



О.Г. Ишони́на

СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА – УНИВЕРСАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ИЛИ НЕИЗБЕЖНО ВОЗНИКАЮЩИЙ ПРОЦЕСС?

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра медицинской биологии и генетики*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: oks-ishonina@yandex.ru

В статье приведён литературный обзор изучения проблемы старения как процесса нормальных или физиологических, так и патологических возрастных изменений. Сегодня не существует единой точки зрения на процессы старения, но понятно, что в основе старения лежит внутренняя нестабильность биологических молекул. Некоторые авторы видят старение во взаимоотношениях с ассоциированными с возрастом болезнями. Другие авторы старение определяют как самую универсальную болезнь, и под нормальным старением понимают сумму и переплетение десяти главных болезней, порождаемых онтогенетическими и аккумуляционными механизмами. Понятно, что нет заболевания, которое было бы причиной смерти у всех старых индивидов, но различают заболевания, связанные со старением, и заболевания, связанные с возрастом.

Ключевые слова: нормальное (физиологическое) старение, патологическое старение, болезни, ассоциированные с возрастом.

O.G.Ishonina

ORGANISM AGEING – UNIVERSAL ILLNESS OR INEVITABLY ARISING PROCESS?

*Rostov State Medical University,
Medical Biology and Genetics Department*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: oks-ishonina@yandex.ru

The paper presents a literature review study of aging as a process of normal or physiological and pathological age-related changes. Today there is no single perspective on the aging process, but it is clear that the basis of aging is the internal instability of biological molecules. Some authors see the relationship with aging-associated disease age. Other authors define aging as the most universal disease, and under normal aging understand the amount and intertwining of the top ten diseases generated by ontogenetic and accumulation mechanisms. It is clear that there is no disease that would have been the cause of death for all older individuals, but also distinguish the disease associated with aging (aging-dependent), and diseases associated with age (age-dependent).

Keywords: normal (physiological) aging, pathological aging, disease associated with aging.

На сегодняшний день в литературе используется 2 термина для описания процесса старения – «aging» («старение, взросление») и «senescence» («физиологическое старение»). «Aging» применяют для описания возрастных изменений, не все из которых являются неблагоприятными, а «senescence» – наоборот, для описания возрастных изменений в организме, которые неблагоприятно влияют на физиологические процессы в нём. Под термином «aging» рассматривается физиологическое, нормальное старение, а под термином «senescence» – патологическое старение [1]. Старение организма можно связать с четырьмя основными критериями: возрастные физиологические изменения; заболевания, ассоциированные со старением; стиль и образ жизни; экологическая и социальная среда [2].

Старение и болезнь не синонимы. Существует процесс старения и этиология болезней. Взаимоотношения

между ними важны, но не неизбежны [3]. Проводить различие между болезнью и нормальным старением – то же самое, что пытаться отделить неопределённое от неопределяемого [4].

История изучения проблемы старения уводит нас во времена Аристотеля и Цицерона. Известна роль Р.Коха и Л.Пастера в изучении микроорганизмов, их роли в развитии некоторых заболеваний, сходных с таковыми у человека. Известна работа Н.Н.Аничкова, который показал, что животные, получающие высокожировую диету, имели сосудистые поражения, сходные с таковыми у человека, которые впоследствии получили название «атеросклероз» [5].

Понятно, что не существует единой молекулярной или клеточной причины старения. Поэтому многие авторы признают трудности в определении этого термина и дают менее строгое определение биологического



старения, которое сводится к несостоятельности гомеостатических систем, приводящее к увеличению риска смертности [6,7].

Многие авторы дают определения старения во взаимоотношениях с ассоциированными с возрастом болезнями. Например, И.И. Мечников понимал под старостью те заболевания, которые развиваются в этот период. Он писал: «Старость наша есть болезнь, которую надо лечить как всякую другую» [8]. Представление о старости как о болезни открывает двери неправильному пониманию сущности жизни как закономерного вида движения материи. Болезни старости не следует путать с физиологическим процессом старения [9]. Старение — неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии» [10]. При этом процессе снижается надежность механизмов саморегуляции, и ограничение приспособительных возможностей стареющего организма становятся основой развития заболеваний.

