поэтому в эксперименте у животных при глубоком поражении гипоталамуса развиваются трофические расстройства почти во всех органах с кровоизлияниями, вызванными нарушением питания, обмена и кровоснабжения, наступает дистрофия мышечных волокон и т. д.

Аппетит и рост, сон и бодрствование, эмоциональный подъем и психическая депрессия, наконец, размножение— все это во многом зависит от деятельности гипоталамуса. По существу, нет ни одной функции в сложной интеграции организма, которая не требовала бы участия гипоталамуса. Но в целом все его функции можно разделить на две группы.

Во-первых, гипоталамус приспособливает деятельность организма к условиям внешней среды. Иными словами, если исключить механическую защиту, которая обеспечивается у специализированных организмов кожей, мышечной и костной тканями, то именно координирующая деятельность гипоталамуса защищает организм от повреждающих влияний внешней среды, т. е. противодействует факторам, могущим привести к смерти от внешних причин.

Во-вторых, гипоталамус — это высший орган постоянства внутренней среды. Вместе с регулируемым органами гипоталамус работает как своеобразная замкнутая система, обеспечивая постоянство внутренней среды в соответствии с информацией, получаемой из внутреннего мира организма. В этой своей деятельности гипоталамус тщательно контролирует постоянные, регулярные процессы, которые должны протекать циклически, независимо от внешнего мира. Но он также приспособливает организм к давлению внешней среды.

Кратко говоря, гипоталамус — главный интегратор информации, поступающей из тела, и вместе с тем тот коллектор, куда вливается информация из окружающей среды.

Более того, гипоталамические и гипофизарные гормоны влияют на состояние не только тела, но и мозга и, в частности, как сказали бы в прежние времена, на состояние духа. Те же самые гормоны, которые контролируют секрецию молока (лактогенный гормон), коры надпочечников (кортикотропин) и мобилизацию жира (липотропин), подвергаются в мозге биологическим превращениям. В результате от этих гормонов отсоединяются более простые по строению вещества, которые воздействуют на процесс запоминания и обучения, эмоциональную окраску событий, восприятие боли — иными словами, на выработку мозгом многих решений. Примечательно, что некоторые из этих веществ (эндорфины) по структуре напоминают морфин, и скорость их образования может зависеть от состояния обмена веществ в организме. Таким образом, выражение, пришедшее к нам из глубин античного времени: «В здоровом теле здоровый дух», сейчас как бы материализовалось — это одно из условий, которыми поддерживается стабильность внутренней среды организма.

Чтобы проследить, как все это делается, вспомним тот кибернетический принцип, на котором основано обеспечение стабильности в системе, будь то простой термостат или сложная система живого организма.

Стабильность в любой системе поддерживается благодаря механизму отрицательной обратной связи. Рассмотрим, как функционирует этот механизм. Представим себе условно эндокринную железу *A*, которая выделяет в кровь свой специфический гормон A_1 (рис. 2). Этот гормон оказывает действие на чувствительные к нему клетки в соответствующих тканях (тканях-мишенях) и поэтому может быть обозначен как рабочий гормон. Представим ситуацию, в которой расход рабочего гормона увеличился, и в результате снизилось его содержание в крови. Для восстановления постоянства внутренней среды должна усилиться деятельность железы *A*. Что же при этом происходит?

Железа *A* не существует в организме обособленно, она находится в определенной системе взаимоотношений под контролем своего регулятора — назовем его железой *B*. Снижение концентрации рабочего гормона A_1 воспринимает именно эта железа-регулятор. В норме, когда содержание рабочего гормона в крови постоянно, железа *B* спокойна: рецепторы-антенны ее клеток до необходи-

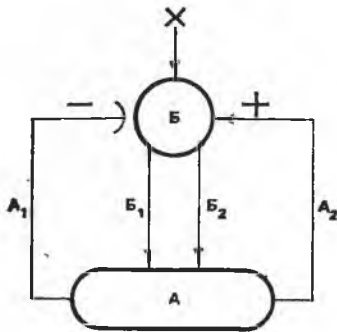


Рис. 2. Принцип механизма обратной связи в эндокринной системе B — железа-регулятор; A — рабочая железа; B_1 и B_2 — регулирующие гормоны; A_1 и A_2 — рабочие гормоны.

Механизм отрицательной обратной связи: при увеличении активности железы A увеличивается концентрация рабочего гормона A_1 , который тормозит активность регулятора B , что, в свою очередь, приводит к снижению концентрации регулирующего гормона B_1 и соответственно к снижению активности железы A .

Механизм положительной обратной связи: увеличение интенсивности сигнала X увеличивает активность регулятора B , что увеличивает уровень регулирующего гормона B_2 и, в свою очередь, увеличивает уровень рабочего гормона A_2 . Последний вызывает дальнейшую стимуляцию деятельности регулятора B и т. д.

мой степени насыщены гормоном A_1 . Теперь же, когда концентрация гормона A_1 снизилась, частично эти рецепторы освобождаются от рабочего гормона. Прекращается тормозящее воздействие рабочего гормона на выработку железой B регуляторного гормона, контролирующего деятельность железы A . Поэтому железа B посылает к железе A своего посланника — гормон B_1 , который стимулирует к деятельности железу A . Продукция гормона A_1 увеличивается. Когда концентрация рабочего гормона A_1 возрастает до нормы, он заполняет необходимое число свободных рецепторов-антенн на мембранах клеток регулирующей железы B . Это является сигналом к прекращению стимуляции железы A : постоянство внутренней среды (в данном случае концентрация гормона A_1 в крови) восстановлено. В результате стимуляция рабочей железы регулятором уменьшается, и устанавливается равновесие. Когда вновь произойдет снижение уровня в крови рабочего гормона, торможение железы-регулятора прекратится. Вновь увеличится концентрация гормона-регулятора — вновь усилится деятельность рабочей железы. Так поддерживается равновесие.

Описанное здесь взаимоотношение, при котором рабочий гормон тормозит свой регулятор, представляет собой типичный пример механизма отрицательной обратной связи. В этом кибернетическом понятии слово «отрица-

тельный» означает, что регулятор тормозится действием периферического фактора (или сигнала), в данном случае рабочего гормона, тогда как снятие «отрицательного», тормозящего влияния приводит к стимуляции периферического звена системы — рабочей эндокринной железы. В этом и состоит внутренний смысл, суть механизма отрицательной обратной связи.

Аналогичный принцип регулирования заложен в любой саморегулирующейся системе, например даже в термостате.

Системы гипоталамуса, которые поддерживают постоянство внутренней среды, строго регулируются в соответствии с механизмами отрицательной связи. Эти системы обеспечивают выполнение закона постоянства внутренней среды организма.

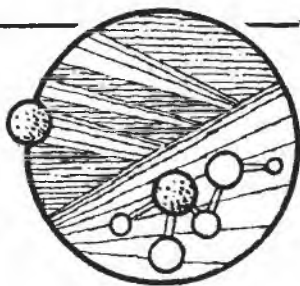
Конечно же, не следует понимать стабильность как нечто неподвижное и застывшее. Само поддержание стабильности может осуществляться за счет активной работы каждой системы в отдельности и всего организма в целом, а это означает, что стабильность — это усредненные колебания каждого явления, т. е. динамическое равновесие, достигаемое при правильной деятельности гомеостатических систем. Вместе с тем если стабильность — это необходимое условие нормального существования организма, то любое стойкое нарушение стабильности — это то, что следует определять как болезнь.

В медицине нередко не дается точных определений из-за сложности рассматриваемых явлений, что проявляется и в отсутствии точного определения термина «болезнь». Применительно к патологическим процессам, связанным с нарушением постоянства внутренней среды и регуляции в целом, болезнью, по определению, т. е. в строго теоретическом смысле, следует считать состояние стойкого или интенсивного отклонения от стабильности. Иными словами, любое стойкое нарушение гомеостаза является болезнью, ибо болезнью закономерно обозначать любой патофизиологический процесс, увеличивающий вероятность смерти. Что такое определение верно не только по форме, но и по существу, прежде всего следует из данных о роли стресса в возникновении особой группы болезней — так называемых болезней адаптации.

ГЛАВА 2

Стресс и болезни

Эволюция, формируя высшие организмы, определила, что лучше иметь возможность прожить видовой лимит жизни и умереть старым и больным, чем умереть молодым и здоровым в любой момент, наступление которого могло бы определить только факторами внешней среды. Поэтому вернее было бы сказать, что цивилизация не вызывает болезней цивилизации, а вносит принцип неопределенности в «запрограммированный» механизм болезней старения.



В организме в ответ на всякое изменение условий, требующее повышения его работоспособности, возникает серия стереотипных приспособительных реакций, направленных на обеспечение его защиты. Совокупность этих защитных реакций известный физиолог Ганс Селье определил как адаптационный (приспособительный) синдром, или стресс.

Повышение или понижение температуры окружающей среды, голод или жажда, кровопотеря или физическое усилие, инфекция или травма, эмоциональное напряжение или обездвиживание — все это вызывает ряд изменений в организме, которые объединяются в понятие «стрессорная реакция».

Организм в этих случаях как бы не интересуется деталями, тем, что составляет особенность каждого из перечисленных факторов — стрессоров, а реагирует в целом на повреждающий фактор. Стрессорная реакция особенно выгодна для организма тем, что она стереотипна: организм имеет возможность сразу приступить к защите, использовав для этого одну закрепленную реакцию в ответ на все многообразие чрезвычайных раздражителей, или стрессоров. Реакция адаптации, или стресса, пожалуй, самый бдительный страж организма, ибо она включается всегда автоматически, без участия сознания, а лишь под влиянием безусловных рефлексов — боли или изменения состава внутренней среды (напри-

мер, при кровотечении, при снижении уровня сахара в крови вследствие голодания и т. д.).

Искусственное нарушение системы адаптации влечет за собой самые тяжелые последствия. Так, если удалить у животного надпочечники — эндокринную железу, без которой не может быть осуществлена стрессорная реакция, то сохранить его жизнь даже в идеальных условиях ухода и питания можно, лишь постоянно вводя гормоны надпочечников. Но как только возникает стрессорная ситуация, доза этих гормонов должна быть резко увеличена, иначе животное погибнет из-за недостаточности системы защиты.

И все же в естественных условиях организм нередко дорого платит за свою способность защищаться путем приспособления. Большая группа болезней, так называемых болезней адаптации, возникает именно в условиях стресса.

Рассмотрим классический пример встречи кошки с собакой, проанализированный с физиологической точки зрения еще Уолтером Кенноном, предложившим термин «гомеостаз». Дополним этот пример описанием стрессорной реакции в духе Ганса Селье, но включим сюда некоторые дополнительные детали, выясненные многочисленными исследователями стресса в дальнейшем, после основополагающих работ Селье. Наконец, введем в описание этой картины важный элемент — повышение гипоталамического порога чувствительности, которого Г. Селье не увидел. А между тем без повышения гипоталамического порога не могла бы осуществляться сколько-нибудь длительная стрессорная реакция. Правда, в этом случае и плата организма за адаптацию не была бы столь высокой.

Итак, собака и кошка заметили друг друга. Органы чувств уже на расстоянии дают сигнал в центральную нервную систему о том, что противник близко. Возможно, предстоит борьба, и поэтому к ней необходима подготовка. Ситуация оценивается корой головного мозга, но сама окраска оценки эмоциональна.

Именно эмоция является одним из сильнейших мобилизующих факторов. Регуляция эмоций в значительной мере сосредоточена в гипоталамусе. Когда кошка принимает свою характерную позу с выгнутой спиной, это означает, что информация, полученная из коры головного мозга, возбудила эмоции страха и агрессии в

гипоталамусе. Это фаза подготовки к борьбе. Сама эмоциональная поза животного приводит тело в состояние готовности к немедленному движению.

Одновременно гипоталамус посылает сигналы к вегетативной нервной системе — тому ее отделу, который «ведает» функцией внутренних органов. Такой сигнал быстро поступает в надпочечники, и они выбрасывают свой гормон — адреналин. Это легко заметить со стороны: адреналин вызывает сокращение специальных мышц кожи, и шерсть у животного становится дыбом. Выброс адреналина в кровь способствует расширению сосудов сердца, мозга и легких и, напротив, сужению сосудов кожи и внутренних органов, особенно пищеварительных, вследствие чего происходит перераспределение объема крови, выгодное для борьбы. Усиливается деятельность сердца, повышается артериальное давление.

Вся эта деятельность нуждается в обеспечении энергией, и адреналин мобилизует оба источника энергии: из жировых депо — жирные кислоты и из печени — глюкозу. Тем самым усиливается питание мышечной ткани и мозга. Все это, вместе взятое, — сужение сосудов кожи, вздыбленная шерсть, уменьшающая теплоотдачу, повышение в крови уровня жирных кислот и глюкозы, легкая дрожь — способствует повышению температуры тела, что создает оптимальные условия для протекания химических реакций. Это напоминает разминку спортсмена перед стартом и происходит в считанные секунды.

Наконец, адреналин резко увеличивает способность сердца усваивать кислород. (Заметим в скобках, что у человека эта защитная мера может стать крайне опасной. Так, слишком интенсивное поглощение кислорода из крови сердцем при отрицательных эмоциях временно может создать кислородное голодание, что иногда приводит к недостаточности в работе сердца и даже к инфаркту миокарда. Но при нормальном течении стрессорной реакции адреналин, быстро разрушаясь, успевает дать стимул дальнейшему развитию антистрессорной защиты.)

В гипоталамусе к этому времени происходят изменения в концентрации посредников — нейромедиаторов. Расход этих веществ во время стресса увеличился — они активизировали центры гипоталамуса, контролирующие выделение в кровь из гипофиза кортикотропина, гормона роста и пролактина. Эти гормоны обладают выраженной

способностью мобилизовать жирные кислоты из жировых депо. Такое влияние энергетически необходимо, но использовать для этой цели в течение длительного времени адреналин нельзя: уж слишком сильную вегетативную бурю вызывает этот гормон. Если ситуация, вызвавшая стресс, не кратковременна, то необходим переход на более солидную энергетическую базу, что и обеспечивается вводом в действие жиромобилизующих гормонов гипофиза — кортикотропина, гормона роста и пролактина. Из жировых запасов эти гормоны берут жирные кислоты, которые обеспечивают сердцу в 6 раз больше энергии, чем глюкоза.

Гипоталамические гормоны, вовлекая в обеспечение стрессорной реакции кортикотропин — гормон гипофиза, который ведаёт деятельностью коры надпочечников, усиливают антистрессорную защиту и другим образом. Эта эндокринная железа — кора надпочечников — всегда активизируется, когда необходима защита. Вначале гипоталамус чисто нервными импульсами активизирует мозговой слой надпочечников, и вследствие этого выделяется адреналин. Затем кортикотропин стимулирует выделение из коры надпочечников группы защитных гормонов, главным из которых является кортизол. Кортизол обладает многими из тех свойств, какими наделен адреналин, но время действия кортизола значительно больше. Происходит как бы второе преобразование сигнала — сначала нервного в гормональный (выброс адреналина в ответ на активацию гипоталамуса), а затем гормонального ответа — в длительную эндокринную защитную реакцию.

В частности, кортизол (особенно в сочетании с гормоном роста) препятствует усвоению глюкозы в мышечной ткани. Это очень важно: мышцы великолепно используют жирные кислоты, а для нервных клеток нужна глюкоза — главное топливо, которое усваивают нервные клетки. Более того, кортизол ещё одним путем влияет на перераспределение «топлива», а именно активируя процесс превращения белка в глюкозу. Это очень важно, так как в процессе борьбы пища не поступает извне, а запасы в организме резервного сахара — гликогена — очень ограничены. (Отметим по ходу дела, что именно поэтому при выделении большого количества кортизола вследствие очень сильного эмоционального воздействия у человека может развиваться даже временный сахарный

диабет из-за неспособности быстро усваивать вновь образующийся сахар. Так, при падении курса акций на бирже возникает «диабет биржевиков». Если у того или иного индивидуума имеются к тому же определенные предпосылки, то длительный стресс может привести и к стойкому сахарному диабету.)

Здесь нельзя вновь не отметить одно очень важное обстоятельство. Белки являются структурными и функциональными элементами клеток. Поэтому перевод клеточных белков в сахар очень невыгоден для организма. Следовательно, если уж приходится сжигать как простое топливо, то лучше брать эти белки из таких тканей, которые быстро обновляются в организме и которые, главное, не несут определенной структурной функции, так что временное уменьшение массы этой ткани окажется не столь повреждающим. Такой тканью являются лимфоциты, рассредоточенные в лимфатических железах и в других лимфоидных тканях — селезенке, костном мозге и, наконец, тимусе, как это недавно выяснилось, — главным органе клеточного иммунитета.

Многие знают, что после сильного и длительного волнения легко заболеть простудным, вирусным, заболеванием. Казалось бы, что общего между волнением и склонностью к инфекции? Эта взаимосвязь порождена использованием лимфоцитов для обеспечения энергетических потребностей организма в период стресса (гл. 9).

Но в разгар стресса все эти возможные последствия в расчет не принимаются. Напротив, обеспечение энергией — главное. Тканям должно быть быстро доставлено дополнительное питание, и гипоталамус посылает импульсы к двигательным нервам сердца и сосудов. Еще более суживается просвет сосудов внутренних органов, усиливается деятельность сердца, повышается давление крови в системе, и в результате ускоряется ток крови. (Вот почему длительные отрицательные эмоции особенно опасны для гипертоника. Далеко не безразличны они и для здоровых людей, поскольку способствуют возникновению гипертонической болезни *.)

* Представление выдающегося клинициста Г. Ф. Ланга в данном случае скорее позволяет рассматривать гипертоническую болезнь как одну из болезней адаптации. Но по мере старения увеличивается не только число лиц, страдающих гипертонической болезнью, но и у нормотоников с возрастом повышается уровень арте-

Одновременно адреналин, гормон роста, жирные кислоты, холестерин, кортизол и т. д.— все те факторы, которые последовательно вовлекались в обеспечение стрессорной реакции,— повышают свертываемость крови и тем самым помогают избежать тяжелых кровотечений, возникающих при ранении. (Но этот же защитный механизм может явиться причиной возникновения тромбоза сосудов и инфаркта миокарда у человека под влиянием эмоционального возбуждения.)

В процессе борьбы все, что мешает ей, должно быть заторможено. Поэтому гормон коры надпочечников — кортизол в этот острый момент не только служит обеспечению энергией, способствуя, в частности, синтезу углеводов из белка, не только подавляет реакции клеточного иммунитета, но обладает еще свойством подавлять воспаление, тем самым уменьшая величину повреждения тканей при травме. (Именно поэтому в современной медицине кортизол и его производные — кортизон, преднизолон и др.— нашли такое удачное применение при различных типах воспалительных процессов — от воспаления радужной оболочки глаза (ирита) до язвенного колита, ревматизма, болезней суставов и миокардита.)

Но если повреждение тканей все же велико, то часть белков из травмированной ткани, попадая в общий кровоток, достигает иммунной системы и, действуя на нее подобно «чужим» белкам, т. е. подобно микробам, производит иммунизацию против собственных тканей. В этом случае носители иммунитета — антитела, проникая в ткани, могут вызвать их повреждение. Это грозит животному болезнями или даже гибелью через некоторое время после окончания борьбы от аутоиммунных заболеваний, развивающихся по тем же законам, по которым несовместимость тканей становится преградой при пересадке «чужих» органов от человека к человеку. Поэтому то обстоятельство, что кортизол, обеспечивая организм

риального давления. Это показывает, что, подобно тому как это имеет место в других гипоталамических системах, налицо повышение гипоталамического порога к сигналам, направленным на поддержание стабильного уровня артериального давления. Иными словами, гипертоническая болезнь является одновременно и болезнью адаптации, и нормальной болезнью. Однако существует большая группа гипертоний, вызываемых другими факторами, например почечными или гормональными (так называемые симптоматические гипертонии).

энергией за счет разрушения лимфоцитов, приводит в процессе стресса к снижению иммунитета, ослабляет опасность иммунизации против собственных тканей. (Соответственно в современной медицине кортизол вследствие своей способности подавлять иммунитет нашел широкое применение при лечении аллергических состояний, например, бронхиальной астмы.)

Кортизол и регулятор его продукции гипофизарный гормон — кортикотропин, а также пролактин обладают способностью тормозить активность «полового центра» гипоталамуса. Это биологически целесообразно: пока борьба не закончена, ее результаты неизвестны, раненое животное не должно приносить потомства. (Так, у женщин длительные отрицательные эмоции нередко приводят к прекращению менструального цикла, а у мужчин снижается сексуальная потенция.)

Стресс, устраняя все лишнее, подавляет и аппетит. Гипоталамический центр аппетита тормозится во время эмоционального возбуждения, так же как и деятельность пищеварительной системы. Это целесообразно во время борьбы. (Одно из таких знакомых всем проявлений — пересыхание слизистой во рту и в горле при волнении.)

Но вот борьба с ее большим расходом энергии закончена. Начинается фаза восстановления.

Гипоталамус через находящийся в нем центр терморегуляции усиливает теплоотдачу. Расширяются кожные сосуды, увеличивается потоотделение, а у собак, которые не имеют потовых желез, развивается одышка и язык почти вываливается из пасти, увеличивая испарение. Все это охраняет организм от чрезмерного перегревания, возможного вследствие интенсивного сгорания жирных кислот и глюкозы в ходе борьбы.

Избыток жирных кислот, интенсивная мобилизация которых была столь необходима в энергетическом отношении, служит в период восстановления сырьем для синтеза холестерина. Это обстоятельство имеет очень важное значение, так как в послестрессовый период необходим «ремонт» поврежденных тканей за счет деления клеток. В то же время каждой новой клетке нужна оболочка — мембрана, каркас которой содержит много холестерина. Так, сдвиг обмена при стрессе в сторону усиленного использования жирных кислот — это не только обеспечение энергетических потребностей, но и способ сбережения и восстановления запасов глюкозы. Этот

сдвиг обеспечивает и подавление иммунитета, и усиление свертываемости крови, и, наконец, повышение продукции холестерина — важной структурной части клетки, без которой нарушается процесс клеточного деления.

Все эти изменения происходят при каждом эмоциональном стрессе. Например, у студентов во время экзаменационной сессии тоже увеличивается содержание холестерина в крови — одного из главных факторов развития атеросклероза. Но ведь жизнь заставляет держать экзамены отнюдь не только в стенах института. Так, частые или длительные волнения, создавая ложную ситуацию защиты, формируют типичную болезнь старения — атеросклероз.

Но все отрицательные следствия стресса как бы в будущем, а сейчас, в фазу непосредственного восстановления, все, что описывалось выше, полезно. Особый антидиуретический гормон—вазопрессин—прямо из гипоталамуса поступает в гипофиз и оттуда в кровь, задерживая выделение воды почками и тем помогая восстановлению потерянной крови. Усиливается ранее заторможенная гипоталамусом функция щитовидной железы, гормоны которой необходимы для восстановления поврежденных тканей. Это происходит потому, что гипоталамический центр, регулирующий работу щитовидной железы, в начале борьбы тормозит ее деятельность, а когда начинается период восстановления — стимулирует. Затухает выделение кортизола, и это способствует восстановлению синтеза белка, чему ранее кортизол препятствовал, превращая белок в сахар.

Так последовательно, этап за этапом регулируется через гипоталамус механизм защиты, а затем и восстановление потерь, если повреждение, пришедшее из внешней среды, совместимо с жизнью.

Мы рассмотрели, как стрессорная реакция обеспечивает защиту организма в жизненно опасный для него момент. Но вспомним, каким образом осуществлялся механизм защиты от стресса. Происходило повышение в крови многих гормонов: адреналина, гормона роста, пролактина, кортикотропина, кортизола; увеличивалась концентрация в крови веществ, сгорание которых дает организму энергию,— жирных кислот и глюкозы; происходило накопление холестерина, усиливалась свертываемость крови, увеличивалось артериальное давление и т. д. Все это означает отклонение от закона постоянства внутрен-

ней среды, от закона, соблюдение которого, как и защита, необходимо ради жизни.

Однако мы знаем, что в силу кибернетического механизма регуляции гомеостатические системы стремятся к равновесию, или к восстановлению стабильности и порядка. Поэтому вполне резонен вопрос: как же может в течение всей стрессорной ситуации, пока происходит «встреча кошки с собакой», существовать нарушение внутренней среды организма?

Действительно, если повышается концентрация в крови рабочего гормона, например кортизола, то он, в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи, должен затормозить выделение своего регулятора, в данном случае гипофизарного гормона кортикотропина, и выделение кортизола, не стимулируемое кортикотропином, должно снизиться до нормы — до пределов, охраняемых законом постоянства. Но ведь этого не происходит, и уровень кортизола в крови в период стресса остается повышенным, создавая тем самым механизм антистрессорной защиты. В чем здесь дело?

Для каждого гормона-регулятора существует свой рабочий фактор, который при повышении концентрации в крови вызывает подавление активности регулятора. Выделение кортикотропина должно быть заторможено повышенным уровнем кортизола; гормона роста и пролактина — повышенным уровнем в крови сахара и жирных кислот. И все же одновременно в крови при стрессе определяется высокая концентрация как гормонов-регуляторов, так и рабочих гормонов и энергетических субстратов.

Уже упоминалось, что Ганс Селье, говоря о повышении активности гипофиза, а затем и гипоталамуса при стрессе, не обратил внимания на то обстоятельство, что повышение активности гипоталамо-гипофизарного комплекса не может существовать сколько-нибудь длительно, если не произойдет повышение порога чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию периферических сигналов.

Физиологическое значение механизма повышения гипоталамического порога очень велико. При его отсутствии стрессорная приспособительная реакция была бы всегда кратковременной, она длилась бы столько, сколько необходимо для того, чтобы сработал механизм отрицательной обратной связи и система пришла бы в равно-

весие. Этого, как мы знаем, не происходит. Значит, при стрессе действительно имеет место повышение гипоталамического порога.

Этим можно объяснить многое во взаимоотношениях между стрессом и болезнями. Стресс вызывает обменные сдвиги, сходные с теми, которые наблюдаются при старении. Концентрация в крови сахара, жирных кислот, гормона роста возрастает. Это означает, что произошло повышение гипоталамического порога в системе энергетического гомеостата; высокий уровень в крови гормона коры надпочечников и кортикотропина при стрессе показывает, что повышение гипоталамического порога происходит и в адапционном гомеостате.

Иными словами, то, что высшие организмы наделены высокой способностью защиты от стрессоров, обусловлено появлением в процессе эволюции живой природы сложных гомеостатических систем, венцом которых являются гипоталамические системы. Создать необходимые отклонения для организации защиты возможно только за счет повышения гипоталамического порога — за счет нарушения гомеостаза, т. е. за счет болезни гомеостаза. Тем самым, защищаясь от внешних причин смерти, организм делает это ценой болезней адаптации. Вот таким образом невзгоды и печали уменьшают дни жизни.

Остается еще добавить, что само повышение гипоталамического порога при стрессе вызывается следующим образом. Когда кошка и собака замечают друг друга, сигналы, оценивающие это событие, из центральной нервной системы устремляясь в лимбическую систему и в гипоталамус, активизируют его деятельность. Но любая деятельность в системе нервных клеток связана с расщеплением посредников — медиаторов нервного импульса. Вся вегетативная система подразделена, как мы помним, на два взаимно уравновешивающихся, антагонистических отдела — симпатическую и парасимпатическую нервную систему. В соответствии с этим имеются две группы нейромедиаторов-посредников. Их условно можно назвать *С*-медиаторы — для симпатических импульсов и *П*-медиаторы — для парасимпатических.

К группе *С*-медиаторов относятся дофамин и норадреналин — вещества, структурно очень близкие к стрессорному гормону тревоги — адреналину. Группа *П*-медиаторов включает серотонин и близкие к нему соединения (индоламины). *С*- и *П*-медиаторы синтезируются из ами-

нокислот, соответственно тирозина и триптофана. Снижение концентрации в гипоталамусе *C*- и *P*-медиаторов при стрессе из-за их повышенного расхода и вызывает повышение гипоталамического порога. Если такое снижение слишком выражено, возникает психическая депрессия.

Многие знают, как после чрезмерного эмоционального возбуждения на какой-то период может прийти апатия. Это признак истощения запасов нейромедиаторов, предупреждение, что необходим покой для периода восстановления. Действительно, с той или иной скоростью, в значительной степени зависящей от врожденной силы нервной системы, т. е. от ее генетических особенностей, а также и от особенностей обмена веществ, происходит и нормализация содержания в гипоталамусе медиаторов. Тем самым восстанавливается гипоталамический порог чувствительности, и система саморегуляции вновь начинает работать правильно, обеспечивая постоянство внутренней среды организма. Буря, пронесшаяся вместе со стрессом, затихает; прошлое забыто или почти забыто, если во время стресса не произошло серьезных нарушений в деятельности организма.

В этом умиротворении после бури отличие стресса от всего того, что связано с процессом старения, когда постепенно, но с неотвратимостью развивается ряд патологических процессов, причем и без неперемного участия внешних факторов. Рассмотрим поэтому в следующих главах, почему столь совершенные гомеостатические системы высших организмов, которые могут самостоятельно противодействовать сильным стрессорным воздействиям и относительно быстро восстанавливать равновесие в организме, не могут поддерживать стабильность гомеостаза в процессе старения. Конечно, вполне логично предположить, что гомеостатические системы просто «выходят из строя» по мере течения времени, например вследствие накопления в них дефектов и поломок, в частности, под влиянием различных внешних и внутренних повреждающих факторов. Подобные взгляды будут рассмотрены специально в разделе, посвященном старению (гл. 11). В следующей же главе будут приведены доводы в пользу совсем иной точки зрения, а именно в пользу того, что нарушения гомеостаза являются необходимым элементом развития организма, а после его окончания становятся ключевым элементом старения.

ГЛАВА 3

Закон отклонения гомеостаза

Если стабильность внутренней среды — обязательное условие жизни организма, то неизменным условием развития организма является запрограммированное нарушение стабильности. Соответственно наряду с законом постоянства внутренней среды существует закон отклонения гомеостаза.



Живой организм находится в очень тесных взаимоотношениях с внешним миром. Наличие или отсутствие пищи, физические условия среды, степень ее загрязнения — вот те главные факторы, с которыми неразрывно связана жизнедеятельность организма.

Вместе с тем любой организм может существовать лишь при условии, если состав его тела поддерживается в определенных, обычно довольно узких пределах. Это положение великий французский физиолог Клод Бернар более 100 лет назад сформулировал следующим образом: постоянство внутренней среды является необходимым условием жизни организма.

Закон постоянства внутренней среды организма — фундаментальный закон биологии. Я бы даже обозначил его как Первый фундаментальный биологический закон, хотя порядковый номер в данном случае мало что говорит: все фундаментальные законы характеризуются тем, что ни один из них не может быть нарушен. Рассмотрим следующий пример.

Теоретически некоторые простейшие одноклеточные организмы бессмертны, так как после каждого деления подобного существа возникают два полностью одинаковых дочерних потомка, обладающие всеми свойствами исходного организма. В благоприятных условиях процесс последовательных делений может продолжаться неограниченно. Классический пример: деление одноклеточного организма — парамеции — в течение 8400 поко-

лений. В данном случае не имеет значения, что в действительности лишь экземпляры некоторых простейших создают поколения, способные делиться вегетативно (без полового размножения) неопределенно долго. Если бы эта способность наблюдалась только у одного вида простейших или даже у одной ветви, то и тогда это было бы основанием для утверждения, что теоретически существует жизнь без внутренних причин смерти при наличии определенных благоприятных условий внешней среды.

И все же одноклеточные организмы погибают. Действительно, давно подсчитано, что если бы не происходило гибели одноклеточных, то потомки одной инфузории довольно скоро заняли бы объем, превышающий объем земного шара.

У одноклеточных организмов уже в силу недостаточной сложности их строения гомеостатические механизмы не могут быть совершенными. Поэтому-то смерть от внешних причин встала непреодолимым препятствием на пути к теоретически вечной жизни одноклеточных.

В процессе эволюционного превращения одноклеточных организмов в многоклеточные в конце концов развились механизмы, обеспечивающие поддержание постоянства внутренней среды путем специализации органов тела с их специализированными функциями.

Вместе с тем это привело к непримиримому противоречию между потребностями развития и необходимостью стабильности, противоречию, породившему, с моей точки зрения, в процессе эволюции регуляторный тип смерти от внутренних причин (подробнее см. гл. 11).

Действительно, в каждый данный момент развития и роста многоклеточного организма должен соблюдаться закон постоянства внутренней среды, охраняемый системами гомеостаза. В то же время совершенно очевидно, что сами гомеостатические системы должны увеличивать свою мощность по мере развития, для того чтобы их деятельность могла обеспечивать потребности роста организма. Иными словами, развитие и рост организма были бы неосуществимы, если бы одновременно не увеличивалась и мощность гомеостатических систем. В определенном отношении увеличение мощности гомеостатических систем и есть развитие. Таким образом, если жизнь возможна только при соблюдении стабиль-

ности внутренней среды, то развитие и рост не могут осуществляться без нарушения закона стабильности.

Это положение можно выразить также следующим образом: у высших организмов необходимо совместить одновременно и в одном покое и движении — покой внутренней среды, обеспечивающий устойчивость организма, и движение, дающее развитие.

Можно предположить, что такое совмещение полностью противоположных требований осуществляется за счет саморазвития гомеостатических систем. Иначе говоря, системы, обеспечивающие стабильность, все время должны сами развиваться, увеличивая свою мощность; только в этом случае может быть обеспечено сохранение регуляции в движущейся системе.

Но каким же образом может быть обеспечено необходимое для развития нарушение гомеостаза, если он охраняется законом постоянства внутренней среды? Как можно видеть из приводимых ниже примеров, нарушение гомеостаза достигается, вероятно, у всех представителей класса млекопитающих одним и тем же способом, хотя механизмы нарушения гомеостаза различны в период внутриутробного и послеплодного развития организма.

В период беременности у женщины происходят многочисленные изменения в деятельности организма: увеличивается содержание жира, особенно во второй половине беременности; можно заметить также увеличение размеров носа или подбородка за счет набухания мягких тканей лица. Параллельно в крови повышается концентрация сахара и холестерина. Уровень сахара иногда становится столь значительным, что врачи определяют такое состояние как «диабет беременных». Иными словами, у женщины во время беременности происходит нарушение закона постоянства внутренней среды и как бы развиваются определенные болезни.

Справедлив вопрос: разве может столь жизненно необходимое явление, как беременность, сопровождаться болезнями, особенно если принимать во внимание, что в процессе эволюции вредные свойства давно были бы устранены естественным отбором? Логично предположить, что если этого не произошло, значит, нарушения гомеостаза в период беременности крайне необходимы. Рассмотрим, чему могут служить эти нарушения.

В организме имеются два источника энергии — глю-

коза и жирные кислоты. Эти виды топлива в здоровом организме используются поочередно. Например, ночью, когда пища не поступает, основное топливо — жирные кислоты. Но использование жирных кислот снижает использование мышечной тканью глюкозы, что служит сохранению ее запасов в период ночного голодания. Благодаря этому глюкоза может расходоваться для обеспечения энергией клеток нервной системы. Кроме того, сбереженная от расходования в организме беременной женщины глюкоза поступает к плоду, для которого она является, по существу, единственным энергетическим материалом. Наконец, из жирных кислот и продуктов обмена глюкозы в печени и в жировой ткани организма матери синтезируется жир, вследствие чего и развивается ожирение, характерное для беременности.

Когда количество жира в организме возрастает, из жировых депо начинают как бы просачиваться в кровь жирные кислоты. Поэтому при увеличении концентрации жирных кислот, которые тормозят использование тканями глюкозы, концентрация глюкозы в крови после еды еще более увеличивается. Возникает явление, которое свойственно сахарному диабету. В этот период главным энергетическим материалом в организме беременной женщины становятся жирные кислоты. Но жирные кислоты лишь в ограниченном количестве могут поступать через плацентарный барьер, что предохраняет клетки плода от возможного токсического влияния, связанного с интенсивным использованием жирных кислот. Вместе с тем в материнском организме из продуктов сгорания жирных кислот в повышенном количестве образуется холестерин, который является обязательным структурным элементом каждой клетки.

Холестерин входит в каркас оболочки клетки — клеточную мембрану. Большинство видов клеток не может самостоятельно синтезировать столько холестерина, сколько нужно для построения оболочки, и они получают холестерин из печени. Мощность же печени плода еще мала, она не обеспечивает потребности быстро увеличивающейся клеточной массы. Значит, холестерин должен поступать из материнского организма. Но и этот источник холестеринового сырья весьма ограничен. Ведь выполнение закона постоянства внутренней среды в том и состоит, что организм защищен как от недостатка, так и избытка чего-либо. Вот почему для обеспечения хо-

лестеринном потребностей развития плода закон постоянства должен быть нарушен.

Существенной особенностью этого нарушения является то, что механизм, изменяющий гомеостаз, располагается во временно существующем органе — плаценте. В период беременности плацента вырабатывает ряд гормонов, и в частности плацентарный гормон роста, который уменьшает сгорание глюкозы в материнском организме. Кроме того, плацента, не являясь постоянной частью нейроэндокринной системы, не включена в систему саморегуляции, ограничивающей активность любой другой эндокринной железы кибернетическим механизмом отрицательной обратной связи. Поэтому продукция плацентарных гормонов увеличивается практически до конца беременности параллельно увеличению размеров плаценты. Так в течение всей беременности поддерживается нарушение гомеостаза. Однако изменения гомеостаза, свойственные периоду беременности, являются временными — плацента вместе с родами заканчивает свое существование. Ликвидируются и сдвиги в обмене веществ, способствовавшие формированию болезней.

В свете изложенного можно понять, чему действительно служат эти нарушения обмена, в крайних вариантах проявляющиеся «сахарным диабетом» беременных, т. е. по существу «запланированной» болезнью. Все эти изменения необходимы для материального обеспечения программы развития плода. Эта биологическая задача может быть выполнена только за счет нарушения гомеостаза. В этом контексте ясно, что диабет беременных является побочным продуктом деятельности тех механизмов, которые необходимы для выполнения основной задачи — задачи воспроизведения вида.

Описанные изменения не ограничиваются лишь классом млекопитающих. Особенно ярко они проявляются у некоторых далеких от млекопитающих видов, в частности у тихоокеанской горбуши. Эта рыба после своего развития из оплодотворенных икринок в устье дальневосточных рек в течение четырех-пяти лет живет в Тихом океане. В этот период происходит созревание и увеличение размера ее тела, накапливается жир. Но вот приближается период размножения, и горбуша начинает свой длинный путь, иногда в тысячи километров, к устью той реки, в которой она появилась на свет. С самого начала этого пути рыба в качестве источника энергии

использует главным образом печеночные резервы жира. Запас жиров снижается, но растет концентрация в крови холестерина, который синтезируется из жира. И в течение одного-двух месяцев рыба «стареет». У нее изгибаются челюсти, западают глаза, истончается кожа. В организме горбуши происходят очень глубокие сдвиги — появляются признаки, свойственные сахарному диабету и атеросклерозу, снижается устойчивость к инфекции. Наконец, горбуши-самки откладывают икру, которая осеменяется мужскими особями горбуш. Через одну-две недели рыбы-родители погибают. Причиной смерти являются множественные инфаркты сердца, мозга, легких, почек. Это понятно: концентрация холестерина в крови у горбуши в период нереста увеличивается до 1000 мг%, то есть примерно в 10 раз. При этом гибнет каждая горбуша, и ни одна рыба этого вида уже никогда после нереста не возвращается в океан.

Механизм гибели горбуши — это типичный пример смерти от внутренних причин, причем пример, создающий впечатление о существовании запрограммированной смерти. Жизнь рыбы как бы заканчивается в соответствии с программой, хранящейся в генах, — будто в них записан сигнал «стоп».

Но вдумаясь: признавая справедливость этого вывода, мы тем самым должны были бы признать, что у природы имеется цель и что этой целью является смерть индивидуума после окончания воспроизведения. Между тем можно утверждать вполне определенно: у природы нет и не может быть такой цели (см. гл. II).

Как же могут быть совмещены эти друг друга исключаящие положения? То, что действительно зафиксировано в генетическом коде организма, — это воспроизведение себе подобных. Этот процесс должен быть материально обеспечен. У горбуши, вероятно в силу ряда условий обитания, большинство половых клеток погибает после нереста, так и не будучи оплодотворенными. Но способность производить большое количество половых клеток смягчает действие этого неблагоприятного для размножения фактора.

В чем смысл накопления жира в печени и в емкости «горба», если горбуше суждено в ближайшее время после нереста погибнуть? В том, что из жира образуется холестерин, а каждая половая клетка содержит много холестерина. Этот холестерин является материалом для

построения оболочек (мембран) клеток, которые после оплодотворения должны начать развиваться в сложный организм. Но одновременно повышение содержания холестерина в крови вызывает у горбуши поражение сосудов и в конечном итоге приводит организм к гибели. Таким образом, по существу, избыток холестерина в крови служит обеспечению процесса размножения, а гибель горбуши является лишь побочным следствием, вызванным нарушением постоянства внутренней среды организма.

Пример гибели горбуши с этой точки зрения частный пример гибели вследствие нарушений в системе саморегуляции. Частное значение этого примера определяется тем, что изменение системы саморегуляции, создающее в конечном итоге повышенную выработку холестерина, вызывается сигналами, идущими от половых желез, т. е. механизм смерти остро включается в соответствии с потребностями программы размножения. Но и включение половой функции осуществляется за счет усиления работы системы саморегуляции, что, с одной стороны, обеспечивает потребности размножения, а с другой — становится орудием, вызывающим гибель организма от внутренней причины. Таким образом, смерть от внутренних причин, присущая высокоорганизованным живым системам, — это результат взаимодействия между механизмами развития и стабилизации, охраняемой законом сохранения гомеостаза.

Но если отклонение гомеостаза — действительно необходимое условие развития и роста организма, то каким образом обеспечивается такое отклонение у млекопитающих, в частности у человека, в процессе развития и роста ребенка после его рождения?

В ранние периоды жизни здоровые дети обычно производят впечатление «толстячков». Многие скульптуры древних ваятелей и картины художников увековечили эту особенность: дети в их изображении обладают приятной полнотой. Это и есть проявление все того же положения: для развития необходима дополнительная энергия, которая черпается из жира. В данном случае приятная упитанность ребенка как раз и отражает нарушение закона постоянства внутренней среды. И это не специальная особенность детей человеческих. Вот характерное описание, относящееся к периоду детства у волков.

«За последние недели волчата подросли и теперь размерами, да, пожалуй, и формой, напоминали взрослых сурков. Они так растолстели, что по сравнению с туловищем их лапы казались просто карликовыми, а пушистые серые шубки только усугубляли полноту. Ничто, казалось, не предвещало, что со временем они превратятся в таких же стройных и мощных зверей, как и их родители» (М о у э т Ф. Не кричи — волки. М., 1968).

Да иначе и быть не может. Рост (и плода, и ребенка) связан с появлением новых клеток, а для них нужен, в частности дополнительный холестерин, который, в свою очередь, синтезируется, когда увеличивается использование жира.

Но каким же образом обеспечивается усиление мощности гомеостатической системы, охраняемой законом постоянства внутренней среды?

Изучение этого вопроса приводит к выводу, что закон отклонения гомеостаза распространяется не на все регулируемые функции живого организма, а лишь на три из них. Но эти три функции контролируют три основных свойства живого организма.

Свойством, отличающим живую систему от неживой, является способность живой системы к размножению, приспособлению (адаптации) и регулированию потока энергии (или обмену веществ). Обмен веществ, обеспечивающий поддержание энергетических процессов, — это главное из трех основных свойств живой системы. В конечном итоге живая система — это энергетическая машина, потребляющая топливо — пищу для поддержания своей структуры и деятельности.

В то же время деятельность живой системы в значительной степени подчинена требованиям адаптации — приспособлению к меняющимся условиям внешней и внутренней среды организма. Чем выше способность к адаптации, тем выше жизнеспособность системы. Естественно, что в основе адаптации также лежат энергетические процессы (см. г. 4).

Наконец, способность к размножению — это то свойство живой системы, которое обеспечивает сохранение вида. Процесс размножения также поддерживается деятельностью энергетической системы. Крайний вариант такой поддержки демонстрирует пример, относящийся к механизму естественной гибели горбуши.

Три основных свойства живого находятся в тесном взаимодействии. Но их объединяет еще требование, предъявляемое развитием организма. Увеличение размеров тела, усиление защитных функций и созревание способности к размножению достаточно наглядно характеризуют увеличение мощности энергетической, адаптационной и половой (репродуктивной) систем по мере развития организма.

Три свойства живого нуждаются в структурной организации, т. е. наличии определенного механизма, который позволял бы им проявляться в организме. Соответственно в каждом сложном организме существуют энергетическая, адаптационная и репродуктивная системы, которые можно обозначить как энергетический, адаптационный и репродуктивный гомеостат.

Термин «гомеостат» не только по звучанию, но в известной мере и по содержанию близок к слову «термостат». Подобно тому, как это имеет место в термостате, предназначенном для поддержания определенной температуры, в энергетическом, адаптационном и репродуктивном гомеостате существует также механизм, которым регулируется соответствующее свойство, или функция. Но регулирование это особое.

Если деятельность классических кибернетических систем обычно направлена на поддержание постоянства в контролируемой системе, то в энергетическом, адаптационном и репродуктивном гомеостате происходит саморазвитие, увеличивающее мощность этих систем в соответствии с потребностями развития организма. Поэтому саморазвивающиеся гомеостатические системы правильнее было бы назвать динамо-кибернетическими.

Чтобы сохранить, например, стабильность температуры в той или иной системе, чувствительность регулятора к изменению температуры должна сохраняться постоянной. Действительно, в термостате как только температура достигает своего заданного предела, происходит необходимое воздействие на регулятор, что приводит к выключению системы нагревания.

Но представим себе, что чувствительность регулятора к температуре с течением времени будет постепенно снижаться. Это неизбежно приведет к нагреванию термостата до более высокой температуры, пока не произойдет необходимого воздействия на регулятор, выключающий тепловой элемент. Если понижение чувствитель-

ности регулятора пусть медленно, но неуклонно будет продолжаться, то термостат будет все больше и больше разогреваться. Иными словами, количество тепла, производимое термостатом, или его мощность, будет возрастать.

Итак, отличие в принципе регуляции между классическими кибернетическими системами и динамо-кибернетическими и заключается в том, что в последних чувствительность регулятора изменяется. Это при сохранении механизма кибернетической регуляции приводит, однако, в конечном итоге к нарушению стабильности, т. е. к отклонению гомеостаза.

Такая ситуация изменения «точки отсчета» чувствительности гипоталамуса, контролирующего три основные истины гомеостаза, действительно имеет место. Особенно четко это прослеживается в механизме возрастного включения репродуктивной функции (гл. 5).

Таким образом, наряду с механизмом, который направлен на поддержание равновесия и постоянства (гомеостаза) в каждый данный момент, существует механизм, обеспечивающий нарушение гомеостаза во времени и тем самым осуществляющий выполнение программы развития организма. И если стабильность внутренней среды организма — закон существования организма, то запрограммированное нарушение гомеостаза — закон развития организма. Поэтому с законом постоянства внутренней среды сосуществует закон отклонения гомеостаза.

Скептический читатель может, однако, задать вопрос: что же, собственно, нового в этом законе? Ведь и без этого ясно, что в силу самого наличия генетической программы развития должен существовать и конкретный механизм, обеспечивающий это развитие. Но на такой, казалось бы, простой вопрос можно дать ответ, основываясь именно на сформулированном мною законе отклонения гомеостаза и, что не менее важно, на гипоталамическом механизме выполнения этого закона.

Если бы существовал лишь закон постоянства внутренней среды, необходимо было бы множество исключений, запрещающих действие этого закона во всех тех условиях, когда осуществляется развитие организма, ибо развитие, как мы только что выяснили, всегда связано с нарушением равновесия и стабильности. Иными словами, закон постоянства внутренней среды без своего антипода — закона отклонения гомеостаза — должен был бы

запрещать развитие. Следовательно, фундаментальный закон постоянства внутренней среды может существовать только в диалектическом единстве со своей противоположностью — законом отклонения гомеостаза.

Но и это еще не все. Для того чтобы оба противоположных закона могли сосуществовать, обеспечивая, с одной стороны, стабильность в каждый данный момент, а с другой — развитие во времени, необходимо, чтобы оба закона выполнялись по аналогичным правилам (механизмам). Это условие может быть удовлетворено только на объединяющем интегральном уровне гипоталамуса, в котором сходятся пути трех главных гомеостатических систем.

В отношении того, как технически совмещены эти две противоположные функции, можно предположить следующее. Хотя деятельность всего гипоталамуса направлена на выполнение закона постоянства внутренней среды, та часть этой деятельности, которая одновременно служит противоположному закону — закону отклонения гомеостаза, как бы выделена особо, образуя гипоталамо-гипофизарный комплекс. Мы уже говорили, что три основных свойства живого организма — способность регулировать поток энергии, адаптацию и размножение — обязательно должны усиливаться при осуществлении развития и роста организма. Таким образом, выполняется закон отклонения гомеостаза. Но такое увеличение мощности вряд ли осуществимо только в результате изменений в самом гипоталамусе. Гипоталамус построен из нервных клеток, которые утрачивают способность к делению в зрелом организме.

Другое дело — передняя доля гипофиза, входящая в гипоталамо-гипофизарный комплекс. Эта часть гипофиза построена из железистой ткани, для которой характерна способность увеличивать как рабочий объем каждой своей клетки, так и число клеток. Поэтому мощность системы легко может возрасть (за счет деятельности гипофиза), и вместе с тем в ней может сохраняться способность к точному регулированию в соответствии с сигналами, исходящими из нервных клеток гипоталамуса. В силу этого гипоталамо-гипофизарный комплекс является «материальной базой» особого типа регулирования, свойственного динамо-кибернетическим системам энергетического, адаптационного и репродуктивного гомеостата.

Но ведь самой гипоталамо-гипофизарной структуры недостаточно, чтобы обеспечить увеличение мощности этих трех гомеостатов. Ясно, что был необходим необычный способ изменения регуляции, при котором кибернетический принцип, свойственный всем системам управления, трансформировался бы в динамо-кибернетический, соответствующий закону отклонения гомеостаза.

Данный принцип и лежит в основе развития организма. Таким образом, в гипоталамусе реализуются одновременно и закон постоянства внутренней среды, и закон отклонения гомеостаза.

Но есть еще одно свойство гипоталамуса (как части нервной системы), которое обеспечивает выполнение закона отклонения гомеостаза.

Каждая нервная клетка является миниатюрной эндокринной железой: она производит вещества, которые в принципе ничем не отличаются от типичных гормонов. Применительно к нервной системе эти вещества обозначаются как посредники, или передатчики — нейромедиаторы.

Дело в том, что нервные клетки, строго говоря, не образуют непрерывную сеть, по которой двигался бы электрический импульс — сигнал. От тела каждой нервной клетки отходят проводящие отростки, расположенные близко к мембране соседней нервной клетки. В пространство, или щель (синаптическую щель), между нервными клетками из отростка выделяются вещества-посредники, которые, подобно гормонам, действуют на рецепторы мембраны соседней нервной клетки, стимулируя или, наоборот, тормозя ее деятельность. А каждая гипоталамическая клетка, кроме того, имеет на своей мембране рецепторы-антенны для прикрепления рабочих гормонов эндокринных желез. Эти гормоны действуют на гипоталамус по механизму обратной связи, стимулируя или тормозя деятельность гипоталамических клеток.

Каждая из трех основных гомеостатических систем имеет в гипоталамусе свои представительства — ядра, или центры. В клетках этих центров производятся специальные гипоталамические гормоны, которые контролируют продукцию каждого гормона передней доли гипофиза. В свою очередь, на нервные клетки, образующие эти центры, оказывают действие как гипофизарные гормоны, так и гормоны периферических эндокринных желез, т. е. рабочие гормоны.

Строение гипоталамуса обеспечивает широкие возможности для изменения порога чувствительности этого регулятора. Действительно, наиболее простым способом изменения порога чувствительности к рабочим гормонам является изменение числа антенн-рецепторов на мембранах клеток соответствующего гипоталамического центра, например «полового центра» репродуктивной системы. Если рецепторов станет меньше, то меньшее число молекул рабочего гормона будет взаимодействовать с мембраной нервной клетки, и соответственно чувствительность гипоталамического регулятора снизится. (Уменьшение числа гормональных рецепторов на мембране клетки происходит, если повышается концентрация в крови гормона, родственного этим рецепторам. Таким образом, при чрезмерном увеличении в крови концентрации какого-либо гормона уменьшается число рецепторов, чувствительных к этому гормону, и в результате организм предохраняется от избыточного гормонального воздействия.)

Кроме того, вследствие изменений, происходящих в клеточных (плазматических) мембранах, в частности вследствие накопления в них холестерина, уменьшается способность рецепторов перемещаться, что снижает восприятие гормональных сигналов. Уменьшается также выработка нейромедиаторов. Именно такие явления наблюдаются при нормальном старении.

Таким образом, сопряжение обоих законов на гипоталамическом уровне и сам принцип, которым выполняются оба этих закона, порождают следствие, имеющее решающее значение в биологической жизни каждого индивидуума.

Когда завершается выполнение программы развития организма, закон отклонения гомеостаза не отменяется, а, напротив, продолжает выполняться с той же последовательностью, что и раньше. Поэтому если отклонение гомеостаза вначале служит развитию и росту, то затем оно превращается лишь в силу, нарушающую закон постоянства внутренней среды: в результате постепенно начинают формироваться черты, свойственные нормальному старению и болезням старения. Именно поэтому у высших организмов естественная смерть — смерть регуляторная. У млекопитающих во много раз медленнее происходит то, что остро протекает у горбуши. Изменя-

Сопоставление регуляторных причин смерти у горбуши, крысы и человека

Горбуша (по Б. Векслеру, 1976)	Крыса	Человек
Повышение уровня сахара в крови Повышение жирных кислот в крови Повышение деятельности коры надпочечников	Повышение уровня сахара в крови Повышение жирных кислот в крови Повышение уровня жира и холестерина в крови	Повышение уровня сахара в крови Повышение инсулина в крови Повышение уровня жира (триглицеридов) и холестерина в крови
Атрофия тимуса	Повышение деятельности коры надпочечников (кортикостероидов)	Повышение деятельности коры надпочечников (относительный избыток кортизола)
Ожирение Повышение холестерина в крови (до 1000 мг% во время нереста)	Ожирение Атрофия тимуса со снижением иммунитета	Ожирение Снижение клеточного иммунитета
Смерть от инфаркта миокарда, мозга, почек	Смерть от артериосклероза, опухолей гипофиза, инфекций и рака	Смерть каждые 85 человек из 100 в среднем и пожилом возрасте от: ожирения, сахарного диабета тучных, гиперадаптоза, климакса, атеросклероза, метаболической иммунодепрессии, аутоиммунных болезней, гипертонической болезни, психической депрессии и рака — главных (неинфекционных) болезней

ются лишь формы выражения явлений, но не сами явления.

Исследования, суммированные в табл. 1, показывают, что причины, лежащие в основе гибели таких, например, далеких друг от друга видов, как горбуша, крыса и человек, практически совпадают. Если бы речь шла не о механизме смерти, то следовало бы сказать, что этот механизм — чудо совершенства.

