

# Против Полина Лосева часовой стрелки

Что такое старение  
и как с ним  
бороться



С Е Р И Я  
**PRIMUS**



Книжные проекты  
Дмитрия Зими́на



ЭВОЛЮЦИЯ



АЛЬПИНА НОН-ФИКШН



Вы смогли скачать эту книгу бесплатно на законных основаниях благодаря проекту **«Дигитека»**. [Дигитека](#) — это цифровая коллекция лучших научно-популярных книг по самым важным темам — о том, как устроены мы сами и окружающий нас мир. Дигитека создается командой научно-просветительской программы [«Всенаука»](#). Чтобы сделать умные книги доступными для всех и при этом достойно вознаградить авторов и издателей, «Всенаука» организовала всенародный сбор средств.

Мы от всего сердца благодарим всех, кто помог освободить лучшие научно-популярные книги из оков рынка! Наша особая благодарность — тем, кто сделал самые значительные пожертвования (имена указаны в порядке поступления вкладов):

Дмитрий Зимин  
Зинаида Стаина  
Алексей Сейкин  
Николай Кочкин  
Роман Гольд  
Максим Кузьмич  
Арсений Лозбень  
Михаил Бурцев  
Ислам Курсаев  
Артем Шевченко  
Евгений Шевелев  
Александр Анисимов  
Андрей Савченко  
Олег Загорулько  
Роман Мойсеев  
Евдоким Шевелев

Мы также от имени всех читателей благодарим за финансовую и организационную помощь:

Российскую государственную библиотеку  
Компанию «Яндекс»  
Фонд поддержки культурных и образовательных проектов «Русский глобус».

*Этот экземпляр книги предназначен только для вашего личного использования. Его распространение, в том числе для извлечения коммерческой выгоды, не допускается.*



С Е Р И Я  
**PRIMUS**

.....

Полина  
Лосева

# ПРОТИВ ЧАСОВОЙ СТРЕЛКИ

Что такое старение  
и как с ним бороться

---



АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

МОСКВА 2020



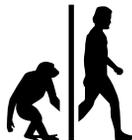
# С Е Р И Я PRIMUS

---

Серию PRIMUS  
составят дебютные просветительские  
книги ученых и научных журналистов.  
Серия появилась благодаря совместной  
инициативе “Книжных проектов Дмитрия Зимина”  
и фонда “Эволюция” и издается при их поддержке.  
Это межиздательский проект:  
книги серии будут выходить в разных издательствах,  
но в едином оформлении.  
На данный момент в проекте участвуют  
два издательства, наиболее активно  
выпускающих научно-популярную литературу:  
CORPUS и АЛЬПИНА НОН-ФИКШН.



Книжные проекты  
Дмитрия Зимина



ЭВОЛЮЦИЯ

УДК 1(091)"05/..."  
ББК 87.3(0)  
Л73

Научный редактор Сергей Ястребов  
Редактор Валентина Бологова  
Иллюстрации Олега Добровольского  
Художественное оформление и макет Андрея Бондаренко

**Лосева П.**

Л73 Против часовой стрелки: Что такое старение и как с ним бороться / Полина Лосева. – М.: Альпина нон-фикшн, 2020. – 470 с. – (Серия PRIMUS).

ISBN 978-5-00139-143-2

Ученые ищут лекарство от старости уже не первую сотню лет, но до сих пор, кажется, ничего не нашли. Значит ли это, что его не существует? Или, может быть, они просто не там ищут? В своей книге биолог и научный журналист Полина Лосева выступает в роли адвоката современной науки о старении и рассказывает о том, чем сегодня занимаются геронтологи и как правильно интерпретировать полученные ими результаты. Кто виноват в том, что мы стареем? Что может стать нашей защитой от старости: теломераза или антиоксиданты, гормоны или диеты? Биологи пока не пришли к единому ответу на эти вопросы, и читателю, если он решится перейти от размышлений к действиям, предстоит сделать собственный выбор. Эта книга станет путеводителем по современным теориям старения не только для биологов, но и для всех, кому интересно, как помочь своему телу вести неравную борьбу со временем.

УДК 1(091)"05/..."  
ББК 87.3(0)

*Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети интернет и в корпоративных сетях, а также запись в память ЭВМ для частного или публичного использования, без письменного разрешения владельца авторских прав. По вопросу организации доступа к электронной библиотеке издательства обращайтесь по адресу [tuilib@alпина.ru](mailto:tuilib@alпина.ru)*

ISBN 978-5-91671-585-9  
(Серия PRIMUS)  
ISBN 978-5-00139-143-2

© Лосева П., 2020  
© Бондаренко А., художественное оформление, макет, 2020  
© ООО "Альпина нон-фикшн", 2020

# СОДЕРЖАНИЕ

---

Введение .....	11
<b>ЧАСТЬ I ДОРОГА К БЕССМЕРТИЮ .....</b>	<b>17</b>
1. В поисках определения: кто стар на самом деле	19
2. Старение в числах: о чем говорят графики .....	31
3. Фантастические твари: можем ли мы так же .....	51
4. Человек подопытный: как искать таблетку от старости .....	75
5. Дорога в обход: можно ли ускорить науку .....	99
<b>ЧАСТЬ II ПОРТРЕТ ВРАГА .....</b>	<b>111</b>
1. Молекулы: мусорная катастрофа .....	115
2. Клетки: между жизнью и смертью .....	141
3. Ткани: борьба кланов .....	159

4. Микробы: революция в кишечнике . . . . .	179
5. Иммуитет: война с самим собой . . . . .	195
6. Гормоны: ставка на безопасность . . . . .	213
7. Кровь: переливание молодости . . . . .	227
8. Возрастные заболевания: бег по кругу . . . . .	237
9. Биологический возраст: старение здесь и сейчас . . . . .	261
<b>ЧАСТЬ III Я ОБВИНЯЮ . . . . .</b>	<b>281</b>
1. Виноват стресс: старение как изнашивание . . .	287
2. Виноват рак: старение как защита . . . . .	311
3. Виноваты гены: старение как программа . . . . .	341
4. Виновата молодость: старение как побочный эффект . . . . .	363
Заключение . . . . .	397
Благодарности . . . . .	407
Примечания . . . . .	409
Предметно-именной указатель . . . . .	465

*Моим родителям,  
которые научили меня  
рассказывать истории*

.....



## **ВВЕДЕНИЕ .....**

### **Про пессимистов и оптимистов .....**

Сможем ли мы победить старение? Неизвестно. На этом можно было бы и закончить эту книгу, но я все-таки попробую рассказать подробнее.

Когда журналист вроде меня приходит к ученому-геронтологу с таким вопросом, то неизменно застает его врасплох. Как на такой вопрос ни ответить, все равно выйдет плохо. Если ученый скажет “да”, то ему потом придется долго объяснять, почему мы еще не достигли бессмертия, раз у него уже есть ответ. Если он скажет “нет”, то не только понизит свои шансы на следующие интервью (увы, многие любят науку на грани фантастики), но и вызовет новые вопросы: например, зачем он занимается проблемой старения, если сделать все равно ничего нельзя.

Говоря о старении и вечной молодости, мне, конечно, очень хочется разделить всех ученых на оптимистов и пессимистов, потому что из этого можно было бы выстроить простой и красивый сюжет. Но, увы, сколько я за ними не наблюдала, геронтологи не делятся на тех, кто пророчит нам верную победу или горькое поражение. Они, скорее, делятся на тех, кто делает вид, что знает ответ, и тех, кто предпочитает молчать.

Ко вторым относится подавляющее большинство ученых, которых я видела, слышала и читала. Вне зависимости от того,

какой теории они придерживаются, они как будто уворачиваются от прямого вопроса о бессмертии и не дают четких ответов. Некоторые из них честно признаются: мы пока ничего сказать не можем. Другие уверяют: все обязательно случится — когда-нибудь.

Те же, кто решительно заявляет о том, что нашел окончательный ответ, не выглядят убедительно. Я видела ученых, которые заявляли с кафедры, что бессмертие невозможно, а затем их за той же самой кафедрой сменяли другие — и, загадочно улыбаясь, говорили, что достижение бессмертия — дело ближайших десятилетий. Однако со стороны и то и другое кажется лишь дешевым способом привлечь внимание. Если кто-то уверяет, что у него есть решение проблемы вечной жизни, — он, скорее всего, либо мечтатель, либо шарлатан, либо пытается скрыть, что не получил серьезных научных результатов.

Поэтому и сам вопрос о том, будем ли мы жить вечно, задавать бесполезно. Хоть он и возникает неизбежно у каждого из нас, отвечать на него всерьез пока рано. Другое дело, что в этой области есть и другие вопросы, и с ними все намного интереснее.

## **Про хаос и запчасти .....**

Во времена моего детства было принято вешать в каждой комнате часы. Ночами я лежала без сна и слушала бесконечное тиканье. Меня, как и многих детей, пугала темнота за дверью и тишина, но часы раздражали больше всего. Я бы многое отдала тогда, чтобы заставить их замолчать. Сейчас я живу в другом доме, и в моих часах давно нет батарейки, но я помню, что где-то далеко они продолжают тикать. И теперь меня еще больше раздражает этот звук, потому что я знаю: сколько их ни выключай, время все равно не остановишь. Тем не менее мне сложно поверить, что мы так же бессильны перед временем, как маленькая девочка перед часами, висящими высоко под потолком. И я продолжаю задавать вопрос.

Почему стареет человек? В поисках ответа я поехала на международную конференцию геронтологов и за три дня услышала немало версий, но все они слабо походили друг на друга. Каждый исследователь выдвигал своего кандидата на титул виновника старения: это могли быть гены, еда, токсины и десятки других вариантов — и предлагал мобилизоваться на борьбу с ним как единственной преградой на пути к бессмертию.

К концу первого дня конференции число противоборствующих лагерей в моих конспектах перевалило за дюжину. Эти люди посвятили проблеме старения десятки лет своей жизни, они могли рассказать в подробностях, как именно стареют человек, мышь, червь, муха, тропическая рыба, личинка комара — но не могли договориться о том, почему это происходит.

Возможно, подумала я, будет проще получить ответ на вопрос “как?»: как продлить жизнь человека и приблизить его к вечной молодости? Оказалось, на этот вопрос многие геронтологи отвечают охотно, и вариантов здесь тоже множество: в зависимости от причины старения, которую считает главной тот или иной ученый, он предлагает свой способ с ним справиться. Впрочем, они даже не особенно спорят друг с другом, а следят за тем, чей способ на поверку окажется эффективнее.

Вместе с тем и в околонульном сообществе по части продления жизни царит хаос. Вот женщина по имени Элизабет Перриш вводит в свой организм вирус, несущий ген теломеразы: результаты неоднозначны, но она собирается таким же способом лечить пожилых людей от болезни Альцгеймера и атеросклероза. Вот в США после предостережений Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (которое, подобно нашему Минздраву, предупреждает граждан о вреде курения и прочих угрозах их здоровью) закрылись несколько стартапов по переливанию старикам крови от молодых доноров — основатели компании, кажется, действительно рассчитывали, что это может

как-то помочь, и, судя по всему, смогли убедить в этом своих клиентов и инвесторов. Вот очередной биохакер опубликовал список добавок, которые он принимает каждый день: их больше сотни, и большинство не встречается в списках, которыми делились с миром его предшественники.

Наконец, на моем пути появился Обри ди Грей: человек со снисходительной улыбкой, густой бородой и терпением школьного учителя, самый, пожалуй, известный в мире пророк бессмертия. У ди Грея есть план победы — не хватает только денег. Организм человека, сообщил мне ди Грей, стоит рассматривать как машину. И если мы уже научились продлевать жизнь машинам, почему не делать то же самое с человеком? Достаточно просто время от времени заменять состарившиеся запчасти на новые — и так потихоньку, маленькими шажками, мы сможем вечно поддерживать жизнь в своем теле. А главное, для этого абсолютно необязательно знать, почему мы стареем. Достаточно обзавестись набором инструментов для мелкого ремонта. Очередной прорыв, пообещал ди Грей на московском фестивале Geek Picnic 2019 года, мы совершим через 17 лет.

К этому моменту я уже собрала внушительную коллекцию идей по поводу продления жизни и обнаружила, что ни в одну из них не верю. Ни одна из них не похожа на панацею и не работает сама по себе, отдельно от остальных. Тогда я поняла, что придется разбираться самой: вспомнить о том, что я биолог, и нырнуть в неизведанную область науки, которая прошла мимо меня за пять лет в университете.

Так появилась на свет эта книга: для тех, кто, как и я, запутался и не знает, за кем идти в бессмертие. Для тех, кто хочет добраться до сути, прежде чем переходить к действиям. Я проведу вас за собой вдоль нити, которую мне удалось размотать за это время, и набросаю портрет современной науки о старении, чтобы мы вместе с вами подумали, каким оружием можно победить минотавра, который ждет где-то на другом ее конце.

**Про науку о старении и книгу о нем же .....**

Почему мы вообще допускаем возможность, что условная таблетка от старости может существовать? Над этим вопросом мы будем биться в первой части книги. Далеко не все геронтологи верят в победу над старением и смертью.

Самый очевидный аргумент против таблетки вечной молодости прост: мы до конца не понимаем, каких именно результатов от нее ждем. С чем эта таблетка должна бороться? Несмотря на то что старость мы все себе представляем примерно одинаково, из наших представлений, увы, не вытекает четкое определение, а без него не получится построить грамотное клиническое исследование. Этой проблеме — попыткам сформулировать определение — будет посвящена первая глава. Потом мы поговорим о том, насколько мы уже смогли продлить человеческую жизнь, и сравним успехи человека с другими животными-долгожителями.

Но, если мы можем жить дольше, что нас останавливает? Иными словами — если таблетка от старости возможна, почему ее не придумали до сих пор? Обри ди Грей, конечно, сказал бы, что просто нужно больше денег. Я же в четвертой главе выступлю адвокатом академической биологии, на пути которой на самом деле стоят куда более серьезные препятствия, чем нехватка ресурсов. А затем попробую разобраться в том, что на самом деле предлагает ди Грей и насколько реалистичны его планы.

Во второй части книги мы будем разбирать организм на кусочки и смотреть, как стареет наше тело на разных уровнях, от молекул до тканей и органов. Если взглядеться в этот процесс повнимательнее, то старость перестает быть похожа на изнашивание и разруху — изменения в организме оказываются куда разнообразнее и, главное, не всегда в худшую сторону. То, что на первый взгляд кажется деградацией, при ближайшем рассмотрении оказывается адаптацией, перестройкой, переключением на новый режим работы. Мы пройдемся по всему стареющему организму, от микроскопических поломок до си-

стемных нарушений, и посмотрим, как можно было бы починить каждое из них в отдельности, — а заодно сможем оценить масштаб проблемы, которую предстоит решить тем, кто собрался идти к вечной жизни путем постоянной починки организма.

Когда мы подойдем к третьей части, у нас, я надеюсь, уже поубавится решимости заменять организм на новый по кусочкам. Тут-то мы и поговорим о том, что можно считать корнем всех зол. В 1990 году геронтолог Жорес Медведев насчитал более 300 теорий<sup>1</sup>, объясняющих возрастные изменения в организме, — это несколько сотен возможных причин и, следовательно, несколько сотен гипотетических таблеток. Чтобы упростить нам выбор, я разделю все это множество гипотез на четыре группы, в основе каждой из которых лежит своя причина старения. Мы поговорим подробно про каждую из них, попробуем понять, насколько вероятно, что она и есть наш истинный враг, и если да, то каким образом с ней можно бороться.

Но что, если в старении виноваты все причины одновременно? Такой расклад вполне возможен, судя по тому, что мы до сих пор не можем договориться о том, какая из них настоящая. Если так, то одной таблетки от старости быть не может: придется сражаться со всеми головами этой гидры одновременно. Для этого нам понадобится не таблетка и не кнопка, а сложносочиненный эликсир бессмертия, из множества ингредиентов, собранных в определенной пропорции и последовательности. Недавно один из таких эликсиров раскопали в Праге — бутылка была замурована в стену алхимической лаборатории XV века. В его составе, как и следовало ожидать, нашли спирт и опий, а также 77 экстрактов разных трав. И хотя сейчас никому не приходит в голову решать проблему старения с помощью травяных настоек, некоторая доля истины в этой идее есть.

На страницах этой книги я буду искать, что можно было бы подмешать в “такой коктейль вечной молодости”, и попробую обрисовать в общих чертах его рецепт, а вы сможете сами оценить, успеет ли ди Грей создать его за обещанные полтора десятка лет.

.....ЧАСТЬ I

# ДОРОГА К БЕССМЕРТИЮ



# 1. В ПОИСКАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ: КТО СТАР НА САМОМ ДЕЛЕ .....

Несколько лет назад — еще до того, как я начала заниматься журналистикой, — я собралась получать второе высшее образование. Но совсем в другой области — культурологии. Сдала экзамены, поступила, получила студенческий, приготовилась постигать новое, придумала тему магистерской работы, начала собирать материал. Но решимость моя продлилась недолго: сбежала я оттуда уже через две недели учебы. Последней каплей стал семинар под названием “Визуальные исследования”. Друзья, которым я рассказывала про учебу, всегда переспрашивали: исследования чего? Подождите, говорила я, скоро все узнаем. И вот первый семинар, мы слушаем про историю визуальных исследований, про методологию... и вдруг преподаватель говорит: “Проблема визуальных исследований заключается в том, что у них не вполне определен объект”. На этом и закончилась моя магистратура. Мой внутренний биолог не смог смириться с предстоящими исследованиями неведь чего.

Но у судьбы отличное чувство юмора. Сейчас, занимаясь проблемой старения, я оказалась в той же самой ловушке. По собственной воле я снова забрела в такую область, где объект исследования, мягко говоря, не до конца определен. На вопрос “Что такое старение?” есть несколько ответов, но ни один

так и не стал общепринятым. Именно поэтому большинство геронтологов начинают свои тексты с того, что дают свое определение старению или ссылаются на коллег. И я, пожалуй, последую их примеру.

Без четкого определения двигаться дальше не получится: любые рассуждения становятся беспочвенными, а эксперименты просто теряют смысл. Допустим, мы изобрели таблетку, которая должна задержать старение у людей, или хотя бы у мышей. Мы возьмем группу испытуемых, будем кормить их этой таблеткой и подсчитывать, сколько из них и когда стали старыми. Но как это проверить? На какие признаки ориентироваться?

Обычно мы неплохо отличаем старых людей от молодых, а кто-то — и старых мышей от их более молодых сородичей. Давайте попробуем оттолкнуться от наших интуитивных представлений и дать старости строгое определение.

## **Проводим границу .....**

Начнем с моего детского определения: старый — это тот, кому много лет. Но “много” — не самое строгое понятие. Мне 30 — это уже много? А 40? Или 60? Можно было бы ввести единый для всех возрастной порог, за которым человек начинает автоматически считаться старым. Таким порогом можно считать, например, возраст выхода на пенсию — но во многих странах он не совпадает, а в некоторых о пенсиях вообще не слышали. К тому же этот порог постоянно приходится двигать вслед за средней продолжительностью жизни: например, в Румынии его повышают на год каждые четыре года, а в Бельгии — каждые пять. И как тогда понять, когда и на сколько двигать границу старости? Для этого нам все равно потребуется опереться на какие-то другие, не связанные непосредственно с возрастом признаки.

С любым возрастным порогом есть и еще одна проблема: как только мы устанавливаем границу между старыми и не-

старыми людьми, мы закрываем глаза на процесс старения, а наступление старости назначаем конкретным событием. Человеку исполняется, допустим, 60 лет — и точно в годовщину своего рождения он по щелчку пальцев становится стариком. Это хороший сюжетный ход для сказки, но в жизни выглядит неправдоподобно. В нашем представлении старение — это все-таки постепенный процесс, который занимает годы и не совершается моментально. А если рассматривать старение как часть развития, то, подобно большинству процессов развития, логично считать его непрерывным.

Кроме того, непонятно, как быть с животными. Если мы рассчитываем проверить нашу таблетку вечной молодости на модельных организмах, прежде чем переходить к людям, то для них наш критерий старости тоже должен работать. А продолжительность их жизни бывает очень разной: от нескольких дней до сотен лет, и в лаборатории они часто живут дольше, чем в дикой природе. Поэтому придется либо установить для каждого вида свой порог и постоянно уточнять его в зависимости от обстоятельств, либо придумать какую-то общую для всех организмов точку отсчета.

## **Судим по внешности .....**

Коль скоро возрастная граница оказалась неудобным критерием, можно попробовать оттолкнуться от внешних признаков старости. В конце концов, каждый из нас может опознать старика на улице, не заглядывая в его паспорт: седые волосы, сторбленная фигура, сморщенная кожа, неровная походка, нарушения памяти.

В то же время к любому из этих признаков несложно привести контрпример — то есть найти человека, который обладал бы им и не являлся стариком в глазах окружающих. Например, некоторые люди начинают седеть еще молодыми или вообще лысеют раньше, чем их волосы теряют пигментацию. Проблемы с осанкой мучают не только стариков,

но и многих офисных сотрудников. А сморщенную кожу можно встретить у жителей южных сел, которые много времени проводят под открытым солнцем.

Поэтому если мы решим вычислять стариков по характерным чертам, то в эту категорию попадут люди самого разного возраста, которые случайно обзавелись седой прядью или кривой осанкой. Кроме того, среди “стариков” окажутся многие инвалиды или психически больные люди, потерявшие память. А обеспеченные люди, которые могут позволить себе следить за состоянием кожи и волос, наоборот, будут казаться моложе своих бедных и неухоженных сверстников.

Самый очевидный для нас критерий оказывается неточным, и это неспроста. Дело в том, что он не связан напрямую с механизмами старения. Составляя портрет среднестатистического старика, мы оцениваем процесс по его конечным проявлениям — как если бы мы определяли готовность каши по убежавшему молоку. Но крупа может свариться и не покидая пределов кастрюли, если обращаться с ней аккуратно, а может залить всю плиту в самом начале варки, если включить слишком сильный огонь. Поэтому, чтобы ухватить старость за хвост, нам предстоит заглянуть внутрь кастрюли, то есть отправиться на поиски причин старения и его первых проявлений.

## **Проверяем в бою .....**

Обращаясь к главному источнику народной мудрости — Википедии, — мы получаем в ответ: “Старость — это период жизни от утраты способности к продолжению рода и до смерти”. Это определение выглядит логичным, потому что, в отличие от предыдущих, отражает конкретные изменения внутри организма. Кроме того, оно кажется довольно четким — в отличие от внешних признаков старости, способность размножаться можно легко измерить: разрешить животному спариваться с другими особями и посмотреть, произведет ли оно потомство.

Но человека не очень удобно оценивать по такому критерию.

Во-первых, далеко не все люди стремятся непрерывно размножаться, демонстрируя свой репродуктивный потенциал.

Во-вторых, не очень понятно, по какому именно параметру нужно этот потенциал определять: по способности произвести на свет потомство или по количеству половых клеток в запасе. Современные репродуктивные технологии позволяют женщине выносить ребенка и произвести его на свет и в 50, и даже в 60 лет (рекорд в книге Гиннеса — почти 67 лет<sup>1</sup>), а вот яйцеклетки, по крайней мере здоровые, обычно заканчиваются у них где-то в 40–45 лет.

В-третьих, репродуктивный критерий будет работать для мужчин и женщин по-разному. Сперматозоиды, в отличие от яйцеклеток, образуются постоянно, и организм мужчины может производить их до самой смерти, даже когда у его ровесницы половых клеток давно не осталось. При этом внешние приметы старости вроде седины и морщин появляются у мужчин и женщин почти одновременно, а женщины живут, как правило, дольше.

Мерить старость по репродуктивному потенциалу оказывается так же неудобно, как и по внешности. Современные 40- и 50-летние женщины выглядят молодыми по всем параметрам, которые мы уже перечисляли, но рожать детей чаще всего уже не решаются — а мы не можем проверить, способны ли они на это. А заботами косметологов и пластических хирургов некоторым удается сохранить внешнюю молодость и в 70.

## **Считаем мутации .....**

Когда на лекциях я спрашиваю у слушателей, что такое старость, мне часто отвечают: это поломки и нарушения в организме. В это определение вписывается и репродуктивный критерий: неспособность размножаться — одна из таких поломок. Но, поскольку она может возникнуть у каждого кон-

кретного человека раньше или позже, вне связи с другими признаками старения, делать ее мерилom старости неразумно, если мы хотим найти единую для всех точку отсчета.

Можно составить список неполадок, характерных для старого организма. По такому принципу работают “индексы хрупкости”<sup>2</sup> (мы вернемся к ним в главе, посвященной биологическому возрасту), которые часто используют медики, изучающие старение. Индекс хрупкости — это набор симптомов и возрастных заболеваний, которые накопил в себе тот или иной пациент. Чем выше значение индекса, тем ближе к старости.

С индексом может произойти та же неприятность, что и с внешними признаками старости: когда мы ориентируемся на следствия, а не причину, богатые люди оказываются в среднем моложе своих бедных сверстников. Это, впрочем, не значит, что проблему старения можно просто “залить деньгами”: в конечном счете богачи умирают так же, как и бедняки, и не меньше заинтересованы в продлении жизни. Поэтому нам придется смотреть глубже — в отдельные клетки и молекулы, и искать признаки старения уже на микроскопическом уровне.

Образцом молекулярной приметы старости можно считать *точечную мутацию* в ДНК, то есть замену одной “буквы” (нуклеотида) в ее “тексте” (последовательности) на другую. В большинстве случаев такие единичные замены не влияют на жизнь клетки, поскольку генетический код избыточен и застрахован от случайных ошибок. Однако поломка может возникнуть и в значимом месте гена — тогда он либо прекратит работать совсем, либо белок, который он кодирует, получится деформированным. Мутантный белок иногда выполняет свои функции лучше или хуже обыкновенного, и в обоих случаях это может привести к неприятным последствиям для организма, вроде развития опухоли.

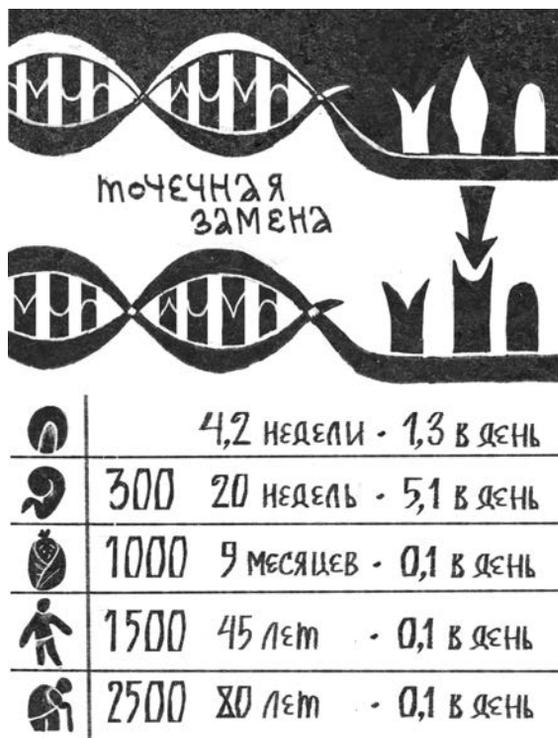
Не все точечные мутации сказываются на жизни организма, но определить эффект, который производит каждая из них в отдельности, довольно сложно. Поэтому для просто-

ты можно любую точечную мутацию рассматривать как поломку. В конце концов, любая из них делает ДНК в клетке отличной от “оригинала”, исходного носителя генетической информации.

В 2018 году вышли статьи сразу у двух<sup>3</sup> групп<sup>4</sup> ученых, которые считали точечные мутации в нервных клетках людей. Исследователей интересовало, в какой момент эти мутации возникают и сколько их накапливается за время жизни. Для этого они брали несколько соседних нервных клеток из головного мозга взрослых людей — и зачатка мозга у зародышей (ученые работали с материалом, полученным в результате абортгов) и прочитывали их ДНК. В идеале во всех клетках нашего организма последовательность нуклеотидов в ДНК должна быть одинакова. Но в течение жизни каждая клетка независимо от других накапливает “однобуквенные” замены. Поэтому, если сравнить две клетки между собой, количество точечных отличий в тексте ДНК и будет равно количеству мутаций в каждой клетке.

Результаты подсчетов получились устрашающими. В самом начале развития эмбриона, когда оплодотворенная яйцеклетка дробится на первые клетки, она делится примерно раз в сутки. Каждое такое деление, как оказалось, уже приносит с собой в среднем 1,3 новых мутаций. Позже, когда начинает формироваться нервная система — к 15 неделе развития, — каждый день добавляет клеткам еще около пяти мутаций. И к окончанию нейрогенеза, то есть деления клеток в большинстве областей развивающегося мозга — это примерно 21 неделя, — каждая клетка несет в себе уже 300 уникальных точечных мутаций. К рождению человека в тех клетках, которые продолжают делиться, накапливается до 1000 мутаций. А дальше, в течение жизни, ДНК мутирует медленнее, со скоростью около 0,1 ошибки в день, и к 45 годам клетки содержат примерно по 1500 мутаций, а к 80 годам — по 2500.

Если мы, как и условились, считаем каждую мутацию поломкой, то есть признаком старости, то получается, что человек начинает стареть сразу после зачатия, с момента первого



Уникальные мутации в нервных клетках накапливаются с первых недель развития

деления оплодотворенной яйцеклетки. Но как может дряхлеть структура, которая еще не сформировалась?

На молекулярном уровне наши интуитивные представления о старении подтверждаются: это не событие, а непрерывный процесс. Мутации не возникают вдруг, а копятся с первого дня развития и до конца жизни. И где провести границу “молодости ДНК”, совершенно непонятно. Если отсчитывать старость от появления самой первой мутации, то придется признать состарившейся кучку из нескольких клеток. А если попробовать установить пороговое значение для числа мутаций, то мы столкнемся с той же проблемой, что и в случае с пенсионным возрастом: чтобы граница

не вызывала у нас удивления, придется опереться на другие признаки старости — внешность, способность размножаться или что-то еще, — которые, как мы уже знаем, недостоверны.

Можно было бы ориентироваться не на момент появления ошибок, а на скорость мутирования — например, назвать старым того, у кого мутации начинают появляться быстрее. Но и здесь нас ждет подвох: нервные клетки до рождения копят ошибки быстрее, чем после. К моменту появления на свет они содержат уже больше трети всех мутаций, которые успеют получить за всю жизнь. Можно было бы решить, что это особенность клеток нервной ткани, которые почти полностью формируются в зародышевом периоде, а потом, после появления ребенка на свет, почти не размножаются. Но нет, делящиеся клетки кишечника или печени у взрослого человека мутируют примерно с такой же<sup>5</sup> скоростью, как и нервные, — около 0,1 ошибки в день. И значит, подсчет ошибок не приближает нас к определению старости.

### **Ставим диагноз .....**

Кажется, однозначно определить старость и старого человека у нас не получится: старение — процесс постепенный, с концом, но без начала. Тем не менее есть люди, которые продолжают бороться со старением, несмотря на отсутствие определений, — это врачи. Они распознают старость по конкретным проявлениям: возрастным заболеваниями, и борются — когда это возможно — непосредственно с ними. Все, что сегодня врач может сделать для пожилого пациента: заменить зубы, вставить слуховой аппарат, подлечить сердце или пересадить роговицу — мелкий ремонт тела, замена отдельных деталей. Поэтому старость с точки зрения врача — это совокупность наиболее часто встречающихся дефектов, которые можно исправить.

Стоит отдать медицинскому подходу должное: пока что это самый эффективный способ продления жизни, кото-

рым мы располагаем. Какими бы ни были глубинные механизмы старения, с ними бороться мы еще не умеем, зато многие непосредственные причины смерти побеждаем легко: жители развитых стран больше не гибнут массово от инфекций, паралич давно перестал быть приговором, а справиться с повышенным давлением или уровнем сахара в крови теперь можно с помощью таблетки. Средняя продолжительность жизни за последний век выросла<sup>6</sup> почти в два раза. В этом смысле битва со старостью, невзирая на отсутствие четкого определения врага, уже идет полным ходом.

Но когда мы говорим об отмене старения, мы едва ли представляем себе вечную борьбу с возрастными заболеваниями. Нам, скорее всего, хотелось бы, чтобы они даже не возникали. Поэтому таблетку от старости, если мы ее придумаем, нужно будет, видимо, принимать еще до появления тревожных симптомов. А это значит, что таблетка должна будет бороться с заболеванием, которого еще нет. То, что сейчас называется “старостью” в Международной классификации болезней<sup>7</sup> (документе, который раз в 10 лет публикует Всемирная организация здравоохранения для унификации медицинских диагнозов в разных странах), описывает стандартный набор возрастных симптомов: “старческий возраст, старческая слабость, старческая астения”. Но само по себе старение современная медицина болезнью не считает.

Хорошо это или плохо — вопрос спорный. С одной стороны, такое положение дел всерьез тормозит развитие науки. Даже если геронтологи договорятся о том, кого считать старым, а кого молодым, сейчас они не могут провести клинические испытания ни одной таблетки от старости и проверить, работает она или нет. На такое испытание они не получают ни денег, ни разрешения этических комитетов. Чтобы обойти эту проблему, они испытывают препараты против какого-нибудь возрастного заболевания — например, воспаления суставов. Если у пациентов перестанут болеть суставы, это в любом случае будет хорошо. А если они вместе с этим проживут дольше среднего — будет еще лучше.

С другой стороны, давайте представим себе, что старость все-таки официально причислят к болезням. Тогда сразу выяснится, что существенная часть населения земного шара больна, причем неизлечимо. А если измерять старение количеством мутаций, то больны окажутся поголовно все. С точки зрения медика это абсурд: болезнь есть отклонение от нормы, а где искать норму, когда здоровых людей не существует?

Пока геронтологам и врачам договориться не удалось: первые публикуют<sup>8</sup> призывы признать старение болезнью, вторые упорно сопротивляются. Впрочем, подозреваю, медикам рано или поздно придется сдаться: то здесь, то там отдельные биохакеры начинают экспериментировать на себе сами, а отважные исследователи запускают частные клинические испытания таблеток от старости на деньги самих испытуемых. Бороться с этим хаосом бесполезно, поэтому однажды медицинскому сообществу придется его возглавить и признать старость одной из множества болезней человечества, а заодно и договориться о едином определении.

.....



## 2. СТАРЕНИЕ В ЧИСЛАХ: О ЧЕМ ГОВОРЯТ ГРАФИКИ .....

Многие биологи (кроме разве что биоинформатиков) часто не любят математику. Еще школьниками они с трудом сдают вступительный экзамен в университет, а потом их отчисляют из-за нее в первую же сессию. У меня с математикой сложились на удивление неплохие отношения, но время от времени я все же обнаруживаю в себе какое-то недоверие к числам и графикам. Особенно остро оно проявляется, когда кто-нибудь пытается просчитать, как работает живой организм. Есть даже такая шутка среди биологов: “Возьмем идеальную крысу массой один килограмм...” — пародия на тех, кто пытается уместить сложные живые системы в красивые круглые цифры.

Математики, впрочем, не остаются в долгу и упрекают биологов в расплывчатых высказываниях и неконкретных суждениях. Главный проповедник скорой победы над старением и разработчик проектов косметического ремонта человеческого тела Обри ди Грей тоже математик по образованию. Оттуда, вероятно, родом и его “инженерный” подход к человеческому телу: зачем рассуждать об абстрактных причинах и закономерностях, если есть конкретные поломки, которые нуждаются в ремонте?

Если все аккуратно посчитать, говорят математики, сталкиваясь с биологической проблемой, то решение окажется

простым, а долгие рассуждения — излишними. Иногда они оказываются правы. Например, когда речь заходит об определении старости, их подход действительно выглядит более эффективным. По крайней мере, именно его можно встретить в большинстве современных работ по геронтологии. В этой главе мы посмотрим, как можно описать старение в числах и какие выводы из этих чисел делают для себя биологи.

## **Роковая кривая** .....

Мы воспринимаем старость как дорогу к смерти: чем старше человек, тем меньше ему осталось жить. Или, переводя на язык математики: пожилой человек с большей вероятностью умрет в ближайшее время от естественных причин (то есть от любой болезни), чем молодой.

Официальное подтверждение эта зависимость впервые получила<sup>9</sup> в 1825 году благодаря английскому математику Бенджамину Гомперцу. В середине жизни Гомперц начал работать на страховую компанию и заинтересовался тем, как предсказать для каждого конкретного человека риск внезапной смерти. Для этого он собрал статистические данные по смертности в нескольких городах Англии и подсчитал вероятность смерти от естественных причин для каждого возраста.

Делал он это так: допустим, в городе живут  $x$  человек 75 лет и  $y$  человек 76 лет. Тогда риск смерти (Гомперц называл его mortality intensity, то есть силой смертности) для среднестатистического человека 75 лет будет равен  $(x - y) : x$ , то есть доле людей, которые умирают в 75 лет, не дожив до 76. Собрав данные и подсчитав величину риска для каждого возраста, Гомперц пытался найти закономерность, которая могла бы предсказать, как число жителей определенного возраста сокращается со временем.

Он обнаружил, что риск смерти хорошо описывается формулой:  $F(x) = Bqx$ , где  $x$  — это возраст человека, а  $B$  и  $q$  — коэффициенты (то есть постоянные числа, которые сами по се-

бе не имеют биологического смысла; Гомперц их подобрал опытным путем, чтобы уравнивать правую и левую части формулы). Таким образом Гомперц выяснил, что риск умереть растет с возрастом, причем не равномерно, а по экспоненте — то есть чем дальше, тем быстрее.

Чуть позже к разработке формулы смертности присоединился другой английский математик — Уильям Мейкхем. В 1867 году он добавил<sup>10</sup> к формуле Гомперца независимую от возраста компоненту  $C$ :  $F(x) = Bqx + C$ . Она отражает некоторый фоновый уровень смертности, который есть даже у новорожденного: когда возраст равен нулю, вероятность умереть нулю не равна,  $F(x) = C$ . Поэтому теперь эту формулу иногда называют<sup>11</sup> *законом смертности Гомперца — Мейкхема*, но чаще просто законом Гомперца.

Ни Гомперц, ни Мейкхем не были биологами и не претендовали на открытие каких-либо механизмов старения. Они просто пытались описать статистические данные, оказавшиеся у них под рукой, чтобы предсказать вероятность, с которой тот или иной человек проживет долгую или короткую жизнь. Тем не менее выведенная ими зависимость продолжает соответствовать действительности и полтора века спустя. Какую бы страну в какой бы период времени мы ни взяли (если не учитывать войны и стихийные бедствия), графики смертности окажутся очень похожи на кривую Гомперца, особенно в середине жизни человека, на отрезке 20–70 лет. Поэтому самое распространенное среди геронтологов определение старения оказалось статистическим и звучит так: *старение — это рост риска смерти от естественных причин*.

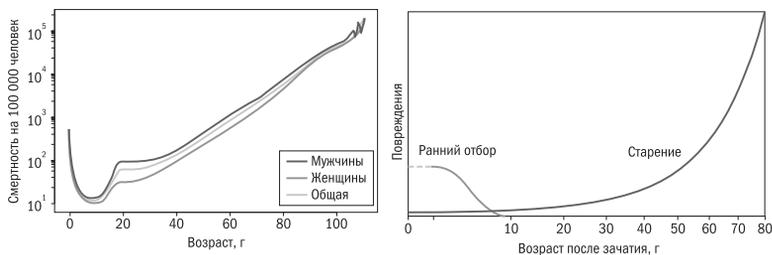
## Провал детства .....

Тем не менее кое в чем кривая Гомперца совсем не совпадает с реальностью. Расхождение между фактическими данными и моделью начинается сразу после рождения: похожий на па-

рабону провал выравнивается и выходит на предсказанную кривую только после 20 лет.

Этому до сих пор не существует однозначного объяснения. Например, можно предположить, что дело в феномене “золотого детства”. Минимальный риск смерти приходится на 9 лет, когда бытовые опасности уже отступили: ребенок достаточно самостоятелен, чтобы не упасть со стула или не опрокинуть на себя кастрюлю с кипятком, а подростковые — вроде самостоятельных прогулок по городу, вождения мотоцикла или уличных драк — еще не начались.

Можно подойти с другой стороны и поискать объяснение не провалу кривой в 9 лет, а ее подъему в самом начале жизни. Чем вызвана такая высокая младенческая смертность? Можно предположить, что это просто раннее действие естественного отбора: в утробе матери и в первое время после появления на свет гибнут те, кому достались неблагоприятные мутации в жизненно необходимых генах. По крайней мере, у мышей известно, что чем раньше<sup>12</sup> в ходе развития включается ген, тем сильнее на него действует естественный отбор. У людей может происходить то же самое — и тогда кривая смертности превращается<sup>13</sup> в сумму двух кривых: ранней смертности и возрастной смертности. В 9 лет первая уже минимальна, а вторая — еще минимальна, отсюда и видимый “провал”.



Слева — смертность людей растет в соответствии с законом Гомперца. Справа — кривую Гомперца можно сложить из двух кривых: старения и действия раннего отбора. Из Kinzina et al., 2019

Сам Гомперц в своей работе ничего не говорил о минимуме риска и “золотом детстве”, и в его формуле нет ни единого на них намека. Возможно, дело в том, что страхового агента не интересовала детская смертность, а может, ему просто не хватило данных. Так или иначе, самым молодым из тех, кто попал в его статистическую выборку, было уже 10 лет.

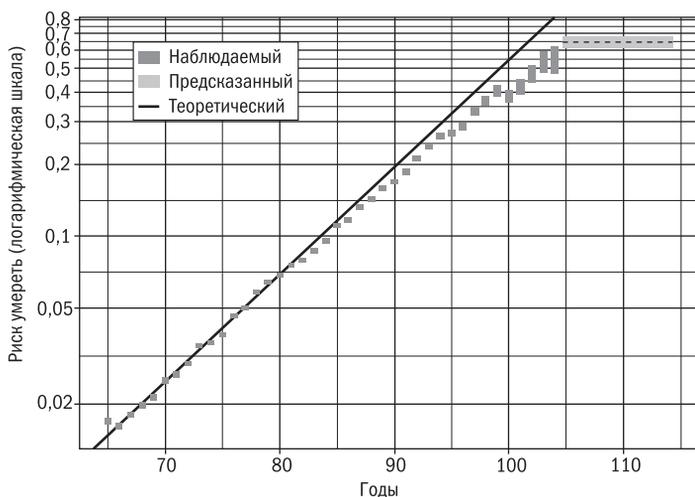
Кроме того, провал на кривой на самом деле довольно неглубокий. Он становится заметен, только если специальным образом подобрать масштаб. Внимательный читатель, рассматривая график смертности современных людей, мог заметить, что он построен нелинейно. На оси  $Y$  риск умереть отложен по логарифмической шкале, то есть каждое крупное деление на ней соответствует не единицам, а порядкам величины (тысячные доли процента, десятые, единицы, десятки, сотни). Дело в том, что смертность возрастает очень резко, устремляется вверх гораздо круче, чем прямая линия. Если бы мы откладывали последовательно все тысячные доли процента риска в первые годы жизни, то на нашем графике не хватило бы места для десятков процентов во взрослом возрасте.

Такая логарифмическая шкала позволяет рассмотреть все изменения в подробностях. Как только мы переходим на привычную линейную шкалу, “провал детства” исчезает. Это значит, что, даже если бы Гомперц интересовался детской смертностью, он мог бы просто этого провала не заметить: по сравнению с тем, как сильно риск умереть растет у взрослых людей, его колебания в детстве кажутся несущественными.

## **Плато надежды** .....

С другой, верхней, частью кривой Гомперца тоже не все оказалось гладко — в прямом смысле этого слова. Уже сам автор закона обнаружил (а впоследствии это подтвердили<sup>14</sup> и другие ученые), что его формула плохо описывает смертность после 75–80 лет. Реальный риск умереть во многих выборках оказывается ниже предсказанного: как в изначальных

подсчетах Гомперца, так и во многих современных исследованиях. Например, в одной из недавних работ<sup>15</sup>, авторы которой собирали статистические данные по долгожителям, кривая смертности и вовсе вышла на плато, то есть риски перестали расти после определенного возраста. Правда, это произошло лишь на 105-м году жизни. Поэтому даже если риск умереть действительно снижается, то людей, которые могли бы ощутить это на себе и своих сверстниках, среди нас очень мало.



Риск умереть выходит на плато к 105 годам. Из Barbi et al., 2018

Многим геронтологам этот факт кажется странным. Совершенно непонятно, что может произойти в организме человека в 105 лет (но не в 106 и не в 104), что вдруг повысило бы его шансы на выживание и тем самым, получается, остановило бы старение. Поэтому кривую смертности в позднем возрасте несколько раз пытались построить заново, другими методами и на других данных. Некоторым исследователям не удалось обнаружить<sup>16</sup> никакого снижения рисков, не говоря уже о выходе на плато, по крайней мере до 106 лет (а дальше уже

сложно набрать достаточно данных). Откуда такое расхождение в результатах?

Первая причина — выборка людей, которая в каждом исследовании своя. В зависимости от ее размера и однородности (в идеале это должны быть люди одной национальности, с похожими датами рождения и жизненными историями) графики будут получаться разной формы. Если же в выборке оказались, например, половина граждан богатой и благополучной страны, а половина — бедной и терзаемой войнами, то итоговая зависимость не будет верна ни для тех, ни для других.

Вторая причина — искажения данных. Люди, которым сейчас больше 100 лет, родились в начале XX века, когда рождаемость и смертность не во всех странах строго фиксировались. Современные долгожители пережили несколько войн, иногда переезжали, у некоторых в связи с возрастом уже нарушена память, и они не могут снабдить исследователей точной информацией о себе. Кроме того, кто-то из них мог потерять документы во время войны или, наоборот, специально подделать их, чтобы его взяли в армию или сочли негодным к службе. И проверить истинность их даты рождения мы можем далеко не всегда.

Наконец, третья причина — недостаток людей, доживших до этого возраста. Чем меньше размер выборки, тем проще исказить статистику. Недавно австралийский исследователь Сол Ньюман подсчитал<sup>17</sup>, что, если год рождения даже одного человека из 100 000 указан неверно, этого достаточно, чтобы создать на кривой Гомперца видимость плато. Если же таких ошибок будет 10 из 100 000, кривая и вовсе уйдет вниз, и получится, что в 110 лет люди рискуют умереть меньше, чем их 105-летние братья и сестры.

Тем не менее проблема плато старения не относится к принципиально нерешаемым (в отличие от поиска критериев старости). Базы данных расширяются, статистических исследований становится больше. Подрастает поколение долгожителей, родившихся после мировых войн в благополучных странах с четкой регистрацией рождаемости. По по-

следним оценкам<sup>18</sup> Леонида и Натальи Гавриловых, которые занимаются демографией старения в США, чем свежее данные по долгожителям, тем они точнее укладываются в график Гомперца. Среди людей, родившихся в 1898 году, най-ти плато старения уже сложнее, чем среди тех, кто появился на свет в 1880 году, когда рождаемость фиксировалась хуже. Так что рано или поздно мы сможем точно подсчитать, снижается ли риск умереть после 105 лет, до этого времени нужно просто дожить.

### **Дольше или лучше .....**

Несмотря на некоторые расхождения с реальными данными, модель Гомперца остается одним из самых надежных способов предсказать смертность и самым популярным методом определения старения. Есть у нее и еще один плюс — риск умереть очень легко измерить в эксперименте. Этот метод можно применить<sup>19</sup> к любым животным (и даже к бактериям), для измерений не нужно специальное оборудование, а результаты получаются точными и понятными.

Постойте! — скажет здесь внимательный читатель. — Риск умереть — это тоже следствие старения, а не причина. Чем же тогда математический критерий отличается от всех предыдущих?

В этом возражении есть доля правды. Именно поэтому ученые не оставляют попыток найти в формуле Гомперца глубинный смысл и связать ее с механизмами старения. Можно, например, поискать другие законы природы, которые выражались бы похожими формулами.

Удобный аналог нашелся в химии — это уравнение Аррениуса для подсчета скорости химических реакций:  $k = Ae^{-E_a/RT}$ , где  $k$  — константа скорости реакции;  $A$  — некоторый коэффициент;  $R$  — универсальная газовая постоянная;  $T$  — абсолютная температура (в кельвинах);  $E_a$  — энергия активации. На простой язык эту формулу можно перевести так:

химические реакции идут тем быстрее, чем выше температура, и тем медленнее, чем выше энергия активации (то есть энергетический барьер, который нужно преодолеть, чтобы реакция совершилась).

$$k = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad F(x) = A e^{\beta x} + \lambda$$

Формула Аррениуса и формула Гомперца во многом похожи

Коль скоро организм — это набор молекул и химических реакций между ними, то динамику жизни тоже можно попробовать свести к этому уравнению и представить старение как реакцию распада тела. У теплокровных животных, птиц и млекопитающих, температура внутри тела постоянна, поэтому скорость этой реакции от нее зависеть не будет. Зато она будет зависеть<sup>20</sup> от энергии активации, которую ученые предлагают заменить<sup>21</sup> на “жизненную энергию”  $E$ . Она падает с возрастом, поэтому распад организма ускоряется, а шанс выжить становится все меньше. В таком виде уравнение Гомперца напрямую связывает смерть с падением значения  $E$ . Осталось только научиться эту энергию  $E$  измерять.

Допустим, мы можем измерить риск смертности и построить для него хорошую модель, но как все-таки провести границу между молодостью и старостью? Все наши предыдущие критерии были отвергнуты именно по этой причине: они не позволяли надежно отличить молодых людей от стариков.

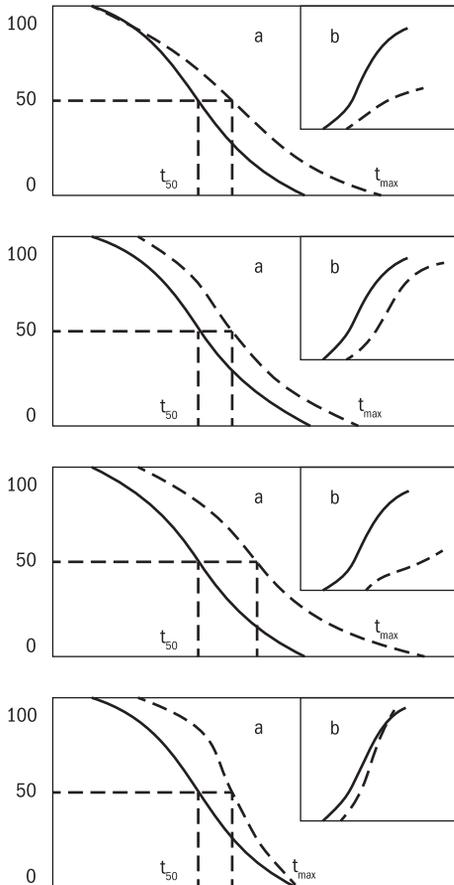
Увы, наш новый статистический критерий тоже не удовлетворяет этому требованию. Если мы решим, что граница старости проходит в той точке, после которой риск умереть начинает расти, то придется признать старыми 10-летних детей, что кажется абсурдным, ведь они еще даже не достигли репродуктивного периода. Если закрыть глаза на “провал детства” и решить, что мы можем объяснить его другими причинами, то граница старости пройдет там, где рост смертности возобновляется, — в 20–25 лет. Но у нас нет пока никаких био-

логических оснований провести ее именно там. Похоже, придется признать, что у нас нет способа достоверно отличить молодого человека от старого, если даже самый удобный из введенных до сих пор критериев не отвечает на наш вопрос.