В основе старения лежит внутренняя нестабильность биологических молекул, которая является фундаментальной причиной молекулярных нарушений [11]. Реальные условия жизни всегда изменчивы. Всевозможные колебания в окружающей среде могут нарушить равновесие разрушения и обновления. Организм реагирует изменением функций, направленных на уравнивание разрушения и обновления [12]. Например, при нехватке кислорода — гиперфункция системы дыхания, кровообращения; внедрение болезнетворных микроорганизмов — иммунный ответ и так далее. Но в организме число структур, которые будут обеспечивать эту адаптацию, ограничено, следовательно, обновление перестанет уравнивать разрушение. Однако некоторые авторы считают, что запрограммированная гибель организмов в общем выгодна для популяции, так как препятствует перенаселению, удаление из популяции недостаточно полноценных особей — условие для естественного отбора [13]. В.М. Дильман старение определял как самую универсальную болезнь и считал, что «невозможно провести разграничительную линию между старением и нормальными болезнями, сцепленными со старением, так как программа развития непосредственно без стабилизации трансформируется в механизм старения, ведущий в конечном итоге к прекращению существования индивида» [14]. Под нормальным старением он понимал сумму и переплетение десяти главных болезней, порождаемых онтогенетическими и аккумуляционными механизмами. К главным (нормальным) болезням он относил климакс, гипердаптоз, ожирение, предиабет, атеросклероз, метаболическую иммунодепрессию, гипертоническую болезнь, психическую депрессию и канкрофилию как условия для возникновения рака.

При изучении цитомединов было определено, что старение — это эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения экспрессии и структуры генов, следствием которого является нарушение синтеза регуляторных тканеспецифических пептидов в различных органах и тканях, вызывающее их структурно-функциональные изменения и развитие заболеваний [15]. Б. Стрелером выделено 5 критериев для

отличия биологического старения от старения, связанного с возрастными болезнями [16]. Но два из этих критериев заслуживают особого внимания — это критерии эндогенности и универсальности. Они могут служить основой для разграничения биологического старения и ассоциированных с возрастом заболеваний [17].

В живой природе есть виды, у которых практически отсутствуют видимые признаки старения, и они сохраняют репродуктивную способность в течение всей жизни [1, 18], а биологическое старение универсально для всех млекопитающих. Нет заболевания, которое было бы причиной смерти у всех без исключения старых индивидов. Однако, заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (сахарный диабет), сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, рак и деменция, взятые вместе, могут претендовать на универсальность.

Вот уже более 40 лет Балтиморский лонгитудинальный проект по старению (Baltimore Longitudinal Study on Aging, BCLA) Национального института старения США проводит исследования многих параметров у отобранных здоровых лиц с попыткой решить вопрос о разделении нормального и патологического старения [19,20]. В результате этих исследований выяснилось, что скачкообразные изменения измеряемых показателей присущи развитию патологии, ассоциируемой с возрастом, в то время как большинство показателей изменялось с возрастом постепенно.

Существуют признаки нормального физиологического старения [2]. Это: уменьшение мышечной массы, увеличение доли жира в организме, повышение чувствительности к глюкозе, снижение чувствительности рецепторов, уменьшение плотности костей и т.д. Практически нельзя оценить «степень старения» отдельного индивидуума, основываясь на измерении нескольких биохимических, физиологических или физических показателей. В пользу этого говорит высокая вариабельность показателей от индивидуума к индивидууму. Общим между болезнью и старением является то, что оба эти процесса ведут к снижению жизнеспособности организма [12].