Таким образом, у высших организмов, включая человека, старение непосредственно связано с механизмом развития, а именно: те же самые факторы, которые обеспечивают развитие организма, продолжают действовать и после его завершения, являясь одновременно и причиной, приводящей к старению. Так как механизмы развития реализуются по жесткой генетической программе, то соответственно и признаки нормального старения исключительно единообразны у всех особей каждого вида, включая человека.

Но это отнюдь не означает, что старение запрограммировано. Речь идет в данном случае о трансформации программы развития в механизм старения и сцепленных с ним болезней. Поэтому в естественных условиях из многих сотен известных болезней лишь 8—10 служат причиной смерти каждых 85 человек из 100 в пожилом возрасте.

Но то, что эти болезни возникают обязательно, как бы по определенному плану, начертанному механизмом развития, является источником оптимизма. Действительно, если бы старение и болезни, сцепленные с ним, возникали вследствие действия множества разнообразных и случайных причин, то это крайне затруднило бы поиски противодействия их развитию. Более того, зависимость определенных болезней и от строгого порядка внутренних факторов развития организма, и от многих внешних факторов, сама хаотичность которых как бы опровергает представление о порядке, установленном законом отклонения гомеостаза, не позволяла в течение многих лет увидеть то общее в нарушении гомеостаза, что обуславливает возникновение этих болезней.

Представление о законе отклонения гомеостаза помогает найти порядок в этом хаосе событий жизни и создать новую систему воздействий на главные болез-

ни человека. В частности, особого внимания заслуживает следующее обстоятельство.

Увеличение мощности главных гомеостатов в процессе старения означает, что старение и связанные с ним болезни формируются не за счет снижения, угасания, а, напротив, усиления, перенапряжения деятельности систем, регулирующих энергетические процессы, адаптацию и размножение. Это очень важное положение внешне выглядит прямо-таки неправдоподобным: ведь все мы знаем, что работоспособность, сила, репродуктивная потенция, выносливость организма с возрастом снижаются. Но все это — результат старения. Мы же с вами сейчас говорим о процессе его формирования. Жизнь в процессе старения как бы идет вразнос (как рано или поздно нечто подобное произойдет с термостатом, если его регулятор из-за снижения чувствительности будет все менее и менее сдерживать повышение температуры в системе). *

Например, известно, что сердце с годами слабеет. Но этому результату — ослаблению — предшествует увеличение его размеров, т. е. усиление его мощности. Человек, старея, как бы движется по лестнице, ведущей вверх... Но если все это так, то принципиально изменяются и поиски путей и средств воздействия. В свете новых представлений необходимо нередко не стимулировать, а, напротив, тормозить активность той или иной системы.

В свете представлений о законе отклонения гомеостаза становится и более ясным, почему все происходит именно так, а не иначе. Более того, закон постоянства внутренней среды ограничивает сферу применения закона отклонения гомеостаза тремя главными гомеостатическими системами. Иными словами, все те физиологические характеристики организма, которые охраняются законом постоянства внутренней среды, не

* Положение о несовместимости стабильности и развития можно найти в ряде работ и прежде всего у Э. Бауэра (1935); в образном выражении А. Комфорта (1979) о «дрейфе гомеостаза» или использовании предложенного Уоддингтоном (1957) для определенных генетических понятий термина «гомеорезис». Но из этих работ и высказываний не следовало каких-либо выводов о способе, которым осуществляется отклонение гомеостаза в процессе развития, и о том, каким образом обеспечивается на регуляторном уровне (или принципе) единство механизма развития, старения и болезней старения.

служат для построения закономерных возрастных болезней, не лежат в основе возникновения регуляторного типа болезней, сцепленных со старением. (Отметим в скобках, что представление о законе отклонения гомеостаза отличается от очень интересной идеи Г. Биддера, высказанной в 1932 г., согласно которой «старение можно представить как результат продолжающегося действия регулятора, т. е. механизма прекращения естественного роста сразу после того, как достигаются специфические размеры тела». Для явлений, описываемых законом отклонения гомеостаза, как раз остановка роста не имеет значения, так как действие этого закона простирается на весь онтогенез, причем, как это будет видно из следующих глав, и на системы, не имеющие отношения к обеспечению потребностей роста. Однако в онтогенетической модели период прекращения роста в 20—25 лет используется как удобная «точка отсчета» при определении степени отклонения от идеальной нормы — гл. 13.)

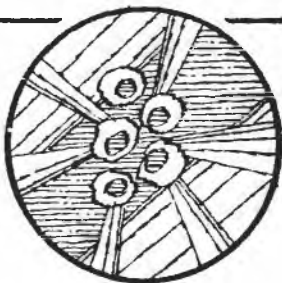
Все это, кроме того, показывает, что без вмешательства в эти биологические закономерности не могут быть полностью устранены основные болезни высших организмов, ибо эти болезни — тяжелая, но вполне приемлемая плата за достигнутое в процессе эволюции совершенство. В это диалектически противоречивое влияние законов стабильности и отклонения гомеостаза должен вмешаться *Homo Sapiens* — Человек Разумный, не только высший продукт живой Природы, но и ее инструмент, который теперь на новом этапе ускоряет, изменяет и совершенствует эволюцию живой Природы, а следовательно и самого себя.

Поэтому рассмотрим в следующих трех главах, каким образом возрастные изменения в деятельности трех основных гомеостатических систем — адаптационной, репродуктивной и энергетической — приводят к возникновению трех нормальных болезней — гипердаптоза, климакса и ожирения, т. е. болезней, которые с той или иной скоростью развиваются всегда в результате закономерного отклонения гомеостаза, связанного с осуществлением программы развития организма.

ГЛАВА 4

Нормальная болезнь адаптационного гомеостата—гиперадаптоз

Старая, человек начинает жить как бы в состоянии хронического стресса, и поэтому становится все более и более беззащитным, когда действительный стресс предъявляет свои требования к организму. Время — универсальный стрессор.



Мы уже рассмотрели в специальной главе, как под влиянием внешних неблагоприятных воздействий — стрессоров происходит нарушение гомеостаза, и вследствие этого происходит развитие определенных болезней, если состояние стресса слишком длительно или его интенсивность очень велика. И вместе с тем защита от действия стрессоров, или, как это явление обычно обозначают, адаптация, приспособление к изменению факторов внешней и внутренней среды, — одно из основных свойств живого организма. Способностью к адаптации обладают и одноклеточные, и сложные высшие организмы, хотя, естественно, проявляется она у них по-разному.

Структура одноклеточных организмов не обеспечивает надежной защиты при значительных изменениях внешней среды. Соответственно у одноклеточных важнейшей формой адаптации является изменчивость. На этом свойстве основано привыкание микроорганизмов к токсическим веществам, в частности к антибиотикам. Если можно так выразиться, одноклеточные, не наделенные такой же степенью индивидуальности, как высшие организмы, адаптируются за счет изменения своей индивидуальности или путем изменения свойств всей популяции организмов за счет приобретения новых свойств (например, устойчивости к антибиотику).

Напротив, у высших организмов сохранение индивидуальности обеспечивается специальными защитными механизмами, что соответствует принципу сохранения го-

меостаза. Эти механизмы осуществляют изменения, нужные для защиты, но при этом сохраняется способность организма вновь вернуться к исходному состоянию, когда необходимость в защите отпадает.

Адаптация к повреждающим факторам осуществляется на всех уровнях организма начиная с клеточного. Однако для реализации гомеостатической защитной реакции у высших организмов имеется специализированная адаптационная система, или адаптационный гомеостат. Основными компонентами этой системы являются кора надпочечников, которая вырабатывает гормон защиты — кортизол, гипофиз, который вырабатывает кортикотропин, регулирующий продукцию кортизола, и, наконец, гипоталамус, контролирующий секрецию кортикотропина (рис. 3). Вся эта тройка находится в одной упряжке, повинуюсь приводам механизма обратной связи. Например, если в крови повышается концентрация кортизола, то он по механизму отрицательной обратной связи тормозит активность гипоталамуса, а значит, и продукцию своего регулятора-кортикотропина. В результате продукция кортизола корой надпочечников снижается.

Наличие такой взаимосвязи легко проверить следующим образом. Животному назначается определенное количество кортизола или его производного — дексаметазона. Дексаметазон, тормозя по механизму отрицательной обратной связи выделение кортикотропина, тем самым уменьшает и активность коры надпочечников, контролируемой кортикотропином, т. е. уменьшает продукцию кортизола.

Если всегда использовать одну и ту же дозу тормозящего гормона — дексаметазона, то степень продукции кортизола будет зависеть от порога чувствительности гипоталамуса к действию дексаметазона. Например, у двухмесячных крыс под влиянием дексаметазона уровень кортизола в крови снижается на 51%, а у крыс в возрасте восьми месяцев — только на 11%. Следовательно, дексаметазон у животных старшей группы оказывает менее выраженное тормозящее действие на гипоталамус. Иначе говоря, по мере старения происходит повышение порога чувствительности гипоталамуса к тормозящему влиянию рабочего гормона дексаметазона.

Этот простой опыт удивителен по своей информативности: он демонстрирует сразу механизм и фундаментального закона биологии — закона постоянства внут-

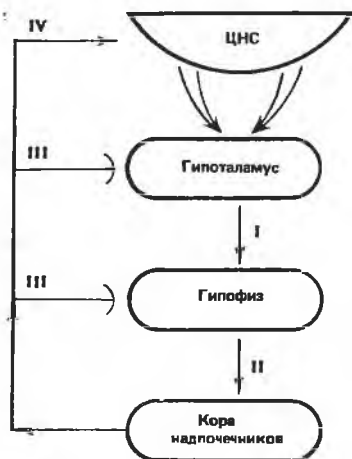


Рис. 3. Схема устройства адаптационного гомеостата;

I — гипоталамический гормон, стимулирующий продукцию кортикотропина;

II — кортикотропин — гипофизарный гормон, стимулирующий продукцию кортизола корой надпочечника;

III — кортизол — гормон коры надпочечников, действующий по механизму отрицательной обратной связи на уровне гипоталамуса и гипофиза;

IV — влияние кортизола на уровне центральной нервной системы (ЦНС).

ренной среды, и его антипода — закона отклонения гомеостаза.

Совершенно такое же явление наблюдается и у человека. Вот пример: у группы лиц, средний возраст которых был 50,5 года, определенная доза дексаметазона снизила уровень кортизола в крови на 33%, а у более молодых людей (средний возраст 35,4 года) — на 47%. Это означает, что с возрастом гипоталамус хуже воспринимает регулирующие сигналы, становится к ним менее чувствительным, что неизбежно приводит к нарушению закона постоянства внутренней среды.

Нарушение этого фундаментального закона биологий — это отклонение от нормы или болезнь, ибо стабильность среды есть главное условие сохранения «качества жизни» и самой жизни индивидуума. По мере старения в адаптационном гомеостате постоянно происходит то, что остро возникает в период стресса в условиях, когда организация защиты от повреждающего агента (стрессора) требует повышения работоспособности организма. В организации антистрессорной защиты фундаментальную роль играет ее материальное обеспечение, или снабжение энергетическими веществами — глюкозой и жирными кислотами, а также повышение концентрации в крови гормона защиты — кортизола (гл.2).

Но повышение в крови уровня кортизола в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи

должно привести к подавлению его продукции. Однако если имеет место повышение гипоталамического порога чувствительности к тормозящим сигналам, то механизм отрицательной обратной связи срабатывает с запозданием или вообще оказывается недостаточно эффективным. Поэтому в процессе нормального старения вследствие нарушения регуляции гормоны адаптации оказывают на организм нежелательное влияние.

Так, например, если приглядеться внимательно, нередко можно видеть, что у еще сильного мужчины лет 45—50 ноги тоньше, чем это должно соответствовать его торсу, а лицо имеет значительно более округлые очертания, чем это свойственно юношам, быть может, менее физически крепким. Эти изменения — признаки избыточного влияния кортизола на организм.

По существу, возрастной процесс повышения гипоталамического порога создает «нормальную болезнь» регуляции в адаптационном гомеостазе, болезнь, которую можно обозначить термином «гиперадаптоз». Действительно, гиперадаптоз — болезнь, ибо избыточность стрессорной реакции приводит к уменьшению жизнеспособности организма. Но гиперадаптоз — «нормальная болезнь», так как возникает всегда в процессе старения организма, а не под влиянием внешних причин или случайных поломок регулятора.

В чем же заключается отличие гиперадаптоза от болезни адаптации?

Известно, что адаптационный гомеостат, помогая организму выдерживать натиск факторов внешней среды, сам претерпевает изменения под влиянием стрессорных факторов. С этими изменениями и связаны болезни адаптации, т. е. болезни, которые развиваются в процессе осуществления механизма защиты. Гиперадаптоз же развивается в силу внутренних причин, изменяющих систему регуляции в адаптационном гомеостазе.

Именно гипоталамические сдвиги, свойственные нормальному старению, делают адаптационную систему все хуже регулируемой, все более инертной. Гипоталамический регулятор не только утрачивает способность «чутко» прислушиваться к изменениям внешней и внутренней среды, но отчасти начинает жить как бы своей обособленной жизнью, постепенно сам создавая нарушения в адаптационной системе. Пожалуй, в известном

смысле лучше вообще не зависеть от главного регулятора, чем иметь регулятор, плохо работающий.

Поэтому гипердаптоз возникает и в самой благоприятной обстановке — лишь под влиянием фактора времени. Но гипердаптоз — это не только «нормальная болезнь старения», вносящая в жизнь организма черты хронического стресса. Когда возникает реальная стрес-

Таблица 2

Уровень II-оксикортикостероидов (нмоль/л) в зависимости от чувствительности к дексаметазону у больных раком желудка во время оперативного вмешательства

Период взятия крови	I — дексаметазон-чувствительные	II — дексаметазон-резистентные
До операции	395 ± 36,7	450 ± 35,6
Конец операции	775 ± 72,3	903 ± 1,7
После операции:		
1 сутки	428 ± 45,5	508 ± 64,3
9 сутки	400 ± 46,1	527 ± 42,5

сорная ситуация, то разрегулированная адаптационная система дольше, чем это необходимо, не приходит в равновесие, и ее ответ на стресс в целом становится избыточным.

Это положение наглядно иллюстрируется данными, относящимися к величине стрессорной реакции, вызванной хирургической операцией (табл. 2). У больных, у которых в коротком дексаметазоновом тесте до оперативного вмешательства определялось снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы (группа II), уровень кортизола в крови повышается до более высоких значений, чем у больных с нормальной чувствительностью к дексаметазону. Вместе с тем именно избыточная антистрессорная защита сочеталась с большим числом различного типа осложнений в первые два месяца после операции (соответственно 13% и 39%).

Но по мере старения у все большего числа людей возникают регуляторные нарушения в адаптационной системе. Поэтому организм платит за свою защиту в старости больше, чем в молодые годы. Так само старение заставляет человека жить и вне стрессорной ситуа-

ции как бы в постоянном хроническом стрессе. Буря обменных сдвигов, возникающих в процессе старения, вначале, правда, не столь интенсивна, как при стрессе, но ведь эта буря не стихает, постепенно разрушая фундамент здоровья — постоянство внутренней среды.

Гиперадаптоз и является одной из причин того, что человек в старости может существовать в более узком диапазоне изменений внутренней и внешней среды. В пожилом возрасте нередко незначительные причины — волнения, физическое перенапряжение, расстройство пищеварения, даже легкая простуда — могут вызвать внезапную, как бы почти беспричинную смерть — смерть от старости, как чаще всего говорят.

Однако, хотя приведенное утверждение стало общепринятым и в геронтологии, оно уязвимо во многих отношениях. Прежде всего снижение способности к приспособлению (а именно об этом свидетельствует гибель от незначительных по силе факторов) есть, по существу, также следствие болезни — гиперадаптоза и того накопления повреждений в различных органах и системах, которые сопровождают гиперадаптоз и родственные ему возрастные процессы.

Никто не умирает от старости — и в старости человек умирает от болезней, хотя в некоторых случаях это положение не является самоочевидным. Ведь гиперадаптоз — это не обычная болезнь. Она развивается у всех, не вызывается видимыми причинами и поэтому кажется несуществующей.

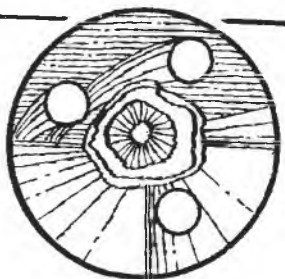
Так живой организм всегда платит за адаптацию к внешним воздействиям ускорением старения. Затем нарушение адаптации, возникающее в процессе нормального старения, вносит эту плату уже вне всякого призыва к защите, по существу, вопреки организму. То, что послужило приспособлению, в конце концов лишает организм возможности не только приспособиться к самым умеренным требованиям, предъявляемым жизнью, но и в силу действия внутренних факторов влечет за собой болезнь — гиперадаптоз.

Но что это за факторы, которые столь существенно изменяют реакции организма? В наиболее общей форме можно сказать, что это именно те силы, которые служат развитию организма. Что дело обстоит именно так, станет видно из следующей главы.

ГЛАВА 5

Нормальная болезнь репродуктивной системы — климакс

Климакс — одновременно и норма, и болезнь: норма потому, что климакс в женском организме явление закономерное, а болезнь потому, что это стойкое нарушение регуляции, приводящее в конечном итоге к снижению жизнеспособности организма.



Как и во всех системах, контролируемых гипоталамусом, в репродуктивной системе можно выделить три структурных этажа: гипоталамус — гипофиз — половые железы.

В гипоталамическом половом центре вырабатывается гормон, стимулирующий выделение гипофизом гонадотропных гормонов — регуляторов половых желез. В свою очередь, гонадотропины стимулируют продукцию половыми железами половых гормонов и созревание половых клеток. Взаимоотношения в этой трехкомпонентной системе контролируются механизмом обратной связи. В частности, женские половые гормоны обладают способностью тормозить активность гипоталамуса, тем самым снижая выделение гонадотропинов — стимуляторов половых желез.

Как читатель уже, наверное, понимает, если бы этот механизм всегда работал по правилам классической кибернетики, то он должен был бы сохранить стабильность системы, но стабильность, исключаящую развитие (подобно тому как исключено повышение температуры сверх нормы в исправно работающем термостате). Но ведь хорошо известно, что применительно к репродуктивной системе такой стабильности как раз и нет. Все высшие животные рождаются неполовозрелыми, и лишь со временем происходит половое созревание.

Каким же образом половое созревание тормозится

до той поры, пока организм не будет подготовлен к размножению?

Рассмотрим модель механизма полового созревания, предложенную еще в 1959 г. двумя исследователями — Б. Донованом и Дж. Бошем.

Непосредственно после рождения гипоталамус у млекопитающих, включая человека, обладает высокой чувствительностью к тормозящему влиянию половых гормонов, которые уже вырабатываются неполовозрелым организмом. Поэтому активность полового центра гипоталамуса подавляется в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи между ним, гипоталамусом, и рабочим органом — половыми железами. В этих условиях гипоталамус не стимулирует продукцию гипофизарных гормонов, контролирующих деятельность половых желез, и вся репродуктивная система находится в состоянии, близком к покою. Такое равновесие должно было бы сохраняться длительно, теоретически в течение всей жизни, если бы чувствительность гипоталамуса к половым гормонам оставалась на одном уровне. Но все дело в том, что чувствительность гипоталамуса к тормозящему влиянию половых гормонов снижается по мере увеличения возраста. Это явление может быть проиллюстрировано следующими экспериментальными данными.

Для того, чтобы у крысят в возрасте одного месяца (т. е. до наступления зрелости) на 50% подавить активность гипоталамуса, необходимо применить в неделю 0,5 мкг полового гормона, тогда как зрелому животному для подавления полового центра гипоталамуса необходимо уже в четыре раза больше этого гормона. Но если повышается порог чувствительности полового центра к подавлению, то гипоталамус будет постепенно освобождаться от тормоза, а это приведет к увеличению его активности и в итоге — к стимуляции развития половых желез. Соответственно будет увеличиваться продукция половых гормонов, что вызовет развитие вторичных половых признаков, и т. д. Следовательно, механизм полового созревания основан на явлении повышения деятельности гипоталамуса, или, точнее, повышения гипоталамического порога чувствительности к действию половых гормонов.

Теперь постараемся понять, почему в механизме по-

лового созревания повышение гипоталамического порога играет ключевую роль. Половое созревание неотделимо от увеличения мощности репродуктивной гомеостатической системы. Но если помнить, что в любой гомеостатической системе имеются регулятор и рабочий орган и что взаимоотношения между ними определяются механизмом обратной связи, то легко представить, что повышение порога чувствительности регулятора (в данном случае гипоталамуса) — единственный способ увеличения мощности системы при сохранении одновременно механизма саморегуляции.

Допустим, что усиление мощности системы происходит другим способом, а именно за счет самостоятельного усиления деятельности рабочего органа — половых желез. В этом случае повышение в крови концентрации половых гормонов в силу механизма отрицательной обратной связи между рабочей железой и ее регулятором прочно бы затормозило активность регулятора — гипоталамуса, т. е. ликвидировало бы саму возможность и регуляции, и развития. Такая ситуация, например, наблюдается, если в половых железах развилась опухоль, продуцирующая гормоны. Опухоль, производящая половые гормоны в избытке, вызывает появление внешних признаков полового созревания, но она не может вызвать истинного полового созревания. Способность к оплодотворению в таких случаях отсутствует из-за стойкого угнетения гипоталамического регулятора высоким уровнем половых гормонов, действующих в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи. Следовательно, допущение, что в созревании репродуктивной системы ведущим фактором может быть усиление активности периферического звена гомеостатической системы, неверно.

Но при возрастании мощности системы, когда ведущим механизмом является повышение порога чувствительности гипоталамического регулятора к половым гормонам, последние не могут стойко затормозить его деятельность. Напротив, эта деятельность постепенно будет усиливаться, и гормоны, стимулирующие активность половых желез, — гонадотропины — будут выделяться во все большем количестве, заставляя тем самым половые железы работать все интенсивнее, пока не произойдет половое созревание.

Возрастная динамика в крови гонадотропинов и эстрадиола у девочек (Дженер и др., 1972)

Возрастной период	Гонадотропины		Эстрадиол (пг/мл)
	ФСГ (нг/мл)	ЛГ (нг/мл)	
P ₁	0,73±0,3	0,8±0,1	7±1
P ₂	1,78±0,5	1,12±0,2	13±2,4
P ₃	2,25±0,5	1,08±0,2	25±4,5
P ₄	2,62±0,4	1,68±0,2	44±12
P ₅	2,53±0,4	2,4±0,6	58±57

Примечание: P₁—P₅ обозначают различные периоды созревания организма, которое в период P₅ заканчивается включением репродуктивной функции.

Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют этот необычный для кибернетической (репродуктивной) системы тип изменений, при котором одновременно увеличивается концентрация в крови центральных гонадотропинов и периферического женского полового гормона — эстрадиола. Вместе с тем благодаря активному состоянию гипоталамического регулятора, постепенно освобождающегося от тормозящего влияния половых гормонов, сохраняется способность репродуктивной системы к циклической функции.

Такой примерно была первоначальная модель механизма полового созревания. Но затем в нее пришлось ввести некоторые изменения исходя из дополнительных сведений о функции полового центра (Дильман В. М., 1974). В новой версии учитывалось, что гипоталамический половой центр в женском организме состоит из тонической и циклической областей. Именно к изменениям, происходящим в процессе развития в тоническом центре, применимы только что приведенные данные. Такого рода изменения обеспечивают половое созревание в мужском и женском организмах.

Но чтобы в женском организме произошло включение репродуктивного цикла, необходимо не только половое созревание, но также особая стимуляция циклического центра. Эта стимуляция осуществляется женскими половыми гормонами следующим образом. Сдвиги,

происходящие в системе, контролируемой тоническим центром, приводят к увеличению продукции женских половых гормонов. Когда их концентрация достигает определенного уровня, женские гормоны, действуя по механизму положительной (т. е. стимулирующей) обратной связи на циклический центр, вызывают серию изменений, приводящих к овуляции — выбросу яйцеклетки из яичника. В итоге создаются необходимые условия для оплодотворения. И женская репродуктивная система начинает функционировать циклически, обеспечивая эту способность в течение многих лет жизни.

Рассмотренная выше модель относится, однако, лишь к периоду полового созревания. Вместе с тем несколько ранее мною была разработана модель возрастного выключения репродуктивной функции*. Поэтому стало возможным объединить оба этих процесса путем предположения, что возрастное выключение репродуктивной функции осуществляется тем же механизмом, которым обеспечивается ее возрастное включение и половое созревание.

Действительно, до сих пор доминирует представление, что возрастное выключение способности к репродукции в женском организме — это явление, связанное или с истощением запаса половых клеток в яичниках, или со снижением чувствительности яичников к своим регуляторам — гонадотропинам, т. е. с изменениями, первично происходящими в самих яичниках. Между тем новое объяснение механизма выключения репродуктивной системы состояло в том, что этот процесс, напротив, обусловлен повышением деятельности гипоталамуса, т. е. регуляторными сдвигами. Попробуем в этом разобраться исходя из предположения, что повышение гипоталамического порога чувствительности до полового созревания происходит в тоническом центре, но затем начинается также и в циклическом центре.

По мере того как происходит повышение порога чувствительности в циклическом центре, необходимо, чтобы в крови соответственно возрастало количество женских половых гормонов. В противном случае их уровень окажется недостаточным для того, чтобы, воздействуя на циклический центр, вызвать овуляцию. (В дальнейшем

* Подробно см.: В. М. Дильман, Эндокринологическая онкология. М., 1974; 1983.

это предположение о наличии возрастного повышения порога чувствительности к действию эстрогенов в системе циклического центра было подтверждено в ряде исследований — Бабичев В. Н., 1981; К. Лу и др., 1977).

В свою очередь само усиление продукции половых гормонов обеспечивается за счет того, что по мере увеличения возраста в тоническом центре продолжаются изменения, которые ранее были необходимы для полового созревания.

Косвенно об этом можно судить на основании данных о возрастном увеличении выделения гонадотропинов — гипофизарных гормонов, контролирующих деятельность своей рабочей железы — яичников. Так, между 25-ю и 35-ю годами выделение суммарных гонадотропинов у женщин увеличивается в 3 раза. Между тем в возрасте 25 лет система репродукции уже полностью включена, и уровень гормонов-регуляторов достигает своего оптимального значения. Следовательно, трехкратное увеличение этого уровня не диктуется требованиями процесса развития и полового созревания.

Иными словами, репродуктивная система продолжает увеличивать свою мощность и после достижения своей зрелости*. Однако теоретически очевидно, что продолжающееся в процессе старения повышение гипоталамического порога в циклическом центре в каком-то возрасте все же должно вызвать нарушение в работе системы и тем самым привести к выключению репродуктивной функции. Это выключение происходит тогда, когда содержание женских половых гормонов оказывается ниже того критического уровня, которым осуществляется механизм овуляции. Таким образом, возраст наступления климакса определяется, с одной стороны, скоростью, с которой по мере старения происходит повышение гипоталамического порога в циклическом центре, а с другой — величиной компенсаторной реакции яичников, т. е. пределом их способности к усилению продукции женских половых гормонов под влиянием возрастного повышения содержания в крови гонадотропинов.

* Здесь дано схематическое изложение этого вопроса. О прямых исследованиях, показавших наличие возрастного повышения порога чувствительности в системе тонического центра, см.: В. М. Дильман. Эндокринологическая онкология. М., Медицина, 1983.

Поэтому климакс и менопауза будут наступать тем позже, чем более выражена компенсация, т. е. чем больше яичники вырабатывают женских гормонов, способствуя тем самым преодолению тенденции к размыканию механизма саморегуляции в репродуктивном гомеостате. Следовательно, повышение уровня половых гормонов — это компенсаторный процесс, создаваемый повышением гипоталамического порога чувствительности в тоническом центре, но направленный на преодоление возрастного повышения гипоталамического порога в циклическом центре.

Суммируя все сказанное, можно заключить, что повышение гипоталамического порога в системе репродуктивного гомеостата вначале обеспечивает возрастное включение, а затем возрастное выключение репродуктивной функции.

Положение о регуляторной природе последнего явления подтверждено следующим тонким экспериментом. Исследователи произвели кастрацию крыс двух возрастных групп — молодой и старой. Затем яичники от молодых животных пересаживались в организм старых животных. Если возрастное выключение деятельности яичников зависело бы от старения собственных яичников, то такая операция могла бы привести к восстановлению их деятельности. Однако в организме старых животных молодые яичники не начинали функционировать. Но зато когда яичники, взятые от старых крыс, были пересажены молодым животным, деятельность этих яичников восстановилась.

Иными словами, гипоталамус навязывает яичникам свой темп старения. Действительно, расчеты показывают, что за весь репродуктивный период у женщин расходуется около 2500 фолликулов, содержащих яйцеклетку. Между тем в обоих яичниках имеются зачатки примерно 500 000 фолликулов, т. е. в 200 раз больше, чем используется за всю жизнь. Разумеется, у человека и у животных регуляция репродуктивной функции происходит несколько по-разному. Однако принцип повышения гипоталамического порога чувствительности к половым гормонам в соответствии с возрастом остается неизменным.

Правда, некоторое время оставалось неясным: обратимы ли изменения, происходящие с возрастом, на

уровне гипоталамуса? Возможно ли такое воздействие на механизм регуляции, которое обеспечило бы восстановление деятельности яичников?

Недавние эксперименты на животных позволяют ответить на эти вопросы положительно. Так, в лаборатории эндокринологии Ленинградского института онкологии восстановление циклической деятельности яичников у животных было достигнуто с помощью препарата эпителина — гормона, полученного из эндокринной железы эпифиза.

Подобный эксперимент, приведший к аналогичным результатам, произвел профессор Джозеф Мейтес с сотрудниками (США). Примененный им другой препарат — леводофа (предшественник дофамина) действует на гипоталамус примерно так же, как и гормон эпифиза. Таким образом, опыты показали возможность влияния на одно из наиболее типичных проявлений старения — угасание способности к воспроизведению.

Модель возрастного включения и выключения репродуктивной функции помогает понять, кроме того, как вообще процесс нормального развития трансформируется в старение и болезни старения.

Как мы помним, после того как гипоталамический механизм вызывает включение репродуктивной функции, он продолжает функционировать, обеспечивая в течение определенного периода жизни сохранение репродуктивной функции.

Но внимание! Получается, что повышение с возрастом выделения гормонов-регуляторов (гонадотропинов) и эстрогенов — гормонов яичников (т. е. то, что, по существу, отражает нарушение постоянства внутренней среды) «полезно», так как именно эти сдвиги обеспечивают сохранение способности к деторождению, противодействуя в течение определенного периода механизму выключения репродуктивной функции. Однако слово «полезно» не напрасно здесь помещено в кавычках. Ведь все, что описано выше, не несет в себе ни пользы, ни вреда, хотя обе эти оценки одновременно применимы к описываемым событиям. Вернее было бы сказать — «так устроено», ибо те факторы, которые вначале обеспечивают половое созревание, затем обеспечивают сохранение репродуктивной функции в течение многих лет жизни. Но именно этот же механизм опре-

деляет и возрастное прекращение способности женского организма к воспроизведению.

Многие исследователи вместе с тем настаивают на том, что для сохранения вида полезно возрастное выключение репродуктивной функции, так как оно обеспечивает выполнение сразу нескольких требований: а) ограничивает число организмов в популяции, что способствует поддержанию оптимального количества особей в занимаемом жизненном пространстве; б) снижает вероятность возникновения врожденных дефектов, частота которых увеличивается у потомства по мере старения материнского организма; в) регулирует темп естественной смены поколений в условиях более широкого обмена наследственным материалом, чем это имело бы место при отсутствии возрастных ограничений воспроизведения.

Механизм возрастного выключения репродуктивной функции действительно соответствует выполнению всех этих требований. Иными словами, наличие такого механизма биологически целесообразно, так как способствует повышению жизнеспособности вида. Но все эти категории полезности осуществляются на самом деле не специально, т. е. не ради «предусмотренного природой» благополучия вида, а просто тем, что у высших организмов возрастное включение и выключение репродуктивной функции осуществляется вышеописанным гипоталамическим механизмом. Все остальное — лишь следствия, вытекающие из принципа работы этого механизма, следствия, не связанные с биологической идеей удовлетворения потребностей вида, хотя и обеспечивающие эти потребности наиболее рациональным способом (см. гл. 11).

То, что представление о пользе условно, сразу становится ясно, как только мы попытаемся распространить эту оценку на конкретные изменения, происходящие у каждого индивидуума в процессе старения. С возрастом повышается продукция гонадотропинов. С одной стороны, это повышение необходимо — оно часть механизма, включающего в процессе развития репродуктивный цикл. Но в самом этом явлении заключено нарушение закона постоянства внутренней среды организма. Ведь гонадотропины как гормоны-регуляторы понуждают половые железы работать все интенсивнее. Если количест-

во гонадотропинов в крови увеличивается почти в 10 раз к моменту климакса и менопаузы, то это означает, что яичники подвергаются усиленной стимуляции. В результате увеличивается продукция половых гормонов. Такое увеличение, конечно, необходимо для сохранения механизма обратной связи в репродуктивном гомеостате в условиях все повышающегося гипоталамического порога; но одновременно половые гормоны оказывают избыточное стимулирующее действие на органы репродуктивной системы.

Избыточная стимуляция этих органов приводит, например, к тому, что в период климакса нередко развиваются дисфункциональные маточные кровотечения. При этом получается весьма своеобразная ситуация: чем больше будет вырабатываться половых гормонов, т. е. чем выраженнее будет компенсация, тем длительнее будет сохраняться репродуктивная функция, создавая впечатление о благополучии и здоровье. Но тем выраженнее будут и побочные изменения, вызываемые избыточным действием половых гормонов на органы репродуктивной системы. Иными словами, чем дольше длится репродуктивный период у женщины, тем более вероятно ожидать развития болезней, связанных с механизмом компенсации. В этом смысле возникновение дисфункциональных маточных кровотечений, т. е. болезни, является побочным продуктом попытки организма противодействовать наступлению климакса.

Вместе с тем статистически отмечено, что у женщин, заболевших раком молочных желез после менопаузы, часто имеет место более позднее, чем обычно, выключение репродуктивной функции. Действительно, менопауза наступает тем позднее, чем выраженнее процесс компенсации (см. выше). Но усиление компенсации, осуществляемой половыми гормонами, вследствие своего влияния на органы репродуктивной системы способствует и развитию климактерических кровотечений и даже опухолей в репродуктивной системе.

Роль повышенной стимуляции органа в развитии рака показана во многих экспериментах с животными. Так, например, если кастрировать крысу, то продукция гонадотропинов у животного увеличится до предела, ибо в этих условиях устраняется торможение, осуществляемое половыми гормонами по механизму отрицательной

обратной связи. Затем, если удаленный яичник помещают в ткань селезенки, то гонадотропины, действуя на трансплантированный туда яичник, вызывают развитие в нем опухолей, если эксперимент продолжается длительно. Это демонстрирует развитие опухоли под влиянием нарушения закона постоянства внутренней среды (в данном случае повышения концентрации в крови гонадотропинов; см. гл. 10).

Нельзя исключить, что возрастное увеличение частоты рака яичников у человека связано с повышением продукции гонадотропинов *. Природа в данном случае досконально точно воспроизводит механизм описанного выше эксперимента, не ведая, таят ли сдвиги внутренней среды, возникающие в процессе старения, опасность для индивидуума.

Таким образом, тот же самый процесс компенсации, который является неотъемлемой частью механизма развития, со временем вызывает патологические изменения или болезнь. На основании механизма возникновения такие болезни, связанные с процессом развития, логично назвать болезнями компенсации. С этой точки зрения механизм возрастного прекращения репродуктивной функции — климакс, будучи физиологическим процессом, является вместе с тем и болезнью компенсации, или нормальной болезнью, т. е. болезнью, закономерность возникновения которой определяется естественным механизмом развития организма.

В этом примере превращения механизма развития в механизм старения и болезней старения легко увидеть диалектический принцип перехода количества в качество. Уровень гонадотропинов-регуляторов, возрастающая по мере старения организма, вначале обеспечивает включение репродуктивной функции, а затем, лишь в силу накопления количества гонадотропинов, вызывает противоположный эффект — выключение репродуктивной функции и развитие болезней.

* В пользу этого предположения свидетельствуют статистические данные о том, что длительное применение противозачаточных стероидных препаратов, которые подавляют продукцию гонадотропинов, снижает частоту возникновения рака яичников у женщин. Механизм этого благоприятного влияния может быть также связан с уменьшением травмирования покровного эпителия яичников, что происходит при разрыве фолликула, когда не подавляется овуляция.

Причина этих болезней заложена в самом механизме развития, т. е. в генетической программе, на выполнение которой направлено возрастное повышение продукции гонадотропинов. Так проявляется еще один закон диалектики — единство противоположностей, заключенное во внутренней сущности явлений. Та движущая сила, которая с помощью гонадотропинов обеспечивает два взаимосвязанных, но противоположных по физиологическому значению процесса — возрастное включение и возрастное выключение функции репродукции, обнажает скрытый принцип закона единства противоположностей, единства, которое включает в себе и механизм развития, и отрицание развития через трансформацию его в многоликое явление старения и болезней старения.

Все это в данном случае реализуется за счет взаимодействия закона постоянства внутренней среды и закона отклонения гомеостаза. Действительно, сохранение репродуктивной функции в течение длительного периода жизни (что соответствует действию закона постоянства внутренней среды) обеспечивается компенсаторным повышением продукции половых гормонов, т. е. достигается за счет выполнения противоположного закона — закона отклонения гомеостаза. Вот уж в действительности единство противоположностей, причем столь тонко завуалированных противоположностей, что внешнее их проявление выглядит более чем благополучно. Ведь чем длительнее период репродукции, тем отдаленнее нам представляется старение, которое интуитивно всегда ассоциируется с прекращением возможности деторождения.

Но в том-то и дело, что, действуя в одной упряжке единства, противоположности не теряют своей сути: увеличение длительности детородного периода одновременно создает условия, ведущие к более раннему прекращению жизни за счет болезней. Связь климакса с климактерическими кровотечениями и с нарастанием частоты опухолей в репродуктивной системе вполне рельефно отражает двуликий образ климакса. Два лика климакса — и нормы, и болезни — характеризуют отсутствие грани между возрастом и болезнью, между нормой и патологией, обнажая еще раз сущность единства противоположностей, скрытых в каждом явлении природы.

Если вдуматься, то в данном случае перед нами

модель превращения механизма развития организма в механизм старения с его регуляторным типом смерти, хотя вклад репродуктивного гомеостата в конкретные причины смерти у млекопитающих, возможно, не так уж и велик.

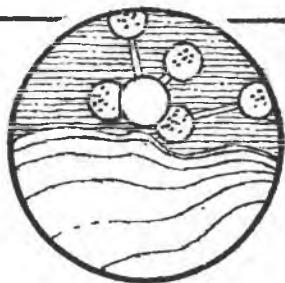
В примере, относящемся к механизму естественной смерти у горбуши, вклад, вносимый репродуктивным гомеостатом, несомненно, более значителен, хотя и в этом случае изменения, происходящие в репродуктивной системе, вовлекают другие системы, и прежде всего энергетическую и адаптационную, которые в тройственном союзе друг с другом «творяют беззаконие» в рамках закона отклонения гомеостаза.

Но именно энергетические сдвиги определяют в конечном итоге характер возрастной патологии. Это я и постараюсь показать в следующих главах, посвященных энергетической системе организма. Основные проблемы возрастной патологии будут изложены на модели ожирения, ибо, фигурально говоря, высшие организмы в процессе старения сгорают в пламени жиров.

ГЛАВА 6

Возрастные изменения в регуляции аппетита

Человек, который в течение всей жизни руководствуется аппетитом как мерой потребности в еде, неизбежно «впадает в заблуждение».



Живые организмы являются открытыми системами, так как они получают из окружающей среды и отдают в нее энергию и вещество. Наиболее устойчива живая система в стационарном состоянии, при котором приход энергии и вещества идет с постоянной скоростью соответственно их расходу. Поэтому теоретически для увеличения продолжительности жизни необходимо, чтобы стационарное состояние строго поддерживалось на одном уровне после окончания роста организма.

Этого, однако, не происходит. Наиболее наглядный пример — возрастное увеличение массы жира в организме. Почему же стационарное состояние энергетических процессов не сохраняется?

Обычно ответ на этот вопрос ищут в общих законах физики. Но закон возрастания энтропии не играет решающей роли в открытых системах, к которым принадлежат живые организмы. Теоретически можно представить существование такой «живой машины», где постоянно поддерживается равновесие между приходом вещества и энергии благодаря способности «живой машины» к регулированию, самообновлению, ремонту и приспособлению к меняющимся условиям внутренней и внешней среды. То обстоятельство, что в живой системе стационарное состояние не сохраняется, заставляет искать причину нестабильности в биологических закономерностях, а не в физических законах.

Наличие стационарного состояния в энергетической

системе соответствовало бы точному выполнению закона постоянства внутренней среды организма. Вместе с тем закономерное нарушение стационарного состояния происходит, как я это постараюсь показать, в соответствии с законом отклонения гомеостаза. Хотя живой организм является прежде всего «энергетической машиной», работающей по законам физики и химии, эта 'машина не может самостоятельно достигнуть стойкого уровня поддержания стационарного состояния — ведь его утрата подчинена не физическим закономерностям, а биологическим, от которых живая система не может «избавиться» без того, чтобы не потерять способности к развитию, т. е. к существованию.

Поэтому можно утверждать, что организм, стремясь в каждый данный момент к стационарному состоянию, никогда его не обретает, или, иными словами, практически в нормальных условиях стационарное состояние существует в каждый данный отрезок времени, данный момент, но оно утрачивается во времени, подчиняясь диалектике развития.

Рассмотрим на примерах, относящихся к возрастному ожирению, как нарушается энергетическое равновесие в организме по мере старения.

Возрастное увеличение количества жира для краткости называют ожирением, хотя по ряду признаков оно отличается от ожирения как болезни, характеризующейся выраженным избыточным накоплением жира. Было бы правильнее терминологически разграничивать ожирение-болезнь и возрастное ожирение хотя бы уже потому, что возрастное ожирение практически возникает в том или ином возрасте у всех, тогда как ожирение-болезнь — удел некоторых.

Даже в том случае, если масса тела по мере старения не возрастает, содержание жира в нем увеличивается, а показатель веса остается стабильным за счет снижения количества мышечной и костной тканей*. Учитывая, что у зрелого мужчины с массой тела в 70 кг имеется примерно 10 кг жира, увеличение массы тела на 10—12 кг к 50 годам по сравнению с массой, имевшейся в 20 лет, соответствует, по существу, двукратному увеличению жировой массы.

* В настоящее время вместо показателя «вес тела» употребляется «масса тела».

Как это много, видно из сопоставления показателя увеличения массы жира с любым другим показателем, охраняемым законом постоянства. Так, например, возрастание артериального давления в 2 раза — это уже тяжелая гипертония, а возрастание концентрации сахара в 2 раза — это выраженный сахарный диабет.

Почему же происходит возрастное увеличение массы тела? Наиболее часто на этот вопрос отвечают так: человек по мере старения начинает тратить энергии меньше, чем ее получает. Избыток поступления энергетического материала и создает ожирение.

Однако приведенный ответ не вполне надежен. Его можно считать справедливым лишь в частных случаях, когда действительно либо увеличивается существенно поступление пищи, либо уменьшается расход энергии за счет снижения функциональной активности организма и соответственно — снижения теплопродукции. Поэтому если в эксперименте закармливать кого-либо, то воспроизвести ожирение легко. Равным образом, если резко снизить физическую активность и в то же время сохранить обычную норму пищи, масса тела также начинает увеличиваться.

Вместе с тем почти каждый может вспомнить такой период в своей жизни (обычно соответствующий возрасту 20—25 лет), когда, несмотря на колебания в физической активности, температуре окружающей среды и пищевом рационе, масса тела оставалась практически стабильной. Это означает, что существует регуляция, действие которой направлено на стабилизацию массы тела.

Регуляторный механизм может ограничивать массу тела двумя способами: или путем контролирования количества энергии, поступающей в организм с пищей, или путем регулирования теплопродукции и теплоотдачи. Первый из этих способов — контроль за потреблением пищи, или регуляция аппетита, изучен в настоящее время более полно.

Казалось бы, все должно быть надежно: если осуществляется контроль массы тела, то аппетит призван точно отражать расход энергии организмом. Соответственно если физическая активность с возрастом снижается, то количество потребляемой пищи, регулируемое аппетитом, должно уменьшаться.

Однако трудно представить такое устройство, кото-

рое хранило бы в своей памяти данные не только о приходе энергетических веществ в организм (как это делает, например, газовый счетчик), но, что значительно сложнее, и о расходе энергии в течение определенного времени в прошлом. Что же есть в действительности?

Гипоталамический регулятор, контролирующий массу тела, состоит из двух устройств. Первое корректирует содержание жира в организме, но не прямым путем, а косвенно, влияя на уровень в крови инсулина — гормона поджелудочной железы, необходимого для усвоения глюкозы клетками. Концентрация же инсулина натошак находится в довольно строгом соответствии с количеством жира в теле. Если увеличивается количество жира, то увеличивается и уровень инсулина, что влияет на соответствующий отдел гипоталамуса. В результате происходит серия реакций, приводящих к снижению массы жира и тем самым к уменьшению концентрации инсулина. Это гипоталамическое устройство условно можно обозначить как «стратегический центр аппетита», поскольку с его помощью контролируются длительно протекающие процессы поддержания постоянства массы тела.

Второе гипоталамическое устройство корректирует уровень в крови энергетических веществ, прежде всего глюкозы, а также, возможно, и жирных кислот. Этот регулятор как бы отмеривает необходимое количество топлива, т. е. пищевых энергетических веществ, но не в расчете на длительный срок, как первый регулятор, а в каждый данный момент приема пищи. Поэтому второе устройство условно можно обозначить как «тактический центр аппетита». Рассмотрим, как в соответствии с представлениями классической медицины этот второй гипоталамический регулятор контролирует потребление пищи.

Большинство исследователей считают, что в гипоталамусе аппетитом «ведает» два взаимосвязанных центра: пищевой центр и центр насыщения. Если пища не поступает, в крови снижается содержание глюкозы, и пищевой центр побуждает организм к еде. В результате приема пищи в крови увеличивается содержание глюкозы, а также инсулина. При достижении определенного уровня концентрации глюкоза стимулирует центр насыщения, что приводит к возникновению чувства насыщения. Параллельно из центра насыщения идут сигнала-

лы, вызывающие торможение активности пищевого центра. (Здесь схема регуляции аппетита несколько упрощена.)

Классическая медицина, однако, установив, каким образом регулируется аппетит, не дала ответа на вопрос, почему с возрастом у человека происходит нарушение регуляции аппетита. Имевшиеся в распоряжении экспериментальные данные говорили, что повышение аппетита возникает при разрушении центра насыщения. Но трудно представить, что к 30 годам начинается разрушение центра насыщения. А накопление жира в теле тем не менее к этому времени уже происходит. Нельзя было думать и об атеросклеротическом поражении центра насыщения, так как в глубокой старости, когда атеросклероз особенно выражен, аппетит начинает снижаться. Наконец, было вполне очевидным, что аппетит может меняться в любом возрасте в зависимости от многих условий — при волнении или страхе или, напротив, в благоприятной эмоциональной обстановке.

В чем же в таком случае заключается причина утраты гипоталамического контроля аппетита по мере старения? Берусь утверждать, что с возрастом снижается чувствительность гипоталамического центра аппетита к действию глюкозы, или, иными словами, повышается порог чувствительности центра насыщения к стимулирующему действию глюкозы.

Действительно, с годами одно и то же количество сахара в пище вызывает все более значительный подъем уровня глюкозы в крови. Так как глюкоза, активизируя центр насыщения, в конечном итоге подавляет аппетит, то, чем больше ее в крови после еды, тем быстрее должно, казалось бы, происходить торможение аппетита. Иными словами, по мере старения насыщение во время еды должно было бы наступать быстрее, чем это имело место в молодые годы. Однако с возрастом масса тела увеличивается. Это заставляет признать, что центр насыщения, напротив, становится менее чувствительным к повышению уровня глюкозы. Поэтому-то в среднем возрасте человек успевает съесть пищи больше, чем необходимо, до того как сработает гипоталамический регулятор аппетита. В крови соответственно накапливается избыток глюкозы, которая с годами хуже, чем прежде, усваивается мышечной тканью. Лишняя глюкоза превращается в жир.

В этих условиях, конечно, должен был бы предотвратить развитие ожирения стратегический центр аппетита. Ведь накопление жира, обусловленное неправильной работой тактического центра аппетита, и связанное с этим увеличение в крови уровня инсулина должны были бы воздействовать на стратегический центр и вызвать перестройку «пищевого поведения» таким образом, чтобы вес тела снизился до исходного уровня.

В некоторых случаях, как видно, так оно и происходит. Если в молодом возрасте у человека под влиянием переедания вес тела увеличивается, то нередко можно наблюдать автоматическое снижение аппетита и восстановление исходной массы тела.

Замечено также, что и по мере старения прибавка в весе тела идет не постоянно, а как бы «рывками»: есть периоды, когда масса тела увеличивается, затем в течение какого-то времени остается стабильной. Все происходит так, как будто меняется точка отсчета, или, точнее, порог чувствительности регулятора в стратегическом центре аппетита.

Таким образом, можно предположить, что как в тактическом, так и в стратегическом центре аппетита с возрастом происходит одно и то же явление: повышение порога чувствительности к регулирующим сигналам, направленным на поддержание стабильности в энергетической системе организма.

Здесь есть одна интересная особенность. Если можно так выразиться, человек с детства привыкает доверять своему чувству аппетита. В молодости такое доверие оправданно: центр насыщения и стратегический центр аппетита тонко реагируют на изменения концентрации глюкозы и инсулина в крови, обеспечивая потребность развития, а затем и определенную стабильность организма. А вот с годами центр аппетита начинает вводить нас в заблуждение...

В настоящее время стали ясны и некоторые детали гипоталамического механизма регуляции аппетита. Искусственное снижение в гипоталамусе концентрации передатчиков нервного сигнала — медиаторов — вызывает в эксперименте у животных и у человека повышение аппетита. Но по мере старения снижение уровня медиаторов происходит закономерно, и это должно приводить к усилению аппетита. (Здесь приводится несколько уп-

рошенная схема событий без учета изменений других регуляторов аппетита.)

Интересно вот еще что. Обычно считается, что при отрицательных эмоциях наступает похудание, связанное в значительной степени с понижением аппетита и уменьшением количества съеданной пищи. В целом это наблюдение соответствует действительности, и чаще всего такая реакция свойственна молодому возрасту. Но случается и так, что у лиц среднего возраста в ответ на длительные отрицательные эмоции повышается аппетит, а иногда и масса тела. Как же это может быть объяснено?

С возрастом концентрация в гипоталамусе определенных нейромедиаторов снижается. Состояние стресса также вызывает снижение уровня медиаторов в гипоталамусе. Причем регуляция связанного со стрессом поведения контролируется гипоталамическими центрами, имеющими отношение и к регуляции аппетита. Когда влияния возраста и стресса, суммируясь, вызывают значительное уменьшение содержания медиаторов, может возникнуть острое чувство голода. Повышение аппетита в ответ на волнения — это показатель определенного неблагополучия, или, точнее, показатель степени интенсивности возрастных нарушений.

Зависимость аппетита от настроения — лишь одна сторона взаимоотношений. С другой стороны, и настроение может зависеть от поступления пищи. Давно известна шутка, не отличающаяся особым изяществом: путь к сердцу мужчины лежит через его желудок. Этот тезис основан на интуитивном наблюдении истинно физиологических процессов. Если человек съедает свою порцию мяса, то в крови увеличивается концентрация аминокислот — строительных элементов белка, и среди них аминокислоты — триптофана. А из триптофана в мозге синтезируется серотонин — медиатор-передатчик нервного импульса в гипоталамусе. Серотонин контролирует настроение, и соответственно повышение его концентрации физиологически лежит в основе повышения настроения. В свою очередь центр насыщения стимулируется серотонином.

Но и углеводы — кто этого не знает — тоже могут действовать как фактор, улучшающий настроение. Под влиянием глюкозы, в которую превращаются все сладости, как бы кулинарно причудливо они ни оформлялись,

повышается продукция инсулина. Этот же гормон, подобно тому как он помогает глюкозе проникнуть внутрь клеток, способствует поступлению триптофана в мозг, т. е. опять-таки повышает уровень серотонина в гипоталамусе. Так что добродушие гурманов, о котором часто писали,— это черта характера не только врожденная, но и воспитанная вкусной пищей. В этой взаимосвязи не было бы ничего плохого для гурмана, если бы избыток инсулина не приводил к ожирению и если бы с годами нарушение в регуляции аппетита не влекло за собой все более запоздалой реакции удовлетворения и тем самым искаженной оценки того, что организму действительно необходимо.

Таким образом, возрастное повышение массы тела — это симптом нарушения аппетита, обусловленного повышением порога чувствительности гипоталамических центров к регулирующему влиянию пищи и инсулина.

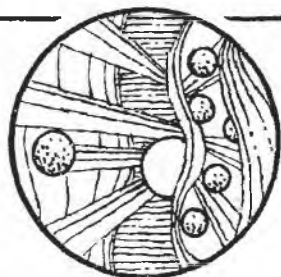
Возрастное ожирение с этой точки зрения столь же закономерно, как и развитие климакса. Но оно, как и климакс, показатель утраты саморегуляции и стабильности, причем утраты, происходящей в самой главной системе организма — системе энергетического обеспечения. Что особенно печально, с возрастом не только начинает работать неточно «взвешивающее устройство» энергетического гомеостата, но и в самом этом гомеостате тоже происходят регуляторные нарушения, значительно увеличивающие ошибку пищевых весов.

Энергетика организма — это основа его существования и вместе с тем сила, которая, выйдя из-под регуляторного контроля, прежде всего ответственна за формирование главных болезней человека. Вот почему так важно разобраться в тонкостях, связанных с деятельностью системы саморегуляции потока энергии. К этому мы сейчас и перейдем.

ГЛАВА 7

Нормальная болезнь энергетического гомеостата — ожирение

Хотя жиры сгорают в пламени углеводов, но углеводы не горят в пламени жиров.



Принято считать, что древний человек питался исключительно углеводами и что всеядность, приведшая к употреблению мяса и животного жира, была решающим шагом к его современным болезням. Это утверждение не совсем точно. Ни древний человек, ни человекообразные обезьяны, вопреки существующему мнению, никогда не питались исключительно углеводами. Их организм всегда использовал как источник энергии и углеводы, и животные жиры. Древний человек действительно получал энергию из растительной пищи, используя как энергетический материал главным образом глюкозу, а также другой углевод — фруктозу. Но независимо от исходного пищевого продукта, если в крови появляется избыток глюкозы, эта глюкоза в жировой ткани при помощи гормона инсулина превращается в жир. Это происходит по той же схеме, по которой при кормлении домашней птицы зерном добиваются у нее накопления жира.

Если растительные жиры, содержащиеся в растительной пище, относятся с химической точки зрения к ненасыщенным жирам, то из глюкозы в человеческом организме образуются полутвердые и твердые, или насыщенные, жиры (такие же жиры мы получаем из животного организма). Когда пища в организм не поступает, например ночью, то именно эти жиры и служат источником, из которого извлекается энергия.