Тем не менее ученые всюду пользуются кривой Гомперца (и обратной к ней кривой выживаемости), чтобы измерить старение организма. Они научились обходить проблему отсутствия четкой границы и измеряют не сам факт старения, а скорость, с которой растёт риск умереть (или шанс выжить) — то есть угол наклона кривой. Чем резче график забирает вверх — тем выше темп старения, тем хуже чувствует себя организм. В таких случаях говорят об ускоренном старении. Если же линия становится плавнее, чем у среднестатистического человека или животного, это называют замедленным старением.

С оглядкой на кривую выживаемости мы можем, наконец, поговорить о том, какого именно результата мы ждем от “таблетки от старости”. У этого графика есть два параметра, на которые мы можем повлиять: угол наклона (скорость старения) и точка, с которой начинается наклон<sup>22</sup>.

Если мы оставим точку старта неизменной, но сгладим наклон кривой (график 1 на с. 41), можно будет говорить о том, что мы замедлили старение и наша продолжительность жизни увеличится. Если же нам удастся сдвинуть точку начала, не влияя на наклон кривой (график 2 на с. 41), мы тем самым отложим старение и тоже проживем дольше. Идеальным вариантом, конечно, было бы и отложить начало старения, и замедлить его (график 3 на с. 41). Но возможен и четвертый вариант — отложить и ускорить старение (график 4 на с. 41) одновременно, при этом продолжительность жизни останется прежней. Подобное развитие событий может показаться странным — зачем нам может потребоваться ускорять старение? Но примерно по такому сценарию происходит “косметическое” омоложение: если долго компенсировать и закрасивать внешние признаки старости, то под конец жизни разрушение организма покажется очень быстрым.



Бороться со старением можно разными способами, сдвигая или меня форму кривых выживаемости. По Anisimov, 2011

Как именно будет действовать конкретная таблетка, которую мы однажды придумаем, нам еще предстоит проверить. Но уже сейчас, когда мы говорим о борьбе со старостью, важно различать две ее составляющие. Одна — увеличение продолжительности жизни (lifespan), то есть количества лет, которые проживает организм. Здесь не учитываются ни качество жизни,

ни темп старения. То есть долгие десятки или даже сотни лет, проведенные в дряхлом и больном состоянии, тоже могут считаться увеличенной продолжительностью жизни. Вторая составляющая — продолжительность здоровой жизни (healthspan), или, как ее часто называют, здоровое/активное долголетие. Ее можно увеличить, даже не изменяя общую продолжительность жизни — следуя четвертому сценарию из тех, что я перечисляла выше. Этим как раз занимается современная медицина: многие обеспеченные и имеющие к ней доступ люди живут примерно столько же, сколько в среднем по популяции, но в более комфортных условиях: чувствуют себя лучше, ведут активный образ жизни, не страдают от болей и других симптомов старости.

Время от времени в научном сообществе возникают дискуссии<sup>23</sup> на тему того, всегда ли рост продолжительности жизни в природе сочетается со здоровым долголетием. Ведь можно представить себе ситуацию, когда, вмешавшись в процессы старения, ученые продлят жизнь человека, но не улучшат его здоровье. В качестве поучительного примера беспокойные геронтологи приводят древнегреческий миф о бессмертном Тифоне: богиня Эос, влюбившись в простого юношу, попросила у Зевса для него вечную жизнь, но забыла упомянуть о здоровье — и существование Тифона превратилось в бесконечную старость. Однако, несмотря на то что здоровье и долгая жизнь иногда возникают за счет разных механизмов<sup>24</sup>, о которых мы будем говорить в других частях этой книги, полностью разделить их, кажется, довольно сложно. И до сих пор среди животных, как в дикой природе, так и в лабораториях, ни одного вечно дряхлого тифона ученые не обнаружили. Поэтому можно надеяться, что если мы научимся продлевать свою жизнь, то в качестве она не потеряет.

## **Чей век длиннее .....**

Когда проповедники бессмертия заводят речь о будущем, в качестве главного козыря они используют конкретные числа.

Обри ди Грей не рисует кривую выживаемости, а сразу говорит: вы, возможно, проживете до тысячи лет. Таким образом он подменяет проблему старения, которое до конца не определено, проблемой общей продолжительности жизни. Тем самым ди Грей упрощает постановку задачи: неважно, отложим мы старение или замедлим, важно, сможем ли мы продлить жизнь человека. И это очень оптимистичный взгляд на проблему, поскольку продлевать жизнь себе человечество уже научилось, пусть и не до тысячи лет.

На вопрос “Сколько в среднем живут люди?” сложно дать однозначный ответ. И дело не только в том, что в разных странах, частях света и цивилизациях цифры различаются, но и в том, что именно мы пытаемся измерить. Вычислить *среднюю продолжительность жизни* (lifespan) для группы людей одного года рождения мы сможем только после того, как они все умрут, взяв среднее арифметическое по их возрастам смерти. Поэтому большинство доступных нам данных о средней продолжительности жизни — по меньшей мере столетней давности, и едва ли они помогут предсказать судьбы ныне живущих поколений.

Чаще для расчетов используют *ожидаемую продолжительность жизни* (life expectancy), то есть предсказание о том, сколько вероятнее всего проживет человек, родившийся в том или ином году. Для ушедших веков эта цифра не будет отличаться от средней продолжительности жизни. Зато если мы возьмем уже известные нам данные по ожидаемой продолжительности жизни в прошлом, построим на их основе кривую и продлим ее до наших дней, то сможем спрогнозировать, сколько смогут прожить наши сверстники. Чтобы сделать предсказание точнее, его обычно корректируют с учетом пола, страны и других известных демографических факторов. Так, например, в 2016 году, по данным ВОЗ<sup>25</sup>, средняя ожидаемая продолжительность жизни в мире была 72 года.

Однако не стоит воспринимать эти оценки буквально: если вы родились в 2016 году, это не означает, что вы обязательно умрете в 72 года. Эта цифра — часть статистических рас-

четов, такая средняя температура по больнице. Можно представить себе популяцию, в которой, например, богачи живут по 90 лет, а бедняки всего 54; для нее ожидаемая продолжительность жизни тоже составит 72 года, хотя ни одного человека, который реально умер бы в 72, в ней не найдется. Эта цифра — просто удобная опорная точка, от которой можно оттолкнуться, чтобы говорить о том, за какое время люди стали жить дольше и на сколько лет. Точно так же и кривая смертности не выносит никому приговоров. Закон Гомперца не утверждает, что 90-летний человек обязательно вскоре умрет. Он может прожить еще десяток лет, формула лишь предсказывает вероятность этого события.

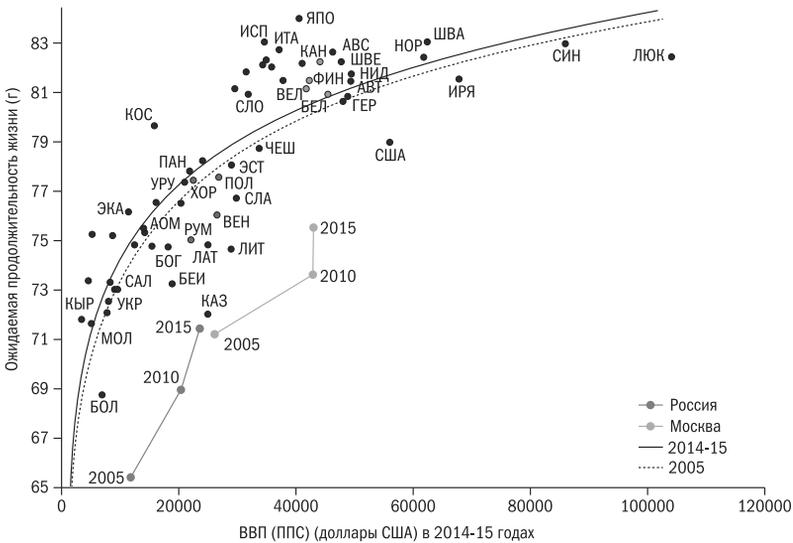
Более того, ожидаемая продолжительность жизни каждого из нас меняется со временем. Когда мы только появляемся на свет, она обычно невысока — это связано с высокой смертностью новорожденных. Вспомним “провал детства” на кривой Гомперца: сразу после рождения риск умереть значительно выше, чем в позднем детстве. Поэтому более информативной можно считать ожидаемую продолжительность жизни в возрасте 5 лет, то есть после того, как первая опасность миновала. Сейчас эта цифра около 82 лет<sup>26</sup> — на 10 лет больше, чем в момент рождения!

Есть и другие факторы, которые могут повлиять на ожидаемую продолжительность жизни. Например, пол. Во всем мире<sup>27</sup> женщины живут в среднем на 6–8 лет<sup>28</sup> дольше мужчин (за исключением некоторых африканских стран, где они чаще страдают от СПИДа). Мы еще будем говорить о том, с чем это может быть связано, в главе, посвященной гормонам. Еще один важный фактор — регион, то есть благополучие страны и уровень развития медицины. В Африке ожидаемая продолжительность жизни едва превышает 60 лет, в то время как в Европе уже подбирается к 80.

Наконец, свою роль здесь играют и деньги. Еще в 1975 году американский демограф Сэмюэль Престон обнаружил связь<sup>29</sup> между продолжительностью жизни в стране и подушевым доходом ее граждан. Интересно, что зависимость, кото-

рую он выявил, далека от линейной. В начале кривой, где расположены бедные страны, даже небольшая прибавка в деньгах позволяет существенно продлить жизнь, потому что ее жители перестают голодать и могут позволить себе соблюдать элементарную гигиену. Но по мере приближения к богатым странам кривая выходит на плато: их граждане уже взяли все, что могли, от современной медицины, и лишний доллар не поможет им прожить дольше — приходится ждать нового технологического прорыва, который стоит гораздо дороже.

Впрочем, кривая Престона — лишь модель, которая не всегда соответствует действительности. Недавние подсчеты<sup>30</sup> показали, например, что Россия в эту модель не вписывается, по крайней мере не целиком. Продолжительность жизни в среднем по стране хоть и растет вместе с доходом граждан, но сильно отстает от предсказанных значений. Иными словами, при таких деньгах россияне должны были бы жить



Российский и московский варианты кривой Престона не вполне совпадают с мировой тенденцией. Из Shkolnikov et al., 2019

дольше, но почему-то не живут. Если же взять данные по одной лишь Москве, то они и вовсе не укладываются ни в какую закономерность. С 2005 по 2010 год у москвичей существенно вырос доход, а продолжительность жизни почти не изменилась. Зато с 2010 по 2015 год они стали жить гораздо дольше, хотя денег больше не стало. Едва ли, впрочем, перед нами загадочный феномен. Вероятнее всего, — как и предположили авторы этой работы, — дело в неэффективном расходовании денег, которое Престон в своей модели явно не учитывал.

### **Вверх и только вверх .....**

Ожидаемая продолжительность жизни начала всерьез расти относительно недавно. На заре становления человечества, в палеолите, наши предки, населявшие территорию современной Турции, могли рассчитывать<sup>31</sup> в среднем на 33 года жизни. При этом можно предположить — по крайней мере, так обстоят дела<sup>32</sup> у современных охотников-собирателей, — что те из них, кто доживали до 15 лет, умирали в среднем в 54 года. Это совсем немало, однако стоит учесть, что дожить до 15-летия уже было непростой задачей. В племени охотников-собирателей хадза, которое сейчас живет в Танзании, смертность до 15 лет составляет 46%<sup>33</sup>, но пережившие тяжелое детство умирают примерно в 70 лет<sup>34</sup>, а некоторые живут и до 80.

В течение многих веков средняя продолжительность жизни очень долго оставалась практически неизменной. В Англии XIII–XVIII веков эта цифра колебалась<sup>35</sup> между 30 и 40 годами. Однако, судя по кладбищам аристократов, представители благородных кровей могли жить и 60, и 70 лет, и даже дольше — при условии, что не умирали до 21 года. И только начиная со второй половины XIX века прогнозы стали более благоприятными: за счет снижения уровня детской смертности. В 1845 году новорожденному англичанину предсказывали<sup>36</sup> в среднем<sup>37</sup> 40 лет жизни, а 70-летнему — дожить до 79.

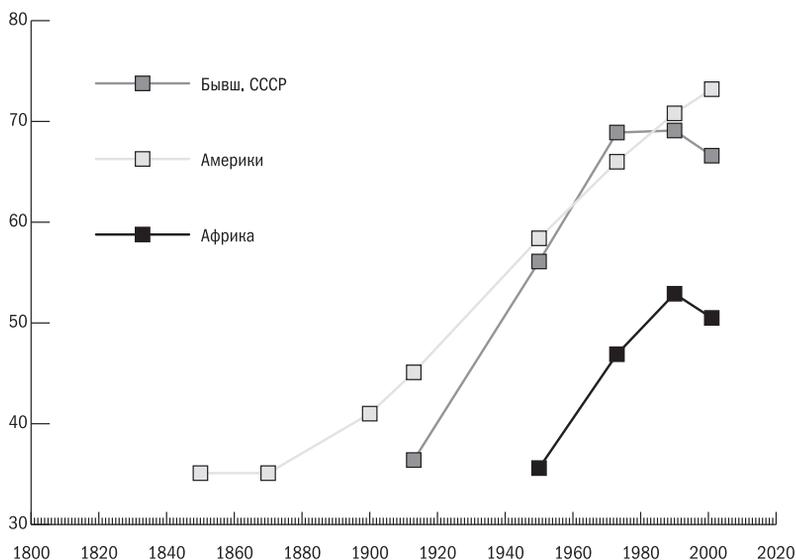
39 лет разницы! Сейчас же эти цифры выросли до 81 года для новорожденных и 86 лет для 70-летних, различие уже всего в 5 лет. Иными словами, нам уже удалось продлить время здорового долголетия, не изменяя существенно максимальную продолжительность жизни. И именно за счет этого выросла средняя ожидаемая продолжительность жизни по всему миру.

Во второй половине XX века ситуация изменилась. Сейчас мы уже не так много можем изобрести для спасения еще большего числа новорожденных, и медицина переориентировалась на борьбу с возрастными заболеваниями. Следующей задачей стало<sup>38</sup> увеличить ожидаемую продолжительность жизни для 65-летних. Если в 1950 году им обещали в среднем 13 дополнительных лет, то сейчас прогноз улучшился до 22. Мы больше не стремимся сдвинуть точку, в которой наша кривая выживаемости начинает снижаться, но пытаемся сгладить и замедлить падение, то есть замедлить старение.

Какова дальнейшая судьба продления человеческой жизни — пока неизвестно. Как всегда в таких случаях, находятся скептики<sup>39</sup>, которые утверждают, что мы уже практически достигли пика и дальше лучше не будет. Их подсчеты показывают, что рост продолжительности жизни в последние годы замедлился, а процент столетних людей в популяции не увеличивается. Еще они отмечают, что рекорд по продолжительности жизни — 122 года, — который в 1997 году поставила француженка Жанна Кальман, до сих пор никому побить не удалось. Поэтому едва ли мы научимся жить дольше 115 лет, заключают они.

Но на каждого скептика находят оптимисты. Во-первых, возражают они, о предельной продолжительности жизни ученые говорили еще в 30-е годы прошлого века — и оказались неправы. Во-вторых, поскольку долгожителей у нас немного, то результат расчетов, как и в случае с плато старения, очень сильно зависит от выборки и метода обработки данных. Можно построить другую модель<sup>40</sup>, она будет выглядеть более обнадеживающе.

Наконец, пример Жанны Кальман едва ли может служить аргументом. Несмотря на то что ее результат считается самым высоким из официально подтвержденных и множество исследователей занимались проверкой ее документов, существуют и другие потенциальные объяснения<sup>41</sup> феномену ее долгожительства. Например, некоторые исследователи полагают, что документы Кальман подделаны, а женщина, которая умерла в 1997 году, — не сама Жанна, а ее дочь. Подобная история уже произошла с предыдущей рекордсменкой Кэрри Уайт, чей результат в 116 лет оказался следствием опечатки<sup>42</sup>. Но для прогнозов на будущее абсолютно неважно, действительно ли Жанна Кальман дожила до 122-х, потому что аккуратную модель нельзя построить на одной-единственной точке. Чтобы обоснованно говорить о том, что продолжительность жизни людей больше не растет, нужна полноценная выборка долгожителей.



Так росла ожидаемая продолжительность жизни в разных частях планеты по мере развития медицины. По Riley, 2005

От того, существует ли физический предел человеческой жизни или нет, зависит форма графика выживаемости, к которой мы будем стремиться в будущем. Если по каким-то до сих пор неизвестным нам причинам живая система по имени человек неизбежно должна распасться через определенное время, то лучшее, что мы сможем сделать, — максимально отложить старение, чтобы в отведенных нам пределах жизнь превратилась в продолжительную молодость с резким спадом в конце. Если же этого предела не существует, то мы продолжим постепенно то откладывать, то замедлять старение, пытаясь максимально сгладить нашу кривую выживаемости и приблизить ее к горизонтальной прямой, которой соответствует полная отмена старения.

.....



### 3. ФАНТАСТИЧЕСКИЕ ТВАРИ: МОЖЕМ ЛИ МЫ ТАК ЖЕ .....

“Приличные люди не станут доверять тексту о старении, если главным аргументом в нем служит голый землекоп, — предупредил меня человек, близкий к научным кругам, когда идея этой книги только появилась. — Несерьезно это”.

Тем не менее такие статьи есть и продолжают появляться. Авторы текстов, редакторы сайтов или блогов, посвященных проблеме старения, нет-нет да упоминают этого грызуна как пример для подражания: живет долго, не стареет, не болеет, вот бы и нам так! Может возникнуть обманчивое впечатление, что голый землекоп давно решил проблему бессмертия: ученым осталось лишь разобраться, как именно ему это удалось, и перенести его успех на людей. И от этого впечатления один шаг до того, чтобы поверить какому-нибудь продавцу биодобавок, который расскажет, что его снадобье уподобит нас голым землекопам — по крайней мере, в том, что касается долгой жизни.

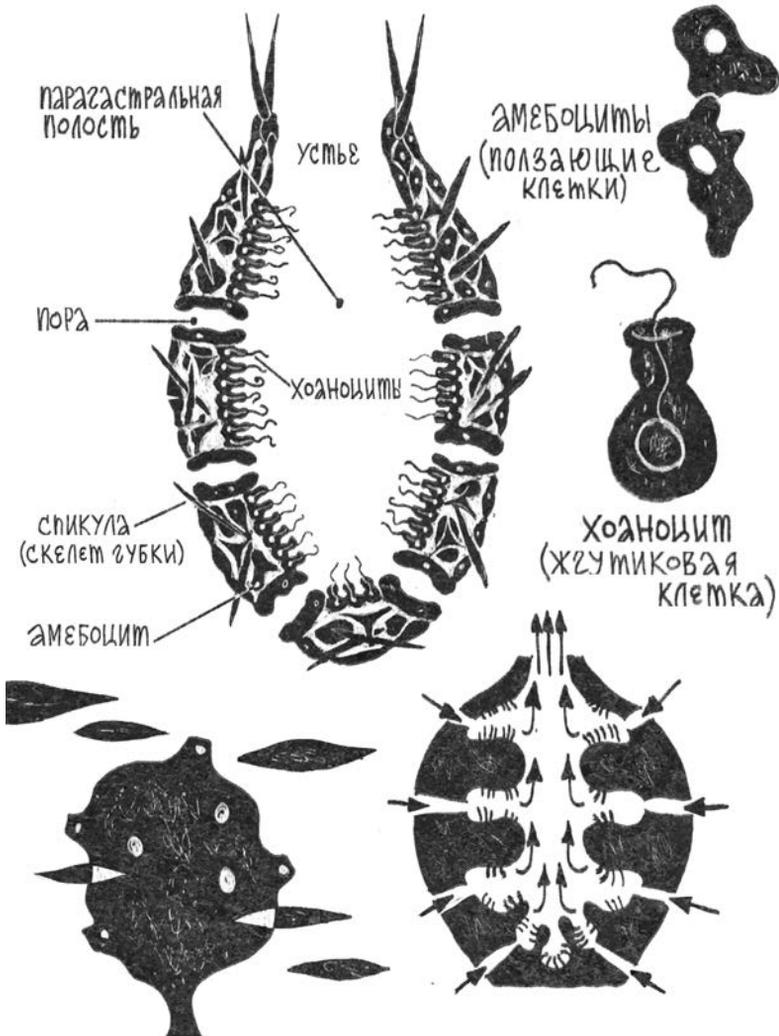
Но все, конечно же, не совсем так. Во-первых, мы до сих пор не знаем, бессмертен голый землекоп или нет. Во-вторых, даже если это и так, никто всерьез не рассчитывает воспользоваться его приспособлениями, обеспечивающими долгую жизнь. В-третьих, геронтологи интересуются этим малосим-

патичным африканским грызуном, как и многими другими животными, совсем по другой причине. Их интересует даже не то, как долго те могут прожить, а является ли старение неотъемлемым свойством жизни. Ведь если окажется, что стареют все, от дрожжей до обезьян, то разговоры о возможном бессмертии человека можно будет сразу прекратить.

Зато если удастся обнаружить хотя бы один организм, на который время не действует, это будет означать, что старение — необязательное свойство живой системы, и можно будет искать обходные пути. Именно поэтому объектами исследования становятся самые разные существа: не только человек и другие млекопитающие, но и одноклеточные, медузы, черви, мухи — те, с кем у нас совсем мало общего. В этой главе мы поговорим о том, какие формы принимает кривая выживаемости у разных организмов, какими общими свойствами обладают известные нам животные-долгожители и какое место среди них занимает человек. И не забудем, конечно, о голлом землекопе.

## Кто впереди .....

Самый простой способ найти того, кто уже решил проблему старения, — посмотреть на максимальную продолжительность жизни разных животных. Но если мы изучим список рекордсменов, то никакого голого землекопа там не обнаружим. Более того, большинство организмов из этого списка окажутся совсем не похожими на нас. Лидерство здесь удерживают губки<sup>43</sup> во главе<sup>44</sup> с *Monorhaphis chuni* — считается, что они доживают до 11 000 лет (то есть современные губки вполне могли застать самые древние города Шумера). На втором месте — кораллы<sup>45</sup> *Leiopathes sp.* и *Gerardia sp.*: 4265 лет и 2742 года соответственно. За ними с большим отрывом следует<sup>46</sup> двустворчатый моллюск *Arctica islandica* — 507 лет. Четвертое место занимает гренландская акула, которая совсем недавно вошла<sup>47</sup> на этот пьедестал — около 400 лет. Ниже по спис-



Губка – многоклеточная система коридоров

ку расположились другие моллюски (например, двустворка *Margaritifera margaritifera*<sup>48</sup>), морской еж *Strongylocentrotus franciscanus*<sup>49</sup> и некоторые рыбы (самая известная из них — алеутский окунь *Sebastes aleutianus*<sup>50</sup>) — все они живут максимум 200–250 лет.

Губок с их исключительным долголетием я предлагаю сразу отставить в сторону. Потому что губки — не вполне настоящие животные в некотором смысле. Губка — это ажурная конструкция из переплетающихся известковых, кремниевых или органических тоннелей. По стенкам сидят жгутиковые клетки, которые прогоняют воду сквозь коридоры и захватывают из нее пищу. Между коридорами находится скелет (по которому можно определить возраст губки) и ползающие клетки, которые переносят вещества между частями тела губки, а также размножаются и заделывают дыры в коридорах. Время от времени жгутиковые клетки тоже могут покидать свое место в строю и превращаться в ползающие. В такой момент оказывается, что настоящей специализации и разделения по профессиям у клеток губки нет; она вся состоит из самодостаточных элементов, которые способны размножаться независимо друг от друга. Поэтому в некоторых работах по геронтологии их называют скорее колонией одноклеточных организмов<sup>51</sup>, а не отдельным животным (хотя зоологи с этим утверждением наверняка не согласятся).

Но, даже если не брать в рассмотрение губок, нам до чемпионов-долгожителей все равно далеко. В числе лидеров совсем немного позвоночных и вообще нет млекопитающих. Самый долгоживущий представитель нашего класса — гренландский кит *Balaena mysticetus* — смог продержаться<sup>52</sup> лишь 211 лет, остальные и того меньше. Кроме него, дольше человека из млекопитающих не живет никто (по крайней мере, пока такие случаи неизвестны). Поэтому стоит признать, что среди своих ближайших родственников мы добились почти максимального успеха.

Тем не менее абсолютная продолжительность жизни — не самый надежный источник сведений о том, как стареют

организмы. Во-первых, этот список долгожителей заведомо не полон: мы не знаем, сколько еще животных ускользнули от нашего внимания. И не во всех случаях мы можем достоверно определить возраст особи: одно дело — какой-нибудь слон в зоопарке, выросший на глазах у людей, или хотя бы скелет мамонта, а другое — червь без костей и раковины, выловленный в глубине океана. Возможно, именно поэтому кораллы так сильно вырвались вперед — их возраст удобно определять по минеральному скелету, а какой-нибудь червь-долгожитель, может, где-то и существует, но пока остается незамеченным.

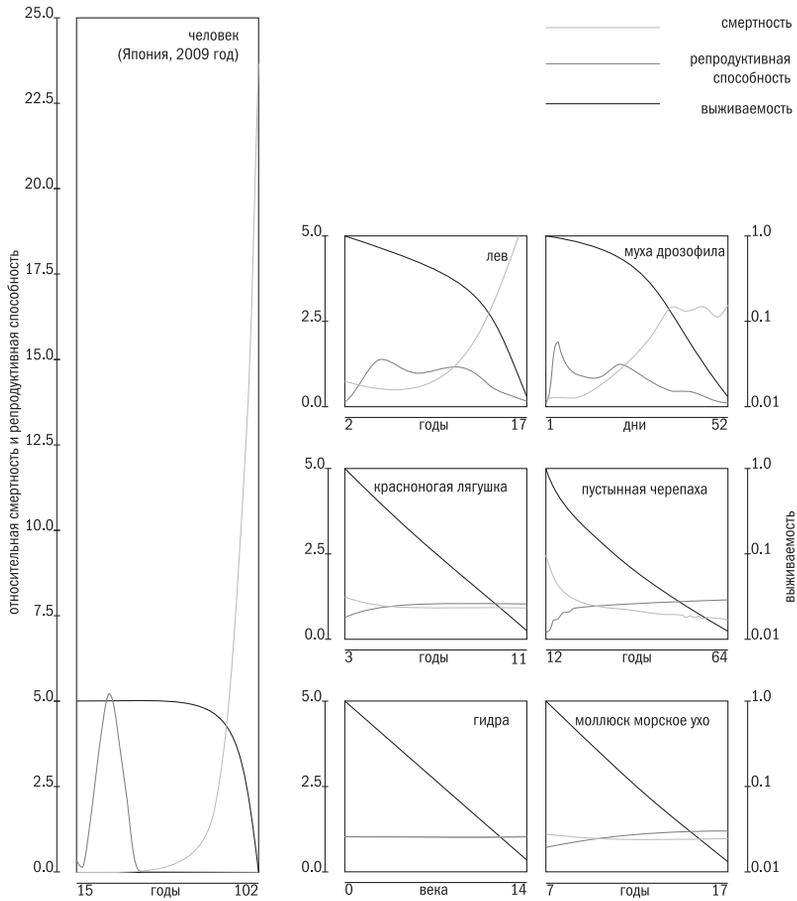
Во-вторых, этот список никогда не укажет нам на реальный потолок продолжительности жизни: всегда сохраняется шанс, что какая-нибудь особь проживет дольше своих предков и обновит рекорд.

В-третьих, продолжительность жизни мало что говорит нам о ее качестве. Вдруг эти животные остаются здоровыми и активными только первые 15 лет, а затем быстро старятся и долгие века влачат жалкое существование, как Тифон из греческого мифа? Было бы гораздо полезнее посмотреть не на рекорды, а на то, как выглядит у этих животных кривая смертности — по ней можно сказать наверняка, стареет организм или нет.

## Линии смерти .....

Как только мы переводим взгляд с абсолютных значений продолжительности жизни на динамику старения, картина существенно меняется. Давайте посмотрим на рисунок из статьи (Jones et al., 2013)<sup>53</sup>, авторы которой собрали данные о рождаемости и смертности у разных живых организмов. Для каждого из животных они построили график с тремя кривыми. Все они начинаются с момента полового созревания (детство авторы не учитывали) и заканчиваются в том возрасте, когда в живых остается лишь 5% взрослых особей. Первая кривая отражает относительную смертность (то есть аналогична кривой

ПОЛИНА ЛОСЕВА ПРОТИВ ЧАСОВОЙ СТРЕЛКИ .....



Смертность, выживаемость и фертильность далеко не у всех животных меняются так же, как у человека. По Jones et al., 2013

Гомперца для человека), вторая — относительную плодовитость: за единицу принята средняя плодовитость/смертность в популяции, остальные значения вычислены по отношению к ней. Наконец, третья кривая соответствует выживаемости — проценту животных в популяции, которые достигают того или иного возраста.

У большинства млекопитающих графики в целом похожи на человеческие. У кого-то дольше сохраняется плодовитость, как у льва, у кого-то медленнее растёт смертность — например, у шимпанзе, — но общая форма кривых различается незначительно. Однако, как только мы обращаемся к другим позвоночным, а затем и к беспозвоночным, графики становятся гораздо разнообразнее.

Различия хорошо видны, если посмотреть на кривую выживаемости. Как и у всех стареющих организмов, у человека она сильно изогнута по сравнению с прямой: в начале жизни смертность растёт довольно медленно (кривая пологая), а потом резко увеличивается, и кривая выживаемости падает вниз в соответствии с законом Гомперца.

Но если мы посмотрим на график, построенный для льва, то увидим, что там кривая выживаемости сглажена: разница в смертности между молодыми и старыми особями меньше. А вот у некоторых беспозвоночных — например, у гидры или моллюска морское ушко — линия и вовсе прямая. Переведем с математического языка на биологический: у этих животных шансы выжить или умереть не зависят от возраста. Следовательно, для них критерий Гомперца не работает и старения в статистическом смысле у них нет.

Пример с гидрой отлично иллюстрирует парадокс поиска долгожителей: в ее организме нет минерального скелета, по которому мы могли бы датировать возраст. А значит, и в список чемпионов по долголетию ей попасть не суждено. Тем не менее эксперименты с некоторыми видами гидр свидетельствуют если не о бессмертии, то о достаточно долгой жизни. Первый такой эксперимент с *Hydra vulgaris* поставил<sup>54</sup> испанец Мартинес в 1998 году: ученый держал животных в аквариуме в течение нескольких лет, меняя им воду и еду, и отсаживал молодых особей, чтобы те не конкурировали с более взрослыми. Но никаких признаков старения он не обнаружил: гидры все так же размножались и не спешили умирать. Возможно, дело в том, что срока наблюдения не хватило, чтобы заметить изменения. Но если говорить о возможном бессмертии, то любой

срок окажется мал. Нам остается лишь судить по косвенным данным: например, исследователи из Германии построили<sup>55</sup> кривые выживаемости для *Hydra magnipapillata*, и по ним можно подсчитать<sup>56</sup>, что такими темпами около 5% популяции гидр может дожить до 1400 лет. Поэтому гидра вполне могла бы занять третье место на пьедестале долгожителей, будь у нас хоть какие-то материальные подтверждения этих оценок.

Правда, говорить о том, что животные вроде гидры или моллюска морское ушко не стареют вообще, никто пока не решает — это означало бы, что старение необязательно для живой системы. А делать такое утверждение довольно рискованно: после этого придется искать доказательства, что эти животные потенциально бессмертны, и убеждать в этом сторонников неизбежности старения (которых, кажется, все-таки большинство).

Чтобы не тратить время на подобные споры, ученые придумали компромиссный термин — *пренебрежимое старение* (*negligible senescence*). Он допускает то, что мы что-то упустили, где-то неправильно обработали данные или проглядели какие-то скрытые признаки старения. Иными словами, предполагается, что организмы вроде гидры все-таки стареют, но так медленно, что наши данные этого не отражают.

В 1990 году американский геронтолог Калев Финч предложил<sup>57</sup> три критерия пренебрежимого старения, которыми геронтологи пользуются до сих пор:

1. Смертность не растет в зависимости от возраста.
2. Плодовитость не снижается после достижения зрелости.
3. Нет возрастных заболеваний, которые ухудшают здоровье и физиологические функции.

На сегодняшний день, если верить базе данных AnAge<sup>58</sup> — одному из главных источников, который агрегирует данные о старении животных, — пренебрегающими старением можно назвать шесть видов животных: хвостатую амфибию *Proteus*

*anguinus* (максимальная продолжительность жизни 102 года), черепаха *Emydoidea blandingii* (77 лет) и *Terrapene carolina* (138 лет), алеутского морского окуня *Sebastes aleutianus* (205 лет), морского ежа *Strongylocentrotus franciscanus* (200 лет) и моллюска *Arctica islandica* (507 лет).

Этот список не полностью совпадает со списком долгожителей-рекордсменов и не пересекается с набором пренебрежимо стареющих животных, графики выживаемости которых выходят на прямую. Все дело в том, что каждый список составляет отдельная группа ученых и часто им не кажутся убедительными или полными данные коллег.

Наконец, встречаются и такие ситуации, когда кривая выживаемости животного прогибается в обратную сторону и становится вогнутой — как, например, в случае красноногой лягушки и пустынной черепахи-гофера.

Фактически это означает, что с течением времени вероятность их смерти уменьшается, а не растет. Такую ситуацию предложили называть<sup>59</sup> *отрицательным старением*. В жизни человека тоже есть период, напоминающий отрицательное старение, — это тот самый “провал детства”, который когда-то не заметил Гомперц. Можно было бы сказать, что в первые годы жизни человек стареет отрицательно, но мы чаще называем этот период развитием. Возможно, и другие животные начинают жизнь с подобного периода, который позже сменяется либо пренебрежимым, либо обычным старением.

На первый взгляд может показаться, что пренебрежимо и отрицательно стареющие животные бессмертны, поскольку риск умереть у них не увеличивается. Но это верно только в идеале. Если смертность остается выше заветного нуля, это значит, что рано или поздно особи будут умирать независимо от того, сколько им лет. А поскольку особей конечное число, то рано или поздно умрут все. Поэтому, например, отрицательное старение встречается<sup>60</sup> не только у долго-, но и у короткоживущих морских ежей. У последних просто изначально высокий уровень смертности, поэтому,

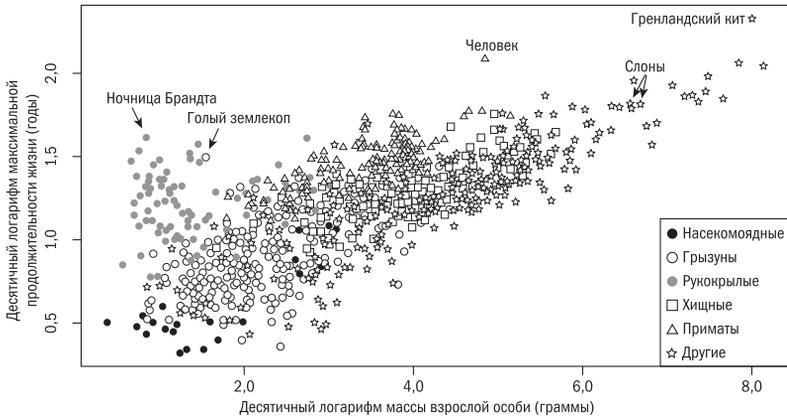
хоть он и снижается со временем, долго прожить никто не успевает.

Блывая на “линии смерти” для разных существ, мы можем представить себе, как должен выглядеть жизненный путь долгожителя. Этот организм должен медленно развиваться и как можно дольше оставаться на стадии отрицательного старения, то есть детства. Однако, как видно на примере морских ежей, отрицательное старение позволяет жить долго лишь тем, кто редко умирает, то есть тем, кто смог укрыться от внешних и внутренних угроз. Таким образом, на пути к бессмертию организм должен приобрести по меньшей мере два свойства: защиту от врагов и долгое детство. Давайте разберемся, какими способами этого можно достичь.

## **Дороги жизни .....**

Помимо пренебрежимо стареющих организмов, в животном мире есть немало пусть смертных, но долгожителей, за жизненными стратегиями которых тоже интересно наблюдать. Показательно, что они разбросаны по разным группам позвоночных: среди них несколько видов акул, ряд черепах, отдельные птицы, некоторые киты и пара видов землекопов. Напрашивается вывод, что способность жить долго возникла в каждой группе животных независимо, а значит, и пришли они к этому разными путями — каждая выбрала свой метод укрываться от врагов и растянуть детство.

Самый простой способ снизить смертность — стать неязвимым для хищников, например, вырасти большим. Если мы посмотрим на зависимость продолжительности жизни от размера<sup>61</sup> (в данном случае — массы тела) среди млекопитающих, то увидим однозначную тенденцию: чем больше зверь, тем дольше он живет. Самые мелкие представители класса — насекомоядные землеройки и ежи — оказываются в левом нижнем углу, а самые крупные — слоны, киты и копытные — в правом верхнем, среди долгожителей. Исключо-



Зависимость максимальной продолжительности жизни от массы тела взрослой особи наглядно показывает, что век мелких млекопитающих, за редкими исключениями, недолог. Из Ma & Gladyshev, 2017

чение составляют только человек (что частично можно списать на успехи медицины), голый землекоп и летучие мыши. Тем, кто не может вырасти большим, остается избегать встречи с хищниками другими путями: землекоп прячется в подземных туннелях, человек укрывается в пещерах и изобретает оружие и орудия труда, а летучая мышь поднимается в воздух. Итак, первая примета долгожителя — большой размер, умение уклоняться от встречи с хищниками или дать им отпор.

Но даже тех, кто ускользнул от внешних врагов, подстерегает враг внутренний. Опухоли не щадят никого: в том или ином виде они встречаются<sup>62</sup> почти у всех групп многоклеточных животных, за исключением губок и полухордовых (одного из типов беспозвоночных).

С одной стороны, большим организмам рак не так страшен<sup>63</sup>, как мелким, если только не затрагивает жизненно важные органы. С другой стороны, чем крупнее организм, тем больше в нем клеток, поскольку клетки слона и мыши в среднем одинакового размера. Следовательно, тем выше

шанс, что какая-нибудь из них поднимет бунт, начнет размножаться, выйдет из-под контроля и разовьется в опухоль.

У большинства известных нам долгожителей — у слонов и китов, летучих мышей и голых землекопов, черепах<sup>64</sup> и попугаев<sup>65</sup> — есть дополнительные механизмы, с помощью которых они подавляют восстания клеток и следят за их делением (подробно мы о них поговорим в третьей части книги). Второй признак долгожителя — активная борьба с опухолями, рак у них бывает довольно редко.

Крупные животные, как правило, производят на свет мало детенышей, вкладывая в каждого много энергии. Поэтому преимущество получают<sup>66</sup> долгоживущие организмы — они успевают оставить больше потомства. Кроме того, детенышам крупных животных нужно больше времени на то, чтобы дорасти до размера взрослой особи. Так увеличение размера приводит к длинному детству — третьему свойству долгожителей.

Замедлить развитие и растянуть детство можно несколькими способами. Многим животным это удается благодаря холоду<sup>67</sup>: чем ниже температура тела, тем медленнее обмен веществ и тем дольше развивается организм. Однако прямая зависимость продолжительности детства и температуры известна только для холоднокровных животных, которые не способны поддерживать постоянную температуру собственного тела. Возможно, именно поэтому большинство холоднокровных долгожителей, таких как гренландская акула, алеутский окунь или протей обыкновенный, который обитает в темных влажных пещерах, избегают теплого климата. И по этой же причине, наверное, долгожителей так мало среди теплокровных животных, то есть млекопитающих и птиц. Так что четвертое условие, полезное для борьбы со старением, — это жизнь в холоде.

Если животное дольше, чем другие, остается незрелым, то у него могут сохраниться некоторые ценные свойства детенышей. Одно из них — способность к регенерации: отращению новых конечностей или хотя бы заживлению поверхностных ран. Это довольно распространенная черта среди



Как жить долго? Отвечают животные-рекордсмены

долгоживущих организмов — ее можно встретить, например, у акулы<sup>68</sup>, не говоря уже о беспозвоночных вроде плоских червей и иглокожих. Она же, судя по всему, ответственна за долголетие гидры.

Есть от регенерации и косвенная польза: для того чтобы организм хорошо восстанавливался, клеткам необходимо активно делиться. А это значит, что все продукты обмена веществ, весь молекулярный мусор (о нем мы еще подробно поговорим в следующей части книги), который успевает накопиться в клетке, распределяется<sup>69</sup> по дочерним клеткам. При этом его концентрация снижается, и клетки становятся более живучими. Вероятно, именно регенерация ответственна за долголетие кораллов *Gerardia* и *Leiopathes* (они, как и гидра, относятся к стрекающим и устроены похожим образом) и других беспозвоночных.

Теперь мы можем нарисовать собирательный портрет животного-долгожителя. Оно крупнее, чем родственные ему виды, редко погибает от зубов хищников, живет в холоде или поддерживает низкую температуру тела, практически не болеет раком, но при этом хорошо регенерирует. Такое животное, скорее всего, начинает свою жизнь с отрицательного старения, поскольку детенышу нужно время, чтобы вырасти крупным и начать размножаться, — и это дополнительно удлинит его жизнь. Затем большую часть жизни организм проводит в фазе пренебрежимого старения, когда смертность не увеличивается со временем.

Впрочем, ни одно реальное животное в этот собирательный образ не вписывается. Среди долгожителей есть те, кто не изобрел собственных приемов защиты от рака (в отличие от белой акулы), есть мелкие животные (например, попугай), есть живущие в жарком климате (слон) и неспособные к регенерации (голый землекоп). Это еще раз подтверждает, что долголетие каждый раз возникает независимо. А значит, не существует универсального ответа на вопрос “Что нужно сделать, чтобы жить долго?”. Сколько видов-долгожителей — столько и рецептов бессмертия.

**Двигатель прогресса .....**

В природе сама по себе долгая жизнь не дает организмам непосредственного преимущества. Вероятно, поэтому не все животные к ней стремятся, а соответствующими приспособлениями для долголетия обзаводятся лишь отдельные виды. Продолжительность жизни сумчатых млекопитающих, например, на 20% меньше<sup>70</sup>, чем им положено при их массе тела и скорости обмена веществ. Иными словами, мало кто живет долго просто потому, что может себе это позволить. Если кто-то живет долго, значит, ему это зачем-то нужно, значит, в конкретной популяции естественный отбор благоприятствует именно долгоживущим особям.

Мы уже встречались с одним фактором, который делает долгожительство выгодным, — это размер. Поскольку крупные животные обычно не приносят много потомства за раз, то единственный способ поддерживать популяцию на плаву — размножаться много лет подряд, то есть жить долго. Но есть и еще одно обстоятельство, которое может дать преимущество долгожителям, — это социальная структура.

У социальных животных часто бывает так, что одни классы или касты в колонии живут дольше, чем другие. И социальная несправедливость может быть еще одним ключом к секрету долголетия. В некоторых случаях ответ простой: доминантные особи живут дольше, чем подчиненные, просто потому, что реже выходят из нор в поисках еды — так происходит, например, у сурков<sup>71</sup>. Но чаще дело в том, что одни особи больше размножаются, чем другие. Это встречается у эусоциальных животных.

Эусоциальностью называют распределение ролей в популяции, которое обычно включает в себя репродуктивную специализацию: одни особи размножаются, а другие нет. В такой ситуации естественный отбор действует на них по-разному: тем, кому выпал счастливый билет и случай произвести потомство, выгодно жить как можно дольше. А тем, кому размножиться не суждено, долголетие ни к чему.

Так, например, устроена<sup>72</sup> колония дамарского пескороя, родственника голого землекопа: одна плодovitая царица-долгожитель и множество неразмножающихся самок, которые умирают гораздо раньше. Правда, какие изменения в организме отвечают за это разделение обязанностей и неравную продолжительность жизни, до сих пор неизвестно.

Гораздо больше мы знаем про причины аналогичной несправедливости<sup>73</sup> у медоносной пчелы. В одном и том же улье можно найти рабочих пчел, которые живут в среднем 1,5 месяца, и матку, которая может дожить до 8 лет (в среднем 3–5). Судя по всему, дело в еде: рабочие пчелы питаются в основном цветочной пыльцой, матке же достается маточное молочко. А в молочке недавно обнаружили вещество ройалактин<sup>74</sup>, которое фактически омолаживает<sup>75</sup> клетки в организме матки и поддерживает ее способность к регенерации (мы вернемся к этому в главе “Виноваты гены”). Так что Винни-Пух, вероятно, не просто так стремился проникнуть в пчелиный улей, а долголетие действительно может быть связано с правильным питанием, по крайней мере у пчел.

В пчелиной семье обязанности разделены раз и навсегда, поэтому жить долго выгодно только матке — на ней вся ответственность за размер будущего улья. Но в животном мире бывает и так, что репродуктивная специализация не постоянная, а временная. Каждая особь в такой колонии может получить шанс на размножение — и тогда жить долго выгодно абсолютно всем.

Именно это, судя по всему, произошло с голыми землекопами.

### **Еще немного о голом землекопе .....**

О том, что голый землекоп (он же голая кротовая крыса, он же *Heterocephalus glaber*) — животное необычное, стало известно еще до того, как его стали пристально изучать. В 1974 году биолог Ричард Александер, занимавшийся эволюцией соци-



Любимец геронтологов – голый землекоп

альности, предположил<sup>76</sup> — по аналогии с муравьями и пчелами, — что где-то должно существовать эусоциальное млекопитающее. Александер считал, что для таких животных понадобится большое пространство (аналог улья или муравейника), защищенное от хищников, — то есть, скорее всего, подземное. А чтобы им хватило еды, в почве должно быть достаточно растительных клубней. Значит, — рассуждал Александер, — это может быть какая-то область в Африке, где сезонный климат вынуждает растения запасать питательные вещества впрок.

И действительно, именно в подземных тоннелях восточной Африки и нашли голых землекопов. Впоследствии оказалось, что они не единственные эусоциальные животные среди млекопитающих. Кроме них, этим свойством обладают еще — помимо человека (впрочем, по поводу его эусоциальности споры еще продолжаются) — дамарские пескорои. Од-

нако голые землекопы оказались гораздо более полезными объектами исследований.

Эти небольшие грызуны, размером приблизительно с мышь, обладают множеством удивительных свойств, помимо эусоциальности. Они нечувствительны<sup>77</sup> к некоторым типам боли, могут существовать при пониженных концентрациях кислорода и даже переживать<sup>78</sup> полное его отсутствие в течение получаса. Кроме того, голые землекопы необычно долго живут — не менее 30 лет. Вероятно, они могли бы прожить и дольше, но в лабораториях их изучают как раз около 30 лет, поэтому более надежных данных у нас пока нет. А определить возраст землекопов, которых ловят в природе, с точностью не удастся, потому что выглядят они примерно одинаково, что в 5 лет, что в 25. Кроме того, в естественных условиях землекопы, скорее всего, погибают гораздо раньше — от ран, полученных в схватках с сородичами.

Другие невзгоды землекопов обходят стороной — у них практически не бывает рака (известна всего пара случаев<sup>79</sup>) и сердечно-сосудистых заболеваний<sup>80</sup>. Симптомы старения, правда, встречаются: например, исследователи описали самца<sup>81</sup> в возрасте 27–28 лет с горбом и мышечной атрофией (что, впрочем, никак не отразилось на его сексуальной активности) и самку<sup>82</sup> примерно того же возраста, которая уже 3 года как не могла размножаться.

В пренебрежимо стареющие землекопа не взяли, невзирая на все его заслуги. По словам Калеба Финча, он не дотянул до этого звания совсем немного. Голый землекоп проходит по большинству критериев, кроме одного — у старших матерей меньшее количество детенышей доживает до окончания грудного вскармливания (то есть можно считать, что плодовитость после достижения зрелости все-таки снижается, это второй критерий по Финчу).

Авторы научно-популярных статей часто представляют голого землекопа таким супергероем, который победил старение, в отличие от его близких родственников — мышей и крыс, — которые, наоборот, в этой битве проиграли. Но ес-

ли мы примерим на голого землекопа собирательный образ животного-долгожителя, то увидим, что ничего удивительного в его физиологии нет — все его уникальные свойства вписываются в общие закономерности.

Первая примета долгожителя — способность ускользать от хищников. Иными словами, снизить давление естественного отбора. Обычная мышь, даже если научится жить десятки лет, едва ли получит шанс продемонстрировать эту способность — ее съедят существенно раньше. Землекопы же обитают в подземных тоннелях, куда не добираются хищники, поэтому имеют возможность прожить долго и оставить больше потомков.

Вторая примета — устойчивость к раку. С этим у землекопа действительно все обстоит хорошо. У него усилены механизмы защиты от рака: клеткам запрещено размножаться, если они тесно контактируют с соседями и межклеточным веществом (подробнее мы к этому вернемся в главе, посвященной раку).

Еще одна примета — жизнь в холоде. Под землю, где обитают голые землекопы, не проникает солнечный свет, и температура там существенно ниже, чем на поверхности, да и сами землекопы в некотором смысле холоднокровны: температура их тела<sup>83</sup> всего 30–33 °С, что меньше, чем у любых других млекопитающих сходного размера. Но и на этом уровне землекопам с трудом удастся ее поддерживать: когда температура окружающей среды падает ниже 28 °С, температура их тела также снижается.

Все эти карты в пользу долгой жизни землекоп смог разыграть лишь благодаря сложной социальной структуре. В колонии землекопов размножается только царица и несколько самцов, остальные особи к репродукции не допущены и занимаются бытовыми делами: копают тоннели, защищают колонию от редких хищников, воспитывают потомство. Но время от времени кто-то из “элиты” гибнет (особенно этому способствует своевременный удар лапой), и тогда один из “простых смертных” занимает его место и принимает участие в размно-

жении. Получается, что каждый рядовой землекоп проводит жизнь в ожидании своего звездного часа — а значит, больше потомства оставят те особи, которые его дождутся. Именно поэтому каждому землекопу в отдельности выгодно жить долго, и отбор на долголетие действует на всех особей в популяции с одинаковой силой.