Старение — неизбежный процесс при любых условиях жизнедеятельности, прогрессирующий с увеличением возраста. Проявления болезни и старения многообразны и определяются локализацией, характером и степенью изменений, происходящих в организме в каждом конкретном случае. Эти изменения, естественно, ведут к нарушению приспособительных механизмов, что неизбежно приводит к развитию болезней. Чтобы решить задачу разграничения возрастных и патологических изменений, необходимо проанализировать не только сами нарушения, но и механизмы, по которым они развиваются. При старении снижаются адаптационные возможности организма и экзогенные, и эндогенные раздражители вызывают на этом фоне стресс-синдром, который оказывает неоднозначное влияние на темп возрастных изменений, продолжительность жизни. При стресс-возраст-синдроме наблюдаются нейрогуморальные сдвиги, которые способствуют развитию возрастной патологии, в частности сахарного диабета. По биологическим эффектам стресс-возраст-синдром может обладать адаптивным и дезадаптивным механизмами, поэтому их необходимо разграничивать друг от друга. Повышение или понижение концентрации отдельных компонентов может иметь неодинаковое значение для организма. Гор-



мональный сдвиг может влиять на один метаболический путь, способствуя адаптации организма, а на другой метаболический путь – способствуя дезадаптации организма [21]. Таким образом, различают заболевания, связанные со старением (aging-dependent), и заболевания, связанные с возрастом (age-dependent) [22]. Существуют заболевания генетически детерминированные (например, болезнь Гентингтона), они являются возрастзависимыми, так как проявляются в предсказуемом возрасте и определенно не могут быть названы нормальным старением. Но возрастные изменения, связанные с нормальным старением, могут играть существенную роль в развитии той или иной патологии.

Поэтому весьма важно различать возрастные изменения: не являющиеся патологией (например, поседение волос); изменения, которые могут способствовать развитию одного или нескольких патологических процессов (например, накопление оксидативных повреждений); изменения, которые могут вызывать патологические процессы (например, образование амилоидных бляшек в мозге как фактор риска болезни Альцгеймера) или быть их показателем.

Многие проблемы современной геронтологии и гериатрии возникают из-за отсутствия точного понимания различий между тремя феноменами, определяющими продолжительность жизни – собственно старением, ассоциированными с возрастными болезнями, и факторами, определяющими долголетие [11]. В отличие от любой болезни возрастные изменения: а) наблюдаются у всех многоклеточных организмов, которые ко времени полового созревания достигают вполне определенного размера; б) наблюдаются у всех видов животных; в) наблюдаются у всех представителей вида только после возраста полового созревания; г) наблюдаются у всех животных, изъятых из дикой природы и защищенных человеком, даже если у этого вида не было старения в течение тысяч и даже миллионов лет до этого; д) наблюдаются у всех как одушевленных, так и неодушевленных объектов; е) имеют универсальную молекулярную этиологию, а именно термодинамическую нестабильность.

В настоящее время проводятся эксперименты по увеличению продолжительности жизни, которые могут помочь объяснить связь старения и ассоциированных с возрастом болезней [5]. Выделяются главным образом три основных направления: 1) гормональная заместительная терапия (гипофизарный гормон роста, тестостерон и т.д.); 2) идентификация генетических и фенотипических характеристик столетних жителей [23, 24, 25]; 3) увеличение продолжительности жизни у грызунов и приматов [26, 27].

Так же в исследованиях большая роль в продолжительности жизни принадлежит питанию. Уже доказано, что ограничение калорийности пищи приводит к снижению уровня триглицеридов, мелатонина, окислительных повреждений, повышению толерантности к глюкозе и т.д. [26, 27, 28]. Л.Хейфлик различает процесс старения и процессы, сопутствующие долголетию [11]. Считается, что ограничение долголетия не является случайным процессом. Этот процесс обеспечен избытком или резервом физиологических способностей, которые достигаются к моменту полового созревания, что, с помощью естественного отбора, привело к увеличению гарантии дожития до старости. Таким образом, детерминанты

долголетия случайны при достижении репродуктивной зрелости и непрямым образом определяются геномом.