Между двумя источниками энергии — углеводами и животными жирами — существует антагонизм, поддер-

живать который прежде всего и призван энергетический гомеостат.

Глюкоза и жирные кислоты в этой системе одновременно выступают и как топливо, и как факторы регуляции. Два других главных элемента энергетического гомеостата — это гормоны: инсулин и гормон роста. Инсулин необходим для усвоения глюкозы. Энергетическая система устроена так, что глюкоза стимулирует поступление инсулина в кровь из поджелудочной железы, т. е. сама глюкоза создает условия для своего сгорания в тканях.

Гормон роста действует в энергетическом гомеостате как жиромобилизирующий гормон. Под влиянием гормона роста из жировых депо увеличивается поступление жирных кислот — второго вида топлива.

Когда в организм поступает пища, нет необходимости использовать жир, накопленный про запас в собственном теле. Использование резервного жира в это время ограничено или даже прекращено, что достигается следующим образом.

Повышение в крови концентрации глюкозы, обусловленное поступлением пищи, влияет на рецепторы глюкозы в гипоталамусе. Это приводит к снижению поступления гормона роста из гипофиза. Так как гормон роста обладает мощным жиромобилизирующим действием, то уменьшение его концентрации уменьшает в крови уровень жирных кислот.

Одновременно глюкоза стимулирует выделение инсулина из поджелудочной железы. Инсулин необходим для сгорания глюкозы в тканях, и поэтому, естественно, он обладает свойством тормозить мобилизацию жира из жировых депо. Это совмещенное влияние — уменьшение в крови концентрации гормона роста и повышение концентрации инсулина — значительно снижает поступление жирных кислот в кровь. В этих условиях глюкоза становится основным энергетическим материалом, используемым организмом.

Таким образом, после приема пищи создаются условия для использования энергетических материалов пищи и соответственно сохраняются запасы резервного жира. Более того, запасы жира даже пополняются: если в крови накапливается избыток глюкозы (например, из-за снижения ее использования в мышцах), то этот избыток под влиянием того же инсулина превращается

в жир. (Хотя у человека в жировой ткани может синтезироваться из глюкозы не более 10 г жирных кислот в день, под влиянием избытка инсулина в повышенном количестве жир из глюкозы синтезируется в печени, а оттуда в составе липопротеидов очень низкой плотности транспортируется в жировую ткань. Кроме того, из глюкозы и в самой жировой ткани может в большом количестве синтезироваться глицерин, что в сочетании с жирными кислотами пищевого происхождения приводит к накоплению жира в организме.)

Тип энергетического обеспечения полностью изменяется в условиях голодания, например ночью, когда пища в организм не поступает. Система энергетического гомеостата и в этих условиях ведет себя очень «разумно»: в качестве топлива используется жир, запасы которого в жировых депо намного выше, чем запасы глюкозы, заключенной «в животном крахмале» — гликогене. А глюкоза сохраняется для нервной ткани, для которой она составляет основной источник энергии. При этом даже «учитывается», что запасы глюкозы в организме ограничены, и в условиях голодания усиливается механизм, обеспечивающий производство глюкозы из аминокислот (белка), что составляет основу глюконеогенеза.

Все эти изменения в энергетике осуществляются следующим образом. Когда в организм пища не поступает, снижается концентрация глюкозы в крови. В результате снижается также уровень инсулина, продукция которого находится в зависимости от концентрации глюкозы. В соответствии с устройством энергетического гомеостата снижение концентрации в крови глюкозы и инсулина снимает тормоз с центра гипоталамуса, контролирующего выделение гипофизом гормона роста. Соответственно уровень гормона роста в крови повышается, и вследствие этого усиливается мобилизация жирных кислот из жировых депо. Так как в условиях голодания снижено содержание в крови инсулина, то устраняется тормозное препятствие, оказываемое инсулином на мобилизацию жира, что увеличивает жиромобилизирующее действие гормона роста. В результате уровень жирных кислот в крови возрастает. Жирные кислоты становятся главным энергетическим субстратом — основным топливом, сжигаемым организмом.

В отличие от глюкозы, которая для своего транспор-

тирования в клетку через клеточную мембрану нуждается в помощи инсулина, поступление жирных кислот в мышечную клетку находится в прямой зависимости от их концентрации в крови. Это преимущество перед глюкозой усугубляется еще тем, что жирные кислоты препятствуют усвоению глюкозы мышечной тканью.

Такой антагонизм крайне целесообразен: он обеспечивает в условиях голодания (когда запасы глюкозы в организме не пополняются) переключение потока глюкозы в направлении нервной ткани. Кроме того, гормон роста противодействует влиянию инсулина на усвоение глюкозы. Этот антиинсулиновый эффект гормона роста еще больше затрудняет использование глюкозы мышечной тканью. Поэтому когда в условиях голодания снижается в крови уровень глюкозы и освобожденный от «глюкозного тормоза» гормон роста переключает организм на использование жира, одновременно благодаря двойному антагонизму: между жирными кислотами и глюкозой, с одной стороны, и между гормоном роста и инсулином — с другой, создаются оптимальные условия для сжигания жирных кислот в мышечной ткани и соответственно — условия, обеспечивающие снижение использования глюкозы.

Все эти изменения можно выразить следующей формулой: углеводы не сгорают в пламени жиров. Более того, когда происходит сдвиг в сторону усиленного использования жирных кислот, то сами жирные кислоты усиливают механизм воспроизводства глюкозы из белка, подчиняя деятельность организма задаче обеспечения нервной ткани энергией.

Итак, в организме существует два способа энергетического обеспечения. При первом способе, который условно можно назвать дневным, энергетические материалы поступают с пищей, в то же время выключая использование резервного жира. Источником энергии здесь служит глюкоза и в меньшей степени — пищевой жир. Совместное использование двух энергетических субстратов облегчается тем, что жиры легче сгорают в пламени углеводов.

При втором способе энергетического обеспечения организма, который условно можно назвать ночным, основным источником энергии становятся жирные кислоты. Правильное чередование типов обеспечения энерге-

Рис. 4. Возрастное нарушение в действии «глюкозного тормоза».

Столбиками обозначена концентрация гормона роста в крови (в нонаграммах в миллилитре):

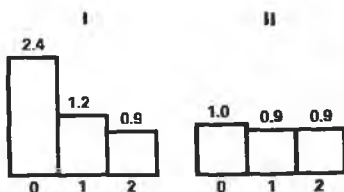
0 — до приема 100 граммов глюкозы внутрь;

1 — через 1 час после приема глюкозы;

2 — через 2 часа после приема глюкозы;

I — показатели у здоровых лиц молодого возраста;

II — показатели у здоровых лиц среднего возраста



тическим материалом в норме достигается за счет влияния пищи на систему четырехкомпонентного энергетического гомеостата, в котором главными регулирующими факторами являются глюкоза и инсулин, жирные кислоты и гормон роста. (Выделяя четырехкомпонентный энергетический гомеостат, автор, конечно, учитывает, что многие другие гормоны и факторы участвуют в регуляции энергетических процессов. Но действие этих дополнительных факторов или подобно влиянию одного из четырех компонентов энергетического гомеостата, или осуществляется путем вовлечения в процесс этих компонентов.)

Однако в процессе нормального старения механизм переключения энергетического гомеостата нарушается. Полученные в нашей лаборатории данные показывают, что если в молодом возрасте через 1 час после нагрузки глюкозой концентрация гормона роста в крови снижается примерно на 50%, то в среднем возрасте такой эффект вообще отсутствует (рис. 4). Вместе с тем если поступление углеводов в организм не вызывает необходимого снижения уровня гормона роста, то переключения с ночного на дневной тип энергетического обеспечения не происходит, т. е. нарушается ритм использования энергетических субстратов. В результате после еды в крови более, чем обычно, повышается содержание жирных кислот, глюкозы и инсулина, причем использование глюкозы в мышечной ткани снижается. Наличие избытка глюкозы и инсулина и является причиной развития ожирения.

Отсюда следует, что в энергетическом гомеостате с возрастом происходят такие же изменения, какие наблю-

даются и в адаптационном, и в репродуктивном гомеостате.

Но вот что может показаться странным. Если система плохо тормозится, т. е. если повышение концентрации глюкозы в крови не оказывает нормального тормозящего влияния на секрецию гормона роста, то уровень его в крови должен увеличиваться. Однако, напротив, у лиц среднего возраста, у которых гипоталамический порог повышен, концентрация гормона роста в крови отчетливо ниже, чем у молодых (см. рис. 4).

Долгое время это противоречие оставалось без объяснения, пока различные исследователи не выяснили, что ожирению свойственно понижение уровня гормона роста в крови. В дальнейшем стало ясно, что именно жирные кислоты, концентрация которых в крови при ожирении увеличена, вызывают снижение уровня гормона роста.

Существование «жирового тормоза», основанного на способности жирных кислот тормозить выделение из гипофиза гормона роста, весьма целесообразно. Действительно, если учитывать, что поступление пищи в организм должно затормозить использование резервного жира, то не только углеводы (глюкоза), но и жир (жирные кислоты) должны в соответствии с этим правилом угнетать выделение жиромобилизующего гормона роста. Иными словами, после поступления в организм пищи механизм мобилизации жира должен выключаться.

Однако в действии этого целесообразного механизма имеется важное ограничение, почему-то не привлекавшее к себе ранее внимания. В детском возрасте наблюдается одновременно высокий уровень в крови и жирных кислот, и гормона роста, как будто никакого «жирового тормоза» вообще не существует.

Эту парадоксальную ситуацию можно объяснить следующим образом. Сочетание повышенной концентрации в крови и гормона роста, и жирных кислот противоречит их взаимоотношениям, определяемым механизмом отрицательной обратной связи: ведь высокий уровень жирных кислот в крови должен приводить путем воздействия на гипоталамус к снижению уровня в крови гормона роста. Поэтому одновременное повышение уровня и гормона роста, и жирных кислот может происходить только в том случае, если повышен порог чувст-

вительности гипоталамуса к тормозящему влиянию жирных кислот. Иными словами, в период детства в системе гипоталамус — гормон роста — жирные кислоты наблюдается явление, которое в других главных гомеостатических системах возникает лишь в процессе старения.

Действительно, в адаптационной и репродуктивной системах с возрастом происходит повышение гипоталамического порога. Такое же явление имеет место и в энергетическом гомеостате в системе, контролирующей взаимоотношения между гормоном роста и глюкозой. Но в этом же энергетическом гомеостате по мере старения наблюдается и нечто полностью противоположное, а именно — возрастное понижение гипоталамического порога чувствительности к тормозящему действию жирных кислот. Это и приводит к тому, что по мере старения, когда жирные кислоты становятся главным источником энергии, концентрация гормона роста в крови снижается.

Подведем некоторые итоги. В системе энергетического гомеостата по мере старения происходят два независимых изменения регуляции: гипоталамический порог чувствительности к тормозящему действию глюкозы повышается, тогда как к жирным кислотам — падает.

Но если в природе что-либо существует, то это всегда имеет основания. Чем могут быть вызваны разнонаправленные изменения в одной и той же столь согласованно работающей энергетической системе?

Для процесса роста организма необходимы и гормон роста, и жирные кислоты, которые энергетически обеспечивают потребности роста. Таким образом, то, что в детстве жирные кислоты не обладают сильным тормозящим влиянием на продукцию гормона роста, как раз и необходимо для роста организма.

С другой стороны, хорошо работающий в детстве глюкозный тормоз регулирует поступление энергетических веществ через центр аппетита и тем самым — распределение топлива в системе энергетического гомеостата, включая то дневной, то ночной тип энергетического обеспечения.

Пока глюкозный тормоз функционирует правильно, а это имеет место в детстве и юности, переключение потоков энергии, добываемой то из глюкозы, то из жира,

хорошо контролируется. Когда же происходит снижение эффективности глюкозного тормоза, вызванное возрастным повышением гипоталамического порога, развитие ожирения становится неизбежным в силу свойств, присущих энергетическому гомеостату. Иными словами, даже если бы не происходило возрастного нарушения в регуляции аппетита, то и тогда бы при нормальном, сбалансированном притоке энергетических продуктов одно лишь изменение в системе гипоталамус — гормон роста — глюкоза должно было бы приводить постепенно к переключению энергетического гомеостата на преимущественно жировой способ обеспечения энергией. Если же при этом наблюдается хотя бы незначительное превышение прихода энергии над ее расходом (вследствие возрастных нарушений в регуляции аппетита), это будет приводить к развитию ожирения.

Так оно в действительности и происходит. В этом смысле ожирение — это нормальная болезнь, которая всегда возникает в процессе старения. Подобно тому как климакс является естественным следствием возрастных изменений регуляции в репродуктивном гомеостате (гл. 5), а гипердаптоз — в адаптационном гомеостате (гл. 4), возрастное ожирение — это нормальное проявление возрастных изменений в системе энергетического гомеостата.

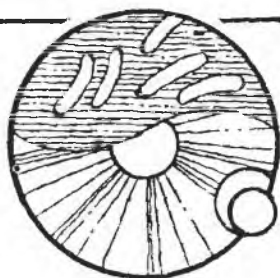
Однако возрастное ожирение — не только одна из ряда нормальных болезней. Роль ожирения в развитии других болезней чрезвычайно велика. Почему именно ожирение играет столь ответственную роль?

Для того, чтобы ответить на этот вопрос, надо сначала рассмотреть, почему ожирение, как только оно возникает, теряет «связь с прошлым» и становится самовоспроизводящимся процессом, буквально «вечным двигателем» в системе формирования болезней старения.

ГЛАВА 8

Ожирение: болезнь болезней

Ожирение — не проблема века, а вечная проблема.



Прошло много веков, пока человек, познав некоторые закономерности природы, начал оказывать влияние на течение жизненных процессов. Самый поразительный пример такого влияния — увеличение продолжительности жизни, достигнутое благодаря цивилизации.

Отдельные индивидуумы и в древности жили достаточно долго. Однако средняя длительность жизни в течение сотен лет оставалась поразительно низкой. Например, во Франции в XIV веке она составляла всего 20 лет. В тот период невозможно было бы понять, что является истинной причиной смерти человека, ибо смерть в основном наступала от внешних причин, подобно тому как в дикой природе это наблюдается и в настоящее время.

По мере развития цивилизации основные причины смерти менялись.

В средние века с возникновением крупных городов приобрели катастрофический характер массовые эпидемии инфекционных болезней. Миллионы людей гибли от эпидемий чумы или холеры, и только развитию науки оказалось под силу ограничить это бедствие. Скудность и бедность подавляющей части населения в растущих городах на многие годы выдвинули на одно из первых мест смерть от «социальных болезней». Бичом человечества надолго сделался туберкулез.

Строго говоря, туберкулез — инфекция, а смерть от

него — это смерть от внешней причины. И вместе с тем туберкулез настолько зависит от социальных факторов, что это, пожалуй, первая крупная болезнь современной цивилизации.

Со временем значение таких болезней все более возрастало. В их основе уже не лежали собственно инфекции, а главным образом — избыточное и неправильное питание, загрязнение окружающей среды, снижение физической активности. Но вместе с тем массовость этих болезней позволила многим ученым выдвинуть положение об эпидемическом характере болезней цивилизации — ожирения, атеросклероза и рака.

Эти болезни, конечно, не возникли лишь в новейшее время, не являются болезнями современной цивилизации. Широко известна фотография, воспроизводящая древнюю фреску, на которой изображен тучный этруск, живший две с половиной тысячи лет назад.

И все-таки, если говорить о человеке, увеличение продолжительности жизни, достигнутое благодаря социальному прогрессу и цивилизации, отчетливо выявило эту тенденцию к увеличению массы жировой ткани с возрастом. И проблема эта в значительной степени биологическая. С годами накопление жира происходит не только у человека, но и у всех млекопитающих.

Чем же определяется стабильность возрастного ожирения и его тенденция к прогрессированию?

Если ожирение развилось в процессе нормального старения, т. е. по правилам, продиктованным законом отклонения гомеостаза, то его возникновение связано и с нарушением регуляции аппетита (гл. 6), и с нарушением системы регуляции дневного и ночного типа энергетики (гл. 7), и с гиперадаптозом (гл. 4). Но в конечном итоге эти механизмы приводят к накоплению избыточного количества жира. Во взрослом состоянии число жировых клеток, как видно, постоянно. Поэтому с увеличением массы жира уже существующие жировые клетки начинают переполняться жиром. Накопление жира увеличивает объем жировой клетки и соответственно — ее поверхность, а также снижает чувствительность жировой ткани к действию инсулина.

Многочисленные исследования последнего времени показали: на мембране жировой клетки, переполненной жиром (так же, как и на мембране белых кровяных клеток при ожирении), уменьшено в несколько

раз число рецепторов инсулина, а следовательно, снижена эффективность его действия. Организм отвечает на это дополнительным, компенсаторным увеличением продукции инсулина. На определенных стадиях развития ожирения это повышение уровня инсулина проявляется очень своеобразно. Инсулин не только превращает глюкозу в жир, но также тормозит использование жира. В данном случае как гормон дневного типа энергетике инсулин препятствует включению ночного типа энергетике. Поэтому часто тучный человек, несмотря на запасы жира, испытывает натошак острое чувство голода. Благодаря избытку инсулина организм ведет себя как небезызвестный Гобсек в заботах накопительства: он накапливает жир, но не хочет его использовать.

Однако «накачка» жировых клеток жиром не может быть бесконечной. Когда жировые клетки сверх меры перегружаются жиром, они начинают его отдавать организму в виде топлива — жирных кислот. Действительно, хотя избыток инсулина, свойственный ожирению, препятствует мобилизации жира, все же при ожирении концентрация в крови жирных кислот возрастает. Значит, преодолевая противодействия инсулина, жировые клетки в большем, чем в норме, количестве отдают жирные кислоты в кровь. А из крови жирные кислоты очень быстро уносятся в ткани, где используются как топливо. Всего за 4—6 минут половина циркулирующих в крови жирных кислот попадает в клетки.

В соответствии с антагонизмом между дневным и ночным типом энергетического обеспечения повышенная утилизация жирных кислот создает «жировую преграду» на пути утилизации глюкозы. Поэтому и дневной тип энергетике у тучных лиц не функционирует должным образом. Глюкоза крови, встречая в мышечной ткани препятствие в виде «жировой преграды», устремляется в жировую ткань и в печень, где она включается в синтетический путь образования жира.

Вот почему при ожирении энергия и днем черпается организмом из жирных кислот. В организме создается своеобразный «перевалочный пункт», в котором глюкоза сначала превращается в жир, а затем уже жирные кислоты расходуются для обеспечения организма энергией. В результате организм постепенно переходит на жировой тип энергетике. (Применение техники постоянной непрямой калориметрии позволило ряду ис-

следователей показать, что у человека при ожирении увеличено окисление жирных кислот.) Жир горит в топке организма не только ночью, но и днем. Поэтому когда с пищей в организм попадают углеводы (глюкоза) и жиры, они в условиях жировой энергетики способствуют накоплению жировых отложений, что, в свою очередь, поддерживает жировую энергетику, и т. д.

Так создается порочный круг обмена, стабилизирующий в организме ожирение. Одновременно включается второй стабилизатор ожирения. Избыточное поступление жирных кислот, которые как бы из переполненного глиняного сосуда через его поры просачиваются в кровь, вызывает снижение в крови концентрации гормона роста. Физиологическое значение такого механизма понятно. Если энергетические потребности осуществляются за счет повышения концентрации жирных кислот, то наличие высокого уровня в крови жиромобилизующего фактора — гормона роста — становится излишним, и «жировой тормоз» поэтому устраняет действие этого фактора.

Но вспомним, что именно повышение в крови уровня гормона роста является первым шагом на пути к развитию ожирения. Поэтому, казалось бы, снижение концентрации гормона роста, вызванное избытком жира, должно привести к устранению нарушений в энергетической системе организма. Однако нормализации энергетики не наступает, несмотря на устранение первичного нарушения. В чем же здесь дело?

Повышение концентрации жирных кислот в крови приводит к снижению использования глюкозы мышечной тканью. В данном случае, как это уже неоднократно подчеркивалось, автоматически срабатывает механизм антагонизма между утилизацией жирных кислот и глюкозы, или между ночным и дневным типом энергетики. В результате после приема пищи в крови накапливается глюкоза, не усвоившаяся мышечной тканью. Так как концентрация глюкозы в крови является стимулом для выделения инсулина (гормона, действие которого направлено на утилизацию глюкозы), то концентрация инсулина в этих условиях превышает норму. Однако «жировая преграда» на пути глюкозы в мышечные клетки направляет ее поток в жировую ткань, где глюкоза под влиянием все того же инсулина

превращается в жир. Так восполняется расход жирных кислот и тем самым обеспечивается постоянное поступление жирных кислот в кровь для сжигания в мышечной ткани. Иначе говоря, формируется самоподдерживающийся замкнутый цикл (жировой шунт), создающий постоянный сдвиг в сторону жирового способа обеспечения организма энергией.

Можно сказать, что в условиях ожирения четырехкомпонентное устройство энергетического гомеостата функционирует без участия одного компонента — гормона роста. Фигурально выражаясь, тучный человек представляется всадником без головы: ведь центральный гипоталамический компонент энергетической системы выключен, и эта поломка регуляции нарушает естественный ритм переключения энергетики. Ожирение стабилизируется, и человек постепенно по мере старения переходит преимущественно на жировой путь энергетического обеспечения.

Пожалуй, самое поразительное во всем этом, что «жировой тормоз», выключающий правильное использование топлива, возникает в очень молодом возрасте. Например, между 20—29 и 30—39 годами уровень гормона роста у здорового человека уже снижается. Это значит, что в этом возрасте уже в полную силу действует «жировой тормоз». Но и это еще не начало «энергетического старения».

В одной из работ, опубликованных недавно, описан эксперимент, в ходе которого студентам в возрасте 21—26 лет ввели никотиновую кислоту — витамин, тормозящий мобилизацию жира. Уровень гормона роста в их крови увеличился более чем в 2 раза. Значит, и в этом еще столь молодом возрасте уже работает «жировой тормоз».

Можно предположить, что вообще накопление избыточного жира, которое и создает «жировой тормоз», начинается сразу же, как только заканчиваются развитие и рост организма. В этом смысле накопление жира, тормозя выделение гормона роста, может быть, является одним из факторов, выключающих влияние гормона роста на рост, и вместе с тем механизмом, переводящим организм на жировой путь энергетики.

Подсчитано, что накопление в организме 4—5 кг лишнего жира создает тот опасный сдвиг в обмене веществ, которого уже достаточно для развития атеро-

склероза. Косвенные расчеты показывают, что такая внешне незначительная прибавка в весе, если за начало отсчета принять 20 лет, уже, как правило, происходит к 30 годам. Но ведущую роль ожирения в формировании возрастной патологии определяют и многие другие факторы.

Во-первых, при этом создается тот запас потенциальной энергии в виде жира, который определяет основную черту болезней старения — их развитие через усиление нормальных физиологических процессов. В этом отношении ключевую роль играют взаимоотношения, существующие между ожирением и повышением уровня инсулина в крови.

Ожирение и инсулин представляют собой «неразлучную пару». Этот союз настолько существеен, что он обнаруживается и на более ранних этапах развития как отдельного организма, так и, вероятно, эволюции организмов в целом. Дело в том, что наряду с инсулином в организме имеются еще и инсулиноподобные вещества, или, как их называют, соматомедины, — посредники действия гормона роста. При ожирении концентрация соматомединов повышается. Между тем их избыток способствует развитию и атеросклероза (гл. 9) и рака (гл. 10). (В частности, величина синтеза холестерина возрастает пропорционально увеличению размеров тела, выражаемого через массу (вес) тела или величину его поверхности. Данная связь сохраняется при ожирении и в среднем возрасте. В свете этого вызывает сомнение широко принятое утверждение, что по мере старения синтез холестерина у человека снижается. Вероятно, экспериментальные данные, полученные при исследовании грызунов или в опытах вне организма, не являются достаточно информативными.)

Во-вторых, ожирение снижает эффективность иммунологической защиты (гл. 9).

В-третьих, ожирение создает условия для возникновения так называемого диабета тучных, или, точнее, вызывает специальное состояние — снижение использования глюкозы как топлива. Возрастное снижение скорости использования глюкозы и сахарный диабет тучных, хотя ожирение и способствует развитию обоих этих состояний, не полностью идентичны по происхождению. Возрастное снижение использования глюкозы и повышение уровня реактивного инсулина возникает у всех,

тогда как в группу диабета тучных, т. е. диабета, развивающегося при избытке инсулина, входит несколько различных состояний.

В-четвертых, ожирение способствует развитию гипертонической болезни, в частности за счет того, что инсулин «задерживает» натрий в организме.

В-пятых, ожирение способствует «склеиванию» (агрегации) тромбоцитов, что увеличивает склонность к тромбозам, а при наличии рака — к его метастазированию.

В-шестых, ожирение тормозит деятельность щитовидной железы, что, в свою очередь, способствует развитию атеросклероза и желчекаменной болезни.

В-седьмых, сдвиг в сторону преимущественного использования жирных кислот как топлива, присущий ожирению,— это то общее, что роднит ожирение и с механизмами, функционирующими на ранних этапах развития организма во время беременности (гл. 3 и 14), и с механизмами, которыми организм противодействует неблагоприятному влиянию внешней среды, например стресса (гл. 2); тот же сдвиг определяет и широкие взаимосвязи между ожирением и акселерацией развития (гл. 14).

Наконец, в силу того, что ожирение может возникать и при исправной регуляции — будучи следствием передания, которое приносит в организм больше энергии, чем он может израсходовать, ожирение является самой ранней болезнью из группы главных неинфекционных болезней человека. Притом ожирение от внешних причин создает в организме те же нарушения, которые присущи и ожирению от внутренних причин.

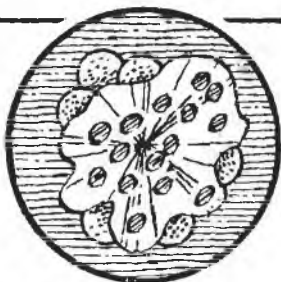
События, развивающиеся в организме вслед за ожирением, действительно огромны, хотя, по существу, они формируются всего лишь двумя факторами: избытком инсулина и избытком жирных кислот, или, точнее, совместным действием этих двух факторов.

Неблагоприятное влияние ожирения особенно отчетливо проявляется в том отрезке времени, когда заканчивается период воспроизводства. В этих условиях ожирение играет поневоле роковую роль, связывая в один узел старение и специфические болезни старения (гл. 11). Вот почему ожирение является не проблемой века, а вечной проблемой, и вот почему именно об ожирении можно сказать: это болезнь болезней.

ГЛАВА 9

Атеросклероз и метаболическая иммунодепрессия

Атеросклероз и возрастное снижение иммунитета — почти как мир древние болезни, ибо основой их развития является механизм обеспечения размножения клеток и роста организма.



Атеросклероз и связанные с ним осложнения являются главной по значению причиной смерти в промышленно развитых странах. То, что избыточное поступление в организм холестерина с пищей способствует развитию атеросклероза, установлено так называемыми эпидемиологическими исследованиями характера питания в различных регионах с высокой и относительно низкой заболеваемостью атеросклерозом.

Однако в последние годы в научно-популярной литературе нередко подвергалась сомнению роль избытка холестерина в развитии атеросклероза. Появление таких публикаций обычно было связано с тем, что по мере изучения механизма возникновения этой болезни устанавливались дополнительно детали процесса; в частности, был более глубоко изучен механизм поступления холестерина в клетку и выведения его из клетки (здесь носителями холестерина являются разные соединения, о которых еще будет сказано ниже). Кроме того, при повреждении стенки сосудов, вызываемом, например, некоторыми вирусами, избыточное накопление холестерина может происходить и при нормальном содержании его в крови. Но при прочих равных условиях старое положение остается неизменным: чем выше концентрация холестерина в крови, тем выше вероятность развития атеросклероза. (Например, индивидуумы с особой формой врожденного повышения уровня холестерина — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия — забо-

левают тяжелым атеросклерозом уже в детстве. В свою очередь, уровень холестерина в крови определяется его синтезом, метаболизмом и разрушением в организме, а также поступлением с пищей.

В молодости избыточное поступление холестерина с пищей приводит к уменьшению его производства в печени, так что общий «холестериновый баланс» организма в какой-то степени поддерживается. А вот с годами этот механизм саморегуляции, по всей видимости, нарушается, и избыточное поступление холестерина с продуктами животного происхождения (мясом, молоком, маслом) не приводит к снижению его концентрации в крови. Напротив, уровень холестерина повышается из-за блокирования печеночных рецепторов холестерина.

Однако проблема атеросклероза не была бы столь серьезной, если бы все определялось характером диеты. Сложность ее связана прежде всего с тем, что в организме действуют внутренние причины, определяющие возрастное повышение концентрации холестерина в крови.

В главе, посвященной закону отклонения гомеостаза, говорилось, что в определенные периоды повышенная концентрация холестерина нужна для обеспечения усиленного деления клеток. Необходимость в этом возникает в детстве — в периоды интенсивного роста, а также в женском организме — во время беременности. В обеих ситуациях (как, впрочем, и у горбуши в период нереста) дополнительный синтез холестерина обеспечивается за счет снижения использования глюкозы как топлива и развития ожирения, т. е. за счет перевода организма преимущественно на жировой путь энергетического обеспечения. Следовательно, и для плода, и для ребенка в стадии роста «жировая энергетика» необходима.

Но живая природа не отказывается в процессе естественного отбора от тех своих эволюционных достижений, которые служат обеспечению продолжения жизни вида. Поэтому если даже ожирение возникает вне связи с потребностями развития и роста организма (например, вследствие перекармливания, снижения физической активности или, что особенно важно, возрастных изменений саморегуляции), продукция холестерина печенью увеличивается.

В главах 6 и 7 рассматривались механизмы возрастного ожирения. Сейчас мы попытаемся разобраться в том, почему ожирение увеличивает уровень холестерина в крови и почему при избыточной концентрации холестерина накапливается в тканях, вызывая различные заболевания, чаще всего — атеросклероз.

Когда в организм попадает пищи больше, чем необходимо, в крови повышается и содержание глюкозы. Скорость использования глюкозы снижается также в процессе нормального старения (гл. 11). Избыточная глюкоза не может сразу вся сгорать: емкость энергетической топки лимитирована. Соответственно избыток глюкозы стимулирует избыточное поступление в кровь инсулина. В печени под влиянием избытка инсулина из продуктов, возникающих из глюкозы и из жирных кислот, образуется большое количество триглицеридов (т. е. жиров), а также холестерин. Оба эти вещества, будучи водонерастворимыми, не могут покинуть печень самостоятельно. В печени строится более сложная частица-агрегат, содержащая белки-носители (апопротеины) для триглицеридов и холестерина. Эти частицы обозначают термином «липопротеиды».

В составе одного из таких липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) триглицериды и холестерин покидают печень, чтобы с током крови транспортироваться в ткани. Здесь энергетические и структурные липопротеиды разделяются. Триглицериды как жир дают энергию, а большая часть холестерина из остатка ЛОНП с помощью рецепторов липопротеидов низкой плотности, расположенных на мембране клеток, и ферментов переходит в конечном итоге в состав новых частиц — липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Эти же рецепторы преимущественно транспортируют ЛНП внутрь клетки, где после ряда этапов свободный холестерин включается в каркасы мембран клеток. Так через механизм ожирения обеспечиваются потребности, связанные с развитием и ростом организма.

Когда же ожирение возникает в организме, уже закончившем свой рост, то в клетки тоже будет попадать избыток холестерина, но в клетки, деление которых уже не должно происходить столь интенсивно, как ранее. Это относится и к клеткам, образующим стенку сосудов, причем вследствие некоторых особенностей поступления холестерина в эти клетки его концентра-

ция в сосудистой стенке увеличивается параллельно увеличению концентрации в крови ЛНП — холестерина. (Имеется ряд механизмов поступления холестерина в клетки: через рецепторы ЛНП, путем транспорта в клетку по градиенту концентрации — нерегулируемый эндоцитоз; реже — путем фагоцитоза ЛОНП и ЛНП, например макрофагами.) Избыток холестерина начинает откладываться в сосудистой стенке, открывая путь к заболеванию, которое обозначается словом «атеросклероз». (В медицине классификация болезней, связанных с атеросклерозом, дается на основании клинических проявлений болезни: например, ишемическая болезнь сердца, сосудистые поражения мозга; но в контексте данных очерков рассматриваются не медицинские, а биологические закономерности развития атеросклероза.)

Хотя содержание холестерина в стенках крупных артерий и аорте увеличивается параллельно увеличению содержания холестерина в крови, что и характеризует, по существу, атеросклероз, клинические осложнения этого процесса связаны в значительной мере с очаговыми поражениями, чаще всего обусловленными развитием атеросклеротической бляшки.

Сравнительно недавно было установлено, что в основе каждой атеросклеротической бляшки находится скопление гладко-мышечных клеток, образующих наряду с соединительной тканью остов крупных сосудов. Считают, что каждая отдельная бляшка происходит из одной родоначальной мышечной клетки. Атеросклеротическая бляшка — это, по существу, доброкачественная мышечная опухоль. Соответственно предполагается, что вирусы типа герпеса или химические канцерогены могут являться причиной развития такой мышечной основы бляшки. Весьма существенна и роль в этом различных повреждений сосудистой стенки, т. к. при ремонте повреждений из тромбоцитов поступают факторы роста, которые могут обусловить избыточную стимуляцию деления клеток в тканях сосудов. Наконец, метаболические и гормональные факторы — повышение концентрации в крови инсулина, соматомединов и холестерина (ЛНП) — также способствуют чрезмерному делению клеток сосудистой стенки и чрезмерному «склеиванию» тромбоцитов.

В конечном итоге возникает атеросклеротическая бляшка, где напластованы мышечные и соединительные

элементы, буквально пропитанные холестерином. Вносят в структуру этой бляшки свою лепту и ЛОНП, — липопротеиды, обогащенные жиром (триглицеридами). Наконец, вследствие избыточного синтеза триглицеридов и холестерина в печени может изменяться структура их белков-носителей (апопротеинов), что обуславливает через иммунологические механизмы повышенное поступление частиц ЛНП в сосудистую стенку.

Как видим, в основе возникновения атеросклероза — жизненно необходимый процесс, обеспечивающий деление клеток; только работает теперь этот физиологический механизм неправильно и избыточно.

Надо сказать, что организм не так уж беззащитен в отношении атеросклероза. Во-первых, кроме липопротеидов, которые вносят холестерин в клетку (ЛОНП и ЛНП), имеются липопротеиды высокой плотности (ЛВП), которые убирают излишний холестерин из клетки. Правда, сейчас установлено, что выработка предшественника ЛВП в печени уменьшается, если снижается физическая активность человека или повышается количество жира в организме и концентрация триглицеридов в крови, а это как раз обычно наблюдается и «с годами», и при ожирении. При учете изложенного, а именно — зависимости развития атеросклероза (и особенно его осложнений) от комплексов факторов, становится понятным, что повышение или снижение концентрации холестерина в крови не может в каждом отдельном случае точно характеризовать риск возникновения атеросклероза, а отражает вероятность этого риска при большом числе наблюдений.

Второй барьер защиты от атеросклероза создает иммунная система. В эту многокомплексную систему входят среди других макрофаги, или, как их иногда называли, клетки «мусорщики», которые путем фагоцитоза (поглощения), открытого еще великим И. И. Мечниковым, уничтожают отмершие клетки и различные крупные частицы (например, микробы и «капельки» жира). Между тем давно было замечено, что макрофаги, перегруженные жиром, не отвозят свой груз в коллекторы — лимфатические протоки, а как бы застывают на месте, будучи «отравленными» жиром.

Я усматриваю в этих «отравленных» жиром макрофагах одну из составляющих явления, которое квалифицирую как метаболическую (обменную) иммунодеп-

рессию. Чтобы понять происхождение этого явления, еще раз обратимся к некоторым механизмам, возникающим во время беременности.

Две задачи организма по обеспечению самого процесса беременности связаны с интересующей нас сейчас проблемой. Одна из этих задач — создание условий для быстрого увеличения массы клеток плода. Мы уже говорили, что эта задача решается путем сдвига организма на жировой путь энергетики, обеспечивающей необходимый синтез холестерина для построения клеточных мембран. Вторая задача сводится к необходимости подавления клеточного (трансплантационного) иммунитета. Рассмотрим это подробнее.

На определенном этапе эволюции возникла иммунная система, которая, как это принято сейчас говорить, «отличает свое от чужого». Вначале считали, что иммунная система защищает организм от проникновения в него лишь микробов и вирусов. «Отличив» состав тела микроба от собственных белков, эта система способна использовать два механизма защиты. При одном из них белые кровяные шарики — лимфоциты (или, точнее, их потомки — плазмощиты) вырабатывают защитные белки — антитела, которые обладают «сродством» к чужеродным белкам микроба и благодаря этому нейтрализуют их. Лимфоциты, с которыми связана выработка антител, обозначаются как *В*-лимфоциты. Это основные носители так называемого гуморального иммунитета. С током крови антитела разносятся по организму.

Второй механизм защиты — клеточный иммунитет, т. е. защита, осуществляемая непосредственно иммунными клетками — тимусзависимыми лимфоцитами, или *Т*-лимфоцитами. В свою очередь, *Т*-лимфоциты подразделяются на несколько подгрупп: лимфоциты памяти, лимфоциты-помощники, лимфоциты, подавляющие активность *В*-лимфоцитов (*Т*-супрессоры), и др.

Наконец, в этом кратком перечислении основных действующих факторов иммунной системы следует назвать *А*-клетки, или макрофаги, т. е. клетки-пожиратели. Все три основные системы иммунитета — клеточная, гуморальная и *А*-клетки — находятся в сложном взаимодействии, выделяя, в частности, особые вещества, которые координируют их работу.

Белки, образующие структурную и функциональную

основу каждой клетки, хотя и сложены у всех живых существ из одних и тех же элементов, имеют, однако, различный количественный и качественный набор этих «строительных блоков». Именно эти различия и определяют как индивидуальность состава тела у тех или иных видов живых организмов, так и особые свойства каждого отдельного индивидуума одного и того же вида. Поэтому каждый организм по-своему уникален и неповторим. Одним из следствий этого является несовместимость тканей.

Оплодотворенная яйцеклетка включает в себя свойства (наследственность) материнского организма, т. е. «свое», но в равной мере наследственность отцовского организма, т. е. «чужое». Такая клетка является своеобразным чужеродным трансплантатом. Этот сплав «своего» и «чужого» распознается иммунной системой. В соответствии с законами клеточного, или трансплантационного, иммунитета плод, казалось бы, должен быть отторгнут материнским организмом. Почему же этого не происходит?

Есть несколько причин. В частности, лимфоциты памяти еще в эмбриональном периоде «запоминают» белки собственного тела, запоминают раз и навсегда, признавая их своими. И это свойство иммунологической системы, по существу, одно из важнейших сохранения постоянства внутренней среды организма. Направлена ли деятельность иммунной системы против тканей, микробов, вирусов, грибков или против поврежденных тканей собственного тела, или, наконец, против измененных свойств своих же клеток (что происходит при их злокачественном превращении), во всех этих случаях ее цель — сохранять постоянство состава тела. При этом защита от микробов и некоторых вирусов главным образом осуществляется гуморальным иммунитетом, или *В*-лимфоцитами, тогда как чужие клетки удаляются с помощью клеточного, или трансплантационного, иммунитета (*Т*-лимфоцитов). В обоих случаях на разных стадиях иммунологической защиты работают также макрофаги.

Для поддержания гомеостаза иммунная система должна находиться во взаимодействии с другими главными гомеостатическими системами, и прежде всего с адаптационной и энергетической. Мы уже говорили о том, как основной гормон защиты — кортизол, про-

дукция которого резко повышается в условиях стресса, не только создает антистрессорную защиту, но и вызывает угнетение или перестройку иммунитета. (Концентрация кортизола повышается и при поступлении антигенов в организм, причем гормональные продукты деятельности лимфоцитов передают соответствующие сигналы в гипоталамус, что увеличивает, в частности, уровень АКТГ — гормона, стимулирующего секрецию кортизола.) С другой стороны, один из основных элементов энергетического гомеостата — гормон роста в определенных условиях улучшает состояние иммунитета.

Влияние ряда гормонов на систему иммунитета известно уже около 30 лет. Однако лишь относительно недавно стало ясно, что жир угнетает иммунитет.

Вначале рядом исследователей было обнаружено, что в основе этого явления лежит образование из ненасыщенных жирных кислот (т. е. жидкого, растительного масла) особых веществ — простагландинов, часть которых угнетает иммунитет. В дальнейшем, однако, нам стало ясно, что угнетение иммунитета происходит всегда, когда в организме возникает сдвиг в сторону усиленного использования в качестве топлива жирных кислот, причем не только ненасыщенных, но и насыщенных, и что это подавление иммунитета не имеет отношения к образованию простагландинов.

Прежде чем рассмотреть, какие метаболические факторы вызывают подавление иммунитета, вернемся еще раз к роли *T*-лимфоцитов в осуществлении клеточного иммунитета. В крови циркулируют почти исключительно зрелые лимфоциты. Если сравнить *T*-лимфоциты с красными кровяными шариками — эритроцитами, то бросается в глаза некоторая несправедливость в «распределении труда». Эритроциты без устали работают, перенося к тканям кислород, тогда как лимфоциты вроде бы беззаботно путешествуют по организму. Но бездействие лимфоцитов кажущееся: они спокойны лишь до тех пор, пока не обнаружит себя «враг» — все то чужое, что отличается от организма, в котором живет лимфоцит.

T-лимфоциты обладают поистине удивительным свойством. Пока нет угрозы, они ведут себя как обычные клетки: живут, стареют и затем погибают. Но как толь-

ко мембрана *T*-лимфоцита получает сигнал о появлении каких-либо «чужих» белков, происходит серия удивительных превращений, в результате которых зрелый лимфоцит вновь обретает молодость и с ней — способность к делению. Каждая появившаяся клетка, если «враг» продолжает проявлять себя, очень скоро может вновь вступить в цикл деления. Благодаря этому число клеток прогрессивно возрастает, и «враг» подвергается мощной атаке многократно увеличивающейся армадой лимфоцитов.

В этой способности зрелого лимфоцита к делению можно видеть аналогию с непрекращающейся потенцией к делению у амебы. Различие состоит лишь в том, что у амебы стимул к делению возникает под влиянием поступления пищи, а для лимфоцита стимул приходит из окружающей среды, в которой обнаруживает себя «враг» — чужой белок (антиген).

Но и для потенциально бессмертной амебы окружающая среда играет первостепенную, прямо-таки жизнеопределяющую роль, ибо именно от внешних факторов зависит реальная длительность ее существования. Когда в окружающей среде накапливаются токсические вещества, то они могут вызвать гибель сразу всех поколений одноклеточных организмов, обладающих потенциальным свойством бессмертия. Но если для амебы такой средой является окружающая ее среда обитания, то для лимфоцитов средой обитания является организм-хозяин, прежде всего кровь и лимфа. Продолжая аналогию, можно предположить, что вопрос о жизни и смерти у *T*-лимфоцитов, так же как и у амебы, решается в зависимости от свойств среды обитания. Накопление в крови и лимфе токсических продуктов может вызывать отравление лимфоцитов, которые в результате этого утратят способность к делению.

Жирные кислоты и холестерин, а также, возможно, инсулин, т. е. совокупность жизненно необходимых веществ, когда концентрация их в крови повышается сверх меры, и становятся теми токсическими веществами, которые ограничивают деление и, следовательно, жизнь *T*-лимфоцитов. Каждый из этих факторов играет свою специальную роль.

Когда в организме происходит переключение на жировой тип обеспечения энергией, жирные кислоты вклю-

чают механизм воспроизводства глюкозы (глюконеогенез). Это достигается тем, что жирные кислоты не только активизируют ферментные системы, превращающие аминокислоты (белки) в глюкозу, но и поставляют необходимые аминокислоты, способствуя разрушению *T*-лимфоцитов.

Что касается холестерина, то он, как и в любую другую клетку, поступает в лимфоцит главным образом в составе липопротеидов низкой плотности. Но когда в мембране лимфоцита накоплено чрезмерное количество холестерина, мембрана становится менее пластичной, и ее способность воспринимать сигналы, порождаемые антигенами (митогенами) и факторами роста, снижается или даже утрачивается. В результате снижается или утрачивается способность лимфоцита к делению. Но если количество *T*-лимфоцитов при появлении «врага» — антигена — не увеличивается должным образом, то страдают многие, если не все, реакции клеточного иммунитета. Действительно, исследования нашей лаборатории показывают, что нормализация состава внутренней среды (и соответственно — улучшение показателей иммунитета) сочетается со снижением холестерина в лимфоцитах и восстановлением их способности к делению.

Накопление холестерина в лимфоцитах, происходящее в процессе старения, не столь уж простой процесс. Подобно тому как в целом организме существуют механизмы поддержания стабильности (гомеостаза), схожие механизмы действуют и в каждой клетке тела. Например, если холестерин поступает из крови в клетку, то собственный синтез холестерина в клетке должен снизиться, и тем самым должно восстановиться равновесие. Если концентрация холестерина в мембране лимфоцитов с возрастом увеличивается, то это означает, что по каким-то причинам гомеостаз клетки нарушается. Поскольку нарушение холестеринового гомеостаза в клетке зависит от факторов внутренней среды, то следует считать, что обменные сдвиги, связанные с повышением в крови концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов, жирных кислот и инсулина, обуславливают накопление холестерина в лимфоцитах.

Наконец, повышение уровня инсулина в крови уменьшает число рецепторов инсулина и тем снижает чувствительность лимфоцита к инсулину — гормону, ко-

торый необходим для усвоения глюкозы. Это, в свою очередь, понуждает лимфоцит к чреватому опасностями жировому способу питания. Все это вместе приводит к снижению активности клеточного иммунитета, к снижению, вызванному метаболическими, или обменными, факторами. Соответственно это явление или вновь выделенная нормальная болезнь была обозначена мною как метаболическая иммунодепрессия.

Следовательно, метаболическая иммунодепрессия должна возникать во всех тех случаях, когда происходит сдвиг в сторону усиленного использования в качестве топлива жирных кислот вместо глюкозы. Такая ситуация возникает и во время беременности. В этих условиях повышение в крови уровня жирных кислот, ЛНП—холестерина и инсулина, свойственное «жировой энергетике», угнетая клеточный иммунитет, вероятно, является одним из защитных факторов, предотвращающих отторжение плода как чужеродного трансплантата.

Таким образом, сдвиг во время беременности на жировой способ энергетике создает, с одной стороны, метаболические условия для быстрого увеличения клеточной массы плода, чему, в частности, служит повышение синтеза холестерина, а с другой — вызывает подавление активности клеточного (трансплантационного) иммунитета, чему, в свою очередь, также способствует повышение уровня холестерина в крови. Вот так одновременно решаются две кардинальные задачи развития нового организма.

Подчеркнем, что метаболическая иммунодепрессия распространяется на клеточный иммунитет, но не затрагивает гуморальный иммунитет. Будь иначе, т. е. если бы метаболические факторы тормозили активность всех отделов иммунной системы, то угнетение гуморального иммунитета, который направлен главным образом на противодействие развитию инфекций, сделало бы организм во время беременности чрезвычайно уязвимым. Это было бы несовместимо со стратегией жизни находить в процессе эволюции оптимальные способы решения задач, имеющих отношение к развитию организма.

Достигается это избирательное влияние обмена веществ на иммунитет тем, что лимфоциты-супрессоры, о которых уже говорилось, относятся к классу *T*-лимфоцитов. Но именно активность *T*-лимфоцитов подавляется

«жировой энергетикой», а так как Т-супрессоры тормозят активность В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела против микробов, то гуморальный иммунитет при наличии метаболической иммунодепрессии не страдает. Напротив, напряженность гуморального иммунитета в этих условиях нередко возрастает, что имеет в определенных условиях и неблагоприятные последствия, способствуя развитию так называемых аутоиммунных поражений, например поражений суставов. Поэтому, в частности, по мере старения наряду со снижением клеточного (трансплантационного) иммунитета увеличивается частота обнаружения антител к собственным тканям, что и является одним из существенных факторов в возрастном увеличении частоты аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, механизм возникновения метаболической иммунодепрессии при «нормальной болезни беременного организма» биологически целесообразен.

Но этот же механизм начинает функционировать и при любом ожирении, не связанном с беременностью. Именно такое явление наблюдается при нормальном старении, о чем мы еще отдельно поговорим (гл. II); при хроническом стрессе, например, в условиях «холодовой» и «географической» адаптации, когда снижается активность иммунологической защиты и нередко возникают хронические заболевания; при сахарном диабете, на фоне которого столь часты инфекционные процессы; при атеросклерозе, когда метаболическая иммунодепрессия мешает макрофагам-«мусорщикам» убирать из сосудов излишний жир и холестерин.

Вскрытие механизма метаболической иммунодепрессии позволяет добиваться восстановления и даже нормализации иммунитета. В отличие от утверждения, что возрастное снижение клеточного иммунитета якобы обусловлено истощением или нарушением деятельности родоначальных иммунных клеток, из которых образуются циркулирующие в организме Т-лимфоциты, можно теперь говорить о роли функциональных (метаболических) факторов в возрастном снижении активности этого типа иммунитета.

Этот вывод не противоречит роли и других факторов в возрастном снижении иммунитета, например, связанных со снижением продукции гормонов тимуса. Более того, можно думать, что устранение метаболической иммунодепрессии может способствовать более эффек-

тивному влиянию этих гормонов. Что касается повреждения или истощения запаса иммунных клеток, то эти явления, вероятно, играют роль, но намного позже того периода, когда начинается метаболическая иммунодепрессия. И хотя пути нормализующих воздействий будут рассмотрены в специальной главе, здесь нелишне сказать, что о функциональном, т. е. в определенных условиях обратимом, характере метаболической иммунодепрессии «знает» сама живая природа: инстинктивное снижение аппетита во время многих заболеваний, вероятно, повышает из-за временного прекращения поступления жира иммунобиологическую защиту организма. (Хотя при голодании использование жира из депо организма увеличивается, однако снижается уровень в крови инсулина и холестерина, т. е. устраняется влияние двух важных компонентов механизма метаболической иммунодепрессии. Поэтому при недлительном голодании состояние клеточного иммунитета улучшается.)

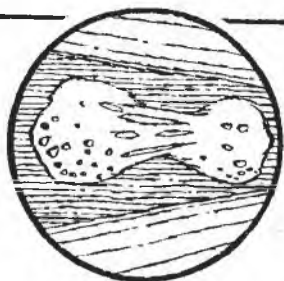
В этой главе была сделана попытка выявить то, что объединяет атеросклероз и метаболическую иммунодепрессию как друг с другом, так и с механизмами развития и роста организма. Иными словами, и атеросклероз, и метаболическая иммунодепрессия существуют как болезни потому, что механизм их формирования служит до этого развитию и росту организма, а также репарации (ремонту) поврежденных клеток. Однако отклонение гомеостаза, которое происходит в процессе нормального старения, включает эти механизмы, когда в них уже нет необходимости, или резко усиливает их действие, например, при починке повреждений сосудистой стенки. В результате физиологические, целесообразные механизмы начинают формировать патологические процессы.

Конечно, автору значительно труднее будет обосновать положение, что все то, что способствует возникновению метаболической иммунодепрессии и атеросклероза, создает также условия и для возникновения рака. Но об этом в следующей главе.

ГЛАВА 10

Рак и канкрофилия

Никогда не удастся полностью предотвратить зарождение рака, но вполне реально устранение его как болезни: в этом противоречии проявляется различие и связь между вероятностными и закономерными событиями в процессе развития рака.



Раковые клетки в экспериментальных условиях можно пересаживать из одного организма в другой, поддерживая тем самым существование опухоли значительно более длительное время, чем может жить организм, в котором они возникли. Поэтому если в наиболее общей форме определять, чем отличается раковая клетка от нормальной, то главное различие заключается в следующем: изменения, свойственные раковой клетке, обязательно превращают обычную телесную (соматическую) клетку с ограниченным временем жизни в потенциально бессмертную. Такая клетка как бы становится организмом без внутренних причин смерти, длительность жизни которого определяется состоянием среды обитания, подобно тому как это имеет место у некоторых видов простейших организмов. Следовательно, механизм ракового перерождения закреплен в аппарате наследственности клетки, т. е. рак — это прежде всего проблема клеточная.

За прошедшие несколько лет значительно возросла сумма знаний о раке. В популярной печати и в научных прогнозах появилось много сообщений, в которых предсказывается близкое разрешение проблем происхождения и диагностики рака, а быть может, и его лечения. Что же произошло в этом отношении?

В течение многих лет разработка проблем онкологии сводилась преимущественно к выяснению роли различных факторов в развитии рака. В результате этой ог-

ромной работы было установлено, что рак возникает под влиянием: 1) многих химических веществ (которые соответственно были обозначены термином «канцероген», т. е. «порождающие рак»); 2) ионизирующего излучения, а также ультрафиолетовых лучей, и даже солнечного света, действие которого может, например, увеличивать частоту рака кожи и меланом (особого рода опухоли из пигментных клеток-родинок); 3) ряда гормонов, например женских половых гормонов; 4) некоторых инертных материалов, например пластинок из пластиков и волокон определенных сортов асбеста; 5) многочисленной группы вирусов. Наиболее поразительным во всем этом является то, что все эти разнообразные факторы, казалось бы, не имеющие общих свойств, способны вызвать превращение нормальных клеток в раковые, для которых, чем бы ни обеспечивалась такая трансформация, характерно именно наличие общих свойств.

Из всего этого очевидно, что различные агенты, вызывающие злокачественную трансформацию клетки, что-то изменяют в жизнедеятельности самой клетки. За последние годы именно эти изменения стали предметом успешного изучения.

Раньше было принято считать, что агенты, вызывающие рак, всегда приводят к возникновению мутации, т. е. производят принципиальные изменения в наследственных свойствах клетки. Иными словами, предполагалось, что каких-то свойств в нормальной клетке нет, например свойства потенциального бессмертия, а мутация обуславливает появление этого свойства. Теперь это представление изменилось коренным образом.

Было выяснено, что в каждой нормальной клетке (у всех обследованных видов живых существ — от дрожжей, дрозофилы и до человека) имеются особые гены, которые способны превратить нормальную клетку в раковую. Соответственно эти гены были обозначены как «раковые гены», или «онкогены». Большинство онкогенов в нормальной дифференцированной клетке взрослого организма не функционируют (или почти не функционируют), тем самым лишая клетку и свойства бессмертия. Но само существование онкогенов в каждой клетке (причем поразительная консервативная сохранность в течение почти двух миллиардов лет эволюции, если судить по предполагаемому времени происхождения дрожжей, в которых тоже обнаружены онкогены) не могло

бы иметь места, если бы онкогены не играли какой-то очень важной роли и в деятельности нормальной клетки. Некоторые онкогены, например клеточный онкоген *c-myc*, являются частью системы, которая активизируется при нормальном делении клетки.