Наконец, еще одна важная черта на портрете долгожителя — долгое детство. Голый землекоп приобрел ее, и этим принципиально отличается от своих родственников-грызунов. Считается, что голые землекопы произошли от предков современных мышей и крыс путем неотении<sup>84</sup> — то есть сохранили “детские” признаки дольше положенного.

Если мы сравним новорожденного крысенка, взрослую крысу и взрослого землекопа, то увидим, что последний гораздо сильнее похож на первого, чем на вторую. У голых землекопов голая кожа, слабое зрение и отсутствуют ушные раковины — совсем как у детенышей грызунов. У них продолжают делиться нейроны в мозге даже в зрелом возрасте. Да и способность обходиться без кислорода, возможно, сохранилась с эмбрионального периода, когда детенышу предстояло пережить роды и не задохнуться. Получается, что голый землекоп растянул свое детство на десятки лет.

Таким образом, голый землекоп не является исключением из правил, а лишь подтверждает их. Его удивительное долголетие — результат удачного стечения обстоятельств, он собрал в себе практически все свойства, характерные для долгожителей, спрятался от хищников, выстроил сложную социальную структуру и остался в некотором роде вечным ребенком. И по всем этим характеристикам у голого землекопа удивительно много общего с человеком.

## **Еще немного о человеке .....**

По сравнению с прочими млекопитающими, человек справляется с проблемой долголетия довольно неплохо. Дольше



Человек в чем-то больше похож на детеныша-капуцина, чем на взрослую особь. Из Skulachev et al., Phys Rev, 2017

нас, как я уже упоминала, живут только некоторые киты, а продолжительность жизни человекообразных обезьян меньше, чем у людей, по крайней мере в два раза.

И это неспроста: когда мы начинаем перечислять условия, необходимые для долгой жизни, то оказывается, что все они у человека уже есть.

Начнем с того, что наша жизнь давно уже не зависит от хищников. В этом смысле верхнего предела нашему долголетию нет, и необходимости быстро взрослеть и размножаться тоже нет, зато есть возможность жить как можно дольше.

Кроме того, у нас достаточно сложная социальная структура. Несмотря на то что далеко не все биологи признают человека зусоциальным животным, устройство нашего общества благоприятствует долгой жизни. Об этом говорит, напри-

мер, “гипотеза бабушек”<sup>85</sup>, согласно которой одна из причин нашего долголетия — формирование семей. На каком-то этапе эволюции древние люди начали доживать до того, чтобы увидеть своих внуков. И в этот момент оказалось, что наличие бабушки или дедушки — выгодное приобретение для семьи: пока старшее поколение следит за детьми, среднее поколение может охотиться, добывать пищу, защищать семью от врагов или рожать новых детей. Поэтому на каком-то этапе естественный отбор вполне мог способствовать нашему долгожительству.

Многие суперспособности голого землекопа можно объяснить затянувшимся детством, и здесь человек тоже не отстает. В 1926 году голландский анатом Людвиг Больк выдвинул теорию, согласно которой человек — тоже неотеническое животное. Больк привел несколько десятков признаков, которые сближают нас с детенышами обезьян, и список продолжает пополняться. Среди этих признаков, например, форма черепа и низкий уровень внутривидовой агрессии, высокая пластичность мозга (который продолжает развиваться и после рождения) и экспрессия ряда генов. В мозге даже у взрослого человека есть области<sup>86</sup>, в которых сохраняется ускоренный, “детский” тип обмена веществ. Поэтому можно сказать, что в чем-то мы повторили успех голых землекопов и тоже имеем право считаться вечными детьми.

Человек вписывается в портрет среднестатистического животного-долгожителя не хуже, чем многие чемпионы из мира животных. И хоть мы не можем похвастаться низкой температурой тела или нечувствительностью к боли и не научились сопротивляться раку и регенерировать (что, впрочем, силами медицины рано или поздно станет возможно), мы создали себе все условия для того, чтобы повторить рекорды других позвоночных. По крайней мере, долгое время естественный отбор способствовал тому, чтобы мы жили долго, а судя по тому, что средняя продолжительность жизни человека растет, — продолжает способ-

ствовать и сейчас. Знакомство с животными-рекордсменами говорит лишь о том, что мы мало чем отличаемся от них принципиально. А значит, долгая счастливая жизнь — остережемся пока говорить о бессмертии — для нас теоретически возможна.

.....



## 4. ЧЕЛОВЕК ПОДОПЫТНЫЙ: КАК ИСКАТЬ ТАБЛЕТКУ ОТ СТАРОСТИ .....

Большинство моих коллег по кафедре биологии развития избегали работы с млекопитающими. С лягушками все гораздо проще: много икринок развиваются отдельно от матери, геометрия простая, будто специально создана для микрохирургических операций. То ли дело зародыш человека или даже мыши: вне матки проживет максимум две недели, ткани расположены затейливо, оперировать неудобно, чуть что — умирает. "Рискованное занятие", — решали мы и отправлялись работать с милыми сердцу амфибиями.

Такого рода истории можно услышать от биологов самых разных направлений, от генетиков до физиологов. Человек — самый неудобный объект исследования из всех возможных, самый громоздкий и сложно устроенный. Никто так сильно не мешает поиску таблеток от старения людей, как сам человек, который отказывается примерять на себя роль лабораторного животного. В этой главе мы поговорим о том, что мешает человеку поставить эксперимент на себе самом и какие уловки приходится придумывать, чтобы получить хоть какие-то результаты и двигаться дальше.

### **Против времени .....**

Наиболее неприятное для геронтолога свойство человека состоит в том, что он (человек) очень долго живет. И чем выше

продолжительность жизни, тем сложнее становится спланировать эксперимент по ее увеличению. Цель оказывается главным препятствием на пути к самой себе.

Представим себе, что мы придумали средство борьбы со старением — пусть, для простоты, это будет таблетка. Скорее всего, ее нужно принимать не на смертном одре, а заранее, когда человек еще не обзавелся возрастными болезнями и не нуждается в постоянном лечении. Пусть это будет — по оптимистичным оценкам — 60 лет. Чтобы выяснить, продлевает она жизнь или нет, нужно проверить, достигнут ли испытуемые возраста хотя бы 100 лет, а лучше больше, например 120. Тогда мы сможем исключить вероятность того, что в нашу выборку случайно попали одни долгожители-рекордсмены (заранее мы это проверить не можем, потому что гены, которые определяют продолжительность жизни, до сих пор неизвестны, подробнее об этом поговорим в главе “Виноваты гены”).

Таким образом, наш эксперимент займет 60 лет. Даже если нам повезло и таблетка сработала, а участники исследования не разбежались и не пали жертвой какого-нибудь стихийного бедствия, препарат не сразу появится в аптечке каждого человека на Земле. Потребуется еще сколько-то лет, чтобы успеть обработать результаты, опубликовать их в журнале и проверить, насколько препарат токсичен для разных категорий людей. В общем, редкие исследователи доживут до выхода такой таблетки на рынок — если только они не начали эксперимент, будучи совсем молодыми, и сами принимали свой препарат наравне с испытуемыми.

Но пока это всего лишь выдумка, и такие долгие эксперименты никто не начинает. Те ученые, которых интересует человеческая жизнь в динамике, пользуются лонгитюдными исследованиями. Это наблюдения за людьми, которые длятся десятки лет и в ходе которых экспериментаторы собирают множество разных данных, от семейного статуса и уровня образования до анализов крови. Одно из самых долгих — Балтиморское лонгитюдное исследование старения в США, которое

ведется с 1958 года. И подобные проекты продолжают запускаться, например в 1997 году очередной<sup>87</sup> (NILS-LSA) стартовал в Японии. Как правило, лонгитюдные исследования потом становятся базой для научных работ в самых разных областях — каждый ученый берет ту часть данных, которая ему необходима. В том числе их могут использовать и геронтологи — для того, например, чтобы попробовать предсказать риск смерти от естественных причин в зависимости от тех или иных особенностей образа жизни.

Редкий пример действительно долгого наблюдения — Миннесотский эксперимент<sup>88</sup>, который начался в 40-е годы XX века. Американский физиолог Ансель Кейс отобрал 36 молодых и стройных мужчин, чтобы на них воспроизвести условия голодных лет Второй мировой войны. В течение полугода испытуемые жили в лаборатории, ходили на занятия в университет, выполняли свои повседневные обязанности и ходили по 5 километров в день, но ели при этом в два раза меньше, чем обычно. За это время здоровье их всерьез ухудшилось — появились слабость, отеки и психические отклонения, — и эксперимент прекратили.

Много лет спустя оказалось<sup>89</sup>, что те из участников эксперимента, кому удалось достигнуть 80 лет, прожили дольше, чем их среднестатистические сверстники. Это первое и единственное на сегодняшний день эмпирическое свидетельство того, что ограничение в еде может продлевать жизнь человека (подробнее к этой теме мы вернемся в главе “Виновата молодость”). Тем не менее это исследование сложно считать доказательным (хотя бы из-за малой выборки и отсутствия контрольной группы), а других радикальных экспериментов по продлению жизни, чьи отдаленные последствия мы могли бы измерить, история для нас, к сожалению (или к счастью), не припасла.

Альтернативный подход — не дожидаться, пока кто-то из выбранной группы людей проживет больше или меньше, а работать с теми, кто уже достиг определенных успехов в борьбе со старением. Некоторые ученые, например,

собирают “коллекцию” долгожителей и опрашивают их о событиях далекой молодости — как жили, что ели, чем болели — и ищут закономерности, которые могли бы объяснить их выдающиеся результаты. Так устроены ретроспективные исследования. У них есть важное преимущество по сравнению с лонгитюдными: коль скоро эти люди прожили больше среднего, у них заведомо должны быть какие-то особенности, которые им это позволили. Но есть и минус: данные получаются недостоверными, а проверить их проблематично.

### **Тренируемся на кошках .....**

Можно проверять предполагаемые лекарства от старости на короткоживущих модельных организмах. Поставить на них эксперимент гораздо проще. Во-первых, не возникает этических проблем такого масштаба, как с людьми: исследователь не обязан доказывать этическому комитету, что старение — это болезнь, а также гарантировать испытуемым крысам и кроликам полную безопасность. Во-вторых, жизнь модельных объектов легко стандартизировать: держать в одинаковых клетках, кормить одной и той же едой, даже лампочки установить с одной и той же стороны — и не бояться, что они не выдержат однообразия и выйдут из эксперимента досрочно. Наконец, такие исследования обходятся гораздо дешевле, а результаты дают быстрее, чем если бы мы работали с людьми.

Но как только мы, получив какой-то эффект на животных — чаще всего на мышах, — пытаемся перенести его на людей, то сталкиваемся с “трудностями перевода”. По оценкам<sup>90</sup> Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), лишь 8% всех препаратов, которые прошли испытания на мышах, имеют шанс оказаться полезными и для людей и выйти в конечном счете на рынок. Поэтому ученые не склонны особенно доверять

“мышиным пробам”: среди наиболее цитируемых статей, где на мышах получены многообещающие результаты, половину методик даже не пытаются<sup>91</sup> повторить на человеке.

Беда в том, что человек не мышь, и даже не огромная мышь. Уже хотя бы потому, что мы живем в десятки раз дольше: срок жизни среднестатистической мыши — 2–3 года в лаборатории. Это мешает напрямую соотнести результат, который мы получили на мышах, с возможными последствиями для человека. Допустим, наши подопытные мыши прожили 3 года вместо 2,5, то есть на 20% дольше. Стоит ли рассчитывать, что человек, принимая тот же препарат, вместо 100 лет проживет 120? Или всего лишь 100 с половиной?

Отличаемся мы от мышей и на молекулярном уровне. Например, наши тела используют разные стратегии борьбы с опухолями. Почти во всех клетках мыши активна теломераза — фермент, который надстраивает концы хромосом и позволяет клеткам неограниченно делиться (подробнее об этом мы поговорим в главе “Виноват рак”). Поэтому мыши чаще болеют раком: к 2–3 годам, по разным данным, от 30 до 50%<sup>92, 93</sup> животных страдают опухолями. Правда, треть людей тоже болеет раком к концу своей жизни; но и жизнь эта в 30–40 раз длиннее мышьиной. В этом смысле продление жизни мышам и людям — две разные задачи. И мы уже продвинулись в эту сторону гораздо дальше, чем мыши, увеличив свою “естественную” продолжительность жизни на несколько десятков лет, поэтому большинство спасительных для мышей методик нам едва ли помогут.

Набор возрастных заболеваний у мышей тоже не во всем совпадает с человеческим. Например, у них не встречается болезнь Альцгеймера. Поэтому, чтобы проверять лекарства против этого заболевания, приходится использовать генетически-модифицированные линии<sup>94</sup> мышей, у которых развивается похожее поражение нервной ткани, — но полностью воспроизвести у них симптомы болезни вроде деменции невозможно. Из-за этого, кстати, некоторые ученые не переносят испытания препаратов, которые хорошо себя показали

в преклинических исследованиях, на людей — они просто не доверяют результатам, которые получены на мышах.

Наконец, еще одно немаловажное отличие состоит в том, что люди гораздо сильнее отличаются<sup>95</sup> друг от друга, чем лабораторные мыши. Каждая группа исследователей работает, как правило, с одной или несколькими линиями мышей. Линия — это фактически одна семья, генетически однородная группа. И если какой-то препарат работает на одной линии мышей, он необязательно подойдет для другой линии и тем более для человека — может оказаться, что он просто удачно компенсирует какой-нибудь дефект в физиологии этой конкретной “семьи”.

Можно было бы решить, что мыши — действительно далекий от человека организм, и поэкспериментировать с кем-нибудь, кто ближе к нам. Например, с приматами. Но как только мы выбираем более близкий объект, многие плюсы от работы с мышами теряются. Приматы в среднем гораздо дольше живут, то есть исследование опять растягивается на десятки лет. Содержать их становится дороже, а в случае с большими человекообразными обезьянами, например гориллами и шимпанзе, снова появляются этические ограничения.

Приходится искать промежуточные решения. Недавно в США запустили исследование Dog Aging Project<sup>96</sup>. Участники этих испытаний — обычные домашние собаки, чьи хозяева помогают следить за их здоровьем и условиями жизни. Собаки живут, конечно, не так долго, как люди, но все же дольше, чем мыши. Поэтому на них постепенно начинают тестировать препараты, которые, возможно, однажды помогут их хозяевам. Например, рапамицин — один из кандидатов в таблетки от старости. В первых испытаниях<sup>97</sup> Dog Aging Project он уже улучшил работу сердца у испытуемых собак и снизил их артериальное давление (к старости у собак оно растет, как и у людей).

Но если отдельные заболевания еще можно изучить на животных, то человеческую старость в широком смысле слова — со всем набором характерных симптомов, от морщин

до деменции, — у них воспроизвести невозможно. И даже если мы научимся продлевать жизнь модельных организмов, то для того, чтобы выяснить, не превращается ли новоиспеченный долгожитель в вечно больного Тифона, потребуются эксперименты на людях — тем более долгие, чем успешнее окажется наш метод продления жизни.

### **Модель поневоле** .....

Среди людей изредка тоже встречаются те, кто может послужить моделью для исследований старения. В таких случаях, по крайней мере, никто не сомневается в том, что это болезнь и что ее надо лечить. Синдром преждевременного старения называют прогерией, хотя на самом деле под этим названием скрывается целая группа непохожих друг на друга заболеваний. Их объединяют не столько симптомы, сколько общий принцип: они ускоряют старение организма или отдельных его частей.

В самом легком случае прогерия поражает только отдельные органы. Так происходит, например, при ксеродерме (xeroderma pigmentosum). Внешне она проявляется как множество пятнышек на коже, это скопления пигментированных клеток. В основе этой наследственной болезни лежит<sup>98</sup> нарушение системы репарации, то есть починки ДНК. Именно поэтому болезнь сильнее всего заметна на коже: на поверхность тела действует солнечный свет с ультрафиолетовыми лучами, они повреждают ДНК, а клетки не успевают справиться с этими повреждениями. Больные ксеродермой сильнее, чем обычные люди, рискуют получить рак кожи — если повреждение ДНК затронет какой-нибудь ген, который отвечает за деление или смерть клеток, а система репарации не сможет его вовремя починить. А поскольку рак считается возрастной болезнью, то можно считать, что старость у таких людей наступает раньше. Тем не менее многие больные ксеродермой живут обычной жизнью, хотя у трети из них уско-

ренное старение затрагивает не только кожу, но и нервную систему, вызывая глухоту, умственную отсталость и другие симптомы.

Гораздо опаснее для жизни так называемая взрослая прогерия (например, синдром Вернера) — синдром ускоренного старения, который начинает проявляться<sup>99</sup> лишь в подростковом периоде. У таких пациентов сломан один из белков<sup>100</sup>, которые занимаются копированием ДНК, поэтому в ходе деления клеток возникают ошибки. В какой-то момент их становится слишком много, и постепенно волосы начинают выпадать, зрение — слабеть, а кости — разрушаться. Развивается характерный набор заболеваний<sup>101</sup>, который по многим признакам напоминает старение<sup>102</sup>. Умирают такие люди в среднем в 47 лет.

Но самый тяжелый вариант — детская прогерия, носители которой редко доживают до 20 лет. Она проявляется с самого рождения и не оставляет больному шансов на здоровую жизнь. Видов детской прогерии известно несколько, и в основном они тоже вызваны мутациями генов, связанных с хранением и обработкой ДНК в клетке.

Самая известная из этой группы болезней, которую чаще всего имеют в виду, когда говорят о прогерии, — прогерия Хатчинсона — Гилфорда. Носителей этой болезни обычно приводят в качестве образца ускоренного старения: это низенькие люди со сморщенными, клювовидными лицами. С рождения у них появляются разнообразные внешние признаки старости<sup>103</sup>: волосы выпадают, изменяется пигментация кожи, суставы раздуваются, как при артрите. Клетки таких пациентов несут мутации в гене<sup>104</sup> ламина А — белка, который прикрепляет ДНК к оболочке клеточного ядра изнутри. Мутантная версия белка намертво застревает в оболочке, из-за чего та деформируется<sup>105</sup>, нити ДНК теряют укладку и запутываются, а клетка не может делиться без ошибок. В такой ситуации все ткани и органы тела стареют с одинаковой скоростью.

Наблюдая за больными прогерией как за моделью старения, мы видим, что все случаи этих заболеваний вызваны по-

КСЕРОДЕРМА



БОЛЕЗНЬ  
ХАТЧИНСОНА-ГИЛФОРДА

Наглядные примеры ускоренного старения

ломками в ДНК, вне зависимости от того, из-за чего они возникают. Это означает, что мутации, с одной стороны, не настолько серьезная проблема, чтобы не позволить организму выжить, но, с другой стороны, их самих по себе достаточно, чтобы ускорить старение и привести к преждевременной смерти.

Лечить прогерии мы пока не умеем, можем разве что компенсировать эффект от мутаций. Например, для больных синдромом Хатчинсона — Гилфорда недавно разработали первый препарат, который запрещает мутантному ламину А закорячиваться в мембране. В результате удалось снизить<sup>106</sup> смертность пациентов в 10 раз: с 33,3 до 3,7% в течение двух лет. Тем не менее такие лекарства едва ли помогут справиться со старением обычным людям — они призваны исправить точечные дефекты в работе клеток, которые встречаются только при прогерии определенного типа, но не характерны для старения в целом.

Зато клетки больных прогерией могут стать хорошим модельным объектом. По крайней мере, на них иногда проверяют<sup>107</sup> потенциальные “таблетки молодости”, например тот самый рапамицин, который тестируют на собаках из проекта Dog Aging Project.

Чтобы окончательно победить прогерию, нужно добраться до ее главной причины — мутаций, и научиться бороться с ними напрямую. Этого можно было бы достичь с помощью генной терапии, то есть “ремонта” ДНК *in vivo* — запустить в клетки пациентов систему генетического редактирования, которая починит мутацию, ответственную за развитие болезни.

Пока что эту технологию пробуют только на модельных животных, и результаты первых экспериментов, с одной стороны, обнадеживают, а с другой — обнажают неочевидные трудности на пути к ремонту организма в целом.

Сами по себе мыши прогерией не болеют, но ее можно у них вызвать, если внести в ген ламина А характерную мутацию. Получившиеся прогероидные мыши стареют по тому же принципу, что и люди: всеми органами одновременно. У них сморщивается кожа, хуже заживают раны и атрофируются мышцы. Ученые разработали<sup>108</sup> для таких мышей методику генной терапии: им вводили в кровь систему генетического редактирования CRISPR/Cas9 — это группа молекул, которые прицельно связываются с необходимым местом в ДНК и вырезают оттуда участок мутантного гена.

Отредактированные мыши прожили на 25% дольше, чем их прогероидные сородичи, и выглядели более молодыми — например, не так быстро теряли вес и интерес к грумингу.

Правда, возникло одно недоразумение<sup>109</sup>. Экспериментальные мыши умерли по совершенно неожиданной причине — от запора. При подробном рассмотрении выяснилось, что их тело получилось отремонтировать неравномерно, потому что не все органы одинаково хорошо снабжаются кровью. В пищеварительной системе мышей, где много сосудов, лечение сработало, и кишечник стал работать, как в молододо-

сти. А вот в нервную систему, которая не контактирует с кровью напрямую, молекулы CRISPR/Cas9 не добрались. В результате нейроны, которые должны подавать кишечнику сигнал сокращаться, состарились быстрее, чем собственно клетки кишечника. Нервная система потеряла контроль над пищеварительной, что и вызвало смертоносный запор.

Сегодня генную терапию уже начали использовать для лечения разных болезней, например рака и атеросклероза. И, как и следовало ожидать, то и дело слышатся разговоры о том, что рано или поздно генетическое редактирование можно будет использовать не только для лечения ускоренного старения, но и для продления жизни тем, кто стареет в обычном темпе. Мы еще будем подробно говорить о том, какие именно гены имело бы смысл “починить” у людей, но уже сейчас понятно, что сначала придется придумать, как отремонтировать организм человека равномерно — чтобы не вышло, как с экспериментальными мышами.

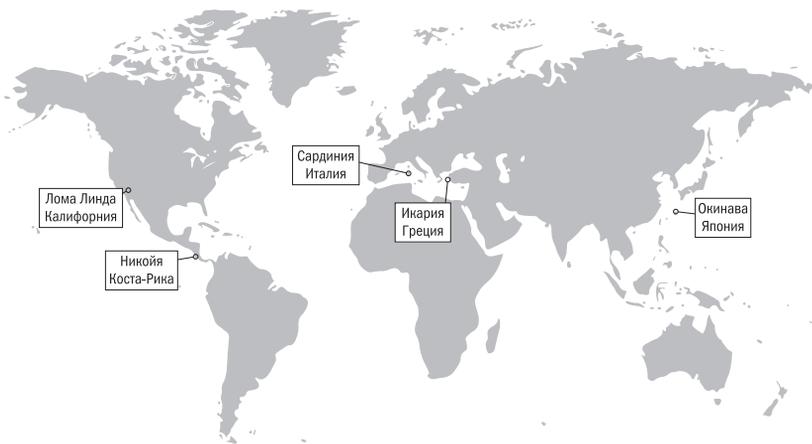
## **Ненаглядное пособие .....**

Коль скоро изучение тех, кто стареет быстро, не дает готового рецепта молодости, можно обратиться к другому крайнему случаю и посмотреть, чем особенны те, кто стареет медленно, то есть долгожители. Последняя волна интереса к ним поднялась после исследования итальянца Клаудио Франчески в 2004 году: вместе с коллегами он обнаружил<sup>110</sup> на Сардинии “горячую точку” долголетия — регион, в котором были сконцентрированы долгожители.

Исследователи подсчитали, как распределена средняя продолжительность жизни по острову, и построили диаграмму, на которой она была обозначена градиентом синего цвета. И оказалось, что в восточной части острова, в провинции Нуоро, есть область, где до 105 лет доживает в три раза больше людей, чем в среднем на острове. Эту область назвали “голубой зоной”.

Идеей “голубой зоны” вдохновился журналист *National Geographic* Дэн Бюттнер и отправился на поиски новых областей долголетия. Он нашел<sup>111</sup> еще три места, которые позже официально признали<sup>112</sup> удовлетворяющими всем критериям “голубой зоны”: японский остров Окинава, греческий остров Икария и полуостров Никойя в Коста-Рике.

Еще одну область долголетия позже отыскивали в Калифорнии — это община церкви адвентистов седьмого дня. Ее сложно формально считать “голубой зоной”, поскольку она географически не изолирована. Тем не менее ее часто включают в этот список. Своим существованием пятая зона, вероятно, обязана суровым ограничениям, которые церковь накладывает на жизнь своих прихожан: в общине запрещены курение и алкоголь и весьма приветствуется вегетарианство.



“Голубые зоны” раскиданы по полушариям и континентам

Еще в своей первой работе, посвященной “голубой зоне”, Франчески с коллегами обратили внимание на то, что области аномального долголетия, как официально признанные, так и неподтвержденные (в России к ним относятся, например<sup>113</sup>, Северный Кавказ и Алтай), обычно расположены в горах. Ученые предположили, что эти области изолированы от соседей,

поэтому в них чаще заключаются близкородственные браки. Из-за этого в горных популяциях могут скапливаться варианты генов, которые способствуют долгой жизни и защищают своих носителей от возрастных заболеваний.

Другие же исследователи “голубых зон” подошли к вопросу с другой стороны. Их интересовало, чем образ жизни обитателей этих мест отличается от остальных и можно ли из него вывести “рецепт” долголетия.

Дэн Бюттнер составил<sup>114</sup> для своих читателей такой список правил долгой жизни: естественное движение (не спорт, а обычная ходьба и физкультура), осмысленность (цель в жизни), дауншифтинг (избавление от повседневных стрессов), ограничения в питании (80% калорий от нормы), растительная диета, алкоголь (в небольших количествах), религиозность, любовь к близким, социальные связи (прочный и благотворно влияющий круг общения).

Мы оставим в стороне рассуждения о том, в какой степени возможно сочетать эти жизненные принципы (например, употребление алкоголя с религиозностью). К тому же многие из этих факторов и их влияние на продолжительность жизни нам еще представится повод обсудить на страницах этой книги. Пока что давайте зададимся другим вопросом: возможно ли вообще на основе обитателей “голубых зон” или любых других долгожителей сформулировать универсальные правила долголетия?

Говоря о долгожителях, важно помнить, что это крайне неоднородная группа. И далеко не все они похожи на вечно молодых: среди них не больше 25%<sup>115</sup> сохраняют умственные способности и психическое здоровье. Эти люди очень разные с биологической точки зрения: два случайно выбранных долгожителя отличаются друг от друга сильнее, чем два “обычных” человека.

Увидеть эти различия можно, измерив почти что угодно<sup>116</sup>, например уровень гормонов щитовидной железы<sup>117</sup> в крови. Логично было бы ожидать, что с возрастом разброс значений будет снижаться, поскольку выживать будут самые крепкие

люди, но он, напротив, увеличивается. Дело в том, что каждая дополнительная секунда жизни — это очередная поломка или починка внутри организма, новая болезнь или микроскопический клеточный конфликт, и у каждого человека их набор уникален. Даже генетически идентичные близнецы с возрастом начинают по составу крови все сильнее отличаться друг от друга<sup>118</sup>.

Американский писатель Джон Мэйсон однажды сказал: “Зачем становиться копией, если вы рождены оригиналом?” — видимо, как наставление грядущим поколениям и призыв не копировать своих отцов. Датский геронтолог Суреш Раттан перефразировал это высказывание применительно к долгожителям и особенностям их организмов: “Мы все рождаемся копиями, а умираем уже оригиналами”. И, судя по результатам измерений, чем дольше живем, тем оригинальнее становимся.

Но коль скоро все долгожители не похожи друг на друга, на кого из них ориентироваться? Рекордсменка Жанна Кальман, как говорят, всю жизнь курила, пока зрение позволяло ей поджигать сигарету. Еще она любила шоколад и не отказывала себе в вине. Значит ли это, что курение, шоколад и сигареты помогают прожить 122 года? А адвентисты седьмого дня из Калифорнии, напротив, не пьют и не курят. С кого брать пример?

В погоне за секретом долголетия не стоит забывать, что обитатели “голубых зон” большую часть своей жизни провели в условиях, весьма далеких от современных мегаполисов, где живет большинство желающих воспроизвести их результаты. Например, среди итальянских долгожителей, которых исследовал<sup>119</sup> Франчески, 65% закончили лишь 8 классов школы (остальные — и того меньше), поскольку родились на границе XIX и XX веков. Соответственно, многие из них занимались низкоквалифицированным трудом — были домохозяйками, фермерами, рыбаками, крестьянами и разнорабочими. Лишь 25% служили управляющими или клерками. Они пережили две войны, провели большую часть жизни на но-

гах (в соответствии со своей профессией) и питались местными фермерскими продуктами, набор которых жестко зависел от времени года (поскольку холодильников у них не было). Я более чем уверена, что никто из читающих эту книгу и даже ни один из посетителей интернет-сайтов с “рецептами долгой жизни” не планирует провести ее именно таким образом.

Сам же Франчески, который много общался с долгожителями, не смог найти почти никаких особенностей в их образе жизни. Расспросы о пищевых привычках этих людей ни к чему не привели, равно как и разговоры про их половую жизнь. Ученый винит во всем ту же старость, а именно проблемы с памятью: долгожителям сложно воспроизвести события, которые произошли десятки лет назад. Тем не менее итальянский исследователь выделил несколько общих закономерностей.

Так, несмотря на то что долгожители питаются самой разной пищей, меню большинства из них ближе к вегетарианскому: они едят много овощей, яиц и сыра, но мало мяса. Впрочем, для сельских жителей в этом рационе нет ничего необычного. Кроме того, долгожители много времени проводят в движении: ходят пешком, ездят на велосипеде или занимаются работой по дому. Наконец, они очень консервативны — готовят еду одними и теми же способами, едят маленькими порциями, соблюдают жесткий режим дня и спят строго по часам. Поэтому, например, они не испытывают проблем со сном и не страдают бессонницей — распространенной среди жителей мегаполисов. Но на такой маленькой выборке очень сложно однозначно определить, является ли четкий режим дня особенностью именно долгожителей, или это общее правило, продиктованное жизнью на природе в традиционном сообществе.

Тем не менее исследования долгожителей продолжают — если не для того, чтобы найти призрачные “секреты активного долголетия”, то для того, чтобы разобраться, какие механизмы старения в их теле работают, а какие — молчат. Почти половина долгожителей доживает<sup>120</sup> до 80 лет, еще не страдая ни одним возрастным заболеванием. А не-

которым (15–30%) удастся избежать их и в 100 лет. Таким образом, в их случае становится дольше не только сама жизнь (lifespan), но и здоровая ее часть (healthspan) — то есть их кривая выживаемости не только сглажена, но и сдвинута влево, поскольку их старение начинается позже. А значит, они могли бы стать хорошим примером для подражания — как только мы найдем в работе их организмов хоть что-то общее.

### **Вычисляем старость смолоду .....**

Больные прогерией и долгожители находятся на противоположных полюсах старения, и их беды и достижения имеют мало отношения к остальным, среднестатистическим людям, которые находятся в “серой зоне” между однозначно ускоренным и замедленным старением. Однако именно обычные люди формируют спрос на таблетки от старости. И чтобы пробовать на них эти таблетки, нужно научиться определять скорость их старения в реальном времени, не дожидаясь, пока они пополнят или не пополнят ряды долгожителей.

Для этого геронтологи пытаются высчитывать биологический возраст, который — в противовес хронологическому — должен отражать “настоящее” положение организма на графике выживаемости. Измеряя биологический возраст через определенные промежутки времени, можно выявить и динамику старения для конкретного человека: соответствует ли она обычному старению, замедленному или ускоренному.

Я посвящу отдельную главу во второй части книги разным маркерам биологического возраста — приметам и параметрам, с помощью которых его можно подсчитать. Ими могут быть, например, набор бактерий в кишечнике, длина теломер или количество хронических болезней. Их существует множество, все они дают разные оценки, и геронтологи до сих пор не определились с тем, какой из них надежнее.

В то же время важно помнить, что никакого биологического возраста на самом деле не существует. Внутри орга-



Что такое биологический возраст и откуда он берется

низма человека не заложено никакого заводного механизма, который вел бы обратный отсчет. Биологический возраст не предсказывает будущее, с его помощью нельзя определить, когда умрет организм, и уж тем более каким образом. С помощью тех или иных тестов мы снимаем не какую-то объективную мерку, а лишь делаем вероятностный прогноз, и выбор того или иного маркера влияет только на его точность.

Тем не менее подобные измерения позволяют подтвердить или опровергнуть наши догадки о скорости старения людей. Так Клаудио Франчески подсчитал<sup>121</sup>, что долгожители в среднем на 8,6 года моложе своего календарного возраста — то есть действительно стареют медленнее, чем положено.

Примеры ускоренного старения Франчески нашел и среди людей, которые не страдают прогерией. Оказалось, что и другие заболевания могут ускорять течение биологического времени. Например, у носителей синдрома Дауна довольно рано возникают разные возрастные болезни, например проблемы со зрением, аутоиммунные заболевания и по меньшей мере в 50%<sup>122</sup> случаев развивается болезнь Альцгеймера. Как выразились Франчески и его соавторы в одной из статей<sup>123</sup>, такие люди “напрямую переходят от педиатра к гериатру, перепрыгивая почти целиком положенный им долгий период здоровой взрослой жизни”. По последним оценкам, биологический возраст у людей с синдромом Дауна в среднем<sup>124</sup> на 6,6 года больше, чем у их сверстников.

Ускорить старение могут и ненаследственные болезни, например онкологические. У тех, кто в детстве перенес рак, чаще встречаются<sup>125</sup> нарушения в работе эндокринных желез и сердечно-сосудистой системы, чем в среднем у их сверстников. Насколько тяжелыми окажутся последствия, зависит и от хода лечения: удалось ли пациентам обойтись химиотерапией или же потребовались операции и трансплантация органов. Сама по себе борьба с раком повышает<sup>126</sup> биологический возраст человека, иногда даже на целых 20 лет. Но после окончания лечения он часто возвращается к нормальным значениям, что еще раз показывает: то, что мы называем биоло-

гическим возрастом — на самом деле оценка риска умереть, а вовсе не диагноз и не приговор. Как, впрочем, и хронологический возраст.

ВИЧ-инфекция тоже оказалась связана со старением. Франчески обнаружил<sup>127</sup>, что, даже если ее носители принимают антиретровирусные препараты, то есть не страдают симптомами СПИДа, их биологический возраст все равно обгоняет календарный на 13 лет. Часть этого эффекта можно было бы списать на внешние факторы — например, социальный статус и финансовое неблагополучие, — поэтому Франчески отобрал группу людей, которые ведут похожий образ жизни, но не заражены вирусом. Они оказались старше календарного возраста лишь на 5,5 года. Для проверки своего метода Франчески исследовал группу доноров крови, которые прошли проверки на наличие инфекций и здоровый образ жизни. Доноры оказались в среднем на 7 лет моложе, чем ожидалось.

Получается, что повлиять на биологический возраст могут самые разные патологические состояния, как врожденные (вроде синдрома Дауна), так и приобретенные (например, СПИД). Поэтому Франчески предположил<sup>128</sup>, что болезни и старость ничем принципиально не отличаются: вторая есть лишь концентрат первых. В таком случае борьбу со старостью логично начинать с возрастных болезней: причины те же, методы должны быть те же, но их эффективность отследить гораздо проще. В этом смысле он возвращает нас к медицинскому подходу: предлагает бороться с отдельными болезнями, а не со старостью в целом.

**И все-таки они экспериментируют .....**

Для проблемы слишком долгой жизни, которая осложняет наши исследования старения, мы уже придумали несколько решений — можно исследовать крайние случаи или сосредоточиться на скорости старения конкретных людей. Но на этом трудности не заканчиваются.

В природе не существует двух одинаковых живых организмов. Даже две клетки, которые получились в результате симметричного деления, по множеству параметров отличаются друг от друга. Что уж тогда говорить о людях! И если мы хотим узнать, как наша таблетка влияет на биологический возраст, то должны прежде убедиться, что никакие другие факторы на него влиять в ходе эксперимента не будут. Но старение — процесс многогранный, и не всегда ясно, какие именно параметры нам нужно контролировать. Если мышей еще можно посадить в клетку и создать им абсолютно одинаковые условия жизни, то с людьми так не поступишь. Каждый из испытуемых будет жить своей жизнью, непохожей на жизнь соседа, и поди потом пойми, что именно помогло или помешало ему эту жизнь продлить.

Самые показательные эксперименты над людьми пока что поставила история. Классическим примером здесь может служить еще одно исследование, связанное с голоданием, где в роли экспериментатора выступила Первая мировая война, а участниками стали жители Копенгагена, которые страдали от перебоев с поставками продуктов. После войны правительственный советник по продовольствию подсчитал<sup>129</sup>, что люди во время войны умирали на треть реже, чем в довоенное мирное время.

Казалось бы, вот, природа подбрасывает нам готовые результаты эксперимента. Но стоит ли им доверять? В эту ситуацию могло вмешаться множество факторов, которые никто не учитывал. Например, жители города могли испытывать — и наверняка испытывали — повышенный психологический стресс. Или же среди людей, которые остались в городе во время войны, оказалось больше женщин, которые в среднем живут дольше, чем мужчины. А может быть, дело вовсе не в ограничении калорий, а в изменении соотношения каких-то продуктов в рационе.

Получается, что чем старше исследование, тем дольше оно продолжается и тем, казалось бы, больше пользы может нам потенциально принести. Однако чем раньше оно нача-

лось, тем дальше оно от стандартов клинических испытаний и тем меньше у нас шансов проверить его качество.

Третья трудность в экспериментах с людьми может поначалу показаться несерьезной, однако порой именно она сильно подводит исследователей. Это капризы испытуемых.

Наглядный пример того, как человеческая природа торжествует над замыслом эксперимента, — проект CALERIE<sup>130</sup>, целью которого была попытка изучить, как влияет ограничение калорийности пищи на людей в реальном времени. Несколько лет назад в рамках этого проекта ученые запустили очередное клиническое исследование: отобрали волонтеров с небольшим избытком веса и расписали для них индивидуальные программы питания. За два года участники эксперимента должны были ограничить свой рацион до 75% от количества ежедневных энергозатрат. При этом исследователи регулярно измеряли разные маркеры их биологического возраста, пытаясь отследить изменения на небольшом отрезке времени.

Но аккуратно спланированный эксперимент столкнулся с непредвиденными проблемами. Как пожаловался один из руководителей проекта на недавней конференции, “испытуемые отказываются так мало есть”. За два года они снизили<sup>131</sup> калорийность своего рациона всего на 12% вместо требуемых 25%, то есть осилили всего половину необходимых ограничений. И несмотря на то, что результаты эксперимента оказались скорее позитивными — люди не испытывали серьезных побочных эффектов, зато у них снизился риск сердечно-сосудистых заболеваний, — исследователи все равно не достигли своей цели. И едва ли они в силах это изменить: контролировать все приемы пищи испытуемых и пресекать их поползновения съесть что-то еще в перерывах между завтраком и обедом — задача невыполнимая.

С учетом всех нюансов, которые делают эксперименты с людьми практически невозможными, кажется удивительным, что кто-то их все-таки проводит. Правда, для этого ученым приходится тщательно маскировать исследования старения под настоящие медицинские испытания: то есть про-

верить свои гипотезы об эффективности таблеток от старости на примере конкретных болезней.

Для начала нужно выбрать какой-то реальный симптом — хорошо, если бы он был как-то связан с возрастом, — например, воспаление суставов, атрофия тимуса (железы, которая производит часть иммунных клеток) или диабет.

Затем нужно подобрать вид лечения, который мог бы стать “таблеткой от старости” и в то же время облегчить течение болезни. Например, сейчас таким образом тестируют сенолитики — препараты, которые убивают старые клетки. А старые клетки вызывают множество патологических процессов, например таких, которые сопровождают сахарный диабет. Поэтому сенолитики нацелены на двух зайцев разом: маленького — диабет, и большого — старение в целом.

Дальше потребуется найти волонтеров и собрать о них максимальное количество данных, чтобы потом можно было исключить влияние их здоровья и образа жизни на ее продолжительность. И в процессе лечения придется следить не только за течением самой болезни-мишени, но и за маркерами биологического возраста, чтобы обнаружить раннее влияние на процессы старения. Так, например, недавно группа ученых проводила исследование по восстановлению тимуса и совершенно неожиданно обнаружила, что испытуемые помолодели (биологически) на пару лет.

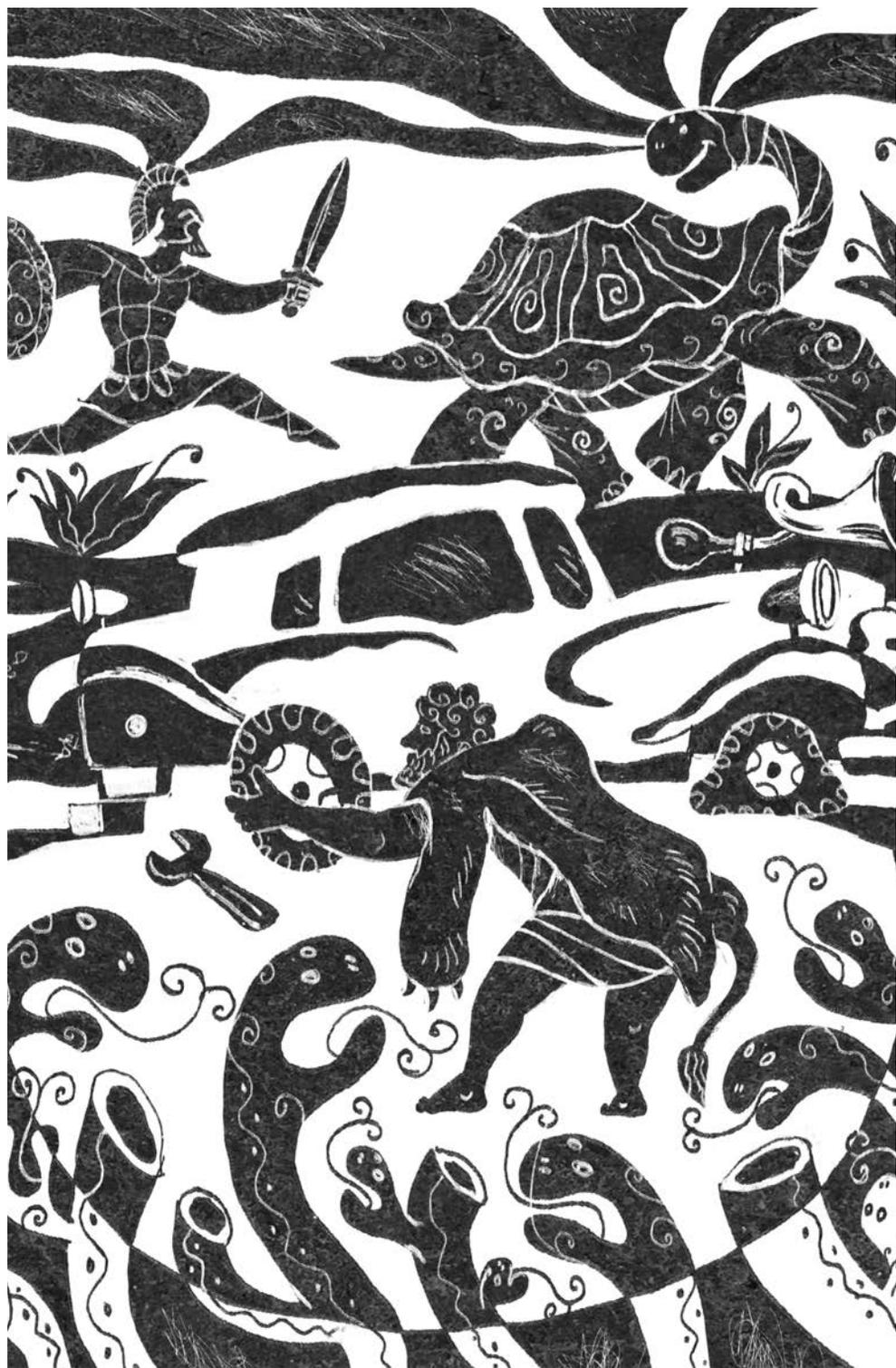
Ну и наконец, по окончании исследования хорошо бы не терять испытуемых из вида, чтобы не пропустить отдаленные последствия лечения — вдруг они и правда проживут дольше, как участники Миннесотского эксперимента?

Эта стратегия выглядит беспроблемной. Если пилотные исследования пройдут успешно, то у нас по меньшей мере появится способ защитить стариков от диабета и воспаления суставов. В то же время мы получим данные о том, как организм пациентов реагирует на эти лекарства, есть ли от них побочные эффекты и какова их безопасная доза. А еще чуть позже увидим, как изменилась продолжительность жизни участников этих исследований.

И даже если первоначальный эксперимент преследовал другие цели (как в случае с Миннесотским экспериментом), то к моменту, когда мы будем (если будем) готовы проводить настоящие исследования настоящих таблеток от старости, мы сможем опереться на результаты предыдущих исследований. А значит, будет проще получить разрешение этических комитетов, убедить инвесторов и привлечь участников.

Таким образом, несмотря на все препятствия, которые мы чиним сами себе на пути к продлению жизни, у нас все же есть идея, как их можно обойти. Правда, даже с помощью этого хитрого плана разработка таблеток от старости займет как минимум десятки лет — что, конечно, меньше, чем 120 лет, о которых мы говорили в начале главы, но больше, чем могут позволить себе многие исследователи и инвесторы.

.....



## 5. ДОРОГА В ОБХОД: МОЖНО ЛИ УСКОРИТЬ НАУКУ .....

В раннем детстве, как и всем детям, мне очень нравилось копать и находить клады. Копать я люблю до сих пор, но это совсем другая история. А тогда я стремилась находить их снова и снова и мечтала стать археологом. Но, будучи ребенком начитанным, я уже тогда понимала, что археология не сводится к одной только работе лопатой. И потому поинтересовалась у отца, можно ли мне стать археологом, не любя историю — потому что читать про полководцев, которые пошли на восток, а потом на запад, а потом снова на восток, мне было совсем неинтересно. Отец в ответ грустно покачал головой, и археологом я не стала.

В геронтологии, как и в любой области науки, есть те, кто любит историю, и те, кому интересно только копать. Есть те, кто пытается разобраться в механизмах старения и выстроить цепь событий, которая лежит в его основе, и те, кто сразу бежит пробовать одно лекарство за другим на мышах, а в некоторых случаях — и прямо на себе. Ведь если не тратить время на изучение “матчасти”, а заниматься только раскопками, то можно вырыть гораздо больше кладов за короткое время, то есть продлить и спасти множество жизней. Приверженцы этого второго подхода обвиняют фундаментальную науку в медлительности и заявляют, что смогут в ближайшее время

сами разработать лекарство от старости, используя один только “метод раскопок”.

Иногда их “альтернативные” эксперименты действительно оказываются быстрее классических. Но вот как интерпретировать полученные ими результаты, понятно далеко не всегда — подобно тому, как сложно датировать осколок древнего сосуда и определить, какой цивилизации он принадлежал, если не знать, где и как его раскопали.

## **Бунт на корабле .....**

О некоторых внутренних проблемах геронтологии мы уже говорили в предыдущих главах: есть трудности с определением старения, исследовать долгожителей *долго*, а корректный эксперимент на людях поставить сложно. И потому, как бы я ни хотела защитить фундаментальную науку, невозможно не признать: поиски лекарств от человеческой старости пока не привели ни к каким однозначным успехам. Есть животные, которым мы смогли продлить жизнь: мышам — в 2 раза<sup>132</sup> (3,9 года против обычных двух лет), мухам — в 4 раза<sup>133</sup>, а круглому червю *C. elegans* — в целых десять<sup>134</sup>. Тем не менее ни в одном случае речь не идет об отмене старения полностью, да и с людьми похвастать пока нечем.

И хотя геронтология относительно молода по сравнению с физиологией или медициной — например, Национальный институт старения США был основан всего 55 лет назад, — находятся те, кто готов потребовать от этой области науки более впечатляющих результатов.

Главным борцом с классической геронтологией стал Обри ди Грей, ученый из Кембриджа. Свою карьеру он начал как математик, но в 30 лет переквалифицировался в биолога. Он сразу заинтересовался старением и получил докторскую степень за книгу о роли свободных радикалов и митохондрий в старении (подробнее о них — в главе “Виноват стресс”), но позже разочаровался в фундаментальных иссле-

дованиях и перебрался на другую сторону баррикад. Теперь в своих обличительных статьях<sup>135</sup> ди Грей обвиняет бывших коллег в том, что они сознательно тормозят прогресс, споря о теориях старения, вместо того чтобы бросить все свои силы на поиск лекарства.

Другой корень этой проблемы, по мнению ди Грея, — “наверху”, там, где сидят люди, которые выделяют средства на исследования. Инвесторам нужен легкий и быстрый результат. Их можно впечатлить конкретными историями — своих родственников и друзей, которые пострадали от возрастных болезней. Поэтому финансировать борьбу с отдельными недугами — будь то рак или атеросклероз — гораздо проще и прибыльнее, чем пытаться отложить старение. Лекарство от атеросклероза очень легко проверить: бляшки в сосудах либо исчезают, либо нет, и времени на это уходит совсем немного. А вот инвестор, который вкладывает деньги в борьбу за вечную молодость, вынужден ждать столько же, сколько и экспериментатор, — по меньшей мере десятки лет.

В чем-то ди Грей, безусловно, прав. Многие геронтологи действительно боятся переходить к практическим исследованиям. Вот как, например, развиваются события в области борьбы с болезнью Альцгеймера — одной из самых загадочных возрастных болезней. В конце 2018 года двое геронтологов попробовали выяснить<sup>136</sup>, почему многие подающие надежды средства против Альцгеймера не доходят до клинических испытаний. Они обзвонили с этим вопросом своих коллег, а те в ответ рассказали, что просто боятся провала.

На борьбу с болезнью каждый год тратится огромное количество денег (в том числе половина годового бюджета Национального института старения), а журналы публикуют десятки статей о провалившихся лекарствах. В такой ситуации на каждом, кто запустит испытание своего препарата, лежит тяжелая ответственность: с одной стороны, оправдать вложенные деньги, а с другой — не допустить побочных эффектов и летальных исходов. Ведь пациент с болезнью Альцгеймера может прожить достаточно долго, а если он скончается

в процессе испытания лекарства, авторам эксперимента придется держать ответ перед его родственниками, СМИ и инвесторами. Такую ответственность далеко не все готовы взвалить на свои плечи. Можно предположить, что и с исследованиями старения в целом дело обстоит похожим образом.