Среди трех аспектов завершения жизни человека только один успешно подвергается воздействию, которое увеличивает ожидаемую продолжительность жизни. Этот аспект заключается в устранении, замедлении или излечении болезней. Однако никто сегодня не может сказать, как повлиять на старение или факторы, определяющие долголетие. Единственный способ увеличения продолжительности жизни – это устранение, замедление или излечение болезней. С 2000 г. в группу лиц старших возрастов входят лица послевоенного поколения. К 2016 г. доля этого поколения увеличится на 4,3 млн человек. Перевес пожилого населения над детьми и подростками увеличится в 1,6 раза [29]. Люди не станут бессмертными, потому что неуклонный процесс утраты физиологических возможностей (отличительная черта старения) будет вызывать больше смертей, и потребуются новые критерии для обозначения специфических повреждений органов, т.е. смерть будет результатом снижения или полной утраты функции жизненно важных органов [11].

Нельзя тешиться мыслью, что процесс старения можно остановить, например, принимая геропротекторы или с помощью хирургического вмешательства, потому что по данным последних исследований в области молекулярной биологии установлено, что гены, участвующие в старении, не вызывают остановки или обратимости экспрессии молекулярных нарушений, свойственных старению. Ни в одном из этих исследований на беспозвоночных не показано, что манипуляциями на генах можно замедлить, остановить или сделать обратимыми распознаваемые биомаркеры старения. Геном необходим для управления биологическим развитием и поддержанием, но необязательно вызывает старение животного. Все экспериментальные и теоретические работы направлены на то, чтобы ответить на один вопрос: «Почему старые клетки более подвержены патологическим изменениям, чем молодые?», так как главнейшим фактором риска для основных причин смерти является старческий возраст.

В апреле 2002 года в Мадриде состоялась Вторая Всемирная ассамблея ООН по проблемам старения: «Программа ООН по исследованиям старения в XXI столетии» [30]. Были определены биомедицинские приоритеты в реализации здорового старения, в частности: изучение взаимосвязей между генетическими и биологическими маркерами, средой и поведением; разработка стратегии профилактики и эффективного лечения различных болезней, свойственных престарелым (в частности, старейшим из старых) в разных географических и социально-экономических условиях, при разных видах профессиональной деятельности; идентификация биомаркеров старения человека.

В июле 2009 года во Дворце конгрессов в Париже при небывалом количестве участников — около 6000 делегатов из 82 стран мира – состоялся XIX Всемирный геронтологический конгресс (19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics). В итоге этой конференции была выделена тенденция к обобщению и систематизации накопленных биogerонтологами данных с привлечением информационных технологий, методов протеомики, геномики, эволюционной и сравнительной биологии [31].



Нельзя не согласиться с мнением, что геронтология должна стать центральной дисциплиной в клинической медицине, поскольку чем лучше мы будем понимать причины старения и ассоциированной с возрастом патологии, тем надежнее будут меры предупреждения пре-

ждевременного старения и болезней пожилого возраста [32]. И будет меньше оснований для дискуссий типа «Будет ли удвоение продолжительности жизни позитивным или негативным для нас как индивидуумов и для общества в целом?» [33].