Для того чтобы понять сущность гипотезы, описывающей эту роль, необходимо остановиться на вопросе о значении гормонов в обеспечении жизнедеятельности клеток (см. гл. 1). Обычно гормоны выделяются эндокринными железами в кровь, с током которой они разносятся по всему организму, обеспечивая многочисленные и разнообразные влияния на клетки. Например, транспорт в клетку глюкозы из внеклеточной среды является сложным процессом, требующим энергии и работы специальных белков-переносчиков, расположенных в наружной мембране клетки. Процесс транспорта контролируется инсулином. Без этого гормона транспорт глюкозы практически прекращается, и возникает сахарный диабет: клетки начинают голодать из-за отсутствия глюкозы несмотря на значительное повышение ее концентрации в крови. Инсулин также стимулирует поступление в клетку аминокислот и ряда других веществ, причем, только обладая определенными запасами этих материалов, клетка может вступить в цикл деления (размножения). Примечательно, что и в целостном организме в видоизмененном виде сохраняется подобная же зависимость. Возрастное включение репродуктивной функции у девушек происходит тогда, когда масса жира (потенциального энергетического материала) достигает определенного количества. Поэтому у многих физкультурниц и балерины, у которых за счет большого накопления мышечной ткани снижено количество жира, в более позднем возрасте, чем в норме, происходит включение репродуктивной функции. Но в раннем эмбриональном периоде эндокринных желез еще нет, например, поджелудочная железа, где вырабатывается инсулин, начинает функционировать на 12-й неделе развития человеческого плода. Вместе с тем эмбриональные клетки (так же как, впрочем, и раковые) нуждаются в гормональном обеспечении транспорта глюкозы в клетки.

Такая потребность обеспечивается тем, что эмбриональные клетки осуществляют секрецию особых инсулиноподобных гормонов. Эти гормоны действуют на ту же клетку, которая их выделяет. Данное явление было

обозначено как аутокринная секреция, т. е. секреция клеткой гормонов для самой себя. Соответственно производимые эмбриональными клетками гормоны можно называть аутогормонами. Все инсулиноподобные аутогормоны — по своему строению небольшие белки, и, следовательно, в клетке, продуцирующей аутогормон, функционирует ген, который обеспечивает его синтез (или группа генов, если учесть, что эмбриональная клетка продуцирует не один, а несколько гормонов). Эти гены, как мы увидим дальше, относятся к классу онкогенов. Многие клетки различных неэндокринных тканей продолжают секретировать гормоноподобные вещества и в зрелом организме в течение всей его жизни. Это явление относится прежде всего к так называемым сывороточным (тканевым) факторам роста.

Вместе с тем по мере развития плода и появления эндокринных желез организм переходит под общий гормональный контроль, а аутокринная секреция гормонов прекращается (или уменьшается), что достигается за счет механизма блокирования (репрессирования) действия соответствующих «эмбриональных» генов. Поэтому можно предполагать, что при злокачественной трансформации клетки, т. е. при превращении нормальной клетки в раковую, происходит дерепрессия (разблокирование, или активация) эмбриональных генов или, точнее, группы генов. Помимо той роли, которую эти эмбриональные гены играют в сложном процессе эмбрионального развития или в процессе дифференцировки клеток и тканей, они необходимы и для энергетического обеспечения процесса деления клеток.

Раковые клетки в значительно больших количествах, чем нормальные, «здоровые», потребляют глюкозу. Известно, что глюкоза может энергетически использоваться или в цикле брожения, т. е. давать энергию без участия кислорода, и тогда конечным продуктом обмена глюкозы является молочная кислота, или в цикле дыхания (с потреблением кислорода), в котором конечными продуктами являются углекислый газ и вода. Еще в 30-е гг. в классических исследованиях немецкого ученого Отто Варбурга было показано, что в раковых клетках в 10—30 раз увеличена интенсивность брожения. Естественно было бы уже сразу после открытия Варбурга задаться вопросом: каким образом в раковые клетки попадают столь большие количества глюкозы, обуслов-

ливающей громадное (по клеточным масштабам) накопление молочной кислоты?

Этот вопрос, однако, так и не был задан, хотя раковую опухоль стали называть «ловушкой» азота и глюкозы, как будто для того, чтобы играть роль «ловушки», не надо усиления транспорта глюкозы в клетку и соответственно нет необходимости выяснить, чем обеспечивается это усиление.

Необходимость ответа на такой вопрос стала особенно очевидной после того, как было выяснено, что явление злокачественной трансформации клетки связано с дерепрессией, или активацией, онкогенов. В частности, было обнаружено, что один из вирусов вызывающий злокачественную трансформацию клетки, а именно вирус саркомы Рауса, содержит в своем геноме всего четыре гена, и лишь один из этих генов имеет отношение к возникновению трансформации. Соответственно данный ген был квалифицирован как трансформирующий ген, или онкоген. После того как было доказано, что подобный же ген имеется и в нормальной клетке, последний был обозначен как протоонкоген (или клеточный онкоген).

Все злокачественные заболевания разделяют на две группы, основываясь на происхождении исходных (нормальных) клеток: на рак, когда исходной является эпителиальная (покровная) клетка, и на саркому, когда исходными являются соединительнотканые клетки. (Существует серия доказательств, что не вирусный онкоген был когда-то «встроен» в клеточный набор генов — геном, а наоборот, что некоторые вирусы «захватили» и «включили» в свою структуру определенные клеточные гены, которые выполняют роль вирусных онкогенов, когда эти вирусы попадают в клетки и вновь встраиваются в их геном. Поэтому клеточный онкоген и обозначают с приставкой «прото», т. е. первоначальный.) В настоящее время в различных вирусах и в клетках обнаружено более 20 онкогенов.

Наконец, были открыты продукты деятельности ряда онкогенов, а именно — кодируемые ими белки, которые соответственно были обозначены как трансформирующие белки, или онкобелки. Что касается саркомы Рауса, то он был обозначен как онкобелок р60 (соответственно своей молекулярной массе 60 килодальтон). Принимая во внимание, что все гены осущест-

вляют свое действие не непосредственно, а через кодируемые ими продукты, стали думать, что онкобелок р60 и есть тот активный элемент которым прямо или косвенно осуществляется превращение нормальной клетки в раковую. Поэтому, естественно, возник вопрос, что является ключевым механизмом в этом действии онкобелка.

Было выяснено, что многие онкобелки — это ферменты, осуществляющие фосфорилирование (присоединение фосфата) к аминокислоте (тирозинову или серину) различных клеточных белков. Такое изменение в структуре белков вызывает их активацию, что может приводить к возникновению следующего эффекта и т. д., т. е. к каскаду взаимосвязанных множественных изменений.

В этом каскаде имеется, однако, особо важный элемент — появление трансформирующего фактора роста (кратко ТФР), или, как мы его обозначаем, онкофактора. Если описанные выше события (дерепрессия, или активация, клеточного протоонкогена или внедрение в геном клетки вирусного онкогена с последующим появлением онкобелка) совершаются внутри клетки — в ее ядре и цитоплазме, то ТФР обнаруживается вне клетки и тем самым, по определению, является представителем аутокринной секреции, или аутогормоном. Как и обычные гормоны, ТФР действует на клетку через рецепторы, расположенные на наружной (клеточной или плазматической) мембране.

Хотя ТФР является третьим элементом в цепи событий, однако можно утверждать, что обычно ТФР в этой системе — конечный действующий элемент: именно он запускает ту серию изменений, которая необходима для возникновения трансформированной клетки, а онкоген и онкобелок обеспечивают условия для появления и проявления действия ТФР. Этот вывод следует главным образом из работ американского биолога-вирусолога Г. Тодаро и его сотрудников. Ими было показано, что добавление ТФР, полученного из среды, в которой растут клетки саркомы, к среде, где находились клетки соединительной ткани (фибробласты), придавало последним все черты трансформированных клеток. Конечно, такое превращение нормальных клеток в злокачественные было временным, так как по условиям опыта система работала только за счет добавления ТФР без участия онкогена и онкобелка.

В настоящее время считается, что клетки, в частности фибробласты, способные к сохранению вне организма в так называемой культуре клеток, уже находятся в предраковом состоянии, и поэтому достаточно лишь ТФР для их трансформации. В реальной же ситуации злокачественной трансформации онкоген действовал бы постоянно, соответственно постоянной была бы аутосекреция ТФР, и поэтому стойко бы поддерживалось трансформированное состояние клетки.

Итак, с открытием онкофакторов действие «раковой драмы» выносится из глубин клетки на ее поверхность, где события развиваются уже не внутриклеточно, а внеклеточно во взаимодействии со средой, омывающей клетки, из которой идет доставка в клетку пластических и энергетических веществ (рис. 5).

Теперь вернемся к вопросу о феномене Варбурга и о причине накопления молочной кислоты в злокачественных клетках.

Вначале считали, что накопление молочной кислоты в раковой клетке связано со снижением использования продуктов превращения глюкозы в окислительных процессах, идущих с потреблением кислорода, что, в свою очередь, приводит к сдвигу обмена веществ в сторону процесса брожения. Но после 1950 г., когда стало вполне уже ясно что механизм окисления глюкозы в раковой клетке не нарушен, накопление продуктов брожения (молочной кислоты) можно было объяснить только за счет усиления транспорта глюкозы в злокачественные клетки. Это умозаключение должно было бы привести к выводу о наличии какого-то гормона, обеспечивающего повышенный транспорт глюкозы в раковые клетки. Теперь ясно, что основным кандидатом на эту роль является ТФР.

Таким образом, о необходимости агентов, подобных ТФР, т. е. факторов, обеспечивающих повышенный транспорт глюкозы в злокачественные клетки, можно было просто догадаться — намного прежде, чем они были открыты.

Когда реально были открыты ТФР, схема основных этапов трансформации нормальной клетки стала выглядеть как трехкомпонентная цепь событий: первый этап в этой цепи связан с активацией протоонкогена в ядре клетки, второй — с выявлением внутри клетки



Рис. 5. Аутокринный механизм автономии раковой клетки:

1 — вирусы, радиация, химические канцерогены, свободные радикалы и другие факторы, вызывающие различными механизмами активацию «спящих» онкогенов;

2 — активация онкогенов, обеспечивающих «бессмертие» клетки;

3 — вариант, при котором продукт онкогена (онкобелок) локализуется на плазматической мембране клетки и выполняет роль рецептора для присутствующих в крови нормальных факторов роста (например, онкобелок — *erb-B* как рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР));

4 — вариант, при котором онкогены кодируют производство трансформирующих факторов роста (ТФР), которые воздействуют на рецепторы, существующие на клетке; тем самым осуществляется автономное, т. е. независимое от факторов организма, воспроизведение раковой клетки;

5 — онкогены, кодирующие образование онкобелков, представляющих собою активированные фосфокиназы, что запускает серию метаболических изменений, свойственных раковой клетке.

онкобелка — продукта деятельности онкогена и третий — с появлением онкофактора или его рецепторов.

В ту пору, когда система была еще двухкомпонентной (Дильман В. М., Благосклонный М. В., 1980), мы предположили, что именно онкобелок обеспечивает так

называемую инсулинизацию клеточной мембраны, т. е. обеспечивает механизм повышения транспорта глюкозы в злокачественную клетку. Это предположение было высказано в 1980 г., а в 1984 г. появилось сообщение о том, что онкобелок, кодируемый онкогеном *erb-B*, располагаясь на клеточной мембране, может выполнять роль рецептора для эпидермального фактора роста. Кроме того, недавно было показано, что антитела против онкобелка р60 взаимодействуют с рецепторами инсулина и, следовательно, этот онкобелок может, вероятно, осуществлять эффект инсулинизации клеточной мембраны. Казалось бы, что после открытия ТФР предположение об «инсулинизации клеточной мембраны» теряет свое значение, так как именно ТФР является тем агентом, который, подобно всем другим ростовым факторам (или гормонам), действует на рецепторы клеточной мембраны, обеспечивая тем самым повышение потока глюкозы (и других строительно-питательных веществ) внутрь клетки.

И все же, как выяснилось совсем недавно, наше предположение не устарело. Напротив, независимо от него и в совершенно иной форме оно нашло себе соответствие в серии очень впечатляющих работ, ставших предметом широко распространяемой средствами массовой информации научной сенсации, излагаемой, однако, несколько неточно. Но именно в этой неточности, как видно, и кроется небывалый интерес к сугубо точным открытиям. Слово «онкоген», которое можно было увидеть лишь в специальных изданиях, теперь вполне уместно выглядит в газетных сообщениях. Эта сенсация, в частности, в газете «За рубежом» (1983 г., № 36) излагалась примерно так.

В один из майских дней 1983 г. специалист по химии белка Р. Дулитл, обрабатывая на ЭВМ очередной массив данных, касающихся структуры различных белков, ввел в компьютер опубликованные другими авторами данные о структуре выделяемого тромбоцитами фактора роста (ВТФР, или, как обозначено в упомянутой газете, PDGF). Машина выдала неожиданный результат: этот фактор поразительно похож на ранее открытый онкобелок, кодируемый онкогеном саркомы обезьян. Иными словами, то, что присуще одному из типов злокачественной трансформации, и то, что находится в обычных кровяных пластинках, главной функцией которых является

остановка кровотечений при ранениях,— одно и то же или, точнее, почти одно и то же. Это создавало у многих впечатление о приближении к «последней тайне рака». Но пожалуй, не менее поразило и то, что в соответствии с духом научно-технического прогресса открытие было сделано на ЭВМ. В результате выдающиеся по замыслу, по длительности и трудности научные исследования печать превратила в «техническую» сенсацию. Правда, в конечном итоге все это оказалось весьма полезным, поскольку способствовало концентрации внимания общественности на проблеме онкоген — онкобелок — онкофактор.

Что касается неточностей, то они прежде всего заключаются в следующем. Все началось не в мае 1983 г., а на несколько лет раньше. Во всяком случае, уже в 1980 г. Карл Хелдин и соавторы из Швеции опубликовали работу, в которой подчеркивалось сходство химических и биологических свойств ТФР, выделяемого клетками саркомы человека, с одной стороны, и выделяемым тромбоцитами фактором роста, с другой. Это сходство состояло в том, что оба этих фактора — как обычный тромбоцитарный, так и саркоматозный — действуют на клетку через одни и те же рецепторы ее наружной мембраны. Развивая эти исследования, научная группа, в которую входил К. Хелдин, в том же 1983 г., но уже без внезапного «озарения» ЭВМ, установила значительную степень структурного подобия между ВТФР и онкобелком, кодируемым вирусным онкогеном.

Другая сторона этих сенсационных открытий заключается в том, что онкобелок, или второе звено в трехкомпонентной системе, может соответствовать онкофактору, или третьему звену в системе трансформации нормальной клетки в раковую. Все это означает, что онкобелок в таких случаях должен выполнять и функцию фактора роста, т. е., находясь внутри клетки, он должен обеспечивать транспорт питательных и строительных веществ.

Но ведь именно такое свойство было приписано нами в 1980 г. онкобелку как фактору, обуславливающему «инсулинизацию клеточной мембраны». Этим, вероятно, и обеспечивается один из двух вариантов транспортного механизма питательных веществ в злокачественные клетки, а именно вариант, в котором они нуждаются в наличии сывороточных факторов роста. В другом варианте,

а именно — в трехкомпонентной системе — это свойство обеспечивается онкофактором (ТФР), и тогда раковая клетка становится автономной, т. е. она приобретает способность к делению независимо от внешних ростовых факторов.

Как и любой фактор роста, ТФР после действия на свой рецептор (в котором внутренняя часть является ферментом, как и у многих других ростовых факторов) вызывает включение серии посредников, в частности белков, обеспечивающих транспорт глюкозы и активацию фосфокиназных внутриклеточных ферментных систем. Исходя из этого для злокачественной трансформации клетки необходимо, чтобы дерепрессировался не только онкоген, кодирующий аутосекрецию ТФР, но и онкоген, кодирующий синтез его рецепторов. Может наблюдаться и такой вариант механизма злокачественной трансформации, при котором онкобелок сразу выполняет роль активированного рецептора (без участия онкофактора) или даже роль внутриклеточных посредников, что означает возможность злокачественной трансформации без участия и ТФР, и его рецепторов (А. Г. Голубев и В. М. Дильман, 1983, М. В. Благодосклонный, 1985). В целом, ТФР заставляет клетку возвратиться в свое прошлое состояние, т. е. к состоянию эмбрионального периода.

Такая генетическая перестройка происходит то под влиянием ТФР, то непосредственно онкобелков, повышение продукции которых обусловлено активацией протоонкогенов, причем протоонкогены и их продукты — онкобелки — осуществляют эту перестройку деятельности клеток различными способами.

В настоящее время уже известно несколько механизмов активации онкогенов вследствие повреждения генетического аппарата. Главными из них являются следующие: 1) транслокация (перемещение) гена или группы генов из одной хромосомы в другую, где онкоген не только выходит из-под контроля блокатора, но и попадает под влияние активирующей (промоторной) системы. Так, например, при развитии одного из видов лимфомы клеточный онкоген из 8 хромосомы попадает в 14 хромосому, причем на новом месте этот онкоген подвергается постоянной стимуляции со стороны регуляторного гена (промотора), который в норме управляет скоростью

выработки антител; 2) транспозиция онкогена — перемещение его в пределах той же хромосомы; 3) амплификация (умножение одного и того же гена), что приводит к возрастанию и дозы гена, и кодируемых онкобелков; 4) интеграция вирусного онкогена с геномом клетки или повреждение генетического аппарата вирусами; 5) так называемая точечная мутация, в результате которой происходит замена всего лишь одной аминокислоты в онкобелке, например замена в онкобелке p21 в 12 положении аминокислоты глицина на валин; 6) снижение процесса метилирования ДНК, что зависит первично уже не от изменения в структуре самой ДНК, а от нарушения ферментативных механизмов.

Вероятно, однако, что точечная мутация в тех случаях, когда возникает злокачественная трансформация клетки, часто сочетается с перемещением онкогена в хромосоме или попаданием его в другую хромосому. Отметим также, что механизм злокачественной трансформации клетки обычно реализуется действием не менее двух онкогенов, причем свойство «потенциального бессмертия» и свойство злокачественного роста обеспечиваются различными генетическими сдвигами.

В последние годы радужные надежды в онкологии прежде всего связаны с открытием онкогенов, т. е. с проникновением в самую «сущность» рака. Но еще в первом издании этой книги я писал (с. 206): «Вместе с тем гипотеза об «инсулизации клетки» перенесла действие «раковой драмы» из глубин клетки (где находится пока еще не доступный раковый ген) на ее поверхность, где располагаются мембранные рецепторы. Это означает, что если с помощью антител к этим рецепторам их заблокировать, то размножение раковой клетки должно приостановиться, и такая клетка станет доступной мишенью для иммунологической противоопухолевой защиты».

В 1983 г. Г. Корпентер и соавторы сообщили, что антитела к рецептору эпидермального фактора роста блокируют онкологическую активность фактора роста саркомы, и, несомненно, в этом сообщении ясно видится начало нового направления поиска противоопухолевых средств.

В стратегии раковой клетки есть еще один элемент,

который необходимо учитывать при разработке путей воздействия на опухолевый процесс.

Клетки, как и организмы в замкнутой популяции, могут испытывать голод от переуплотнения, так сказать, перенаселенности. Избежать этого клетка может путем передвижения в другие места организма, т. е. метастазирования. Но для того, чтобы клетка прижилась в чужих тканях, она должна использовать какой-то специальный способ. Что это за способ, пока не ясно, но идея общности между эмбриональными и злокачественными клетками подсказывает, что в подобной же ситуации находится и оплодотворенная яйцеклетка. Она также должна «прижиться» в положенном месте. Возможно, что именно этому служит выработка специального гормона — хорионического гонадотропина. Ведь разве не поразительно, что этот гормон начинает продуцироваться уже через несколько делений после оплодотворения! Он же находится и в мембране раковых клеток и даже в мембране некоторых микробов, которые поселяются у больных раком. Трудно даже вообразить, как поступает информация из раковых клеток к этим микробам, но наиболее вероятно, что она передается онкофакторами.

Несомненно, что поиском чувствительных к онкофакторам биологических объектов (микроорганизмов, простейших и просто некоторых соматических клеток) не следует пренебрегать при разработке методов обнаружения опухолей. В 1984 г. была установлена химическая структура и осуществлен синтез одного из онкофакторов, в который входит 50 аминокислот, причем онкофакторы могут выделяться из организма с мочой. Пока же намечается еще одна цель — иммунологическая нейтрализация хорионического гонадотропина в попытках найти противодействие стратегии раковой клетки. В частности, в нашей лаборатории недавно было показано, что иммунологическая нейтрализация хорионического гонадотропина существенно тормозит в эксперименте рост злокачественной опухоли.

Итак, мы обсудили начальные этапы злокачественной трансформации клетки. Эти этапы связаны с повреждающим действием как внешних, так и внутренних факторов, и избежать такого действия, например, повреждения, вызванного свободнорадикальными реакциями, практически (и теоретически) невозможно (гл. 11). В

свете этого становится понятным, почему никогда медицине не удастся полностью предотвращать само зарождение рака, тем более что такой процесс первоначально относится к одной клетке, и поэтому он не может быть обнаружен никакими средствами. Но весь процесс злокачественной трансформации и особенно последующие стадии развития рака, безусловно, могут быть предотвращены.

По существу, так оно и происходит во многих случаях в реальной ситуации — ведь частота повреждений генетического аппарата, которые могли бы привести к развитию рака, в сотни раз выше, чем частота клинического возникновения рака. Эта разница обусловлена как многокомпонентностью самого процесса злокачественной трансформации клетки, в котором имеется несколько стадий, на каждой из которых процесс может остановиться, так и наличием в организме систем, деятельность которых направлена на устранение трансформированной (раковой) клетки. Кратко рассмотрим оба эти явления.

Уже несколько десятилетий назад при изучении в эксперименте возникновения рака кожи была обнаружена двухстадийность этого процесса. А теперь становится очевидным, что количество стадий может быть значительно большим. Мы ограничимся рассмотрением трех четко очерченных стадий.

После нанесения на кожу канцерогена в малой дозе часто создается впечатление, что никакой патологии не возникает: опухоли не появляются, а при микроскопическом исследовании клеток кожи в них не обнаруживается каких-либо изменений. Однако, если после воздействия канцерогеном нанести на кожу некоторые вещества, которые сами по себе никогда не вызывают рак, то через определенное время обнаруживаются опухоли. В первоначальных экспериментах таким веществом являлось кротоновое масло, о котором было известно, что оно вызывает сильную воспалительную реакцию. В дальнейшем из кротонowego масла было выделено около 25 веществ (так называемых диэфиров форбола), которые действуют таким же образом, как и само масло, хотя они уже не обладают выраженным воспалительным эффектом. Исходя из этих экспериментов в процессе злокачественной трансформации были разграничены две стадии — стадия инициации, которая обуславливается повреждающим влиянием канцерогена на генетический

аппарат клетки, и стадия промоции (продвижения), которая обуславливается действием обычно неканцерогенных веществ, соответственно получивших наименование промоторов.

То, что эти стадии существуют не только в условиях эксперимента, но и в подобных им реальных ситуациях, следует из многочисленных наблюдений. Например, в 40—50 гг. в зарубежной медицине часто использовались лучи Рентгена для лечения воспалительных процессов (нередко хронического воспаления миндалин) и для облучения увеличенного в размерах тимуса (в тот период железы с невыясненным для организма значением, см. гл. 9). В обоих случаях в поле облучения попадала и щитовидная железа. В результате через 10—30 лет у облученных лиц резко увеличивалась частота возникновения рака щитовидной железы. Но непосредственный повреждающий эффект лучей Рентгена очень кратковремен, а именно к этому только периоду облучения следует отнести инициацию (возникновение) злокачественного процесса. Из этих наблюдений следует вывод, что в течение многих лет клетки могут находиться в предраковом состоянии, прежде чем под влиянием какого-то уже другого фактора (промотора) из них начнет развиваться опухоль.

Подобного типа достоверных примеров, в отношении которых точно известен временной промежуток между инициацией злокачественного процесса и его клиническим выявлением, имеется сейчас много. Согласно современным взглядам, скрытый период между канцерогенной инициацией и клиническим выявлением опухолевого процесса составляет в среднем не менее 10 лет. Несомненно, однако, что этот вывод неверен для тех случаев, где рак возникает у детей (в редких случаях даже в период их внутриутробного развития), а также в молодом возрасте. Причины этого противоречия будут рассмотрены ниже.

После того как первоначально возникшая трансформированная клетка становится действительно злокачественной (т. е. клеткой, прошедшей стадию инициации, и промоции), в организме начинается формирование опухоли. Причем по мере увеличения числа опухолевых клеток, т. е. по мере того, как они все более удаляются по происхождению от исходной раковой клетки, изменяются и свойства этих клеток в направлении все бо-

лее высокой степени злокачественности, вероятно, в связи с активацией дополнительных онкогенов. Эта третья стадия в развитии рака обозначается как стадия прогрессии.

Имея все это в виду, в современной онкологии следующим образом трактуют вопрос о причинах возрастного увеличения частоты рака.

Как известно, между 20-ю и 65-ю годами частота рака увеличивается почти в 100 раз. Принято считать, что это нарастание обусловлено главным образом увеличением длительности экспозиции человека к действию разнообразных химических канцерогенов — ведь известно, что, чем выше доза канцерогена, полученная за определенное время организмом, тем выше вероятность возникновения рака. Причем канцерогены могут не только вызвать повреждения генетического аппарата, ведущие к возникновению рака, но и стимулировать деление клеток, что требуется для прохождения стадии промощения. Из всего этого нередко делают вывод, что достаточно снизить в окружающей среде концентрацию канцерогенов (или устранить канцерогены полностью), и этим будет предотвращено возникновение более половины опухолей, наблюдающихся у человека. Однако подкупающая наглядность такого подхода во многом упрощает существо дела.

Рассмотрим результаты одного из современных экспериментальных наблюдений, выполненных иммунологом Робертом Гудом и его сотрудниками. В процессе селекции (отбора) были выведены так называемые раковые линии, или породы, животных, в частности раковые линии мышей. У одной из таких линий к пятому месяцу жизни в 71% случаев возникает рак молочной железы. Вместе с тем когда пищевой рацион животных был искусственно снижен на 37% от рациона свободного питания, то к этому же сроку ни у одной мыши опухоли еще не возникали.

Данное наблюдение не является уникальным. Начиная с 40-х гг. накапливаются подобного рода результаты, показывающие, что вероятность развития рака определяет не только время и интенсивность действия канцерогенного агента, но и состояние организма.

Но может быть, все то, что получено в эксперименте, не имеет отношения к возникновению рака у человека? Нет, напротив, многочисленные статистические

наблюдения свидетельствуют: ожирение увеличивает вероятность возникновения всех видов опухолей у человека. Следовательно, если развитие рака зависит от длительности влияния канцерогенных факторов, то у тучных время течет быстрее. Да и вообще, когда имеется в виду, что канцерогенное действие пропорционально длительности влияния канцерогенного агента на человека, надо помнить, что фактор времени не только может увеличивать дозу канцерогена, получаемую организмом, но и сам организм изменяется во времени, подчиняясь процессу старения. В частности, по мере старения закономерно развивается возрастное ожирение.

Как же может быть объяснено замедление наступления «ракового возраста» при ограничении калорийности диеты в эксперименте и, наоборот, ускорение «канцерогенного времени» при избыточной массе тела?

Представляется наиболее логичным искать это объяснение в пределах тех же закономерностей, которые определяют возрастное развитие атеросклероза и метаболической иммунодепрессии, или даже в более общей форме — тех законов, которым подчиняются развитие и рост организма.

Состояние организма может оказывать влияние на все стадии возникновения рака — инициацию, промоцию и прогрессию — и во многом определять, разовьется ли вообще рак как болезнь, а также, с какой скоростью будет происходить течение опухолевого процесса, если он все-таки возникнет.

Уже на стадии инициации организм не является беззащитным. Опуская здесь из рассмотрения различные пути обезвреживания канцерогенов в организме, следует лишь напомнить о существовании систем восстановления (репарации) повреждений структуры ДНК, т. е. ремонта структуры генов. В каждой клетке имеется сложный механизм отыскания повреждения в нитях ДНК, удаления поврежденных участков и последующего ремонта. Эта система репарации ДНК, как предполагают, возникла на заре возникновения жизни, когда основную роль в нанесении повреждений играли лучевые факторы Солнца, включая ультрафиолетовые лучи, действие которых на клетки усиливалось из-за отсутствия кислородной атмосферы (см. гл. 11). Системы репарации ДНК защищают гены также и в стадии инициации рака, как это следует из данных о ряде генетических за-

болеваний, при которых имеют место врожденные нарушения в механизме репарации ДНК. При всех этих заболеваниях (пигментной ксеродерме, семейном полипозе, анемии Фанкони и т. д.) в десятки и сотни раз по сравнению с обычной увеличена частота возникновения рака.

Но и после прохождения стадии инициации состояние организма влияет на развитие рака. Это следует из наличия длительного периода, в течение которого может не реализовываться стадия промоции после трансформирующего повреждения клетки. Как уже отмечалось выше, некоторые не имеющие отношения к организму вещества, например, форболовые соединения, являются промоторами опухолевого процесса. Но недавно на мембранах клеток были обнаружены рецепторы, через которые действуют форболовые промоторы. Следовательно, в организме имеются аналогичные им физиологические вещества, для которых, естественно, и предназначены указанные рецепторы. Тот факт, что скрытый период в развитии рака может достигать десятков лет, указывает, что в процессе старения организма промоторный эффект возрастает. Это означает, что при определенных условиях можно осуществлять противодействие такому возрастанию. В частности, хотя эффект промоции не сводится только к усилению процесса деления клеток, он всегда требует определенного числа клеточных делений, а это явление во многом контролируется факторами среды, омывающей клетки.

В этом отношении показателен следующий эксперимент. Когда с пищей и водой в организм поступает мало йода, который является составной частью гормона щитовидной железы, то концентрация этого гормона в крови снижается. Это снижение, ослабляя механизм отрицательной обратной связи, ведет к усилению деятельности того отдела гипоталамо-гипофизарной системы, который стимулирует функцию щитовидной железы. В результате повышенной стимуляции клетки щитовидной железы усиленно делятся, что увеличивает «рабочую площадь» органа. Такое компенсаторное увеличение направлено на восполнение недостатка гормона щитовидной железы. Но так как йода для построения гормона все же не хватает (по условиям эксперимента его содержание в пище и в воде снижено), то равновесие не восстанавливается, и щитовидная железа пребывает

в состоянии постоянной повышенной стимуляции. В такой «перевозбужденной» железе возникают доброкачественные, а если избыточная стимуляция продолжается достаточно долго, то и злокачественные опухоли. Однако, если в стадии возникновения доброкачественных опухолей начать вводить животным гормон щитовидной железы, равновесие в системе восстанавливается, и развитие рака предотвращается.

Этот пример показывает, что одним из условий, способствующих развитию рака, является усиление деления клеток. Это условие настолько существенно, что клетки, которые во взрослом организме утрачивают способность к делению, вообще не превращаются в раковые клетки.

Наконец, мощной системой противоопухолевой защиты является иммунная система с ее различными подсистемами.

Крупнейший австралийский иммунолог Ф. Бернет разработал идею о существовании «иммунологического надзора», который защищает организм от «чужих» клеток. Это явление хорошо известно. Оно наблюдается при пересадках (трансплантации) органов, например сердца или почки, а также при лечении некоторых болезней. Но конечно, подобная ситуация не встречается в естественных условиях, за исключением периода беременности, когда иммунологический надзор материнского организма может вызвать отторжение плода, поскольку в нем, как в трансплантате, сочетаются и «свои» — материнские, и «чужие» — отцовские антигены.

Ф. Бернет предположил, что действие иммунологического надзора направлено в естественных условиях против опухолевых клеток. Поэтому у детей при генетической (врожденной) недостаточности трансплантационного (клеточного) иммунитета или при токсическом влиянии на иммунитет некоторых веществ частота возникновения рака увеличивается в 100—300 раз по сравнению с обычной. Можно думать, что относительно высокая частота злокачественных процессов у детей в возрасте до 15 лет чаще всего обусловлена какими-то дефектами в иммунной системе, в частности, вероятно, снижением противовирусного иммунитета. После этого возрастного периода частота злокачественных заболеваний снижается и вновь начинает нарастать лишь к 30 годам, когда может уже наблюдаться накопление

повреждений, вызываемых не только вирусами, но и другими факторами канцерогенеза.

Система иммунологического надзора для выполнения своей защитной функции должна вначале ознакомиться с «чужими» для организма опухолевыми клетками. В свою очередь, сама степень чужеродности трансформированных клеток может весьма различаться. Например, если под влиянием химического канцерогена не только произошло деблокирование эмбрионального механизма деятельности онкогена, но и возникли истинные мутации, то это может создавать мутационную надбавку к чужеродности («мутационный шум»). С этой точки зрения можно объяснить, почему в эксперименте каждая опухоль, вызванная одним и тем же химическим канцерогеном, различается в иммунологическом отношении, тогда как все вирусные опухоли однородны.

В организме также функционирует так называемая естественная (натуральная) подсистема иммунной защиты, которая не нуждается в предварительном «обучении» для того, чтобы начинать противоопухолевую атаку.

Из всего изложенного можно сделать вывод, что каким бы фактором ни вызывалась злокачественная трансформация клетки, вероятность возникновения рака будет тем выше, чем большее количество клеток в ткани находится в состоянии деления, чем меньше активность клеточного (трансплантационного) иммунитета и функции макрофагов (клеток, играющих важную роль в «натуральной» системе противоопухолевого иммунитета) и чем ниже активность систем, восстанавливающих повреждения в структуре ДНК.

Каждое из этих трех условий может самостоятельно оказывать влияние на развитие опухолевого процесса, как это демонстрировалось выше на ряде примеров врожденной недостаточности систем иммунитета и репарации ДНК. Вместе с тем мною было выдвинуто предположение, что условия, способствующие развитию рака, создаются также теми гормонально-обменными (метаболическими) сдвигами, которые присущи нормальному старению (гл. 11). На этом основании было сформулировано представление о канкрофилии (что буквально обозначает «любовь к раку») как об одной из нормальных болезней. Действительно, одним из компонентов канкрофилии является метаболическая имму-

нодепрессия, которая закономерно возникает в процессе нормального старения (гл. 9). Между тем уже наличия сниженного иммунитета достаточно для увеличения вероятности возникновения рака.

Что же касается роли гормонально-обменных сдвигов в увеличении числа делящихся клеток, то оценка этого фактора далеко еще не закончена. По ряду подсчетов около 20% опухолей у человека возникает в так называемых эндокринно-зависимых органах. В этих случаях почти несомненно может быть документирована связь между возрастным усилением деления клеток и развитием рака (применительно к репродуктивным органам такие примеры приведены в гл. 5). Кроме того, повышение в крови уровня липидов (холестерина и жиров) способствует делению клеток, что хорошо известно в отношении клеток сосудистой стенки (см. гл. 9). Показано также, что «диабетическая кровь», в которой повышена концентрация липидов, стимулирует деление покровных клеток кишечника. Но картина в целом еще не ясна, тем более что стимуляция клеточного деления, вероятно, связана с влиянием не собственно липидов, а сывороточных факторов роста (соматомединов и выделяемого тромбоцитами фактора роста — ВТФР), концентрация которых в крови может увеличиться при определенных нарушениях жиरो-углеводного обмена.

Часто ссылаются на то, что в старости количество делящихся клеток снижается несмотря на наличие обменных сдвигов и что поэтому «фактор деления» не может быть отнесен к компонентам возрастной канкрофилии. Но если учитывать, что скрытый период развития рака весьма длителен (см. выше), то сопоставление обменных сдвигов и интенсивности клеточного деления необходимо производить не в старческом возрасте, а в возрасте 35—45 лет, когда, вероятно, и максимальна частота инициации рака.

Совершенно не изучено также влияние возрастных обменных сдвигов на интенсивность процесса клеточного деления при повреждении клеток (или тканей), что более соответствует условиям развития рака. Например, из 10 курящих рак легких возникает примерно у одного человека. Однако, если среди курящих имеются лица с повышенным уровнем холестерина в крови, то вероятность возникновения рака увеличивается в 7 раз по

сравнению с теми, у кого концентрация холестерина в крови снижена.

Наконец, не исключено, что метаболические сдвиги могут угнетать систему репарации ДНК, хотя этот вопрос еще недостаточно изучен.

Тем не менее уже сегодня, не дожидаясь выяснения всех теоретических аспектов проблемы канкрофилии, мы можем предпринять ряд мер, препятствующих возникновению рака. Так мною были предложены на основе представлений о канкрофилии новые подходы к профилактике рака. В конечном итоге, если эти подходы окажутся действенными, то «критерий практики» определит в значительной степени и отношение к теоретическим построениям, на основе которых разработаны практические меры. В экспериментальных условиях применение фенформина (препарата, уменьшающего нарушения в жиру-углеводном обмене веществ, свойственные старению, см. гл. 16) привело к значительному снижению частоты рака, вызываемого как химическими канцерогенами, так и вирусом.

Представление о канкрофилии во многом объясняет и многочисленные данные (как экспериментальные, так и клинические) об увеличении частоты рака при избыточном питании и о противоположном влиянии, оказываемом рациональным ограничением калорийности диеты, т. е. оптимальным питанием. Из этого также следует, что состояние канкрофилии может являться не только результатом закономерных возрастных сдвигов в организме, но и возникать под влиянием неблагоприятных внешних воздействий, например при избыточном питании или повышенном содержании в рационе холестерина, жиров и т. д.

Таким образом, несомненно, что в профилактике рака существенную роль играют меры, направленные на уменьшение количества попадающих в организм канцерогенов. Это особенно существенно в отношении профилактики рака определенных органов, прежде всего рака легких и, вероятно, желудка. Но всегда надо учитывать, что реально устранить все экологические канцерогенные влияния невозможно, если к тому же иметь в виду канцерогенное действие вирусов или ультрафиолетового излучения. Обращает на себя внимание и то, что во всех промышленно развитых странах, т. е. в странах с достаточно высокой продолжительностью жизни,

не более чем у 30% людей возникает рак. Условия жизни (и соответственно вид канцерогенной опасности) скорее влияют на выбор вида рака, чем на общую онкологическую заболеваемость. В частности, по мере того как в ряде стран в связи с изменением диетических факторов уменьшается частота рака желудка, увеличивается частота рака толстой кишки. Поэтому меры, направленные на индивидуальную профилактику, такие как нормализация обмена веществ (индивидуальный антиканцерогенез), при любых особенностях внешней среды всегда останутся необходимыми.

Конечно, канкрофилия, или сумма метаболических условий, способствующих развитию рака, возникает не только в процессе нормального старения или при нерациональном питании, но также под влиянием многих внешних и внутренних факторов. Рассмотрим некоторые из них.

Сейчас не вызывает сомнений, что хронический стресс способствует возникновению рака (или ухудшает его течение). Вместе с тем метаболические сдвиги, присущие стрессу (гл. 2), соответствуют канкрофилии. Кроме того, показано, что главный стрессорный гормон — кортизол — может вызывать активацию вирусного онкогена, т. е. влиять и на стадию инициации рака. Отрицательные психические эмоции, гипердаптоз (гл. 4) и психическая депрессия действуют в этом отношении подобно хроническому стрессу.

Аналогичным образом все те факторы (или состояния), которые нарушают чувствительность гипоталамуса к регулирующим сигналам либо усиливают использование жира как топлива, способствуют возникновению рака. Так, избыточное освещение (помимо того, что ультрафиолетовая часть спектра вызывает определенные мутации в генах) повышает порог чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам. В эксперименте на животных с помощью постоянного светового режима воспроизводятся некоторые виды опухолей.

Усиленная мобилизация жира, вызываемая никотином или избыточным поступлением кофеина из чая, из кофе, также в экспериментальных условиях усиливает развитие рака. Да и многие химические канцерогены, как видно, способствуют появлению опухолей не только вследствие повреждения генов, но и вследствие вызы-

ваемого ими нарушения обмена веществ, что позволило мне выделить понятие канцерогенного старения.

Наконец, сама опухоль действует на организм таким образом, что в нем происходят нарушения обмена веществ, как и при обычной канкрофилии.

Напротив, все то, что нормализует деятельность гипоталамуса и уменьшает использование жира как топлива, служит профилактике рака. Как уже отмечалось, таким именно путем оказывает свое благотворное влияние рациональная диета, высокая физическая активность и антидиабетический препарат — фенформин.

При изучении любой болезни исследователи стремятся выяснить причину ее возникновения, или этиологию («этио» — причина), и механизм ее развития — патогенез («патос» — страдание). Исходя из того, что рак может развиваться под влиянием различных причин (вирусов, химических канцерогенов, физических факторов и гормонов), выдающийся советский онколог Н. Н. Петров назвал рак полиэтиологическим (многопричинным) заболеванием. Но если учесть, что все эти причины вызывают одни и те же изменения в деятельности клетки, то можно сказать, что рак является полиэтиологическим, но монопатогенетическим заболеванием. Это означает, что все причины «запускают» один и тот же механизм злокачественного превращения клетки.

(Монопатогенетичность, т. е. однотипность конечного механизма превращения нормальной клетки в раковую, не означает, что во всех случаях это превращение осуществляется одним и тем же способом и одними и теми же генами. Напротив, в процессе эмбрионального развития включаются и выключаются различные онкогены или, в данном контексте, различные гены развития и дифференцировки тканей, и соответственно деблокирование этих различных генов и их сочетаний может приводить к злокачественному превращению клеток различными путями. Но в конечном итоге свойства раковых клеток однотипны, например их способность производить в повышенном количестве молочную кислоту. В этом находит отражение монопатогенетичность злокачественной трансформации клетки.)

Помимо причин, существуют и условия, которые могут или способствовать, или, напротив, препятствовать развитию рака. Эти условия могут возникать эпизодически или быть постоянно действующим фактором. Так,

канкрофилия — «любовь к раку», как и любовь вообще, может быть или преходящей (если канкрофилия возникает под влиянием стресса или избыточного питания), или постоянной (когда в основе канкрофилии лежит нормальный или ускоренный процесс старения). В этом последнем случае в возникновении рака и особенно в возрастном нарастании его частоты играют роль как вероятностные (стохастические) факторы, которые «случайно» у того или иного человека вызывают инициацию злокачественного процесса, так и закономерные факторы канкрофилии, которые по мере старения увеличивают вероятность развития злокачественной опухоли из первоначально одной трансформированной клетки.

Вместе с тем известный английский онколог-теоретик Ричард Пито при рассмотрении причин возрастного нарастания частоты рака противопоставляет две гипотезы, которые он считает взаимоисключающими. Одна из них — гипотеза о ключевой роли канцерогенов, к адептам которой он относит себя; вторая — это гипотеза о роли гормонально-метаболических и иммунологических механизмов, разработанная в своем современном виде, как считает Р. Пито (1975), главным образом Ф. Бернетом и автором этих биологических очерков. В механизме возрастного снижения эффективности иммунологического надзора, по Ф. Бернету, лежит накопление мутаций в иммунных клетках и истощение иммунной системы, обусловленное генетически запрограммированным лимитом числа деления клеток тимуса.

Но на самом деле никакой альтернативы и необходимости однозначного выбора не существует, ибо в первом случае речь идет о внешней причине или о причинах инициации злокачественного процесса, а во втором — об условиях, способствующих возникновению этого процесса. В первом случае речь пойдет о случайном событии (хотя и с определенной вероятностью осуществления возрастающей по мере течения времени), тогда как во втором — о закономерных явлениях, развивающихся в процессе старения или под влиянием других причин нарушения обмена веществ. Поэтому неверно ни противопоставлять вклад каждого из этих явлений в канцерогенез (Р. Пито), ни объединять их (как это у В. Н. Анисимова, 1983—85 гг.), т. к. причины рака и условия для его развития — явления разные. Но именно условия

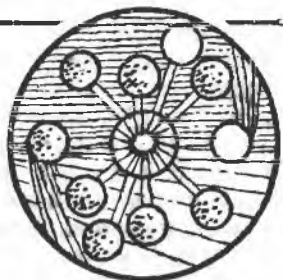
канкрофилии во многом способствуют нарастанию частоты рака.

Все это и дает основания утверждать: одним из реальных способов, с помощью которых можно затормозить возрастное увеличение частоты рака, даже не познав еще до конца его природы, является нормализация обменных процессов и, в идеальном случае, всего гомеостаза в целом. Однако трудности на этом пути еще достаточно велики. Даже при самых благоприятных условиях внешней среды по мере старения закономерно, хотя и с различной скоростью, не только возникают нарушения гомеостаза, но и накапливаются повреждения на уровне клеток и тканей, обусловленные действием как внешних, так и внутренних повреждающих факторов. Это делает старение самой универсальной болезнью, и не только потому, что оно свойственно всем, но и потому, что старение несет в себе основные признаки всех нормальных болезней.

ГЛАВА 11

Самая универсальная болезнь — старение: роль случайных и регулярных процессов

Никто не умирает от старости: люди в старости умирают от болезней. Да и сама старость — это болезнь, или, точнее, сумма и переплетение нарушенных гомеостаза и случайных поломок.



Хотя геронтологи отнюдь не едиоудушны в оценке главного предмета своих исследований, но большинство их, безусловно, не считают старение болезнью. Основным их аргументом является то, что старение свойственно всем. Разве можно, рассуждают они, зачислять с определенного возраста в разряд «больных» весь род человеческий? Вот преждевременное старение, с их точки зрения, можно условно отнести к болезням — здесь они усматривают нарушение нормального процесса старения.

Между тем в свете того, что излагается в этой книге, старение является болезнью, причем болезнью не только по своему существу, но и по определению понятия «болезнь». Рассмотрим следующий пример. По мере старения закономерно снижается скорость использования глюкозы периферическими тканями, главным образом мышечной тканью. В этом легко убедиться. В эксперименте людям разного возраста предлагается выпить определенное количество глюкозы, растворенной в воде; через некоторое время пищевая глюкоза всасывается, и концентрация ее в крови увеличивается. Чем выше возраст обследуемого, тем выше оказывается концентрация глюкозы в крови. По существу, если судить о результате пробы строго научно, то это и есть проявление сахарного диабета в точном смысле этого понятия, ибо здесь имеет место замедление использования глюкозы как топлива.

Конечно, обычное возрастное снижение использова-

ния глюкозы не есть сахарный диабет во врачебном, экспертном понимании. Но в точном смысле — это болезнь, поскольку болезнью можно назвать любое стойкое нарушение гомеостаза. (Согласно нашему более полному определению, болезнью можно назвать любое стойкое нарушение гомеостаза, ибо болезнью является любой патофизиологический процесс, увеличивающий вероятность смерти.) В данном случае, как и при сахарном диабете, проявлением нарушения гомеостаза является более длительное, чем в норме, повышение концентрации сахара в крови после глюкозной нагрузки.

Но этим примером не ограничиваются гомеостатические нарушения, присущие старению. По мере старения не только снижается скорость использования глюкозы, но и повышается выброс инсулина в ответ на глюкозу, что лежит в основе возрастного увеличения содержания жира в организме — возрастного ожирения (гл. 7). В свою очередь, эти сдвиги ведут к увеличению концентрации в крови триглицеридов и холестерина (точнее, липопротеидов очень низкой и низкой плотности, в составе которых в крови находятся триглицериды и холестерин). В таблице 4 представлены данные, характеризующие эти возрастные изменения у практически здоровых мужчин.

В процессе старения повышается содержание в крови гонадотропинов — гормональных регуляторов репродуктивной функции, что, в свою очередь, обусловлено гипоталамическими изменениями и, в частности, снижением концентрации в гипоталамусе нейромедиаторов из группы катехоламинов — дофамина и норадреналина и т. д., и т. д. В целом по мере увеличения возраста происходят закономерные сдвиги в энергетическом, адаптационном и репродуктивном гомеостате; соответственно с той или иной степенью выраженности возникает три нормальные болезни — ожирение, гипердаптоз и климакс. Но и этим не ограничиваются патологические процессы, органически слитые со старением. Рассмотрим еще один пример.

В старости нередко наблюдается снижение настроения, иногда приобретающее черты психической депрессии. Мы привыкли считать, что плохое настроение — это следствие усталости, телесного недомогания или в каких-то случаях — результат треволнений, накапливающихся в течение жизни. Но все не столь просто.

Возрастные изменения метаболических показателей у здоровых мужчин

Параметры	Возрастные группы (в годах)				
	4—19	20—29	30—39	40—49	50—59
Сахар крови натощак, ммол/л	4,2±0,1	4,4±0,1	4,7±0,1	4,7±0,2	4,7±0,2
1 час после приема глюкозы	4,6±0,2	5,5±0,2	6,5±0,6	7,3±0,5	7,8±0,4
2 часа после приема глюкозы	—	4,7±0,3	5,3±0,4	5,8±0,5	6,5±0,6
Инсулин крови, пмоль/л:					
натощак	136±17,2	165±26,5	136±20,8	179±43,0	265±93,3
1 ч	265±20,8	416±110,5	452±78,9	703±143,5	631±114,8
2 ч	—	308±92,5	459±121,9	847±57,4	631±81,4
Отклонение от идеальной массы тела, %	-3,4±6,3	-8,3±2,5	+1,2±3,0	+3,3±3,1	+2,3±2,4
Холестерин, ммоль/л	4,9±0,3	4,4±0,9	5,3±0,2	5,6±0,2	5,9±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,1	1,14±0,1	1,36±0,1	1,51±0,1	1,71±0,04

Психической депрессией иногда заболевают молодые телесно здоровые люди — нередко без существенного внешнего повода. Оказалось, что в этих случаях из-за обменных нарушений в гипоталамусе снижено содержание медиаторов — серотонина и норадреналина. Более того, следствием психического стресса также может быть временная апатия, поскольку в процессе анти-стрессорной защиты, осуществляемой гипоталамусом, в повышенном количестве расходуются медиаторы.

Но возрастное снижение концентрации этих медиаторов в гипоталамусе напрямую связано с климаксом. Если принять во внимание, что климакс как один из элементов старения развивается закономерно, то возрастное ухудшение настроения — это результат выполнения программы развития организма, т. е. еще одна «запланированная» нормальная болезнь.

В этом нет ничего неожиданного: и климакс, и психическая депрессия — это две стороны реализации закона отклонения гомеостаза, причем в обоих случаях в основе механизма реализации этого закона лежит повышение порога чувствительности гипоталамуса. На этом основана возможность диагностики психической депрессии по снижению чувствительности гипоталамуса к тормозящему эффекту «стрессорных гормонов надпочечников», например дексаметазона. Вспомним, что проба с дексаметазоном применяется и для выявления гиперпаратироза (гл. 4). В этом опять-таки нет ничего необычного, т. к. болезни, сцепленные со старением, характеризуются переплетением, взаимопроникновением признаков (симптомов).

Изменения, ведущие к главным болезням старения, как бы складываются из двух частей. С одной стороны, это изменения, обусловленные гипоталамическими сдвигами, что характерно для климакса, гиперпаратироза, психической депрессии и частично — для гипертонической болезни, а также возрастного ожирения. С другой стороны, это изменения, вызванные нарушением обмена, как это имеет место при ожирении, сахарном диабете тучных, метаболической иммунодепрессии (частично при аутоиммунных болезнях), атеросклерозе и канкрофилии. Причем само развитие возрастных обменных нарушений порождается закономерными гипоталамическими сдвигами (как это отчетливо проявляется в нарушении регуляции аппетита, ведущем к ожирению).

Таким образом, не только 3 болезни, которые характеризуют изменения в трех главных гомеостатах, являются основными причинами смерти у современного человека. По существу, комплекс из 10 болезней следует рассматривать как главные болезни человека. Действительно, в этом комплексе сочетаются два способа выполнения закона отклонения гомеостаза: способ, присущий периоду беременности, формирует метаболический (обменный) компонент болезней, а способ, которым осуществляется усиление мощности главных гомеостатических систем в процессе постлеэмбрионального развития и роста, создает «гипоталамическую» часть закономерных болезней и старения, наделяя само старение всеми свойствами этих болезней.

Действительно, иногда в чертах старения даже одного человека можно разглядеть все 10 главных болезней одновременно. Такой комплекс нередко проявляется при некоторых видах рака, заставляя вновь и вновь задавать себе вопрос: действительно ли существуют раздельно все эти 10 болезней или они представляют собой 10 симптомов одной интегральной болезни — старения?

Пытаясь ответить на этот вопрос, надо иметь в виду, что само старение является болезнью, или, точнее, суммой болезней гомеостаза. Соответственно не нарушение закона постоянства внутренней среды, а точное выполнение закона отклонения гомеостаза определяет болезни старения. Если эти болезни не возникают в определенный период жизни, то это указывает на отклонение от нормы.

Болезни, сцепленные со старением, начинают формироваться непосредственно вслед за окончанием развития организма, т. к. они являются продолжением развития (гл. 3). Точнее, после его окончания (о чем косвенно можно судить по прекращению линейного роста тела и подготовке репродуктивной системы к процессу воспроизведения себе подобных) «движущие силы», определяющие выполнение закона отклонения гомеостаза ради развития организма, продолжают действовать, как это было и в процессе развития. Рассмотрим наиболее типичный в этом отношении пример.

В 20—25 лет вырабатывается определенное количество гонадотропинов, под воздействием которых происходит созревание детородной системы женщины. При-

мерно в таком возрасте организм достигает оптимального развития. Примем количество этих гормонов-регуляторов в данный период за единицу. Тогда в 45—50 лет производство регуляторных гормонов — гонадотропинов оказывается в 5 раз выше. Ясно, что в этом увеличении нет никакой физиологической потребности. Повышение продукции гонадотропинов в данной ситуации — это результат продолжающегося действия механизма, который ранее обеспечивал половое созревание. Таким механизмом является повышение порога чувствительности гипоталамуса к регулирующему действию женских половых гормонов (эстрогенов). Соответственно и явление повышенной выработки регуляторов-гонадотропинов после 25 лет — это также результат повышения порога чувствительности гипоталамуса к эстрогенным сигналам.

Вспомним и то, что в любой системе для осуществления саморегуляции необходимо сохранение количественных показателей взаимодействия между элементами. Когда взаимодействие между элементами в системах, регулируемых механизмом обратной связи, нарушается, то в результате нарушается и деятельность самой системы.

В данном примере результатом такого нарушения является прекращение способности к воспроизведению, т. е. климакс (гл. 5). По механизму своего возникновения климакс представляет собой одновременно и чистое проявление процесса старения (т. к. он с неизбежной закономерностью возникает всегда), и болезни (т. к. его причиной является стойкое нарушение гомеостаза). Иными словами, климакс — это нормальная болезнь нормального старения.

Рассмотрение этого примера показывает: нет специальной программы, обуславливающей возникновение старения. Начиная с определенного возраста программа развития организма трансформируется в механизм старения и сцепленных с ним болезней. В этом смысле старение и специфические (т. е. нормальные) болезни старения являются побочным продуктом выполнения программы развития.

В свете изложенного очень, казалось бы, убедительный довод традиционных геронтологов: все то, что происходит у всех, — это норма старения, и она поэтому не должна называться болезнью, можно трактовать и

совершенно противоположным образом: то, что происходит у всех, является и опасным для всех. Ведь те, кто причисляет старение к возрастной норме, молчаливо игнорируют то обстоятельство, что старение прогрессивно увеличивает риск смерти от нормальных болезней, в основе которых лежит нарушение гомеостаза. Так, между 25 и 55 годами большинство людей практически здоровы, чему и соответствует хорошее самочувствие. Но в этом возрастном интервале частота смерти от атеросклероза сосудов сердца увеличивается примерно в 100 раз.