Однако ди Грей утверждает, что денег для поисков лекарства от старости выделяется все же недостаточно. В 2019 году бюджет Национального института старения составил<sup>137</sup> около трех миллиардов долларов. Для сравнения: на борьбу со СПИДом в 2019 году США потратили<sup>138</sup> 34,8 миллиарда долларов. При этом СПИДом болеет всего один миллион американцев, а старость грозит всем, кто сможет до нее дожить. Ди Грей подсчитал, что каждый день от старости (точнее, от сопутствующих ей болезней) по всему миру умирает около 100 000 человек — и эту цену, по его словам, мы платим за каждый день промедления.

## **Метод черепахи .....**

Фундаментальной науке есть что сказать в свое оправдание: как можно пробовать на человеке какие-то лекарства, если мы до сих пор не договорились о том, как измерить результат? И как можно предотвратить старение, если до сих пор неизвестно, в чем его причина?

Ди Грей, однако, предлагает<sup>139</sup> подойти к проблеме с другой, инженерной точки зрения. В своих выступлениях и работах он описывает тело человека как сложную машину и призывает относиться к нему соответственно. Винтажные автомобили, говорит он, живут гораздо дольше, чем задумывали их создатели, потому что мы заменяем в них “постаревшие” детали на новые. Осталось научиться производить те же манипуляции с человеком: здесь прикрутим, там подкрасим, изношенные органы вырастим заново, накопившиеся старые клетки удалим, внеклеточные отложения веществ растворим и так дальше без конца.

Такой подход позволяет не тратить время на поиск причин старения, а переходить сразу к ремонту. При этом ди Грей уверен в том, что старение удастся если не отменить, то отложить вне зависимости от того, определим мы его причины или нет. Ученый полагает, что для успеха достаточно, чтобы люди старели чуть медленнее, чем развивались методы борьбы со старением. Если, скажем, мы научимся увеличивать жизнь 70-летнего человека еще на 25 лет, а за 24 года сможем изобрести способ продлить ее еще на 25, то смерть нас никогда не догонит, как Ахиллес не смог догнать черепаха.

Ди Грей открыл дверь в геронтологию для множества желающих побороться со старением. Среди них есть и биологи, которые разочаровались в фундаментальной науке, но большинство не имеют ни биологического, ни медицинского образования и приходят в эту область из других специальностей, принося с собой альтернативные взгляды на проблему.

Это сообщество очень разнообразно. В нем есть, например, биохакеры — люди, которые пытаются поставить эксперимент на самих себе, принимая разные комбинации препаратов, часто без назначения врача, и трансгуманисты, которые работают над “совершенствованием” человека. К бессмертию они движутся каждый своей дорогой: кто-то принимает не до конца проверенные лекарства, а кто-то, например, пытается создавать “цифровых аватаров” — своих программных двойников, которые предположительно способны прожить дольше, чем биологическое тело. Кроме экспериментаторов-одиночек, в сообществе то и дело возникают независимые объединения специалистов, которые собирают воедино данные о борьбе со старением и запускают собственные испытания разных методов. В России это, например, фонды “Наука за продление жизни” и “Фонд содействия продлению жизни”.

Не все они придерживаются тех же взглядов на проблему старения, что и ди Грей. Каждое течение предлагает свой маршрут, по которому стоит идти к бессмертию. Тем не менее их всех объединяет стремление найти обходные пути, кото-

рые помогут обогнать фундаментальную геронтологию, оставив ее наедине со своими неразрешимыми трудностями.

## **Манифест спасения .....**

Сторонники “альтернативного подхода” предлагают обходные пути, которые, по их мнению, помогут ускорить путь к вечной жизни:

1. Перераспределить деньги. Чтобы восстановить справедливость и добрать недостающие суммы для исследований старения, ди Грей основал собственный фонд<sup>140</sup> SENS. Эта аббревиатура отражает его основной подход к старению: “стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами” (strategies of engineered negligible senescence). Она же напоминает английское слово “sense” — смысл, что позволяет ди Грею бесконечно играть словами. Например, название одной из его программных статей — “Time to talk SENS”<sup>141</sup> — звучит неоднозначно: и как “Пора уже вразумиться”, и как “Время поговорить о SENS”.

Идея фонда SENS состоит в том, чтобы перевести фокус с теоретических исследований на практические и распределить финансирование между проектами, основываясь лишь на том, насколько сильно они могут приблизить нас к открытию лекарства от старости. Среди проектов SENS, например, есть премия “Мафусаилова мышь” за способ максимально продлить жизнь лабораторной мыши. Эту премию, в частности, получила группа Анджея Бартке, чьи мыши прожили 1400 дней — благодаря мутации в рецепторе гормона роста и низкокалорийной диете.

Фонд SENS существует на частные пожертвования. Поэтому существенную часть своего времени ди Грей проводит в поездках по миру, выступает на конференциях и агитирует людей. Несмотря на это, он считает, что денег в науке о старении все еще недостаточно.

2. Объединить усилия. Аналог SENS есть и в России — это фонд<sup>142</sup> “Наука за продление жизни” Михаила Батина. Правда, он следует другой стратегии: не особенно отвлекаться на мышей, а сразу перейти к людям. При поддержке фонда возник проект Open Longevity, который призван объединить усилия пациентов, врачей и геронтологов в поисках способа продлить жизнь.

Open Longevity предлагает всем желающим стать участниками “распределенного” клинического исследования: сдать анализы на некоторые маркеры, отражающие состояние их здоровья, а потом протестировать на себе какую-нибудь процедуру, например один из вариантов диеты. В процессе они могут пересдавать анализы, консультироваться у врачей и отправлять результаты геронтологам-аналитикам. Open Longevity просто предоставляет платформу, на которой все участники эксперимента могут взаимодействовать и обмениваться данными.

Таким образом авторы проекта надеются решить проблему разнородности людей. Коль скоро мы не можем стандартизировать условия эксперимента и посадить в одну клетку сотню одинаковых людей, чтобы кормить их одинаковой едой или лечить одними и теми же препаратами, нужно экспериментировать на волонтерах и собирать о них побольше данных. Тогда можно будет потом построить модель, в которой учесть все возможные факторы, и уже на их фоне искать эффект от той или иной диеты или лекарства. Такой подход предлагает “заглушить” низкое качество эксперимента большим количеством данных.

3. Наметить план действий. В 2006 году в статье “Время говорить о SENS” ди Грей вместе с другими геронтологами сформулировал основные направления, в которых должна двигаться наука о старении. Смысл новой концепции заключался в том, чтобы, оставив в стороне причины старения, выделить основные его признаки для организма человека и разработать отдельное оружие против каждого из них. Иными сло-

вами, ученые попробовали составить список главных неполадок в человеческом организме, которые подлежат ремонту или замене. Всего обозначили девять “мишеней”:

1. Мутации в ядерной ДНК.
2. Мутации в митохондриальной ДНК.
3. Накопление продуктов обмена веществ в клетке.
4. Накопление токсичных веществ вне клеток.
5. Старение межклеточного вещества.
6. Старение клеток.
7. Гибель клеток.
8. Старение иммунной системы.
9. Старение системы гормональной регуляции.

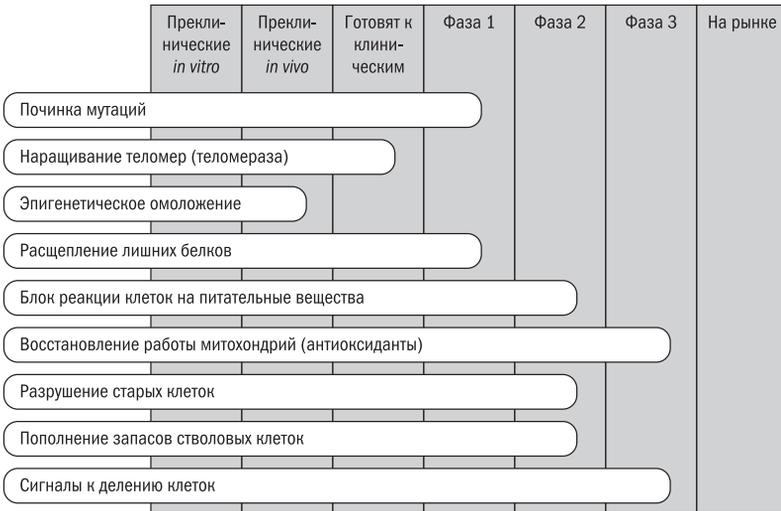
Для каждой из них авторы статьи предложили свой план ремонта. Например, иммунную систему они собирались восстанавливать с помощью сигнального вещества интерлейкина-7, а дефицит клеток в тканях планировали восполнять введением новых стволовых клеток.

Концепция SENS не получила широкого распространения, однако подала полезный пример — бороться с врагом проще, когда известны все его слабые места. И семь лет спустя вышла другая программная статья<sup>143</sup> — плод размышлений уже академических геронтологов, — на которую сегодня опираются все исследования старения. Перечень их точек атаки на старение во многом повторяет список ди Грея и является, по сути, его усовершенствованной версией:

1. Нестабильность генома (мутации).
2. Укорочение теломер.
3. Эпигенетические изменения (“закрытие” и “открытие” доступа к генам в клетках).
4. Накопление сломанных белков.
5. Гипертрофированная реакция клеток на питательные вещества.
6. Поломка митохондрий.

7. Старение клеток.
8. Истощение пула стволовых клеток.
9. Нарушение межклеточной коммуникации.

В этом смысле можно сказать, что “альтернативный” подход к старению существенно подтолкнул “традиционную” науку. Ведь как только появляется конкретный перечень мишеней, можно начинать прицельные исследования, требовать отчета по каждому из пунктов и анализировать, что именно тот или иной подход дал для борьбы с той или иной приметой старения. Этим среди прочего занимается “Фонд содействия продлению жизни”. Он ведет строгий учет того, как далеко мы продвинулись в сторону победы над каждой из напастей в отдельности, и строит дорожную карту клинических испытаний. Судя по этой карте, ситуация выглядит далеко не безнадежной — в битве с каждой из голов гидры мы уже одерживаем первые победы.



Дорожная карта клинических испытаний отражает стадию клинических испытаний, до которой добрались лекарства, направленные против каждой из девяти мишеней старения.  
С сайта [www.lifespan.io](http://www.lifespan.io)

В то же время важно помнить, что клинические испытания препарата не гарантируют его успех. В первых фазах исследователи оценивают только безопасность для организма лекарственного препарата или какого-либо вмешательства. Поэтому известие о том, что препарат проходит первую фазу, стоит читать как “у нас есть идея, что с этим признаком старения можно было бы сделать”. В более поздних фазах тоже измеряют не саму продолжительность жизни — с этим, как мы уже обсуждали, все непросто, — а лишь побочные эффекты, например, что произошло с маркерами биологического возраста или как изменилось течение отдельных заболеваний, связанных с тем или иным признаком. Так, например, дошедшие до второй фазы сенолитики — лекарства для уничтожения старых клеток — используют для лечения боли в суставах, фиброза легких или диабета и эффективность оценивают только в отношении этих болезней, а не долголетия в целом.

### **Драка на словах .....**

Тем не менее мы знаем, что в реальной жизни ни одна черепаха от Ахиллеса не убежала. И научному сообществу есть что противопоставить оптимизму альтернативного подхода к старению.

Несмотря на то что список факторов, с которыми предлагает бороться SENS, не сильно отличается от общепринятых в фундаментальной науке столпов старения, стратегия ди Грея вызывает у ученых множество вопросов<sup>144</sup>. Биологи отказываются верить в “инженерные” методы и обвиняют ди Грея в том, что он пытается перепрыгнуть сразу через несколько важных этапов научного процесса — выдвижение и проверку гипотез о том, в какие именно мишени старения стоит целиться.

Да и сами методы “подкручивания” и “подкрашивания” при ближайшем рассмотрении не похожи на оружие победы. Интерлейкин-7, с помощью которого ди Грей собирается

возвращать в строй иммунитет, пока не справился с задачей ни в одном живом организме. Стволовые клетки, с помощью которых предлагается восполнять запасы клеток в наших телах, до сих пор в таком качестве практически нигде не применяют, за редкими исключениями. Да и выращивание искусственных органов еще находится в самом начале своего пути.

При этом результаты, которые можно получить, “срезав углы”, скорее всего, окажутся неприемлемы для фундаментальной науки. Например, сейчас в мире разрастается движение биохакеров: они принимают разные комбинации препаратов и потом рассказывают, какого эффекта добились. Даже если кто-то из них достигнет успеха и проживет долго или вовсе обратит свое старение вспять, будет очень сложно воспроизвести этот результат. Поскольку каждый биохакер действует сам по себе, их невозможно объединить в одну выборку и проанализировать итоги, получив статистически достоверный вывод. К тому же нельзя быть уверенными в том, что их результат будет честным. Когда и экспериментатор, и испытуемый — один и тот же человек, он может предвзято подходить к оценке собственного состояния, потому что с очевидностью заинтересован в успехе своего эксперимента. Здесь сторонники альтернативного подхода оказываются в ловушке: пытаясь продвинуться вперед на благо всего человечества, они генерируют данные, которыми человечество не сможет потом воспользоваться.

Удивительным образом, несмотря на выраженное противостояние двух лагерей, фундаментального и “альтернативного”, между ними довольно много общего. Они похожим образом описывают старение и идут одной и той же дорогой: составляют список мишеней, выбирают против них оружие и запускают клинические исследования. Даже арсенал этих орудий оказывается похож. Разница лишь в отношении к проблеме: одни двигаются постепенно, шаг за шагом, а другие пытаются сразу перепрыгнуть на финишную прямую, взявшись за клинические испытания.

Но поскольку и на то и на другое нужны деньги, между представителями лагерей разворачиваются настоящие баталии. Чтобы привлечь внимание общественности, сторонникам альтернативного подхода приходится критиковать своих оппонентов и обвинять их в бездействии. В ответ ученые заявляют, что их противники действуют ненаучными методами. В этом споре быстро теряется тот факт, что и те и другие в своих прогнозах и разработках опираются, в общем-то, на одни и те же базовые исследования. Отходит на второй план и то, что ни в одном, ни в другом лагере серьезных успехов пока достигнуть не удалось — и никто не может представить миру испытуемых с достоверно продленной жизнью.

В конечном счете каждый лагерь представляет свою версию “таблетки от старости”. Ди Грей и его последователи предлагают использовать не одну, а десяток или больше, да и не все это будет таблетками в прямом смысле слова: в их плане фигурируют даже хирургические вмешательства вроде пересадки клеток и органов. Фундаментальная наука стремится найти причину и подсесть ее в корне — а значит, в ее планах найти не множество таблеток для ремонта, а небольшое число лекарств для предупреждения этих поломок.

В следующих частях этой книги я попробую нарисовать портрет двух этих гидр, с которыми намереваются сразиться в борьбе со старением представители разных лагерей. Во второй части мы составим список неполадок, которые в организме возникают с возрастом и которые ди Грей собирается постепенно чинить. В третьей части поговорим о том, какие причины старения известны на сегодняшний день и с какой из них перспективнее всего бороться. А под конец попробуем решить, кто скорее всего окажется прав и как будет выглядеть заветный рецепт эликсира бессмертия через несколько десятков лет.

.....

.....ЧАСТЬ II

# ПОРТРЕТ ВРАГА

“У вас отличные молодые сосуды”, — говорит врач моей матери. Мама, конечно, приятно удивлена и еще не подозревает, что через несколько месяцев на ровном месте сломает позвонок — к счастью, без последствий. А я думаю: постоит ли, а как же все остальное? Или действительно можно дожить до пенсии, а сердцем не стареть?

В этой части книги мы попробуем разобраться в том, как меняется со временем жизнь и работа отдельных составляющих нашего тела. Как выглядит старый человек, мы, хоть и неточно, но все же представляем, а может ли быть старым отдельно взятый кровеносный сосуд? Или клетка? Или даже нить ДНК? Мы измеряем старение по внешним проявлениям, но каждое из них происходит из множества мельчайших неполадок. Диабет и болезнь Альцгеймера возникают внезапно, будто бы ниоткуда, даже позвонок ломается, казалось бы, совершенно случайно. Но на самом деле им предшествуют малопримечательные, микроскопические изменения, которые накапливались год за годом.

Обри ди Грей сравнивает организм человека с автомобилем, и в следующих главах я тоже буду говорить о борьбе со старением как о ремонте. Мы разберем человека на составные части и посмотрим, что происходит с каждой, когда он стареет. Мы начнем с молекул и клеток — выясним, как они изменяются с возрастом и можно ли этому противостоять. Можем ли мы, иными словами, пересобрать человека так, чтобы он перестал стареть?

Однако организм человека не сводится к сумме своих молекул, подобно тому, как автомобиль — не просто набор деталей. Со временем из строя выходят не только отдельные винтики, но целые механизмы — вроде двигателя и карбюратора, — а за ними и системы, которые отвечают за движение, торможение, охлаждение и другие жизненно важные функции машины. В человеческом теле изменения тоже не ограничиваются старением клеток, а затрагивают все уровни организации, поэтому, стартовав с молекул и клеток, мы будем шаг за шагом подниматься выше, к группам клеток, органам и системам органов.

С каждой ступенью картина старения будет становиться все более сложной, поскольку (в отличие от автомобиля) организм — это живая система, которая постоянно реагирует на внешние и внутренние изменения. И если для машины старение — это просто механический износ, стертые покрышки и поцарапанные двери, то на разных уровнях строения человеческого организма оно может выглядеть совсем иначе. Путешествуя по стареющему телу, мы далеко не везде наткнемся на упадок и разруху; где-то старение будет выглядеть как перестройка, где-то — как приспособление к новым условиям, а где-то как переключение в новый, самостоятельный режим работы органа. И чем разнообразнее эти лики старости, тем сложнее и интереснее искать против них оружие.

.....



# 1. МОЛЕКУЛЫ: МУСОРНАЯ КАТАСТРОФА .....

Около года назад в мой дом пришел отдельный сбор мусора. Начавшись как простая детская игра “разложи предметы разной формы и цвета по кучкам”, эта практика постепенно превратила нашу жизнь в детектив, а квартиру — в мусорный храм.

Казалось бы, быт должен был стать проще и приятнее: никакого противного запаха, никакой беготни с пакетами, только аккуратные стопки вторсырья. На деле же все оказалось куда сложнее. Забота о мусоре стала занимать мои силы и время: его нужно мыть, сушить и сортировать. Потом мусор захватил половину квартиры: выстроил баррикады по углам и облюбовал себе место сушки на подоконниках и прочих поверхностях; на балкон я и вовсе опасаясь выходить.

Но что самое удивительное — от сортировки мусора в доме не становится чище. То тут, то там от него отваливаются частички. Каждый раз, когда мы его выносим или передвигаем из угла в угол, приходится внепланово перемыть полы. Иногда я думаю: а что мы, собственно, выигрываем? Мы тратим место, силы и ресурсы на то, чтобы мусора в доме стало только больше.

И если человек еще может отказаться от отдельного сбора мусора и сохранить свое душевное равновесие, пусть и ценой

благополучия планеты, то отдельно взятой клетке это не под силу. Клетка, как и мы, страдает от мусорной катастрофы — старение внутри нее проявляется в виде испорченных молекул: жиров, белков и ДНК. Но сортировка и переработка отходов стоит довольно дорого, а кроме того, плодит дополнительные отходы. В такой ситуации выживание определяется только экономическим благополучием клетки: хватит ли у нее сил и энергии, чтобы уничтожить мусор быстрее, чем он копится.

## **Пятна на ДНК .....**

Рассказ о внутриклеточном мусоре я начну с мутаций в ДНК. Они не похожи на мусор в прямом смысле слова — ведь ДНК при этом остается целой и функциональной, — а напоминают, скорее, пятна на обоях. Правда, именно эти пятна и досаждают клетке сильнее всего.

Минимальной поломкой, единицей старения ДНК можно считать точечные мутации. Чаще всего это замена одного нуклеотида (“буквы”) на другой. Но бывает и по-другому: в тексте гена могут появиться новые “буквы” (инсерция), а также исчезнуть (делеция) или поменяться местами (инверсия) уже существующие.

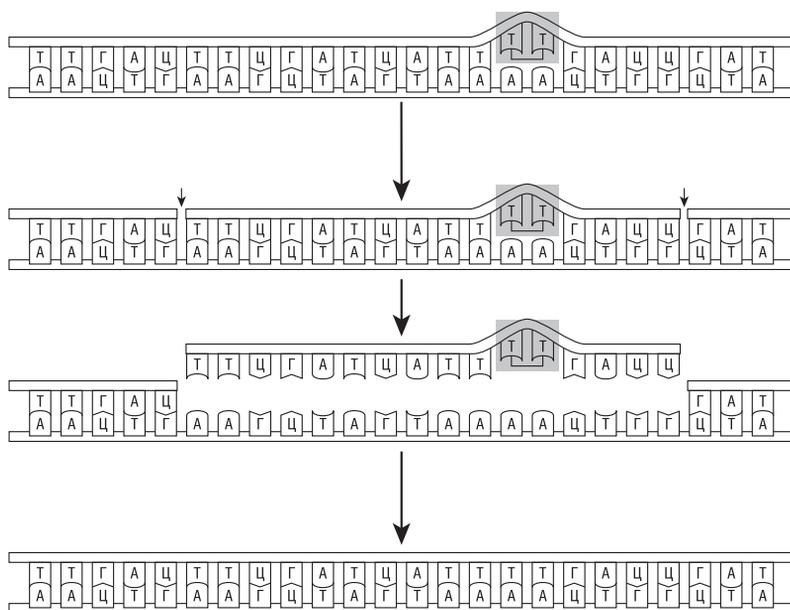
Язык нашего генетического кода избыточен, а текст, записанный им, огромен — около трех миллиардов “букв”. В геноме каждой клетки они образуют около 20 000 генов — участков ДНК, которые содержат информацию о строении какой-нибудь молекулы. В большинстве случаев замена или удаление одной или нескольких “букв” не оказывает никакого влияния ни на работу ДНК, ни на качество записанной в ней информации, ни на жизнь клетки и тем более организма. Такие мутации, которые проходят незамеченными, называют нейтральными. Но есть и те, что меняют “смысл” гена, то есть его работу или структуру кодируемой молекулы, их можно считать значимыми. Именно они двигают старение на более высоком, клеточном уровне.



Чтобы перевернуть смысл, достаточно микроскопических изменений

Точечные мутации — это в некотором роде неудачные попытки клетки справиться с поломками в ДНК. Все начинается с того, что в каком-то месте “текста”, на одной из цепей, одна “буква” по какой-то причине ломается или превращается в другую. При этом рушится основной принцип, по которому построена ДНК: две нити, состоящие из нуклеотидов, должны быть комплементарны друг другу. Это значит, что напротив любого аденинового нуклеотида (А) на другой цепи должен находиться тиминный (Т), а напротив гуанинового (Г) — цитозинный (Ц). Пары А–Т и Г–Ц одинакового размера, поэтому вся спираль получается одинаковой толщины.

Как только друг напротив друга оказываются некомплементарные нуклеотиды, на цепи возникает выпячивание. Его распознает система репарации — группа белков, которые отвечают за ремонт ДНК. Они отрезают участок поврежденной нити и достраивают его заново, чтобы он подходил (был ком-



Так выглядит идеальная репарация (при возникновении тиминового димера). По Elmir Ayvazov, Wikimedia Commons

плементарен) к нетронутой цепи. Однако не во всех случаях система репарации верно определяет, какая из цепей “неправильная”. Белки то и дело промахиваются — и тогда в ДНК закрепляется ошибка, то есть мутация.

Кроме того, белки репарации могут остановить деление клетки, если повреждений накопилось слишком много. Это служит защитой от опухолевой трансформации — ведь если сразу несколько генов в клетке оказались изменены, то она может начать неконтролируемо размножаться. Поэтому мутации в конечном счете приводят к тому, что клетка теряет способность делиться или — если система репарации не успела забить тревогу — становится раковой.

Вот приблизительный список тех, кто вносит смуту в нашу ДНК и ответственен за первичные поломки:

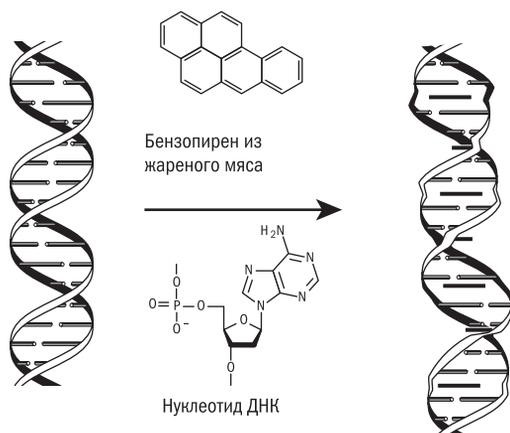
1. *Ультрафиолетовые лучи.* Они рвут одну из связей внутри тиминовых нуклеотидов, а новая образуется уже между двумя соседями (получается тиминовый димер). Чем больше в клетке таких димеров, тем выше шанс, что система репарации один из них пропустит. Это происходит, например, в коже больных ксеродермой — я приводила это заболевание в качестве примера ускоренного старения, — из-за врожденного дефекта системы репарации клетки не справляются с количеством мутаций и перестают делиться. А те, кто все-таки смог размножиться невзирая на поломки, дают начало опухолям.

2. *Канцерогены.* Это вещества, которые похожи по структуре и форме на нуклеотид и поэтому способны вклиниться между соседними элементами спирали. При этом сами по себе “буквы” в тексте ДНК остаются целыми, но изменяется форма спирали — что привлекает белки репарации.

Так действует на клетку, например, курение: при стораении смолы образуются канцерогенные полициклические углеводороды. Примерно то же самое происходит<sup>1</sup> при жарке красного мяса: при нагревании в нем появляются полициклические углеводороды, а также два других типа опасных веществ: гетероциклические амины (они же придают жареному мясу золотистый цвет) и производные гема (составной части гемоглобина, которого особенно много в красном мясе). Все они напоминают нуклеотиды по химической структуре — в их основе лежит кольцо, которое и помогает им встроиться между звеньями цепи ДНК.

Именно поэтому в любых рекомендациях по здоровому образу жизни можно встретить отказ от курения. А в последнее время появились и призывы отказаться от красного мяса: Международный фонд исследований рака, например, рекомендует<sup>2</sup> есть его не более килограмма в неделю. И если вред курения ни у кого не вызывает вопросов, то споры о вреде красного мяса продолжаются. До сих пор неизвестно, какая именно доза красного мяса допустима и не вызывает критического количества мутаций. Некоторые исследователи счи-

тают, что абсолютно безопасной дозы мяса вообще не существует<sup>3</sup>: наблюдения за жителями полуофициальной “голубой зоны” — общины церкви адвентистов седьмого дня — показывают, что даже одна сосиска в день увеличивает риск смерти от всех причин на 6%.



Канцерогены похожи по структуре на нуклеотиды, что позволяет им “влезть без очереди” в молекулу ДНК

**3. Радиация.** Это поток частиц, энергия которых достаточно высока, чтобы разрушить обычно стабильные связи в крупных молекулах, например белках и липидах. В результате их распада образуются свободные радикалы — молекулы, которым до стабильного состояния не хватает одного электрона. Радикалы пытаются “отобрать” недостающий электрон у окружающих клеточных молекул. Под горячую руку может попасть и ДНК — тогда в нуклеотидах тоже рушатся связи, они меняют свою структуру и деформируют цепь.

Большинство людей с серьезными дозами радиации обычно не встречается — за исключением, конечно, шахтеров на урановых рудниках и жертв ядерных катастроф, — но она может стать одним из главных препятствий<sup>4</sup> для полетов к далеким планетам и звездам: в космосе она гораздо сильнее.

4. *Кислород*. Это куда более опасный источник свободных радикалов, чем радиация, — хотя бы потому, что мы постоянно с ним контактируем. Время от времени его молекулы превращаются в активные формы кислорода, самая известная из которых — перекись водорода. Подобно прочим свободным радикалам, активные формы кислорода разрывают связи в крупных молекулах — белках, липидах и ДНК. Молекулы-жертвы теряют электрон и сами превращаются в радикалы — происходит цепная реакция.

Этот процесс называют окислительным стрессом, потому что активные формы кислорода работают как химический окислитель, отбирая электроны у других молекул. О последствиях окислительного стресса мы еще будем говорить в следующих главах, но, забегаая вперед, скажу, что он для клетки куда важнее и страшнее, чем любые другие виды стресса.

Сильнее всего достается митохондриям — органеллам, которые отвечают за клеточное дыхание и производство энергии. Именно они поглощают кислород и становятся рассадником свободных радикалов и очагом внутриклеточного бунта. Митохондрии — бывшие бактерии, которые когда-то давно поселились внутри клетки, которая стала нашим общим предком. На память о самостоятельной жизни они сохранили небольшое число собственных генов — митохондриальную ДНК. Она страдает от окислительного стресса гораздо сильнее<sup>5</sup>, чем ДНК в клеточном ядре. Активные формы кислорода образуются прямо у нее под боком, а она от них ничем не отгорожена — у нее нет ни собственной оболочки, ни защитных белков, которые могли бы принять на себя удар.

К тому же митохондриальная ДНК содержит далеко не все гены, необходимые ей для полноценной жизни. Большинство из них давно мигрировали в клеточное ядро. Поэтому многие белки митохондрия не может создать себе сама — например, белки системы репарации. Их приходится заимствовать у клетки, и часто их все равно не хватает. Тогда в митохондриальной ДНК накапливаются мутации, органелла начинает производить дефектные белки, клеточное дыха-



Митохондрия, клетка в клетке

ние перестает быть эффективным, энергии становится меньше, а активных форм кислорода больше — и число мутаций продолжает расти.

Сильнее всего от этого страдают ткани с высокими энергетическими запросами: мышечная и нервная. Поэтому мутации в митохондриальной ДНК некоторые ученые называют причиной многих возрастных синдромов, например саркопении<sup>6</sup> (атрофии мышечной ткани) или болезни Альцгеймера<sup>7</sup>.

Есть и обратный эффект: для того чтобы исправлять мутации в митохондриях, необходимы запасные “буквы”-нуклеотиды. Когда мутаций много, начинается отток<sup>8</sup> нуклеотидов из ядра, и белкам репарации, которые собрались чинить ядерные мутации, не хватает подручного материала. Таким образом, поломки в митохондриях влекут за собой поломки и в “основной” ДНК клетки.

5. *Ошибки копирования.* При делении клетки ДНК необходимо скопировать, чтобы каждый потомок получил полный набор информации. Для этого специальный белковый комплекс — ДНК-полимераза — разъединяет две цепи ДНК и к каждой из них достраивает комплементарную цепь нуклеотидов.

Однако эта белковая машина время от времени ошибается, как и любая живая система. Чтобы скопировать всю ДНК в клетке, ей приходится несколько миллиардов раз провести одну и ту же химическую реакцию: подобрать подходящий нуклеотид и присоединить его к строящейся цепи. Полимераза подхватывает “правильный” нуклеотид с более высокой вероятностью, чем “неправильный”, потому что тот лучше укладывается в форму спирали ДНК. Но, даже если один раз на миллион<sup>9</sup> белок проведет реакцию с неподходящим нуклеотидом, в клетке появится несколько тысяч новых мутаций.

К счастью, полимеразы умеют вовремя останавливаться и исправлять ошибки: вырезать неверный нуклеотид и проводить реакцию заново. Но и этот механизм иногда дает сбой, и неподходящий нуклеотид остается на месте. Тогда за дело берутся белки репарации, которые тоже время от времени ошибаются — в этом случае ошибка закрепляется в ДНК. В среднем за один раунд деления клетка приобретает около пяти<sup>10</sup> новых мутаций.

Мутации в ДНК, как и пятна на обоях, возникают неизбежно. Как бы аккуратно люди ни относились к вещам, рано или поздно кто-нибудь споткнется, прольет что-нибудь на стену или брызнет клюквенным соком. Виноватым может оказаться кто угодно. С ДНК происходит то же самое — с течением времени она так или иначе сталкивается с тем или иным мутагеном. Даже когда ткани защищены от канцерогенов или радиации — например, в материнской утробе, — ДНК в клетках продолжает ломаться. К моменту рождения, как мы уже обсуждали, каждый нейрон человека несет около тысячи мутаций. Это дело рук других мутагенов: окислительного стресса — ведь нервная система ак-

тивно снабжается кровью, которая приносит с собой кислород, — и ошибок копирования, поскольку клетки зародыша постоянно размножаются.

## **Беспорядок в хромосомах .....**

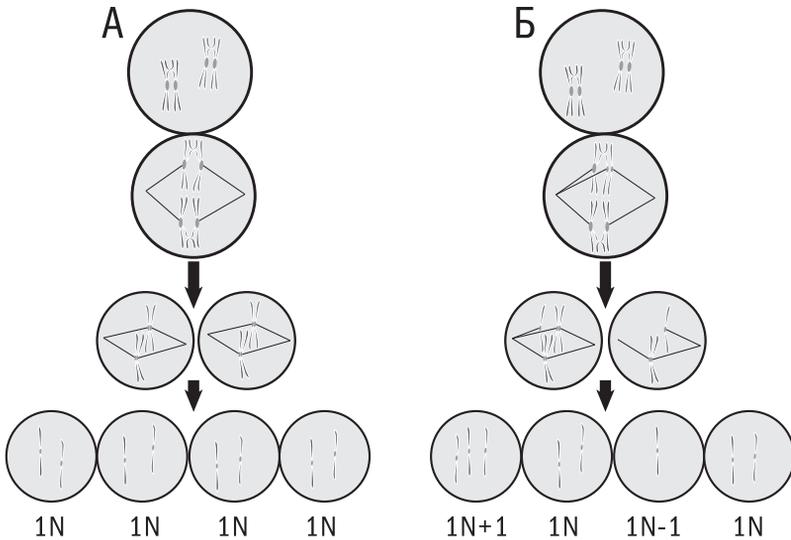
Старение ДНК не ограничивается появлением маленьких пятен. В ее нитях — хромосомах — может возникнуть и более существенный беспорядок, который делает жизнь клетки практически невозможной.

Когда свободные радикалы атакуют ДНК, время от времени они попадают по обеим ее цепям одновременно. В этом месте возникает двунитевой разрыв, и хромосома распадается на две части. Белки системы репарации пытаются ухватить концы и вновь соединить хромосому, но не всегда угадывают. Пытаясь стянуть края одной “дыры”, они то и дело сшивают друг с другом концы разных дыр. В конечном счете оказывается, что хромосомы обменялись участками и возникла хромосомная аномалия.

Может случиться и так, что хромосомы пропадают или появляются целиком. Обычно в клетках человека 23 пары хромосом, но иногда некоторые из них остаются без пары, это называют анеуплоидией. Она может возникнуть как неудачный результат<sup>11</sup> деления клеток. Прежде чем распределить генетический материал по двум полюсам, клетка “выкладывает” хромосомы парами на середину и на некоторое время замирает в таком состоянии. Если к этому моменту, например, в ее ДНК накопились достаточно мутаций и микроповреждений, белки системы репарации останавливают процесс деления. И клетка “зависает”, как бы колеблясь: размножаться или нет. Когда после долгой паузы она наконец решается завершить деление, то может оказаться, что некоторые хромосомы слишком крепко слиплись друг с другом. При попытке растащить их к полюсам они разрываются, обмениваются частями или отходят вместе в одну сторону, таким образом

оставляя одну из клеток без нужной хромосомы, а вторую снабжая бессмысленным или даже вредным довеском.

В похожей ситуации оказываются и женские половые клетки. Яйцеклетки перестают размножаться еще до появления девочки на свет, они замирают в середине деления и остаются в таком состоянии до начала полового созревания. Позже в каждом менструальном цикле одна из яйцеклеток созревает и продолжает делиться. Но до этого момента они могут десятки лет провести в промежуточном состоянии. Поэтому чем старше женщина, тем выше риск образования яйцеклеток с лишними, дополнительными или перестроенными хромосомами — а из них после оплодотворения получают анеуплоидные зародыши.



При образовании яйцеклетки ее клетка-предшественник делится дважды, и оба раза важно разделить хромосомы строго пополам (слева) во избежание ошибок (справа)

Для большинства наших клеток анеуплоидия губительна: они либо гибнут, либо продолжают существовать с поломками и не могут размножаться. Дело в том, что нехватка или избыток хромосом нарушают расположение ДНК в ядре, и до-

браться до генов с нужной информацией становится сложнее. Кроме того, изменяется количество работающих генов, поэтому каких-то белков клетка начинает производить больше или, наоборот, меньше. Поэтому анеуплоидные клетки часто встречаются<sup>12</sup> в опухолях — если приобрели себе, например, лишнюю копию гена, который отвечает за деление клеток.

По этой же причине люди с синдромом Дауна, клетки которых несут лишнюю 21-ю хромосому, не только бесплодны, но стареют быстрее своих сверстников, по крайней мере, если верить подсчетам профессора Франчески. Спасает их только то, что 21-я хромосома — самая маленькая в геноме человека. Анеуплоидия по другим хромосомам (не считая половые) дается людям гораздо тяжелее. С лишней 13-й или 18-й хромосомой — следующими по размеру с конца — больные живут максимум до 10 лет, а чаще и вовсе умирают в младенчестве.

В отличие от мелких мутаций, анеуплоидия и хромосомные аномалии возникают гораздо реже и далеко не во всех клетках. Этого беспорядка можно избежать, если клетка не размножается и не испытывает действительно сильный окислительный стресс.

Тем не менее в отдельных случаях анеуплоидия может принести определенную пользу. По крайней мере, ее неоднократно обнаруживали и в здоровых клетках мозга<sup>13</sup>, и в клетках печени<sup>14</sup>, которые находились под действием стресса. В некоторых ситуациях клеткам выгодно вместе с лишней хромосомой заполучить себе дополнительную копию каких-нибудь генов или, наоборот, избавиться от них. Таким образом, иногда и беспорядок может оказаться полезным — например, чтобы пережить тяжелые для клетки времена.

## **Генетические тараканы .....**

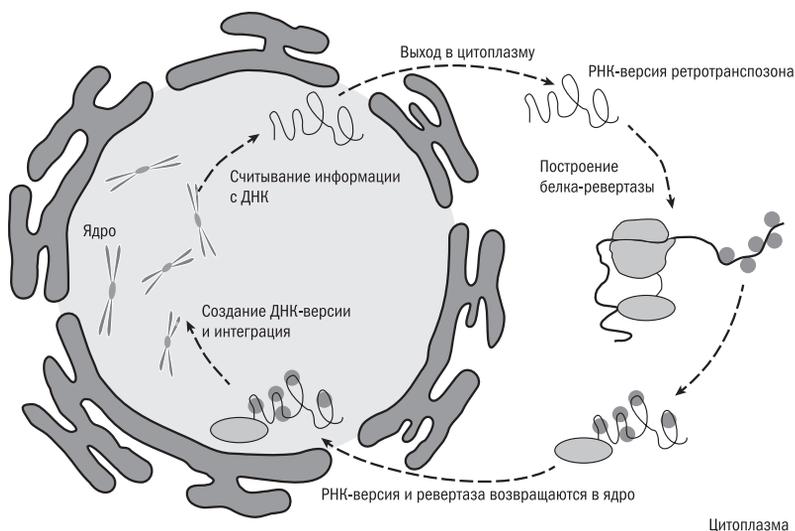
В длинном списке бед, которые с возрастом наступают ДНК, кроме пятен и трещин, есть еще и паразиты. Это ретротранспозоны, то есть участки ДНК, которые могут независимо

от клетки размножаться и перемещаться по геному. Они напоминают по структуре ретровирусы, к которым относится, например, вирус иммунодефицита человека. Так что ретротранспозоны можно считать объектами наподобие вирусов, которые застряли навсегда в нашей ДНК (хотя, строго говоря, кто из них появился раньше, вирусы или ретротранспозоны, до сих пор неясно). Эти паразиты с нами с самого рождения, их можно найти у кого угодно в любой клетке, и с возрастом их становится только больше.

Ретротранспозон получил первую часть своего названия, потому что способен не только считывать информацию с ДНК, но и “вписывать” ее обратно. Выглядит цикл его размножения так: клетка принимает паразитический участок ДНК за свой и копирует с него информацию в виде промежуточной молекулы РНК (аналог ДНК, состоящий из одной цепи). Эта РНК несет информацию о белке под названием обратная транскриптаза, или ревертаза. Этот белок запускает обратный процесс: на основе РНК он строит новый участок нити ДНК, который затем встраивается в случайное место в хромосомах клетки, — и размножение совершилось.

Гены ретровируса, в отличие от ретротранспозона, кодируют еще и белки оболочки, из которых собирается вирусная частица. Затем вирус выходит из клетки (нередко разрушая ее) и отправляется на поиск новых жертв. А ретротранспозон — это “недоделанный” ретровирус, у него нет белковой оболочки и соответствующих ей генов. Поэтому все, что он может, — это размножаться и перемещаться в пределах ДНК одной клетки.

Ретротранспозоны, которые навеки поселились в ДНК человека, занимают, по разным оценкам, от 45%<sup>15</sup> до двух третей<sup>16</sup> нашего генома. Не стоит удивляться таким большим цифрам: непосредственно генетической информации (такой, которая кодирует клеточные молекулы) в нашем геноме всего около 2%<sup>17</sup>. Остальные участки ДНК — это “технические” зоны или генетический мусор (вроде последовательностей-паразитов), а про некоторые мы так и не знаем до сих пор,



Ретротранспозон, в отличие от вируса, не покидает клетку и лишь изредка выходит из ядра, чтобы размножиться в цитоплазме, вернуться обратно и снова встроиться в ДНК

откуда они появились и зачем нужны. Так или иначе, почти половина нашей ДНК в некотором роде — не наша, чужеродная. И почти все это — ретротранспозоны одного типа, LINE-1 (или коротко L1). Правда, большинство из них “пассивны”: из примерно 500 000 копий L1 в нашей ДНК лишь 80–100 могут размножиться, остальные оказались нейтрализованы собственными мутациями.

В подавляющем большинстве случаев разгул транспозонов не приносит клетке ничего хорошего. Представьте себе, что у вас дома живет сумасшедший ксерокс, который копирует одну и ту же страницу и вставляет ее случайным образом в ваши книги. В некоторых случаях это хулиганство останется незаметным — если страница оказалась, например, между обложкой и титулом. Но иногда оно становится серьезным преступлением — если вирусный лист встроился посередине вашего паспорта или других ценных документов.

Для вас это означает, что ваш паспорт больше не действителен, а для клетки — что ретротранспозон оказался посередине какого-нибудь гена, который в результате подобного вторжения перестал работать (то есть клетка не может больше производить белки, которые этот ген кодирует).

Примерно 1 из 1200 возникающих у нас мутаций — результат размножения<sup>18</sup> ретротранспозона L1. Иногда их перемещение вызывает генетические болезни<sup>19</sup>, например некоторые типы гемофилии или мышечную дистрофию Фукуямы. В других случаях приводит<sup>20</sup> к опухолевому перерождению клетки — если повреждает гены, контролирующие деление. Третья же группа мутаций не затрагивает жизненно важных генов, генетические паразиты прячутся по углам и до поры остаются незамеченными, пока их не становится слишком много — и тогда клетка теряет способность делиться<sup>21</sup>.

Подобно точечным мутациям, прыжки ретротранспозонов неизбежны. Паразиты поселились в этом клеточном доме задолго до того, как мы получили его в наследство. Искоренить их невозможно, да и вырезать злосчастные страницы из своей ДНК клеткам не под силу. Единственное, что они могут сделать, — это помешать ретротранспозонам размножаться. Для этого в молодых клетках есть специальные механизмы, которые заставляют скручиваться те участки ДНК, где расположены копии L1. Пока они свернуты, информация с них не считывается, РНК не образуется и ксерокс бездействует. Однако со временем эти механизмы дают сбой, ретротранспозоны выходят из-под контроля, и мутации продолжают прибивать.

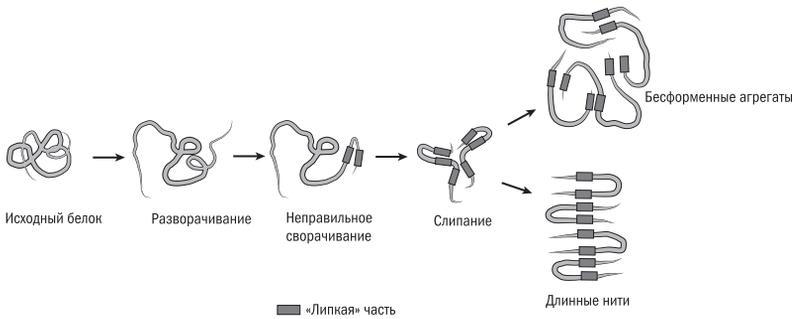
Впрочем, как и в случае с хромосомными аномалиями, прыжки паразитов по геному клетки тоже могут использовать в своих целях. Известно, например, что ретротранспозоны особенно активны<sup>22</sup> в клетках, которые постепенно превращаются в нейроны развивающегося головного мозга. Хаотично перемещаясь между хромосомами, L1 вносят случайные изменения в гены, ответственные за работу нервных клеток, и тем самым работают как генератор разнообразия.

Таким образом ретротранспозоны увеличивают спектр нейронных сетей, которые можно из этих клеток построить. Есть даже данные о том, что у взрослых мышей ретротранспозоны “просыпаются”<sup>23</sup> в ходе физических тренировок: генератор разнообразия помогает им адаптироваться к стрессу.

## **Белковая пыль .....**

Белки — вторые по длине молекулы в клетке после ДНК. В некотором смысле их тоже можно воспринимать как текст: подобно тому, как ДНК складывается из отдельных букв-нуклеотидов, белок строится из слов-аминокислот. Но если в ДНК имеет значение каждая буква, для белка принципиален скорее общий смысл. От последовательности аминокислот зависит форма, которую примет белковая цепь, а вместе с тем и функция молекулы в целом. Под формой здесь стоит понимать не только геометрические очертания белка, но и набор химических групп и электрических зарядов на поверхности молекулы. В зависимости от них белок может прилипнуть к другому белку, вступить с ним в химическую реакцию или — как делают белки-ферменты — создать условия для химической реакции, захватив реагирующие вещества в специальный карман.

С точки зрения белков старость — это накопление в клетке молекул неправильной формы. Белки могут быть деформированы с самого начала своего существования или потерять структуру после какого-нибудь случайного столкновения. Так или иначе, они не выполняют своих функций и не вступают в химические реакции — это внутриклеточный мусор в прямом смысле этого слова. Зато деформированные белки хорошо слипаются друг с другом — подобно тому как по углам дома скапливаются комья пыли, — занимают место внутри органелл и мешают клетке транспортировать между ними вещества.



Стоит белку выставить на поверхность “липкую” часть, как она “склеивается” с другими частями его собственной или чужих молекул, и образуются агрегаты

Испорченные белки могут появиться в результате ошибки сборки. Подобно системе копирования ДНК, молекулярная машина, которая синтезирует белки, — рибосома — не работает безупречно. Рано или поздно она ошибается и встраивает в белковую последовательность неверную аминокислоту. Точность работы рибосомы в каждом организме, судя по всему, не меняется с возрастом, это постоянная характеристика<sup>24</sup>. А вот у разных видов точность может различаться. Самыми аккуратными оказываются<sup>25</sup> (кто бы сомневался!) рибосомы голлого землекопа, а также других долгоживущих грызунов: слепыша, американского бобра и серой белки.

Но даже аккуратно собранные белки могут испортиться, если станут жертвой каких-нибудь незапланированных химических реакций. Повредить белок могут, например, уже знакомые нам активные формы кислорода. Атакуя с нескольких сторон, они изменяют химическую структуру множества аминокислот разом, “покусанный” белок раскручивается, а потом скручивается заново — и часто принимает совсем другую форму, чем раньше. Если белок сворачивается неправильно, то на его поверхности могут оказаться “липкие” участки, которыми он цепляется за соседей — так возникают белковые агрегаты, которые только занимают место внутри клетки, не принося никакой пользы.

Кроме активных форм кислорода, у клеточных белков есть еще один враг — углеводы, они же сахара. Сами по себе сахара не агрессивны и вступают в реакции с белками довольно редко. Но поскольку они постоянно находятся рядом, в одном внутриклеточном растворе, то реакции все же происходят, и углеводы то и дело цепляются за белки. В результате образуются белки с углеводными “хвостами”, конечные продукты гликирования (advanced end-glycation products, AGE) — тоже, по сути своей, белковый мусор. Внутри клеток их образуется немного, а вот снаружи — гораздо больше, особенно если сахара в крови много, как при диабете<sup>26</sup>. После гликирования, то есть реакции с углеводами, многие белки теряют свою активность: например, инсулин хуже<sup>27</sup> связывается с рецепторами на поверхности клеток, антибактериальные белки становятся<sup>28</sup> безобидными для бактерий, а поломка сигнальных молекул мешает<sup>29</sup> быстро заживлять раны. В крови и межклеточном веществе тоже копится мусор, от чего стенки сосудов становятся жестче, а тонкие капилляры почек забиваются белковыми агрегатами.

На борьбу с такими агрегатами клетка отправляет уборщиков мусора. Это, например, белки шапероны — они пропускают неправильно свернутые белки сквозь себя и так восстанавливают их форму. Если же “причесать” поломку не получается, другие белки навешивают на поврежденные молекулы “черные метки” — химические опознавательные знаки. На эту метку реагирует молекулярная машина протеасома, которая расщепляет белки. Если же дело совсем плохо и клетку заполняют крупные белковые агрегаты, в ход идет аутофагия, или самопоедание, — клетка заключает мусор в мембранный пузырек и переваривает, как если бы он был крупногабаритной пищей.

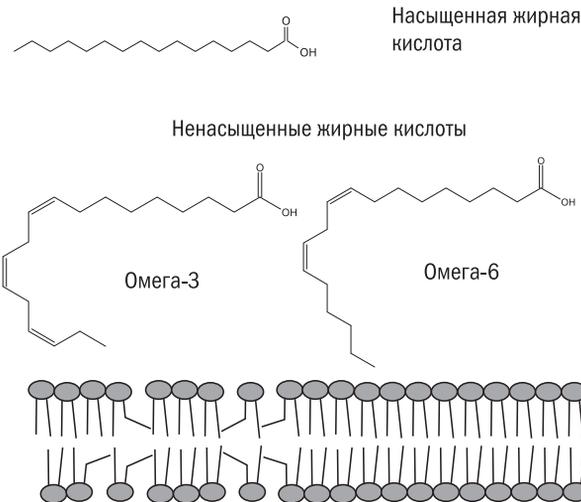
Дальше развитие событий зависит от соотношения сил у противников: если системы уборки мусора работают медленнее, чем он появляется, то клетка постепенно начинает функционировать все хуже и хуже. А с возрастом активность “коммунальщиков” часто становится ниже<sup>30</sup>. К тому же шапероны и протеасомы, подобно системам ремонта ДНК и рибо-

сомам, тоже неидеальны и совершают ошибки. Каждая такая ошибка оборачивается накоплением мусорных белков, которые слипаются со своими соседями и приближают “мусорную катастрофу”<sup>31</sup>.