ЛИТЕРАТУРА

1. Finch C.E. Longevity, Senescence, and the Genome. - Chicago: Univ. Chicago Press, 1990.
2. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение //Клиническая геронтология. - № 12. - 2005. - С.16-22.
3. Shock N. W. Physiological aspects of aging in man // Ann. Rev. Physiol. - 1961. - V. 23. - P. 97 - 122.
4. Evans J.G. In: Research and the Aging Population. Evered D., Whalen J., eds. - Chichester: Wiley, 1988. - P.38-57.
5. Blumenthal H. T. The autopsy in gerontological research: a retrospective // J. Gerontol.Biol. Sci. - 2003. - Vol. 58 A. - P. 138—145.
6. Adelman R.C. In: Second Conference on the Epidemiology of Aging. Haynes S.G., Feinleib M., eds. - Washington, DC: National Institute of Health. 1980, pp. 9-13. NIH Publication 80-969.
7. Gerhard G. S., Cristofalo V. J. The limits of biogerontology / The Biology of Aging / Eds R. L. Sprott, H. R. Warner, T. F. Williams. N. Y.: Springer, 1993. P. 107—118.
8. Мечников И.И. Этюды оптимизма. - М.: Наука. 1988.
9. Горев Н.Н., Фролькис В.В., Фудель-Осипова С.И. В кн.: Механизмы старения /Под ред. Д.Ф. Чеботарева и др. - Киев: Гос. мед. изд-во УССР, 1963. - С.5-18.
10. Фролькис В.В. Старение и старость. В кн.: Биология старения. - Л.: Наука, 1982. - С.5-23.
11. Hayflick L. The not so close relationship between biological aging and age associated pathologies in humans // J. Gerontol. Biol. Sci. - 2004. - Vol. 59A. — P. 547—550.
12. А.К.Терман. Сущность и взаимосвязь понятий «жизнь», «болезнь», «старение» //Физиологический журнал. - 1991. - Т. 37, № 3. - С.119-127.
13. Ludwig F.C., Smoke M.E. The measurement of biological age // Exp.Aging Res. - 1980. - 6, N 6. - P.497-522.
14. Дильман В.М. Четыре модели медицины. - М.: Медицина. 1987.
15. Хавинсон В.Х. Механизмы геропротекторного действия пептидов /В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов, В.В. Малинин // Бюлл. экспер. биол. и мед.- 2002.- Т.133, №1.- С. 4-10.
16. Стрелер Б. Время, клетки, старение. - М.: ИЛ, 1966.
17. Blumenthal H. T. The autopsy in gerontological research: a retrospective // J. Gerontol. Biol. Sci. - 2003. - Vol. 58 A. - P. 138—145.
18. Finch C. E. Variations in senescence and longevity including the possibility of negligible senescence // J. Gerontol. Biol. Sci. - 1998. - Vol. 53A. - P. B235—B230.
19. Butler R.N., Warner H.R., Williams T.F. et al. // Aging Clin. Exp. Res. - 2004. - Vol. 16. - P. 104-111.
20. The Aging Factor in Health and Disease. Workshop Report. - N.Y.: International Longevity Center, USA, Ltd., 1999.
21. Фролькис В.В. Стресс-возраст синдром //Физиологический журнал. - 1991. - Т.37, №3. - С.3-11.
22. Brody J.A., Schneider E.L. Diseases and disorders of aging: an hypothesis // J. Chronic Dis. 1986. - Vol. 39. - P.871-876.
23. Franceschi C. Monti D., Sansoni P. et al. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians//Immunol. Today. - 1995. - Vol. 16. - P. 12-16.
24. Franceschi C., Motta L., Valensin S. et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians // Aging Clin. Exp. Res.2000a. Vol.12 - .P.77-84.
25. Olshansky S. J., Hayflick L., Perls T. T. Anti-aging medicine: the hype and the reality — Part I // J. Gerontol. ... Sci. - 2001. - Vol. 56A. - P. M67—M69.
26. Roth G.S., Ingram D.K., Cutler R.G., Lane M.A. /Biological effects of caloric restriction in primates // Успехи геронтол. - 1999.- Т.3.- С.116-120.
27. Weindruch R., Sohal R.S. Caloric intake and aging // The New Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 986-994.
28. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. - СПб.: Наука, 2003.
29. Н.Я. Шабашова, О.Т. Дятченко, Р.Ш. Бахтияров, В.М. Мерабишвили. Демографические, социальные и медицинские проблемы старения населения //Вопросы онкологии. - 2001. - Т.47, №5. - С. 523-535.
30. Andrews G.R., Sidorenko A., Andrianova L.F, Anisimov V.n. et al. the United nation Research Agenda on Ageing for the 21st century // Успехи геронтол. - 2001. - Т. 7. - С. 7—25.
31. XIX Всемирный геронтологический конгресс, 5-9 июля 2009, Париж, Франция. Вестник геронтологического общества РАН. Информационный бюллетень № 8-9 (131-132), июль-август 2009. - С.1-4.
32. Holliday R. The close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans //J. Gerontol. Biol. Sci. - 2004. - Vol. 59A. - P. 543—546.
33. Stock G., Callahan D. Point-counterpoint: Would doubling the human life span be a net positive or negative for us either as individuals or as a society? //J. Gerontol. Biol. Sci. - 2004. - Vol. 59A. - P. 554—559..

ПОСТУПИЛА: 18.02.2010