Говоря о раннем появлении телесных признаков старения, отметим некоторые особенности, относящиеся к состоянию высшей нервной деятельности. В широко распространенное мнение о значительной гибели нервных клеток по мере увеличения возраста в настоящее время вносится очень существенное уточнение. Ускоренная гибель нервных клеток в основном происходит в тех отделах мозга, в которых в результате атеросклероза сосудов нарушается кровообращение. Иными словами, эти мозговые изменения развиваются вторично вследствие телесных изменений. Поэтому ослабление умственных способностей отнюдь не является обязательным проявлением старения. Из истории науки, искусства, философии и политики можно привести много примеров полного сохранения высокого интеллекта в глубокой старости.

Некоторые психологи вообще считают, что с годами не происходит снижения способности решать определенные задачи, характеризующие состояние интеллекта, но просто присущее обычно старению эмоциональное напряжение приводит к увеличению времени, затрачиваемого на их решение.

Весьма также примечательно, что достигнутое в наши дни значительное увеличение средней продолжительности жизни сказывается на состоянии тела, порождая современные болезни старения, тогда как вряд ли можно сомневаться в том, что человеческий разум 2000 лет назад был столь же высок, что и теперь. Гераклит, Гиппократ, Архимед, Пифагор, Эвклид, Сократ, Плутарх, Эврипид, Аристотель и многие другие умы древности были бы украшением и новейшей эпохи.

Конечно, главные болезни человека не только сцеплены с механизмом старения. Эти же болезни могут

возникать случайно даже у молодых людей вследствие поломок в сложных системах физиологической регуляции организма. Более того, многие внешние факторы могут вызвать появление любой из 10 главных болезней. Поэтому в картине старения у каждого реального человека имеются свои особенности, которые зависят как от внутренних факторов старения и генетических свойств индивидуума, так и от влияния многочисленных внешних факторов, воздействию которых неизбежно и многократно подвергается каждый организм.

Мы рассмотрим все эти вопросы в специальном разделе, посвященном различным моделям возникновения болезней (гл. 12). Здесь же проанализируем, как соотносится излагаемая автором модель старения с современными и с прошлыми гипотезами и теориями, трактующими сущность старения.

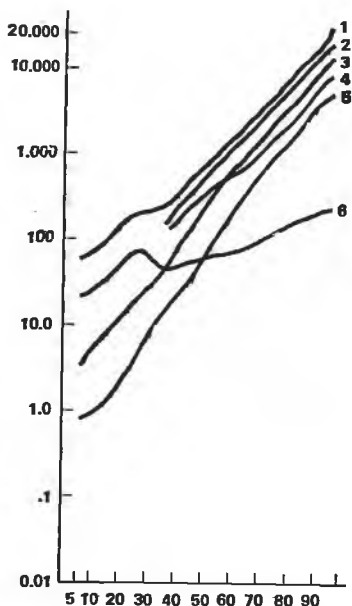
Прежде всего отметим: проявления старения у высших животных, включая человека, столь многообразны, что обычно интуитивно отвергается идея о наличии какой-то одной или даже ведущей причины возникновения возрастных изменений. Действительно, старение поражает каждую клетку, ткань, орган и систему. Вероятно, из-за сложности процесса старения из многих определений этого явления в научной литературе получило распространение лишь одно, основанное на соотношении старения и смертности.

В 1825 г. английский исследователь Б. Гомпертц нашел, что после 35 лет у человека показатель удельной смертности увеличивается с возрастом по экспоненциальному (логарифмическому) закону, так что вероятность смерти примерно каждые 8 лет возрастает вдвое (рис. 6). Соответственно старение организма определяют как естественный процесс, который по мере увеличения хронологического возраста закономерно увеличивает вероятность смерти.

Исходя лишь из этого определения многие биологи пытаются понять причины старения и смерти, что вряд ли верно. Ведь в математических корреляциях типа закономерности Гомпертца отражаются изменения, происходящие в совокупности живых организмов, т. е. в популяции, а не конкретные события, лежащие в основе самого механизма старения и его проявлений. Поэтому не может быть получено какой-либо информации о сущности самого старения из анализа статистических

Рис. 6. Данные о возрастной динамике смертности от главных болезней. По абсциссе — возраст (в годах), по ординате — смертность на 100 000 в каждом возрасте (за 1955 год, по Р. Кону):

1 — общая смертность, 2 — все опухоли, 3 — сердечно-сосудисто-почечные; 4 — атеросклероз, 5 — сосудистые заболевания мозга, 6 — сахарный диабет.



кривых смертности (или выживания). Отсутствие достаточно разработанного определения понятия старения по его сущности не явилось, однако, препятствием к выдвигению различных гипотез о происхождении этого явления.

По мере того как возникали, совершенствовались и изменялись человеческие знания о живой природе, модифицировались и представления о старении. Особенно большое влияние на формирование взглядов в области этих сугубо биологических и человеческих проблем оказывало развитие естественных наук.

Когда великие завоевания в физике, в частности в механике, открыли перед изумленным человеком удивительный порядок в природе, где, казалось, все предопределено, или детерминировано, живая природа, включая человека, стала представляться подобием обычных, хотя и сложных машин. В связи с этим и старение начали рассматривать как естественный результат выхода из строя вследствие износа или усталости «деталей» в сложной машине человеческого тела, подобно тому как изнашиваются и устают даже совершенные металлы современных конструкций. Как отмечает В. Н. Никитин

(1982), теория «изнашивания» была выдвинута Е. Мопа в 1888 г. Теория В. Н. Никитина о самозатухании синтетических процессов в геноме и в белоксинтезирующем аппарате клеток может быть отнесена в принципе к этой же группе явлений, т. к. в ней не устанавливаются причины этих возрастных изменений.

Позже были добыты знания об энергетике природы, дополнившие картину мира. Стало ясно, почему «ничто не вечно под луною»: законы термодинамики с неумолимой последовательностью возрастания энтропии несут в себе запреты, ограничивающие во времени существование любой системы. М. Рубнер (1908) выдвинул «энергетическую» теорию старения, в которой, в частности, устанавливалось, что произведение величины затраты энергии (показателя метаболизма в ккал/г/день) на максимальную продолжительность жизни (в годах) является для высших организмов постоянной величиной. В соответствии с этим правилом дается объяснение, почему животные малых размеров, у которых соответственно выше отношение поверхности к массе тела и поэтому более высоки тепловые потери, умирают быстрее.

Между тем именно живые системы организмов, благодаря обмену веществ и поступлению энергии из внешней среды, т. е. как открытые системы, обладают способностью временно противодействовать запрету, налагаемому термодинамическими законами природы (см.: Бауэр Э. С. Теоретическая биология. Л., 1935; Шредингер Э. Что такое жизнь? С точки зрения физика. Изд. 2-е, Л., 1972; Зотин А. И. В кн.: Биология старения. Л., 1982). Но если противодействие этим законам может осуществляться хотя бы в пределах видовой продолжительности жизни каждого индивидуума, то почему же все-таки его существование конечно? Очевидно, имеются какие-то специальные причины, постепенно нарушающие те свойства, которые отличают природу живых организмов от всех других явлений природы.

Когда были открыты законы генетики, а затем стали ясны структурные основы генов, построенных у высших организмов из сложных молекул дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), многие ученые стали считать, что случайные или чем-либо вызванные ошибки в строении ДНК, так называемые мутации, накапливаясь, а затем постепенно воспроизводясь в процессе клеточного деле-

ния или работы клеток, ведут к старению. В этой ситуации работа организма дезорганизуется, что и соответствует физиологическому старению. К мутационным относится гипотеза Л. Сциларда (1959), связывающая старение с облучением, исходящим из космических источников; иммунологическая теория (Бернет, 1971; Уолфорд, 1969), частично — теория «катастрофы накопления ошибок» в синтезе белка (Оргел, 1963) и некоторые другие. Организм или выходит из строя вследствие накопления ошибок в своей работе, или становится уязвимым для воздействия многочисленных внешних факторов — от микробов и вирусов до эмоционального стресса, и тогда его гибель определяется суммой случайных причин, всегда существующих при взаимодействии организма со сферой его обитания*.

Мутации и накопление ошибок действительно могут иметь значение при формировании многих явлений старения. Они также играют большую роль в эволюции живой природы. Поэтому теории старения, основанные на учете этих процессов, служат и в настоящее время предметом серьезных исследований. В частности, ученых занимает вопрос, почему организмы, обладающие способностью ремонтировать ДНК при нарушении ее структуры, с течением времени делают это хуже, чем в период своего расцвета.

Теории старения «мутационного рода» в какой-то степени отвечают современным воззрениям на физическую природу мира, где многое подчиняется статистическим закономерностям, тогда как строгий порядок детерминированных явлений, характерный для классической механики, представляется слишком грубой моделью того, что есть в живой природе**.

Особую группу представляют собой теории старения «программного» типа. Наиболее известной в этом отношении сейчас является теория, построенная на основе так называемого лимита Хайфлика, устанавливающего генетически детерминированное число возможных кле-

* Подобные соображения о роли внешних факторов в причинах смерти рассматриваются в метаболических теориях (см.: Б. Стрелер. *Время, клетки, старение*. М., 1964) и в «стрессорной теории старения» Г. Селье (1976).

** К вероятностным теориям относится генно-регуляторная концепция В. В. Фролькиса (1970, 1975), г. к. первичные изменения, постулируемые ею, вызываются функциональными поломками в системе регуляторных генов, а причины поломок не уточняются.

точных делений для каждого вида организмов. (В отношении этой теории имеются существенные возражения. Прежде всего высказываются сомнения в адекватности условий деления клеток в организме и вне его, где устанавливается этот лимит. В частности, нельзя исключить, что ограничение числа делений возникает из-за снижения чувствительности к факторам роста, что, в свою очередь, может быть обусловлено постепенным накоплением холестерина в плазматической мембране, как это происходит и в условиях организма (см. Ю. М. Лопухин и соавторы, 1983).

К категории запрограммированной смерти (и старения), в которой предполагается наличие подобной специальной цели, ошибочно относят явления, наблюдающиеся, например, у горбуши, хотя этот вариант гибели правильнее трактовать как пример, характеризующий связь между развитием (воспроизведением) и смертью (гл. 3), или как пример проявления плейотропности в действии генов (см. ниже).

Относительно большая группа теорий старения основывается на оценке деятельности организма в целом, т. е. на так называемом системном подходе к проблеме старения.

В современную эпоху одной из ветвей такого подхода является кибернетика — наука, зачинающаяся общими принципами работы и управления в различных системах и, естественно, в живых системах. В частности, здесь нелишне отметить, что конкретные данные о нейроэндокринной системе — именно о системе управления в сложных организмах — нередко служили основой для более общих выводов теоретической кибернетики, которая затем приобрела признаки интегральной науки, рассматривающей прежде всего принципы управления и взаимодействия.

Однако общие принципы кибернетики не могут путем простой экстраполяции на проблему старения объяснить его механизмы. Кибернетика помогает понять, как работает система, но она не может сама по себе, вне конкретных данных и без помощи конкретных идей объяснить, почему в процессе нормального старения системы регуляции перестают выполнять свою основную роль. На этот вопрос не дают ответа и существующие в геронтологии «системные теории» старения.

Мы кратко проследили, как общие представления о

физической природе мира изменяли подходы к пониманию процесса старения. Далеко не от всего ранее приобретенного отказывались при новом витке в накоплении знаний. Однако неверно также утверждать, как это делает ряд исследователей, что существует не менее 100 различных теорий старения, или, точнее, 100 различных представлений об этом явлении. Большинство теорий, которые можно было бы найти в длинном историческом списке, постепенно утратило свое значение. Сейчас, по существу, всерьез речь может идти лишь о нескольких принципиальных подходах к проблеме старения, в частности о вероятностном и детерминированном подходах, но само содержание этих общих подходов существенно изменилось за последние годы.

Начнем с изменений, относимых к классу вероятностных событий, с которыми связывают накопление повреждений в клетках и тканях организма по мере увеличения возраста. По происхождению самих повреждающих агентов они подразделяются на агенты, исходящие из внешней окружающей среды, и агенты, порожденные внутренними закономерными процессами, происходящими в организме. По существу, только накопление повреждений, связанных с действием внешних повреждающих агентов, относится в строгом смысле к вероятностным событиям. Примером таких воздействий является стресс, различные виды лучистой энергии, включая ультрафиолетовое облучение, химические вещества, включая канцерогены и т. д.

Несмотря на значительный реальный вклад, который могут такие факторы вносить в общую картину старения, они не являются его основной причиной. Можно, не вдаваясь в подробности, легко представить себе доводы, не позволяющие относить внешние факторы к первичным причинам старения.

Действительно, предположим, что организм находится в идеальных условиях внешней среды, которая не только не повреждает, а даже защищает его от неблагоприятных влияний. Разве в такой идеальной ситуации не будут происходить возрастные нарушения в деятельности организма, например, такие, как выключение репродуктивной функции в определенном возрасте? Хотя внешние факторы могут ускорить наступление климакса, но отсутствие стресса не может его отменить. В то же время интерес к роли внешних факторов, которые, не-

сомненно, могут влиять на скорость процесса старения, определяется еще также и тем, что способ действия внешних повреждающих агентов во многом совпадает с механизмом повреждений, наносимых внутренними повреждающими факторами.

Здесь, однако, необходимо внести существенное уточнение. Внутренние повреждающие события лишь в той степени относятся к вероятностным, что в отношении них никогда нельзя точно определить, «где и когда» они произойдут конкретно (например, в какой клетке или их совокупности и в какое точно время). Но само возникновение определенных внутренних причин повреждений закономерно, поскольку оно неотделимо и от свойств «материала», из которого построено «живое вещество», и от химических (биохимических) процессов, которые совершаются в организме.

Что касается «свойств материала», то хотя в живых системах постоянно происходит самообновление и хотя «атомы не стареют», но уже организованные совокупности атомов, т. е. молекулы, могут стареть за счет накопления в них повреждений. Пример такого рода — сшивка больших молекул коллагена под влиянием побочных продуктов обмена веществ, что, в частности, является одной из причин возникновения кожных морщин.

Конечно, в ходе эволюции происходило совершенствование биохимических реакций, которые, если употребить современный промышленный термин, в значительной мере приблизились к «безотходному производству», т. е. к максимально полному использованию промежуточных продуктов жизнедеятельности. Но по ряду причин, которые здесь невозможно подробно рассматривать, биохимические процессы не могут быть полностью совершенными: начиная с определенного уровня такой совершенной организации, возникала бы необходимость в значительном увеличении числа генов, функцией которых являлось бы исключительно устранение побочных реакций, а это приводило бы к нерентабельному увеличению «энергетической стоимости» поддержания самой живой системы.

Поэтому наряду с созданием необходимых защитных механизмов в процессе эволюции был «выбран» принцип плейотропного действия генов. В соответствии с этим принципом эволюционно закреплялись в генетическом

коде те гены и контролируемые ими реакции (процессы), которые давали преимущества в периоде развития, роста и воспроизведения (репродукции) организмов, несмотря на возникновение в результате использования этих процессов нежелательных, в частности, повреждающих эффектов и последствий в более позднем возрасте. Но в этом периоде различные повреждения уже не сказывались на показателях воспроизведения (и поэтому не устранялись естественным отбором), а лишь вызывали явление, которое обозначается теперь словом «старение».

Наиболее яркий и существенный пример в этом отношении дает анализ явлений, связанных с приобретением в процессе эволюции способности использовать кислород в энергетических процессах. Рассмотрим в самой общей форме это явление, основываясь на трудах академика Н. М. Эмануэля, а также таких исследователей, как Д. Харман и Р. Катлер.

Зарождение жизни происходило в бескислородной среде, и появление свободного кислорода в атмосфере было обусловлено самой жизнедеятельностью. Когда концентрация кислорода в атмосфере достигла 1%, что, по ряду подсчетов, произошло примерно 1,3 млрд. лет назад, возникла токсичная среда для тех организмов, которые «научились» использовать кислород в энергетических реакциях. Но многие живые организмы сумели выжить в кислородной атмосфере, потому что у них к этому времени уже имелись защитные механизмы, прогиводействовавшие побочным реакциям, возникавшим при использовании кислорода, а именно — свободнорадикальным реакциям*.

В докислородную эру главной причиной, вызывающей образование свободных радикалов в организме, служила энергия Солнца, и соответственно в процессе

* Свободными радикалами называют атомы или молекулы, имеющие неспаренный электрон. Этот неспаренный электрон делает их чрезвычайно реакционноспособными. Свободные радикалы могут возникать в клетке по многим механизмам, но чаще и интенсивнее всего — в качестве нестойких промежуточных продуктов нормального обмена веществ, например при окислительных процессах, в реакциях, связанных с образованием АТФ (аденозинтрифосфата), играющего роль связующего звена между процессами, поставляющими энергию, и процессами, в которых происходит ее использование. Свободные радикалы часто вызывают перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в структуры мембран клетки, что при-

эволюции выжили те организмы, у которых более эффективными оказались антиоксидантные (противоокислительные) механизмы. Именно эти механизмы стали использоваться для защиты от свободных радикалов, образующихся в реакциях с участием кислорода. В процессе эволюции возник ряд антиоксидантных систем. Сейчас уже известно около 20 систем и веществ, обладающих антиоксидантной активностью, среди которых особенно существенна роль специального фермента — супероксида дисмутазы. (Под влиянием этого фермента происходит перегруппировка двух молекул супероксида с образованием молекулярного кислорода и перекиси водорода, которая затем с помощью фермента каталазы превращается в молекулы воды.)

Побочные повреждающие эффекты любых биохимических процессов являются, по терминологии Р. Катлера, источником метаболического типа старения, и соответственно противодействующие защитные механизмы были им обозначены как антистарческие механизмы. (Вероятно, в порядке популяризации этого явления В. В. Фролькис обозначил его словом «витаукт» — от «вита» — жизнь, «ауктум» — увеличивать: Биология старения. Л., Наука, 1982, с. 6). По мнению Р. Катлера, от степени эффективности антистарческих процессов при прочих равных условиях и зависит максимальная для того или иного вида продолжительность жизни, или, как эту характеристику нередко обозначают, видовая продолжительность жизни. В этом отношении представляют интерес данные, показавшие, что активность супероксида дисмутазы в тканях 12 приматов была тем выше, чем выше максимальная продолжительность жизни у изученных видов организмов. Иными словами, чем совершеннее защита от побочных реакций, возникающих при использовании кислорода, тем позднее развиваются старческие изменения, приводящие к смерти. При про-

водит к их нарушению и соответственно нарушению функции клетки, в частности, в результате повреждения мембран лизосом (где находятся «расщепляющие ферменты») и мембран митохондрий (где происходят окислительные реакции энергетических субстратов). Накопление старческого пигмента — липофусцина также связано с перекисным окислением липидов и некоторых других соединений. Особенно важно, что свободные радикалы могут взаимодействовать с ДНК и белками, а это может вызвать как мутации, так и другие повреждения генома, например депрессию «блокированных» генов (см. гл. 10) или нарушение дифференцировки клетки (ее дедифференцировку), что и характерно для старения.

чих равных условиях антистарческие механизмы определяют видовую продолжительность жизни.

В этом отношении обратим внимание на одно очень важное обстоятельство. Когда используется термин «видовая продолжительность жизни», обычно подразумевается, что свойственная каждому виду величина этого показателя как его уникальный признак записана в генах. Между тем было замечено, что максимальная продолжительность жизни, свойственная представителям того или иного вида, находится в корреляции со скоростью гибели животных в естественной среде обитания, когда причинами гибели являются внешние факторы. Тщательнее всего изучены такого рода корреляции для птиц. Из этого делается вывод, что внутренние механизмы, определяющие гибель организма, например процессы метаболического старения и антистарения, эволюционируют до той степени, которая определяется реальной продолжительностью жизни в естественных условиях. С этой точки зрения теперь считается правильным заменить термин «видовая продолжительность жизни» термином «максимальная продолжительность жизни».

Как уже отмечалось, ни одна система защиты не может обеспечить абсолютной защиты. Именно поэтому по мере увеличения хронологического возраста увеличивается количество и выраженность повреждений, из которых особое значение имеет повреждение генетического аппарата, и прежде всего ДНК. Хотя это явление лежит в основе возникновения мутаций — необходимого условия эволюционной изменчивости, оно должно быть предельно ограничено не только в половых, но и соматических (телесных) клетках, ибо накопление в них мутаций может приводить как к гибели клеток, так и к изменению их жизнедеятельности, например, вследствие развития аутоиммунных поражений (гл. 9). Соответственно для исправления дефектов в генах существуют системы репарации (восстановления) ДНК, которые в данном контексте можно рассматривать как антистарческие системы.

Действительно, как отметили американские радиологи Р. Харт и Р. Сетлов, имеется 10-кратное различие в скорости репарации ДНК между короткоживущими и долгоживущими видами.⁶ А недавно была обнаружена более чем двукратная разница этого показателя между двумя близкими видами грызунов с различной максимальной продолжительностью жизни.

Таким образом, наряду с метаболическим процессом старения существует и функционирует процесс (и механизмы) антистарения. Оба этих процесса, если можно так выразиться, организм «несет в себе самом».

Введение понятия «антистарения» имеет еще одно очень важное значение. Как мы уже знаем, многообразие проявлений старения служит психологической преградой на пути к поиску его ключевых механизмов. Если же различные проявления старения, например сшивка молекул коллагена и повреждение ДНК (что вторично может обуславливать самые разнообразные изменения), зависят от эффективности функционирования всего лишь двух элементов метаболического антистарения (погашения свободных радикалов и ремонта ДНК), то тогда имеются основания к изучению механизмов старения не по вторичным (внешним) его проявлениям, а по более общим и соответственно более фундаментальным процессам. Круг поиска причин старения благодаря этому сужается.

Но метаболическими явлениями не ограничиваются внутренние причины старения. Другая категория явлений относится к процессам индивидуального развития организма, т. е. к онтогенезу.

Уже исходя из чисто умозрительных и общих положений естественным представляется рассматривать старение как продолжение развития, т. е. как один из этапов онтогенеза. Но при всей самоочевидности такого подхода он очень уязвим для критики, т. к. из этого положения следует, что старение (как часть онтогенеза) так же запрограммировано, как и развитие организма. Между тем если учитывать давление естественного (эволюционного) отбора, то нет никаких оснований соглашаться с существованием программы старения (см. Введение). Поэтому идея сочетания в действии генов раннего (полезного) и позднего (повреждающего) эффектов — идея плейотропности, множественности, действия одних и тех же генов была применена не только к объяснению метаболического старения, как это рассматривалось выше, но и к старению, связанному с механизмом развития.

Основные наблюдения, которые обычно приводятся для иллюстрации этого последнего механизма, относятся к данным, показавшим, что ограничение калорийности пищевого рациона в эксперименте приводит к за-

держке полового созревания (т. е. к задержке развития организмов), что, в свою очередь, сочетается с замедленным старением и соответственно увеличением максимальной продолжительности жизни. Такого рода опыты, правда, тоже уязвимы для критики, поскольку ограничение калорийности пищевого рациона оказывает благоприятное действие, если оно начинается и после окончания фазы развития (в опытах на грызунах после первого года жизни). При строгом рассмотрении явлений в этих случаях не представляется, кроме того, возможным разграничить влияние снижения калорийности диеты на старение через метаболические механизмы (см. выше). Но данные, основанные на сравнении различных видов, также показывают, что чем короче у того или иного вида период развития и полового созревания, тем меньше максимальная продолжительность жизни, и, соответственно, наоборот. Так, в частности, у человека наблюдаются самый длительный по времени период полового созревания и самая значительная максимальная продолжительность жизни среди млекопитающих.

Таким образом, хотя природа связи между скоростью развития и скоростью старения еще не ясна (см. ниже), сейчас выделяется два основных механизма старения: один — метаболический и второй — связанный с механизмом развития организма*. Иными словами, старение является, по Р. Катлеру, побочным продуктом процессов обмена веществ, развития и дифференцировки в организме. Этот исследователь вводит также дополнительный компонент в данную систему, а именно — антистарческие процессы. Но этим не ограничивается схема процесса «старение — антистарение». В эту схему на основании нижеследующих соображений вводится еще один компонент.

Показатели метаболизма, старения и функции у всех млекопитающих, включая человека, в значительной степени совпадают.

Еще выше степень их однородности у высших обе-

* Подчеркнем еще раз преимущество такого подхода, позволяющего не рассматривать как отдельные механизмы старения (и соответственно в качестве отдельных теорий старения) такие явления, как сшивку макромолекул белка или ДНК; соматические мутации, в частности в клетках иммунной системы; катастрофу накопления ошибок в синтезе белков (ферментов); гибель клеток вследствие повреждений; свободнорадикальные реакции или депуринизацию ДНК и т. д.

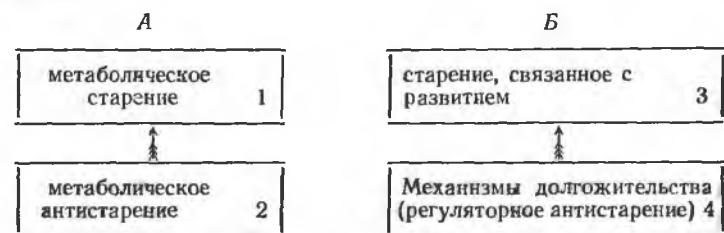
зьян. Например, 99% белков у человека и шимпанзе одинаковы. Вместе с тем максимальная продолжительность жизни шимпанзе в 2 раза ниже, чем у человека. Совпадают у высших организмов и вторичные признаки старения, и первичные механизмы этого явления, связанные с процессами обмена веществ и развития. Сопоставив такого рода данные, Р. Катлер пришел к выводу, что существует четвертый компонент в общей системе старения, а именно компонент «долговечности». Его рассуждения, основанные на многочисленных данных, включая археологические, ведутся на примерах, относящихся к эволюции животного мира и особенно приматов, прежде всего человека.

В процессе эволюции наблюдалось постепенное увеличение максимальной продолжительности жизни, что удается проследить за период 60 млн. лет эволюции приматов. Весьма высокой была скорость изменения этого показателя у предков современного человека на протяжении 1,5 млн. лет, и особенно высокой (примерно 14 лет прироста за 100 000 лет) около 100 000 лет назад. Затем процесс увеличения максимальной продолжительности жизни полностью прекратился. Расчеты показывают, что за 100 000 лет быстрого роста этого показателя число полезных (адаптивных) мутаций могло равняться примерно 160—250 (при наличии у человека около 40 000 генов). Если такой небольшой процент мутаций привел к столь значительному увеличению продолжительности жизни (долговечности), то вполне естествен вывод, что эти мутации происходили в системе регуляторных генов. Иными словами, изменялась эффективность и скорость процессов, а не сама их структура за счет добавления новых свойств.

В чем заключались происходившие процессы, осталось неясным, хотя уловлены некоторые внешние признаки этих изменений. Прежде всего в ряду близких видов организмов, в частности у приматов, максимальная продолжительность жизни тем больше, чем больше размеры тела и размеры мозга, причем оба этих признака влияют независимо друг от друга. Это позволило установить простую математическую зависимость между названными параметрами, причем наблюдается хорошее совпадение между данными, предсказываемыми формулой, и наблюдаемой максимальной продолжительностью жизни (Р. Катлер, 1976).

Еще в 1965 г. Георг Сейтчер предположил, что зависимость показателя долгожительства от массы мозга можно понимать как признак какого-то системного эффекта, вероятно, как признак совершенствования гомеостаза. Обычно это предположение встречает возражение — ведь пока нет никаких свидетельств более плохой гомеостатической регуляции, например, у крысы по сравнению с обезьяной или человеком. (Это возражение нуждается в более широкой оценке. Например, хотя известно, что крысы как вид отличаются высокой приспособленностью, обеспечивающей их выживание, в самых, казалось бы, сложных (экстремальных) условиях, в эксперименте у этих животных легко возникают тяжелые нарушения при действии таких стрессов, как резкий звук или «неподвижная поза».)

Таким образом, в наиболее разработанной в отношении млекопитающих теории старения Р. Катлера можно выделить четыре компонента, образующих два блока — А и Б:



Легко заметить, что компонент Б-3 по своему наименованию соответствует онтогенетической модели старения, которая разрабатывается мною на протяжении длительного времени*. И вместе с тем то совпадение во многом лишь кажущееся.

* Автор считает необходимым отвести возможные подозрения в заимствовании. Хотя термин «онтогенетическая модель» старения и сцепленных с ним болезней стал употребляться в печати лишь с 1983 г. в связи с предложением редактора моей книги «Закон отклонения гомеостаза и болезни старения» (Бостон, 1981) о разработке в ней новой модели медицины (что, естественно, потребовало дать наименование модели, см. гл. 12), сам регуляторный принцип перехода программы развития организма в механизм старения был опубликован мною в зарубежной печати в 1971 г. (Lancet, 1971, № 1, p. 1211—1219), а в отечественной литературе — начиная с 1958 года. В то же время, Р. Катлер впервые высказал рассматриваемые здесь идеи в 1972 г., а в терминологии, указывающей на связь старения с развитием, лишь в 1976—1978 гг.

Прежде всего, на основе онтогенетической модели рассматривается сам механизм, который определяет трансформацию (переход) программы развития в механизм старения (см. гл. 4—6), тогда как в современных геронтологических концепциях (не говоря уже о более старых построениях) именно конкретные механизмы ускользают от рассмотрения. Во-вторых, из онтогенетической модели старения непосредственно следуют закономерности, определяющие возникновение определенных болезней, которые вследствие своей связи с механизмом развития и старения образуют группу главных (неинфекционных) болезней человека. В то же время из механизмов, рассматриваемых в современных геронтологических теориях, такая связь непосредственно не прослеживается для ряда болезней этой группы, например возрастной психической депрессии или климакса. Наконец, в-третьих, онтогенетическая модель позволяет объединить оба компонента блока *Б* в один компонент, т. е. единый механизм регуляторного старения и антистарения. Рассмотрим этот вопрос вначале применительно к уже сформировавшемуся виду, т. е. применительно к механизму онтогенеза, а затем и филогенеза.

Существуют значительные колебания длительности жизни у различных индивидуумов и вместе с тем закономерное логарифмическое возрастание показателя смертности по мере увеличения возраста (см. рис. 6). В свете онтогенетической модели эти колебания обусловлены различной скоростью развития, старения и болезней старения, а, в свою очередь, все эти явления в значительной степени зависят от скорости регуляторных, главным образом гипоталамических изменений. Проанализируем в качестве иллюстрации этого положения некоторые примеры (табл. 5).

Представим себе ситуацию, когда человек с раннего детства получает с пищей избыточное количество калорий, вследствие чего у него возникает ожирение (табл. 5, пункт «в»). Как известно, в результате этого может произойти акселерация развития (гл. 14). Одним из признаков акселерации является раннее включение репродуктивной функции (аналогичным образом избыточное кормление животных ускоряет их половое созревание). Т. к. механизм полового созревания связан с повышенным гипоталамического порога (гл. 5), то можно

Таблица 5

Механизмы естественного отбора, скорость онтогенеза, болезни старения и видовая продолжительность жизни

Фактор	Тип изменений	Смертность	Гипоталамический порог	Длительность периода созревания	Скорость развития болезней старения	Видовая продолжительность жизни	
а. Внешние причины гибели	↑ *	филогенез	↑ ***	↑	↓	↑	↓
б. Внешние причины гибели	↓ **	филогенез	↓ ***	↓	↑	↓	↑
в. Пищевой рацион	↑	онтогенез	↑	↑	↓	↑	—
г. Пищевой рацион	↓	онтогенез	↓	↓	↑	↓	—
д. Освещенность	↑	онтогенез	?	↑	↓	↑	—
е. Эстрогенный сигнал	↑	онтогенез	?	↑	↓	↑	—

Примечание: ↑ * увеличение; ** — снижение; *** — от внешних факторов.

сделать вывод, что в данной ситуации наблюдается увеличение скорости гипоталамических сдвигов.

Вместе с тем из онтогенетической концепции следует, что определенные явления старения (и болезней старения) являются непосредственным продолжением механизма развития. С этой точки зрения можно объяснить, почему при большей скорости гипоталамических изменений в раннем онтогенезе, т. е. при ускоренном половом созревании, должно наблюдаться ускоренное возникновение возрастной патологии, а следовательно, и меньшая продолжительность жизни. Таким образом, признак долгожительства для отдельного организма находится в зависимости от состояния систем регуляции. Далее из табл. 5 видно (пункт «г»), что противоположные изменения происходят при ограничении калорийности диеты в пререпродуктивном периоде.

Рассмотрим еще одну ситуацию (табл. 5, пункт «д»). Как известно, из экспериментов, проведенных на грызунах, избыточное освещение в пререпродуктивном периоде ускоряет половое созревание, причем экспериментально показано, что в этих условиях действительно наблюдается повышение гипоталамического порога, т. е. происходит увеличение скорости гипоталамических изменений. Соответственно и в более раннем возрасте возникают болезни, сцепленные со старением, в частности рак. В то же время избыточное освещение, примененное в периоде половозрелости, ускоряет возрастное выключение репродуктивной функции (и также ускоряет гипоталамические изменения, а значит, и повышает порог чувствительности гипоталамуса к действию половых гормонов). Следовательно, одно и то же воздействие (избыток света) может приводить как к раннему включению, так и к раннему выключению репродуктивной функции, поскольку в обоих случаях увеличивается скорость реализации одного и того же гипоталамического процесса.

Из приведенных примеров следует, что в онтогенезе у каждого в отдельности индивидуума отношение длительности пререпродуктивного периода к общей длительности жизни определяется одним и тем же регуляторным процессом, а основным элементом (компонентом) этого процесса является скорость реализации гипоталамических сдвигов (скорость выполнения закона отклонения гомеостаза, гл. 3).

Теперь попытаемся оценить, применим ли этот же признак для объяснения постоянства отношения длительности пререпродуктивного периода (ПП) (или длительности периода роста) к максимальной продолжительности жизни (МПЖ) у различных видов, т. е. в филогенезе*. Для человека отношение МПЖ : ПП составляет 5:1, соответственно 100 и 20 лет. Хотя у других видов показатель не обязательно должен быть равным 5, он характеризует наличие закономерного соотношения между длительностью этих двух периодов онтогенеза; а это требует оценки данного явления в свете требований естественного отбора. Значение такой оценки заключается еще и в том, что она позволяет произвести разграничение между влиянием метаболического и регуляторного старения.

Решая задачу, учтем и различие в скорости гипоталамических изменений в онтогенетическом и филогенетическом аспектах. Для выявления роли этого признака в онтогенетическом аспекте достаточно проследить изменения на протяжении жизни одного индивидуума, например, установить связь между скоростью развития и скоростью старения в экспериментах с ограничением пищевого рациона у грызунов. Напротив, выявить роль рассматриваемого признака в филогенетическом аспекте можно только при оценке его в процессе смены поколений, что требует применения критериев естественного отбора. Теперь проанализируем две ситуации, применив для каждой из них положения как метаболического, так и онтогенетического механизма старения.

В первой ситуации имеет место увеличение гибели животных вследствие внешних причин и, следовательно, уменьшение реальной продолжительности жизни особей в рассматриваемой совокупности особей — популяции (табл. 5, пункт «а»). Т. к. естественный отбор всегда направлен на выживание вида, то в данной ситуации при отборе будут иметь преимущество особи с признаком уменьшения пререпродуктивного периода, что увеличивает вероятность оставления большего числа потомков, несмотря на уменьшение реальной продолжи-

* Филогенез — эволюционная история (зависимость) развития видов.

тельности жизни. Одновременно будет наблюдаться и уменьшение общей продолжительности жизни, если эта продолжительность определяется метаболическим старением, поскольку метаболическое антистарение перестает быть селективным фактором (фактором, по которому происходит отбор,— ведь этот признак не дает преимуществ в условиях сокращения реальной длительности жизни из-за внешних причин). В конечном итоге в целом сохранится величина отношения МПЖ:ПП. Следовательно, в рассмотренной ситуации представление о метаболическом старении соответствует реальному положению вещей в филогенезе.

Соответствует этому критерию и онтогенетический механизм старения.

Как мы видим, здесь естественный отбор будет действовать в направлении «выбора» особей с большей скоростью повышения порога (т. к. раннее включение репродуктивной функции увеличивает вероятность оставления потомства при реально укороченной продолжительности жизни), а при большей скорости повышения порога происходит уменьшение общей продолжительности жизни (за счет более быстрого развития «нормальных болезней»), и в результате величина отношения МПЖ:ПП сохранится.

Однако анализ второй из возможных ситуаций (когда условия благоприятствуют жизни вида и в результате увеличивается реальная продолжительность жизни) на основе онтогенетической модели выявляет сохранение величины отношения МПЖ:ПП, тогда как принципы, на которых основано метаболическое старение, не соответствуют данному требованию (табл. 5, пункт «б»). Действительно, при благоприятных условиях жизни, обеспечивающих более позднее наступление гибели от внешних причин, т. е. в ситуациях, когда увеличивается реальная продолжительность жизни, метаболическое антистарение становится селективным признаком: чем позже развивается старение, тем больше вероятность оставления многочисленного потомства. Но механизм, действующий на принципах метаболических процессов, не должен приводить здесь к увеличению длительности пререпродуктивного периода — ведь и при благоприятных условиях жизни выгоднее иметь более раннее половое созревание, что обеспечивает дополнительную возможность увеличения количества потомст-

ва *. В результате отношение МПЖ:ПП должно было бы нарушиться в сторону его возрастания. Но т. к. это отношение стабильно для каждого вида, то, значит, во второй из рассматриваемых ситуаций, основываясь на явлении метаболического старения и антистарения, невозможно объяснить тенденции, контролируемые естественным отбором.

С другой стороны, этому последнему критерию соответствуют механизмы онтогенетического старения. При этом подходе применимо следующее объяснение. При благоприятных условиях, т. е. при большей реальной продолжительности жизни, преимущество получают особи с меньшей скоростью повышения гипоталамического порога — это обеспечивает большую продолжительность жизни и вероятность оставления большего количества потомков. Следовательно, этот признак становится селективным. Но он автоматически сочетается со снижением скорости повышения гипоталамического порога пререпродуктивного периода, т. к. оба этих параметра в целом представляют собой одно и то же явление. Поэтому хотя замедление полового созревания — отрицательный признак, раз оно уменьшает репродуктивный потенциал (неселективный признак), оно неизбежно реально вытекает из рассматриваемого регуляторного механизма старения. В результате величина отношения МПЖ:ПП сохраняется или уменьшается. Вместе с тем увеличение реальной продолжительности жизни обеспечивает в этой ситуации увеличение количества потомства, несмотря на замедление скорости полового созревания.

Имеющиеся в распоряжении науки данные показывают, что по крайней мере на протяжении последних 60 млн. лет эволюции приматов наблюдалось увеличение МПЖ. Как уже отмечалось, особенно в значительной степени этот показатель для человека возрос на протяжении предыдущих 100 000 лет (Р. Катлер, 1980). В свете этого представляет очень большой интерес следующий вывод: отношение МПЖ : ПП, равное 5, является минимальным для животного мира. Эти данные показывают, что увеличение МПЖ сочеталось с торможени-

* Здесь не рассматриваются более сложные механизмы, в которых допускается, что метаболическое старение (и соответственно антистарение) влияет на скорость реализации регуляторного (онтогенетического) старения (см. ниже).

ем скорости развития*. Это явление, названное термином «неотения», что обозначает продленное детство, когда оно сочетается с увеличением МПЖ, соответствует селективному отбору по регуляторному (онтогенетическому), а не метаболическому типу старения.

Теперь на основе изложенного постараемся дать оценку теорий старения. Если вновь обратиться к графическому изображению наиболее современной геронтологической теории (или, по крайней мере, самой последней из них, в которой учитывается предыдущий опыт других теорий), то можно сделать следующие выводы.

Во-первых, из сравнения значения блока А (метаболического старения) и блока В (регуляторного старения) следует, что хотя существуют оба этих типа процессов, но регуляторное старение контролируется естественным отбором в большем числе ситуаций и соответственно имеет большее эволюционное значение (т. к. эволюция у приматов пошла по линии увеличения максимальной продолжительности жизни). Соответственно в рассматриваемой схеме блок В имеет ключевое значение.

Во-вторых, при построении блока В нет необходимости вводить в него отдельную подсистему В-4, т. е. механизмы долгожительства (или регуляторного антистарения). Согласно онтогенетической модели и в онтогенезе, и в филогенезе регуляторные механизмы как старения, так и антистарения осуществляются одним и тем же образом, а именно за счет замедления или ускорения одного и того же процесса (общего как для периода развития, так и старения), которым реализуется выполнение закона отклонения гомеостаза. Основным элементом этого процесса — изменение чувствительности гипоталамуса к регулирующим гомеостатическим сигналам в системах репродуктивного, энергетического и адаптационного гомеостатов.

Р. Катлер в эпиграфе к своей работе 1976 г., в которой он впервые подробно излагает свою обобщенную теорию, приводит следующее высказывание Альберта Эйнштейна: «Теория тем более впечатляюща, чем больше простота ее предпосылок, чем более различны виды предметов, к которым она относится, и более широки пределы ее применимости».

* Отмечают, что человек, например, на всех стадиях своего развития имеет больше черт «детскости», чем близкий ему вид — шимпанзе, у которого МПЖ в 2 раза меньше, чем у человека.

Если следовать данному критерию — наибольшей общности при наибольшей простоте, то, учитывая онтогенетический механизм, схема теории старения должна выглядеть следующим образом:



В-третьих, можно заметить, что в отличие от 4-компонентной схемы, в которой отдельно сосуществует метаболический и регуляторный блоки, в онтогенетическом механизме между блоком А и Б имеется связь. Чтобы рассмотреть принцип такой связи, обратимся еще раз к таблице 5 (пункт «е»).

Известно, что однократное введение эстрогенов (женских половых гормонов) неполовозрелому животному в определенный период его жизни ускоряет половое созревание. Среди различных трактовок происхождения этого эффекта вполне допустима и следующая. Эстрогены усиливают синтез в гипоталамусе нейромедиаторов, прежде всего дофамина. Теперь известно, что в процессе синтеза и обмена дофамина (т. е. в процессе метаболического оборота катехоламинов) возникают свободнорадикальные реакции. Недавно было высказано предположение, что при этом происходит повреждение (или активация) клеток гипоталамического полового центра, что проявляется в повышении порога его чувствительности и тем самым в ускорении полового созревания*.

Когда под влиянием избыточного питания ускоряется половое созревание, в этом комплексном эффекте также

* В пользу реальности подобного влияния, при котором само выполнение функции вызывает отклонение гомеостаза, свидетельствуют данные, показавшие, что применение эстрогенов у девочек с врожденным отсутствием яичников вызывает повышение порога чувствительности гипоталамуса к эстрогенам. Это явление уклады-

может принимать участие аналогичный механизм — ведь чем больше генерация энергии и интенсивнее обмен веществ, тем больше «выход» свободных радикалов. С этой точки зрения можно трактовать и константу М. Рубнера (см. выше), а именно: величина расхода калорий потому связана с величиной продолжительности жизни, что энергетические процессы влияют как на метаболический, так и на регуляторный компоненты старения.

Таким образом, в рамках онтогенетической модели удается наметить существование связи между вероятностными и детерминированными механизмами развития и соответственно старения, а это является необходимым шагом на пути к интеграции в биомедицине.

Кроме того, адаптация к внешним неблагоприятным факторам, влияющим на показатель смертности в популяции, осуществляется за счет изменений чувствительности гипоталамического порога к регулирующим сигналам, что во многом определяет различную уязвимость в отношении стресса и болезней, наблюдаемую у молодых и старых животных. Рассмотрим известный пример из работ Дж. Христиана (1976).

Когда плотность популяции, например за счет увеличения рождаемости, достигает определенной величины, у животных происходит повышение секреции главных стрессовых гормонов — кортикотропина и кортикостерона. С одной стороны, эти гормоны снижают активность иммунитета и тем самым увеличивают смертность от инфекций и паразитарных болезней, а с другой — путем действия АКТГ на гипоталамический половой центр тормозится репродуктивная функция. При этом степень и длительность повышения уровня стрессорных гормонов, как и степень чувствительности полового центра к подавлению, определяются возрастом особей, подвергающихся популяционному стрессу. У старых животных из-за резистентности к подавлению, что лежит в основе гипер-адаптоза (гл. 4), дольше длится стрессорное состояние, а у молодых животных из-за большей чувствительности к подавлению короче, чем у старых, продолжительность стресса, но значительно больше подавляется способность к раз-

вается также в «каскадный механизм старения», предложенный американским нейрофизиологом К. Финчем (1976), причем, как было показано этим исследователем и соавторами в дальнейшем (1983), устранение эстрогенов у животных (в эксперименте) замедляет развитие возрастных гипоталамических сдвигов.

множению. В конечном итоге старые — больше умирают, молодые — меньше размножаются. В результате восстанавливается оптимальный объем популяции, причем сохраняется возможность вступления молодых животных в цикл воспроизведения при возникновении благоприятных условий. Легко увидеть, что метаболические процессы старения и антистарения не обеспечивают подобных возможностей адаптации.

Таким образом, исходя из представления об онтогенетическом механизме развития и старения, закономерно сделать следующий вывод. Единой мерой, определяющей как скорость регуляторного старения у отдельного индивидуума, так и различия в максимальной продолжительности жизни у отдельных видов с близкими физиологическими характеристиками (например, у млекопитающих), является скорость выполнения закона отклонения гомеостаза или, что почти одно и то же, скорость гипоталамических изменений.

С этой точки зрения может быть предложен решающий эксперимент для оценки степени правдоподобности филогенетического аспекта онтогенетической модели. Этот эксперимент, если модель верна, должен показать наличие обратной зависимости между максимальной продолжительностью жизни вида и скоростью изменения гипоталамического порога. Иными словами, чем выше эта скорость, тем меньше должна быть максимальная продолжительность жизни в ряду близких видов.

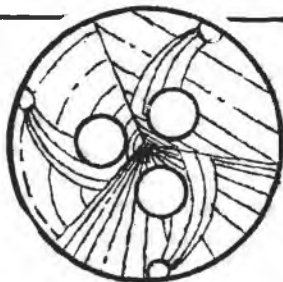
Когда речь идет об онтогенетической модели применительно к проблеме старения, то это, по существу, не должно выглядеть чем-то необычным. Многие исследователи исходя из общих соображений представляли старение как часть онтогенеза, и новизна онтогенетической модели в этом отношении обусловлена установлением гипоталамического механизма взаимосвязи между развитием и старением. Но то обстоятельство, что побочным продуктом программы развития является не только старение, но и определенные болезни, а именно — главные болезни человека (и высших животных), уже никак не воспринимается в рамках традиционной геронтологии.

Но чтобы разобраться, почему существуют столь противоположные мнения о связи старения и определенной группы болезни необходимо ответить на более общий вопрос: а что вообще является причиной болезней? Об этом — в следующей главе.

ГЛАВА 12

Четыре модели развития болезней

Если одна и та же болезнь с одними и теми же клиническими проявлениями существует в трех или четырех ликах, то это — болезнь нормальная.



Стремление группировать и классифицировать — извечное стремление любой науки, и медицина не представляет в этом отношении исключения. На различных этапах развития медицинской науки использовались различные принципы классификации болезней: 1) по ее местонахождению (локализации); 2) по проявлению патологического процесса; 3) по причинному фактору; 4) по механизму развития. Примерами, относящимися к первому принципу, являются артериосклероз (болезнь артерий), сахарный диабет (болезнь поджелудочной железы), пневмония (воспаление легких) и т. д. «Местный» принцип классификации мало что дает для понимания сущности болезней, но он способствовал развитию современной специализации медицины с ее положительными и отрицательными особенностями. Так постепенно появились специалисты-кардиологи (сердце и сосуды), пульмонологи (легкие), гастроэнтерологи (желудочно-кишечный тракт), гепатологи (печень), нефрологи (почки), урологи, эндокринологи (железы внутренней секреции) и т. п.

Классификация по проявлениям привела к выделению трех основных типов болезней — воспалительных, дегенеративных и опухолевых, что, например, для печени составляет следующий перечень — гепатит, цирроз и рак. В таком разделении имелся определенный смысл, особенно если удавалось учитывать и механизм развития болезни, т. е. патогенез. В частности, для всех воспа-

лительных процессов, например гепатита, ревмокардита, иридоциклита (воспалительного процесса радужки и цилиарного тела) часто применяют одни и те же лечебные средства — противовоспалительные гормоны.

Но как при первом, так и при втором принципах классификации не выявляется *причинный* фактор болезни, что накладывает серьезные ограничения на разработку и лечебных и в особенности предупредительных (профилактических) мер.

Поэтому третий подход к классификации болезней, а именно — *причинный* имеет не только самостоятельное значение, но и является необходимым дополнением к двум другим подходам. Если остальные подходы отвечали на вопрос, «где» и «как» проявляется или возникает болезнь, то в данном случае делается попытка ответить, «почему» она возникает и, следовательно, каким образом можно предотвратить развитие болезнетворного (патологического) процесса. Этот вопрос «почему» соответствует *этиологическому* подходу («этиа» — причина) в классификации болезней.

Как мы уже говорили во Введении, по мере развития естественных наук и соответственно биомедицинской науки назывались все новые и новые причины возникновения болезней. Но хотя это может показаться с первого взгляда странным результатом длительных и глубоких усилий, сегодня существующие данные можно объединить всего лишь в две подгруппы явлений — внешних и внутренних причин развития болезней. Действительно, все известные медицине болезни могут возникать из-за воздействия на организм внешних по отношению к нему факторов — физической травмы, бактерий, вирусов, простейших, грибов, различного типа излучений, токсических веществ биологического или искусственного происхождения, психического и физического перенапряжения, вызываемого стрессом, недоедания, передания или неправильного питания и т. д. Если объединить все эти причинные факторы одним понятием, то они классифицируются как *внешние*, т. е. *экологические* причины болезней (экология буквально — учение о месте обитания). В этом объединении нет ничего поверхностного или необычного, ибо любой живой организм существует не сам по себе, а во взаимодействии со своей средой обитания, к которой относятся и все другие живые существа, и весь «физический» мир в целом.

Здесь невозможно развить подробно эту очень важную тему. Вероятно, достаточно привести один пример. При рассмотрении причин возникновения онкологических процессов вирусы проявляют себя и как внешние по отношению к организму инфекционные факторы, и как часть генетического материала клетки (протоонкогены), из которых произошли сами эти вирусы, и как повреждающие агенты, вызывающие депрессию протоонкогенов (гл. 10). Принципы строения материи и общности генетического кода у всего живого наиболее наглядно иллюстрируют, что Мир, действительно, един и, соответственно, существует взаимодействие всех его элементов. В цепи этого взаимодействия естественный отбор и болезни как одни из элементов осуществления естественного отбора в конкретной форме характеризуют влияние внешнего мира на существование и развитие живых организмов (см. гл. 11).

Итак, в современной медицине главной моделью развития болезней является *экологическая модель* *. Более того, американский патолог Ф. Людвиг (1980) считает, что экологическая модель — это даже не главная, а единственная модель современной медицины, которая на вопрос, «почему возникают болезни», отвечает: потому, что организмы повреждаются внешними факторами.

Но несомненно, существует и вторая модель, по которой происходит возникновение болезней, а именно модель, где причинами являются различного рода врожденные (генетические) дефекты. Любое физиологическое явление в системах организма по происхождению является генетическим, т. е. оно «записано» в генетическом аппарате. В свою очередь, гены разделяют на структурные, которые кодируют синтетические процессы для построения структурных белков и ферментов, и регуляторные — их действие обеспечивает последовательность и скорость реализации генетической информации.

Считается, что у человека имеется от 40 000 до 80 000 генов. Определенного типа изменения в этих генных структурах (мутации) могут быть ответственными за изменение функции различных физиологических систем организма, что ведет к возникновению нарушений в их деятельности, если эти изменения совместимы с сохра-

* Под словом «модель» здесь подразумевается общий принцип (шаблон), по которому формируется изделие, в данном случае болезни.

нением жизни. Сейчас известно более 2600 различных патологических состояний, связанных с изменениями в структурных генах, и около 80 болезней, обусловленных нарушениями в хромосомах, где расположен генетический материал.

Например, в сложном механизме синтеза, транспорта и использования липопротеидов, являющихся носителями триглицеридов и холестерина (см. гл. 9), описаны генетические дефекты, которые ведут к преждевременному развитию атеросклероза. В частности, это происходит при так называемой семейной гиперхолестеринемии, где генетический дефект связан с отсутствием (или уменьшением числа) рецепторов липопротеидов низкой плотности на мембране клеток. При генетических дефектах в структуре белков-носителей для холестерина и триглицеридов (апопротеинов) и при генетических нарушениях, приводящих к недостатку липопротеиновой липазы — фермента, который ответствен за обмен липопротеидов и удаление жировых комплексов из тока крови, также преждевременно может возникать атеросклероз и т. д. Иными словами, в любой физиологической системе могут быть врожденные дефекты во многих ее звеньях, и это может приводить к возникновению болезней даже при отсутствии неблагоприятных экологических влияний, причем намного ранее того возрастного периода, когда обнаруживаются аналогичные по проявлениям болезни у людей без соответствующих генетических дефектов.

Таким образом, наряду с экологической моделью развития болезней существует также *генетическая* модель. Конечно, каждая отдельно взятая генетическая поломка встречается относительно редко, но в сумме они создают уже значимую величину. Например, около 5—10% преждевременного развития атеросклероза в любой большой выборке людей обусловлено различными типами врожденных нарушений обмена веществ. Поэтому если не разграничивать модели развития болезней, то неизбежно возникает путаница при оценке роли возраста в развитии атеросклероза. Напротив, введение представления об экологической и генетической моделях помогает при каждом преждевременном развитии болезни искать для этого конкретную причину.

В таблице 6 показано, что для всех главных (неинфекционных) болезней человека существуют родствен-

Таблица 6

Модели медицины (примеры)

Экологическая	Генетическая	Онтогенетическая	Инволюционная (аккумуляционная)
Причины: повреждающие факторы внешней среды; профилактика: устранение внешних повреждающих факторов	Причины: генетические дефекты; профилактика: устранение или компенсация дефекта	Причина: механизм развития организма; профилактика: замедление скорости развития и старения	Причина: накопление дефектов и повреждений; профилактика: усиление активности систем ремонта ДНК, антиокислительных систем; замедление обмена веществ и т. д.
Атеросклероз, вызванный перееданием	Атеросклероз, вызванный семейными нарушениями обмена, транспорта и поступления липопротеидов (холестерина) в клетки	Возрастные сдвиги обмена, обуславливающие развитие атеросклероза	Атеросклероз, обусловленный повреждением стенки сосудов побочными продуктами обмена веществ
Рак, вызванный химическими канцерогенами, вирусами, ионизирующей радиацией	Семейный полипоз, синдром Блюма, пигментная ксеродерма и т. д., увеличивающие вероятность развития рака	Возрастная канкрофилия	Мутация и повреждения хромосом, обусловленные побочными продуктами обмена веществ
Ускоренное старение, вызванное канцерогенами, стрессом, облучением, перееданием	Прогерия; синдром Вернера	Нормальное старение	Накопление клеточных повреждений, холестерина, липофусцина и т. д.

ные им по клиническим проявлениям болезни, в развитии которых экологическим и генетическим факторам принадлежит ведущая роль. Но особенностью всех главных болезней, или, вернее, особенностью, реально делающей их именно главными болезнями, является то, что независимо от генетических и экологических влияний существуют не случайные, а обязательные процессы, формирующие главные болезни.