**Ветхие липиды** .....

Старость не щадит и еще один тип клеточных макромолекул — фосфолипиды, из которых построены клеточные оболочки (мембраны). Это похоже на жиры молекулы с одной гидрофильной “головкой” и двумя длинными гидрофобными “хвостами” — жирными кислотами.

В состав жирной кислоты входит длинная цепь атомов углерода, обвешанных атомами водорода. Если водородов хватает на все свободные связи атомов углерода, кислоты называют насыщенными. Есть и ненасыщенные жирные кислоты — в них водородов меньше, чем в насыщенных, и между



В мембране “головки” фосфолипидов смотрят наружу, а “хвосты” — внутрь. “Хвосты” из насыщенных жирных кислот ровные, а из ненасыщенных — изогнутые и образуют пустоты

атомами углерода встречаются двойные связи, которые можно было бы дополнить, то есть насытить, атомами водорода. Если такая связь одна, кислота считается мононенасыщенной, если больше одной — полиненасыщенной.

Именно в ненасыщенных жирных кислотах кроется серьезная опасность для жизни клетки и организма в целом. Под действием активных форм кислорода двойные связи рвутся гораздо легче, чем одинарные. Тогда безобидный фосфолипид превращается в свободный радикал, который атакует соседние фосфолипиды, расщепляя их на новые радикалы. Мембрана клетки рушится, как забор из фишек домино.

В отличие от других радикалов, липидные радикалы дольше живут<sup>32</sup>, легче проходят сквозь мембраны — потому что они и есть часть мембраны — и распространяются по клетке. Поэтому из митохондрии, где больше всего активных форм кислорода, эти радикалы добираются до отдаленных участков клетки и там атакуют другие молекулы — вносят мутации в ДНК и реагируют с белками, сшивая их друг с другом. В результате таких перекрестных сшивок образуется белковый агрегат липофусцин, который придает коже пожилых людей характерный желтоватый цвет.

Тем не менее вы могли встречать упоминания о полиненасыщенных жирных кислотах на этикетках “полезных” продуктов. Дело в том, что среди ненасыщенных жирных кислот две группы для человека считаются незаменимыми, поскольку наш организм не может их произвести самостоятельно. Первая группа — это омега-3 кислоты, например линоленовая кислота. Их молекулы содержат три двойные связи, мы получаем их в основном из рыбы и морепродуктов. Вторая группа — омега-6 кислоты: линолевая кислота и ее родственники. В них по две двойные связи, а основной их источник — растительные масла. Цифры 3 и 6 здесь обозначают не количество двойных связей, а номер атома углерода, на котором расположена первая из них, начиная с “хвоста” молекулы.

Входя в состав клеточных мембран, эти ненасыщенные жирные кислоты делают<sup>33</sup> их более рыхлыми, а следовательно-

но — более гибкими и эластичными. Поэтому их часто назначают как пищевые добавки. В то же время, как и другие полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3 и омега-6 могут нести в себе дополнительную опасность. В организме человека есть ферменты<sup>34</sup>, которые превращают омега-3 кислоты в молекулы с большим числом двойных связей — то есть в потенциальные свободные радикалы. А при расщеплении омега-6 отлично получаются сигнальные молекулы, которые усиливают воспаление в тканях.

Поэтому до сих пор доподлинно неизвестно, влияет ли их прием на продолжительность жизни и здоровье человека. Несмотря на то что употребление ненасыщенных кислот в целом снижает<sup>35</sup> риск смертности от всех причин, омега-3 кислоты в отдельности, по последним данным, никак на нее не влияют<sup>36</sup>. Вероятно, дело не в количестве жирных кислот, а в их соотношении<sup>37</sup>: чем больше омега-3 по сравнению с омега-6, тем менее опасна каждая в отдельности.

Таким образом, липиды оказываются жертвой окислительного стресса точно так же, как белки или ДНК. И даже полезные ненасыщенные кислоты с течением времени оборачиваются разрушительной силой. А чем больше в них двойных связей, тем хуже. Об этом, кстати, прекрасно знают<sup>38</sup> пчелиные царицы, которые живут в разы дольше простых рабочих пчел. Царицы почти никогда не едят пыльцу, которая содержит много полиненасыщенных кислот, поэтому их мембраны устойчивы к стрессу. А простые рабочие пчелы регулярно питаются пыльцой — и это, вероятно, одна из причин, по которой их жизнь короче. И у множества млекопитающих, в том числе и людей-долгожителей<sup>39</sup>, в организме редко встречаются<sup>40</sup> ненасыщенные кислоты с более чем двумя двойными связями.

**Убирать или жить дальше .....**

День за днем человек не замечает, как облетают чешуйки с его кожи и откалываются крупицы побелки с потолка. И то и дру-

гое становится проблемой только тогда, когда по комнате начинают летать клочья пыли и мешают свободно дышать. И на молекулярном уровне старение выглядит не столько как распад тела, сколько как накопление мусора в разных его формах — от белковых клубков и изломанных липидов до пятен на ДНК. Весь этот спектр клеточных несовершенств геронтолог Вадим Гладышев предложил<sup>41</sup> называть единым емким термином “делетериом” (по аналогии с набором генов — геномом, от английского слова “deleterious” — вредоносный). И подобно тому, как предотвратить образование пыли невозможно, даже если обмотать стены дома полиэтиленовой пленкой и завернуться в нее самому, спастись от делетериома тоже не получится.

Виноватого здесь искать бесполезно: иногда это какие-то внешние факторы вроде ультрафиолетовых лучей, в других случаях — проявление несовершенства клеточной машины, которая то и дело позволяет себе совершать роковые ошибки. Но чаще всего мусор возникает как неизбежное следствие того, что множество молекул заперты в клетке и постоянно сталкиваются друг с другом. В густом супе из веществ, которым заполнена клетка, некоторые реакции происходят сами собой и образуются токсичные продукты обмена веществ, которые и губят клетку в конце концов. Это обратная сторона обмена веществ, параметаболизм<sup>42</sup>, расплата за то, что “нужные” молекулы имеют возможность быстро найти друг друга и вступить в необходимые клетке химические реакции.

Есть множество способов справиться с делетериомом, и каждый организм выбирает свой. Можно быстро размножаться, “растворяя” мусор в клетках своих потомков, как делают одноклеточные организмы. Можно постоянно обновлять клетки своего тела с помощью регенерации, как гидра. Можно оставить все старое в одной клетке и отпочковать новую — молодую, чистую, без мусора, — так поступают дрожжи в стрессовых условиях.

Но большинству многоклеточных организмов это недоступно. В нашем теле есть принципиально необновляемые

(или плохо обновляемые) структуры, например нервная ткань или внеклеточное вещество кости (то самое, которое придает ей прочность). Чтобы позволить себе такой сложный орган, нужно запретить ему регенерировать, то есть терять и приобретать отдельные части. Тем самым мы ограничиваем время жизни своего тела сроком годности этих структур.

Большинства неприятностей, описанных выше, можно было бы избежать, если бы на помощь вовремя приходили белки системы репарации. Но они, в свою очередь, тоже не работают со 100%-ной эффективностью и тоже могут ошибаться, например, сшивая друг с другом обрывки разных хромосом. Поэтому количество мутаций с возрастом постепенно растет, и в какой-то момент скорость их накопления обгоняет<sup>43</sup> скорость ремонта. Если мы посмотрим на уже знакомых нам животных-долгожителей, то увидим, что у большинства есть какие-то свои секреты репарации ДНК и обновления белкового состава. Акулы, попугаи, черепахи — каждый раз, когда ученые расшифровывают геном какого-нибудь очередного рекордсмена, обнаруживается, что гены, кодирующие его белки системы репарации, подверглись тщательному отбору в ходе эволюции. Иными словами, преимущество получили те, кто усовершенствовал свои навыки ремонта.

Проблема лишь в том, что уборка не бывает бесплатной, она требует серьезных вложений. А у стареющей клетки энергии часто не хватает<sup>44</sup>: с возрастом в митохондриальной ДНК накапливаются мутации и митохондрии начинают работать хуже. Поэтому перед каждой клеткой встает дилемма: имеет ли смысл тратить силы на поддержание своих клеток в чистоте или, возможно, стоит направить энергию на размножение?

Согласно теории одноразовой сомы<sup>45</sup> (*disposable soma*, что я позволю себе перевести как “тело на выброс”) Томаса Кирквуда, большинство организмов решили для себя эту дилемму следующим образом: они оставили себе “неприкосновенный запас” клеток, с помощью которых будут размножаться, и в них стараются поддерживать чистоту и порядок. А остальным клеткам — в нашем случае всему остальному



Реестр клеточных невзгод

телу — энергия достается по остаточному принципу. Но так как они никогда не получают 100% возможных ресурсов, то дегенерацией с неизбежностью разрастается. И рано или поздно наше тело (сома) вместе со своим мусором отправляется на выброс, а половые клетки остаются жить дальше — в виде следующего поколения организмов.

.....



## 2. КЛЕТКИ: МЕЖДУ ЖИЗНЬЮ И СМЕРТЬЮ .....

Чем дольше клетка живет и чем больше в ней бурлит химических реакций, тем сильнее она заполняется молекулярным мусором и тем быстрее стареет. Но процесс клеточного старения не сводится к накоплению отходов, это отдельная фаза жизни, подобно тому, как старость человека — это не только толстая медицинская карта, но еще и опыт, специфический тип мышления и меняющийся характер.

Клетки, казалось бы, — вполне себе самостоятельные организмы в миниатюре. Но каждый раз, когда я говорю о том, что клетка “решает размножиться” или “страдает от стресса”, с точки зрения биологии я, конечно, лукавлю: никаких чувств и уж тем более свободы воли у клетки нет. Она, скорее, напоминает кораблик из спичечного коробка, который весенний ручей несет по улице под горку. И единственный способ противостоять потоку — зацепиться за какую-нибудь веточку или уткнуться носом в бордюр тротуара. Такой кораблик будет крепко держаться на месте, но, увы, не уплывет далеко.

Старение можно рассматривать как такую спасительную гавань, где клетка прячется от потока мусора, который сносит ее в сторону превращения в опухоль или смерти. Но чем больше кораблей встало на мель посреди потока, тем меньше становится флот и тем сложнее ему лавировать среди множества препятствий. И чаще всего старые клетки оказываются невы-

годным приобретением для ткани, усложняя жизнь всем своим соседям.

## **Старый или немощный .....**

Прежде чем двигаться дальше, давайте определимся с терминами. Если вы откроете какой-нибудь агрегатор научной литературы (например, Google Scholar или Pubmed) и поищите словосочетание “aged cell” (дословно “старая клетка”), то результатов получите на удивление мало. Но это не значит, что старение клеток никто не изучает, просто в научных кругах принято использовать другой термин — “senescent cell”. Для него нет специального русского аналога, но больше всего подошли бы слова “дряхлая” или “немощная”. Это позволяет разделить хронологический возраст клеток и их настоящую старость.

В нашем организме немало клеток, которым столько же лет, как и всему остальному телу. Чаще всего в пример приводят нервные клетки, которые практически не размножаются после появления человека на свет. А недавно оказалось<sup>46</sup>, что некоторые клетки печени, поджелудочной железы и стенок сосудов также сопровождают организм (по крайней мере, у мышей) с самого рождения. У пожилого человека этим клеткам тоже немало лет, и их можно было бы назвать “aged cells”. Однако этот факт говорит лишь о том, что они давно перестали делиться, но никак не характеризует их работоспособность. А под термином “senescent cell” подразумевают только такую клетку, функции которой нарушены и которая не может считаться полноценным членом общества, вне зависимости от того, сколько ей лет.

В русскоязычной научной литературе иногда встречается термин “сенесцентная клетка”, полная калька с английского. Тем не менее чаще говорят о “старых” или “стареющих” клетках, имея в виду, в общем, то же самое. В целях благозвучия я буду использовать все эти обозначения в качестве синонимов, но речь вести буду именно о дряхлых, неполноценных

клетках. И дело не в их хронологическом возрасте: потерять работоспособность клетка может в любое время — будь ей 100 лет или всего несколько месяцев.



Старая и сенесцентная клетки: не путать!

К возрасту организма в целом сенесцентные клетки тоже имеют мало отношения. Несмотря на то что с возрастом их становится все больше (например, в жировой ткани людей в 31 год нашли<sup>47</sup> 4% таких клеток, а в 71 год — более 10%), делать однозначные выводы о старости организма по количеству старых клеток пока не удастся. Это связано с тем, что иногда ткани стареют с разной скоростью: у одного и того же человека можно найти<sup>48</sup> множество сенесцентных клеток в коже, и ни одной — среди иммунной системы. Это может быть связано с конкретными заболеваниями: известно, что сенесцентные клетки накапливаются при ожирении<sup>49</sup>, остеоартрите<sup>50</sup>, деменции<sup>51</sup> и множестве других болезней. Поэтому их ко-

личество может свидетельствовать скорее об общем здоровье организма, чем о его хронологическом возрасте.

## **Клеточные судьбы .....**

Жизнь клетки, подобно человеческой, представляет собой этапы взросления, которые плавно перетекают друг в друга, и старость — лишь один из них.

Самый ранний этап — сразу после отделения от материнской клетки — можно условно считать детством (хотя в клеточной биологии такого отдельного термина нет). В этой фазе клетка растет, увеличиваясь в размерах и накапливая белки: без достаточного количества энергии и строительных материалов она не сможет дальше ни размножиться, ни выбрать специализацию. Длится детство до тех пор, пока клетка не получает сигнал о том, что пришло время “учиться”. Он может прийти от соседних клеток, межклеточного вещества или приплыть извне (посланцем может быть, например, какой-нибудь гормон из крови).

Дифференцировка, или специализация, — это сложный процесс, в ходе которого клетка под действием внешних стимулов выбирает свою дальнейшую судьбу: станет ли она, скажем, клеткой кости, печени или глаза. Получить профессию на клеточном уровне — значит произвести достаточное количество необходимых белков. И уже под действием этих белков клетка принимает новую форму, отращивает жгутики или учится проводить импульсы, то есть приобретает профессиональные навыки. Когда же клетка полностью специализировалась, она становится терминально дифференцированной. И наступает зрелость.

Зрелость — это время, в течение которого клетка выполняет свои основные обязанности, например сокращается и расслабляется, накапливает жиры или выделяет гормоны в соответствии со своей профессией. Зрелые клетки, как правило, не делятся, почти не растут (кроме жировых и других

запасующих клеток) и не способны изменить своему призванию. Для большинства клеток в организме так проходит большая часть жизни. В каждый момент времени, кроме разве что зародышевого периода, таких клеток в организме большинство.

Но есть и другие, которые не проводят свои дни за работой. Это, например, стволовые клетки, они заняты размножением.

Деление — это сложное для клетки решение, которое она принимает под действием множества факторов. Из крови или тканевой жидкости приходят факторы роста — сигнальные вещества, которые заставляют ее делиться. Они особенно убедительны, если в клетке достаточно энергии и еды — тогда она начинает производить белки-стимуляторы деления. Соседние клетки, наоборот, запрещают деление, если в ткани не хватает места, — под их влиянием в клетке образуются белки-блокаторы. Клетка и сама может запретить себе размножаться, если в ней скопилось множество белкового мусора или мутаций. Если же, с учетом всех этих факторов, стимуляторов все-таки оказывается больше, чем блокаторов, клетка начинает удваивать свою ДНК и органеллы. После разделения пополам концентрация белков-стимуляторов падает, но, как только новая клетка полностью сформировалась, они могут накопиться снова и запустить очередной цикл размножения.

Бывают в жизни стволовой клетки и периоды отдыха — покоящееся состояние. Если ткань не нуждается в постоянном пополнении клеточных ресурсов (как, например, глаз или мышца), то стволовые клетки замирают в начале цикла деления и ждут сигнала извне. Когда возникает потребность в новых клетках, например при повреждении ткани, стволовые клетки выходят из покоящегося состояния и приступают к размножению.

Разные фазы существования у клеток, как и у людей, почти не перекрываются друг с другом. Так, размножение плохо совместимо с работой, и если клетка полностью дифференцирована, она обычно не способна делиться. Поэтому выбор: остаться стволовой или уйти в дифференцировку — важная развилка в жизни каждой клетки. Если стволовая клетка

еще может однажды “получить образование” и перестать размножаться, то для профессионала обратной дороги нет. Большинство дифференцированных клеток не способны вернуться назад в покоящееся или стволовое состояние. Именно поэтому человеку так плохо удается регенерация: клеточный запас постепенно истощается, а специалисты уже разучились размножаться и пополнить его не в силах.

Финалом клеточной жизни становится смерть, которая может прийти в разных обликах. Современная классификация клеточных смертей<sup>52</sup> включает в себя пару десятков сценариев, которым позавидовал бы и Данте. Среди них есть и расплавление, и поглощение, и медленное поедание, но в большинстве случаев естественная смерть клетки наступает посредством апоптоза. Его еще называют программируемой клеточной гибелью или клеточным самоубийством. Это реакция клетки на внешний сигнал (например, от иммунной клетки) или на внутренние неисправности: мутации в ДНК, белковые агрегаты, дырявые органеллы. Орудием самоубийства является группа ферментов каспаз: они расщепляют внутриклеточные молекулы, в результате чего клетка распадается на множество мембранных пузырьков. Апоптоз можно предотвратить на ранних стадиях, но если за дело уже взялись каспазы, то клетка обречена.

Старость — еще одна фаза клеточной жизни, откуда нет дороги назад. Но, в отличие от человека, клетка может постареть практически на любом этапе своей жизни, будь она примерным семьянином (стволовая), успешным профессионалом (дифференцированная), отъявленным бандитом (раковая) или подростком (недавно отделившаяся от материнской). Для этого нужен сильный стресс: это может быть внутренний окислительный стресс (накопление активных форм кислорода) или другие обстоятельства — перепады давления и температуры или токсичные вещества (подробнее о том, как они связаны между собой, мы поговорим в главе “Виноват стресс”). Под действием стресса клетка перестает выполнять прежние функции и приносить пользу клеточному сообществу.



Старость, как и смерть, может настичь клетку на любом этапе жизни

Поймать момент, когда клетка внезапно превращается в старую, довольно сложно. Это процесс постепенный. Но вот отличить старую клетку от молодой гораздо проще, чем найти определение для старого человека. Возможно, дело в том, что перед учеными не стоит задачи выявить все до единой старые клетки в организме. Для каждого эксперимента достаточно общего понимания картины: много таких клеток или мало и где они расположены. Поэтому критерии старости могут быть сугубо функциональными: что может, чего не может, как выглядит, что делает.

**Репродуктивный закат .....**

В отличие от людей, сенесцентные клетки соответствуют репродуктивному критерию — они действительно не размножаются. В самых ранних работах<sup>53</sup> по клеточному старению

авторы оценивали возраст клеток так: высаживали их поодиночке в чашки Петри, а через некоторое время подсчитывали размер колоний, которые выросли из каждой клетки. И количество потомков служило мерилom клеточной молодости.

Этот критерий справедлив далеко не для всех клеток, равно как и не для всех людей. Большинство клеток во взрослом организме — зрелые, терминально дифференцированные, а размножение — прерогатива стволовых клеток и их ближайших потомков. А многие специализированные клетки делиться не будут даже в культуре, вне зависимости от возраста и работоспособности. Но для стволовых клеток этот критерий работает и широко применяется<sup>54</sup>, поскольку их основная функция в организме — в любой момент обеспечить пополнение клеточного резерва.

Тем не менее в некоторых случаях дифференцированные клетки приобретают способность делиться. Именно таким способом амфибии<sup>55</sup> отращивают себе утраченные конечности. А вот у млекопитающих размножение клетки-специалиста может стать началом беды: это чаще всего означает, что клетка “бросает” свою профессию и превращается в опухоль. Чтобы этого не происходило, в стареющих клетках — которые копят мутации и рискуют стать опухолевыми — начинают свою работу два белка, p16 и p21, которые намертво блокируют цикл деления. Именно эти белки сегодня считаются<sup>56</sup> самым достоверным отличительным признаком сенесцентных клеток. И именно они не дают клеткам не только превратиться в опухоль, но и участвовать в процессе регенерации (подробнее об этом я расскажу в главе “Виноват рак”).

## **Между жизнью и смертью .....**

В отличие от человеческой жизни, старение клетки не влечет за собой ее смерть. Клетка может рано состариться и провести весь остаток жизни в таком состоянии, пока организм не погибнет целиком. Старость в этом смысле — тоже карьера,

она не позволяет клетке переходить в другие состояния: размножаться, менять профессию и даже умирать. Старые клетки устойчивы к основным механизмам клеточной гибели. Они в некотором смысле зависли на границе двух миров: уже не вполне живые, так как не могут размножаться, но и умереть не в силах.

Обычно, чтобы покончить с собой, клетки используют программу апоптоза. Она запускается в ответ на внутриклеточные поломки: повреждение мембраны митохондрий или мутации в ДНК. Спусковым крючком, то есть главным двигателем апоптоза, служит белок р53. Именно его активируют белки, которые “вываливаются” из дырявых митохондрий, и он же принимает химический “сигнал тревоги” от системы ремонта ДНК, когда она обнаруживает мутации. В свою очередь, р53 останавливает деление клетки и запускает работу разрушительных ферментов каспаз.

Система клеточного самоубийства имеет множество полезных функций в организме. Помимо расчистки места для новых клеток, она позволяет также уничтожить потенциально опасные клетки, которые могут потом превратиться в опухолевые.

Но если перед нами сенесцентная клетка, то убивать ее бессмысленно, так как размножаться она все равно не способна, а следовательно, не может вырасти в опухоль. Кроме того, это невыгодно по экономическим соображениям. Апоптоз — процесс дорогостоящий, каждая молекула каспазы на каждую реакцию разрушения очередной молекулы тратит клеточную энергию. Но если клетка состарилась, то, вероятно, ее митохондрии повреждены, и тогда скудных энергетических “запасов”<sup>57</sup> не хватает даже на бытовой ремонт, не говоря уж о самоубийстве.

Наконец, в старом организме избавляться от клеток просто опасно: клеточные запасы становятся все меньше, и если избавиться еще и от старых клеток, то в тканях возникнет острый кадровый кризис. Поэтому сенесцентные клетки производят<sup>58</sup> большое количество противоапоптотических белков — блокаторов апоптоза, и могут ломаться сколько угодно, не рискуя

погибнуть. Справиться с ними могут только иммунные клетки, если примут их за врага-чужака или клеточный мусор.

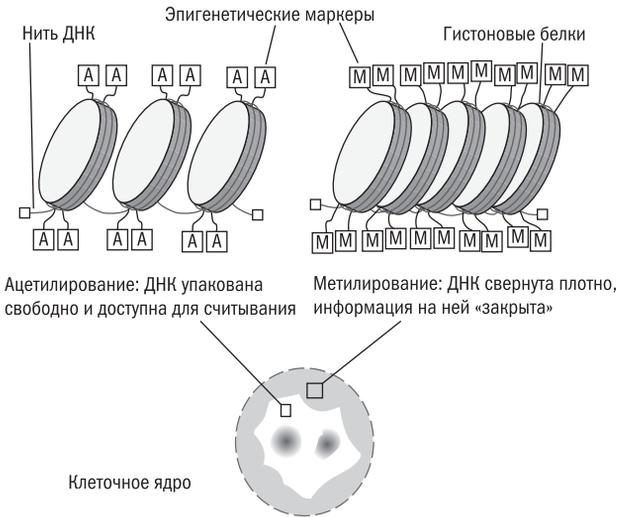
## **Старческий консерватизм .....**

Следующий признак старой клетки — неспособность учиться новому. Иными словами, она не может воспользоваться собственной генетической информацией.

Все клетки организма содержат одинаковые (кроме точечных отличий) молекулы ДНК, а значит, в каждой из них есть полный комплект генов. Но после дифференцировки клетке-профессионалу понадобится только небольшая часть информации. Клетке кости совершенно не нужно производить зрительные пигменты, а нейрону никогда не пригодятся инсулин или гемоглобин. И подобно тому, как школьник, выростая, забрасывает учебники на антресоль, клетка постепенно скручивает часть своей ДНК, заставляя “молчать” не нужные ей гены.

За сворачивание ДНК отвечают ферменты метилтрансферазы: они навешивают на определенные участки генов метки (метильные группы), которые делают эти участки более липкими, то есть фактически работают как скотч, клейкая лента. Помеченные области ДНК прочно слипаются друг с другом, и считать с них информацию у клетки уже не выйдет. Переход генов из “активных” в “молчащие” и наоборот называют эпигенетическими изменениями (в отличие от наследственных, генетических изменений в самой последовательности ДНК), а метки на ДНК — эпигенетическими маркерами.

Главные перестройки генов происходят, когда клетка получает свою профессию и выбирает, какие из них “закрыть”. Поэтому в ядре стволовой клетки гораздо больше раскрученной ДНК, чем у терминально дифференцированной. Но даже зрелая клетка-профессионал в течение жизни продолжает понемногу сворачивать ДНК<sup>59</sup>, и иногда сенесцентные клетки можно вычислить<sup>60</sup> просто по количеству скрученной ДНК.



Эпигенетические маркеры определяют степень скручивания ДНК

Одновременно с этим идет и другой процесс — раскручивание старых клубков ДНК. По мере того как вслед за школьными учебниками на антресоль постепенно отправляются и другие полезные книги, из старых чуланов выползает давно забытая рухлядь, занимает место на столе и пылит на всю квартиру. Так, с возрастом раскручиваются<sup>61</sup> участки ДНК со спрятанными ретротранспозонами, о которых мы говорили в предыдущей главе. Безумный ксерокс выходит на свободу и начинает размножаться, повреждая те гены, которые еще доступны клетке.

Таким образом, клеточная жизнь сопровождается крупными переупаковками в ядре: одни участки ДНК сворачиваются, другие разворачиваются. Это связано с тем, что в клетке есть несколько типов метилтрансфераз: одни отвечают за поддержание старых эпигенетических маркеров, другие — за навешивание новых. С возрастом соотношение их активности меняется: первые расслабляются, а вторые, напротив, усили-

вают свои позиции. Поэтому опознать старую клетку можно не только по ее способностям и немощам, но и по тому, какие части ее ДНК активны, а какие, напротив, “молчат” — то есть по набору эпигенетических маркеров.

## **Потеря памяти .....**

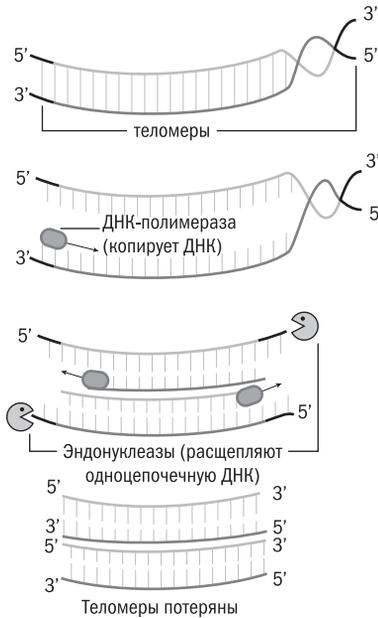
С возрастом ДНК не просто перестраивается, но и становится короче. Каждая из 46 наших хромосом — это отдельная нить, по краям которой находятся особые участки — теломеры. При каждом делении клетки небольшой кусочек теломер теряется. Это связано с тем, что полимеразы — белки, которые копируют ДНК, — не могут начать строить вторую цепочку с самого края, им необходимо сначала закрепиться и взять разгон. Поэтому они садятся на “затравочную” молекулу РНК, которая позже исчезает, а самый кончик молекулы, на который крепилась РНК, остается неудоенным. Одиночные цепи ДНК в клетке долго не живут: их распознает система противовирусной защиты, принимая за кусок чужеродного генома, и уничтожает. Так хромосома становится короче.

В этом нет большой беды именно потому, что на концах хромосом находятся теломеры — набор бессмысленных повторов, которые не несут генетической информации. Они нужны как раз для того, чтобы их терять. Но после определенного количества делений теломеры заканчиваются, и под угрозой исчезновения при копировании оказываются настоящие, “содержательные” гены. В этот момент клетка перестает размножаться, чтобы не лишиться ценной информации и не наплодить потомков-мутантов, — и становится сесцентной.

Этот феномен, еще не зная ничего о роли теломер, впервые описал<sup>62</sup> Леонард Хейфлик. Он обнаружил, что даже активно размножающиеся клетки теряют эту способность примерно после 50 раундов деления. Это пороговое значение получило название *предела Хейфлика*. То есть за 50 циклов

размножения теломеры становятся критически короткими и клетка стареет. Поэтому клеточный возраст можно оценивать и по длине теломер. Чем быстрее клетка перестает размножаться, тем короче у нее были изначально теломеры и, следовательно, тем старше она была на момент старта эксперимента.

Однако потеря теломер — это не просто возрастное изнашивание ДНК. У клетки есть способы справиться с укорочением хромосом (подробнее об этом мы поговорим в главе “Виноват рак”), но чаще всего она их не применяет. Дело в том, что остановка деления — это еще один защитный механизм. Защищается таким образом клетка все от того же — от рака. Ведь если дать клеткам возможность размножаться бесконечно, то вместе со здоровыми клетками будут делиться и мутантные, и придется иметь дело уже не с одной опухолевой клеткой, а с целой колонией.



Укорочение теломер – неизбежный дефект копирования ДНК

**Бабушкин чулан** .....

Следующим признаком старения должно было стать накопление внутриклеточного мусора. Однако использовать его как маркер старости довольно трудно. Проблема в том, что большинство поломок в клетках индивидуально. “Все счастливые семьи похожи друг на друга, каждая несчастливая семья несчастлива по-своему” — мы знаем, как должны выглядеть “здоровые”, нетронутые клеточные молекулы, но предугадать, в каком именно месте какая из них сломается, практически невозможно.

Исключения составляют разве что “пигменты старения”, например липофусцин<sup>63</sup> — комок из перекрестно сшитых белков. Он выглядит как желто-коричневые гранулы, которые легко рассмотреть в микроскоп. Правда, не во всех клетках человека его можно обнаружить. Зато его аналоги встречаются и у довольно далеких от нас животных, например круглого червя<sup>64</sup> *Caenorhabditis elegans*, что позволяет изучать старение на клеточном уровне и у него.

В остальных случаях искать конкретные типы поломок в клетках — задача неблагоприятная. И исследователи ориентируются обычно на косвенные признаки: работу клеточных систем по уборке мусора. Это может быть, например, аутофагия, то есть самопоедание. Чтобы переварить крупные скопления белков или целые органеллы, клетка окружает их мембранным пузырьком — вакуолью — и впрыскивает внутрь пищеварительные ферменты. Так клетки с возрастом заполняются прозрачными мембранными пузырьками. Правда, их наличие свидетельствует только о том, что клетка занималась уборкой у себя внутри, и ничего не говорит о том, одерживает ли она победу над мусором или уже готова сдаться.

Другой признак уборки — пищеварительные ферменты. Во многих современных исследованиях клеточное старение определяют по активности бета-галактозидазы<sup>65</sup>, фермента для расщепления углеводов, который работает во всех клетках и которого с возрастом становится все больше. Впрочем,

и бета-галактозидазный тест не гарантирует нам успех. Иногда он дает положительный<sup>66</sup> ответ в тех случаях, когда клетки по остальным признакам старыми не считаются: например, в покоящихся стволовых клетках или в бессмертных (иммортиализованных) лабораторных культурах. Поэтому, чтобы быть уверенным в том, что перед нами именно сенесцентная клетка, лучше пользоваться несколькими критериями одновременно: например, бета-галактозидазным тестом и накоплением белков p16 и p21, которые останавливают деление.

**Вредные советы** .....

Наконец, подобно многим пожилым людям, сенесцентные клетки любят давать советы — то есть выделять вещества, воздействующие на окружающих. Строго говоря, это характерно для любых клеток нашего организма, но в сенесцентных клетках набор этих веществ-советов особенный. Его назвали SASP<sup>67</sup> — аббревиатурой, которая не имеет русских аналогов (senescence-associated secretory phenotype, дословно “секреторный фенотип, связанный с сенесцентностью”).

В этот набор входит несколько групп белков: факторы роста (они сигнализируют клеткам о необходимости размножаться), металлопротеазы (запускают разрушение межклеточного вещества) и провоспалительные белки (привлекают иммунные клетки и подстегивают их работу). Этот набор советов серьезно вредит<sup>68</sup> соседним клеткам и ткани в целом. Межклеточное вещество разрушается, в ткани образуются дыры, клетки начинают делиться — и превращаются в опухоли, а иммунные клетки развязывают настоящую войну. Они ползают в ткань, чтобы уничтожить старые клетки, но в процессе борьбы с ними выделяют множество токсичных веществ. Это приводит к тому, что соседние клетки начинают себя чувствовать неуютно (испытывают стресс) и тоже стареют. По ткани прокатывается эпидемия старости.



Сенесцентная клетка: досье

Летом 2018 года в журнале *Nature* вышла статья<sup>69</sup>, авторы которой провели эксперимент по пересадке старости. Они взяли обычных мышей, забрали у них клетки, состарили их радиацией и подсадили эти клетки другим молодым мышам. Всего через неделю состояние мышей-реципиентов всерьез испортилось: их здоровье стало хуже по множеству показателей, они стали медленнее бегать, а их мышцы ослабли. При этом в организме мышей стали ускоренно образовываться собственные сенесцентные клетки — то есть пример “подсадных стариков” в буквальном смысле оказался заразен. Такой эффект возник при пересадке всего лишь полумиллиона сенесцентных клеток — это примерно 0,01% от всех клеток организма мыши. Поэтому не стоит недооценивать опасность сенесцентных клеток: они быстро пополняют свои ряды.

Исходя из этого, кажется, что верным способом борьбы со старением мог бы быть избирательный отстрел сенесцентных клеток. Такие методы действительно существуют, я еще расскажу о них подробно в третьей части книги. Проблема только в том, что старые клетки в ткани — как и пожилые люди в человеческом обществе — играют свою немаловажную роль.

В небольших дозах их советы вполне полезны организму: коль скоро какие-то клетки перестали выполнять свои функции, то надо перестроить ткань (разрушить межклеточное вещество), дать дорогу молодым (то есть запустить деление новых клеток) и призвать иммунные клетки, чтобы те расчистили ткань от мусора. Сенесцентные клетки встречаются даже у зародышей<sup>70</sup> — в растущих тканях они помогают разметить части будущего органа, а потом гибнут под натиском иммунных клеток, как, например, в перепонках между пальцами у млекопитающих. Поэтому запретить их раз и навсегда не получится, а значит, придется искать какие-то другие способы смириться с их существованием.

.....



### 3. ТКАНИ: БОРЬБА КЛАНОВ .....

Все курсы актерского мастерства, которые я видела, начинались с упражнений на коллективную импровизацию. Преподаватель задает некоторое общее обстоятельство, например “вы в секции бокса” или “вы на похоронах”. Каждый из студентов, не совещаясь с другими, выбирает для себя роль и молча импровизирует в ее рамках, стараясь при этом вписаться в общий контекст. Если все студенты смогли найти себе занятие и при этом взаимодействуют друг с другом, то для стороннего зрителя сцена обретает смысл и силу, — и тогда задание выполнено успешно.

Говорят, эти упражнения давал своим актерам еще Станиславский. И однажды он сообщил ученикам: “Ваш банк горит!” Актеры тут же забегали, держась за голову, и только один продолжал неспешно прогуливаться по сцене.

Когда его спросили, почему он так спокоен, он ответил: “А мои деньги в другом банке”, — и тут же стал поучительным примером. Именно такие, как он, сурово объясняют преподаватели, ослабляют и разрушают сцену. Действия всей остальной группы теряют смысл, когда хотя бы один из участников выходит из игры.

Примерно то же самое происходит с клетками в стареющей ткани. Все они заложницы одного и того же обстоятельства — неумолимого течения времени, но каждая выживает в них по-своему, а вместо фантазии у них — уникальные му-

тации в ДНК. Одни стареют, другие умирают, третьи остаются на плаву, но даже им не всегда удается выжить и продолжить свое дело. Ткань работает до тех пор, пока все клетки преследуют общую цель. Но как только кто-то один — например, будущая раковая клетка — начинает играть по другим правилам и избегает смерти, ткань постепенно разваливается и перестает выполнять свои функции, а за ней по кирпичикам рассыпается и остальной организм.

### **Кому помогают стены .....**

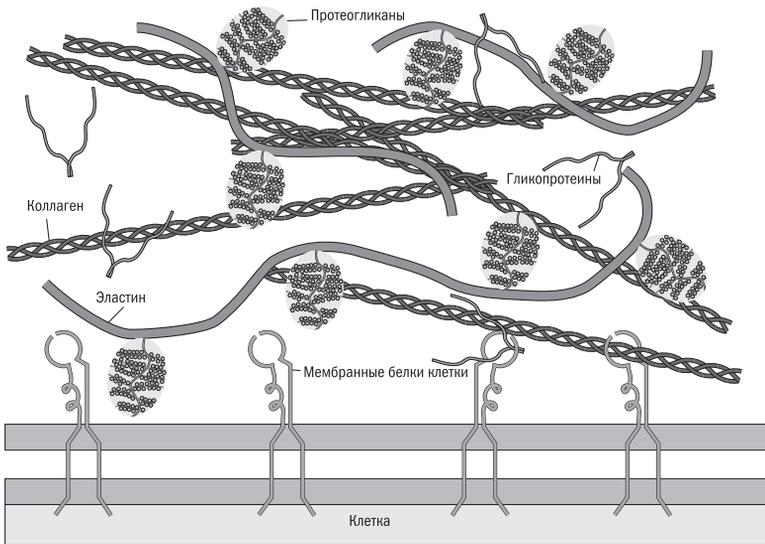
Жизнь клеточной коммуны в значительной степени определяется декорациями, в которых существуют ее участники, а именно межклеточным веществом (внеклеточным матриксом). Эта трехмерная сеть, которая состоит из молекул примерно трехсот типов, формально служит лишь гнездом для клеток, но оказывается иногда даже более влиятельной, чем ее живые обитатели. Именно от нее зависит, будут ли клетки сотрудничать друг с другом или развернут гражданскую войну.

Опору матрикса составляют каркасные белки. Это толстые нити, которые, сплетаясь в сети, придают ткани форму и прочность, как пружинные каркасы в старых кроватях. Самый известный из этих белков — коллаген, он отвечает за механическую устойчивость ткани. Другой — эластин — способен скручиваться и раскручиваться обратно и позволяет всей конструкции растягиваться. В зависимости от того, какого каркасного белка больше, ткань может быть более жесткой, как, например, кость, или тянущейся, как кожа.

К каркасу крепится вторая составляющая межклеточного вещества, которая служит для клеток мягким матрасом. Это протеогликаны — белки с длинными углеводными “хвостами”, — которые заполняют большую часть пространства между клетками. Молекулы углеводов хорошо притягивают к себе воду и превращаются в слизь. На самом деле, все типы слизи, которые мы встречаем в живых организмах — на коже

лягушки или в носу человека, — образованы такими углеводными нитями. Протеогликаны не исключение: они притягивают к себе множество молекул воды и превращаются в слизистое желе, на котором, как на подушке, лежат клетки.

Протеогликановое желе служит амортизатором для хрупких органов. А большое количество воды в ткани может сделать ее прочной и практически несжимаемой — именно это происходит с хрящом, который на молекулярном уровне похож на пакет с водой. В то же время протеогликаны создают вокруг клетки водную среду: между их слизистыми нитями могут свободно перемещаться питательные вещества, газы и сигнальные молекулы. Самый известный протеогликан и обладатель самых длинных цепей — гиалуроновая кислота, та самая, которую часто используют в косметологии, как раз для того чтобы создать “подушку” под провисшей кожей. Не столь популярны, но знакомы всем любителям спорта три протеогликана размером поменьше: хондроитинсульфат, дер-



Внеклеточный матрикс как сложная молекулярная подушка для клеток

матансульфат и гепарансульфат. Их много в хрящевой ткани, поэтому врачи их назначают для восстановления поврежденных суставов.

Из этого базового набора молекул можно собрать разные варианты матрикса “под запрос”. Если нам нужно жесткое межклеточное вещество, как в кости, берем много коллагена, мало эластина, совсем мало протеогликанов и покрываем коллагеновые нити кристаллами фосфата кальция. Если нужна мягкая прослойка между внутренними органами, добавляем побольше протеогликанов и эластина. Если требуется упругий хрящ, делаем ставку на протеогликаны.

Чтобы удерживаться внутри межклеточного вещества, клетки цепляются своими поверхностными молекулами за его нити. И это дает матриксу возможность непосредственно передавать сигналы своим обитателям и направлять их жизнь. Так, например, от матрикса зависит судьба стволовых клеток соединительной ткани: если посадить их на подложку разной жесткости, они могут превратиться<sup>71</sup> в жировую ткань (если матрикс мягкий), или в мышечную (если более прочный), или в костную (если совсем жесткий).

Работает это приблизительно так: клетка “ощупывает” матрикс с помощью мембранных белков, к которым изнутри крепится клеточный скелет (цитоскелет) — внутренний белковый каркас клетки. Этот скелет, в свою очередь, связан с мембраной клеточного ядра, внутри которого есть собственный белковый каркас, ядерный скелет. А на ядерном скелете, как белье на веревке, развешаны нити ДНК. Когда внеклеточный матрикс натягивается, клетка изменяет форму, чтобы компенсировать возникшее напряжение. Это вызывает перестройку внутриклеточного, а затем и внутриядерного скелета — в результате одни участки ДНК (и гены, расположенные на них) становятся легко доступными для прочитывания, а другие отодвигаются в сторону. Так изменения в натяжении межклеточных волокон приводят к тому, что клетка начинает пользоваться новыми генами и выбирает себе новую профессию.

Кроме того, матрикс может запретить клетке размножаться — если в ткани нет свободных мест и все затянато белковыми волокнами. А может и, наоборот, подстегнуть ее к делению: если внеклеточные нити распадаются на мелкие кусочки, например после травмы, то это сигнал о том, что в ткани появился пробел, который необходимо заполнить. Протеогликаны вместе с водой накапливают<sup>72</sup> в своей слизи множество сигнальных веществ — факторов роста, про- и противовоспалительных белков и гормонов. Когда протеогликановая сеть разрушается, сигнальные вещества высвобождаются и действуют на клетки, а те, в свою очередь, начинают деление.

Таким образом, клетка внутри организма полностью зависима от своего микроокружения, или ниши, — межклеточного вещества и ближайших соседей. В разлуке со своей нишей многие клетки теряются и начинают вести себя непривычным образом. Например, кроветворные стволовые клетки сохраняют<sup>73</sup> свои способности только в красном костном мозге. Если их оттуда вытащить и оставить, скажем, плавать в крови или поместить в другой орган, они могут начать неконтролируемо размножаться или превращаться в другие клеточные типы. То же происходит и с опухолевыми клетками. Когда они расселяются по организму (метастазируют), они приживаются<sup>74</sup> далеко не в каждом месте, а только там, где попадает подходящая ниша — например, с достаточно мягким матриксом, который позволяет свободно размножаться и ползать. С возрастом связь клетки и ниши не теряется: когда матрикс деградирует, клетки стареют вслед за ним.

## **На руинах .....**

С течением времени внеклеточный матрикс, как и любые другие макромолекулы, становится жертвой незапланированных химических реакций. Самая распространенная среди них — это гликирование, взаимодействие белков с сахарами. Мы уже встречались с этим процессом на внутриклеточном

уровне, но для матрикса это куда более серьезная проблема. Сахарные сшивки между молекулами делают матрикс жестче, и деформированные белковые нити хуже взаимодействуют друг с другом. Такой матрикс легче сломать, а клетки хуже воспринимают его сигналы.

Восстановить поврежденный матрикс очень непросто. Это типичное проявление проблемы “тела на выброс” (о которой мы говорили применительно к клеточному мусору), с которой сталкивается любой многоклеточный организм. Клетка в силу своей способности размножаться может так или иначе решить проблему утилизации мусора. А матрикс — хоть и влиятельная, но неживая структура, которая не может обновляться самостоятельно. Как только организм строит себе внеклеточный скелет — что, конечно, прочно и выгодно, — его срок жизни начинает напрямую зависеть от сохранности скелета. И встает вечный вопрос многоклеточных существ: на что потратить энергию — на размножение или ремонт своей несущей конструкции?

Постройкой и починкой матрикса занимаются клетки, которые в нем живут. Более того, для некоторых из них это единственная задача. Так работают, например, фибробласты — клетки волокнистой соединительной ткани, из которой построены внутренние слои кожи, прослойки между органами, суставные связки и частично стенки сосудов. В их должностные обязанности входит: размножаться, расползаться по ткани и производить молекулы матрикса. Повзрослев, они перестают делиться и становятся либо фиброцитами, которые поддерживают матрикс в рабочем состоянии, либо фиброклатами, которые разрушают поврежденные участки ткани.

Но и эти клетки стареют. А значит, их митохондрии работают все хуже, и запасов энергии не хватает даже на поддержание внутреннего спокойствия, не говоря уж о внешнем. Несмотря на то что каркасные белки матрикса и без того обновляются редко<sup>75</sup> — время полужизни молекулы коллагена в коже составляет около 15 лет, — стареющие клетки производят его все меньше и меньше<sup>76</sup>. Вместо этого они выделяют

белки SASP (“вредные советы”), среди которых немало ферментов для разрушения матрикса. Поэтому длинные белковые нити с возрастом замещаются более короткими, хаотично сшитыми друг с другом.

Та же судьба ждет и гиалуроновую кислоту. В отличие от каркасных белков, она обновляется очень быстро — около трети всех молекул человеческого тела за день, — но и ее нити в старом матриксе становятся существенно короче, чем в молодом. Все это вызывает фиброз, то есть разрастание соединительной ткани, которая постепенно замещает другие ткани в органах. Клеток становится<sup>77</sup> меньше, матрикса — больше, а короткие перекрестно сшитые белки делают его более жестким.

Нарастающий с возрастом в ткани хаос на руку клеткам опухоли: разрушенные волокна больше не тормозят их движение и размножение. Таким образом старый матрикс стимулирует развитие опухолей. И это позволяет объяснить парадоксальный факт, с которым мы встречались в первой части книги: люди, пережившие противоопухолевую терапию, стареют быстрее других. С точки зрения ткани это совершенно логично: возникает опухоль, организм облучают, под действием радиации опухоль умирает, а оставшиеся в живых клетки стареют, матрикс деградирует и в результате возникают условия для роста новой опухоли. Замкнутый круг из клеток и матрикса, которые стареют бок о бок, и порождает чудовищ.

Изменения в нише не проходят бесследно и для ее здоровых обитателей. Обломки матрикса привлекают в ткань иммунные клетки для разборки завалов, и начинается воспаление — битва иммунитета с внеклеточным мусором, в которой неизбежно страдают и мирные жители: им достается порция токсинов, которыми травят врага. Да и сигналов поддержки от старого матрикса поступает гораздо меньше. Поэтому, например, если поместить культуру молодых фибробластов на полуразрушенный матрикс, они начнут размножаться хуже.

Обратная процедура, кстати, тоже работает<sup>78</sup>: можно<sup>79</sup> заставить фибробласты 80-летних людей размножаться, если пересадить их на подушку из длинных нитей гиалуроновой кислоты. Это могло бы стать хорошей стратегией омоложения — очищать матрикс от накопленного мусора или просто вводить новые, не тронутые временем молекулы. Однако тесная связь между клетками и межклеточным веществом мешает “омолодить” всю ткань разом. Если мы научимся очищать матрикс, избавлять его от углеводных остатков и удлинять нити, старые клетки все равно не смогут поддерживать его в молодом состоянии. А если введем в старую ткань молодые клетки, они неизбежно состарятся на руинах матрикса.

## **Потерянное поколение .....**

Среди множества клеток в ткани есть и те, чье старение особенно опасно, — это стволовые клетки. Подобно тому, как мы бережем детей от опасностей и тревог, ткань прячет свои стволовые клетки в самом безопасном месте, куда не проникают токсичные вещества и иммунные клетки. В коже их ниша находится под слоями остальных клеток, в стенке кишечника — на самом дне крипты (впячивания), в мышцах — на периферии, подальше от сокращающихся волокон.

Жизнь стволовых клеток устроена следующим образом: по умолчанию — покой, по сигналу — деление. Чаще всего клетки делятся асимметрично, то есть одна остается стволовой, а другая становится клеткой-предшественником, то есть активно размножается, поставляя новобранцев в клеточные ряды.

Асимметрию эту обычно задает сама ниша. Например, стволовые клетки кожи сидят на базальной мембране — подстилке из волокон матрикса. И от этой базальной мембраны поступает сигнал: оставаться стволовой, в дифференцировку не вступать. Когда клетка делится надвое, то ее верхняя половина оказывается лишена этих сигналов и теряет свои

стволовые свойства. При этом число стволовых клеток в ткани остается неизменным, а ряды клеток-профессионалов пополняются.



Неважно, кто ты, важно – в какой ты нише

Но если орган всерьез поврежден — например, после травмы или тяжелой болезни, — то стволовые клетки получают множество сигналов к размножению и начинают делиться симметрично, то есть дают начало двум одинаковым дочерним клеткам. В условиях травмы они сразу превращаются в клетки-предшественники, уходят в дифференцировку, и запас стволовых клеток постепенно истощается. Это одна из проблем, которая настигает многие ткани в старости: за свою жизнь человек переносит немало болезней и травм, которые заставляют стволовые клетки делиться симметрично.

Сами по себе стволовые клетки в большей степени устойчивы к старению, чем их потомки. В состоянии покоя<sup>80</sup> они

производят меньше свободных радикалов, синтезируют меньше белков и не копят внутриклеточный мусор, да и аутофагия у них работает эффективнее<sup>81</sup>. Но стоит им “проснуться”, как обмен веществ ускоряется, начинается деление, и поломок в клетке становится больше. Кроме того, стволовые клетки очень чувствительны к своей нише и стареют в ответ на ее повреждения — например, если окружающий матрикс распадается на маленькие кусочки или если сенесцентные соседи<sup>82</sup> заражают их старостью, выделяя SASP.

Поэтому если мы взглядем в стволовые клетки стареющей ткани, то увидим среди них, как в толпе людей, целый спектр возрастов. Кто-то еще способен размножаться, кто-то уже нет, кто-то начал дифференцироваться раньше времени. Например, недавно в гиппокампе (одна из немногих зон головного мозга, где клетки еще могут делиться) обнаружили<sup>83</sup> внутри стволовых клеток две разные по свойствам группы: одни здоровые и могут размножаться, а вторые остаются невозмутимыми, как бы их не пытались заставить исполнять свои обязанности. Однако, если создать для клеток первой группы стрессовые условия — например, подействовать на них провоспалительными белками, — они быстро теряют работоспособность и превращаются в клетки второй группы. И в стареющем мозге вторые начинают доминировать над первыми.