Конкретно данные о регуляторных сдвигах, ведущих к каждой из главных болезней человека, излагались в соответствующих главах. В общей форме можно утверждать, что в этой системе взглядов главные болезни являются побочным продуктом механизма развития организма (онтогенеза). В соответствии с этим следует выделять третью модель развития болезней — *онтогенетическую*.

Конечно, некоторые из главных болезней, например атеросклероз, при благоприятном влиянии экологических факторов будут развиваться очень медленно. Напротив, при неблагоприятном влиянии среды быстрота возникновения и выраженность атеросклероза (и подобных ему болезней) увеличиваются настолько, что многие из главных болезней сегодня рассматривают как болезни цивилизации. Но хотя это понятие широко распространено, оно неверно, т. к. ограничивает механизмы развития болезней лишь внешними факторами, которые на самом деле лишь ускоряют или замедляют появление главных болезней, влияя на физиологические причины их возникновения. Кроме того, классификация главных болезней, основанная лишь на экологическом принципе, не охватывает такие состояния, как климакс и старение, а главные болезни как раз более всего и характеризуются тем, что они являют собой группу болезней, связанных между собой. Это последнее свойство чрезвычайно важно для понимания происхождения главных болезней в целом и выделения как отдельной категории онтогенетической модели их формирования.

Действительно, в экологической и генетической моделях для каждой болезни есть своя отдельная причина, например для атеросклероза — переизбыток и нарушение производства липопротеидов в печени. Соответственно этому необходимы и различные меры предупреждения, а нередко и лечения болезней в соответствии с различной причиной их возникновения.

Напротив, в онтогенетической модели все болезни взаимосвязаны друг с другом. Например, в механизмах климакса, гипердаптоза и психической депрессии имеются глубокие переплетения, обусловленные ролью снижения концентрации гипоталамических нейромедиаторов в развитии этих болезней. В равной степени в механизмах возникновения возрастного ожирения, предиабета и сахарного диабета тучных, метаболической иммунодепрессии, атеросклероза и даже канкрофилии однозначно прослеживается роль избытка инсулина. Подобное взаимопроникновение одной главной болезни в другую в значительной степени стирает между ними грани, тогда как все ранее существовавшие классификации болезней основаны на противоположном принципе — отграничении каждой отдельной болезни от всех остальных*.

Более того, в процессе установления связей между главными болезнями человека в соответствии с их онтогенетической моделью возникновения потребовалось выделить три новые болезни (т. е. ранее никем не замеченные) — гипердаптоз, метаболическую иммунодепрессию и канкрофилию, а климакс и старение отнести к категории «нормальных болезней». (Доводы и данные ко всему этому изложены в соответствующих главах книги.) Без новых болезней связи между главными болезнями не прослеживались бы с той полнотой, которую обеспечивает онтогенетическая модель. Кстати, многообразная болезнетворная роль переядания (или ожирения) как раз и является следствием тех реальных взаимосвязей между главными болезнями, которые обнаруживаются в онтогенетической модели их развития.

Онтогенетическая модель устанавливает связи не только между главными болезнями, но и между ними и определенными механизмами старения. В этих механизмах обнаруживаются все те же элементы, которые лежат в основе каждой из 10 главных болезней, что и определяет отсутствие четких граней между старением и главными болезнями, или, если говорить в более общей форме, между нормой и патологией. Поэтому старение не просто является фактором, способствующим развитию определенных болезней, например развитию атероскле-

* Идею о переплетении многих болезней друг с другом и вследствие этого о дефектах современных классификаций ряда хронических болезней развивает Л. Стоддарт (1980), исходящий из других соображений.

роза, как это представляется в традиционной геронтологии (см. гл. 11), а несет уже в себе элементы, необходимые для развития атеросклероза. Аналогичное заключение закономерно сделать и в отношении других главных болезней.

Таким образом, суммируя, можно сказать: потому и существует категория главных болезней, что их наличие определяется механизмами развития организма и является, по существу, побочным продуктом действия этого механизма. В связи с этим подчеркнем еще раз: не нарушение закона постоянства внутренней среды организма, а точное выполнение закона отклонения гомеостаза определяет возникновение болезней, ассоциированных со старением. Если эти болезни не появляются в определенный период жизни, то именно это указывает на отклонение от нормы. В этом смысле все главные болезни — это «нормальные болезни».

Во многих отношениях естественная смерть — это смерть регуляторная. Во многих, но не во всех. Наряду с этим существуют и причины, порождающие различного рода повреждения в клетках, тканях и самих регуляторных системах. На примерах соотношения канкрофилии и рака, а также механизма старения (гл. 11) уже рассматривалась роль таких факторов в развитии болезней. Конечно, частично действие внешних и внутренних повреждающих факторов совпадает, в связи с чем, казалось бы, нет необходимости их разграничивать в различных моделях возникновения болезней. Так, например, и химический канцероген, попадающий в организм извне, и свободнорадикальные химические агенты, возникающие в результате закономерно протекающего обмена веществ, могут вызвать в принципе одинаковое по последствиям повреждение в генетическом аппарате клетки, что приведет к развитию злокачественной опухоли. Но в понятие модели развития болезней входит не только классификация причин, но и меры предупреждения, а в этих случаях они принципиально различны.

Согласно экологической модели необходимо добиваться устранения внешних повреждающих факторов, тогда как для снижения интенсивности действия внутренних повреждающих агентов этот метод профилактики имеет ограниченное значение. Можно стремиться к рациональности диеты, к устранению ее избыточности (что будет уменьшать интенсивность метаболического образо-

вания внутренних повреждающих факторов), но и при этом определенный уровень побочных реакций неизбежен. Неизбежны и другие источники внутренних повреждений. Например, повреждения внутреннего слоя кровеносных сосудов (эндотелия) периодически вызываются завихрениями тока крови, а это способствует развитию атеросклероза.

Естественно, что по мере течения времени, т. е. в процессе старения, количество повреждений по внутренним причинам увеличивается, а неблагоприятные их следствия накапливаются. Поэтому если представить нереальную ситуацию, в которой исключены все внешние неблагоприятные факторы, то и тогда в организме будут происходить накопления дефектов в различных тканевых, клеточных и субклеточных системах и соответственно развитие болезней. Да и сейчас уже несомненно, что в механизме рака, атеросклероза и собственно старения внутренние повреждающие факторы могут играть и действительно играют самостоятельную роль причинных агентов*.

Предположим, что мы научимся устранять эти болезни и их последствия, но не сможем устранить полностью накопление повреждений в каждой структуре клетки и в каждой клетке. Тогда неизбежно по мере старения будут накапливаться эти повреждения и их следствия. Об одном из них, а именно накоплении старческого пигмента — липофусцина — уже упоминалось в главе о механизмах старения. Теоретически наиболее неблагоприятным влиянием аккумуляции липофусцина должно быть в неделящихся клетках, таких как мышечные и нервные. По мере накопления липофусцина функция таких клеток должна ухудшаться. Например, отмечено, что у старых мушек-дрозофил до 50% объема клеток может быть занято липофусцином, и можно представить себе ситуацию, когда клетка просто перестанет работать и существовать из-за осевшего в ней балласта.

Возможны, конечно, и другие варианты аккумуляции повреждающих воздействий или субстанций, например

* Более того, повреждающее действие может исходить от самих физиологических (биохимических) процессов (гл. 11). Так, например, женские половые гормоны (эстрогены) могут повреждать клетки некоторых гипоталамических ядер, что в свою очередь может вызвать развитие по мере старения определенного типа доброкачественных опухолей гипофиза.

накопление холестерина в клеточных мембранах (гл. 9), и соответственно новые проявления патологических процессов, т. е. появление новых болезней. Черты таких «болезней будущего» можно отчасти предугадать, но вряд ли они будут поддаваться достаточно точному описанию, ибо в характере их проявления будет сохраняться вероятностный принцип накопления повреждений.

Но, по существу, механизмы четвертой — *инволюционной* — модели развития болезней и в настоящее время так же реальны, как реально существование организмов с их обменными и другими физиологическими процессами, постепенно создающими накопление повреждений в организме. Поэтому наряду с действием болезнетворных факторов, описываемых в других моделях развития болезней, действуют и инволюционные патологические факторы. В этом отношении показателен следующий пример. Атеросклероз у людей молодых обычно возникает на фоне высокого уровня холестерина в крови, обусловленного или генетическими дефектами, или неправильным образом жизни. В этом случае речь идет о генетической или экологических моделях развития атеросклероза.

Иное дело, когда клинические проявления атеросклероза, например инфаркт миокарда, возникают после 60—65 лет. Здесь может не наблюдаться различий в содержании холестерина в крови больного и соответствующего ему по возрасту здорового человека. В этих случаях уже накапливаются достаточно выраженные изменения в сосудистой стенке, что в определенной степени приводит к развитию атеросклероза независимо от уровня холестерина крови. Поэтому существование четвертой аккумуляционной, или инволюционной, модели развития болезней может быть обосновано уже сегодня, хотя медицина не может еще оценивать в каждом конкретном случае относительного вклада этой модели в развитие болезней. Но в дальнейшем, по мере освобождения от механизмов болезней старения, возникающих по экологической, генетической и онтогенетической моделям, патогенное влияние инволюционной модели образования болезней будет возрастать. В этот предстоящий период преодоления главных болезней и соответственно увеличения максимальной продолжительности жизни человека, вероятно, возникнет новый пласт проблем, задач и решений, направленных на преодоление и самих «болезней будущего».

Итак, перед нами четыре различных подхода к пониманию происхождения, профилактике и к лечению главных болезней человека. Например, развитие атеросклероза вследствие переизбытка соответствует экологической модели; при семейных гиперлипидемиях — генетической; вследствие повреждения внутреннего слоя артерий — аккумуляционной (инволюционной), а в связи с возрастными нарушениями жиरो-углеводного обмена — онтогенетической модели. Такой подход устраняет путаницу, часто обнаруживаемую в исследованиях по атеросклерозу, когда одни авторы определяют эту болезнь как атрибут старения, а другие как патологический процесс, не связанный с ним. Конечно, в реальной ситуации факторы, относящиеся к каждой из этих моделей, действуют совместно, определяя, в частности, индивидуальный выбор болезней (или группы болезней).

Помимо общих болезней, для каждой из четырех моделей их развития могут существовать и болезни, присущие специально той или иной модели, так что спектр главных болезней человека может изменяться в зависимости от преобладания модели формирования болезней. Это прежде всего будет относиться к аккумуляционной модели, когда увеличение максимальной продолжительности жизни человека сделает инволюционные болезни доминирующими. В полной мере этот период наступит после того, когда медицина научится контролировать процессы, лежащие в основе онтогенетической модели развития болезней.

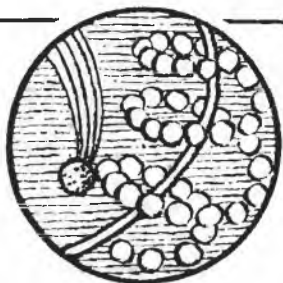
Как отметил Ф. Людвиг (1980), «медицинское лечение останется в своей инфантильности до тех пор, пока оно не сможет предупреждать внутренние причины развития болезней так же эффективно, как и внешние причины». И далее: «Начать прогрессивное движение от лечения, ориентированного на экологические причины, к лечению, ориентированному на самого человека, это значит заложить основы будущей научной медицины».

В этом отношении еще много должно быть сделано, но, пожалуй, прежде всего надо преодолеть психологический барьер в понимании того, что представляет собою возрастная норма, если при этом учитывать, что существуют и нормальные болезни.

ГЛАВА 13

Что есть норма или Большие биологические часы и „Паспорт здоровья“

Гармония ритмов — необходимое условие свободной жизни организма. Поэтому представление о возрастной норме — это миф. Недостаточно чувствовать себя здоровым — надо стремиться быть в состоянии идеальной нормы.



Если изменения, происходящие в организме, и строго запрограммированы, и в то же время в известной мере подвержены колебаниям, если они являются результатом взаимодействия множества внутренних и внешних факторов, то естественно возникает вопрос: как суммируются влияния, определяющие длительность жизни каждого индивидуума?

В коротком интервале организм «учитывает» время, используя в принципе те же факторы, что и Человек Разумный, введший понятие астрономических суток. Этот отсчет выражен суточной периодичностью функций организма, их ритмом. Почти все ритмы координированы со сменой дня и ночи. Однако многие ритмы продолжают в непрерывной темноте. Обычно считают, что вращение Земли вокруг своей оси создает не только световые, но и другие виды периодических процессов, улавливаемых организмом.

Существуют также чисто внутренние ритмы вследствие колебаний процессов в каждой клетке, в ткани и соответственно в каждой физиологической системе. Все это вместе получило в научной литературе наименование биологических часов. Но такими часами измеряются лишь ограниченные отрезки времени. Они напоминают песочные часы, которые приспособлены отсчитывать один цикл, не суммируя последовательно совокупность измеряемых периодов. Отдельные циклы с большей, чем суточная, периодичностью — смены фаз Луны, сезонов го-

да — также не суммируются с предыдущим отсчетом, т. е. в организме не происходит никакой последовательной записи периодов.

И все же своеобразный календарь, отражающий суммарные изменения от самого начала жизни и до смерти, несомненно, существует. Этот календарь целесообразно назвать Большими биологическими часами. Он основан на том же принципе изменения ритма, что и обычные биологические часы, но обладает существенной особенностью: Большие часы измеряют не сам ритм, а утрату ритма. Естественно, что их механизм «встроен» в гипоталамус.

Эти часы работают неравномерно. Их ход может то замедляться, то ускоряться, но они всегда движутся в одном направлении — постепенной потери ритма, и все время запас их завода уменьшается, подобно шагреневой коже. Однако в отличие от нее в Больших биологических часах можно количественно измерить, как много израсходовано запаса хода. Нагрузки, определяющие порог чувствительности центрального гипоталамического регулятора к регулирующим сигналам, характеризуют, как далеко ушли Большие часы. Чем более изменена реакция при нагрузке, тем ближе конечное время, или полная утрата ритма в работе гомеостата.

Итак, Большие биологические часы измеряют ритм работы главных гомеостатических систем организма.

Можно теоретически представить ситуацию, при которой ход Больших часов будет замедлен настолько, что существенно замедлится процесс старения. Для этого необходимо, чтобы сохранялся ритм функционирования главных гомеостатических систем организма. А этого, в свою очередь, можно достичь, выяснив, какие конкретно факторы приводят к утрате ритма, и найдя средства, надежно предотвращающие или устраняющие эти нарушения.

Значительно более грубо о состоянии Больших часов можно судить по изменению ряда суммарных показателей, отражающих работу главных гомеостатов. Так, чем выше вес тела или холестерина в крови, тем выше риск развития атеросклероза, а следовательно, и меньше ожидаемый лимит жизни.

Общая длительность хода Больших биологических часов, т. е. максимальная продолжительность жизни, определяется не только регуляторными процессами старе-

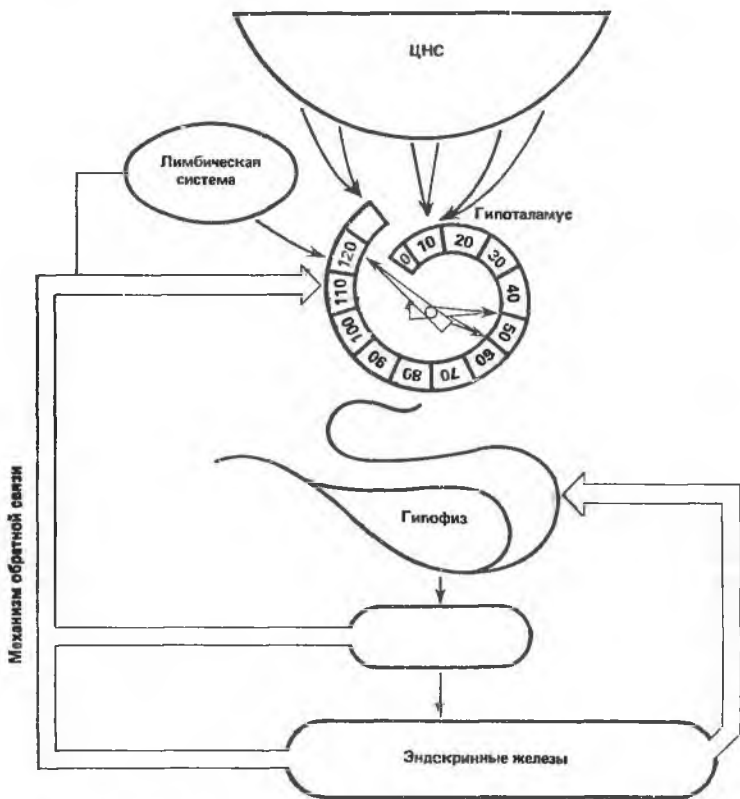


Рис. 7. Большие биологические часы.

ния, но и местными изменениями, происходящими на уровне клеток, а также активностью систем, противодействующих возникновению этих местных изменений. В свою очередь, в процессе эволюции выработалось определенное соотношение между всеми этими факторами и реальной продолжительностью жизни каждого вида в естественной среде обитания, что в конечном итоге определило так называемые видовые пределы жизни.

Но многие факторы внешней среды ускоряют ход Больших биологических часов. Так, например, отклонение от правильного режима питания и существенное увеличение массы тела ведут к нарушению ряда важных ритмов в организме и появлению преждевременных из-

менений обмена веществ, характерных для нормальных болезней. У тучных, как уже было сказано, время течет быстрее. Все это убеждает в необходимости установить тот идеал, к которому нужно стремиться, или дать определение, что есть норма в постоянно меняющемся организме.

Это непросто, ибо труднее всего поддаются определению фундаментальные понятия. Например, какой вес человека считать нормальным? Часто для вычисления нормы веса тела пользуются формулой, согласно которой вес в килограммах соответствует величине роста в сантиметрах минус 100. Так, при росте 180 см нормальный вес составляет, согласно формуле, 80 кг. А между тем для обоснования данной формулы нет ровно никаких существенных аргументов, кроме практической простоты самого расчета.

По мере старения человек, как известно, полнеет. Учитывая возрастные изменения ряда физиологических показателей, многие исследователи считают необходимым устанавливать норму веса (массы) тела для каждого десятилетия жизни. При таком подходе измеряется вес тела в различных возрастных группах и затем вычисляется средний для обследованной популяции вес. Этот усредненный вес для каждой возрастной группы отдельно принимается за стандарт нормы. Иными словами, устанавливается среднестатистическая возрастная норма, причем предполагается, что само возрастное изменение физиологического показателя, в данном случае веса тела, нормально. И отклонением от нормы считают только те показатели веса тела, которые существенно превышают усредненные в соответствующей возрастной группе. Так возник миф о «дозволенности» возрастного нарастания веса тела в определенных пределах, причем в пределах, вычисляемых по принципу «быть как все».

Но мы уже говорили: хотя возрастные изменения веса тела происходят практически у всех, это отнюдь не доказывает, что такое явление нормально. Наоборот, в данном случае то, что происходит у всех, является и опасным для всех. Ведь при этом молчаливо игнорируется то обстоятельство, что чем выше вес тела, тем выше показатель смертности от любой болезни старения.

Итак, в 20—25 лет заканчивается рост организма. В эти годы минимальна смертность от всех главных болезней. Вот почему представляется наиболее разумным при-

нять показатели, свойственные этому возрасту, за норму, если, конечно, человек в этот период не болен.

Но каждый человек, по существу, уникален, поэтому норма строго индивидуальна — усредненными данными здесь не обойтись.

Условно норму, свойственную каждому в 20—25 лет, можно обозначить как идеальную норму — она является той точкой отсчета, от которой начинается путь к возрастной патологии, и тем идеалом, к сохранению которого необходимо стремиться. Любое стойкое отклонение от индивидуальной нормы молодого возраста есть движение по пути к возрастной патологии.

Действительно, в системах, подчиняющихся закону отклонения гомеостаза, отклонение от нормы нормально, ибо по мере увеличения возраста всегда с той или иной скоростью норма утрачивается. Это влечет за собой развитие нормальных болезней старения. Но естественно, что в силу многих причин скорость этой утраты различна. Если процесс происходит более интенсивно, чем свойственно в среднем для всей популяции в данном регионе или стране, то говорят о преждевременном старении и преждевременном формировании болезней старения. Напротив, если процесс утраты нормы происходит медленнее, чем обычно, возникает «задержанное» старение, свойственное долгожителям. Таким образом, биологический возраст человека может не соответствовать паспортному или хронологическому его возрасту.

Конечно, невозможно измерить все мыслимые и доступные определению физиологические показатели. Но это и не нужно. Большинство физиологических показателей охраняется законом постоянства внутренней среды и поэтому не претерпевает существенных изменений. С возрастом в организме, разумеется, могут происходить случайные поломки, приводящие к различным болезням. Но не эти болезни, а 10 нормальных болезней характерны для процесса старения. Поэтому при определении биологического возраста и соответственно закономерных отклонений от нормы набор показателей не столь уж велик, чтобы не поддаваться учету.

Относительно небольшой выбор показателей определяется еще и тем, что единообразные нарушения в регуляции, обусловленные действием закона отклонения гомеостаза, приводят, если старение протекает нормально, к однотипным конечным сдвигам. Поэтому, не зная мно-

гого о множестве промежуточных этапов, можно на основании этих конечных, интегральных показателей судить о деятельности всей системы в целом.

Так, например, естественно, что энергетический гомеостат и процессы, в нем происходящие, очень сложны. Но если масса тела, установившаяся в 20—25 лет, остается стабильной, то ясно, что на всех уровнях энергетической системы нарушения не столь уж велики.

Учитывая, что закон отклонения гомеостаза действует в трех основных гомеостатических системах организма, в возрасте 20—25 лет должны быть определены параметры состояния прежде всего этих систем. Минимальное число таких параметров — 5:

1) масса тела, или, точнее, содержание жира в теле, которое косвенно может быть рассчитано по показателю роста, веса и данных измерения толщины кожно-жировых складок;

2) уровень в крови пребета- и бета-липопротеидов и триглицеридов;

3) уровень холестерина и альфа-холестерина (холестерина в составе липопротеидов высокой плотности);

4) количество сахара в крови натощак и через два часа после приема внутрь 100 г глюкозы *;

5) величина артериального давления.

На основании совокупности этих показателей может быть составлен «Паспорт здоровья».

Действительно, преждевременное развитие нормальных болезней старения практически исключено, если исходный уровень перечисленных 5 показателей оптимальен и если до определенной поры отсутствует их возрастная динамика. И вот почему.

Несмотря на кажущуюся простоту этих показателей они суммарно отображают работу энергетического, адаптационного и частично репродуктивного гомеостата. Стабильность этих показателей при повторных определениях, например раз в год, могла бы свидетельствовать, что «Паспорт здоровья» не просрочен **. Напротив, наличие изменений служило бы сигналом, что необходимо дей-

* Там, где возможно, с одновременным определением содержания в крови инсулина или С-пептида.

** Интересно отметить данные, показавшие при 32-летнем наблюдении за здоровыми мужчинами, что исходно более высокий уровень холестерина определяет более ранний возрастной сдвиг этого параметра.

ствовать, включая соответствующие лечебные мероприятия.

Обращаем особое внимание на то, что излагаемая здесь система «Паспорта здоровья» — это не просто дополнительная система регистрации определенных медицинских показателей, а отражение нового подхода в понимании причин развития главных болезней человека, подхода, основанного, в частности, на принципе «стабильной нормы». Но именно этот принцип, отсутствующий во всех других схемах диспансеризации населения, является решающим при оценке любой системы, т. к. им определяются показания к врачебному вмешательству. Все это следует ясно понимать, особенно сейчас, при подготовке мероприятий по всеобщей диспансеризации населения нашей страны. В этом начинании принцип стабильной и индивидуальной нормы может сыграть огромную роль в продлении активной, полной радостей жизни для каждого.

Но если говорить о будущем, то необходимо научиться улавливать и более ранние изменения — в тот период, когда величина конечных показателей еще не растет, а лишь сглаживается ритмичность функционирования основных гомеостатических систем.

Естественно, что для каждой гомеостатической системы имеется «второй эшелон проб», который позволяет более точно оценивать состояние регуляции в системе. Частично эти пробы рассматривались в главах 4, 6, 7. Конечно, индивидуальность нормы требует стандартизации методов обследования. И чем выше требования к индивидуализации, тем выше требования к стандартизации. Но сделать все это вполне возможно и необходимо, ибо от этого зависит слишком многое.

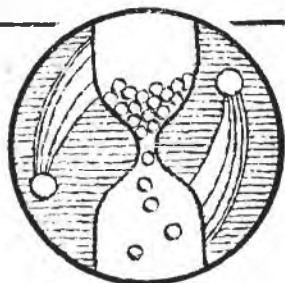
Норма едина, и данный тезис имеет еще более глубокое значение, чем это кажется с первого взгляда. Ведь формирование оптимальной нормы у следующего поколения находится в прямой зависимости от сохранения нормы у потенциальных родителей, равно как сохранение стандарта нормальности во всей популяции в конечном итоге зависит от нормального течения беременности в каждом отдельном случае.

Рассмотрим поэтому в следующей главе цепь причин и следствий, которые определяют характеристики идеальной нормы и у каждого индивидуума, и во всей популяции в целом.

ГЛАВА 14

Возрастная норма и акселерация развития

Акселерация развития — это акселерация возрастной патологии.



Жизнь человека начинается с момента оплодотворения, но судьба будущего организма во многом определяется задолго до наступления беременности. Мы уже рассматривали в главах 3 и 9, каким образом во время беременности в материнском организме создаются нарушения обмена, которые обеспечивают условия для развития плода и, в частности, увеличения его клеточной массы. Беременность несовместима с сохранением постоянства внутренней среды, ибо развитие несовместимо со стабильностью. Необходимые нарушения обмена во время беременности, по существу, являются не чем иным, как «запрограммированной» болезнью.

В качестве иллюстрации к этому выводу в таблице 7 представлены данные о некоторых сдвигах в обмене веществ при нормальной беременности. Можно видеть, что во время беременности сверх меры увеличивается уровень сахара в крови после глюкозной нагрузки, что характерно для диабетоподобных состояний. Действительно, в некоторых случаях эти изменения доходят до степени «диабета беременных»: увеличивается масса тела — возникает ожирение; увеличивается в крови концентрация инсулина, холестерина, триглицеридов и жирных кислот, что характерно для метаболической иммунодепрессии и атеросклероза и т. д. Но само возникновение всех этих обменных сдвигов служит развитию плода (см. гл. 3 и 9), и для того чтобы механизм такой «нормальной болезни беременного организма» не стал посто-

Метаболические сдвиги во время нормальной беременности

Показатель	До беремен-ности	Во время беремен-ности
Сахар крови натощак, ммоль/л	4,4±0,1	3,8±0,1
«Глюкозное поле» (после на-грузки глюкозой)	81,8±17,7	210,6±28,7
Инсулин натощак, пмоль/л	70,3±7,9	116,2±14,4
Отношение «поля» инсулини/глю-коза	41,0±9,9	122,0±20,0
Уровень жирных кислот, мкмоль/л	625±4	725±21
Триглицериды, ммоль/л	0,87±0,1	2,07±0,1
Холестерин, ммоль/л	4,2±0,2	6,5±0,3
Бета-липопротеиды, усл. ед.	118±5	185±9

янным, он локализован в плаценте — временном эндо-кринном органе, который прекращает свое существова-ние вместе с рождением ребенка.

Вместе с тем интенсивность «диабета беременных» и соответственно нарушений обмена определяется не толь-ко продукцией гормонов системой плацента — плод, но и той почвой, на которой эти гормоны действуют, т. е. ис-ходным состоянием самого материнского организма. Сле-довательно, чем старше будущая мать, чем определеннее у нее сдвиг энергетики на жировой путь, чем выра-женнее стрессорные влияния, тем интенсивнее «заплани-рованная болезнь беременного организма». Именно уси-ление «нормальной болезни беременности», превышение той величины «нормальной болезни», которая необходи-ма для развития плода, и есть, по существу, болезнь. Это превышение может вызвать интенсификацию созре-вания и роста плода — акселерацию развития.

Так, наблюдения в нашей лаборатории показали, что в группе беременных женщин в возрасте до 21 года при-рост толщины кожно-жировой складки в области под-вздошной кости составлял $3,8 \pm 0,8$ мм, тогда как в груп-пе женщин в возрасте 25—31 года — $8,5 \pm 0,7$ мм. Следо-вательно, уже в столь молодом возрасте, как 25—31 год, имеются признаки некоторого нарушения обмена, кото-

рые, суммируясь со сдвигами, свойственными «нормальной болезни беременного организма», приводят к более выраженному накоплению жира.

Установлено также, что, чем больше полнеет женщина во время беременности, тем выше вес ребенка при рождении. Крупный плод — это, по существу, более «старый» плод, поскольку вес плода соответствует его биологическому, а не хронологическому возрасту. Как отметил гинеколог-эндокринолог Р. Клибек, «тучный» плод начинает ускоренно стареть, еще не родившись.

Следовательно, процесс акселерации начинается уже в утробе матери, и его интенсивность находится в зависимости от состояния женского организма до беременности, в частности от возраста женщины. Почему?

Мы знаем, что и возрастные сдвиги обмена, и неблагоприятные влияния внешней среды могут сказаться на степени повышения уровня глюкозы в крови после приема пищи. С одной стороны, это ведет к усилению накопления жира в организме еще совсем молодых женщин. С другой — повышенная концентрация глюкозы вызывает у плода более значительное, чем обычно, выделение инсулина. Между тем чем выше уровень инсулина у плода во вторую половину беременности, тем больше у него образуется жировых клеток и соответственно тем больше откладывается жира. Поэтому в приведенном примере у женщин в возрасте 25—31 года не только происходила более значительная прибавка жира во время беременности, но и дети появлялись на свет с более высоким весом тела.

Прямая зависимость между уровнем глюкозы у женщин во время беременности и весом ребенка при рождении может отсутствовать, т. к. избыток глюкозы действует не непосредственно, а путем увеличения уровня инсулина, а также через ожирение, которое, обеспечивая повышение синтеза холестерина, косвенно определяет степень влияния этого метаболического фактора на увеличение массы плода.

Соответственно, чем выше вес ребенка при рождении, тем более быстрыми темпами и в дальнейшем происходит накопление жира. Но накопление жира — это тот запас потенциальной энергии, который расходуется в процессе роста тела. В этом отношении характерно, что периодам интенсивного роста в детстве предшествует накопление жира. В результате чем выше вес плода, тем

вероятнее усиление темпов роста в последующем, что и является основным элементом акселерации развития.

Вместе с тем чем быстрее вес тела после рождения достигает определенного критического уровня, тем раньше происходит включение репродуктивного цикла, что характеризует (наряду с усилением «энергии роста») вторую особенность акселерации развития.

Например, по данным американской исследовательницы Р. Фриш, 125 лет назад девочки достигали массы тела 48 кг в возрасте 16 лет, в настоящее время — в возрасте 12—12,5 лет. Так возникает ускоренное половое созревание. В этом явлении теоретически также таятся определенные опасности.

Сейчас хорошо известно, что женщины, у которых раньше включается репродуктивная функция, в дальнейшем чаще заболевают раком молочной железы и раком тела матки, если они рожают ребенка в возрасте после 19 лет. В то же время у больных этими видами рака возрастное выключение репродуктивной функции — менопауза — наступает в среднем на 2—2,5 года позже, чем обычно, причем менопаузе часто предшествуют длительные периоды дисфункциональных маточных кровотечений. Это имеет объяснение. Раннее включение репродуктивной функции связано с более интенсивным повышением гипоталамического порога чувствительности, а позднее выключение репродукции — с усилением компенсаторной продукции половых гормонов (см. гл. 5). Все это способствует более длительному сохранению репродуктивной функции, а также оказывает избыточное стимулирующее влияние на ткани репродуктивной системы, способствуя тем самым возникновению рака (гл. 10).

Но процесс акселерации не ограничивается репродуктивной функцией. Чем больше масса тела ребенка при рождении, тем с большей интенсивностью происходит процесс возрастного увеличения концентрации холестерина в крови. Соответственно во многих странах отмечается тенденция к увеличению этого показателя. Так, например, чехословацкие исследователи отметили, что у детей в возрасте 3—6 лет при обследовании в 1959—1962 гг. средняя концентрация холестерина в крови была 144 мг%, (3.62 ммоль/л) у мальчиков и 154 мг% (3.98 ммоль/л) у девочек. При обследовании же в 1970—1972 гг. — соответственно 181,5 и 192,3 мг% (или 4.69 и 4.97 ммоль/л). А более высокий уровень холестерина в

крови — это фактор риска более раннего развития атеросклероза, метаболической иммунодепрессии и рака. В частности, у акселератов отмечено увеличение частоты лейкозов, а дети, заболевшие сахарным диабетом, по некоторым данным, имели более высокий рост, чем их сверстники.

Вместе с тем обменные сдвиги, лежащие в основе акселерации развития ребенка, отражают состояние, при котором увеличена вероятность ряда неблагоприятных последствий и для матери. Например, женщины, которые родили ребенка с избыточной массой тела, имеют большую вероятность, что у них в последующем может возникнуть ожирение или сахарный диабет, а у женщин, страдающих скрытым сахарным диабетом (или даже предиабетом), чаще рождаются дети с избыточной массой тела.

Вместе с тем в механизме акселерации таится способность к самовоспроизведению этого явления. Например, если акселерация ведет к интенсивному развитию возрастной патологии, что связано со сдвигом обмена веществ на жировой путь, то наличие этих особенностей у женщины в репродуктивном периоде повышает вероятность рождения у нее крупного ребенка, т. е. потомок с большей вероятностью может повторить судьбу акселерата-родителя. Иными словами, не каждый акселерат происходит от акселерата, но при наличии акселерации развития у матери более вероятно появление акселерации и у ее потомков. Таким образом, если вследствие различных факторов цивилизации возраст, в котором происходят первые роды, повышается, если факторы цивилизации увеличивают тучность среди молодого поколения, если стрессовые ситуации хуже контролируются, если, короче, создаются условия для превышения «нормальной болезни беременного организма», то частота акселерации развития должна увеличиваться.

Из изложенного видно, как замыкается круг механизма акселерационного воздействия, которое в конечном итоге приводит к накоплению акселератов в популяции. Соответственно должна происходить и интенсификация возрастной патологии. В этом примере можно видеть, как принцип неопределенности, который проявляет себя в многообразии меняющихся факторов внешней среды, в своем взаимодействии с принципом детерминированности, которому подчинен механизм развития организма,

создает ситуацию, когда акселерация развития непосредственно трансформируется в акселерацию старения. Конечно, накопление числа акселератов в регионе в этих условиях — это не показатель изменения наследственности под влиянием внешних факторов. Речь идет об усилении диапазона колебаний признаков по законам генетики, т. е. реализации выбора крайних вариантов развития в нормальном распределении генетических возможностей вида.

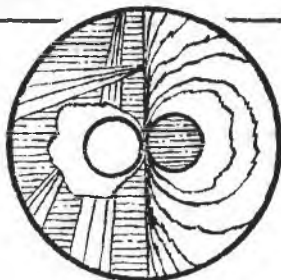
С этой точки зрения принцип идеальной нормы (гл. 13) может в определенных популяциях оказаться несостоятельным, т. к. норма может быть уже утрачена и к моменту окончания развития организма. Поэтому, наряду с понятием идеальной нормы, существенное значение имеет так называемая оптимальная норма — та величина физиологических параметров, при которой минимальна смертность (заболеваемость) от болезней, связанных с нарушением этих параметров. Оптимальная норма, таким образом, пригодна для оценки состояния людей любого возраста.

Акселерация развития становится особенно опасной для мужской части вида в связи с особенностями мужского организма и его ролью в воспроизведении, что и будет рассмотрено в следующей главе. Это сделать тем более необходимо, что в силу большей изученности некоторых особенностей нейроэндокринной системы женского организма и большей частоты ряда эндокринных заболеваний у женщин, чем у мужчин, в этой книге чаще приводились примеры, которые могли создать впечатление о меньшей уязвимости мужского организма заболеваниями, сцепленными с механизмом старения.

ГЛАВА 15

Она и он: четыре и три стадии жизни

Различия ролей женского и мужского организма в процессе воспроизведения определили, что на всех уровнях эволюционного древа жизни женские особи живут дольше, чем мужские. Способы обеспечения этих различий варьируют на разных уровнях эволюции. У млекопитающих в мужском организме нет стадии стабилизации, как нет и механизма возрастного выключения репродуктивной функции. Отсутствие преимуществ, связанных со стабилизацией,— это та цена, которую платит мужской организм за отсутствие мужского климакса.



«Омоложение» развития возрастной патологии в последние десятилетия особенно выражено у мужчин. Частично это вызвано влиянием некоторых неблагоприятных факторов цивилизации. Но, естественно, возникает вопрос: почему эти факторы оказываются более опасными для мужчин, нежели для женщин?

Подобная ситуация складывается и в животном мире: продолжительность жизни мужских особей меньше, чем женских. Это указывает на решающее значение биологических факторов в формировании механизма старения и смерти. Поэтому мы и рассмотрим некоторые доступные аспекты биологического различия полов и постараемся выяснить, как именно это различие влияет на скорость развития болезней старения.

Известно, что обе стороны равноценно участвуют в процессе воспроизведения. Но эта идентичность относится к передаче генетической информации, а не к самому типу функционирования репродуктивной системы.

Возможность оплодотворения лимитируется женским организмом — именно тем, что яйцеклетки циклически (у женщин, как известно, примерно раз в месяц) поставляются для оплодотворения. Обеспечение этого процесса требует очень точной и ритмической работы репродуктивного гомеостата. Поэтому его центральный гипоталамический регулятор должен обладать высокой

чувствительностью к женским половым гормонам, которые, участвуя в механизме обратной связи, поддерживают строго ритмическую деятельность системы. Второе требование заключается в создании в организме оптимальных условий для деторождения.

Совершенно иную функцию в процессе размножения несет репродуктивный гомеостат мужского организма. Он должен обеспечивать постоянную возможность участия в воспроизведении, с тем чтобы преодолевать ограничения, накладываемые циклическим поступлением женской яйцеклетки. Это достигается за счет непрерывного созревания мужских половых клеток. Тем самым для мужского организма обеспечивается возможность участия в брачном союзе со многими особями, готовность которых к размножению созревает неравномерно.

Постоянный тип функционирования мужской репродуктивной системы достигается тем, что с увеличением возраста в «половом центре» гипоталамуса происходит повышение порога чувствительности к торможению половым гормоном — тестостероном. Это создает то отклонение гомеостаза, которое увеличивает мощность системы. В этом отношении представляет интерес, что высокий уровень тестостерона в крови, соответствующий уровню, свойственному молодым мужчинам, иногда определяется у 80- и 90-летних мужчин. Таким образом, усиление мощности репродуктивного гомеостата поддерживает необходимую потенцию мужского организма.

Соответственно этим различным требованиям различно влияние женского и мужского полового гормона и на гипоталамус, и на обмен веществ. Мужскому половому гормону принадлежит важная роль в выборе особенностей самого гипоталамуса. Животный организм появляется на свет с «бесполым» половым центром, который как у самцов, так и у самок сохраняет возможность функционировать по женскому, т. е. ритмическому, типу. Но под влиянием мужского полового гормона, продуцируемого незрелым животным, «половой центр» в мужском организме становится истинно мужским и начинает работать в постоянном, неритмическом режиме.

Подобная утрата ритма в каком-то смысле эквивалентна преждевременному старению мужского организма по сравнению с женским. Так, например, в экспериментах на животных установлено, что если незрелой самке в первые дни ее жизни ввести мужской половой

гормон — тестостерон, ее гипоталамус в течение всей жизни работает по мужскому типу — в неритмическом, постоянном режиме. У таких животных в период зрелости увеличивается частота опухолей, что отражает ускоренное старение.

По-иному, в соответствии с биологической ролью, происходит и старение в женском и мужском репродуктивном гомеостате. В женском организме с 12 и почти до 50 лет продолжается ритмическая деятельность репродуктивного гомеостата. Выключение его наступает довольно остро в форме менопаузы, когда повышение гипоталамического порога нарушает механизм саморегуляции (гл. 5). Этим автоматически ограничивается процесс размножения уже в тот период, когда накопление возрастных изменений ухудшает состояние женского организма и увеличивает различные виды риска, связанные с беременностью и возрастным накоплением мутационных эффектов, опасных для потомства.

(В известном смысле можно утверждать, что механизм старения, возникая как побочный продукт программы развития, выключает репродуктивную функцию, препятствуя тем самым возможности наследственного закрепления тех свойств, возникновение которых теоретически могло бы вести после окончания репродуктивного периода к стабилизации гомеостаза, т. е. к переходу организма под защиту закона постоянства внутренней среды. Стойкая стабилизация гомеостаза невозможна потому, что в репродуктивном периоде она еще преждевременна, а после выключения репродуктивной функции время уже упущено.)

В мужском организме нет нагрузки, связанной непосредственно с деторождением, и лишь осуществляется передача мужской части генетической информации. В старости автоматически создается постепенное снижение потенции, что ограничивает способность передачи информации. Соответственно в мужском организме нет климакса, т. е. механизма возрастного выключения репродуктивной функции. Само снижение потенции в процессе старения в значительной мере связано с ухудшением общего состояния организма, и в этом прежде всего сказывается отсутствие фазы стабилизации, которая в женском организме создается действием женских половых гормонов. В чем особенность этой фазы?

В детском возрасте как в женском, так и в мужском

организме уровень в крови жирных кислот значительно выше, чем в годы юности. Уровень холестерина в крови в детстве тоже выше, чем в 20 лет, когда рост тела заканчивается.

Такой обменный сдвиг на жировой путь необходим для обеспечения потребностей роста, и, по существу, это отклонение гомеостаза — обязательное условие развития. Но по характеру обменных нарушений оно соответствует «нормальной болезни» — состоянию предиабета, т. е. обменным сдвигам, свойственным старению. В свете этой трактовки становится понятнее старое наблюдение, что в раннем детстве происходит отложение в аорту жира и холестерина, создающее островки будущего атеросклероза (хотя они временно и рассасываются к определенному возрасту). Воистину «стар как млад». Поэтому стадию роста организма я называю стадией *пре-предиабета*.

Затем в женском организме включение репродуктивной функции создает стабилизацию обмена. Это выражается, в частности, в том, что уровень жирных кислот по мере полового созревания снижается, достигая к 16 годам минимальных значений. В этом отношении очень интересно наблюдение, что у детей с более ускоренным половым развитием уровень жирных кислот в крови достигает уже в 4—7 лет величин, свойственных взрослым.

Как показали исследования, женские половые гормоны препятствуют гормону роста мобилизовать из депо жирные кислоты и, возможно, поэтому обладают способностью снижать уровень холестерина в крови. Однако в мужском организме половые гормоны не создают стадии стабилизации. Поэтому у мужчин концентрация инсулина нарастает с возрастом круче, чем у женщин. Причем в возрасте 30—39 лет у женщин вообще не наблюдается увеличения ни уровня инсулина, ни сахара в крови, что и соответствует стадии стабилизации. В целом между 21 и 49 годами величина прироста концентрации инсулина у мужчин в 3 раза больше, чем у женщин.

Как мы помним, инсулин является главным фактором риска развития атеросклероза. Возможно, поэтому у женщин развитие атеросклероза наступает почти на 10 лет позже, чем у мужчин. Это очень существенное различие в сроках появления болезней компенсации и мо-

жет определить десятилетнее преимущество женщин в продолжительности жизни. У женщин в стадии стабилизации практически не изменяется ряд важных физиологических показателей.

Однако в соответствии с выполнением закона отклонения гомеостаза в определенном возрастном периоде у женщин происходит выключение репродуктивного цикла. Тогда стадия стабилизации сменяется иной — создается та ситуация, что и в детстве, но в этой новой стадии предиабета в соответствии с программой развития интенсивно формируются «нормальные болезни» старения. Соответственно если по каким-либо медицинским поводам у женщины до 40 лет удаляют яичники, то у нее ускоренно развивается атеросклероз, т. е. утрачиваются половые преимущества, связанные со стадией стабилизации.

К 70 годам суммарный возрастной прирост инсулина уже одинаков у мужчин и у женщин. Это демонстрирует окончание замедления хода Больших биологических часов, которое достигалось в фазе стабилизации у женщин, и отражает идентичность программы развития у обоих полов. Соответственно к 70 годам показатели смертности от «нормальных болезней» у мужчин и женщин выравниваются.

Однако природа подарила живым организмам еще одну стадию — стадию старения, или инволюции. Так, статистические данные свидетельствуют, что после 60—70 лет и у мужчин, и у женщин средний уровень холестерина в крови несколько ниже, чем в предыдущей стадии предиабета. Считают, что это снижение связано с повышенной смертностью лиц с высоким уровнем холестерина, в частности от атеросклероза. Однако с возрастом может также происходить реальное снижение гипоталамической активности. Так, климактерический невроз нередко бушует 5—10 лет, а затем самостоятельно исчезает. Вероятно, накопление сдвигов на клеточном и тканевом уровнях, и в частности в гипоталамусе, как и в любой другой ткани, с течением времени сглаживает специфические изменения в этой системе.

Буря регуляторных нарушений, которая формировала болезни старения, несколько стихает. Начинается относительно благополучная стадия инволюции, или старости, в которой скорость развития болезней старения замедляется. Если к этому времени болезни старения не

столь уж выражены, то лица, дожившие до 70 лет, приобретают статистическую вероятность прожить дополнительно 15 лет и более. При этом нередко снижается и вес тела.

Статистика свидетельствует, что в стадии инволюции меньше умирают от некоторых видов рака, причем это в равной мере относится к регионам с высокой смертностью от этой болезни (Финляндия) и с низкой (Португалия).

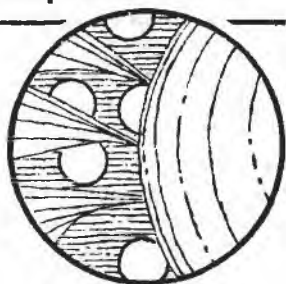
Итак, сформулируем выводы. Направление изменений в энергетическом и репродуктивном гомеостате женского и мужского организмов в принципе одинаково, однако особенности женского организма, связанные с включением репродуктивного цикла, обуславливают дополнительную стадию жизни женщины — стадию стабилизации. Так, если жизнь мужчины условно состоит из трех периодов — роста и созревания (пре-предиабет), зрелости, или предиабета, когда интенсивно формируется возрастная патология, и, наконец, периода инволюции, в которой скорость формирования возрастной патологии несколько замедляется, то женщина переживает четыре стадии — пре-предиабет у нее сменяется периодом стабилизации, создающим в ее организме оптимальные условия для репродукции, и лишь затем наступают стадии предиабета и инволюции.

Таким образом, вероятно, отсутствие стадии стабилизации в жизненном цикле мужского организма и определяет в среднем более короткую жизнь мужчин. Однако стадия инволюции вновь уравнивает возможности полов. И старость открывает дожившему до нее человеку свои неожиданные стороны восприятия действительности.

ГЛАВА 16

Лечить или не лечить? Как замедлить скорость старения

Мы пользуемся благами, даруемыми жизнью каждый день, стареем с каждым днем и поэтому должны противодействовать старению ежедневно.



Надеюсь, читателя уже не нужно убеждать в том, что вопросы эти чисто риторические. Так сказать, дань популяризации.

В соответствии с онтогенетической моделью главных болезней человека механизм этих болезней связан с регуляторными и частично метаболическими процессами старения, и, следовательно, для замедления скорости развития основных болезней среднего и пожилого возраста необходимо научиться замедлять скорость старения. Этот вывод — прямое следствие из онтогенетической модели медицины, и эмпирически ему соответствуют клинические наблюдения и статистические данные. В частности, Л. А. Гаврилов и соавторы (1978, 1983), научно обработав так называемые таблицы жизни для Швеции за период с 1910 по 1978 гг., показали, что значительное снижение смертности, наблюдавшееся в этот период расцвета современной медицины, произошло за счет уменьшения смертности от болезней, не сцепленных со старением. Из этого можно заключить, что должны быть найдены новые пути для профилактики и лечения главных болезней человека через онтогенетические механизмы.

Между тем в современной медицине имеется психологический барьер, препятствующий пониманию той роли, которую должна сыграть геронтология в клинической медицине в целом и в борьбе с главными неинфекционными болезнями в особенности. Частично этот барьер обусловлен убеждением, что процессы старения очень

сложны и на современном этапе недоступны глубокому пониманию. Распространено также убеждение, что старение как физиологический процесс не имеет прямого отношения к возникновению главных болезней, а формирует лишь фон, на котором они развиваются. Считается, кроме того, что из-за сложности процесса старения невозможно создать достаточно практичную систему антистарческих лечебных мер.

Наконец, у серьезных ученых вызывают недоуменную реакцию некоторые скоропалительные прогнозы, к которым особенно большую склонность имеют исследователи, не работающие в прогнозируемой ими области, — о достижении в ближайшие годы явления бессмертия. На такой почве легко возникают многообещающие рекомендации, в которых, однако, лишь в упрощенной форме используются те или иные выводы научной и народной медицины. Более того, время от времени появляются максималисты, которые и вовсе проповедуют крайности: одни запрещают есть то животные белки, то животный, то растительный жир, то углеводы, то вообще чуть ли не все на свете, призывая к «нулевой диете», т. е. к голоданию. Другие видят избавление от тягот болезней старения в высокой активности, третьи — в покое духа или психическом расслаблении. Эти любители сенсаций обычно переживают два пика популярности: вначале из-за крайности своих рекомендаций, а затем из-за вреда, приносимого этими крайностями. Странно, но обычно забывается, что ни один из глашатаев такого рода моды не вносит чего-либо нового, кроме пыла своей убежденности. Да и как можно познать истину, не представляя себе механизмов тех или иных процессов, не ведя систематических наблюдений, не анализируя и не обобщая их. Все это сродни суевериям и предрассудкам, тогда как лишь в знании — сила. И все же многие из таких энтузиастов благодаря своей настойчивости и в целом следованию общим рекомендациям медицины — «не передай, не кури, не волнуйся и больше двигайся» — достигают определенных положительных результатов. Поэтому прежде всего рассмотрим эти рекомендации с научной точки зрения.

Избыток в пище животного белка и соответственно холестерина ускоряет развитие атеросклероза и некоторых видов опухолей (например, рака кишечника и молочной железы); избыток насыщенного (животного) жи-

ра способствует возникновению атеросклероза, а избыток растительного жира — снижению иммунитета. Это, в свою очередь, способствует развитию и атеросклероза, и рака. Но если в диете все это исключено, и имеется лишь избыток углеводов, то разовьется ожирение — болезнь болезней, с которой связаны и сахарный диабет тучных, и метаболическая иммунодепрессия, и атеросклероз, и рак. Наконец, при излишнем ограничении в пище вообще и особенно в белке значительно увеличивается риск возникновения психической депрессии, которая также способствует развитию болезней старения.

Дело в том, что всю энергетическую базу питания составляют углеводы, белки и жиры — насыщенные и ненасыщенные, т. е. всего лишь четыре компонента. Ясно, избыток любого из них (как и недостаток) опасен для здоровья. Представьте себе, что человек находится внутри квадрата. Каждая сторона этого квадрата может служить источником, из которого свободно черпаются углеводы, белки, насыщенные и ненасыщенные жиры. Но такая свобода ограничивает длительность жизни.

Может показаться, что в этом описании неумеренно преувеличены реальные опасности. Это ложное впечатление складывается потому, что человек многие тысячелетия боролся с недостатком пищевых ресурсов. Проблема сохранила свое значение в ряде стран и сейчас. Но во многих случаях не недостаток пищи, а ее избыток становится фактором, вызывающим преждевременное старение и сцепленные с ним болезни.

Обратимся к недавним экспериментам известного американского иммунолога Роберта Гуда.

Мыши определенных пород, или линий, страдают теми же болезнями, что и современный человек: раком, атеросклерозом, инфарктом миокарда, поражением почек и гипертонией, ожирением, сахарным диабетом, аутоиммунными болезнями, преждевременной атрофией тимуса и снижением иммунитета. Мыши этих линий, естественно, и живут меньше, чем обычно. Когда в диете таких животных ограничили содержание белка, тяжесть аутоиммунных поражений у них уменьшилась. Ограничение калорийности питания при сбалансированной по составу диете оказало еще лучшее действие. У животных выраженность заболеваний настолько уменьшилась, что длительность жизни возросла до нормальной.

Другие эксперименты показали, что у долгоживущей

породы мышей — породы, отличающейся особенно крепким здоровьем, сокращение пищевого рациона по сравнению с тем, который они себе выбирали, также увеличило продолжительность жизни на 25 %*.

Таким образом, не исключено, что и человек, получая лишь необходимое количество пищи, сможет избежать многих зол или по крайней мере из многих зол выбрать наименьшее. Кстати, в соблюдении чувства меры еще древние греки видели залог здорового тела и духа. Юный Пушкин в стихотворении 1815 г. «Вода и вино» написал: «Да будет проклят дерзновенный, кто первый грешною рукой, несчастьем буйным ослепленный, о страх! смешал вино с водой». Но как мы убеждаемся сегодня, этот дерзновенный эллин был прав: он искал меру дозволенного.

Попытаемся сделать это и мы, хотя в наши дни это труднее, чем в древности: цивилизация создала новые продукты (одним из которых является сахар), а некоторые извечные продукты питания обесценились в глазах человека (например, простые овощи).

О значении избытка сахара в диете наглядно свидетельствует следующий пример. Если человек средних лет съест много сладкой пищи (эквивалентной 50 г сахара), то через 2 часа после еды концентрация инсулина в крови у него возрастет в 2—3 раза. Вместе с тем в эксперименте было показано, что подобные добавления инсулина уже через 30 минут в 2 раза увеличивают синтез холестерина в ткани аорты.

* Начиная с 40-х гг. проведено большое количество экспериментов, показавших, что у грызунов ограничение калорийности диеты увеличивает продолжительность периода полового созревания и соответственно увеличивает максимальную продолжительность жизни (о связи между этими процессами см. гл. 11). Высказывается мнение, что, возможно, для приматов, и особенно человека, этот механизм взаимодействия может иметь меньшее значение, т. к. у них длительность периода созревания уже достаточно велика. Однако влияние оптимального питания осуществляется многими механизмами. В частности, показано его благоприятное действие на животных, в отношении которых ограничение производилось начиная с года жизни, что соответствует позднему периоду зрелости для человека. Наконец, статистические данные, относящиеся к громадным популяциям людей, показывают, что изменение «стиля жизни», включающее уменьшение потребления животного белка и жиров, увеличение содержания в диете растительной пищи, снижение интенсивности курения, увеличение физической активности и более тщательное лечение гипертонической болезни, в период между 1950 и 1979 гг. более чем на 30% снизило смертность от ишемической болезни сердца у людей среднего возраста.