Чтобы ни происходило в ткани, результат всегда одинаков: стволовых клеток, готовых к делению, становится все меньше. Поэтому, например, у людей старше 60 лет встречается<sup>84</sup> так называемая анемия пожилых — стволовых клеток крови не хватает, чтобы произвести нужное количество красных кровяных телец. По этой же причине с возрастом может развиваться<sup>85</sup> состояние, подобное рассеянному склерозу — заболеванию, в ходе которого гибнут клетки, изолирующие нейроны от окружающей ткани. Чаще всего эта гибель вызвана атакой иммунной системы, но в пожилом возрасте может оказаться, что предшественников для клеток-изоляторов просто недостаточно, и возникают похожие симптомы.

На первый взгляд стволовые клетки могут показаться многообещающим средством борьбы со старостью. Они стали частью стратегии Обри ди Грея и других борцов со старением, их рекламируют клиники и даже добавляют в “омолаживающую” косметику. Идея проста: коль скоро тканевые резервы иссякают, а выращивать новые органы мы, за редкими исключениями, пока не умеем, то можно просто ввести в организм стволовые клетки, и они сами заменят изношенные ткани.

Но эта стратегия едва ли приведет нас к успеху. Проблема в том, что для того, чтобы клетки не вызвали иммунного ответа, они должны принадлежать самому пациенту. То есть необходимо забрать собственные клетки у человека, размножить их и вернуть обратно. Но чем старше становится человек, тем меньше у него клеток, которые еще способны размножаться. В сердце млекопитающего примерно на 1000–2000 мышечных клеток приходится<sup>86</sup> лишь одна стволовая, и только около 1% стволовых клеток реально участвует в восстановлении ткани, а к 80 годам больше половины из них превращаются в сенесцентные. Поэтому добыть нужное количество, скорее всего, не получится.

К тому же для того, чтобы стволовые клетки прижились в ткани, их нужно поместить прямо в нишу или хотя бы проследить за тем, чтобы они туда добрались. Это неплохо работает в тех случаях, когда мы точно знаем, где именно должны находиться стволовые клетки, и можем их туда ввести — так сейчас делают с кожей или суставным хрящом. А вот с более сложными органами вроде печени или почки мы не сможем этого добиться, не нарушая структуру органа. Поэтому “омолодить” с помощью стволовых клеток можно далеко не любую ткань.

Наконец, как бы мы ни старались, в старом организме стволовые клетки неизбежно попадают в зону пагубного влияния ниши — разрушенного матрикса и сенесцентных соседей. И еще неизвестно, кто кого переборет: вернут ли стволовые клетки молодость остальной ткани или состарятся сами под действием внешних сигналов тревоги.

**Брат идет на брата .....**

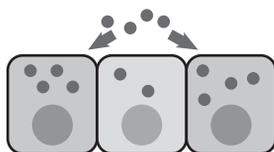
Место на подушке из матрикса и поддерживающие сигналы от него — такая же ценность для клеток, как еда и другие ресурсы. Поэтому неудивительно, что клетки в пределах одной ткани соревнуются за право ими обладать, несмотря на то что все они — в некотором роде члены одной команды. В мирном клеточном государстве встречается откровенная агрессия — *клеточная конкуренция* (cell competition), в ходе которой более крепкие и сильные клетки выживают из ткани слабых. Она совсем не похожа на дарвиновскую эволюцию, когда проигравшие оставляют меньше потомков, чем победители. Клеточная конкуренция — это настоящая битва клеток, которая возможна только при физическом контакте<sup>87</sup> между ними.

Этот феномен впервые заметили<sup>88</sup> еще в 70-е годы прошлого века. Все началось с мух дрозофил с мутацией в гене *Minute*, которая замедляет синтез белка. Сами по себе мухи-мутанты вполне жизнеспособны, но если смешать их клетки с клетками обычных мух, то мутантные быстро погибают.

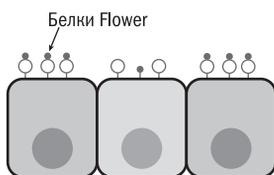
Вот как это происходит. Клетки выставляют<sup>89</sup> на свою поверхность белки *Flower*, которые могут быть нескольких видов: *Flower<sup>ubi</sup>* — “белок-победитель”, а *Flower<sup>Lose-A</sup>* и *Flower<sup>Lose-B</sup>* — “белки-проигравшие”. Каждая клетка делает свою ставку, и чем больше на ее поверхности оказалось белка-победителя, тем больше шансов выиграть. Клетки с мутацией в *Minute* не могут произвести достаточно белка *Flower<sup>ubi</sup>* и остаются в дураках. При контакте с доминирующим противником в побежденной клетке начинает<sup>90</sup> работать ген *azot*, который обрекает клетку на самоубийство, то есть апоптоз.

Подобные клеточные поединки ученые позже обнаружили и у млекопитающих, как у зародышей<sup>91</sup>, так и во взрослых тканях<sup>92</sup>. Жертвами, как правило, становятся ослабленные клетки — те, у которых уровень обмена веществ ниже, чем у других, и которые не могут захватить извне достаточно еды или факторов роста. А это, в свою очередь, частые призна-

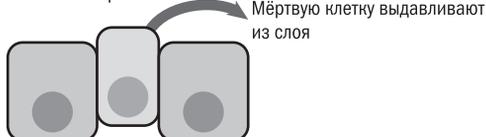
Конкуренция за еду и факторы роста



Соревнование сильнейших



Физическая борьба



Клетки могут подраться друг с другом по самым разным поводам

ки клеточной старости. Получается, что более здоровые обитатели ткани могут выживать из нее сенесцентных соседей.

Недавно португальские исследователи предположили<sup>93</sup>, что борьба молодых клеток против старых может лежать в основе нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера. Они работали с модельными мухами, в мозге которых накапливается бета-амилоид — белок, который часто считают причиной болезни Альцгеймера. В нервных клетках, которые производили бета-амилоид, ученые обнаружили работу генов *Flower<sup>Loss-B</sup>* и *azot* — судя по всему, эти клетки пытались конкурировать с соседями и проигрывали, а бета-амилоид мог быть частью программы самоубийства.

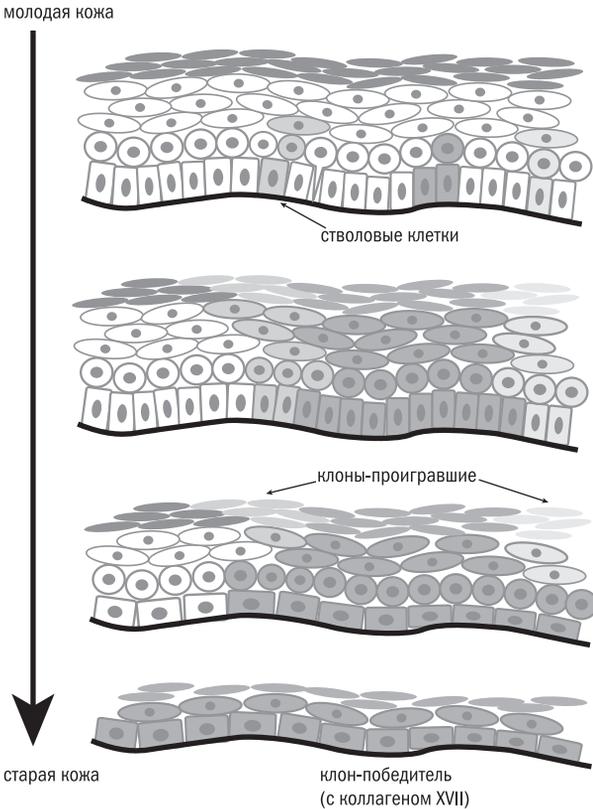
Ученые предположили, что достаточно прекратить соревнование и запретить слабым клеткам умирать, чтобы остановить нейродегенерацию. Но, когда работу *azot* заблокировали, легче мухам не стало: нейроны в мозге стали гиб-

нуть еще чаще. Чтобы спасти мух, пришлось добавить им дополнительную копию гена *azot*. Ситуация выглядит парадоксальной: когда мы запрещаем клеткам умирать, они гибнут быстрее. Вероятно, дело в том, что клеточная конкуренция, какой бы жестокой и несправедливой она ни казалась, очищает ткань от ослабленных и немощных клеток, а остальные за счет этого получают доступ к ресурсам и дополнительный шанс выжить.

Похожие события разворачиваются<sup>94</sup> в коже млекопитающих<sup>95</sup>: там стволовые клетки нижнего слоя эпидермиса соревнуются за место на базальной мембране. Обычно удержаться на ней им помогает один из видов коллагена — коллаген XVII, который они сами и производят. Но, когда клетка стареет, ей становится сложно производить достаточное количество белка. Связь с базальной мембраной ослабевает, а более сильные соседи получают возможность вытолкнуть ее в верхние слои. В результате побежденная клетка, будучи оторвана от матрикса, теряет свои стволовые свойства и уходит в дифференцировку. А соседи делятся симметрично на две стволовые клетки и занимают освободившееся место на базальной мембране.

И снова клеточная конкуренция выглядит смертью во благо: стареющие клетки уступают место молодым. Если заблокировать у мышей производство коллагена XVII, то, как и в эксперименте с мозгом мух, кожа начинает стареть быстрее. В такой ситуации, опять же, уничтожение клеток оказывается полезным.

Однако у здоровых людей клеточная конкуренция приводит к противоположному эффекту. Она снижает разнообразие внутри ткани, и вся кожа заполняется клонами — потомками стволовых клеток, которые друг на друга генетически похожи больше, чем на потомков другой клетки. Причем чем дальше, тем этих клонов становится меньше и тем многочисленнее потомки каждого из них. И когда последние, в свою очередь, состарятся и потеряют коллаген XVII, будет уже некому вытолкнуть их из кожи и продолжить их работу.



В коже млекопитающих побеждает тот, кто крепче всего держится корней

**Кто в выигрыше .....**

После долгой конкуренции один или несколько клеточных кланов (то есть клонов) одерживают верх, и с возрастом разнообразие клеток в ткани уменьшается. Так, среди клеток крови иногда представителей одного или нескольких клонов становится существенно больше, чем остальных. И если у молодых людей (до 45 лет) этот феномен встречается<sup>96</sup> редко, менее

чем у 1% всей ниши, то после 70 лет таких людей уже 25–70%, в зависимости от метода подсчета.

Но, поскольку клоны действуют в своих эгоистических интересах, иногда их правление оказывается разрушительным не только для ткани, но и для тела в целом. Так, например, вместе с клонами распространяются и мутации, которые они носят в своей ДНК. Так как эти клетки каким-то образом выжили соседей из ткани, то можно предположить, что их мутации вовсе не безобидны. И с помощью конкуренции к власти то и дело приходят опухолевые клетки.

Арсенал их способов борьбы с соседями гораздо богаче, чем у обычных добропорядочных граждан клеточного государства. Раковые клетки могут просто захватить всю еду, оставив остальных ни с чем. Могут проглотить незадачливого соседа, поскольку вместе с необычной подвижностью часто приобретают гибкость и способность к фагоцитозу. Или могут, размножаясь, создать такое механическое напряжение в ткани, что буквально затаптывают<sup>97</sup> соседей — под давлением в них запускается программа апоптоза.

Есть и еще один тип клеток, который часто становится победителем во внутритканевом соревновании. Эти клетки не просто регулярно одерживают верх, но с возрастом постепенно захватывают ткань за тканью и настолько плодовиты, что у некоторых людей занимают почти половину тела, — так что их даже иногда предлагают выделить в особый орган. Это жир.

У молодых людей есть два основных места, где можно найти жировую ткань: подкожная клетчатка и брюшной (висцеральный, он же абдоминальный) жир. С возрастом подкожная клетчатка становится тоньше<sup>98</sup>, а брюшной жир, наоборот, толще. По некоторым данным, отношение объема талии к окружности бедер (чем выше, тем больше абдоминального жира) позволяет лучше предсказать риск умереть, чем индекс массы тела, то есть является в некотором роде признаком старости.

Кроме основных депо, жировые клетки рассеяны по всему телу: их можно найти в соединительных тканях и стенках

сосудов, в оболочках спинного мозга и костном мозге — везде, где может потребоваться энергия из их жировых запасов. И вот внутри этих тканей они постепенно блокируют конкуренцию<sup>99</sup>, мешая клеткам устранять опасных мутантов.

Вместо этого они сами вступают в конкуренцию с клетками других типов. Выглядит это так: в организме жировые клетки образуются из мезенхимных стволовых клеток, которые живут в соединительных тканях и могут произвести жир, кости, хрящи, фибробласты и клетки красного костного мозга. Чтобы выбрать, в кого превратиться, мезенхимные стволовые клетки ориентируются на сигналы извне. И когда в крови появляются жирные кислоты — это может случиться при ожирении или если жировая ткань состарилась и не справляется с их хранением, — под их влиянием мезенхимные клетки превращаются<sup>100</sup> в предшественников жира вместо клеток кости или крови. Так жир постепенно захватывает органы, где раньше его было совсем мало, — поджелудочную железу, мышцы, печень и даже красный костный мозг.

Экспансия жира вызывает, с одной стороны, ожирение органов, которое мешает им работать в полную силу. В то же время, расселившись по всему телу, жир продолжает стареть — в нем накапливаются сенесцентные клетки, которые разрушают внеклеточный матрикс и выделяют “заразные” белки SASP. В недавнем эксперименте<sup>101</sup> ученые откормили мышей до ожирения — и после этого даже в мозге у них выросло количество сенесцентных клеток с жировыми каплями внутри.

При избыточной массе тела даже у молодых людей в жировой ткани накапливается гораздо больше (иногда в 30 раз) сенесцентных клеток, чем у здорового человека. Поэтому в некотором смысле ожирение можно считать ускоренным старением, по крайней мере на тканевом уровне. В связи с этим не кажется удивительным тот факт, что ожирение повышает риск развития множества других возрастных болезней, начиная с диабета и заканчивая атеросклерозом, инфарктом, инсультом и раком.



Портрет ткани в старости

Остановить клеточную конкуренцию невозможно: как бы мы ни построили ткань, ее жители всегда будут стремиться размножиться и захватить как можно больше ресурсов. Заблокировать ее искусственно мы можем, но ни в одном из экспериментов это не приводит к ожидаемым улучшениям. Мухи, в чьих мозгах нейронам запретили убивать друг друга, гибнут от нейродегенерации, и кожа мышей стареет досрочно, если лишить ее клетки турнирного оружия. Сам по себе процесс конкуренции не плох и не вреден, проблема лишь в том, что у любого турнира есть финал, и клон-победитель, отбившись от соседей и не успев отдышаться, оказывается лицом к лицу с более серьезными противниками — белковым мусором, мутациями и стрессом, против которых в одиночку он бессилён.

.....



## 4. МИКРОБЫ: РЕВОЛЮЦИЯ В КИШЕЧНИКЕ .....

Я пишу эту главу на кухне, а по обоям мимо меня время от времени проползает парочка муравьев. Поначалу они казались мне отвратительными созданиями и воплощением антисанитарии, и я начала было разрабатывать план битвы. Но в процессе подумала, что лично мне они, в общем-то, ничем не угрожают. И, строго говоря, еще неизвестно, кто из нас дольше живет в этом доме, поэтому сложно определить, кто именно на чью территорию вторгся. А потом я к ним привыкла, и они стали такой же частью моей повседневной жизни, как стройка за окном и далекие гудки поезда. Прогуливающиеся по кухонной стене муравьи поднимали мне настроение в долгие дождливые вечера, и, когда они как-то пропали на несколько дней, я даже поймала себя на том, что скучаю.

Симбиотические бактерии человека — такие же неоднозначные создания, как и муравьи на моей кухне. Когда-то их считали источником неприятностей и болезней. Потом догадались, что они выполняют полезную работу, например помогают переваривать еду, поэтому лучше с ними уживаться. А сейчас нам уже сложно сказать наверняка, кто в паре “человек — бактерии” доминирует, а кто — беспрекословно подчиняется приказу.

Так или иначе, с нашей стороны было бы эгоистично считать, что организм человека состоит только из клеток человека. Наш организм — многонациональная клеточная федерация, и собственные клетки человека в ней даже не формируют большинство. Поэтому, прежде чем двинуться дальше, к органам и системам органов, нам предстоит выяснить, как изменяются с возрастом наши микроскопические сожители. Они не бросают нас и в старости, а мы до сих пор не знаем даже, кто — мы или они — стареет первым и кому под кого приходится подстраиваться.

### **Общественный договор .....**

Каждый из нас носит в себе триллионы бактерий. Микробы живут везде: во рту и на половых органах, в кишечнике и на коже, на всех частях человека, до которых способны добраться. Первые поселенцы, судя по всему, приходят<sup>102</sup> в организм ребенка еще до рождения через плаценту и околоплодные воды и остаются там до конца его дней. И если лабораторных животных вроде мышей еще можно вырастить стерильными, подкармливая антибиотиками и изолируя от внешнего мира, то человека разлучить с бактериями невозможно.

Большинство наших микроскопических соседей живут в дальних отделах кишечника, толстой и прямой кишке. Это неспроста: бактерии — создания корыстные и селятся там, где хорошо кормят. В кишечнике пищи больше всего, к тому же она уже переварена, и можно не тратить силы на ее расщепление, а всасывать готовый раствор.

Всего на стенках нашего пищеварительного тракта пасутся более тысячи видов бактерий, из них большинство<sup>103</sup> относится к пяти группам: Firmicutes (в их числе — молочнокислые, или лактобактерии), Bacteroidetes, Actinobacteria (в частности, бифидобактерии), Verrucomicrobia и Proteobacteria (среди них самый известный из жителей кишечника — ки-

шечная палочка *Escherichia coli*). Эта разношерстная толпа покрывает стенки нашего кишечника многослойной пленкой, но мало кто задерживается в ней надолго. Часть микробов постоянно смывается потоком жидкости и покидает организм, а оставшиеся в живых размножаются и держат строй.



Знакомьтесь: типичные жители нашего кишечника

Но организм человека не благотворительная столовая для бактерий. Если бы они просто отбирали нашу еду, не давая ничего взамен, иммунная система давно атаковала бы их, приняв за паразитов. Но она молчит (о том, почему это так, поговорим дальше). Взамен микробы откупаются целым списком добрых дел. Они помогают переваривать молекулы, с которыми не справляются наши пищеварительные ферменты (например, растительные углеводные волокна), производят витамины (К и некоторые из группы В), которые организм че-

ловека не умеет синтезировать сам, и защищают нас от других, патогенных бактерий, которые не довольствуются нашей обычной пищей и травят кишечник изнутри (как, например, некоторые клостридии).

Микробы и их люди заключили взаимовыгодный пакт о ненападении: они нас защищают, мы их не выгоняем. Чтобы его скрепить, обе стороны старались быть полезными друг для друга и за долгие годы сотрудничества стали зависимыми от этих отношений.

Бактерии долго не выживут вне организма человека, и об этом хорошо знают микробиологи, которые пытаются культивировать их в лаборатории — вырастить удастся далеко не всех. Не могут они прожить и без привычной еды, поэтому если человек вдруг сядет на диету и лишит часть своих сожителей продуктов, некоторые из них сразу же погибнут.

Человек тоже не выживет без своих микробов — без их витаминов, продуктов расщепления еды и сигнальных веществ, — а если они уступят место другим бактериям, организму придется перестраиваться вслед за новыми обитателями. Именно поэтому сегодня так много медицинских исследований посвящено пересадкам кишечных бактерий как способу справиться с самыми разными болезнями — от диабета до аутизма и, конечно же, старения.

От каких именно микробов зависят жизнь и здоровье человека, до сих пор неясно. Несмотря на то что доминирующие группы бактерий у всех людей одинаковы, точный состав жителей кишечника у каждого человека свой. Он мог бы послужить не менее точным способом идентификации личности, чем отпечатки пальцев или форма ушей, если бы только его подсчет не стоил так дорого, а сам он не менялся так часто.

Известно, например, что микробиом связан<sup>104</sup> с местом жизни человека: даже в пределах одной страны по содержанию кишечника можно распознать<sup>105</sup> уроженцев разных регионов. Возможно, в этом как-то замешан тип питания — вто-

рой важный фактор, который определяет состав кишечных бактерий. Поскольку каждый микроб приспособлен к определенному типу пищи, то в зависимости от рациона разные виды бактерий будут размножаться быстрее или медленнее и получают больше или меньше шансов захватить место на стенке кишечника. Поэтому одних и те же микробов можно<sup>106</sup> встретить в разных соотношениях внутри мясоеда, сыроеда и сладкоежки. Говорят, что даже один день перехода с вегетарианской диеты на мясную приводит<sup>107</sup> к перестройке микробного сообщества.

Кроме того, состав бактерий может изменяться в зависимости от уровня и типа гормонов<sup>108</sup> в крови. У разнополых близнецов набор микробов начинает резко различаться после полового созревания. Эти различия оказываются устойчивыми и сохраняются (по крайней мере, у мышей) даже после пересадки “мужских” микробов в женский организм.

Наконец, на бактериальный состав кишечника влияют люди, с которыми мы контактируем. Кишечные микробы могут быть так же заразны, как и их болезнетворные родственники. Поэтому, например, довольно часто можно встретить эксперименты, в которых ученые не пересаживают напрямую микробов от одной мыши к другой, а просто дают зверькам пожить некоторое время в одной клетке. А недавно, изучая крестьян на Филиппинах, исследователи натренировали<sup>109</sup> компьютерный алгоритм предсказывать по набору бактерий, кто с кем состоит в браке.

Все эти факторы — место жительства, еда, количество гормонов и контакты с соседями — действуют одновременно, делая микробное сообщество внутри каждого человека неповторимым и заставляя его постоянно меняться. Поэтому, когда ученые говорят о патологических изменениях в бактериальном составе, и тем более о старении кишечных микробов, они имеют в виду не конкретные события — у каждого человека они будут свои, — а некоторую общую тенденцию, которую приходится вычленять среди тысяч проб и образцов.

**Время перемен** .....

В отличие от наших собственных клеток, микробы не стареют в классическом понимании этого слова. Они не умирают и не разрушаются, их количество остается постоянным. И никаких серьезных изменений в их сообществе в первые 70 лет жизни не происходит<sup>110</sup> — если не считать, конечно, первого времени после появления на свет и разных заболеваний.

А потом постепенно условия жизни внутри человека меняются и микробам приходится адаптироваться к новым реалиям. Дают о себе знать<sup>111</sup> возрастные болезни хозяина: слабое пищеварение (пища хуже перемешивается и переваривается), недоедание и истощение, прием таблеток (нередко антибиотиков). Все это бьет по бактериальному сообществу — кто-то гибнет под действием лекарств, другим просто не достается привычной еды. Меняется и характер питания хозяина: у пожилых людей начинаются проблемы с зубами, им тяжело жевать и глотать жесткую пищу, поэтому из рациона исчезают<sup>112</sup> растительные волокна, которые так любят многие кишечные бактерии.

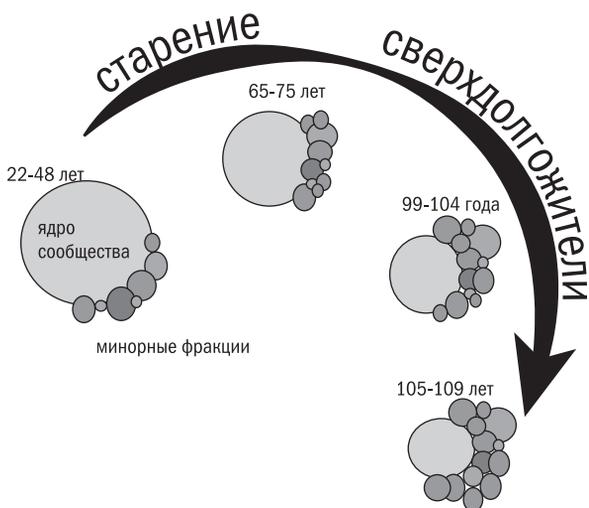
Наконец, свою роль играет и хроническое воспаление в тканях стареющего организма. Иммунные клетки, которые приходят на зов SASP в ткани, производят много активных форм кислорода. А те, в свою очередь, мешают жить<sup>113</sup> анаэробным бактериям, которые привыкли к тому, что в кишечнике кислорода практически нет.

Поскольку между бактериями постоянно идет конкуренция — как между клетками в ткани — и ресурсов не хватает на всех, то с возрастом, когда правила игры меняются, она перетекает в настоящую революцию в микробном государстве. Наиболее распространенные в кишечнике бактерии — влиятельные семейства Ruminococcaceae, Lachnospiraceae и Bacteroidaceae — теряют свои позиции и уменьшаются в числе. На стенках пищеварительного тракта появляются вакантные места, и это дает шанс другим видам, которые у мо-

лодых людей годами оставались в тени, — вроде семейства *Christensenellaceae*, стрептококков и клостридий.

Затем в кишечнике селятся устойчивые к кислороду бактерии, которые у молодых людей появляются лишь при воспалениях. Восстанавливают свое влияние бифидобактерии, которых много только у маленьких детей, а потом они вынужденно уступили место другим группам. К пертурбациям в составе коренного населения добавляется и волна великого переселения в кишечник: в состарившуюся “столицу” съезжают мигранты из других частей тела, например члены семейств *Mogibacteriaceae* и *Synergistaceae* из окрестностей зубов и десен.

Таким образом, микробная толпа в кишечнике становится гораздо более разнообразной и прежняя олигархия уступает место демократии. Разделение власти между основными группами бактерий может быть разным у каждого конкретного человека, но саму эту тенденцию к “смене режима” удалось проследить у пожилых людей по всему миру: от Японии и Китая до Ирландии<sup>114</sup> и Кавказа<sup>115</sup>.



Динамика микробного сообщества. По Biagi et al., 2016

**Новые порядки .....**

У кишечных бактерий есть несколько рычагов влияния на нас. Все они становятся особенно действенны в старости, когда у организма меньше сил сопротивляться. Чем “власть живота” оборачивается для нас, зависит от того, кто именно захватил престол и давит на рычаги.

Во-первых, микробы работают как модераторы иммунитета. Они с детства “обучают” иммунные клетки хозяина толерантности к вторжениям извне. Это часть пакта о ненападении, который микробы заключают с иммунитетом: чтобы он их не атаковал, необходимо подавлять его активность. Согласно распространенной сейчас “гигиенической гипотезе”<sup>116</sup>, именно это защищает нас от гипертрофированной иммунной агрессии. Если ребенок с детства недостаточно много контактирует с бактериями, то иммунные клетки атакуют не только жителей кишечника, но и другие части своего организма — это называется аутоиммунными реакциями. Аутоиммунные болезни и другие проявления гиперчувствительности иммунитета действительно реже развиваются у детей, которые носят<sup>117</sup> в себе паразитов или чаще встречаются<sup>118</sup> с инфекциями (например, оттого, что ходят в детский сад).

В пожилом возрасте состав бактерий в нашем кишечнике изменяется, и к власти приходят молодые партии. Но с ними иммунные клетки пакт о ненападении не заключали: между микробами и иммунитетом начинаются мелкие стычки, которые подливают масла в огонь хронического воспаления, что и так полыхает в старых тканях.

Во-вторых, от кишечных бактерий напрямую зависит, какие питательные вещества в конечном счете достанутся хозяину. С возрастом среди микробов становится<sup>119</sup> больше любителей переваривать белки и меньше специалистов по углеводам — вероятно, в связи с дефицитом волокон, которые хозяину уже не так просто жевать. Поэтому важно сохранить в своем кишечнике микробов, которые из углево-

дов производят короткоцепочечные жирные кислоты: ацетат, пропионат и бутират. Они не только приносят хозяину 5–10% энергии ежедневно и вызывают чувство насыщения (это, возможно, объясняет, почему пониженное разнообразие бактерий связывают<sup>120</sup> с ожирением), но и кормят самые разные клетки в теле: от эпителия стенки кишечника до нейронов головного мозга, где заодно стимулируют<sup>121</sup> процессы обучения и памяти. Бактерий-производителей бутирата обнаруживали<sup>122</sup> не только у долгожителей-людей, но и у пожилых мышей<sup>123</sup>, которые не страдают возрастными болезнями.

В-третьих, микробы активно общаются не только с кишечником, но и с другими органами человека. Для этого они используют нервные волокна в стенке кишечника: это болевые окончания и волокна блуждающего нерва, которые могут перенаправлять бактериальные сигналы в мозг. Там же есть и кровеносные сосуды, по которым микробные послания разносятся по организму.

В качестве посланий многие бактерии выделяют<sup>124</sup> аналоги наших нейромедиаторов: норадреналин, гамма-аминомасляную кислоту и серотонин, а также вещества-транквилизаторы бензодиазепины (родственники феназепамы). С их помощью микробы могут воздействовать на поведение хозяина, вызывая чувство удовлетворения или тревожности, тягу к той или иной еде и активный поиск еды или депрессию.

Клаудио Франчески, специалист по долгожителям, заметил, что они заполучили себе бактерий-специалистов по серотонину, который часто называют “гормоном счастья”. Вероятно, поэтому у них редко встречаются не только болезни Альцгеймера и Паркинсона, а еще тревожность и депрессия. При должном обращении микробы берегут не только кишечник, но и нервную систему хозяев.

Таким образом, старение с точки зрения кишечных бактерий — не упадок, а переключение в новый режим работы. Вслед за революцией в микробном сообществе меняется



У бактерий гораздо больше рычагов влияния на нас, чем кажется

и стиль общения симбионтов с хозяином-человеком: новых квартирантов пытаются разогнать гвардейцы иммунитета, непривычные к кислороду бактерии гибнут, а уцелевшие требуют от хозяина привычной (для них, не для него!) еды. Стареющий человек и его микробы постоянно подстраиваются друг под друга. Отношения не деградируют, просто договоренности постоянно нужно уточнять и подстраивать под изменения внутри и снаружи.

**Ода демократии** .....

Революция может оказаться более или менее успешной — по крайней мере, у обычных пожилых людей и сверхдолгожителей ее последствия существенно различаются<sup>125</sup>. У людей в возрасте от 99 до 104 лет состав бактерий иной, чем у группы долгожителей (105+ лет). Это выглядит удивительно, поскольку разница в возрасте между этими группами совсем небольшая, и можно было бы списать этот факт на погрешность измерения. Тем не менее, настаивает руководитель этого исследования, уже знакомый нам профессор Клаудио Франчески, в Италии на 21 человека в возрасте от 100 до 104 лет приходится лишь один человек 105 и более лет, а значит, долгожители должны обладать какими-то особыми свойствами.

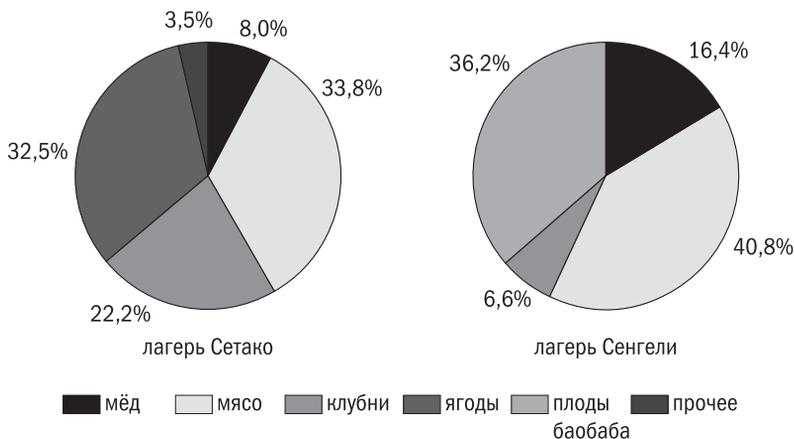
Судя по всему, долгожителем становится тот, кто умудряется поддерживать в своем кишечнике максимальное разнообразие. Удивительно, но оно не развязывает среди бактерий войну — наоборот, чем пестрее микробный состав, тем он стабильнее<sup>126</sup>. А чем разнообразие ниже, тем слабее организм в целом: вне зависимости от возраста чаще возникают ожирение и инфекции, снижаются умственные способности.

Чем именно — на уровне бактерий — один государственный строй лучше другого, мы до сих пор не знаем. Возможно, изменение структуры общества дает шанс проявить себя микробам, которые играют какую-то важную (пусть и неиз-

вестную нам пока) роль в процессах старения, таким как семейство Christensenellaceae или вид *Eubacterium limosum* — у долгожителей этих бактерий может быть в 10 раз больше, чем у других пожилых людей.

Зато мы точно знаем, у кого еще можно найти необычайное разнообразие кишечных бактерий. Это современные охотники и собиратели, племя хадза из Танзании — несколько сотен мужчин и женщин, которые ведут образ жизни, характерный для племен эпохи палеолита. Они живут во временных хижинах, мужчины охотятся, женщины ищут еду около дома и сидят с детьми.

Рацион их сильно зависит<sup>127</sup> от времени года и совсем не похож на популярные сейчас “палеолитические диеты”: в сухой сезон — мясо и подземные клубни растений, в сезон дождей — плоды баобаба, ягоды и мед. Возможно, именно поэтому набор их бактерий довольно сильно отличается от тех, что обитают внутри европейцев. Например, у хадза вообще нет бифидобактерий, которых у нас довольно много, — видимо, в связи с тем, что в их еде нет молока. Зато у них встречается множество редких для нас видов, а есть



Настоящая палеолитическая диета в сухой сезон. По Pontzer et al., PLOS One, 2012

и такие, с которыми ученые раньше никогда не сталкивались.

В то же время хадза отличаются завидным здоровьем. Правда, долголетием они не могут похвастаться и живут в среднем около 65 лет, а половина и вовсе умирает в детстве. Тем не менее ученые пока не обнаружили у них ни пищевых расстройств, ни инфекций (если не считать тех, которые заносят европейцы), ни онкологических<sup>128</sup> заболеваний, ни проблем<sup>129</sup> с сердечно-сосудистой системой, ни даже одышки. И один из возможных ключей к секретам хадза — так же как и к секретам европейских долгожителей — в их кишечниках.

### **Как возглавить революцию .....**

Многолетнее сосуществование человека и толпы его микроскопических поселенцев с течением времени оказывается под угрозой. Вслед за старением организма меняется характер пищи и работа кишечника, что запускает перестройку микробного сообщества. На смену привычным видам приходят новые, и задача потенциального долгожителя — договориться с ними. Мы до сих пор не знаем, как именно организм 105-летних людей с этим справляется, и тем сложнее придумать, как бы установить такую же демократию внутри каждого из нас.

Возможно, все дело в генах — и даже не столько в генетических причинах долголетия как такового, сколько в совместимости человека с бактериями. Можно представить, что здесь происходит то же, что и с аллергиями. Гиперчувствительность иммунитета к определенным веществам наследуется — почему бы не наследоваться и толерантности к тем или иным микробам или просто особенностям иммунной системы кишечника? Точно так же могли бы передаваться по наследству способность переваривать определенную еду или наличие на клетках кишечника специальных моле-

кул, за которые микробам проще держаться, — все это давало бы фору некоторым видам бактерий и могло бы обеспечить человеку разнообразие соседей в старости.

И действительно, некоторые взаимосвязи просматриваются. Например, недавно ученые подсчитали<sup>130</sup>, что наличие или отсутствие определенных вариантов генов у человека позволяет объяснить примерно 10% бактериального разнообразия в его кишечнике. Это кажется скромной цифрой, однако другие факторы, которые мы привычно связываем с особенностями пищеварения — пол, возраст, индекс массы тела и пищевые привычки, — в той же работе помогли объяснить лишь 9% состава микробного сообщества.

Позаимствовать гены у долгожителей мы пока не в силах, зато, возможно, они могли бы поделиться с нами своими микробами. Фекальные трансплантации, то есть пересадки кишечных бактерий, пока еще никто не рассматривает как средство для продления жизни людям, однако их уже проверяют на животных. Иногда успешно — например, известно, что перенос бактерий от молодых мышей в кишечник старых способен восстановить<sup>131</sup> активность их иммунной системы и продлить жизнь<sup>132</sup> ускоренно стареющим мышам (которые служат моделью человеческой прогерии).

Интересно, кстати, что в недавнем исследовании пересадка микробов в обратном направлении — от старых мышей молодым — заставила размножаться<sup>133</sup> нервные клетки в молодом мозге. Это еще один аргумент в пользу того, что старые микробы необязательно ухудшают состояние организма, а могут, наоборот, ему помогать. В этом же эксперименте ученые заодно обнаружили, что подсадные микробы выделяли большое количество бутирата — той самой жирной кислоты, которая стимулирует работу и человеческого мозга тоже.

Возможно, есть и другой способ завести себе полезных микробов, не дожидаясь пересадки от долгожителей, — подкармливать бактерий их любимой едой. В таком случае решением может стать средиземноморская диета, которой

придерживается, например, большинство итальянских долгожителей. В ней много овощей и фруктов, снабжающих микробов пищевыми волокнами — теми самыми, ради которых человек и вступил в симбиоз с кишечными бактериями и из которых в кишечнике получается бутират и другие жирные кислоты.

.....



## 5. ИММУНИТЕТ: ВОЙНА С САМИМ СОБОЙ .....

В детстве мне казался очень смешным анекдот про алкоголика, который утром с похмелья с недоверием смотрит в зеркало. “Вася? — спрашивает он у отражения. — Петя? А-а-а, Коля!”

Спустя много лет я нашла у него второй смысл. Идентификация “личности” — серьезная проблема, которая встает перед любым многоклеточным организмом: как вычислить чужаков среди множества клеток? Поэтому мы обзавелись специальной системой, которая умеет отделять непосредственно “личность” организма от пришельцев извне. С точки зрения иммунитета детали строения внутренних органов или особенности политических взглядов не имеют никакого отношения к идентичности человека. Значение имеет только набор молекул, из которых этот человек состоит.

Однако с возрастом эти молекулы меняются, а вслед за ними меняются и клетки. Иммунная система обнаруживает, что в ее владениях завелись чужаки, и открывает огонь на поражение. Начинается противостояние: иммунные клетки против всех остальных. И если на уровне отдельных тканей или микробных сообществ старение выглядит как революция, то уровнем выше — когда ткань идет против ткани — разворачивается буквально гражданская война.

**Их разыскивает милиция .....**

Для того чтобы засечь интервента, иммунным клеткам неизбежно сталкиваться с ним нос к носу и определять, кто он такой, с точностью до вида. Достаточно уловить его следы — антигены, то есть чужеродные молекулы, которые обычно в организме не встречаются.

К счастью, многие паразиты человека похожи по молекулярному составу друг на друга. Например, у бактерий клетки окружены особой структурой — клеточной стенкой, которая сильно отличается от мембраны животных клеток. И, если в крови человека появились фрагменты клеточной стенки — липополисахарид или липотейхоевая кислота, — можно смело бить иммунную тревогу. Точно так же многие вирусные частицы содержат одноцепочечную молекулу ДНК или двуцепочечную РНК, разные паразитические черви покрыты похожей кутикулой, одноклеточные патогены выделяют токсины — и все это становится образами патогенности, характерными признаками, по которым иммунная система узнает врага.

Но работа иммунитета не сводится к расправе с паразитами. Чтобы поддерживать спокойствие среди простых граждан — клеток в тканях, — иммунные клетки нередко берут на себя роль мусорщиков и спасателей, расчищая завалы в местах массовой клеточной гибели. Поэтому иммунной системе необходимо распознавать мертвые клетки и их обломки, чтобы определить место происшествия и забить тревогу.

Самый простой способ узнать о смерти клетки — уловить ее содержимое, которое в норме не попадает в кровь. Такие внутриклеточные вещества, которые служат сигналами тревоги, называют стрессорными, или аларминами. Это может быть<sup>134</sup> АТФ (энергетическая “валюта” клетки), янтарная кислота (тоже внутриклеточный продукт обмена веществ) или белки, ответственные за упаковку ДНК в ядре. Особенно удобно, что многие из аларминов похожи на образы патогенности: например, ДНК или некоторые фосфолипиды из мембраны митохондрий по сути своей бактериальные,

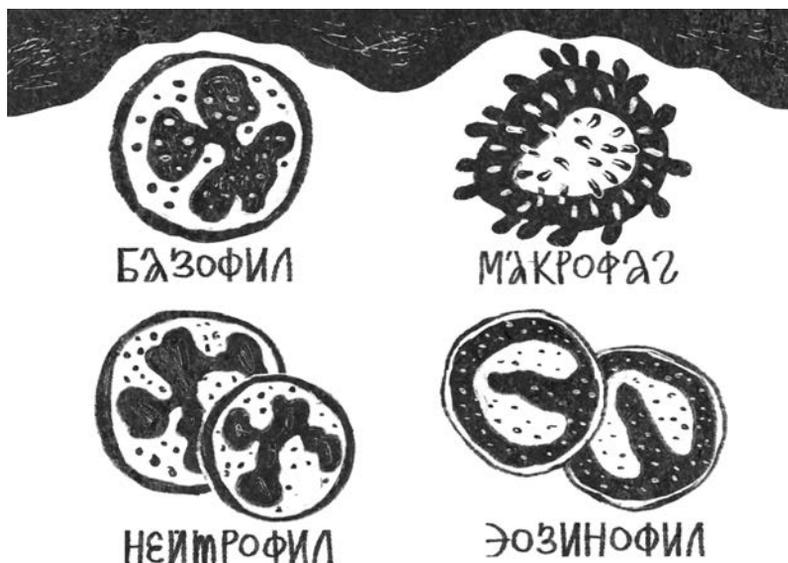
так как митохондрия — это бывшая бактерия. Поэтому, чтобы распознать внешнее вторжение и внутренние поломки, можно использовать общую систему датчиков.

В роли датчиков в клетках выступают сенсорные молекулы, которые, как правило, закреплены в мембране и распознают конкретные образы патогенности: характерный белок, углевод, липид или нуклеиновую кислоту. Иногда их можно найти и внутри клеток: там они помогают заметить вирусную ДНК или РНК, или вышедший из-под контроля ретротранспозон.

Сенсорами оборудованы множество клеток организма. Среди них есть и те, кто не имеет прямого отношения к иммунной системе, например клетки жира или стенки сосудов. Они не способны в одиночку нейтрализовать врага, но могут выделить ряд сигнальных молекул — провоспалительных белков. Эти белки, в свою очередь, изменяют проницаемость сосудов (чтобы иммунным клеткам было легче пробраться внутрь тканей) и вязкость крови (чтобы заткнуть дырку в сосуде), а также могут заставить размножаться или двигаться сами иммунные клетки, привлекая их в очаг повреждения.

На чужеродные молекулы реагируют и профессиональные иммунные клетки, главная функция которых — разбор завалов и истребление паразитов. Это, например, макрофаги, клетки-пожиратели. При встрече с носителем образа патогенности или внеклеточным мусором они фагоцитируют его, то есть поглощают целиком. Другая группа иммунных клеток — гранулоциты — в присутствии образа патогенности выбрасывают в окружающее пространство вещества, токсичные для бактерий или червей. Вместе макрофаги и гранулоциты составляют систему врожденного иммунитета, который работает одинаково у всех здоровых людей и не зависит от их жизненного опыта и перенесенных ранее болезней.

Какие бы подозрительные вещества ни попали в ткань и какие бы клетки на них ни среагировали, клетки врожденного иммунитета запускают воспаление — боевые действия иммунной системы. Иммунные клетки размножаются, подбадривают друг друга сигнальными молекулами и выделяют



Они стоят на страже организма, защищая его от паразитов

токсичные для противника вещества. Но беда любой войны в том, что от нее страдает мирное население.

Атакуя противника, иммунные клетки производят огромное количество активных форм кислорода. Они рассчитывают, что смогут плотно прилипнуть к клетке-патогену и выплеснуть свой яд прицельно на нее. Но герметизация не всегда срабатывает, и свободные радикалы то и дело утекают в окружающее пространство, где начинают уничтожать мембраны ни в чем не повинных клеток ткани. Поэтому любое воспаление сопровождается жертвами среди мирных граждан. А те, кому досталось лишь немного активных форм кислорода, могут остаться в живых, но преждевременно состариться — то есть превратиться в сенесцентные клетки со всеми вытекающими последствиями.

Поэтому каждое воспаление, каждая схватка с противником приближает старость ткани. И если в молодом органе ста-

рых клеток не так уж много, а солдаты врожденного иммунитета заглядывают туда не так уж часто, то с возрастом соотношение сил изменяется.

По мере того как клетки стареют, гибнут или разрушают межклеточное вещество, в организме становится все больше молекул из черного списка, на которые тут же делает стойку врожденный иммунитет. Этот феномен Клаудио Франчески окрестил<sup>135</sup> “garb-aging” (дословно “мусорное старение”, от английских слов “garbage” — мусор и “aging” — старение): клетки гибнут все чаще, межклеточный мусор копится, растет концентрация стрессорных молекул, на которые иммунная система реагирует<sup>136</sup> как на паразитов. Вдобавок сенесцентные клетки выделяют белки SASP и привлекают иммунные клетки в ткани.

В результате в организме развивается хроническое воспаление, причем стерильное, поскольку никакие возбудители инфекций в этой битве не участвуют. В тканях задерживается все больше макрофагов, а в крови растет<sup>137</sup> концентрация провоспалительных белков — интерлейкина-6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа. По аналогии с “мусорным старением” эту ситуацию можно назвать<sup>138</sup> “воспаленным старением” — “inflammaging” (от английского слова “inflammation” — воспаление, еще один термин от Франчески): старческое воспаление, старение как непрерывная война.

**Незнакомец — значит, враг .....**

Клетки врожденного иммунитета (гранулоциты и макрофаги) действуют, как отряд полицейских — с одной ориентировкой на всех. Те, кого нет в их черном списке, по умолчанию считаются друзьями. Такая система хорошо работает против регулярных набегов привычных бактерий, но оказывается бесполезна против незнакомых паразитов, ядов или опухоли — группы клеток, которые отличаются от соседей лишь несколькими мутантными белками.

Поэтому позвоночные животные завели себе еще один вид внутренних войск — Т- и В-лимфоциты, которые вместе отвечают за приобретенный иммунитет. Они ведут себя строго противоположным образом: реагируют на незнакомые молекулы и игнорируют привычные антигены. При этом у каждой клетки приобретенного иммунитета есть собственная ориентировка: она способна распознать только один антиген или похожие на него молекулы. Все остальные молекулы, в том числе и образы патогенности, сами по себе на нее не действуют. Но лимфоцитов в иммунных войсках столько, что среди них найдутся специалисты по любому антигену, который попадет в организм, и даже по таким молекулам, которых вовсе нет в природе.

Почему в таком случае лимфоциты не реагируют на антигены своего собственного организма? Дело в том, что они проходят суровый отбор. На первом этапе в специальных кроветворных органах — тимусе (вилочковой железе) для Т-клеток и красном костном мозге для В-клеток — образуется множество клеток-новичков. Каждый юный лимфоцит перестраивает гены, кодирующие его белок-рецептор, уникальным образом. В результате получаются миллионы клеток, каждая из которых умеет распознавать какую-то случайную молекулу.

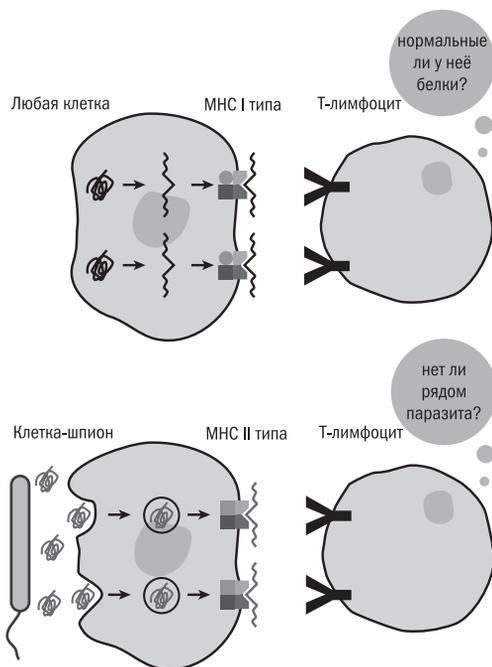
Следующий шаг — убить всех потенциально опасных бойцов. Для этого специальные клетки в тимусе и красном костном мозге производят самые разные белки, которые закодированы в их генах, и показывают их юным лимфоцитам. Те, кто отреагировал и распознал эти белки, погибают, а все остальные созревают и становятся профессиональными воинами.

Эта система отбора довольно расточительна — иммунное войско лишается почти 90% своего изначального состава. Взамен оно приобретает важное свойство: толерантность к антигенам собственного организма. Если этот механизм по каким-то причинам не работает, у человека развиваются аутоиммунные болезни — такие, например, как рассеянный склероз (атака на миелиновые оболочки нейронов) или системная красная волчанка (атака на молекулы ДНК в крови).

Выпустившись из военных академий, лимфоциты-специалисты расходятся по тканям и органам. Дальнейшая тактика боя зависит от типа лимфоцита. Т- и В-клетки стреляют по разным мишеням. В-клетка реагирует на отдельные антигены, которые встречает в тканях, и в ответ выделяет антитела, молекулы о двух концах. Одним они связываются с антигеном, чтобы удержать молекулу и нейтрализовать ее, если это, например, бактериальный яд. Противоположный конец служит как черная метка для клеток врожденного иммунитета. Они могут за него ухватиться и проглотить пару “антиген — антитело”, если она плавает сама по себе. Если же антитела налипли на поверхность бактерии или червя — это прямой сигнал для атаки.

Т-клетка действует иначе. Она тоже распознает один-единственный антиген, но не в растворе, а на поверхности других клеток. Мембраны всех клеток организма несут на себе специальные белки — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС). Они работают как декларация о собственности: с их помощью клетка выставляет на поверхность фрагменты всех своих белков. А Т-лимфоцит, подойдя снаружи, может увидеть, что у клетки внутри: не спрятался ли там вирус и не образовались ли там мутантные белки, которые могут превратить клетку в опухолевую. Если на поверхности клетки Т-лимфоцит замечает подозрительные белки, то плотно прилипает к жертве, проделывает в ее мембране дыру и сквозь нее впрыскивает вещества, которые вызывают апоптоз, то есть заставляют клетку покончить с собой.

Несмотря на то что и Т-, и В-клетки приучены не обращать внимания на другие клетки организма, с возрастом расстановка сил меняется. Когда их обучали, их тренировали на здоровых белках, однако в стареющих тканях появляются мутантные клетки. Они не всегда превращаются в опухоли, но то и дело производят сломанные или неправильно собранные белки. А поскольку для приобретенного иммунитета “незнакомец” означает “враг”, то незадачливые клетки могут оказаться под прицелом.



Они стреляют прицельно и только по команде

Меняется и обстановка в тканях. Лимфоциты, как бы жестоки они ни были, стреляют только по команде. Они постоянно находятся под действием сигналов извне: про- и противовоспалительных белков, которые выделяют другие клетки. Баланс этих сигналов и определяет силу иммунного ответа. Поэтому, если, скажем, Т-клетка встречает в недрах организма “свой” антиген, но не получает никаких стимулирующих сигналов, то она не бросается в атаку, а, напротив, впадает в подавленное состояние — анергию. Это еще один механизм создания толерантности. Как и любая живая система, иммунная клетка может промахнуться и связаться с неправильной молекулой. Однако у нее есть шанс исправить ошибку: оглядеться — если нет сигналов от окружающих о том, что в организме идет война, атаковать не стоит.



Логика иммунного ответа

Но в старой ткани обстановка не располагает к спокойствию. Вокруг развивается воспаление, макрофаги ползают по клеточным завалам и постоянно выделяют сигнальные провоспалительные вещества. У лимфоцитов не остается шанса проигнорировать незнакомца, и они бросаются в аутоиммунную<sup>139</sup> атаку. Поэтому в старом организме нет преобладающего направления аутоиммунной агрессии, все ткани воспалены и рискуют примерно одинаково. И многие возрастные заболевания имеют среди прочего аутоиммунную составляющую, как, например, воспаление суставов или атеросклероз.

Иммунные клетки старого организма в чем-то напоминают некоторых старых людей, которые не способны усвоить новую информацию и по умолчанию злобно реагируют на незнакомцев. Такая стратегия поведения приводит к тому, что старый организм не способен больше узнать себя в зеркале иммунитета. Старение с точки зрения иммунной системы — это размывание границ между своим и чужим. Это состояние, когда “личность” организма изменяется быстрее, чем он успевает принять новый образ себя.

## **Старые бойцы .....**

С течением времени меняются не только мишени, по которым бьет иммунитет, но и расстановка сил в иммунном войске. Количество взрослых иммунных клеток в основном остается неизменным, но работают они хуже. Старые лимфоциты реже размножаются<sup>140</sup>, их сложно активировать и еще сложнее убить — как и сенесцентные клетки других тканей, они приобретают устойчивость к апоптозу. Клетки врожденного иммунитета тоже слабеют<sup>141</sup> — все хуже выполняют свои обязанности и медленнее ползают. Возможно, именно поэтому они накапливаются в стареющих тканях — им просто сложно вернуться домой, в органы иммунной системы.

Запасы бойцов, как и в остальных тканях, иссякают со временем. Стволовая клетка крови, из которой образуются иммун-

ные клетки, а также предшественники эритроцитов и тромбоцитов, с возрастом делится реже<sup>142</sup>. Поэтому становится меньше “наивных”, молодых лимфоцитов, которые еще не встречались с антигеном. С возрастом окончательно перестает работать тимус — “военная академия” для Т-клеток. Активно поставляя новобранцев в начале жизни человека, к 15 годам тимус в существенной степени замещается жировой тканью, а после 70 лет от лимфоидной ткани в нем остаются только следы. Становится некому образовывать новые клетки и выбирать из них наименее опасные, поэтому приобретенный иммунитет работает все хуже — например, пожилые люди тяжелее переносят сезонные инфекции, чем молодые.

Вдобавок ко всему в иммунной системе, как и в других тканях, начинают доминировать избранные клоны. Но если в эпидермисе кожи это было следствием активной конкуренции, когда клетки сражались друг с другом за место на базальной мембране, то здесь это происходит естественным путем. Каждая битва Т- и В-клеток со своим антигеном не проходит бесследно. Встретившись с антигеном, клетка размножается, создавая клон — группу клеток с одинаковой специализацией. Все они атакуют свою цель, но по окончании сражения не погибают, а остаются в организме до конца его жизни.

Так формируется иммунологическая память. В следующий раз, когда та же самая бактерия или тот же вирус окажутся в крови, не нужно будет ждать, пока одна-единственная клетка-специалист до них доберется. Наготове будут уже сотни и тысячи В- и Т-клеток памяти, которые приходят на помощь по первому зову, и вторая встреча с антигеном пройдет намного быстрее, чем первая. Именно поэтому большинство людей, перенесших ветряную оспу, второй раз заболеть не могут: клетки памяти уничтожают вирус быстрее, чем он успевает размножиться.

Имунологическая память — феномен, безусловно, полезный — с возрастом создает в ткани неравенство. Те лимфоциты, которым довелось в течение жизни встретить “свой” антиген, размножились и образовали клоны. Другим клеткам повезло меньше, например, потому что “их” антиген

не встречается в природе или потому что они специализируются на яде редкой тропической бактерии, с которой не встречается среднестатистический европеец. Так или иначе, одни клетки остаются в меньшинстве, а клоны других захватывают организм. Особенно удачно это получается<sup>143</sup> у тех лимфоцитов, которые охотятся за распространенными вирусами — например, цитомегаловирусом. Этим вирусом заражено, вероятно, около половины<sup>144</sup> людей на планете, но подсчитать точную цифру сложно, поскольку у большинства он никак себя не проявляет. Несмотря на это, клоны лимфоцитов, который специализируются на этом вирусе, есть у многих из нас.

Но клональная экспансия чревата не только снижением разнообразия в войске. Судя по всему, “взрослые” лимфоциты тормозят<sup>145</sup> развитие молодых, выделяя сигнальные вещества, которые подавляют их размножение и активацию. С одной стороны, это логично: зачем тратить ресурсы на новых воинов, если и старых уже достаточно? С другой стороны, когда все старые клетки — одинаковой специализации, вся система работает хуже.

Очень показательно, что происходит в организме при химиотерапии: часть клеток, включая старые клоны, гибнет, зато оставшиеся в живых молодые В-клетки вновь обретают способность реагировать на антиген, а в красном костном мозге возобновляется производство новых В-лимфоцитов. Таким образом, удаление старых клеток позволяет снять блок на размножение молодых и дать им дорогу (мы еще вернемся к этому феномену в главе “Виноват рак”, когда речь пойдет о сенолитиках — препаратах, уничтожающих сенесцентные клетки). Правда, восстановить активность иммунитета в целом химиотерапия все-таки не позволяет, поскольку возрастные изменения касаются не только разнообразия В-клеток.

Таким образом, хоть активность отдельно взятых клеток со временем падает, иммунитет пожилого человека не бездействует. Просто приобретенный иммунный ответ постепенно уступает дорогу врожденному. Макрофаги и гранулоциты работают серьезнее, чем лимфоциты, и даже стволовая клетка крови чаще производит первых, чем вторых. Иммунитет не те-

ряет своих функций полностью, а перестраивается на другой, “старый” режим работы (в англоязычной научной литературе для этого есть отдельный термин “immunosenescence”): его взгляд обращается внутрь организма, высвечивая не интервентов извне, а подозрительных личностей среди собственных граждан. С упорством, достойным лучшего применения, организм борется с самим собой.



Старые клетки рассчитывают на помощь иммунитета, но сами оказываются его жертвами

## Как выжить на войне .....

До сих пор мы говорили о воспалении как о безусловно неприятном для организма и разрушительном процессе. Тем не менее феномен долгожителей снова опровергает эту точку зрения. Несмотря на то что в их организме происходят те же процессы, что и у других стариков, — мутации копятя,

бактерии сменяют друг друга, появляются новые антигены — они не страдают<sup>146</sup> аутоиммунными заболеваниями. Хотя у них, как и у других пожилых людей, в крови довольно много провоспалительных белков, диабет, сердечно-сосудистые болезни и рак приходят к ним позже или вообще обходят стороной. Возможно, их пример свидетельствует о том, что старческое воспаление тоже может быть для чего-то полезно.

Одно из возможных объяснений этого феномена состоит в том, что воспаление способствует перестройке тканей. Сенецентные клетки выделяют белки SASP для обновления матрикса и клеточного состава в целом, иммунные клетки поглощают обломки белков и останки клеток. Пока этот механизм не вышел за рамки отдельного органа, ничего вредного в нем нет. Наоборот, возможно, именно он помогает долгожителям избегать возрастных болезней.

Возможно также и то, что воспаление держит ткани долгожителей в тонусе. Под действием провоспалительных белков клетки меньше едят и реже размножаются, отсюда ниже риск развития опухолей. Наконец, третья возможная польза от воспаленного старения заключается в том, что аутоиммунитет работает как защитный механизм<sup>147</sup>. Антитела к собственным антигенам организма, с одной стороны, помогают убирать межклеточный мусор, а с другой — могут закрывать собой антигены и прятать их от иммунной системы.

Какой бы из вариантов ни оказался ближе к истине, все они работают при одном условии — что воспаление не захватывает организм целиком. А это значит, что у долгожителей одновременно должна работать и другая система — противодействия воспалению<sup>148</sup>. Подобно тому, как в крови одновременно работают системы образования и расщепления тромбов, чтобы поддерживать кровь в не слишком жидком и не чересчур густом состоянии, иммунная система должна поддерживать баланс между про- и противовоспалительными белками. Для этого необходима здоровая жировая ткань, активно работающие железы (мы поговорим об этом подробнее в следующей главе) и разнообразие кишечных микробов.

## **Смирительная диета .....**

Отучить иммунную систему бросаться на собственные клетки практически невозможно — мы не можем запретить клеткам мутировать и звать врожденный иммунитет на помощь. Но есть и еще один фактор, который заставляет иммунную систему делать стойку даже в отсутствие инфекции или внутренних поломок. И вот с ним мы уже могли бы побороться.

Это, как ни удивительно, еда. Мы обычно воспринимаем пищу как безусловно полезную для организма вещь, но таковой она становится только после того, как пройдет множество досмотров и проверок: во рту, в кишечнике, в стенке кишечника, в печени и так далее. А изначально в еде кроется множество опасностей, от ядовитых веществ до бактерий. Кто знает, что попадется на этот раз? Поэтому после того, как в крови появляются питательные вещества, иммунитет приходит в боевую готовность — возникает метаболическое воспаление (оно же мета-воспаление, *metinflammation*).

Сигналом о прибытии еды в организм служат липиды<sup>149</sup>. Когда их становится много, они связываются с рецепторами для бактериальных липидов на поверхности макрофагов и клеток стенки сосудов. В ответ на это клетки выделяют провоспалительные сигналы, а стенки сосудов покрываются специальными белками, к которым прилипают иммунные клетки, чтобы пробраться внутрь тканей.

Жировая ткань тоже реагирует<sup>150</sup> на поступление жиров и выделяет свой набор провоспалительных веществ. Среди них — уже знакомые нам интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, а также лептин — белок — укротитель аппетита. И действительно: зачем есть еще, пока с предыдущей угрозой не разобрались?

Вслед за этим на какое-то время у клеток падает чувствительность к инсулину — гормону поджелудочной железы, который заставляет их захватывать глюкозу из крови. Если в организме воспаление, значит, где-то рядом могут быть паразиты, а они очень любят внутриклеточную глюкозу. Поэтому

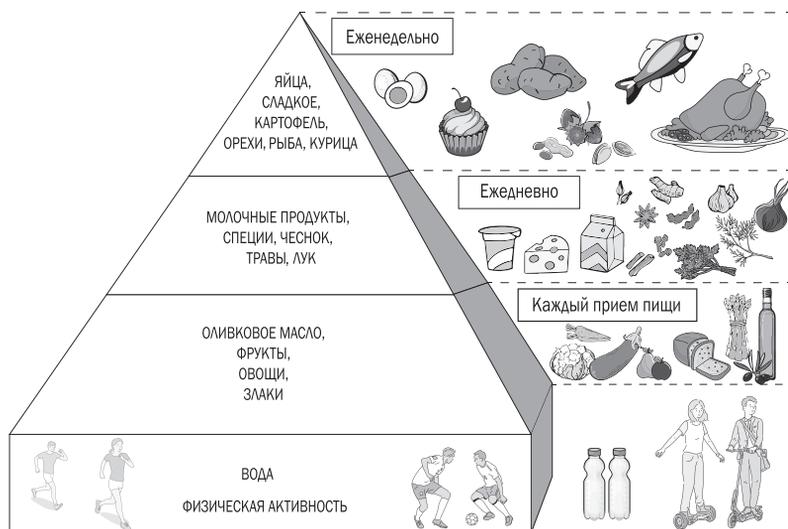
клетки переходят на питание жирами, а глюкоза отправляется в мозг, который даже в стрессовой ситуации полностью на жиры перейти не может.

Таким образом, еда становится еще одним — наряду с паразитами и внутренними полостями — источником воспаления в организме. И оно тем сильнее, чем хуже работает жировая ткань. По некоторым подсчетам, даже у здорового человека она может производить<sup>151</sup> до 30% от всего количества провоспалительного интерлейкина-6. А у людей, которые страдают ожирением, белковых маркеров воспаления еще больше.

В этом смысле ожирение можно считать аналогом — хотя и не полным — ускоренного старения не только жировой ткани, но и организма в целом. Те же механизмы, которые работают в штатных ситуациях, перестают справляться, когда еды становится слишком много. Клетки жировой ткани поглощают жирные кислоты, пока не достигают критической массы — такого размера, когда существующих в ткани сосудов перестает хватать для снабжения всех клеток кислородом. В этот момент они стареют и выделяют SASP, к ним на помощь спешат макрофаги — и провоспалительных белков становится еще больше.

Лучшее средство, которое мы сейчас знаем, чтобы успокоить свою жировую ткань, — средиземноморская диета<sup>152</sup>. Под этим термином понимают самые разные режимы питания, но основные ее составляющие везде одинаковы: много овощей, фруктов, цельнозерновых злаков, оливкового масла и морской рыбы, небольшое количество животного жира, красного мяса, молочных продуктов и регулярные, но скромные дозы красного вина.

Эффективность этой диеты сложно доказать наверняка — для этого ее пришлось бы как-то отделить от других особенностей тех, кто ее придерживается, например жизни в теплом влажном климате или работы на ферме (как у долгожителей с Сардинии из работ Франчески). Кроме того, сложный состав диеты мешает отследить влияние отдельных ее компонентов. Например, до сих пор не установлена связь между потребле-



Приблизительный рецепт средиземноморской диеты. По Ostan R et al., 2015

нием пищевых волокон из цельных зерен и продолжительностью жизни, мы знаем только, что они благотворно влияют на кишечную микрофлору. Споры на тему антиоксидантов и алкоголя тоже еще далеки от завершения, мы вернемся к ним позже, в главе “Виноват стресс”.

Тем не менее известно, что средиземноморская диета снижает<sup>153</sup> воспаление за счет ненасыщенных жирных кислот. В мембране наших клеток содержится жирная арахидоновая кислота, из которой образуются простагландины — еще одна группа провоспалительных белков. Ненасыщенные жирные кислоты омега-3 встраиваются в мембрану клеток, вытесняя оттуда арахидоновую кислоту. И в тот момент, когда клетки могли бы произвести провоспалительные простагландины, нужного вещества просто не оказывается под рукой. Так что в этом смысле средиземноморская диета, безусловно, полезна — не говоря уж о том, что она позволяет избежать ожирения, которое само по себе воспаляет организм.



## 6. ГОРМОНЫ: СТАВКА НА БЕЗОПАСНОСТЬ .....

В детстве, как и большинство детей, я лазала по деревьям. И, как у многих, было у меня любимое дерево — рябина около забора моего лучшего дачного друга. Мы могли сидеть на ней часами, рассматривать окрестности, спасаться от хищной собаки соседей, — в общем, была она центром нашего дачного мира. Со временем появились другие игры и дела, и стало нам не до рябины. До того дня, когда я вышла на улицу и обнаружила хищную соседскую собаку, которая неслась на меня со всех ног, угрожающе размахивая бантом на голове. Привычным движением я взлетела на рябину, собака, сверкая зубами, расположилась под деревом и приготовилась к осаде, а я с неприятным удивлением обнаружила, что выросла. Дерево, на котором мы раньше сидели вдвоем и которое было, можно сказать, нашим третьим другом, теперь с трудом держало меня одну, угрожая сломаться и уронить прямо в разверстую пасть.

Гормоны, как ствол дерева, соединяют и координируют работу разных частей человеческого тела: тканей, органов, клеток и даже микробов в кишечнике. Но чем больше веточек в системе, тем выше у нее шанс сломаться. То тут, то там возникают локальные сбои, которые система воспринимает как сигнал тревоги и пытается чинить, но на уровне

всего тела это приносит больше вреда, чем пользы. Дерево, на которое можно было положиться в любой ситуации, начинает хрустеть отдельными веточками и рискует обрушиться, не справившись с новым масштабом проблемы. И подобно тому, как мне в свое время пришлось изменить план спасения от врага, оставить в покое дерево и научиться прятаться за забором, стареющий организм тоже обречен искать другие пути контроля за своей жизнью.

### **Вечная паника .....**

В неправильной работе гормонов сложно найти виноватого. Она напоминает испорченный телефон: вроде бы все механизмы работают, но вместо голоса собеседника вы почему-то слышите в трубке неясный шум. И как понять, где возникла проблема: в вашем аппарате или в чужом, у вашего оператора или у другого? За общими словами “помехи на линии” кроется множество возможных поломок и неприятностей.

Каждый гормон — это такая же сложная система передачи сообщения. На одном конце “провода” находятся железы, которые его выделяют. Причем нередко они образуют между собой сложную иерархию: одна железа запускает работу другой, та — третьей, а третья уже отправляет послание, то есть выделяет молекулы гормона в кровь. В свою очередь, нижестоящие железы общаются с вышестоящими: например, третья, получив стимул, может подавить работу второй, как бы сообщая “Спасибо, услышали”, то есть дает отрицательную обратную связь.

На другом конце “провода” — клетки, которые принимают сигнал, то есть реагируют на гормон. Чтобы воспринять послание, они должны быть достаточно чувствительны, то есть иметь на поверхности рецепторы для этого гормона. Бесчувственные же клетки останутся глухи к любым посланиям, сколько их не отправляй по кровеносным проводам.

Примером такой многоступенчатой организации может служить гормональная реакция на стресс<sup>154</sup>. На внутриклеточном уровне стресс — это атака токсичных веществ, а в масштабах целого организма — просто опасность, локальная (приближающийся хищник) или хроническая (жизнь в тяжелых условиях). Так или иначе, любой стресс запускает симпатическую нервную систему (один из “бессознательных” филиалов нервной системы), которая рассылает по организму сигналы бедствия. Под ее действием дыхание становится чаще, сердце бьется сильнее, а мозг начинает выделять стресс-гормоны.

Первой железой, которая реагирует на сигнал бедствия, становится гипоталамус — участок промежуточного мозга. Он выделяет в кровь кортикотропин-рилизинг фактор — гормон, который служит приказом для нижестоящей железы, гипофиза. Гипофиз — это еще одна железа промежуточного мозга, та самая, которую профессор Преображенский считал главой желез и пересадил Шарику, чтобы сделать из него человека. Если бы профессор знал эндокринологию на современном уровне, то выбрал бы, конечно, гипоталамус как главного в этой иерархии.

Гипофиз в ответ на приказ сверху выделяет адренокортикотропный гормон (АКТГ), который путешествует по крови до самых надпочечников — маленьких наростов на поверхности почек. И уже они выбрасывают в кровь главный стресс-гормон — кортизол, который, в свою очередь, включает аварийный режим во всех органах, от мышц до головного мозга.

Почему первый, кто почувствовал опасность (гипоталамус), не может напрямую включить сирену (надпочечники), чтобы она подала сигнал бедствия (кортизол)? Зачем нужна такая хитрая иерархия? Ровно для того, чтобы панику в любой момент можно было остановить. Чем больше у системы промежуточных точек, тем тоньше она реагирует на изменения обстоятельств. Система “гипоталамус — гипофиз — надпочечники — кортизол” работает эффективно только благодаря отрицательной обратной связи. АКТГ из гипофиза частично попадает обратно в гипоталамус и тормозит выделение кор-



Сложное устройство вертикали гормональной власти

тикотропин-рилизинг фактора. Кортизол из надпочечников блокирует активность одновременно и гипоталамуса, и гипофиза. Поэтому маховик не раскручивается бесконечно, и организм получает только ограниченную “дозу стресса”.

С возрастом система взаимодействия желез распадается, вместо четкой передачи сигнала возникает испорченный телефон. Некоторые ученые считают, что во всем виноваты проблемы в гипоталамусе — так звучит нейроэндокринная теория старения. По крайней мере, если заблокировать<sup>155</sup> белки, которые отвечают за реакцию на воспаление в клетках гипоталамуса, мыши живут на 20% дольше. Впрочем, едва ли стоит винить<sup>156</sup> во всем один-единственный орган — остальные тоже вносят свой вклад в разрушение гормонального дерева.

Гипофиз со временем начинает<sup>157</sup> более ответственно относиться к приказам гипоталамуса и выделяет больше АКТГ. В то же время оба они теряют чувствительность к кортизолу — то ли потому, что рецепторы исчезают с поверхности клеток, то ли потому, что кортизол до них не доходит и отфильтровывается где-то в пути. В результате обратная связь отключается<sup>158</sup>, сирена ревет без перерыва на еду и сон, и количество кортизола в пожилом организме неуклонно растет.

Стареющий организм постоянно живет в стрессе, который он сам себе создал: незнакомые микробы, воинствующий иммунитет, вместо рабочих тканей — жир, сенесцентные клетки и рубцы. А это значит, что, как во время любой другой опасности, нужно запретить нецелевой расход ресурсов — например, на построение костей<sup>159</sup>. Также не стоит тратить силы<sup>160</sup> на рост мышц, лучше, наоборот, расщеплять в них белки и получать больше энергии. Наконец, в условиях внешней опасности нужно утихомирить внутренние распри, которые тоже отнимают силы, — поэтому и иммунная система лишается поддержки организма: кортизол снижает<sup>161</sup> выделение провоспалительных белков.

А поскольку обратная связь не работает и стрессовая ситуация никогда не заканчивается, то ткани изнашиваются: кости разваливаются (остеопороз), мышцы атрофируются (сар-

копения), а иммунная система сбавляет обороты. Так или иначе, высокие уровни кортизола никому на пользу не идут. Поэтому неудивительно, что в крови долгожителей<sup>162</sup> его, как правило, немного. Мы, правда, знаем не так много способов избавиться от кортизола, но есть данные о том, что этому способствует активное вовлечение пожилых людей в жизнь общества. Вероятно, этим отчасти объясняются советы от обитателей “голубых зон” стараться жить до старости в кругу друзей и близких — секрет может быть не в социальности как таковой, а в том, чтобы избавиться хотя бы от внешнего хронического стресса<sup>163</sup>.

## **Движение вниз** .....

Второе дерево, которое начинает со временем хрустеть и ломаться, — сигнальный путь гормона роста. Весь молодой организм — фактически дело его рук. Без него человек, конечно, развивается, но не может достичь нормальных размеров — как это бывает у большинства карликов. За этим процессом тоже стоит сложная система регуляции.

Во главе, как всегда, стоит гипоталамус, который выделяет соматотропин-рилизинг фактор. По его сигналу гипофиз производит собственно гормон роста (соматотропин), а тот уже связывается с рецепторами по всему организму, призывая клетки расти, то есть синтезировать белки и размножаться. В печени гормон роста запускает производство еще одного вещества, которое не сразу признали гормоном, — инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), и этот белок продолжает его дело, заставляя клетки строить белки и жиры.

ИФР-1, как следует из названия, близкий родственник инсулина, они похожи по структуре и по функциям: инсулин побуждает клетки захватывать глюкозу из крови, поэтому у них становится больше энергии для строительства. И здесь тоже действует сложная система обратных связей: гормон роста снижает<sup>164</sup> чувствительность клеток к инсулину и заставляет

их расщеплять жиры (что сложнее, но эффективнее, чем питаться легкой добычей — глюкозой). А инсулин, наоборот, подавляет выделение гормона роста.



Растить или запастись?

По окончании роста эта система начинает ломаться сразу в нескольких местах. Стареющий гипоталамус производит меньше<sup>165</sup> стимулирующих сигналов. Клетки гипофиза становятся менее чувствительны к поощрениям гипоталамуса, но начинают сильнее прислушиваться к негативным влияниям — инсулина и жирных кислот. Инсулин запрещает производить гормон роста. Поэтому после 20 за каждые 10 лет его концентрация падает<sup>166</sup> на 14%.

Жирные кислоты тоже действуют на гипофиз угнетающе: ведь если в крови много жирных кислот, то зачем заставлять клетки дополнительно расщеплять жиры? А с возрастом именно жирных кислот в крови становится больше. Вероятно,

виной всему — старение жировой ткани. Сенесцентные клетки жира не могут справиться с хранением жирных кислот, поэтому их количество в крови возрастает. В ответ на это поджелудочная железа выделяет инсулин, чтобы заставить клетки жира забрать жирные кислоты обратно. Но, поскольку они справиться с этой задачей уже не в силах, концентрация жирных кислот так и не падает, инсулина становится все больше, а оба этих фактора снижают выделение гормона роста. И вслед за этим уже приходит весь набор возрастных проблем: атрофия мышц, хрупкость костей, истончение кожи, проблемы с заживлением ран и так далее.

Проблему с недостатком гормона роста можно было бы решить без особого труда — просто добавляя его в организм извне. Так в 1990-е годы возникла идея гормональной терапии старения: в пилотном исследовании людям старше 65 лет в течение полугода вводили<sup>167</sup> гормон роста, чтобы поддерживать их организм в “молодом” состоянии. И некоторые улучшения действительно произошли: пациенты набрали мышечную массу и избавились от лишнего жира, в некоторых местах их кости стали плотнее, а кожа — толще.

Однако при ближайшем рассмотрении оказалось, что у этой идеи есть немало<sup>168</sup> побочных эффектов. На фоне скромных успехов (вроде роста мышц) у пациентов возникли боли в суставах и туннельный синдром (защемление нервных волокон). Кроме того, в некоторых случаях избыток гормона роста подавлял работу инсулина слишком сильно и вызывал в клетках нечувствительность к этому гормону. А это состояние уже может привести к диабету II типа, который опасен тем, что его непросто вылечить до конца. В отличие от диабета I типа, который вызван разрушением поджелудочной железы, диабет II типа нельзя вылечить инъекцией инсулина: гормона в организме достаточно, просто клетки на него не реагируют.

Так или иначе, омолодить пожилых людей гормоном роста пока не удалось<sup>169</sup>. Но проблема, кажется, не в самом гормоне — людям с естественным дефицитом, какой бывает при некоторых видах карликовости, при опухолях гипофиза

или после травмы головы, гормон роста успешно помогает. А вот у стариков терапия почему-то не работает.

Возможно, проблема в том, что дефицит гормона роста в пожилом организме играет какую-то адаптивную роль. Можно представить себе, например, что приторможенная активность клеток помогает защитить<sup>170</sup> организм от более серьезных возрастных заболеваний — например, того же диабета II типа или рака. В таком случае обычной гормональной терапией обойтись не получится, и лучшее, на что можно рассчитывать, — это гормон роста в очень низких дозах, если у человека не повышен риск развития определенных болезней: например, нет семейной склонности к диабету.

### **Режим экономии .....**

В ситуации, когда расти уже не надо, а кругом одни опасности, логично сэкономить еще и на размножении, особенно учитывая, что после определенного возраста оно уже не пригодится. Поэтому сложная сеть половых гормонов тоже со временем теряет свой размах. Но проблема в том, что половые гормоны обеспечивают не только репродуктивную, но и физиологическую молодость и держат в тонусе большинство неполовых органов.

Основную ответственность за работу половых гормонов, как обычно, несет гипоталамус. Он отправляет команду (гонадотропин-рилизинг фактор) в гипофиз, а тот, как обычно, передает ее дальше. Гипофиз выделяет два сигнальных вещества: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Оба они действуют на половые железы — яичники и семенники, — но с разными последствиями. ФСГ подстегивает железы к росту и производству половых клеток. А ЛГ заставляет их выделять собственные половые гормоны. Семенники в основном производят тестостерон и андрогены, а яичники — эстрогены.

Впрочем, это правило не строгое: в небольших количествах в организме любого человека встречаются гормоны противоположного пола. Дело в том, что все половые гормоны по-

хожи по химической структуре, а также родственны гормонам надпочечников, например кортизолу. В половых железах и андрогены, и эстрогены образуются<sup>171</sup> из общего предшественника, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), который производят надпочечники. Поэтому каждая половая железа может производить не только “свои” гормоны.

С течением времени концентрация половых гормонов в крови падает. Например, тестостерон у мужчин начинает снижаться с 35–40 лет, и за каждый год они теряют по 1–3%. Кто в этом виноват, до конца неясно. Возможно, — как и в других гормональных невзгодах — стоит обвинить гипоталамус. Или же дело в надпочечниках: они могут активно выделять либо ДГЭА, либо кортизол. В старом организме их баланс нарушен, тело живет в постоянном стрессе, и запрос на кортизол растет. А поскольку ДГЭА не хватает, то и производить половые гормоны не из чего.

Может быть, виноваты и сами половые железы. Так, у женщин с возрастом заканчиваются фолликулы с яйцеклетками, активная часть яичника становится меньше, и гормонов, следовательно, тоже становится меньше. Но поскольку все гормоны происходят из общих предшественников и нередко превращаются друг в друга, то дефицит в одном из них сказывается на всех половых гормонах, какие только есть в организме. И в этот момент становится ясно, что раньше они поддерживали самые разные сферы нашей жизни.

Во-первых, снижается либидо, не говоря уже о физиологической способности размножаться. Во-вторых, постепенно исчезают классические признаки “мужественности” и “женственности”: распадаются мышцы (саркопения), истончаются кости, перераспределяется жировая ткань (из подкожной клетчатки в висцеральный жир), а вместе с тем снижаются и физические возможности организма. Оказывается, что, например, эстрогены отвечают<sup>172</sup> за то, чтобы стволовые клетки чаще превращались в кость, чем в жир, а в их отсутствие жировая ткань разрастается.

Наконец, оказывается, что в молодости половые гормоны подавляли работу иммунитета. Ведь если нужно размножаться, то лишнее воспаление ни к чему, особенно если оно мо-

жет создать риск отторжения чужеродных половых клеток. Поэтому и мужские, и женские половые гормоны, но особенно эстрогены, работают как противовоспалительные факторы<sup>173</sup> и защищают клетки от действия активных форм кислорода, которыми иммунные клетки обстреливают своих врагов. По мере того как гормоны исчезают из крови, иммунитет выходит из-под контроля и развивается старческое воспаление.

**Вторая молодость .....**

Как и в случае с гормоном роста, для половых гормонов одно время была популярна своя заместительная терапия. Ее триумф начался<sup>174</sup> в конце XIX века — еще до открытия тестостерона, — когда ученые обнаружили, что можно выделить из семенников некоторую субстанцию, ввести ее в организм и добиться снижения разных возрастных симптомов, например слабости или атрофии мышц.

Одним из первых действие чудесного вещества опробовал на себе французский врач Шарль Эдуард Броун-Секар и отчитался об отличном самочувствии, тем самым положив начало целому ряду удивительных экспериментов. Уже в XX веке венский физиолог Эйген Штейнах придумал способ омолодить организм крысы, стимулируя работу семенников. Для этого один из них он перевязывал ниткой: при этом железа лишалась притока крови и постепенно отмирала. Оставшемуся в живых семеннику доставалась двойная доза стимулирующих сигналов гипофиза, поэтому ему приходилось работать за двоих и выбрасывать повышенные количества тестостерона.

Операцию Штейнаха потом неоднократно проверяли на людях. Однако даже сами экспериментаторы, описывая результаты процедуры в своих отчетах, избегали слова “омоложение” и предпочитали ему “восстановление функций”. Вероятно, это стоит читать как “хуже пациенту не стало”: несмотря на популярность этой терапии, никаких свидетельств того, что она реально помогла кого-либо омолодить, у нас нет.



Результат операции Штейнаха. Не ужасает, но и не обнадеживает

В то же время Штейнах обнаружил еще один способ имитировать омоложение: пересадить кастрированному животному чужие семенники. По его стопам в 1910-е годы врачи начали пересаживать семенники и людям. Донорами могли служить, например, тюремные заключенные. Однако найти такого донора удавалось не всегда, поэтому чаще использовали половые железы обезьян.

Активно применял<sup>175</sup> эту методику, например, русский хирург Сергей Воронов: к 1930 году он отчитался о почти 500 проведенных операциях. Женщинам также пересаживали яичники целиком или по частям. Но результаты оставались сомнительными. Судя по всему, в большинстве случаев пересаженные ткани отторгались или покрывались соединительной тканью, поэтому никакого омолаживающего эффекта достичь не удалось.

К 1935 году ученым удалось выделить и синтезировать тестостерон — и гормональная терапия начала восхождение

на новый пик популярности. Вместо того чтобы пересаживать чужие железы или вливать их экстракты, врачи получили возможность вводить половые гормоны избирательно. И сейчас у нас накопилось немало данных об эффектах такой терапии — как позитивных, так и негативных.

Мы знаем наверняка, что добавление эстрогенов помогает женщинам<sup>176</sup> преодолеть климакс (переход к менопаузе), который обычно сопровождается множеством неприятных симптомов: жар, расстройства сна, перепады настроения, тревожность и усталость. Поэтому заместительную терапию эстрогенами врачи применяют довольно часто. Однако назначают ее только при определенных симптомах, а продлевать жизнь посредством эстрогенов пока никто не спешит. Причина тому — повышенный риск образования тромбов в сосудах.

Лечение мужчин тестостероном дает еще более противоречивые результаты. Несмотря на улучшения в состоянии мышц и жировой ткани, побочных эффектов возникает множество: от агрессии<sup>177</sup> до рака простаты и рисков сердечно-сосудистых заболеваний<sup>178</sup>. Кажется, что организм, перейдя в режим экономии, уже не готов так просто выйти из него обратно.

В то же время более успешной может оказаться другая стратегия — “перекрестная” терапия гормонами противоположного пола. По крайней мере, применение тестостерона у женщин улучшает<sup>179</sup> их эмоциональное состояние и либидо, не вызывая серьезных побочных эффектов. А введение<sup>180</sup> женского 17- $\alpha$ -эстрадиола мышам позволяет удлинить им жизни, попутно снизив уровень воспаления и убрав лишний вес. Правда, этот эффект наблюдался только у самцов мышей, причем у тех, кто сохранил активными семенники. Поэтому можно предположить, что семенники сохраняют баланс, превращая “чужие” гормоны в “собственные”. Впрочем, на людях пока эту методику еще не проверили, и сейчас сложно сказать, действительно ли это ключ к решению проблемы половых гормонов или очередной ложный след.



## 7. КРОВЬ: ПЕРЕЛИВАНИЕ МОЛОДОСТИ .....

В феврале 2019 года американский аналог Минздрава, FDA, предупредил пожилых американцев: не стоит участвовать в сомнительных программах по переливанию крови от молодых доноров. Таким образом, далекий от геронтологии мир с удивлением узнал, что в XXI веке кто-то еще верит в фонтан юности и охотится за кровью — пусть не младенцев и девственниц, но хотя бы крепких юношей. А расплодившиеся вслед за предупреждением FDA газетные статьи подняли на поверхность истинную цену этого “фонтана”: около 8000 долларов за одну капельницу.

Переливать кровь гораздо удобнее, чем пересаживать железы и тем более вводить отдельные гормоны. Кровь служит универсальным каналом связи между разными тканями, поэтому с каждым вливанием человек получает не только гормоны, но еще и сигнальные вещества, факторы роста, про- и противовоспалительные белки — сразу весь комплект молекул, с помощью которых клетки общаются друг с другом. Поэтому теоретически мы могли бы использовать кровь для омоложения тела, даже не разобравшись до конца, какие именно вещества для этого по-настоящему важны.

В то же время использовать кровь в чистом виде довольно сложно: потребуется множество доноров, а пациенты столк-

нутя с разными побочными эффектами переливания. Гораздо удобнее было бы использовать этот метод в эксперименте, чтобы выяснить, какие же молекулы ответственны за омолаживающий эффект. Но поскольку в составе крови их сотни, то разделить сферы их влияния невероятно сложно.

Таким образом, с переливанием крови сложилась неоднозначная ситуация: в теории это очень удобный метод, который мог бы подействовать одновременно на работу отдельных клеток, целых тканей, иммунитета и желез, но на практике выяснить, как именно он действует, практически невозможно. И хуже всего то, что мы до сих пор не знаем, действует ли он на самом деле.

## **Механизм сосуществования .....**

В самой идее того, что кровь может обладать целебными свойствами, нет ничего удивительного. Ее давно используют в качестве лекарства, например, для восстановления после радиотерапии. Но гораздо более сложный вопрос: может ли она служить “носителем молодости”?

Модель, на которой эту гипотезу удобно проверять, появилась<sup>181</sup> еще в 1864 году, когда физиолог Поль Бер впервые сшил двух животных между собой. Он просто надрезал кожу на боку двух мышей и соединил лоскуты попарно. Позже он доказал, что можно ввести вещество в вену одного животного, а через некоторое время выделить его из венозной крови другого. Этим он подтвердил, что сквозь раневую поверхность проросли сосуды и связали кровеносные системы двух животных воедино. Такую систему из двух неразрывно соединенных организмов называли *парабиозом*, дословно “жизнь около”.

Подробные исследования на этой модели начались только 100 лет спустя. В середине XX века ученые обнаружили<sup>182</sup>, что парабиоз может исцелить больное животное, если его соединить со здоровым сородичем. Это работало, например, для восстановления после радиотерапии (поскольку стволо-

вые клетки крови здорового парабионта заселяли красный костный мозг больного) или для лечения некоторых форм мышечной дистрофии.

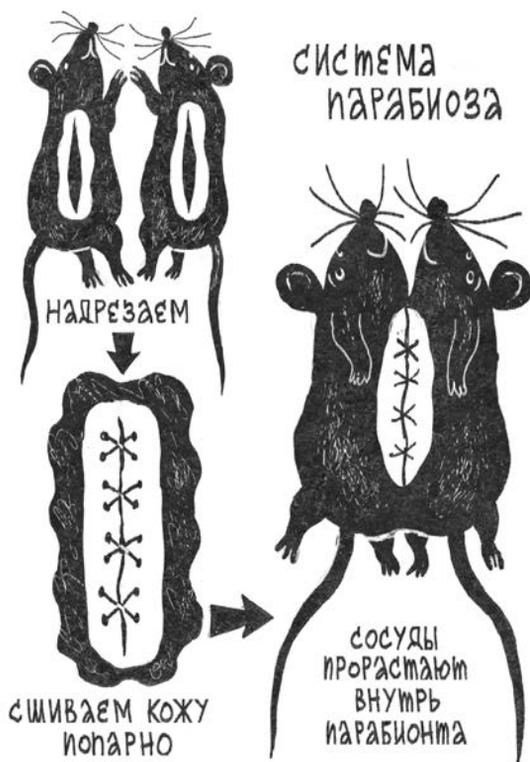
В 1972 году парабиоз попробовали использовать и для продления жизни. Для этого старое животное сшивали с молодым, получая систему гетерохронического парабиоза (в противоположность изохроническому парабиозу, когда соединены два равновозрастных животных). Выяснилось, что старые животные в сцепке с молодыми живут действительно дольше, чем сами по себе. Обратное, впрочем, тоже оказалось верно — молодым зверям соседство со старыми сокращало и без того недолгие мышинные дни.

Эти результаты, казалось бы, говорят о том, что кровь может обладать какими-то молодящими или старящими свойствами. Однако узнать это наверняка очень сложно — слишком много факторов работает одновременно в системе парабиоза. Быть может, дело вовсе не в самой крови, а в распределении нагрузки на органы? Старым животным вместе с общей кровеносной системой достался доступ к молодым легким, почкам и печени, а организм юных парабионтов, наоборот, начал работать за двоих.

Ситуацию осложняло еще и то, что многие звери после этих операций быстро погибали от загадочной “парабиотической болезни”. Судя по всему, это была реакция отторжения трансплантата, но тогда с ней еще не умели толком справиться. Поэтому выживших мышей было недостаточно для того, чтобы сделать какие-то однозначные выводы.

На несколько десятков лет эксперименты с парабиозом ушли в подполье. К ним вернулись лишь в начале XXI века — к этому моменту появились лекарства-иммуносупрессоры, которые позволили справиться с таинственной парабиотической болезнью. Кроме того, появились новые знания о механизмах, с помощью которых кровь одного организма может влиять на другой.

Одним из них, например, могли быть стволовые клетки. У старого животного их пул истощен, а у молодого их еще до-



Чтобы объединить кровеносные системы животных, необязательно разрезать и сшивать их сосуды. Достаточно совместить их боками, и сосуды сами прорастут друг в друга

статочны, и через общее кровеносное русло они могли бы мигрировать в старые органы. Судя по всему, именно это и происходило<sup>183</sup> в организме облученных мышей, которым парабиоз помогал восстановить здоровье: стволовые клетки из крови молодой мыши заселяли красный костный мозг старой мыши. То есть парабиоз стал фактическим аналогом трансплантации костного мозга.

Впрочем, для остальных стволовых клеток такой путь миграции проследить не удалось: они предпочитали оставаться

ся в своей, пусть и старой, нише. Ни в одном из экспериментов другие клетки парабионтов не заселили чужой организм, вне зависимости от того, какую ткань проверяли исследователи, ни в сердце<sup>184</sup>, ни в яичнике<sup>185</sup>, ни в мозге их обнаружить не удалось.

Зато удалось проследить<sup>186</sup> обратные закономерности: клетки поджелудочной железы старых животных делятся лучше, когда животное находится в парабиозе с молодым собратом. Такой же эффект можно заметить, если клетки старого животного пересадить в железу молодого. Это говорит о том, что в данном случае не клетки омолаживают окружающую ткань, а сама ткань действует на клетки. А значит, своими эффектами парабиоз тоже может быть обязан растворенным в крови веществам.

## **В поисках переносчика .....**

Кандидатур на роль “переносчика молодости” у нас немало — столько же, сколько способов отличить молодую кровь от старой. Мы знаем, какие гормоны с возрастом накапливаются в крови, а какие, наоборот, из нее исчезают. Мы знаем, что длинные белки матрикса постепенно расщепляются на короткие фрагменты, которые попадают в кровь. Мы можем распознать старый организм по провоспалительным белкам и сигналам от сенесцентных клеток. Но как выяснить, какой именно из них действует на парабионта сильнее?

Сегодня модель гетерохронического парабиоза служит лишь отправной точкой для начала исследований. Современный вариант классического эксперимента выглядит примерно так: сначала с помощью парабиоза ученые оценивают, как молодой организм влияет на работу того или иного органа старого животного. Затем проверяют, действительно ли этим эффектом обладает именно кровь — для этого переливают плазму молодого животного, не соединяя кровеносные системы полностью. Наконец, после этого начинается поиск

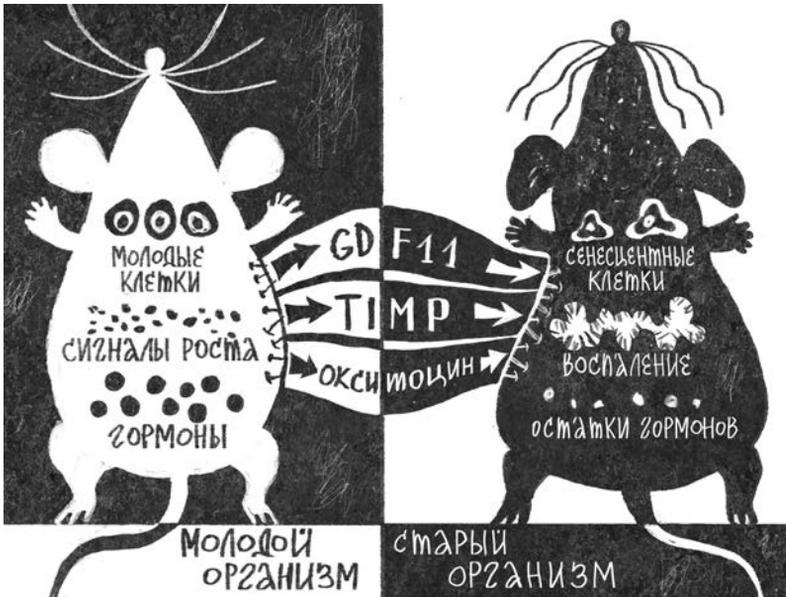
активно действующих веществ. Ученые подсчитывают, концентрация каких молекул в молодой и старой крови различается, а затем воздействуют ими по очереди на старый организм и проверяют, какая окажет желаемый эффект.

Первое вещество, которое предложили на роль переносчика молодости, — сигнальная молекула GDF11 (growth differentiation factor, то есть фактор роста и дифференцировки). Она влияет на рост и дифференцировку клеток-предшественников в тканях, а ее концентрация в крови снижается<sup>187</sup> после 50 лет. Считается, что под действием GDF11 стволовые клетки в мышцах образуют<sup>188</sup> новые мышечные клетки, а не соединительнотканые, и таким образом она блокирует<sup>189</sup> фиброз органов. В других исследованиях чудесному влиянию этой молекулы приписали еще восстановление<sup>190</sup> нормальной формы сердца (в старости его стенки утолщаются, чтобы выдержать повышенное давление) и рост сосудов<sup>191</sup>. Правда, позже нашлись и противоречия<sup>192</sup>: другие исследователи подсчитали, что концентрация GDF11 в тканях с возрастом, напротив, растет и запрещает размножение мышечных клеток. В чем здесь секрет, все еще непонятно. Возможно, в организме существует более одной разновидности молекулы GDF11 или же концентрация ее в крови изменяется другим образом, чем в тканях. Но пока разные группы ученых не договорятся между собой о том, что происходит с этим веществом в организме, едва ли стоит надеяться на его превращение в лекарство.

Еще одним кандидатом называют<sup>193</sup> окситоцин — один из множества гормонов, содержание которых в крови с возрастом падает. Окситоцин производится в гипоталамусе и в основном регулирует процессы, связанные с размножением: возникновение сексуального влечения, беременность, роды и снижение тревоги в присутствии партнера или ребенка. Рецепторы к окситоцину обнаружили и на клетках-предшественниках мышц — и это означает, что у него могут быть неизвестные до сих пор функции. Но, чтобы проверить, связано ли действие гетерохронического парабриоза с окситоцином, необходимо, прежде чем шивать животных вместе, заблокировать у них рецепторы к окситоцину

или как-то нейтрализовать его действие, а потом уже проверить, изменится ли эффект от парабиоза. Но, в отличие от GDF11, такого эксперимента с ним еще не провели.

Наконец, самый успешный претендент<sup>194</sup> на роль омолаживающего вещества — белок TIMP. Его концентрация максимальна в пуповинной крови новорожденных, а потом постепенно падает. TIMP занимается тем, что блокирует активность металлопротеаз. Эти ферменты уже встречались на нашем пути, когда речь шла о внеклеточном матриксе — их в большом количестве выделяют сенесцентные клетки для перестройки ткани, чем провоцируют распад волокон матрикса. Поэтому TIMP мог бы предотвратить распад межклеточного вещества. По крайней мере, группе ученых из Стэнфорда удалось с его помощью частично восстановить когнитивные функции пожилых мышей: как в экспериментах<sup>195</sup> с парабиозом, так и переливанием крови новорожденных детей и молодых людей.



Сколько веществ в молодой крови — столько и кандидатов в “переносчики молодости”

**Лить или не лить** .....

Исследования парабиоза внесли существенный вклад в науку о старении, но пока не приблизили геронтологов к созданию таблетки от старости. В подавляющем большинстве экспериментов здоровье старших парабионтов действительно менялось к лучшему. У них становились<sup>196</sup> прочнее кости, медленнее<sup>197</sup> копился жир и восстанавливалась<sup>198</sup> поврежденная печень — все это говорит о том, что какие-то компоненты молодой крови можно рассматривать как лекарства от конкретных возрастных состояний.

Тем не менее ни в одном из этих экспериментов — кроме самых ранних работ 1972 года — не получилось настоящего продления жизни. В большинстве случаев исследователи работали с модельными животными, у которых искусственно вызывали какое-нибудь заболевание, будь то мышечная травма или разрушение оболочки нервов. Однако состояние этих животных больше напоминает острое заболевание, чем постепенное старение, поэтому сложно считать полученные в таких экспериментах результаты истинным омоложением.

Сила действия молодой крови тоже вызывает сомнения. Ученые из Беркли, которые занимались молекулой GDF11, писали о том<sup>199</sup>, что переливания крови на молодых животных оказывают куда более сильное влияние, чем на старых. Кроме того, нельзя исключать, что омолаживающий эффект вызван<sup>200</sup> просто разбавлением старой крови: при вливании жидкости в ней падает концентрация “старых” веществ, например тех же провоспалительных белков. И если это так, то медицинским аналогом парабиоза могло бы стать разве что кровопускание, а лекарственного аналога может и вовсе не существовать.

В то же время, если кто-то однажды решит применять переливание для продления жизни людям, то это придется делать регулярно, поскольку кровь постоянно обновляется, а белки в ее составе разрушаются. Но частые переливания крови чреватые неприятными побочными эффектами — той самой парабиотической болезнью, от которой гибли животные в ранних

экспериментах. Несмотря на то что сегодня мы умеем во многих случаях справляться с отторжением чужой крови, для этого необходимо подавить работу иммунной системы, что едва ли сделает человека здоровее, а его жизнь — дольше.

Надежда на омолаживающие свойства молодой крови укрепилась после того, как Тони Висс-Кори из Стэнфорда показал<sup>201</sup>, что у старых парабионтов улучшаются когнитивные функции. Однако стоит помнить<sup>202</sup> о том, что у грызунов их не так просто измерить, а также о том, что они не всегда напрямую отражают состояние мозга. Если животное, скажем, стало лучше ориентироваться в лабиринте, то это может свидетельствовать о том, что оно стало лучше видеть или что ему стало проще бегать (то есть начали расти мышцы), а вовсе не о том, что в его мозге начались какие-то процессы восстановления.

Единственная реальная польза, которую можно сейчас извлечь из этих данных — способ борьбы с деменцией. На основе своих экспериментов с мышами Висс-Кори основал компанию Alcahest и начал клинические испытания на людях. Он переливает пациентам с ранними стадиями болезни Альцгеймера плазму молодых доноров в надежде затормозить развитие деменции. На данный момент он успел только проверить, что подобные переливания не вызывают<sup>203</sup> серьезных побочных эффектов и тормозят<sup>204</sup> ухудшение когнитивных функций.

Так или иначе, у нас все еще нет никаких веских причин полагать, что вливание молодой крови может продлить кому бы то ни было жизнь. Особенно если речь идет о здоровом человеке, а не о тяжелобольном. Несмотря на то что тщательных клинических испытаний этой методики до сих пор нет — поскольку старение все еще не считается настоящей болезнью, — во всех случаях, когда результаты переливания крови при других болезнях сравнивали<sup>205</sup> с учетом возраста донора, никакого особого преимущества молодая кровь не давала<sup>206</sup>. Поэтому сейчас рассчитывать на “пересадку молодости” едва ли стоит: сегодня гетерохроническое переливание крови — все еще один из инструментов для изучения старения, но никак не средство от него.