Нужно помнить также, что эволюция человека как вида происходит бесконечно медленно, тогда как эволюция нашего питания — несоразмерно быстро. В течение миллионов лет основой рациона была растительная пища. Но и в наши дни нельзя механически вернуться к этому: изменение образа жизни и ее темпа, изменение органов пищеварения, которое происходило в течение всех этих лет, требует дополнительного включения определенного количества животного белка, растительного и животного жира. Например, животный жир содержит витамин D, без которого человек не может обходиться. Наши ближайшие родственники — высшие обезьяны, которым он также необходим, получают его другим путем. Живя на деревьях, в тропиках, они подвергаются интенсивному ультрафиолетовому облучению, под влиянием которого образуется провитамин D из исходного пищевого сырья. Для нас этот способ сегодня исключен. Мы не можем позволить себе съесть килограмм овощей, а затем, заснув, длительно переваривать их, чтобы добыть необходимое количество белка — основы нашего тела. Да растительная пища вообще (кроме разве сои) содержит относительно небольшое количество всех необходимых аминокислот — строительных блоков белка.

Однако все-таки основу рациона должна составлять именно растительная пища. Причем обязательно употребление некоторого количества грубой растительной пищи, содержащей так называемые неперевариваемые растительные волокна — целлюлозу, пектин, гемицеллюлозу, лигнин и др. *. Это уменьшает вероятность возникновения рака толстой кишки и замедляет скорость развития атеросклероза, а также уменьшает частоту желчнокаменной болезни и даже варикозного расширения вен.

Все эти положения уже достаточно хорошо проверены, поэтому на них и основываются широкие профилактические рекомендации. Так, например, показано, что

* Много растительных волокон содержится в любых видах капусты, яблоках, шпинате, брюкве и многих других растительных продуктах. Защитное влияние растительных волокон особенно отчетливо проявляется при наличии высокого содержания в диете жира. Диета, в которой человек за сутки получает около 35 г растительных волокон, по ряду данных, в 3 раза снижает смертность от рака по сравнению со смертностью у лиц, предпочитающих рацион с низким содержанием растительных волокон.

сдвиг диеты к более низкому содержанию насыщенного жира, холестерина, сахара и поваренной соли и к более высокому содержанию крахмала и неперевариваемых растительных волокон привел к уменьшению частоты преждевременного развития инфаркта миокарда, инсульта, гипертонии, сахарного диабета и рака. Установлено также, что среди групп населения, придерживающихся такого рода диеты, продолжительность жизни на 8 лет выше, чем у остальных. Этот «выигрыш» покажется еще более значительным, если учесть, что жизнь у лиц, оказавшихся в «выигрышной» группе, в течение не восьми, а многих лет не обременена серьезными болезнями.

Вот как выглядит такая сбалансированная диета при содержании в ней примерно 1800 калорий (таб. 8).

Ядром такой диеты является низкое содержание в ней холестерина, ограничение насыщенных (твердых) жиров при некотором преобладании ненасыщенных (жидких) жиров, а также преобладание грубой пищи, содержащей достаточное количество различных волокон растительного происхождения. Пищу необходимо принимать 4, но лучше 5 раз в день, т. к. организм может «сжечь» сразу весьма небольшое количество энергетических веществ. Поэтому ожирение может возникать и при отсутствии особых излишеств в диете, если человек ест 1—2 раза в день*.

Правда, несколько причин ограничивает эффективность применения одной и той же стандартной диеты для всех.

Стандартная диета построена на общих принципах, тогда как во многих случаях необходим индивидуальный подход к рациону. Если, например, в крови повышен уровень холестерина, то необходимо строгое ограничение холестерина, содержащегося в мясе, яйцах и животном

* После того как уже развилось ожирение, его стабилизация достигается при меньшем количестве пищи, чем в активной фазе накопления жира, поскольку у тучных снижается теплообразование в ответ на поступление пищевых веществ. При наличии показаний к строгой диете, например в связи с атеросклерозом, исключаются сыр, неснятое молоко, мороженое и сливки, но в диете должно быть больше растительного масла. Считается, что лучше «обмануть себя», и нарушить диету один раз в 2 недели, чем допускать маленькое отклонение ежедневно. Необходимо, однако, помнить, что после переедания повышается аппетит. При повышении уровня триглицеридов в крови алкоголь особенно опасен.

Таблица 8

Типы диеты с ограничением углеводов (У), насыщенных жирных кислот (ЖК), ненасыщенных жирных кислот (НЖК), холестерина (Х), углеводов и ненасыщенных жирных кислот (У + НЖК)

Примерный состав пищевого рациона	Типы диеты				
	(У)	(ЖК)	(НЖК)	(Х)	(У+ НЖК)
Нежирное мясо или рыба	150	150	150—200	100	200
Творог:					
полужирный	150	—	—	—	200
нежирный	—	200	150—200	200	—
Молоко (кефир, простокваша)	500	500	500	500	500
Сыр	25	25	25	15	15
	(50%)	(30%)	(30%)	(30%)	(30%)
Яйцо	1	—	—	—	—
Хлеб черный	75	75	100	100	100
Хлеб белый	—	75	100	100	—
Масло сливочное	30	10	25	10	15
Маргарин	10	10	—	—	10
Масло раститель- ное	20	20	10	15	20
Овощи (кроме картофеля)	400	300	400	400	400
Картофель	—	100	100	100	—
Фрукты, ягоды (кроме винограда, бананов)	400	300	400	400	400
Крупа гречневая или овсяная	25	40	40	40	25
Сахар	—	20	20	20	—
Сметана	50	—	—	—	25
Витамины	АБСРРЕ	Особ. А и Д	Особ. А + Д	А В С Д РРЕ	А В С Д РРЕ
Ккал	1800	1800	1800	1800	1750
Углеводы, г	125	200	225	230	135
Жиры, г	110	75	58	60	80
Белки, г	80	82	85	77	87
Холестерин, мг *	510	260	350	200	350

* Для больных, предрасположенных к быстрому развитию атеросклероза, допустимый уровень потребления холестерина около 100 мг в день.

жире (Х-диета)*. Если повышен уровень триглицеридов, то нужно ограничить углеводы (У-диета) и снизить массу тела, а если повышен и холестерин, и триглицериды, то требуется ограничение и того и другого (диета типа У+ЖК), но целесообразно введение в диету дополнительно растительного жира. В конечном итоге надо соблюдать такую диету, которая обеспечивала бы наибольшее приближение организма к показателям идеальной нормы. Кстати, именно у долгожителей отмечено повышение в крови липопротеидов высокой плотности (ЛВП, или альфа-холестерина), а концентрация липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) снижена**.

Уточним и то, что имеется в виду, когда говорится об ожирении как болезни болезней. В строгом понимании ожирение начинается тогда, когда количество жира увеличивается на 4,5—5 кг. Поэтому необходимо стремиться, чтобы масса тела оставалась на всем протяжении жизни такой же, какой она была в 20—25 лет, если человек был здоров. Это требование не является крайностью, так как с возрастом уменьшается мышечная и костная ткани, и даже если между 25 и 70-ю годами вес тела не меняется, то это значит, что содержание жира увеличилось примерно на 30% (см. гл. 6). Если иметь в виду, что у человека весом 70 кг имеется в 25 лет около 15 кг жира, то эта «незаметная» прибавка и составляет те самые 4,5 кг, которых следовало избежать.

* Вопрос о влиянии пищевого холестерина на его содержание в организме очень важен при наличии повышенного количества холестерина в крови. Избыточное потребление холестерина (1000 мг в день) за 3—4 недели может повысить его уровень в крови на 30—60% (содержание холестерина в одном желтке около 240 мг, в 100 г масла — 220 мг, сливок — 137 мг, мяса — около 60 мг, молока — около 13 мг, сыра (30—40%) — около 90 мг).

** В настоящее время получает распространение понятие оптимальной концентрации в крови холестерина, составляющей 174—212 мг% (4,5—5,5 ммоль/л), при которой смертность от ишемической болезни сердца минимальна (при сравнении с популяциями, где наблюдаются более высокие значения холестерина в крови). Отметим, что оптимальный уровень холестерина, который во многих отношениях соответствует идеальной норме (см. гл. 13), может быть достигнут в среднем возрасте только при строгих диетических режимах или в результате специального лечения. Такого рода снижение не имеет ничего общего с генетическим обусловленным состоянием низкого содержания холестерина в крови и высокого его выделения кишечником, что предрасполагает к развитию в нем полипов и увеличивает риск развития рака толстой кишки.

Именно поэтому необходимо не только сохранение идеального веса тела, но определенная степень физической активности, которая замедляет замещение мышечной ткани жировой. Высокая физическая активность, кроме того, способствует установлению благоприятного соотношения: ЛВП/ЛНП+ЛОНП (см. ниже).

Стандартная диета может быть недостаточно эффективной еще и потому, что она не учитывает ряд факторов. Это утверждение можно было бы комментировать очень разнообразно, но ограничимся следующими примерами. Выбор индивидуальной диеты должен определяться не только показателями, характеризующими идеальную индивидуальную норму, но и факторами конституциональной и семейной предрасположенности к тем или иным болезням. Например, если установлено, что в родословной встречался рак молочной железы, то необходимо обращать внимание на предотвращение ожирения, причем если речь идет о девочках до полового созревания, то важна еще и усиленная физическая нагрузка, приближающаяся к той, которая свойственна занятиям в балетных классах.

Если в родословной семьи наблюдался рак в области желудочно-кишечного тракта, то в пище должно быть больше, чем обычно, овощей (растительных волокон) и витаминов А и С. Вообще сейчас имеется достаточно данных в пользу увеличения профилактической дозы некоторых витаминов как средств с вероятным противоопухолевым действием. Витамин А способствует правильному созреванию клеток эпителия, особенно желудочно-кишечного тракта и легких; витамин Е предохраняет клетки от повреждающего влияния продуктов распада жиров; витамин С обладает таким же действием и многими другими, включая противострессорное, а также уменьшает образование в желудке химических канцерогенов (нитрозаминов) из белков и азотистых солей, содержащихся как консерванты во многих пищевых продуктах*. Витамины В₆ и В₃ (никотиновая кислота) увели-

* Действие перечисленных выше трех витаминов — А, Е, и С — очень многообразно и в значительной степени относится к антиоксидантным системам, противодействующим повреждающему влиянию свободных радикалов, с которыми связаны многие элементы метаболического старения (см. гл. 11). В частности, витамин Е противодействует повреждению мембран и ДНК, витамин А (бета-каротин) обладает противоопухолевым эффектом в отношении вирусного, хи-

чивают в мозге содержание одного из основных передатчиков нервного сигнала — серотонина, тем самым улучшая настроение и обмен веществ. Настроение вообще, как мы сейчас знаем, во многом зависит от пищи, точнее, от достаточного поступления в мозг аминокислоты триптофана. Это достигается увеличением в диете белка или углеводистой пищи, что способствует проникновению этой аминокислоты в мозговую ткань.

Все эти вопросы, однако, еще недостаточно разработаны. Поэтому периодически обнаруживаются парадоксы, которые приводят некоторых легковых исследователей в замешательство, заставляя их отказаться от добытых с таким трудом знаний о рациональной диете. Например, было установлено, что эскимосы, которые употребляют в пищу большое количество мяса и соответственно — холестерина, весьма редко болеют атеросклерозом и инфарктом миокарда, хотя взаимосвязь между холестерином и этими заболеваниями достаточно надежно установлена. Оказалось, что в организме у эскимосов в повышенной концентрации циркулирует одна из жирных кислот, обладающая антисклеротическим влиянием, да и скорость «обезвреживания» жирных кислот увеличена*.

Эти два основных обстоятельства — индивидуальные особенности каждого, не учитываемые при общем подходе к диете, и отсутствие многих сведений, ждущих еще своего обнаружения, и приводят к тому, что стандартная диета не является средством, которое может помочь во всех случаях. Но не будем забывать и о тех дополнительных годах здоровой жизни, которые обеспечиваются современной диетой, или, вернее, рациональным стилем жизни.

Не мешает помнить вот еще что. Стандартная диета рассчитана главным образом на то, чтобы уменьшить

мического и радиационного канцерогенеза, а также стимулирует иммунитет. Однако оптимальные дозы для витаминов, а также для селена, цинка и метионина, обладающих подобными же эффектами, еще точно не установлены.

* У эскимосов снижена частота возникновения инфаркта миокарда, сахарного диабета и аутоиммунных заболеваний, что связывают их с генетическими особенностями как отдельной и изолированной в течение почти 5000 лет популяции людей. Долголетие, наблюдающееся среди некоторых народностей (например, на территории Кавказа), также, вероятно, связано не столько с образом жизни, сколько с генетическими и биохимическими факторами.

накопление и использование жирных кислот как топлива. Но не все, что полезно для сохранения здоровья, определяется факторами рационального питания. Не меньшее значение имеет общий стиль жизни, ибо, как утверждали уже древние греки, мы едим, чтобы жить, а не живем для того, чтобы есть.

У «желчного» человека, раздражающегося по поводу и без повода, могут возникнуть более значительные сдвиги в обмене веществ, чем у добродушного гурмана. Еще более, естественно, выигрывает тот, кто находит удовольствие в разумном регулировании потребностей. «Как много есть вещей, в которых я не нуждаюсь», — сказал один философ, попав к своему пребывающему в роскоши знакомому.

Но человек, сумевший следовать этому принципу, нуждается в другом — в удовлетворении работой. Вот почему, в частности, нельзя столь уж много возлагать надежд на увлечение йогой: ведь это не только разумные упражнения, но и философия, направленная внутрь своего «я», а такая перестройка сознания в современный век и невозможна, и неверна. С другой стороны, все то, что входит в понятие хорошей аутогенной тренировки, цель которой научиться владеть своими эмоциями и контролировать их, безусловно, полезно, если вспомнить о роли стресса в развитии болезней.

Вслед за диетой и психической гигиеной третьей необходимой основой противодействия болезням старения является высокая физическая активность, под которой следует понимать не интенсивность, а «количество активности». В обмене веществ имеется «лимитирующее звено», которое не может быть преодолено ни физической активностью без соблюдения рациональной диеты, ни рациональной диеты без достаточной физической активности.

Степень необходимой физической нагрузки довольно велика. В идеале она почти соответствует тренировке бегунов на средние и даже длинные дистанции и поэтому редко встречается в повседневности. Но многие современные системы «физкультуры для всех», в основе которых лежит ходьба или бег, оказываются весьма эффективными. Поразительно, но этими мерами, как показывает ряд хорошо проконтролированных исследований, можно за 4—5 недель занятий улучшить показатели обмена веществ у 70-летних мужчин.

В то же время поддержание физической активности — задача каждодневная. Однако «бег от инфаркта» у человека должен санкционироваться опытным врачом. «Бег от инфаркта», вероятно, является также и «бегом от рака»: при высокой физической активности повышается содержание альфа-холестерина (липопротеидов высокой плотности), фактора, играющего защитную роль в отношении метаболической иммунодепрессии, атеросклероза и, возможно, рака.

Наконец, нельзя не сказать о необходимости борьбы с так называемыми вредными привычками, в том числе и с инертностью мышления.

Одно из наиболее отрицательных влияний старения на организм заключается в представлении каждого из нас о старости. В какой-то степени над нами продолжают довлеть представления на этот счет минувшего столетия. А ведь пора осознать, что социальный прогресс не только увеличил продолжительность жизни человека. Он вызвал необходимость изменить само представление о хронологии возраста и старости.

Литератор прошлого столетия вполне мог написать: «В комнату вошел пожилой человек, лет пятидесяти от роду». В XX веке даже юный, неопытный писатель вряд ли сочтет возможным выразиться подобным образом. Однако в действительности 50—60-летние люди нередко считают себя пожилыми. Это требует пересмотра! Ведь за увеличением активной продолжительности жизни должно состояться и изменение психологической оценки «возрастных ярлыков», что само по себе будет служить увеличению продолжительности жизни*.

Что касается собственно вредных привычек, то одна милая женщина как-то мне сказала: «Вы, врачи, ошибаетесь, когда пытаетесь испугать, говоря: курение — это вредно или даже смертельно опасно. Ведь человек по природе своей храбр. Поэтому лучше сказать: курение испортит цвет лица и делает каждого менее привлекательным друг для друга».

* К этой же категории явлений относится воспитанное отношение к переходу на пенсию. Для мужчины, особенно со второго года пребывания на отдыхе, этот процесс более болезнен и более чреват развитием недугов, чем для женщин. Поэтому необходимо к данному периоду психологически готовиться заблаговременно, прежде всего определяя круг возможной работы (или занятости) и в пенсионном периоде.

И все же есть чего бояться. По французской статистике, опубликованной в 1980 г., если принять за единицу риск рака у некурящих и непьющих, то у пьющих, но некурящих он — 1,23; у курящих, но непьющих — 1,53; у курящих и пьющих — 5,71*.

Многие, однако, считают, что курение помогает снизить вес тела. Часто это действительно так, но сам способ, которым такое снижение достигается, порочен: никотин усиливает использование жира как топлива, но не препятствует накоплению жира, т. е. действует так же, как и само старение, увеличивая «оборот» жира со всеми вытекающими из этого последствиями. Аналогично влияние на организм избытка кофе и чая, хотя жиromобилизующим фактором в этих случаях является кофеин**. Многих, однако, курение или процедура курения успокаивает, и этот аспект проблемы нуждается в серьезном изучении (с учетом роли морфиноподобных гормонов, которые частично образуются в мозге из жиromобилизующих гормонов гипофиза).

Еще более серьезна проблема алкоголя. Этиловый спирт, по-видимому, стимулирует образование в мозге подобных же гормональных производных, которые оказывают своеобразное влияние на нервную систему. В этом — первая опасность, ибо у части лиц, генетически предрасположенных к повышенному образованию этих гормонов, развивается стойкий алкоголизм. Алкоголь способствует и развитию рака***.

Надеюсь, что мой читатель уже не удивится, если я скажу, что даже избыток света (например, южного

* Курение табака определяет почти 90% случаев возникновения рака легких (хотя, конечно, не у каждого курящего человека развивается рак легкого. Высокий уровень холестерина в крови увеличивает вред курения). Курение увеличивает также частоту рака гортани, глотки, пищевода, мочевого пузыря и печени. При пребывании в одном помещении с курящим человеком (пассивное курение) некурящий за один час поглощает примерно 2,3 мг золы.

** Согласно современным сведениям, в кофе содержится ряд канцерогенов и мутагенов (веществ, вызывающих мутации). Имеются предварительные, хотя еще не подтвержденные данные, что при значительном потреблении кофе увеличивается частота рака яичников, мочевого пузыря, поджелудочной железы и толстой кишки.

*** Прежде всего развитию рака полости рта, пищевода, желудка, гортани и в меньшей степени печени. У мужчин он снижает половую потенцию. Во время беременности может вызвать нарушения в психическом и физическом развитии плода. У многих алкоголь способствует развитию гипертонии.

солнца) может оказать вред, ибо повышенное освещение усиливает гипоталамическую активность. Наглядный пример: инкубаторские куры — «акселераты»*.

Кстати, именно в связи с проблемой акселерации можно пояснить, почему неверной является попытка произвольно выбирать какой-либо возраст, например 40—45 лет, как старт для профилактических воздействий. На самом деле необходимо создание замкнутого полного цикла профилактических мероприятий, начиная его с детских лет, особенно обращая внимание на период беременности и т. д. Более того, то, что имеет место в период беременности, в значительной степени зависит от состояния материнского организма до наступления беременности, т. е. имеется замкнутый цикл причин и следствий, следствий и причин, и весь цикл должен стать объектом медицинского контроля.

Однако было бы неверным считать, что в каком-то определенном возрасте время для лечения уже упущено: старение — это болезнь регуляции и поэтому во многих отношениях может поддаваться лечению.

В основном мероприятия, рекомендуемые современной медициной с целью борьбы с преждевременным старением и сцепленными с ним болезнями, направлены против избыточного накопления жира и против его избыточного использования как топлива. Именно к этому сводится борьба с перееданием, низкой физической активностью, стрессом, избыточным потреблением кофе, никотина и других стимуляторов мобилизации жира.

Однако диета может ограничить дефекты, порожденные нарушением регуляции, но не ликвидировать их до конца. Поэтому столь важное значение имеет разработка теории, которая определяла бы поиск новых путей и средств воздействия.

В свете рассматриваемой концепции, по существу, многого можно было бы добиться, если бы удалось применить препараты, действующие всего лишь в нескольких направлениях: 1) повышения чувствительности гипоталамуса к регулирующим воздействиям; 2) снижения продукции инсулина и главного стрессорного гормона — кортизола; 3) увеличения продукции корой надпочечников некоторых гормонов типа этиохолано-

* Избыточное солнечное освещение ускоряет старение, а также увеличивает частоту рака кожи и меланом (особенно у блондинов).

лона, дегидроэпиандростерона и андростерона; 4) снижения содержания холестерина в клеточных мембранах и 5) подавления аппетита за счет восстановления в гипоталамусе уровня нейромедиаторов. Не шутки ради отметим, что в этом последнем случае выигрывал бы не только каждый отдельный человек (а мы все действительно сгораем в пламени собственных жиров), но и общество в целом, ибо примерно на $\frac{1}{3}$ снизилась бы потребность в пищевых продуктах и упростилась бы структура их производства.

Эти положения можно продемонстрировать некоторыми примерами.

Мы уже упоминали эксперименты Р. Гуда и его сотрудников, которые, снизив пищевой рацион у специальной породы мышей с 16 до 10 килокалорий в день, уменьшили у них частоту рака и увеличили продолжительность жизни.

В лаборатории эндокринологии Ленинградского НИИ онкологии также проводились исследования с подобной породой мышей, причем исходное состояние животных в двух лабораториях было практически одинаковым: если максимальная длительность жизни у мышей из лаборатории Р. Гуда была 600 дней, то у нас 641 день. Вместе с тем, совершенно не ограничивая пищевой рацион, а лишь применяя антидиабетический препарат фенформин, мы смогли увеличить среднюю продолжительность жизни — с 450 ± 19 дней до 555 ± 32 дня, т. е. на 25%. При этом частота рака у животных снизилась с 80% до 20%, то есть в 4 раза (рис. 7).

Дифенин (противосудорожный препарат), который обладает способностью снижать продукцию кортизола и инсулина, тоже увеличил продолжительность жизни животных и снизил у них частоту рака.

Сходное влияние на развитие ряда болезней старения и продолжительность жизни животных было обнаружено у препарата эпیتالамина, выделенного из эндокринной железы — эпифиза. Выбор для воздействия именно этих препаратов основывается на том, что, согласно развиваемой концепции, ключевыми механизмами старения и сцепленных с ним болезней являются, с одной стороны, повышение гипоталамического порога к регулирующим воздействиям, а с другой — те вторичные гормонально-обменные сдвиги, которые в конечном итоге вызывают усиление использования как топ-

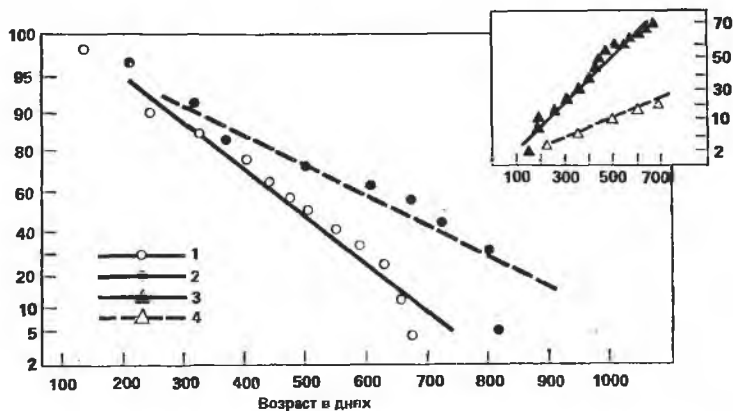


Рис. 6. Влияние фенформина на длительность жизни и частоту рака молочной железы:

- 1 — длительность жизни у контрольных мышей;
- 2 — длительность жизни у мышей, получавших фенформин;
- 3 — частота рака у контрольных мышей;
- 4 — частота рака у мышей, получавших фенформин.

лива жира вместо глюкозы. Эти препараты действуют на указанные ключевые механизмы*.

Кроме того, в эксперименте были получены и препараты — производные белковых гормонов — *анагормоны* (ана — приставка, характеризующая отрицание). Этим термином мной были обозначены такие производные белковых гормонов, у которых химическим воздействием устранена гормональная активность, но несмотря на это сохранено одно из трех свойств белковой молекулы: 1) способность накапливаться в ткани-мишени и тем самым мешать действовать соответствующему естественному гормону; 2) способность вызвать выработку антител, нейтрализующих по законам иммунологии действие естественного гормона, и 3) способность подавлять по ме-

* В настоящее время из практических эффектов наиболее интересной оказалась возможность у лиц среднего возраста (от 40 до 60 лет) с повышенным содержанием в крови триглицеридов и холестерина и снижением утилизации глюкозы (что наблюдается у 60—70% людей этого возраста) улучшать показатели иммунитета с помощью нормализации жирно-углеводного обмена; возникла также возможность выявить скрытую психическую депрессию с помощью дексаметазонавого теста и в ряде случаев смягчить ее отрицательное влияние на организм.

ханизму отрицательной обратной связи выработку естественного гормона.

Соответственно эти три класса анагормонов были обозначены как анагормоны-конкуренты, анагормоны-антигены и анагормоны-ингибиторы. Последние препараты, в частности, тормозили развитие рака у мышей.

Вместе с тем вполне обоснованно ожидать, что намного большего можно добиться, если комбинировать диету и средства, нормализующие функционирование механизмов старения*.

Таким образом, из многих специализированных областей медицины независимо от их сегодняшнего размежевания постепенно приходят средства, пригодные для воздействия на процесс старения. Никого не должно смущать, что лекарства из области патологии переносятся в область физиологии — старения, ибо «нормальные болезни» являются продолжением развития.

Не должно удивлять и то обстоятельство, что многие из применяемых нами препаратов известны давно. Просто до создания изложенной в этих очерках модели развития и старения перед фармакологией не ставились задачи поиска средств, которые бы обладали свойством снижать порог чувствительности гипоталамуса к регулирующим воздействиям. Но в медицине часто так бывает, что средства отсутствуют до тех пор, пока не названа цель и не сформулированы задачи воздействия, а после этого необходимые средства нередко могут быть найдены уже и среди существующих препаратов, применяющихся в медицине с иными целями.

Конечно, очень трудно предвидеть, насколько препараты, действующие в эксперименте на животных, окажутся эффективными для людей, не выявятся ли побочные эффекты, препятствующие их систематическому использованию, хотя и в настоящее время имеется ряд определенных клинических эффектов. Над этим еще предстоит работать. Но речь в данном случае идет не о специально медицинских проблемах, а об иллюстрации

* Наряду с перечисленными выше направлениями воздействий, имеющих целью нормализовать регуляторный (онтогенетический) механизм формирования главных болезней, несомненно, должны использоваться и средства, тормозящие метаболический элемент старения и сцепленных с ним болезней (улучшение систем репарации ДНК, снижение вероятности повреждений, вызванных свободными радикалами, и т. д.).

возможности повлиять благоприятным образом на течение возрастных процессов.

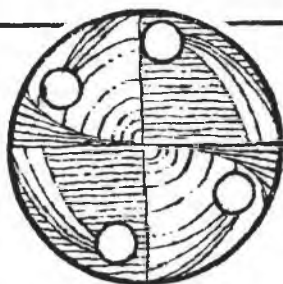
Значение всей этой проблемы сейчас возросло благодаря развитию цивилизации, которая, увеличив среднюю продолжительность жизни, одновременно создала условия и для активизации внутренних причин старения и болезней. В это противоречивое влияние цивилизации необходимо вмешаться без излишнего опасения противоречивости такого эксперимента. Ведь уже в течение столетия природа ставит свой эксперимент, связанный с увеличением длительности жизни. В эти отвоєванные у смерти годы многие люди несут тяжелое бремя болезней. Воистину нет времени больше ждать — настало время действовать.

ГЛАВА 17

На пути к интегральной медицине

*Природа — сфинкс и тем она верней
Своим искусом губит человека.
Что, может статься, никакой от века
Загадки нет и не было у ней.*

Ф. Тютчев



В науке имеют значение не столько факты сами по себе, как их взаимосвязь, устанавливающая причинно-следственные отношения между фактами. По существу, с этого начинается научное обобщение и интеграция разрозненных фактов в систему фактов, т. е. начинается познание не просто вещей, а природы вещей и их значения в общей картине природы.

В клинической медицине процесс интеграции начался сравнительно недавно. В XIX столетии в медицине преобладала тенденция выявлять отдельные болезни и их особенности, и это было крайне необходимо: без понимания сущности каждой отдельной болезни медицина не могла бы развиваться. По существу, к этому периоду за многие столетия из философии и медицины древних развились десятки медицинских дисциплин с последующим разделением внутри каждой специальности. В XX столетии процесс дифференциации еще более углубился. Стали появляться специалисты, знающие подробно не всю отрасль, а сравнительно ограниченные ее разделы, например специалисты по одной болезни. Это нашло отражение в создании специализированных клиник. В многообразии деталей постепенно утрачивалось целое.

Но одновременно с дифференцированием все более выявлялась потребность в синтетических представлениях. Одним из первых стало представление о ведущей роли нарушений нервной системы в развитии многих заболеваний. Классические работы И. П. Павлова, В. М.

Бехтерева, Л. А. Орбели, П. К. Анохина и их последователей помогли выяснить участие нервной системы в большой группе заболеваний, выходящих за пределы непосредственно болезней нервной системы. Примерами могут служить гипертоническая и язвенная болезни.

Одновременно исследования А. А. Богомольца и его школы внесли много нового в понимание значения в патологии другой целостной системы организма — ретикуло-эндотелиальной, а затем иммунной системы. На основе такого рода фундаментальных исследований, очертивших роль целостных систем в развитии многообразной патологии, уже стали возможными поиски общего, но не по морфологическим признакам, а на основе механизма развития различных по проявлениям заболеваний. Так, например, в гипоталамусе соединены гибридные свойства нервной ткани и эндокринной железы. Поэтому для понимания гипоталамической патологии имеет значение не столько классификация ее как нервного или эндокринного заболевания, сколько выяснение, с каким функциональным состоянием гипоталамуса связано возникновение болезни.

Это объединение по функциональному признаку явилось очень важным шагом в развитии медицинских знаний. В этом смысле представление Г. Ф. Ланга о гипертонической болезни как гипоталамической патологии оказало существенное влияние на развитие представлений о многих болезнях, включая онкологические.

Другим важнейшим обобщением было представление Г. Селье о болезнях адаптации (см. гл. 2). Рассматривая реакцию организма на разнообразные инфекции и повреждения, Г. Селье обратил внимание не на то, что составляет особенность каждого заболевания, а на те общие симптомы, которые свойственны многим болезням. Наличие общих признаков у различных по происхождению заболеваний привело к мысли искать единые механизмы происхождения ряда болезней. Так постепенно стало выясняться, что сами механизмы защиты (адаптации) к повреждающим факторам могут приводить к возникновению болезней адаптации. Эта группа болезней включает в себя различные по проявлениям состояния, объединенные единым механизмом работы и нарушений приспособительных (адаптационных) систем организма.

Однако в настоящее время даже такое крупное функ-

циональное деление представляется уже недостаточно полным. Оно, кроме того, отводит доминирующую роль внешним факторам в развитии основных болезней человека, что во многих отношениях неверно. Более успешной оказалась попытка рассмотреть организм как систему, состоящую из трех сверхсистем, которые определяют основные функции живого, — энергетического, адаптационного и репродуктивного гомеостата, причем с учетом того, что все эти три сверхсистемы функционируют во взаимодействии друг с другом. В этом отношении показателен следующий пример, описывающий ряд событий в рамках интегральной модели взаимодействия трех гомеостатов.

Предположим, что под влиянием слова или фразы возникает стрессорная реакция. Эта реакция, если она достаточно выражена, вовлекает все системы организма — от мозга до генов каждой клетки тела. Например, слово, связанное с отрицательной психической эмоцией, через орган слуха воспринимается корой головного мозга, затем информация о нем в виде сигналов поступает в нижележащие его отделы — лимбическую систему и гипоталамус. Активность гипоталамуса увеличивается, и изменяется обмен веществ в организме, в частности, повышается в крови концентрация холестерина. Таким образом, последовательно вовлекаются в процесс, начатый словом, как эндокринная система, так и ткани тела, например печень, где синтезируется холестерин. Избыток холестерина, циркулирующего в крови, поступает к мембранам клеток, т. е. нарушаются показатели внутренней среды, о постоянстве которой как условия жизни говорил Клод Бернар. Это положение относится и к тканям, которые в столь же высокой степени нуждаются в постоянстве своего состава, как внутренняя среда организма. Но избыток холестерина, поступая в клетки (прежде всего в плазматическую мембрану), например, лимфоцитов, тем самым ухудшает их функцию, в частности, снижает их способность к делению путем ограничения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), т. е. влияя на поведение гена. Это, в свою очередь, уже может приводить к возникновению болезней, например метаболической иммунодепрессии. Вот пример истинного единства «духа и тела», пример той действительной интегральности (единства) организма, его физиологии и патологии, нормы и болезни, что неизбежно разрушает-

ся в удивительно тонкой специализации современной медицины*.

В реальных же условиях все системы организма работают согласованно, и их деятельность служит сохранению постоянства внутренней среды — гомеостаза. Само понятие о гомеостазе возникло благодаря основополагающим работам К. Бернара и У. Кеннона (конец XIX — начало XX столетий). Они помогли понять, какие условия необходимы для существования организма, а также объяснили механизмы поддержания в нем стабильности.

Вместе с тем из-за того, что развитие организма требует нарушения стабильности, существуют также и механизмы, обеспечивающие отклонение гомеостаза. Но т. к. побочные (нежелательные) результаты этого отклонения накапливаются очень постепенно после завершения развития, то они наиболее заметны в стареющем организме. Поэтому новое интегральное объединение возникло на основе изучения механизма старения, хотя оно не ограничено лишь событиями этого периода. На разных этапах построения этой интегральной модели появлялись различные формулировки ее положений.

Остановимся на них кратко, чтобы показать: по существу направление не менялось, хотя многое уточнялось в соответствии с новыми данными конкретных исследований и общим развитием биологии и медицины в целом.

Первоначально было выдвинуто положение, что в механизме старения и особенно болезней старения играют роль изменения в деятельности гипоталамуса, и эти изменения были оценены как повышение активности гипоталамических центров (Дильман, 1956, 1958). Положение о возрастном повышении (элевации) гипоталамической активности сохранило свое значение для изменений, происходящих в репродуктивном гомеостате (гл. 5). Затем в 1968 г. это понятие было трансформировано в понятие повышения гипоталамического порога к действию регулирующих, гомеостатических сигналов, что бо-

* В свете этого примера, приводившегося и в первом издании книги, следует рассматривать механизм метаболической иммунодепрессии (в котором существенную роль играет накопление холестерина в плазматической мембране лимфоцитов) как вариант патофизиологических мембранных сдвигов, формирующих картину старения и сцепленных с ним болезней.

лее точно описывает изменения в адапционном и энергетическом гомеостате (гл. 4, 6—8).

Вскоре Б. А. Столл (1972) выдвинул предположение, что снижение содержания нейромедиаторов является непосредственной причиной повышения гипоталамического порога, а К. Финч (1973) показал, что в процессе старения изменяется скорость обмена одного из таких нейромедиаторов — дофамина, а в 1976 г. предпринял интересную попытку обобщить это явление в форме «каскадной теории» развития возрастных нарушений в организме. В дальнейшем в нашей лаборатории с помощью фармакологического анализа была установлена связь между снижением в гипоталамусе уровня нейромедиаторов-посредников, прежде всего дофамина, и повышением гипоталамического порога в репродуктивной системе, а Г. Котциас с сотрудниками (1974) добился некоторого увеличения продолжительности жизни крыс путем применения предшественника дофамина. Одновременно А. Лабори (1975) сделал попытку связать регуляторные теории старения с клеточными теориями, обратив при этом специальное внимание на роль внутриклеточных посредников действия гормонов и других биологически активных веществ — циклического АМФ и циклического ГМФ — в делении и дифференцировке клеток и вместе с тем на зависимость синтеза этих посредников от стрессорных гормонов и обмена веществ.

В дальнейшем стало ясно, что порог чувствительности к регулирующим сигналам в некоторых гипоталамических системах в процессе развития и старения не повышается, а снижается. Так, в частности, происходит в энергетическом гомеостате: порог чувствительности к тормозящему влиянию глюкозы с возрастом повышается, а жирных кислот, напротив, снижается (гл. 7). Все это обеспечивает программу развития организма, и поэтому ключевое значение имеет не отдельно тот или иной процесс, а более широкие биологические закономерности.

В природе действуют общие законы, диалектическая сущность которых часто не лежит на поверхности. Применительно к рассматриваемой в этой книге проблеме — это законы развития (в данном конкретном случае — законы развития организма). С другой стороны, само существование организма зависит от того, насколько в нем поддерживается равновесие и стабильность как за счет

притока из внешней среды энергетического и пластического материалов, так и за счет деятельности систем организма, обеспечивающих упорядочение такого притока. Полнее всего это положение нашло отражение в законе Клода Бернара, согласно которому «свободная жизнь организма возможна только при сохранении постоянства состава его внутренней среды».

Вместе с тем именно этот фундаментальный закон несовместим с требованиями, предъявляемыми при осуществлении развития организма, ибо постоянство запрещает развитие. Поэтому если условием жизни является стабильность, то в равной мере условием развития является запрограммированное нарушение стабильности. Соответственно наряду с законом постоянства внутренней среды организма существует закон отклонения гомеостаза, или, точнее, оба этих закона отражают то единство противоположностей, которое обеспечивает и развитие, и само существование развивающейся живой системы.

Иными словами, закон постоянства гомеостаза и закон отклонения гомеостаза являются двумя проявлениями одного общего закона. После того как мною в 1979—1981 гг. был сформулирован закон отклонения гомеостаза, интегральная модель развития, старения и болезней, сцепленных со старением, приобрела современный вид, причем значительно расширился круг описываемых ею явлений. Рассмотрим поэтому ряд непосредственных следствий, которые вытекают из новой интеграции фактов, и с этой целью представим себе такую не вполне реальную картину.

Во врачебную приемную, разделенную перегородками на ряд отдельных кабин, вошла женщина в возрасте 56 лет.

В каждой кабине находится врач — специалист по какой-либо одной, но довольно широкой врачебной специальности. На руках у больной результаты лабораторных анализов. Врачи должны определить, больна ли женщина, и если больна, то чем.

Но каждый из специалистов знает все по своей специальности и мало что по другой. Такая ситуация теоретически не является нереальной, если, например, учесть, что одна из хороших книг по одному лишь заболеванию — сахарному диабету — написана 51 авторитетным специалистом. Вот до каких пределов доходит разделение, дифференциация науки.

Итак, больная вошла в первую кабину, в которой оказался врач-эндокринолог. По результатам анализов он легко установил сахарный диабет и выписал направление в эндокринологическое отделение для лечения (табл. 9).

Таблица 9

Рак тела матки — пример интегральной болезни

Тип нарушения	Частота явления
1. Гипертоническая болезнь	Около 40%
2. Ожирение (отклонение веса тела от идеального в %)	21%—72%
3. Повышение уровня триглицеридов и холестерина в крови	64,1%
4. Возраст наступления менопаузы (клинмакс)	51,9 года (49,5 года в контроле)
5. Климактерические кровотечения	27,7%—59% (в контроле 14%)
6. Дексаметазоновый тест (гиперадаптоз, психическая депрессия, кушингоидные черты)	Снижение кортизола на 18,3% (в контроле на 45,3%)
7. Метаболическая иммунодепрессия	У большинства больных
8. Аутоиммунные процессы	25% (в контроле 6,8%)
9. Роды крупным плодом — 4 кг и более (акселерация развития)	50% (в контроле 17,7%)
10. Сахарный диабет (субклинический, латентный и явный)	63%—73% (в контроле 20%)
11. Величина снижения уровня гормона роста в крови после нагрузки глюкозой	6% (в контроле аналогичного возраста — 11%, в молодом возрасте — 50%)

Но т. к. больная должна была подвергнуться экспертизе у всех специалистов, то в конечном итоге у нее оказалось 10 направлений в различные специализированные отделения.

Терапевт настаивал на лечении гипертонической болезни, но также рекомендовал клинику обмена веществ в связи с ожирением и кардиологическую клинику — из-за высокого уровня в крови триглицеридов и холестерина, что является фактором риска развития атеросклероза.

Особенно много хлопот оказалось у гинеколога, установившего поздний климакс (который наступил в 56 лет, а не в 50, как обычно) и вместе с тем раннее включение репродуктивного цикла. В связи с климактерическим кровотечением (которое в продолжение ряда лет то начиналось, то самостоятельно прекращалось) было выдано направление в гинекологическую клинику.

Психиатр, увидев данные о снижении чувствительности к действию дексаметазона, вполне резонно заподозрил наличие скрытой психической депрессии (гл. 4 и 11).

В этом совершенном врачебном осмотре участвовал специалист-иммунолог, который установил сразу два диагноза — обменную (метаболическую) иммунодепрессию и, возможно, аутоиммунное поражение щитовидной железы.

Педиатр обеспокоился, что вес ребенка, 13 лет назад рожденного осмотренной им женщиной, превышал 4 кг. Изучая акселерацию развития, он часто наблюдал подобное явление — сочетание поздних родов и большого плода. Последовало предложение лечь в специализированное педиатрическое отделение для обследования и самой больной женщины, и ее дочери с тем, чтобы уточнить для девочки диету, предупреждающую развитие раннего ожирения — одного из симптомов акселерации развития, увеличивающей вероятность более раннего возникновения ряда болезней (гл. 14).

Напротив, специалист-геронтолог установил у обследовавшейся женщины признаки преждевременного старения: результаты почти всех анализов превышали показатели так называемой возрастной нормы.

Но в конечном итоге больная была госпитализирована в онкологический институт с диагнозом рака тела матки, установленного по ранним признакам специалистом-онкологом.

Хирург-онколог справедливо считал, что прежде всего должна быть выполнена операция. Однако уже в

самом онкологическом институте анестезиолог вынужден был временно операцию отложить. Он знал, будучи хорошим специалистом, что тучные больные (да еще с признаками сахарного диабета) могут хуже переносить оперативное вмешательство. К тому же наличие гипертонической болезни, изменения электрокардиограммы (указывающие на атеросклероз сосудов сердца) и особенно подавленное настроение больной (являющееся симптомами психической депрессии) — все это настоятельно анестезиолога. В этих случаях тяжелее может протекать послеоперационный период: у подобных больных более высока, чем обычно, вероятность тромбоза сосудов, медленнее, а нередко с осложнениями заживает операционная рана. К тому же во время самой операции у таких больных в крови резко увеличивается уровень пролактина, что может стимулировать течение опухолевого процесса. Поэтому был созван консилиум всех специалистов, и каждый занялся своим делом.

Но, увы, каждый специалист предлагал свой метод лечения, т. е. все десять болезней, обнаруженных этим тщательным обследованием, рассматривались раздельно.

Если читатель хотя бы бегло ознакомился с содержанием этой книги, то он уже знает, что такой подход во многом неверен.

В предыдущих главах речь шла о механизмах, участвующих в формировании всех этих болезней, которые имеют много общих черт. Эта взаимосвязь особенно рельефно обнаруживается на примере признаков, свойственных обычно, нормальному старению. И поэтому специалист-онколог обратился в одну из лабораторий института, где стремились найти все то общее, что роднит 10 главных болезней как друг с другом, так и с нормальным старением организма. Назовем условно врачей, работающих в этой лаборатории, специалистами-интеграторами.

Руководитель лаборатории прежде всего обратил внимание на исследование, показавшее, что после приема внутрь глюкозы у больной наблюдалось недостаточное снижение уровня в крови гормона роста — главного фактора мобилизации жира. После приема дексаметазона также отмечалось недостаточное снижение в крови уровня кортизола — главного стрессорного гормона (табл. 9).

Сравнение гормональных и метаболических изменений при беременности, старении, стрессе и «нормальных болезнях»

Показатель / явление	Беременность	Старение	Стресс	Нормальные болезни
Кортизол	+	+	+	+
Гормон роста	+*	+**	+	+
Инсулин	+	+	—	+
Глюкоза	+	+	+	+
Гонадотропины	+***	+	—	+
Тиреоидные гормоны	+	—	—	—
Жирные кислоты	+	+	+	+
Холестерин	+	+	+	+
Триглицериды	+	+	±	+
Тромбообразование	+	+	+	+
Клеточный иммунитет	—	—	—	—

Примечание: + повышение; — снижение; * плацентарный гормон роста; ** снижение по мере развития ожирения; *** хорионический гонадотропин.

Мы уже говорили, почему эти нарушения вызывают в организме сдвиг в сторону усиления жирового способа обеспечения энергией и почему такой сдвиг способствует развитию основных болезней человека. Кроме того, нарушение в системе адаптации вызывает развитие гипер-адаптоза (о чем и свидетельствовали результаты нагрузки дексаметазоном), вследствие чего организм несет все тяготы, связанные с антистрессорной защитой, хотя в этом нет необходимости. А защищаться без надобности — значит не только ускорять старение, но и ослаблять возможности приспособления к действию реальных повреждающих факторов, когда в этом возникает необходимость.

По мнению специалиста-интегратора, именно эти нарушения и явились тем пусковым механизмом, который создал у женщины совокупность болезней, поэтому он перенес данные из последнего пункта таблицы в ее начало. Суммируя содержание книги, рассмотрим на примере нашей больной, каков механизм подобной интеграции болезней (табл. 10).

Изменение гипоталамического порога чувствительности в системе энергетического гомеостата — а именно об этом говорило недостаточное снижение уровня гормона роста в ответ на нагрузку глюкозой — это то конкретное нарушение, которое может вызвать снижение использования глюкозы мышечной тканью, т. е. предиабет, а в определенных случаях — явный сахарный диабет тучных. В условиях этих нарушений неиспользованная в мышечной ткани глюкоза превращается в жир. Так вслед за диабетом возникает ожирение, вторая из 10 основных болезней человека. (Кстати, сочетание сахарного диабета и ожирения у больных раком тела матки вообще характерно.)

Отсутствие снижения уровня кортизола в крови после нагрузки дексаметазоном — также результат гипоталамических нарушений. Уже не раз в этой книге подчеркивалось, что в процессе старения (наряду с общим ожирением) возникает и необычное отложение жира: преимущественно на лице (лунообразное лицо) и туловище, тогда как на руках и ногах накопление жира выражено менее значительно. Такой тип ожирения свойствен довольно редкой болезни — болезни Иценко—Кушинга. Но в стертом виде этот комплекс можно обнаружить в картине, присущей нормальному старению. Так формируется еще одна (четвертая) «нормальная болезнь» — гиперандантоз (гл. 4).

Но вспомним, что психиатр тоже обратил внимание на необычные результаты, полученные при нагрузке дексаметазоном. На основании этого признака он сделал вывод о наличии пятой болезни — скрытой психической депрессии. Дело в том, что снижение чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию дексаметазона обусловлено уменьшением содержания в определенных структурах мозга, в частности в гипоталамусе, нейромедиаторов-передатчиков (дофамина и серотонина), а именно это и вызывает психическую депрессию.

Кроме того, снижение концентрации нейромедиаторов ведет и к повышению аппетита и соответственно — к ожирению. Этот механизм ожирения учитывается фармакологами, которые на основе веществ, повышающих уровень в гипоталамусе нейромедиаторов, разрабатывают средства, уменьшающие аппетит.

Наконец, механизм возрастного выключения репродуктивной функции в женском организме также связан

со снижением концентрации в гипоталамусе нейромедиаторов. Так возникает в пределах единого механизма шестая «нормальная болезнь» — климакс (глава 5). Поэтому было о чем поразмышлять и гинекологу. У больной к моменту консилиума климакс уже наступил. Но так как механизм климакса связан с возрастным повышением гипоталамического порога в системе репродуктивного гомеостата, а у больных раком тела матки обнаруживается интенсифицированное старение, то естественно, что гипоталамический порог чувствительности в системе репродуктивного гомеостата при этом заболевании более высок, чем обычно. Действительно, опрос больной установил, что менструальный цикл у нее возник рано — свидетельство акселерации развития, в свою очередь обусловленное ранними гипоталамическими сдвигами (гл. 14). Но нет никакого противоречия между этим признаком акселерации развития и тем, что выключение репродуктивного цикла наступило у больной позже, чем обычно. Ведь если гипоталамический порог к торможению повышен, то гипоталамо-гипофизарная система, не сдерживаемая надежным «тормозом», усиливает свою активность. При раке тела матки и обнаруживаются признаки такой повышенной стимуляции половых желез, что проявлялось, в частности, климактерическими кровотечениями.

Однако несмотря на то, что активность репродуктивной системы у больной была усилена (если судить по склонности к кровотечениям), женщина после замужества долго не беременела. Это связано с тем, что в условиях повышенной гипоталамической активности овуляция (выделение из яичников яйцеклетки), наступающая один раз в месяц, может и не произойти. Такое нарушение овуляции связано с тем, что выход яйцеклетки из яичника основан на особом механизме, и этот механизм тем хуже функционирует, чем более повышен гипоталамический порог в области циклического центра репродуктивной системы (гл. 5). Поэтому в целом у 40% женщин, заболевших раком тела матки, в прошлом наблюдалось стойкое или временное снижение способности к деторождению.

Снижение в гипоталамусе концентрации нейромедиаторов закономерно происходит в процессе старения, и поэтому столь содружественно старение сочетается с ожирением, предиабетом (или сахарным диабетом туч-

ных), климаксом, гипердаптозом, психической депрессией (в стертой ее форме), гипертонической болезнью (или, точнее, с постепенным повышением уровня артериального давления). У 60—70% больных раком тела матки можно реально видеть сразу сочетание всех этих шести болезней, а это значит, что у них имеют место признаки ускоренного, интенсифицированного старения.

Таким образом, факторы, определяющие столь сложную картину заболевания у нашей больной, интегрируясь, постепенно прояснились. Все перечисленные выше отклонения взаимосвязаны, объединены одним стержневым элементом — гипоталамическими изменениями, обусловленными в значительной степени дефицитом в гипоталамусе нейромедиаторов-посредников.

Но на острие этого «гипоталамического стержня», кроме того, непосредственно или косвенно накладывается и обменная (метаболическая) группа болезней, сцепленных со старостью. Это положение не требует специальных объяснений, если вспомнить о роли гипоталамуса в повышении аппетита и соответственно — ожирении (гл. 6 и 7). Сдвиг в сторону усиленного использования жира как топлива (что характерно для ожирения) дополнится изменениями в адаптационной системе, нарушения в которой ответственны за развитие гипердаптоза. Между тем и ожирение, и гипердаптоз способствуют возникновению диабета тучных. Это влияние легко понять, если вспомнить, что углеводы плохо горят в пламени жиров (гл. 8).

Для этого типа диабета (как и для предиабета, свойственного нормальному старению) характерно не снижение, а, напротив, увеличение концентрации инсулина в крови. А избыток инсулина вместе с избытком в крови неиспользованной глюкозы поддерживает состояние ожирения, создавая порочный круг, из которого организм уже не может выйти без лечения.

В результате у больных часто отмечается повышение в крови концентрации жирных кислот, триглицеридов и холестерина, т. е. те же изменения, что свойственны и больным атеросклерозом. Вот почему кардиолог увидел у нашей больной опасность развития нарушений в деятельности сердца, а анестезиолог опасался возникновения тромбоза сосудов в послеоперационном периоде. Действительно, сейчас стало известно, что повышение уровня холестерина в крови приводит к увеличению его со-

держания в кровяных пластинках — тромбоцитах, а это резко увеличивает их способность склеиваться друг с другом, подобно тому как это имеет место во время стресса, когда организм переходит на жировой способ обеспечения энергетическим материалом. При склеивании тромбоцитов из них выделяются гормональные факторы роста, и если их больше, чем необходимо, то они способствуют развитию атеросклеротической бляшки (гл. 9). Так возникает последовательно седьмая болезнь из 10 главных болезней — атеросклероз.

Наконец, все эти изменения в концентрации сахара, инсулина, жирных кислот и холестерина вызывают подавление активности клеточного иммунитета, т. е. метаболическую иммунодепрессию. Так что вполне прав был и иммунолог, настаивавший на госпитализации больной по поводу этой уже восьмой болезни (гл. 9).

Как мы уже знаем, при снижении клеточного иммунитета увеличивается (или извращается) активность гуморального иммунитета: это приводит к накоплению антител против клеток собственных тканей, как будто они становятся «чужими». Так, по мере старения увеличивается и вероятность возникновения девятой главной болезни, которая многократно проявляется в так называемых аутоиммунных болезнях, то текущих бессимптомно, то поражающих сухожилия и суставы, или, подобно тому как это имело место у нашей больной, обнаруживаясь увеличением антител, действующих против щитовидной железы.

Наконец, у нашей больной была и десятая болезнь — рак тела матки, чему не приходится удивляться. Ведь описанные выше обменные нарушения и создают состояние канкрофилии, повышающей вероятность возникновения и прогрессирования рака (гл. 10).

Помимо того, весьма вероятно, что эти обменные сдвиги (прежде всего повышение уровня холестерина в крови) препятствуют восстановлению повреждения в генетическом аппарате клеток, т. е. устранению мутаций или других повреждений генетического аппарата, активирующих клеточные онкогены (гл. 10).

Таким образом, одни и те же механизмы ответственны за возникновение всех 10 основных болезней человека среднего и пожилого возраста, причем эти болезни настолько тесно взаимосвязаны, что естественно задать вопрос: действительно ли существует отдельно 10 глав-

ных болезней или имеется одна интегральная болезнь с 10 главными симптомами-проявлениями?

Вот именно это обстоятельство и создало столь необычную ситуацию при осмотре нашей больной различными специалистами. На самом деле здесь они столкнулись с проявлениями лишь необычного для традиционной медицины механизма возникновения болезней, который был обозначен интегратором как онтогенетическая модель (глава 12). В свете представления об онтогенетической модели развития главных болезней человека все они, по существу, должны с той или иной степенью выраженности возникать по мере старения, создавая полипатологию (множественность) болезней старения, — ведь в основе их лежит механизм развития организма, и каждая из главных болезней является по сути побочным продуктом реализации этого механизма.

Интеграция главных болезней человека возникает не в головах исследователей, а в самой сущности явлений. Исследователь может лишь изучить механизмы интеграции или, будучи увлеченным отдельными глубокими проблемами, не заметить взаимосвязи между ними. Но теперь ясно, что на основе интегрального подхода к проблеме удастся искать объяснение взаимосвязи между всеми этими болезнями, причем в результате такого интегрального подхода были выделены три новые болезни — метаболическая иммунодепрессия, канкрофилия и гиперадаптоз, ранее замаскированные от врачебного анализа неуловимыми границами перехода одной болезни в другую. Таков первый результат создания интегральной картины главных болезней человека и их описания в системе онтогенетической модели.

Конечно, в практическом смысле выделение из одной интегральной болезни десяти отдельных болезней сейчас и необходимо, и полезно. Но для понимания сущности явления нельзя забывать об определенной условности такого размежевания. Наиболее отчетливо эта сущность проявляется на примере самой универсальной болезни — старения. Девять главных болезней в той или иной степени всегда присущи старению, а кроме того, старение повышает риск возникновения рака. В известном смысле можно согласиться с утверждением, что в естественных условиях четверо из каждых пяти человек просто не доживают до своего «ракового возраста», так как другие главные болезни обрывают жизнь.

Однако из данных, представленных в главе 16, мы видели, что подобная взаимосвязь не является обязательной и что, воздействуя на механизмы старения, возможно добиться увеличения продолжительности жизни животных без увеличения частоты рака.

Таким образом, в определенном отношении старение можно было бы назвать одиннадцатой главной болезнью — таков второй важный результат интегральной (онтогенетической) модели. Но в практическом смысле в этом нет необходимости, ибо если старение протекает нормально, оно не влечет за собой каких-то специальных заболеваний, а лишь выявляет главные болезни.

Все сказанное непосредственно раскрывает третий существенный результат интегрального подхода. Комплекс явлений, основанный на понятии «старение», в значительной степени определяется особенностями механизма развития организма, а не только накоплением повреждений, возникающих вследствие действия внутренних и внешних повреждающих факторов (гл. 11).

Таким образом, не только старение, но и главные болезни, сцепленные со старением, обусловлены превращением (трансформацией) механизма развития в механизм формирования естественных «нормальных болезней».

Но из этого с неизбежной очевидностью следует четвертый результат, основанный на интегральной модели, а именно — что причины, приводящие к прекращению индивидуального существования каждого высшего организма, включая человека, определяются не чем иным, как регуляторными сдвигами, или, другими словами, что естественная смерть человека — смерть регуляторная.

В этом четвертом следствии заключается очень важный вывод о возможности противодействия тем факторам, которые в настоящее время являются причиной гибели каждых 75—85 человек из 100 в среднем и пожилом возрасте.

На это положение, казалось бы, можно возразить тем, что не только внутренние факторы, но и многие внешние факторы являются непосредственной причиной возникновения главных болезней человека, причем часто можно отчетливо видеть доминирующее влияние именно внешних факторов. Но как уже неоднократно отмечалось в этой книге, внешние факторы, вызывающие главные болезни, по существу, ускоряют внутренние механизмы их возникновения.

Зависимость повышения гипоталамического порога от внешних воздействий связана с тем, что механизм защиты (адаптации) к стрессорным, повреждающим факторам внешней среды может осуществляться, если обеспечиваются определенные гормонально-обменные сдвиги. А эти сдвиги, в свою очередь, могут поддерживаться в течение времени, необходимого для реализации механизма защиты, только в том случае, если происходят такие же изменения гипоталамического механизма, которые свойственны и механизму старения. Поэтому платой за защиту является ускорение старения и сцепленных с ним болезней. С другой стороны, только те факторы, которые обладают подобным влиянием на состояние гипоталамуса, ускоряют нормальное течение процесса старения и, напротив, любые факторы, которые улучшают состояние гипоталамуса, тормозят процесс старения.

Все эти объяснения характеризуют пятый результат излагаемой интегральной модели, позволяющей связать в едином комплексе механизмы взаимодействия внутренних и внешних факторов старения и болезней старения. Но и этим не исчерпывается познавательное значение интегральной модели. В главе 14 было обосновано положение, что все те факторы, которые способствуют развитию главных болезней человека, ускоряют и развитие организма, т. е. вызывают процесс акселерации.

Но значение данной взаимосвязи этим не ограничивается. Если у женщины наблюдается процесс акселерации развития и если этому не противодействовать, то у нее в более раннем возрасте должны возникать явления старения, т. е. должна наблюдаться акселерация возрастных болезней. В свою очередь, это увеличивает вероятность рождения у такой женщины ребенка с избыточной массой тела, что соответственно может привести к акселерации развития и т. д. Все это ведет в конечном счете к увеличению числа акселератов в популяции региона или к увеличению числа людей с преждевременным развитием возрастной патологии (гл. 8). Таков шестой результат, объясняющий в рамках интегральной модели взаимосвязь между акселерацией возрастной патологии и акселерацией развития организма.

В этом пункте мы подходим к следующей практически важной проблеме. Совершенно очевидно, что большой плод — это фактор риска развития рака тела матки. К таким же факторам риска можно отнести и ожирение,

и гипертонию, и сахарный диабет, и, по существу, все остальные признаки, свойственные «нормальным болезням», особенно если они возникают не изолированно, а в сочетании друг с другом. Ведь именно таким образом была установлена «триада» — гипертония, сахарный диабет и ожирение, часто наблюдающиеся у больных раком тела матки. Следовательно, изучая распространенность подобных комплексов в различных регионах страны, можно получить представление об ожидаемой частоте рака в том или ином регионе. Этот метод составляет предмет метаболической эпидемиологии рака.

Однако нельзя не обратить внимания, что те же самые симптомы являются предметом интереса также и метаболической эпидемиологии атеросклероза и сахарного диабета. Распространенность этих трех болезней — атеросклероза, сахарного диабета и рака — постепенно увеличивается параллельно увеличению влияния различных вредных факторов на организм человека (гл. 11). И хотя кардиологи, эндокринологи и онкологи все еще раздельно ищут факторы риска этих трех болезней, на основе интегральной модели их развития можно попытаться найти для них общие факторы риска.

Это было бы полезно во многих отношениях. Например, кардиологи, изучающие метаболическую эпидемиологию атеросклероза, продвинулись в понимании процессов больше, чем другие исследователи. Они, в частности, обратили внимание на то, что повышенный уровень альфа-холестерина (или, точнее, уровень липопротеинов высокой плотности) в сочетании со снижением бета-липопротеинов предохраняет от ускоренного развития атеросклероза, тем самым способствуя долгожительству. Но определение этих же показателей целесообразно и в онкологии. Это становится все очевиднее, по мере того как накапливаются эпидемиологические данные о роли избыточного питания и особенно избытка в рационе животного жира и холестерина в развитии многих видов рака.

Согласно ряду эпидемиологических исследований низкая концентрация холестерина в крови (менее 160 мг%, или 4.14 ммоль/л) сочетается с повышенной заболеваемостью раком, особенно толстой кишки у мужчин. На основании этих наблюдений делается вывод об опасности снижения концентрации холестерина с помощью лечебных воздействий. Однако при этом не учитывается, что исходно низкая концентрация холестерина в воз-

расте после 45—50 лет само по себе явление ненормальное, т. к. в этом возрастном периоде должно иметь место возрастное повышение его уровня в крови. Если это явление отсутствует, то оно может быть признаком других (обычно генетических) нарушений, способствующих увеличению частоты рака (например, дефектов в иммунной системе или повышенного выделения холестерина кишечником). В равной степени наличие сверхвысоких концентраций холестерина в крови (более 350 мг%, или 9.05 ммоль/л) обычно является признаком так называемых семейных гиперлипидемий — генетических заболеваний, когда имеется дефект в рецепторах липопротеидов, которыми осуществляется транспорт холестерина внутрь клетки (см. гл. 9). В этих случаях также может быть снижена частота возникновения рака, вероятно, в связи с отсутствием метаболической иммунодепрессии из-за дефекта (или блокирования) указанных рецепторов на лимфоцитах. Иными словами, совокупность людей может быть подразделена по рассматриваемым критериям на три субпопуляции, причем именно нормальной субпопуляции (к которой относится более 85% лиц) свойственна зависимость между возрастным повышением уровня холестерина в крови и возникновением метаболической иммунодепрессии, а следовательно, и увеличением вероятности развития рака. Для представителей этой самой большой по размеру субпопуляции и необходимо прежде всего добиваться оптимальной концентрации холестерина в крови с помощью различных воздействий (гл. 16).

Таким образом, общие принципы эпидемиологии и соответственно общие меры профилактики в отношении многих главных болезней человека — это в нашем перечислении седьмой результат использования преимуществ интегрального подхода. На этом принципе строится и обследование по системе «Паспорт здоровья», т. к. лишь онтогенетическая интегральная модель привносит ту «точку отсчета» в виде идеальной нормы, отклонение от которой ведет к развитию главных (неинфекционных) болезней человека.

Теперь снова возвратимся к нашей больной.

На консилиум собрались все, включая специалиста-интегратора.

В настоящее время как чисто вспомогательное средство для лечения рака тела матки назначают оксипрогестерон-капронат-гормональный препарат, который тор-

мозит деление клеток в репродуктивной системе и одновременно переводит их на путь нормальной дифференцировки. Но в данном случае был выбран более сложный, комплексный путь лечения, т. к. у больной имелась не одна болезнь, а сочетание десяти болезней.

Было решено вначале назначить антидиабетический препарат, который улучшает деятельность гипоталамуса, снижает продукцию гонадотропинов — регуляторов половых желез, улучшает жиросодержащий обмен и тем самым иммунологическую защиту, нормализует свертываемость крови, снижает активность коры надпочечников, повышенную при раке тела матки. Вслед за этим был назначен и оксипрогестерон-капроат в соответствии с общепринятой схемой лечения.

В использовании для подготовки к хирургическому лечению рака препаратов, обычно применяемых в других областях медицины, можно видеть следующий, восьмой по счету, результат интегрального подхода. Ведь в организме не существует разделения по тому принципу, по которому мы строим разделение специальностей. Есть общие закономерности, и они могут проявиться в различных болезнях. Так, ограничение пищевого рациона и правильная диета используются при лечении не только ожирения, но и атеросклероза, и сахарного диабета, и метаболической иммунодепрессии, и рака.

Перейдем теперь к девятому следствию разработки онтогенетической модели развития болезней. Это следствие имеет настолько большое значение, что необходимо вначале рассмотреть некоторые классические проблемы, возникшие в геронтологии почти 160 лет назад. В 1825 г. английский исследователь Бенжамин Гомпертц, рассмотрев зависимость между возрастом и смертностью, установил, что по мере старения величина смертности возрастает по экспоненте (т. е. в геометрической прогрессии). Обработка современных статистических данных подтверждает такую зависимость в интервале жизни между 30 и 80 годами, когда примерно каждые 8 лет смертность удваивается. Рисунок 6 воспроизводит типичную в этом отношении картину, причем можно заметить, что одинаковому темпу возрастания подчинены самые различные причины смерти, и прежде всего смерти от главных (неинфекционных) болезней. Естественно, что на протяжении многих лет, включая и настоящий период развития геронтологии, изыскиваются объяснения для

столь закономерного и яркого факта. Не входя здесь в разбор этого сложного вопроса, обычно изучаемого математическими методами, отметим лишь, что принято считать: кривая Гомпертца соответствует такой ситуации, при которой непосредственной причиной смерти являются случайные колебания внутренней и внешней среды организма. Это допущение делается для того, чтобы согласовать линейное (постепенное) возрастное снижение функций организма в процессе старения с экспоненциальным (геометрическим) нарастанием смертности, сцепленной со старением. Причем считается, что смерть наступает тогда, когда системы гомеостаза организма не могут восстановить равновесие, нарушаемое колебаниями внутренних и внешних факторов (см.: Б. Стрелер. *Время, клетки и старение*. М., 1964).

Вместе с тем из онтогенетической модели следует, что отклонение гомеостаза нарастает закономерно, и, следовательно, случайные воздействия (или колебания) могут определять лишь момент, а не причину смерти. В то же время экспоненциальный тип кривой смертности (что обычно оценивается как довод в пользу первичной роли случайных факторов как причин смерти) может определяться в соответствии с онтогенетической моделью двумя обстоятельствами.

С одной стороны, в любой нормальной популяции каждый физиологический признак, например концентрация в крови холестерина (или липопротеидов низкой плотности), подчиняется нормальному (гауссовому) распределению. Например, у школьников в возрасте от 8 до 16 лет концентрация в крови холестерина находится в диапазоне от 120 мг% до 280 мг%. Когда в соответствии с законом отклонения гомеостаза происходит постепенное увеличение этого показателя, то индивидуумы с исходно высоким уровнем холестерина в крови быстрее достигнут той области нарушения гомеостаза, при котором возникают патологические изменения, несовместимые с продолжением жизни*. Поэтому все ускоряющийся сдвиг, при котором все более увеличивается число индивидуумов, достигающих предельного нарушения гомеостаза, и может определять нелинейный характер

* Действительно, недавно в результате проведения многолетних наблюдений было установлено, что уровень холестерина в крови в детстве в значительной степени предопределяет величину этого показателя в среднем возрасте.

нарастания смертности по мере увеличения возраста. Хотя в приведенном примере рассмотрен возрастной «дрейф холестерина», он применим и к остальным показателям возрастного отклонения гомеостаза — отклонения, формирующего главные болезни человека.

С другой стороны, по мере отклонения гомеостаза и развития все у большего числа индивидуумов состояния гиперадаптоза (см. гл. 4) все меньшее по силе давление внешней среды будет приводить к неадекватному (избыточному) отклонению гомеостаза. Иными словами, зависимость смертности от внешних воздействий будет определяться не только экспоненциальным распределением колебаний внешних возмущающих (повреждающих) факторов от больших по силе к меньшим, но и изменением реакции самого субъекта от меньшей к большей, т. е. от менее повреждающей до несовместимой с жизнью, неадекватной защитной (адаптационной) реакции.

Все эти довольно сложные соображения высказываются здесь с единственной целью — объяснить один из самых вредных предрассудков, возникших в медицине в результате неправильной, с моей точки зрения, трактовки кривой Гомпертца. Вернемся еще раз к рис. 6. Так как после 30 лет вероятность смерти удваивается примерно каждые 8 лет, независимо от вида болезни, ставшей причиной смерти, то отсюда делается вывод, что старение само по себе является истинной причиной смерти. Из этого заключают, что, если удастся ликвидировать в дальнейшем какую-либо из главных болезней, это весьма незначительным образом отразится на величине средней длительности жизни. Например, если будет устранена смертность от опухолей, то длительность жизни увеличится на 2—3 года, как это можно наглядно увидеть из рассматриваемого рисунка. Действительно, если вычесть смертность от опухолей из общей смертности, то вся кривая сдвинется лишь несколько вправо, что и соответствует увеличению средней продолжительности жизни на 2—3 года.

Расчеты показывают, что устранение смертности от атеросклероза и его осложнений увеличит длительность жизни на 10—12 лет и т. д., поскольку место смерти от атеросклероза и рака займет смерть или от инфекций (вследствие метаболической иммунодепрессии), или от стресса (вследствие гиперадаптоза), или от травм (вследствие невнимательности или самоубийств, связан-

ных с психической депрессией), или от сахарного диабета, т. е. от любой иной болезни — ведь старение и само по себе есть сумма болезней гомеостаза, ухудшающих сопротивляемость и увеличивающих уязвимость организма.

Но из онтогенетической модели развития болезней как раз и следует, что увеличения продолжительности жизни можно добиться за счет торможения скорости самого процесса старения, ибо именно онтогенетическая модель развития болезней, и только она, впервые связала возникновение главных болезней человека с механизмом развития организма. Иными словами, в рамках представления об онтогенетической модели возникновения болезней объясняется, почему успешное лечение какой-либо одной из главных болезней, если оно будет достигнуто, не может значительно отразиться на показателе возрастной смертности и почему необходим поиск воздействий, которые влияют на все или большинство главных болезней как группы в целом. Вот в чем состоит девятое в нашем перечислении следствие, вытекающее из онтогенетической модели, и в чем заключается ее насущная практическая необходимость.

Наконец, упомянем и десятое следствие. Как известно, между средней продолжительностью жизни в промышленно развитых странах, которая составляет около 70—75 лет, и максимальной продолжительностью жизни человека, которая лежит между 110 и 120 годами, имеется существенный разрыв. Этот разрыв создается из-за болезней, возникающих по онтогенетической модели. Те, у кого в основе главных болезней лежали генетические и экологические факторы, обычно не доживают до среднего для всей популяции возраста, а к 70—75 годам чисто аккумуляционные механизмы формирования главных болезней еще недостаточно выражены. Следовательно, если мы научимся противодействовать онтогенетическим механизмам, то это приведет к сближению современной средней продолжительности жизни с современной видовой продолжительностью жизни. С этой точки зрения должно быть понятно, почему любые современные программы продления жизни — это утопия, если не учитываются изложенные в десятом следствии закономерности.

Таким образом, в онтогенетической модели развития, старения и болезней предприняты попытки описать в

пределах одного механизма такие внешне различные физиологические и патологические процессы, как метаболический (обменный) фон беременности; рост и развитие организма после рождения; акселерация развития; механизм включения и выключения репродуктивной функции; общие закономерности возникновения специфической возрастной патологии — «нормальных болезней»: климакса, возрастного ожирения, гиперадаптоза, предиабета, атеросклероза, гипертонической болезни, метаболической иммунодепрессии, аутоиммунных болезней, психической депрессии, канкрофилии (условий, способствующих развитию рака) и причин естественной смерти.

Этот механизм лежит в основе преждевременного развития специфической возрастной патологии и ускорения старения под влиянием таких факторов внешней среды, как острый и хронический стресс, переизбыток, избыточное освещение, химические канцерогены и т. д. Учитывая все это, я считаю, что и любая другая теория происхождения главных болезней человека должна давать ответ на вопрос о связях между всеми этими явлениями, например, объяснять причины сходства в состоянии обмена веществ при беременности, старении, стрессе и болезнях, сцепленных со старением (табл. 10). Повидимому, сделать это стало возможным лишь в рамках изложенной здесь онтогенетической модели.

Однако это не означает, что многие другие факты и объяснения неверны или утратили свое значение. Более того, после описания онтогенетической модели стало возможным провести разграничение между данными, относящимися к онтогенетической модели, и другими «моделями» болезней — экологической, генетической и аккумуляционной (или инволюционной) (см. гл. 12). А это, в свою очередь, позволяет по-разному, с учетом различных механизмов их формирования, подходить к разработке средств профилактики и лечения главных болезней человека.

Так, если для профилактики какой-либо из главных болезней, возникающих под влиянием экологически неблагоприятных факторов, необходимы меры, направленные на устранение этих повреждающих факторов, а при наличии генетической предрасположенности необходима коррекция имеющегося дефекта, то при развитии болезни в соответствии с онтогенетическими закономерностями,

особенно в том случае, если болезнь возникает преждевременно, необходимы средства воздействия, направленные на замедление скорости старения (см. гл. 16). Из этого следует, что, по существу, речь идет не о различных моделях возникновения болезней, а о различных моделях медицины, т. к. они включают в себя не только механизмы развития болезней, но и направление их профилактики и лечения.

Онтогенетическая модель медицины вполне совместима как с требованиями, предъявляемыми закономерностями действия факторов естественного отбора (как кардинального элемента эволюции), так и с процессами, определяемыми случайными (стохастическими) факторами, порождаемыми внутренней и внешней средой организма. Иначе говоря, она дает возможность рассматривать в едином комплексе то, что свойственно организму в данный период, с тем, что было на длинном пути эволюции живой природы (см. гл. 11).

Так из разрозненных частей медицинских знаний проступает единство, разрушая границы отдельных специальностей, и мысль начинает вновь возвращаться к тому утраченному целому, которое существовало в античной медицине. Но на новом этапе этот синтез немислим без слияния раздробленных отдельных дисциплин, превращающих человеческое тело в искусственную мозаику.

Необходимость интеграции в биологии и в науке в целом ощущается во многом и многими. Ограниченность научного подхода, основанного на принципе специализации, очевидна, но в настоящее время, лишь объединив онтогенетическую модель медицины с другими ее моделями, можно приблизиться к созданию подобной модели интегральной медицины. Однако это только начало. Все еще неизвестно бесчисленное количество деталей в деятельности организма. По существу, нам остается узнать неизмеримо больше того, что мы знаем сейчас.

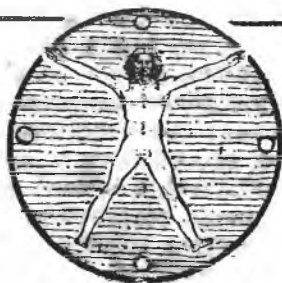
Таким образом, разработка онтогенетической модели не требует отмены уже известного, не оспаривает многого из того, что относится к достоверным фактам, но определяет границы применимости уже известных фактов и заключений, а нередко делает необходимым их переосмысление.

ЭПИЛОГ

От грез... к исследованию

(Г. Селье)

И от исследований... к новым грезам...



Представим себе, что мы попали в XXI век. Идет год, ну, скажем, 2020...

Если кто-либо захотел бы сопоставить сегодняшний уровень развития биомедицины и нового периода (назовем их для удобства первым и вторым периодами), то можно было бы увидеть многочисленные связи между ними. И все же перемены будут разительны.

Еще в первом периоде была высказана гипотеза, что если удлинить срок развития и созревания организма, то тем самым можно существенно увеличить максимальную продолжительность жизни (гл. 11). Например, при длительности периода созревания около 50 лет средняя продолжительность жизни должна увеличиться до 250 лет. Это предположение подтвердилось, и теперь специальными способами несколько увеличивали как длительность беременности, так и периода полового созревания. В относительно ранние сроки беременности извлекались клетки из оболочек зародыша для исследования, позволяющего выявить дефектные гены. Существовала также научная школа, занимавшаяся исправлением генетических дефектов. Последователи этого направления производили оплодотворение яйцеклетки вне организма, а затем, после генетического обследования эмбриона, его трансплантировали в подготовленный соответствующими гормонами организм будущей матери. (Наконец, радикальная научная школа исходила из того, что весь период эмбрионального развития необходимо проводить вне организма в специально контролируемых условиях, но по психологическим мотивам это направление имело мало сторонников.) В период беременности особенно строго контролировали состояние

обмена веществ в организме матери, что полностью предотвращало акселерацию развития плода.

Но детство и юность стали во многих отношениях другими, чем в наши дни. В новых условиях особенно глубоко, по так называемому материнскому механизму, происходит усвоение иностранных языков, и каждый может свободно ими овладеть. Кроме того, как известно, способности к занятиям физикой, математикой или шахматами обычно обнаруживаются рано, и удлинение периода созревания (неотения) способствует бурному развитию точных наук и соответственно прикладных возможностей их использования. Торможение скорости созревания и развития тела привело в соответствии с онтогенетической моделью к торможению скорости развития главных болезней человека. В своей массе они стали возникать между 180 и 200 годами жизни, если не принимались специальные меры.

Но описанный выше путь к увеличению длительности жизни был не единственным и даже не главным. Из онтогенетической модели возникновения болезней следовало, что их развитие можно резко затормозить, если стабилизировать состояние гомеостаза на уровне, достигаемом к окончанию развития организма. Такая стабилизация одновременно должна была привести к снижению уязвимости организма в отношении любых повреждающих (и болезнетворных) факторов. Во всяком случае, согласно расчетам Р. Катлера, если удалось бы стабилизировать смертность на уровне, соответствующем в настоящее время в развитых странах 30-летним индивидуумам, то это привело бы к увеличению максимальной продолжительности жизни человека до 1246 лет, причем 50% индивидуумов в такой популяции жили бы более 374 лет.

Поэтому естественно, что исследования в отношении как стабилизации гомеостаза, так и устранения случайных повреждений на уровне клетки развивались быстрыми темпами. Еще в первом периоде появился ряд такого рода работ. Одно из кардинальных нарушений в гомеостазе, вслед за которым с неизбежностью следуют друг за другом главные болезни человека — ожирение, сахарный диабет тучных, атеросклероз, метаболическая иммунодепрессия и канкрофилия,— это снижение чувствительности тканей к действию инсулина. В свете генетической модели возникновения болезней такое

нарушение при сахарном диабете тучных (диабет типа II) оценивалось как генетический дефект, но выявляющийся не сразу, а лишь со временем — к 40—50 годам. Поэтому для развития представлений, относящихся к онтогенетической модели возникновения болезней, оказалась столь существенной работа, показавшая, что только свежeweделенные клетки (фибробласты) от больных, страдающих данной формой сахарного диабета (т. е. при заболевании по своей сущности во многом аналогичном тому, что происходит в процессе нормального старения), менее чувствительны к инсулину. Когда же такие клетки в течение нескольких дней содержатся вне организма, то их чувствительность к действию инсулина нормализуется. Это означает, что повинен в нарушении не генетический эффект, а изменение внутренней среды организма, где клетки жили. При нормализации состава этой среды могут и не происходить те нарушения в обмене веществ, которые влекут за собой развитие главных болезней человека.

Постепенно врачи научились поддерживать гомеостаз, приближаясь к уровню, присущему окончанию роста организма. Конечно, для достижения этой цели потребовалось пройти большой путь, ибо необходимо было найти способы не только сохранения состава внутренней среды организма, но и сохранения адекватной регуляции, в частности, на гипоталамическом уровне. В этой книге уже упоминалось о том, что с помощью фармакологических средств еще в первом периоде была доказана возможность восстановления циклической функции репродуктивной системы у животных (гл. 5) и адаптационной системы у человека (гл. 4). Не удивительно поэтому, что в этом направлении исследования успешно продолжались...

Так постепенно, вслед за генетической моделью развития болезней становилось доступным контролирование также онтогенетического механизма его развития. Разница заключалась, однако, в том, что общий генетический ремонт был единовременным мероприятием, тогда как лекарственное противодействие онтогенетическому механизму возникновения болезней должно было в рассматриваемый период проводиться постоянно. Это не исключает, что могут быть найдены средства и способы стойкой стабилизации регуляторных механизмов на оптимальном уровне (см. ниже). Но к этому периоду

исчезли преубеждения в отношении использования синтетических продуктов, в частности и лекарственных. Еще в первом периоде был реализован синтез микробами таких гормонов, как инсулин и гормон роста. Как известно, для этого вначале требуется выделить необходимое вещество, например гормон, в химически чистом (индивидуальном) состоянии, а затем изучить его строение — состав и последовательность расположения аминокислот. Но когда известно строение белкового гормона, то на основании классического принципа строения генетического кода можно синтезировать ген гормона.

Вначале был расшифрован аминокислотный состав инсулина человека, затем искусственно был воспроизведен ген, кодирующий синтез инсулина, и этот ген с помощью остроумных способов был введен в обычные кишечные палочки, мириады которых вскоре стали производить необходимый больным инсулин*. Отпала необходимость извлекать инсулин из поджелудочных желез животных.

Подобным путем в дальнейшем были получены все необходимые белки, т. е. воспроизведены в неограниченных количествах составные части животной пищи вне организма «братьев наших меньших». Это достижение стало началом эры, которую можно назвать эрой неовегетарианства: стало возможным не отказываться от продуктов животного происхождения из-за того, что их получение связано с лишением животных жизни. Постепенно все стали считать синтетическую пищу естественной, а прежнюю — из натуральных продуктов — неестественной и несовместимой с человеческим достоинством. Поэтому предписание различных биосинтетических лекарств воспринималось легко, и те, кто хотел противодействовать онтогенетическим механизмам развития главных болезней, регулярно принимали необходимые препараты.

Но параллельно проводились работы в области генной инженерии гипоталамуса, с тем чтобы использовать возможности генетической (а не лекарственной) стабилизации состояния гипоталамуса (и связанных с ним нервных центров) на оптимальном уровне (см. ниже).

Это может показаться странным, но значительно ху-

* Вскоре были разработаны прямые способы выделения необходимых генов из библиотеки (набора) генов человека.

же оказалось состояние дел в области, относящейся к инволюционной и особенно экологической моделям возникновения главных болезней. Уровень загрязненности окружающей среды оставался еще достаточно высоким, ибо его снижение зависело от ряда факторов, например, снижения потребления «благ цивилизации» (транспорт, радиоволновое излучение и т. д.). Все это служило источником внешних повреждающих воздействий, с которыми суммировались влияния внутренних (метаболических) повреждающих факторов. Конечно, к этому периоду уже был открыт способ превращения нормальных соматических (телесных) клеток с ограниченной продолжительностью жизни в бессмертные, но не опухолевые клетки.

И на этот раз начало данного направления исследований было заложено еще в первом периоде. В октябре 1983 г. появилось сообщение, что в структуре ДНК второго типа вируса простого герпеса имеется фрагмент, который может привести в соматические клетки свойства бессмертия, без того чтобы превратить их в опухолевые клетки. После длительных усилий удалось в дальнейшем произвести необходимую реорганизацию содержания клеток в той стадии эмбрионального развития зародыша, в которой происходит отграничение половых клеток от соматических.

Как известно, еще в конце XIX столетия было сформулировано положение, что зародышевые клетки, по существу, бессмертны, так как они передаются из поколения в поколение со времен, уходящих в глубь тысячелетий. Бессмертие присуще и опухолевым клеткам. Хотя принято считать, что биохимические процессы неизбежно повреждают клетки, обуславливая их метаболическое старение (гл. 11), однако энергетические реакции еще более интенсивно протекают в раковых клетках, но это не препятствует их потенциально неограниченному во времени существованию, т. е. потенциальному бессмертию*. Из всего этого следовало, что скорее регуля-

* Можно, правда, представить, что повторяющееся деление раковых клеток обеспечивает высокую степень «разведения дефектов» или что в процессе деления происходит селекция (отбор) случайно неповрежденных клеток, и именно такие клетки сохраняются. Однако оба этих явления не могут полностью обеспечить отсутствие накопления повреждений, если иметь в виду «бесконечность» существования раковых клеток при перевивке их от одного животного к другому или в клеточной культуре.

торный, а не метаболический компонент старения не только на уровне систем организма (гл. 3), но и на уровне отдельной клетки определяет конечность существования нормальной соматической клетки. Таким образом, природе «известен» принцип, как можно избегать необратимых последствий клеточного (метаболического) старения, но данный принцип выполняется лишь в половых и злокачественных клетках.

Учитывая все эти предпосылки, были созданы экспериментальные животные, у которых каждая соматическая клетка была бессмертной (что достигалось введением соответствующих фрагментов вирусной ДНК или определенных онкогенов (см. гл. 10) на ранних этапах эмбрионального развития). Но все эти клетки в своей совокупности составляли все еще «смертное тело», для которого причиной естественной смерти были регуляторные нарушения. И все же это был существенный шаг на пути к реализации идеи потенциального бессмертия клеток и у человека. Пока же во втором периоде использовались промежуточные меры. Приведем два образца подобных мер.

Как известно, нервные клетки мозга в процессе развития организма утрачивают способность к делению. Здесь «логика природы» вполне понятна. Каждая нервная клетка своими волокнами-отростками связана с множеством других нервных клеток, что и создает ту «чудесную сеть» межклеточных взаимоотношений, которая лежит в основе деятельности мозга. Если нервные клетки не утрачивали бы способности к делению, то при каждом таком делении обрывались бы необходимые линии связи. Но именно в неделящейся клетке преимущественно и накапливаются со временем дефекты, обусловленные повреждениями. Накопление старческого пигмента липофусцина в нервных клетках головного мозга хорошо иллюстрирует это положение (гл. 12).

Конечно, когда удалось добиться того, что каждая соматическая клетка, в том числе и нервная, стала «потенциально бессмертной», это отразилось и на замедлении метаболического (клеточного) старения нервных клеток. Но параллельно был разгадан механизм, которым задерживается их деление. В этом механизме существенным элементом оказалось блокирование синтеза холестерина.

Давно было известно, что зрелые нервные клетки не

только не делятся, но и не синтезируют холестерин (и соответственно не превращаются в раковые клетки). Систему синтеза холестерина научились деблокировать, и при этом в нервных клетках гипоталамуса возобновлялась способность к делению. Это новшество оказалось вполне применимым именно к определенным гипоталамическим клеткам, деятельность которых связана не с передачей нервного сигнала, а с выработкой гипоталамических гормонов-регуляторов (так называемых рилизинг-гормонов).

Еще в первом периоде стало известно, что эти гипоталамические клетки повреждаются прежде всего теми гормонами периферических эндокринных желез, которыми осуществляется сигнал в механизме обратной связи (см. гл. 11). Например, повреждение половыми гормонами клеток аркуатного ядра гипоталамуса играет существенную роль в изменениях, обеспечивающих возрастное включение (и выключение) репродуктивной функции. Теперь эти клетки могли восстанавливаться в процессе своего деления*. Так преодолевались явления клеточного (метаболического) старения и одновременно сохранялся механизм гипоталамического регулирования.

Второй комплекс мер преодоления местных проявлений старения был связан с решением ряда технико-биологических проблем. Уже в первом из рассматриваемых периодов получило развитие биопротезирование, в частности, была доказана возможность использования в человеческом организме искусственного сердца. В дальнейшем биопротезы получили широкое применение, и индивидуальные ЭВМ, в которых, помимо другой информации, имелся специальный блок, записывающий всю информацию, получаемую данным индивидуумом, являлись, по существу, электронной копией (и хранителем знаний) самого индивидуума. Практиковалось даже пополнение этой информации из других блоков центральной ЭВМ, но для того, чтобы не утрачивалась индивидуальность личности, пополнение допускалось лишь в той степени, которая могла быть ассимилирована собственным мозгом. При развитии случайных заболеваний мозга, например травматических, имеющиеся уст-

* Автор выражает благодарность С. Ю. Ревскому — научному сотруднику лаборатории эндокринологии за теоретическое рассмотрение принципиальной возможности подобного явления.

ройство обеспечивало сохранение всего того, что было накоплено за предшествующую жизнь *.

Другое направление в биопротезировании основывалось на принципе клонирования индивидуальных клеток для воспроизведения при необходимости соответствующих органов. После оплодотворения яйцеклетки и ее первого деления из каждой клетки, если расстояние между ними по каким-то причинам увеличится, развивается отдельный, но идентичный другому организм. Так, в частности, происходит зарождение однойцевых близнецов. Но потенциально в каждой соматической клетке хранится, хотя и в заблокированном состоянии, генетическая информация, необходимая для воспроизведения целого организма. Уже в первом из рассматриваемых периодов таким путем из отдельных соматических клеток были воспроизведены относительно сложные организмы некоторых видов. Проблема заключалась лишь в том, чтобы обеспечивалось воспроизведение в искусственной среде отдельных органов, необходимых для замены поврежденных, но не воспроизводились сразу все органы, так как здесь нельзя было уже провести границы между появлением близнеца, идентичного его «вегетативному прародителю», и биотехнологией выращивания запасных органов **.

Здесь невозможно описать даже в самых общих чер-

* Ожоги и травмы, особенно связанные с очень высокими скоростями движения, разумеется, не только сохранились, но и возросли, хотя и в первом периоде они у лиц молодого возраста уже являлись главной причиной смерти. Естественно, однако, что улучшились методы лечения повреждений. В частности, стали широко применяться синтетические онкофакторы, которые могут стимулировать опухолеподобное (быстрое) деление клеток, не превращая между тем их в раковые, так как действуют эти факторы не внутри, а снаружи клетки через специальные рецепторы, расположенные на клеточной мембране (гл. 10).

** Как известно, в принципе данный метод может использоваться для искусственного получения практически неограниченного числа «вегетативных» индивидуумов, аналогичных исходному. Такая идея многим кажется заманчивой, например, с целью «воспроизведения» сразу 100 одаренных математиков (от математика) или футболистов (от футболиста). Но жизнь показывает, что для прогресса в любой области лучше иметь 1000 в разной степени одаренных людей, чем одаренных гениально, но одинаково. В последнем случае возрастает не только число выдающихся открытий, но и однотипных ошибок или заблуждений. Так, например, великий Ньютон не предполагал наличия за спектром видимого света его продолжения. Так что предпочтительнее, чтобы у великих людей и ошибки были разные.

тах все то, что имело отношение к развитию интегральной медицины. Поэтому мы кратко проследили, как развивались исследования в отношении каждой из четырех моделей медицины. Теперь расскажем, что происходило с главными болезнями человека.

Естественно, что все они вначале второго периода стали проявляться все в более и более позднем возрасте, а затем часть из них перестала играть существенную роль в жизни человека, поскольку интенсивность развития главных болезней прежде всего определяется интенсивностью старения, а именно это явление протекало в очень замедленном темпе.

Без решения рассматриваемых в этой главе проблем нельзя и мечтать о создании потенциально бессмертного организма, хотя к такого рода прогнозированию имеют склонность многие ученые. Ссылки этих ученых на то, что нет фундаментальных законов Природы, которые запрещали бы создание потенциально бессмертных организмов, и на то, что «атомы не стареют», здесь несостоятельны, ибо уже сложные белковые молекулы подвержены старению (например, вследствие тепловых воздействий). Поэтому сближения средней и максимальной продолжительности жизни человека можно было бы достичь за счет противодействия генетическим и экологическим механизмам старения, а расширения видовых лимитов жизни — за счет воздействия на механизм онтогенетической и аккумуляционной моделям. С этой точки зрения должны испытываться не отдельные влияния, имеющие целью доказать достоверность той или иной концепции, например диета, а комбинированные воздействия, учитывающие четыре главных механизма развития, старения и болезней, сцепленных со старением.

Первым исчезло ожирение. Но т. к. оно в течение сотен и сотен лет было болезнью болезней (если смерть от внешних причин не обрывала жизнь в молодом возрасте), то замедлилось развитие предиабета и сахарного диабета тучных, метаболической иммунодепрессии, обменных аутоиммунных нарушений, атеросклероза, а также канкрофилии. Именно поэтому столь резко возросли средняя и максимальная продолжительность жизни человека (см. выше). Климакс тоже как бы перестал существовать, ибо репродуктивный период длился долго и, главное, его можно было искусственно продлевать, хотя рождаемость строго контролировалась. Что каса-

ется климактерического невроза, то он надежно предотвращался лекарствами, также как и психическая депрессия, гипердаптоз и возрастная гипертоническая болезнь. Оставалась проблема рака (и частично атеросклероза), но не в том виде, как она существовала в первом периоде.

То, что рак как биологическая проблема (так же как и атеросклероз) оставался в новом периоде, нет ничего необычного: случайные процессы (в данном случае — случайные повреждения генетического аппарата или внедрение в него онкогенных вирусов) не могут (как вероятностные события) быть полностью предупреждены и тем более устранены. Иными словами, всегда сохраняется возможность зарождения раковой клетки или повреждения стенки артерии и мутации в гладкомышечных ее клетках, ведущих к образованию атеросклеротической бляшки. Вместе с тем во всех разделах онкологии появлялись все более существенные изменения к лучшему, т. к. предотвращалось развитие опухолевого очага из единичных раковых клеток.

Прежде всего диагностика перестала основываться лишь на таких недостаточно чувствительных методах, как осмотр, тепловидение, компьютерная томография, радиоизотопное накопление и т. д. Все подобного рода методы могут обнаружить опухоль, когда ее масса уже достаточно велика (более 1 млрд. опухолевых клеток). Взамен пришла маркерная диагностика, основанная на определении специальных веществ (обычно онкофакторов, см. гл. 10), выделяемых опухолью. Для их обнаружения как специфических белков использовались методы, чувствительность которых составляла 10^{-15} грамма. Исходя из расчета, основанного на определении маркера для трофобластической болезни — хорионического гонадотропина (гормона, который выделяется в максимально возможном для опухолевой клетки количестве), легко подсчитать, что каждая клетка выделяет $1/10\,000$ — $1/100\,000$ единицы этого гормона в сутки. Таким образом, необходимо наличие от 10 000 до 100 000 опухолевых клеток (занимающих в объеме всего $0,05\text{ мм}^3$) для того, чтобы в литре крови находилось около 1 единицы гормона. И это предел для любого возможного маркера. В дальнейшем, однако, на один порядок чувствительность диагностических методов была улучшена за счет проведения радиоизотопных маркерных исследований в

глубоких подземных шахтах, в которых уменьшен радиационный фон*. Затем удалось увеличить чувствительность диагностических методов еще на один порядок за счет использования флюоресцирующих систем детекции.

Все это было необходимо сделать, учитывая, что естественная иммунная система человека способна нейтрализовать одновременно всего лишь 10 000 клеток. Вместе с тем в тех редких случаях, когда иммунологический барьер организма преодолевался и возникал рост опухолевого очага, надежной защитой являлись лекарства. Но если раньше для борьбы с опухолевыми клетками использовались препараты, которые или убивали эти клетки, или резко тормозили их деление (что облегчало условия для действия естественных защитных сил, и, в частности, действия так называемых специализированных клеток-убийц опухолевых клеток), то теперь выбор метода лечения определялся в зависимости от механизма самой злокачественной трансформации (см. гл. 10). В тех случаях, когда активация онкогена вызывалась сравнительно небольшими изменениями в хромосомном аппарате, например перемещением «покоящегося» онкогена в другой участок, где он подпадал под влияние активатора (промотора), трансформированные клетки удавалось вернуть в исходное состояние путем блокировки промотора. Иными словами, во многих случаях целью лечения являлось не уничтожение раковой клетки лекарствами, а возвращение ей нормальных свойств. Такого рода эксперименты в принципе уже были выполнены в первом периоде, когда была показана возможность нормализации опухолей эмбрионального происхождения. Интересно, что витамин А (и его производные, так называемые ретиноиды) играл в таком лечении злокачественной клетки важную роль.

Получила распространение и вирусотерапия. Как уже неоднократно упоминалось, многие онкогенные вирусы обладают способностью соединяться (интегрироваться) с геномом клетки, что и вызывает злокачественную трансформацию (гл. 10). Но это свойство вирусов удалось использовать в лечебных целях после того, как научились в необходимом направлении менять структуру ви-

* За выдвижение этой идеи автор выражает благодарность научному сотруднику лаборатории эндокринологии Ю. Ф. Боброву.

русов. При этом были созданы вирусы, лишенные раковых свойств, но обладающие способностью блокировать активность клеточных онкогенов или естественных опухолеродных вирусов. Некоторые «лечебные вирусы» вносили в клеточный набор генов дополнительные «гены иммунитета», что резко увеличивало противоопухолевую защиту. Были созданы и «дефектные» по онкогену вирусы, которые могли захватить онкогены из раковых клеток и с ними покинуть организм. Рак как заболевание перестал быть серьезной угрозой жизни.

Побежден был и атеросклероз, точнее, эту болезнь удалось сделать самой медленно текущей болезнью. По существу, механизм возникновения атеросклероза связан с механизмами всех четырех моделей развития болезней — экологической, генетической, онтогенетической и инволюционной (аккумуляционной). Но именно последняя модель, в соответствии с которой постепенно происходит накопление повреждений (и следствий этих повреждений), труднее всего поддавалась коррекции, ибо элемент повреждений неотделим от самой сущности физиологических и биохимических процессов (гл. 11). Поэтому к концу рассматриваемого нами второго периода начала обрисовываться картина инволюционных (аккумуляционных) болезней, обусловленных, в частности, накоплением шлаков и холестерина в неделящихся клетках. Когда шлаковая масса заполняла почти весь объем клеток, происходило как бы естественное угасание организма.

Но медицина уже стояла на пороге новых открытий... и новых грез.

Заканчивая книгу, вернемся к проблемам сегодняшним.

Медицина вступает в новую пору, которая характеризуется не только необычайно быстрым накоплением знаний и развитием техники, прежде всего биотехнологии, но и серьезными организационными преобразованиями. Последнее наиболее ярко видно на примере все более внедряющейся в наш быт диспансеризации населения. Но успех на этом пути невозможен без решения целого ряда проблем. Одна из наиболее серьезных — изменение привычных представлений людей о природе основных болезней человека.

Существующие сегодня взгляды сформировались под

влиянием успехов в борьбе с острыми инфекциями. В прошлом, когда специфических средств лечения не было, эти болезни довольно быстро заканчивались смертью или выздоровлением. Позже стало возможным предотвращать развитие многих инфекций с помощью таких мер, как вакцинация. Относительно быстрый эффект оказывают и современные средства лечения инфекций.

Основываясь на таком роде опыте, от медицины ожидают разработки кратковременных мер профилактики и главных неинфекционных болезней человека. Но профилактика этих болезней сходна с профилактикой инфекций лишь в пределах экологической модели происхождения болезней, да и в этом случае для их предотвращения необходимы не единовременные, а постоянные усилия. Так, в частности, такие факторы, как оптимальная диета, высокая физическая активность, «умение властвовать собой» и т. д., должны стать постоянными составляющими рационального образа жизни, если стремиться к существенному уменьшению бремени болезней.

Успехи медицины последнего столетия позволяют ряду ученых считать, что путем устранения экологических причин главных болезней можно будет постепенно довести среднюю продолжительность жизни людей до 85 лет. Этот вывод делают на основе анализа изменений в течение XX столетия так называемых кривых выживаемости. На оси абсцисс этих кривых откладывается возраст, а на оси ординат — процент живых лиц в каждом возрасте, причем счет начинается от 100% живых в исходном возрасте. В течение последнего столетия форма этого графика постепенно все более приближается к прямоугольной, а это означает, что в течение значительного периода жизни смертность относительно невелика, затем она начинает нарастать. Если имеющаяся тенденция к прямоугольной форме кривой выживания будет продолжаться, то именно к возрасту 85 лет число выживших лиц будет приближаться к значениям, не очень отличающимся от нулевых. Следовательно, большинство людей достигнет 85 лет. Причем, как предполагают, период жизни, занимаемый болезнями, значительно уменьшится, и за относительно короткий срок жизнь будет заканчиваться естественной смертью, а именно смертью от старости без болезней.

Несмотря на внешнюю логику и определенную привлекательность рисуемой картины, она и нереальна и неточна. В ней не учтено, что независимо от состояния экологический факторов онтогенетические и аккумуляционные механизмы формируют у каждого в процессе старения весь комплекс главных болезней.

Конечно, с устранением неблагоприятных экологических факторов скорость формирования болезней уменьшится. В значительной степени этому будет способствовать отказ от так называемых вредных, а точнее, пагубных привычек, к которым прежде всего относятся употребление алкоголя и курение. Все это даст выигрыш количества и качества прожитых лет.

Но «нить жизни» и в данной ситуации будет обрываться не внезапно от старости, а обычным течением хронических главных болезней. Действительно, теория онтогенетической модели показывает, что чем ближе средняя продолжительность жизни будет к видовой, тем выраженнее будет бремя болезней у тех, кто достиг 85 лет. Поэтому, если выдвигать задачу сохранения до 85 лет удовлетворительного состояния здоровья, то необходимо увеличить предел видовой продолжительности жизни и тем самым увеличить разрыв между средней и максимальной длительностью жизни. Такая своеобразная игра «в отставание и преследование» теоретически может быть продолжена и дальше, за барьер 85 лет, но для этого надо хорошо себе представлять, чем определяют-ся видовые лимиты жизни.

Если средняя продолжительность жизни определяется экологическими и частично генетическими факторами, то максимальная ее величина — онтогенетическими и аккумуляционными механизмами. Поэтому видовой предел жизни не является жестко фиксированной величиной. Он может изменяться в зависимости от эволюции этих механизмов. Как уже упоминалось, у человека значительное увеличение видовой продолжительности жизни, по всей видимости, произошло 200000 лет назад. Считают, что тогда за период 100 000 лет максимальная продолжительность жизни возросла примерно на 14 лет. Такое увеличение, вероятно, можно объяснить усовершенствованиями в генетических системах, контролирующими защиту от повреждений, которая определяет аккумуляционную модель старения и болезней. Но нельзя забывать, что эти, по Р. Катлеру, «антибиостарческие»

процессы защищают организм вообще, а не специально от старения. Иными словами, чем медленнее накапливаются повреждения и чем лучше они ремонтируются в молодом возрасте, тем выше будет и максимальная продолжительность жизни.

Однако совершенствование антибиостарческих процессов необходимо природе только до того уровня, который обеспечивает воспроизведение вида. Более совершенных защитных механизмов естественный отбор не создает. Поэтому решающим фактором в определении видовой продолжительности жизни является онтогенетический механизм, которым обеспечиваются условия, необходимые для воспроизведения вида. Но и онтогенетические механизмы строятся по генетической программе, контролирующей лишь развитие и воспроизведение. В этом смысле старение и главные болезни не запрограммированы, но, будучи побочным продуктом программы развития организма, они возникают с закономерностью, свойственной генетической программе.

Из всего этого следует обоснование важнейшего вывода: максимальная продолжительность жизни не является постоянной величиной, а значит, пределы видовой продолжительности жизни могут быть расширены за счет воздействия на онтогенетические механизмы.

В этом специальном случае увеличение средней продолжительности жизни не будет сопровождаться накоплением возрастных болезней, а только такой путь целесообразен и для отдельного человека, и для общества в целом.

По совершенно внешней аналогии может показаться, что рассуждение, основанное на статистических соображениях, приводит к такому же выводу. Эти соображения обычно излагаются так: всегда существует вероятность, что некий человек может преодолеть существующий рекорд долголетия. Из данной системы рассуждений делают заключение об отсутствии абсолютного предела продолжительности жизни. Однако на самом деле в каждом периоде эволюции животного мира такой предел существует, т. к. он реально определяется онтогенетическими и аккумуляционными механизмами данного периода эволюции. Кроме того, статистические соображения не способствуют выяснению механизмов явлений. Так, в частности, эти рассуждения еще недавно приводили к выводу о невозможности влияния на

возрастзависимые патологические процессы. Между тем оптимизация пищевого рациона увеличивает в эксперименте максимальную продолжительность жизни и уменьшает скорость возникновения болезней. Этот эффект может быть объяснен торможением онтогенетических механизмов, о чем можно судить по одновременному замедлению скорости полового созревания.

Таким образом, социальный и медицинский прогресс, постепенно преодолевая экологические причины болезней, создает взамен эпидемий инфекций прошлого эпидемию старения в настоящем. Причем в этом участвуют все четыре механизма формирования болезней, но главным образом — аккумуляционный и онтогенетический.

С этой точки зрения антибиостарческие процессы неправильно отождествлять с идеей адаптационно-регуляторных механизмов, выгодных организму и мобилизуемых в процессе старения ради сохранения жизнедеятельности. Эта идея вновь наделяет старение иллюзорными приспособительными (адаптивными) чертами, которых, как это рассматривалось выше, не существует. Конечно, психологически приятно считать, что нечто в организме все время борется со старением. Но в действительности, определенные компенсаторные механизмы включаются в ходе старения не потому, что они мобилизуются ради борьбы со старением, а в силу физиологического устройства организма, в котором каждое возрастное отклонение гомеостаза влечет за собою ответную компенсаторную реакцию, саму являющуюся отклонением гомеостаза, и т. д. В конечном итоге это создает болезни компенсации (если оценивать их по механизму формирования) или, иными словами, создает онтогенетический механизм прекращения индивидуального существования организма.

У живой природы, таким образом, нет необходимости в значительном продлении периода жизни за пределы, определяемые потребностями размножения. Это задача чисто человеческая, т. к. именно Человек Разумный как социальный вид приобрел дополнительные цели, лежащие за пределами потребности в самовоспроизведении. Новые цели требуют искусственных способов для их достижения. Причем пропаганда медицинских знаний является в этих усилиях обязательным этапом.

Эта пропаганда должна оказать влияние и на фор-

мирование доктрины диспансеризации, в которой ключевым положением должно стать понятие идеальной (или оптимальной) нормы. Сохранение существующих сейчас представлений, основанных на возрастной норме (для взрослых), — это неизбежное сохранение и главных возрастных болезней.

Но не меньшее значение пропаганда научных знаний имеет и для освобождения от ряда иллюзий, с которыми связаны различные проекты продления жизни. Здесь прогресс невозможен не только без новых научных данных (что понимают все), но и без модернизации научных теорий о причинах, определяющих величину средней и максимальной продолжительности жизни человека. Изложенные в книге данные, суждения, гипотезы и модели показывают, что в этом отношении мы все уже достаточно много знаем, чтобы понимать, в каких областях мы знаем недостаточно и с чего необходимо продолжить дальнейшее движение по пути к интегральной и эффективной медицине*.

* Научные основы рассматриваемых в этой книге проблем можно будет найти в готовящейся к изданию в издательстве «Медицина» в 1987 г. книге автора «Четыре модели медицины».

Оглавление

<i>Предисловие</i>	3
<i>Глава 1. Иерархия управления в организме:</i> роль гипоталамуса	14
<i>Глава 2. Стресс и болезни</i>	26
<i>Глава 3. Закон отклонения гомеостаза</i>	37
<i>Глава 4. Нормальная болезнь адаптационного гомеостата — гипердаптоз</i>	54
<i>Глава 5. Нормальная болезнь репродуктивной системы — климакс</i>	60
<i>Глава 6. Возрастные изменения в регуляции аппетита</i>	73
<i>Глава 7. Нормальная болезнь энергетического гомеостата — ожирение</i>	81
<i>Глава 8. Ожирение: болезнь болезней</i>	89
<i>Глава 9. Атеросклероз и метаболическая иммунодепрессия</i>	96
<i>Глава 10. Рак и канкрофилия</i>	109
<i>Глава 11. Самая универсальная болезнь — старение:</i> роль случайных и регулярных процессов	135
<i>Глава 12. Четыре модели развития болезней</i>	166
<i>Глава 13. Что есть норма, или Большие биологические часы и «Паспорт здоровья»</i>	177
<i>Глава 14. Возрастная норма и акселерация развития</i>	184
<i>Глава 15. Она и он: четыре и три стадии жизни</i>	190
<i>Глава 16. Лечить или не лечить? Как замедлить скорость старения</i>	196
<i>Глава 17. На пути к интегральной медицине</i>	214
<i>Эпilog</i>	239

Владимир Михайлович Дильман

БОЛЬШИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ

ВВЕДЕНИЕ В ИНТЕГРАЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ

Главный отраслевой редактор В. П. Демьянов. Редактор С. П. Столпник. Мл. редактор Н. А. Васильева. Худож. редактор М. А. Бабичева. Художник А. Е. Григорьев. Техн. редакторы С. А. Птицына, Н. В. Лбова. Корректор С. П. Мосейчук. ИБ № 7738.

Сдано в набор 15.01.86. Подписано к печати 23.06.86. А 02364. Формат бумаги 84×108^{1/32}. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 13,44. Усл. кр. отт. 13,76. Уч.-изд. л. 14,17. Тираж 150 000 экз. Заказ 6-111. Цена 50 коп. Издательство «Знание». 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 867 719.

Отпечатано с матриц ордена Ленина комбината печати издательства «Радянська Україна» на Киевской книжной фабрике, 252054, Киев-54, ул. Воровского, 24.



В.М. ДИЛЬМАН, СПЕЦИАЛИСТ В ОБЛАСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ, СВЫШЕ 30 ЛЕТ ИССЛЕДОВАВШИЙ ФЕНОМЕН СТАРЕНИЯ, ПРИШЕЛ К ВЫВОДУ: У ВЫСШИХ ОРГАНИЗМОВ, ВКЛЮЧАЯ ЧЕЛОВЕКА, СТАРЕНИЕ НЕ ЗАПРОГРАММИРОВАНО СПЕЦИАЛЬНО, А ЯВЛЯЕТСЯ ПРОДОЛЖЕНИЕМ МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ, ЕГО ПОБОЧНЫМ ПРОДУКТОМ. ТЕ ЖЕ САМЫЕ ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ ОБЕСПЕЧИВАЮТ РОСТ И РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА, ПРОДОЛЖАЮТ ДЕЙСТВОВАТЬ И ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ЭТОГО ПРОЦЕССА, ПРИВОДЯ ОРГАНИЗМ К УВЯДАНИЮ И РАЗРУШЕНИЮ. НО ТО, ЧТО ГЛАВНЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА И САМ МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ ПОСТРОЕНЫ КАК БЫ ПО ОПРЕДЕЛЕННОМУ ПЛАНУ, ПОЗВОЛЯЕТ ПОНЯТЬ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭТИХ ЯВЛЕНИЙ И ИССЛЕДОВАТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ И СРЕДСТВА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ.

В НОВОМ, ДОПОЛНЕННОМ И ЗНАЧИТЕЛЬНО ПЕРЕРАБОТАННОМ ИЗДАНИИ ОСОБЕННО ОТЧЕТЛИВО ВЫРАЖЕНЫ ИДЕИ ИНТЕГРАЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРЕДСТАВЛЕНИИ О ЧЕТЫРЕХ МОДЕЛЯХ ФОРМИРОВАНИЯ ГЛАВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И СТАРЕНИЯ, НА ПОНИМАНИИ ПРИРОДЫ КАК ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ

ЗНАНИЕ