## 8. ВОЗРАСТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: БЕГ ПО КРУГУ .....

В моем детстве было много сборников сказок, и среди них — отдельная книжка с итальянскими. Из нее я лучше всего помню сказку про злую судьбу. Начиналось все примерно как в Золушке, но потом кто-то намекнул бедной девочке, что все ее несчастья — от злой судьбы, и надо ее найти и умиловить, чтобы жить не мешала. Дальше эта девочка долго искала свою судьбу, которая оказалась, как и следовало ожидать, хмурой и злобной старухой. А к концу сказки героине, конечно, удалось ее обаять, отмыть, причесать и превратить в бабушку “божий одуванчик”.

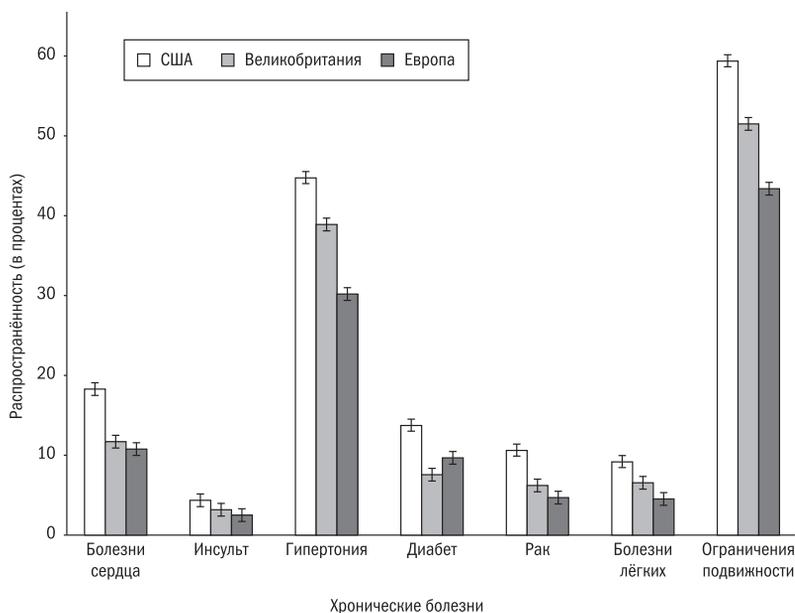
Эта история отлично отражает наше отношение ко многим неприятностям — кажется, что все они приходят откуда-то извне и атакуют нас снаружи. Но если в отношении некоторых болезней, например каких-нибудь инфекций или отравлений, это еще может оказаться правдой, то со старением дело обстоит не так просто. Возрастные болезни вырастают изнутри. Каждая из них складывается из множества процессов, которые, будучи в целом полезными, начинают работать в неправильном месте или с неправильной силой. И даже если сами по себе клетки в целом здоровы, и ткани целы, и иммунитет работает, и гормоны на месте, достаточно одной случайной поломки, чтобы все пошло под откос, и чтобы

однажды утром, посмотрев в зеркало, девочка обнаружила там ту самую злую судьбу.

## **Что впереди .....**

Несмотря на то что нам сложно подобрать аккуратное определение старению и четко обозначить время его наступления, мы точно знаем, что бывает в конце. Множество процессов на разных уровнях, о которых мы говорили в предыдущих главах, — от перемещения транспозонов по ДНК до падения концентрации гормонов, от укорочения молекул матрикса до системного воспаления — рано или поздно проявляют себя на макроуровне в виде возрастных заболеваний. Именно они ответственны за стремительное падение кривой выживаемости после определенного возраста и относятся к тем самым “естественным причинам”, риск смерти от которых начал измерять Бенджамин Гомперц. Именно от них умирают пожилые люди, в том числе и долгожители. Смерти “от старости” не бывает даже среди самых крепких: в организме каждого человека можно постфактум обнаружить<sup>207</sup> какую-то возрастную болезнь, даже если при жизни он казался здоровым и ему не ставили никаких медицинских диагнозов.

К возрастным заболеваниям относят все те, встречаемость которых растет со временем. Это необязательно самые тяжелые из болезней, которыми страдают пожилые люди. Если мы посмотрим на статистику смертности по естественным причинам, то встретим там, например, сердечно-сосудистые заболевания и деменцию, но не найдем среди этих причин остеопороза и артрита, которыми страдают около половины пожилых людей (по крайней мере, в США). Возрастные заболевания могут встречаться у людей разного возраста: от опухолей и болезней органов дыхания гибнут и молодые люди, и дети, но у пожилых людей их можно найти с большей вероятностью. Иными словами, если мы возьмем всю совокуп-



Онкологические болезни – далеко не самые распространенные в мире. По Avendano et al., 2009

ность больных, скажем, раком или диабетом, то пожилых людей среди них окажется большинство.

Окончательного списка возрастных болезней не существует, и не всегда понятно, считать ли, например, саркопению (возрастную атрофию мышц) самостоятельной болезнью или симптомом чего-то большего. Тем не менее есть основной круг заболеваний, которые обычно обсуждают в этом контексте. Это сердечно-сосудистые болезни (гипертензия, инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность, атеросклероз), опухоли, остеопороз (разрушение костной ткани), артрит (воспаление суставов), диабет, нейродегенеративные заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких (воспаление, постепенно разрушающее ткань легкого). Именно их мы будем иметь в виду под “возрастными болезнями” в этой и других главах.

Перефразируя предыдущее определение, можно сказать, что возрастное заболевание — это такое, основным фактором риска для которого является возраст. Но одновременно с этим возрастные заболевания ускоряют старение, ведь они увеличивают риск умереть. Возникает замкнутый круг: возрастные болезни появляются вместе со старостью и в то же время сами приближают старость. Что здесь причина, а что следствие?

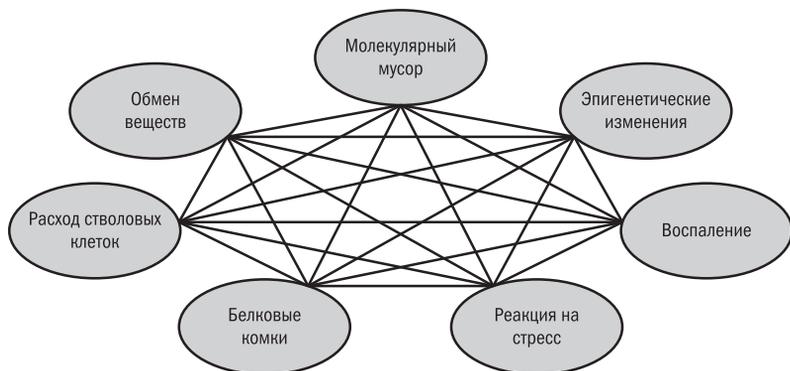
Ответ, по всей видимости, состоит в том, что и у старения в целом, и у каждого отдельного возрастного заболевания причины общие. В 2014 году международная группа геронтологов (в которую вошли и Клаудио Франчески, и Тони Висс-Кори, который занимается парабиозом и переливанием крови, и Юдит Кампизи, специалист по сенесцентным клеткам) выделила семь столпов<sup>208</sup>, на которых зиждется старение и которые становятся в той или иной степени причинами всех возрастных болезней:

1. *Повреждение макромолекул.* Все возрастные болезни начинаются с сенесцентных клеток, а старением клеток управляет внутренний мусор. Каждая точечная замена в ДНК, каждый лишний неверно свернутый белок или окисленный липид продвигают клетку в сторону остановки деления и превращения ее в неработающего “злобного соседа”.
2. *Потеря протеостаза.* По аналогии с гомеостазом — постоянством внутренней среды организма, существует понятие “протеостаза” — постоянства состава и функций клеточных белков. Фактически оно означает контроль клеток за сворачиванием белков: клетке приходится следить, чтобы все белки внутри нее принимали необходимую для своей работы форму. Когда этот контроль утрачен, внутри и снаружи клеток начинают образовываться агрегаты из неправильно свернутых белков, что нередко заканчивается гибелью клеток. Мы встретимся с подобной ситуацией в разговоре о нейродегенеративных болезнях.

3. *Эпигенетические изменения.* По мере того как клетка взрослеет, набор метильных меток на ее нитях ДНК перестраивается. Вместе с этим одни гены приобретают активность, другие теряют — и все это вместе сказывается на работоспособности клетки и ее взаимодействии с соседями.
4. *Истощение пула стволовых клеток.* Несмотря на то что немногие ткани активно обновляются в течение жизни, с возрастом ремонт требуется всем. И в этот момент становится важным то, что некоторые органы — такие как головной мозг и поджелудочная железа — практически лишены стволовых клеток и не могут поддерживать полноценную работу. В других же тканях, где запасы значительны, как в коже и крови, стволовые клетки не столько исчезают, сколько меняют свои свойства. Например, теряют способность дифференцироваться в том или ином направлении, склоняются к симметричному делению и утрачивают разнообразие, уступая место клонам. Все это оказывается препятствием для починки возрастных повреждений, будь то поверхностная рана, инфаркт (гибель части клеток сердца) или нейродегенерация.
5. *Изменение метаболизма.* Нам еще предстоит подробно поговорить о роли, которую обмен веществ на уровне каждой отдельно взятой клетки играет в процессах старения, в следующей части книги. Но и в предыдущих главах я уже упоминала об изменениях в обмене веществ, которые возникают с возрастом — например, накопление жирных кислот и глюкозы в крови — и влекут за собой воспаление и прочие неприятности.
6. *Воспаление.* Какую бы возрастную болезнь мы ни взяли, везде найдутся следы воспаления. Некоторые вызваны им напрямую (например, артрит или хроническая обструктивная болезнь легких), другие свя-

заны с ним опосредованно — через старение клеток или изменение концентрации гормонов (например, диабет или остеопороз). Так или иначе, любая часть старого организма вынуждена жить в условиях перманентного воспаления.

7. *Адаптация к стрессу.* Многие возрастные изменения в тканях или физиологии, которые со стороны могут показаться разрушительными, являются лишь реакцией на другие изменения. Например, разрастание стенки сердца, которое лишает его способности сильно сокращаться и ведет к сердечной недостаточности, возникает как компенсация гипертонии (чтобы желудочек не разорвался под давлением крови). А увеличение количества провоспалительных маркеров — лишь следствие прогрессирующей гибели клеток в тканях и накопления мусора.



Столпы старения образуют сеть без входа и выхода. По Kennedy et al., 2014

Подобно тому, как старение вытекает из возрастных болезней и через них же проявляется, семь столпов тоже образуют замкнутый круг. Каждый из них связан со всеми остальными, и получившаяся система не имеет ни входа, ни выхода. Поэтому сложно сказать, какая из этих семи

колонн несущая — судя по всему, бремя старости распределено по ним равномерно, а единого виновника всех невзгод попросту не существует. Зато у этого списка причин есть важная функция: он одновременно является перечнем критериев, по которому можно определить, насколько то или иное заболевание связано со старением. Например, рак или диабет удовлетворяют большинству этих пунктов, а депрессия — нет. Поэтому, несмотря на распространенность депрессии среди пожилых людей, ее нельзя считать возрастной болезнью, а скорее, побочным эффектом других заболеваний.

**Знакомьтесь: болезнь Альцгеймера .....**

Среди множества возрастных болезней я выбрала одну, которая будет служить нам наглядным примером. Остальные, как бы сильно они ни различались по своим проявлениям, развиваются по тем же законам.

Наша модельная болезнь не самая распространенная: от нее страдает примерно<sup>209</sup> 4,5% москвичей в возрасте от 65 до 74 лет и каждый третий<sup>210</sup> американец старше 85 лет. Но хоть болезнь Альцгеймера поражает меньше людей, чем атеросклероз или диабет, исследуют ее не менее интенсивно, а спорят о ней гораздо серьезнее. Дело в том, что от нее до сих пор нет лекарства. Немногие зарегистрированные препараты лишь смягчают симптомы, но не останавливают ее прогрессию. Именно поэтому спор о причинах и механизмах болезни Альцгеймера идет острее, чем о других возрастных заболеваниях. И в конечном счете этот спор сводится к тому, можем ли мы в принципе победить возрастную болезнь или только свести к минимуму ее проявления.

Вкратце болезнь Альцгеймера выглядит так: в ткани головного мозга образуются амилоидные бляшки — агрегаты короткого белка бета-амилоида. Эти скопления токсичны для нейронов и разрушают связи между ними, а затем и сами

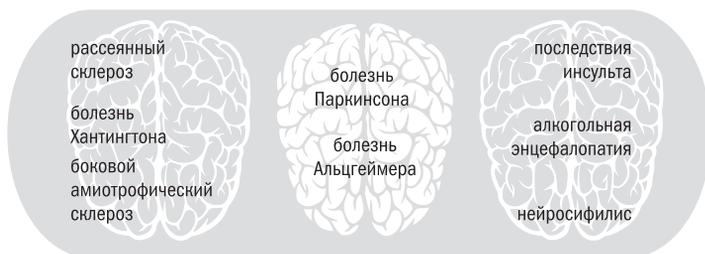
клетки. Начинается нейродегенерация. Сильнее всего страдают нейроны, специализирующиеся на выделении ацетилхолина — это одно из веществ (нейромедиаторов), с помощью которых нервные клетки передают друг другу сигналы. Ацетилхолин участвует в процессах внимания, мышления и памяти. Поэтому, когда его не хватает, развиваются характерные расстройства (деменция): афазия (потеря связности речи), апраксия (утрата простых бытовых навыков вроде завязывания шнурков или чистки зубов) и агнозия (трудности в распознавании предметов и людей).

Именно на эти симптомы нацелены современные препараты против болезни Альцгеймера: они блокируют ферменты, расщепляющие ацетилхолин в мозге, и таким образом повышают его концентрацию. Но потерянные нейроны уже не вернуть, и человек постепенно теряет<sup>211</sup> контроль за собственным телом. Поэтому вслед за болезнью Альцгеймера часто тянутся и другие возрастные патологии вроде сердечной недостаточности или саркопении.

Болезнь Альцгеймера — далеко не единственная возможная причина нейродегенерации и деменции. В большой семье нейродегенеративных заболеваний несколько десятков разных патологий. Одни, такие как рассеянный склероз или боковой амиотрофический склероз — тот самый, которым болел Стивен Хокинг, начинаются с дегенерации и повреждения периферических нервов. Другие атакуют мозг напрямую — например, алкогольная энцефалопатия — и сразу вызывают деменцию. Болезнь Альцгеймера находится на перекрестке этих множеств, где нейродегенерация и деменция встречаются одновременно. Вместе с ней на этом перекрестке расположены болезнь Паркинсона, прионные заболевания и другие менее известные синдромы. Некоторые из них даже объединяют в себе несколько болезней разом, например западно-тихоокеанский комплекс<sup>212</sup> из паркинсонизма, деменции и бокового амиотрофического склероза (в соответствии с названием он встречается только на западном побережье Тихого океана, от Индонезии до Японии).

нейродегенеративные  
заболевания

деменция



Болезнь Альцгеймера на перекрестке нейродегенеративных болезней и деменции

Все эти многочисленные болезни отличаются друг от друга несколькими особенностями. Во-первых, местом начала дегенерации. Болезнь Альцгеймера начинается, как правило, в нейронах гиппокампа (область мозга, отвечающая среди прочего за память), а стартовой точкой для болезни Паркинсона становятся клетки черной субстанции (область мозга, которая контролирует в основном моторику). От очага дегенерации зависит, как именно проявит себя деменция: в виде проблем со вниманием, памятью или настроением.

Второе важное отличие — в белках, которые возникают в клетках и межклеточном веществе. В ходе болезни Альцгеймера в тканях накапливается бета-амилоид и белок тау, при болезни Паркинсона — белки тау и альфа-синуклеин, многие другие виды деменции тоже сопровождаются отложением тау-белка.

Множество сочетаний “тип белка + пораженная область нервной системы” рождает целую палитру нейродегенеративных деменций. Вместе это семейство становится серьезной угрозой для человечества: по оценкам ВОЗ<sup>213</sup>, сегодня деменцией страдает около 36 миллионов человек в мире, а к 2050 году станет больше 115 миллионов, поскольку средняя продолжительность жизни неуклонно растет. Однако 60–70%<sup>214</sup> всех случаев деменции завоевала себе именно болезнь Альцгеймера, потеснив на этом фронте своих братьев и сестер.

Чем именно так примечательна болезнь Альцгеймера, до сих пор не вполне ясно. Возможно, дело во множестве факторов риска, которые усиливают вероятность того, что человек ею заболит. Сегодня мы знаем столько этих факторов, что достоверно спрогнозировать развитие болезни невозможно. Среди них и возраст, и пол, и некоторые мутации, а еще гипертония, ожирение, синдром Дауна, травмы головного мозга и социальная пассивность. Ниже мы попробуем найти общую нить, которая связала бы с болезнью Альцгеймера каждый из них.

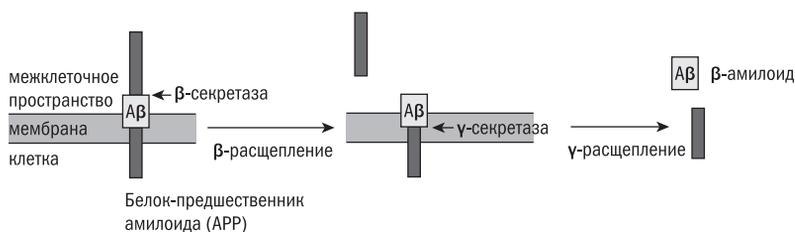
## **В начале были белки .....**

Каскад болезни Альцгеймера начинается с белка APP (amyloid precursor protein). Он пронизывает мембраны многих клеток организма, например встречается даже в жировой ткани<sup>215</sup>, но больше всего его на нейронах. Точные функции APP мы до сих пор представляем себе смутно. Судя по всему, основная роль этого белка — сигнальная. Время от времени ферменты  $\alpha$ -секретазы (строго говоря, это не один фермент, а целая группа) и  $\gamma$ -секретазы (тоже большой молекулярный комплекс) отрезают<sup>216</sup> от APP внеклеточную часть, которая уплывает в межклеточное пространство. Ее называют альфа-амилоидом, а служит она сообщением<sup>217</sup> для окружающих клеток: призывает стволовые клетки к дифференцировке и способствует образованию связей между нейронами. В общем, сам по себе белок APP полезен и для клеток жизненно необходим. Даже коварные опухолевые клетки отказываются размножаться<sup>218</sup>, если отключить в них ген APP.

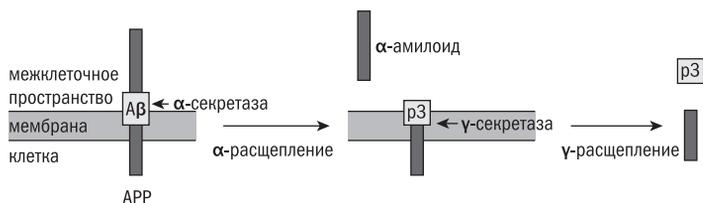
Но иногда вместо  $\alpha$ -секретазы за дело берется  $\beta$ -секретазы — похожий фермент, который разрушает молекулу APP в другом месте. И когда  $\gamma$ -секретазы совершает последний надрез, от APP отделяется бета-амилоид. Но, поскольку это не полноценный белок, а в некотором смысле “неправильный”, он сворачивается не так, как внеклеточная часть APP, и может вместо это-

го принимать самые разные формы. На поверхности бета-амилоида то и дело оказываются “липкие” части, которыми он соприкасается с другими молекулами и образует нерастворимые агрегаты — амилоиды, которые затем дорастают до крупных бляшек. В присутствии бета-амилоида нейроны постепенно гибнут, теряя связи друг с другом; смерть клеток провоцирует воспаление, а оно лишь усиливает нейродегенерацию.

Расщепление с образованием  $\beta$ -амилоида:



Расщепление без образования  $\beta$ -амилоида:



Расщепление одного белка может привести к двум противоположным исходам.

По Grimm et al., 2017

Бета-амилоид может не только слипаться с другими частицами бета-амилоида, но и провоцировать<sup>219</sup> их “неправильное” сворачивание. Как только несколько молекул принимают характерную форму, они собираются в комок и стимулируют окружающие молекулы принять такую же форму и примкнуть к ним. Таким образом, бета-амилоид оказывается “заразен”, а комки его распространяются по мозгу как снежный ком.

Заразным может оказаться и второй белок — примета болезни Альцгеймера: тау-белок<sup>220</sup>. Его основная функция — удерживать от распада клеточный скелет. Тау скрепляет “рельсы”, по которым вещества путешествуют вдоль длинных отростков нейронов. Когда на клетку действует бета-амилоид или другие стрессовые факторы, на тау-белок навешивается фосфатная группа, чтобы разрушить и перестроить цитоскелет. Если таких фосфорилированных молекул тау становится много, они тоже слипаются и вызывают агрегацию соседей. Образуются нейрофибрилярные клубки — еще один снежный ком, только внутри клеток, а не снаружи.

Таким образом, в мозге каждого отдельно взятого больного разворачивается эпидемия: и бета-амилоид, и тау постепенно захватывают все больше пространства нервной ткани. Теоретически болезнь Альцгеймера могла бы быть заразна и в бытовом смысле этого слова: если бы комки амилоида из мозга больного человека попали в кровь или мозг его здорового соседа. И один такой случай уже известен.

В середине прошлого века врачи придумали новый способ лечить задержку роста. Людям вводили в кровь гормон роста, который добывали из измельченного гипофиза мертвых доноров. Как оказалось позже, помимо гормона роста эти препараты содержали<sup>221</sup> еще и бета-амилоид. В результате у многих пациентов, которые прошли это лечение, позже развилась<sup>222</sup> болезнь Альцгеймера. Потом ученые повторили этот эксперимент на мышах и подтвердили: пересадка бета-амилоида вызывает<sup>223</sup> болезнь Альцгеймера. К счастью, сейчас эту методику лечения больше не используют, а других столь же тесных контактов с мозгом больного в жизни обычных людей не возникает.

## **Эффект бабочки .....**

Составив молекулярный портрет болезни Альцгеймера, мы можем теперь разобраться в том, откуда берется то множе-

ство факторов, которые повышают шансы ею заболеть. На самом деле, при всем разнообразии все они бьют в одну и ту же точку: смещают равновесие между альфа- и бета-амилоидом в тканях мозга.

В некотором смысле судьба человека зависит от того, кто займется расщеплением APP,  $\alpha$ - или  $\beta$ -секретаза. Обе всегда на подхвате, в межклеточной жидкости мозга они присутствуют постоянно, вопрос только в том, кто успеет раньше или кого окажется больше. Как правило,  $\alpha$ -секретаза приходит первой, а  $\beta$ -секретазе достается меньше белков APP, и тогда мозг остается здоровым. Но факторы риска так или иначе перетягивают чашу этих весов в противоположную сторону.

Например, некоторые мутации. Они могут возникнуть в самом гене белка APP или в генах ферментов<sup>224</sup>, которые составляют  $\beta$ -секретазу. В любом случае они влияют на то, насколько хорошо APP и  $\beta$ -секретаза прилипают друг к другу. Чем выше их сродство, тем чаще они будут встречаться и тем больше будет образовываться бета-амилоида.

Следующий фактор, который наклоняет весы в сторону болезни Альцгеймера, — избыток белка APP на поверхности клеток. Это происходит<sup>225</sup>, например, у людей с синдромом Дауна. Ген APP находится на той самой злополучной 21-й хромосоме, которая у них есть в лишнем экземпляре. И, поскольку клетки таких людей производят в полтора раза больше APP, чем положено, половина из них заболевает Альцгеймером в течение жизни.

Похожим образом на судьбу человека влияет еще одна важная мутация, которая связана с болезнью Альцгеймера, — в гене APOE. По некоторым<sup>226</sup> подсчетам, около 65% больных несут в себе хотя бы одну копию этого мутантного гена. Белок APOE отвечает в организме за обмен и транспорт холестерина. А холестерин, в свою очередь, встраивается в мембраны клеток и делает их жестче и прочнее. Кроме того, он удерживает<sup>227</sup> мембранные белки на фиксированных позициях, и один из этих белков — APP. Таким образом, холестерин повышает шансы  $\beta$ -секретазы подобраться к своей жертве. Возможно, именно

поэтому болезнь Альцгеймера часто возникает при ожирении, когда холестерин в крови больше, чем обычно.

Получается, что иногда клетки случайным образом, по воле мутации, производят слишком много бета-амилоида. Но могут ли они делать это специально? До сих пор мы говорили лишь о вреде, который бета-амилоид причиняет ткани. Но если  $\beta$ -секретаза и бета-амилоид существуют, значит, это кому-нибудь нужно. Было бы странно, если бы в нашем мозге работал заведомо разрушительный механизм. А польза от него на самом деле есть.

Например, известно, что бета-амилоид способен уничтожать<sup>228</sup> свободные радикалы в клетках. Поэтому  $\beta$ -секретаза активнее работает<sup>229</sup> в условиях окислительного стресса. Этот механизм объясняет, как болезнь Альцгеймера связана с травмами головного мозга или социальной пассивностью. И то и другое сопровождается выделением провоспалительных белков, воспаление повышает количество свободных радикалов в нервной ткани, а ответом на них уже становится бета-амилоид.

Кроме активных форм кислорода, бета-амилоид отличается особой жестокостью и по отношению к бактериям. Налипая на их поверхность, он нейтрализует вещества, с помощью которых они отбиваются от иммунной атаки, и тем самым ускоряет их гибель. В мозге больных Альцгеймером нередко обнаруживают<sup>230</sup> микроба *Porphyromonas gingivalis*, поэтому некоторые ученые считают этих бактерий фактически возбудителями болезни. Свою лепту в образование амилоидных бляшек вносят и вирусы, в частности герпес. Несмотря на то что бета-амилоид никак не влияет на жизнь вирусных частиц, они могут становиться<sup>231</sup> центром его агрегации, поскольку на их поверхность всегда налипают множество внеклеточных белков.

Таким образом, запустить развитие болезни Альцгеймера может практически все что угодно. И поэтому еще одним важным фактором риска становится возраст. Чем дольше человек живет, тем больше шансов встретиться у APP и  $\beta$ -секретазы. Так же можно объяснить и то, почему болезнью Альцгей-

мера чаще страдают женщины — они просто в среднем дольше живут.



Множество событий на жизненном пути человека могут качнуть весы в сторону бета-амилоида

Чем больше времени проходит, тем выше вероятность, что в жизнь мозга вмешаются еще какие-нибудь события: травма, воспаление, стресс, заражение вирусом или размножение бактерий. Застраховаться от них невозможно, особенно учитывая, что многие из этих факторов риска очень распространены. Бактерия *Porphyromonas*, которая стала изначально известной благодаря вызываемому ей периодонтиту (воспалению связок, удерживающих зуб в десне), встречается<sup>232</sup> у каждого четвертого человека в составе здоровой микрофлоры рта. А герпесом, по последним данным, заражены<sup>233</sup> около 70% людей. С этой точки зрения в зоне повышенного риска развития болезни Альцгеймера оказывается почти каждый из нас. И когда мы начинаем искать пути ее лечения, ситуация становится еще сложнее.

### **Битва со спрутом .....**

Подкрадываться к многоликому и неуловимому противнику можно с разных сторон. Одна стратегия — поразить его на подходе, еще до того, как начнется гибель нервных клеток. Здесь

могла бы помочь, например, генная терапия: можно было бы вырезать у пациентов “рискованные” варианты гена APOE. Другой вариант — уничтожить патогенов, которые провоцируют выделение амилоида, вроде *Porphyromonas gingivalis*. Первый метод еще находится в разработке, второй уже тестируют на пациентах с мягкой формой болезни Альцгеймера.

Но можно зайти и с другого конца и бороться с последствиями, раз уж мы не можем предугадать возникновение болезни. Так, собственно, и действуют современные лекарства от болезни Альцгеймера: они не предотвращают гибель клеток и дегенерацию, а лишь смягчают симптомы. Аналогичный подход пытаются разработать Тони Висс-Кори, который начал тестировать переливание больным плазмы крови от молодых доноров в надежде на то, что GDF11 или какие-то другие “молодящие” вещества заставят нервные клетки больных размножаться. Наконец, можно бороться непосредственно с амилоидом, так или иначе настраивая против него иммунную систему, например вакцинируя пациентов его фрагментами.

Тем не менее ни один из этих подходов пока не сработал до конца. Многие компании, занимающиеся разработкой лекарств (в том числе крупнейшие — Merck, Pfizer, Roche), уже капитулировали перед врагом. На плаву держатся лишь небольшие стартапы, чьи продукты, впрочем, пока не вышли за пределы клинических испытаний. В чем же проблема? Пусть мы не воссоздали пока подробную картину заболевания, но все же примерно представляем куда стрелять. Почему мы допускаем осечку за осечкой? Одно из возможных объяснений состоит в том, что у болезни Альцгеймера слишком много причин. Удаляя амилоид, мы не мешаем его накоплению. Сражаясь с бактериями, мы упускаем из вида вирус герпеса и холестерин. Но как одним ударом обрубить все головы этой гидры?

Важный шаг в этом направлении сделал американский врач Дейл Бредесен, автор книги “Нестареющий мозг” (The end of Alzheimer’s, дословно “Конец Альцгеймера”)\*. Он

\* Бредесен Д. Нестареющий мозг. — М.: Эксмо, 2019.

предположил, что болезнь Альцгеймера — это несколько разных патологий с общими проявлениями. Бредесен разработал свою методику, согласно которой необходимо сначала определить, каким именно типом болезни страдает пациент: вызвана ли она стрессом, воспалением или дистрофией (истощением пула клеток) нервной ткани. В зависимости от этого Бредесен предлагает выбрать протокол лечения, чтобы устранить причину болезни данного конкретного пациента. Группа, которая работала по этой методике, уверяет<sup>234</sup>, что смогла обратить вспять деменцию у сотни пациентов. Впрочем, клинических испытаний эта терапия еще не прошла, поэтому говорить о ее эффективности пока рано.

Но есть и другое возможное объяснение тому, что крестовый поход против болезни Альцгеймера раз за разом проваливается. Быть может, дело в том, что, пытаясь запретить клеткам производить бета-амилоид, мы забываем о том, что он выполняет в нервной ткани определенные функции. Например, защищает ее от бактерий и свободных радикалов. Если полностью лишит клетки бета-амилоида, кто будет справляться с окислительным стрессом?

Кроме того, некоторые ученые подозревают, что бета-амилоид помогает очищать нервную ткань от слабых клеток, то есть фактически является оружием в конкурентной борьбе между клетками. Помните историю<sup>235</sup> с португальскими исследователями, которые экспериментировали с мушиным аналогом болезни Альцгеймера? Они отключили в нервных клетках белки, которые отвечают за конкуренцию, а нейродегенерация только усилилась. Чтобы восстановить работу мозга, им пришлось снова разрешить клеткам гибнуть в честном бою. Не исключено, что подобные процессы идут и в человеческом мозге. Пытаясь спасти клетки от пагубного влияния бета-амилоида, мы позволяем выживать слабым сенесцентным клеткам, которые тянут за собой назад и остальные.

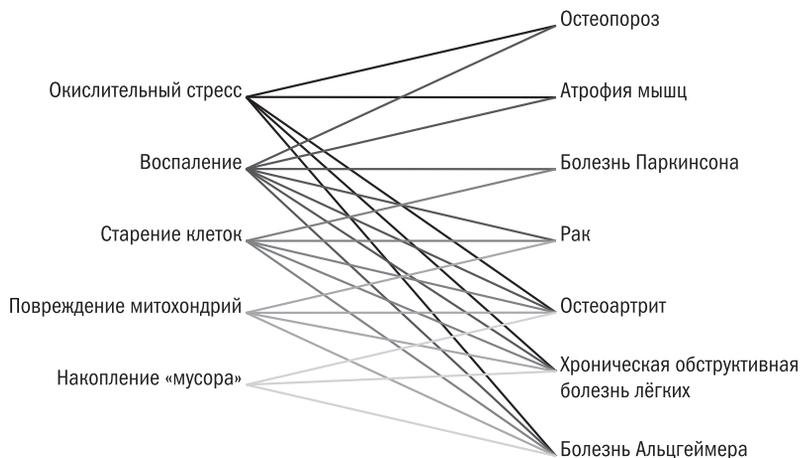
При ближайшем рассмотрении болезнь Альцгеймера оказывается не похожа на болезнь в классическом понимании этого слова. Это не отклонение и не патология, а резуль-

тат действия тех самых механизмов, которые поддерживают нервную ткань в здоровом состоянии. Бета-амилоид, как настоящий литературный злодей, оказывается не просто ангелом в душе, но еще и неотъемлемой частью хрупкого мира, который он терроризирует. Именно поэтому мы не можем позволить себе избавиться от него совсем или разглядеть его приближение издалека.

### Бег по кругу .....

Как бы ни была страшна болезнь Альцгеймера, другие возрастные заболевания недалеко от нее ушли. На первый взгляд они могут показаться совсем разными и непохожими друг на друга, но все они, так или иначе, непобедимы, потому что развиваются по одним и тем же законам. И образ многоголового монстра, который мы нарисовали на примере болезни Альцгеймера, подойдет к любому из старческих недугов.

В основе любой возрастной болезни лежат хотя бы несколько из семи столпов старения. Хроническая обструктив-



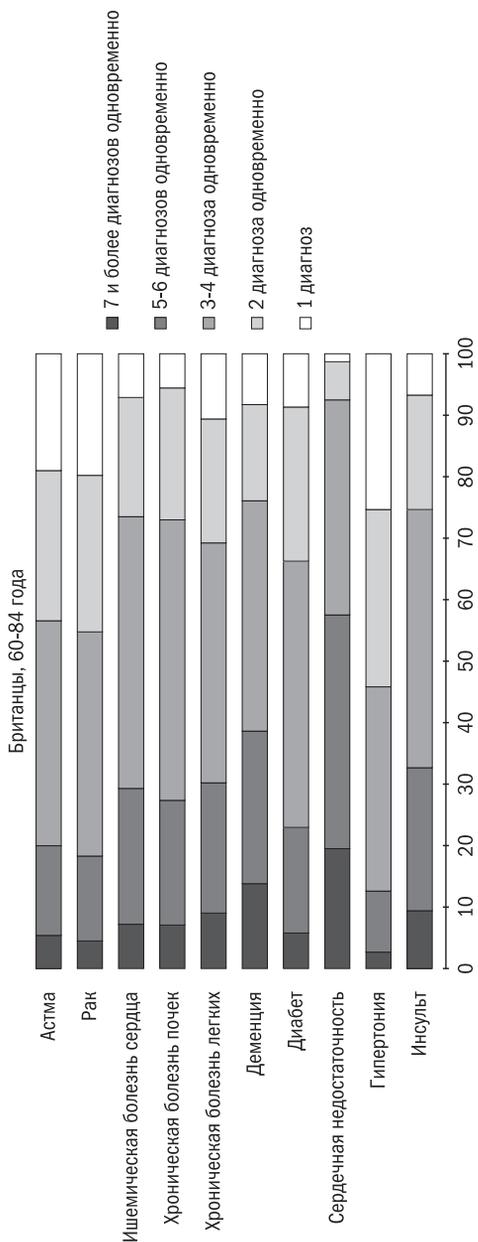
Болезней много разных, а причины – одни и те же. По данным Franceschi et al., 2018

ная болезнь легких вызвана гибелью клеток из-за воспаления и нехваткой стволовых клеток для ремонта ткани. Болезни Альцгеймера и Паркинсона развиваются за счет накопления белковых агрегатов, которые изначально служили адаптацией к стрессу. Диабет и рак связаны с изменением обмена веществ — клетки организма оказываются лишены основного источника энергии, но в первом случае они теряют способность захватить глюкозу из крови, а во втором им ее просто не достается.

Причин у любой возрастной болезни всегда несколько. Главной всегда является возраст, потому что он дает время проявиться всем остальным. Среди них всегда есть генетические факторы, поскольку мутации создают “слабые звенья” в цепи, которым проще сломаться. В них всегда так или иначе участвует иммунитет<sup>236</sup>: воспаление, которое может возникнуть по множеству поводов, будь то ожирение, атака патогена или аутоиммунная реакция, провоцирует старение клеток, а те, в свою очередь, постепенно разрушают ткань.

Именно поэтому многие возрастные болезни возникают одновременно и хорошо уживаются в одном организме. По подсчетам<sup>237</sup> британских медиков, среди людей от 60 до 84 лет почти 40% страдают двумя-тремя заболеваниями, около 20% — четырьмя-пятью и меньше 10% — пятью-шестью. После 85 лет четыре-пять болезней одновременно мучают уже 30% людей, а пять-шесть — почти 20%. Правда, из этого правила есть исключения, например болезнь Альцгеймера редко встречается вместе с опухолями. О хитрых особенностях рака мы еще поговорим в отдельной главе в следующей части, а остальные наблюдения лишь подтверждают правила: при болезни Альцгеймера в клетках работают<sup>238</sup> те же сигнальные пути, что и при остеопорозе, а повышенный уровень глюкозы в крови не только усиливает диабет, но и провоцирует воспаление в стенках сосудов, вызывая атеросклероз.

Все возрастные болезни начинаются со смещения равновесия. В их основе лежит какой-то физиологический процесс или химическая реакция, которые меняют свое направле-



Возрастная болезнь приходит не одна. По Melzer et al., 2015

ние, и то, что раньше случалось редко, начинает происходить постоянно. При болезни Альцгеймера нейроны начинают производить бета-амилоид вместо альфа-амилоида. В начале образования опухоли рушится баланс между делением и покоем клеток. Аутоиммунные заболевания вроде артрита возникают, когда провоспалительных белков становится больше, чем противовоспалительных.

Каждое такое небольшое отклонение от равновесия запускает петлю положительной обратной связи. Чем больше бета-амилоида между клетками, тем сильнее их стресс и тем больше они его производят. Чем чаще клетки умирают, тем больше образуется продуктов их распада, тем сильнее воспаление и тем больше клеток продолжает умирать. Для любой возрастной болезни можно найти<sup>239</sup> такой порочный круг как на уровне отдельных химических реакций, так и на уровне клеток и целых тканей. Масла в огонь подливают другие возрастные болезни, сосуществующие в одном теле. Старение организма в этом смысле представляет собой набор замкнутых кругов, которые взаимно разгоняют и усиливают друг друга.

Тем не менее все эти процессы — лишь непомерно разросшиеся здоровые физиологические механизмы. Активное деление клеток нужно организму, чтобы заживлять раны, но может привести к образованию опухоли. Воспаление в легких важно, чтобы бороться с загрязнениями и паразитами, но с возрастом разрушает ткань и приводит к хронической обструктивной болезни и фиброзу. Снижение чувствительности к инсулину необходимо, чтобы всем клеткам в организме хватило глюкозы, но в условиях избытка пищи оно приводит к диабету.

Поскольку в основе у них лежат полезные процессы, возрастные болезни можно рассматриваться не как разрушение, а как перестройку. Теория старения как перестройки Клаудио Франчески (remodelling theory of aging) возникла<sup>240</sup> сначала для описания возрастных изменений в иммунной системе: он предложил воспринимать хроническое воспаление как процесс адаптации. Но эту теорию можно распространить



Портрет убийцы

и на все остальные процессы стареющего организма. С возрастом то тут, то там накапливаются изменения и микроскопические сдвиги равновесия. Клетки пытаются их компенсировать — начинают делиться, производить бета-амилоид или запускают воспаление. Но чем больше изменений, тем сильнее реакция на них — и в какой-то момент деление клеток, производство белков и воспаление выходят из-под контроля. Таким образом, то, что начинается как адаптация и попытка подстроиться под изменчивые условия, не справляется с ситуацией и ускоряет деградацию системы.

Именно поэтому так сложно вылечить эти болезни раз и навсегда. Запретить, заблокировать и разрушить можно только заведомо патологический процесс, но эти процессы по природе своей адаптивны. Так что большинство возрастных болезней мы не можем обратить вспять, остается только пробовать снять симптомы. А дальше успех лечения зависит от того, насколько сложно нам компенсировать работу пораженного органа: например, заставить клетки усваивать глюкозу проще, чем стимулировать работу дегенерирующего мозга, поэтому болезнь Альцгеймера может казаться страшнее, чем диабет.

.....



## 9. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ: СТАРЕНИЕ ЗДЕСЬ И СЕЙЧАС .....

Когда мне было лет пять, в моей квартире на кухне часто собирались папины коллеги — физики-теоретики. Они кричали, спорили, курили и писали непонятные каракули на случайно попавшихся под руку бумажках. Я старательно подслушивала, хотя ничего не понимала. Постепенно я обзавелась богатым словарем из терминов неясного значения и стала влезать в разговор. Я входила на кухню, папины друзья уважительно замолкали, а я с умным видом задавала вопрос, составленный из выученных мной слов. Надо отдать им должное, они тут же принимали задумчивый вид и начинали многозначительно хихикать, как будто я внесла новый ценный аргумент в их теоретический спор.

Вспоминая то время, я иногда думаю: а что если я и правда в какой-то момент угадала и сказала что-то ценное? Как бы папины друзья, интересно, поступили дальше? С одной стороны, если мое утверждение верно, его нужно включить в их расчеты. С другой стороны, оно вырвано из контекста, я не пришла к нему с помощью логической цепочки. Поэтому просто так они им воспользоваться все равно не смогли бы, им пришлось бы сначала искать для него объяснение или доказательство.

Примерно та же ситуация складывается и с определением биологического возраста. Есть множество параметров и маркеров, которые можно измерить: начиная с количества отдельных молекул в организме и кончая свойствами клеток и функциями органов. И чем больше признаков мы учитываем, тем точнее удастся сделать прогноз, но тем сильнее ускользает от нас его смысл. Сложная методика расчета становится черным ящиком, который выдает числа без объяснений, как кукушка в лесу, у которой пытаются выпросить судьбу. А результат начинается всерьез зависеть от конкретной кукушки, к которой мы обратились. Поэтому, чтобы не впадать в зависимость от методики подсчета, нам приходится каждый раз разбираться — что происходит внутри черного ящика и какой на самом деле смысл несут в себе маркеры биологического возраста.

### **За что хвататься .....**

Главная проблема с биологическим возрастом состоит в том, что у него — как и у старения в целом — до сих пор нет четкого определения. Кажется, что это должен быть некоторый “настоящий возраст”, но, как мы уже обсуждали, никакого настоящего возраста у человека нет. Поэтому самое корректное определение сейчас звучит как-то так: “биологический возраст — это параметр, который предсказывает вероятность умереть лучше, чем хронологический возраст”. В этом смысле биологический возраст призван корректировать общую для всех кривую Гомперца и указывать истинное положение, которое конкретный человек на ней занимает.

Следовательно, чтобы научиться измерять биологический возраст по такому принципу, необходимо найти связь между значением какого-нибудь параметра (маркера биологического возраста) и риском умереть. Такие маркеры сейчас активно ищут (например, индекс хрупкости, о котором речь пойдет дальше, или концентрация провоспалительных белков в крови), но установить эту связь можно только в пожилом возрасте,

когда риск смерти действительно велик и существенно возрастает с каждым годом. А если мы попробуем воспользоваться ими для молодых людей, то нас ждет гарантированная неудача: до определенного возраста значения риска умереть сами по себе невелики. Поэтому, чтобы оценить, работает ли наш маркер, необходимо будет пронаблюдать за огромным количеством людей — и мы все равно получим на выходе погрешность, гораздо бóльшую, чем само значение риска.

Но для молодых людей биологический возраст не менее актуален, чем для старых. Ведь если мы хотим разрабатывать стратегии замедления старения, то логично начать их применять заранее, до того как начнут развиваться возрастные болезни. А оценивать биологический возраст по риску смерти — одному из главных определений старения — мы у молодых людей не можем<sup>241</sup>. В этом случае приходит на помощь статистика: мы ищем какие-нибудь показатели, которые непрерывно изменяются в течение жизни (например, сила хвата руки), вычисляем среднее значение для людей одного возраста и строим усредненную кривую, по которой уже можно оценить биологический возраст конкретных людей.

Такого рода биомаркеров сейчас тоже известно множество: какие-то обладают большей предсказательной силой, какие-то меньшей. Но с ними возникает другая проблема: коль скоро они не имеют отношения к главному проявлению старения (то есть риску умереть), то что они на самом деле означают? А поскольку “биологический возраст” не существует сам по себе, а нужен только для того, чтобы измерить старение, важно, чтобы маркеры возраста тоже были так или иначе со старением связаны. Поэтому в 2004 году Американская федерация исследований старения сформулировала<sup>242</sup> критерии, которым должен соответствовать кандидат в маркеры биологического возраста:

1. Он должен предсказывать скорость старения, то есть риск умереть. И должен делать это лучше, чем хронологический возраст.

2. Он должен отражать базовые процессы, которые лежат в основе старения, а не последствия заболеваний. Строго говоря, это довольно неоднозначный пункт, коль скоро большинство процессов старения замкнуты в порочный круг. Взять хотя бы концентрацию провоспалительных белков в крови: человек стареет, потому что их становится больше и они провоцируют иммунную агрессию. В то же время их становится больше, потому что человек стареет и в тканях копятся выделяющие их сенесцентные клетки. Тем не менее этот критерий позволяет отбраковать “поверхностные”, незначительные маркеры вроде количества морщин на лице, которые связаны со старением лишь опосредованно.
3. Должен существовать способ измерить его несколько раз без вреда для человека или влияния на продолжительность жизни (поэтому хорошо подходят анализы биологических жидкостей или томография, а вот измерять количество сенесцентных клеток в тканях уже не получится).
4. Он должен работать не только для людей, но и для лабораторных животных, например мышей. Это полезно для того, чтобы предварительно проверить действие потенциального препарата на животных.

Эти требования выглядят абсолютно логичными и понятными. Однако до сих пор не удалось найти ни одного биологического маркера, который им бы полностью соответствовал. Большинство причин старения, о которых мы уже говорили и к которым еще вернемся в следующей части, лежат на клеточном и молекулярном уровнях. И это противоречит пункту 3 (про нетравматичные измерения), поскольку получить доступ к клеткам, не травмируя человека, довольно сложно, если только это не клетки крови или слюны. Но можем ли мы, изучив только клетки крови, распространить наши выводы на весь остальной организм?

Впрочем, даже если мы придем к какому-то компромиссному решению и научимся оценивать возраст по анализам крови или мочи, остается проблема с четвертым критерием. Поскольку человек совсем не похож на мышь, многие процессы старения в его организме протекают по-другому. Поэтому единого маркера, который сегодня использовали бы повсеместно, не существует. Большинство исследователей пользуются несколькими базовыми маркерами, про которые речь пойдет дальше, или пытаются разработать свои.

**Собери их все .....**

В 2001 году появился<sup>243</sup> первый “индекс хрупкости”, один из самых простых маркеров старения. Исследователи проверили большую выборку людей на пять признаков хрупкости: ненамеренную потерю веса, слабую силу хвата рукой, медленную ходьбу, ощущение усталости и низкую физическую активность. Тех, кто подходил хотя бы по трем признакам, авторы критерия сочли хрупкими. У них действительно был выше риск ухудшения здоровья, госпитализации и смерти. Тем же, кто соответствовал только одному-двум признакам, присвоили промежуточный статус хрупкости. Этот первый в своем роде критерий еще не позволял оценить точный риск для каждого из испытуемых, но с его помощью уже можно было измерить риски для популяции в целом и отдельных ее групп.

Позже на основе этой идеи вырос целый лес индексов хрупкости. Количество признаков с тех пор стало существенно больше и может достигать<sup>244</sup> сотни, а принцип остался тем же. Каждый признак — это параметр, который<sup>245</sup>:

- а) является дефектом здоровья (а не свойством образа жизни, как, например, курение);
- б) чаще возникает с возрастом;
- в) встречается не реже, чем у 1% людей в популяции.

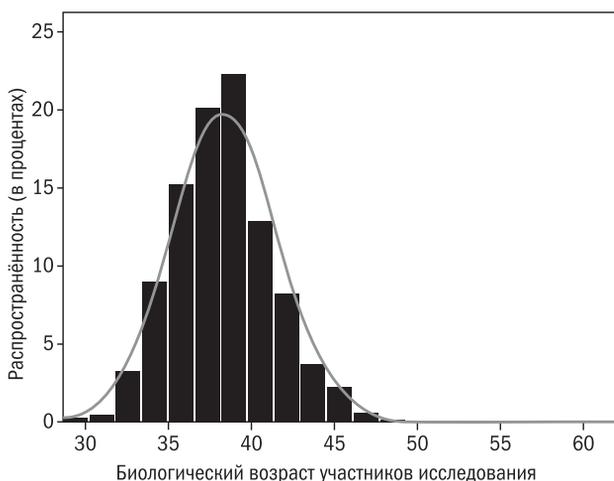
Сумма признаков должна охватывать разные области работы организма, то есть не только физическое состояние, но также психическое и психологическое здоровье человека. Фактически эти индексы измеряют количество недостатков/повреждений в организме человека, поэтому их иногда называют индексами дефектов. Каждый из десятков или сотен признаков оценивают<sup>246</sup> по шкале от 0 до 1, и испытуемый получает свой “балл хрупкости”, который растет по мере старения организма.

Индекс хрупкости — квинтэссенция медицинского подхода к старению, который рассматривает старость как совокупность возрастных болезней. Поэтому такие индексы часто используют в медицинских работах, и они неплохо помогают<sup>247</sup> предсказывать, например, потребность пожилого человека в интенсивном уходе. В редких случаях они работают и для молодых людей, поскольку каждый дефект, каждая возрастная болезнь серьезно ухудшает их выживаемость. Однако с их помощью сложно предсказать что-либо, кроме риска смерти, поэтому для относительно здоровых людей от них немного толка. Помимо того, индексы хрупкости ничего не говорят нам о причине старения и измеряют лишь его последствия.

Тем не менее сам принцип — использовать не один параметр, а сумму маркеров, — безусловно, верен, потому что учитывает гетерогенность популяции. И сейчас исследователи пытаются строить многофакторные модели для оценки биологического возраста.

Например, в ходе американского исследования CALERIE, которое посвящено ограничению калорий, ученые отслеживают<sup>248</sup> 18 разных признаков: от количества холестерина и гемоглобина до здоровья слизистых оболочек. Для каждого из них они выстроили кривую изменений с 26 до 38 лет и построили модель, которая предсказывает биологический возраст на основе суммы изменений всех параметров, помноженных на определенные коэффициенты. Попытки оценить биологический возраст каждого конкретного участника показали,

что популяция даже молодых людей сильно неоднородна. По подсчетам экспериментаторов, биологический возраст испытуемых, которым по паспорту 38 лет, может быть от 30 до 50. В этом исследовании особенно важно, что ученые работают с молодыми здоровыми людьми, у которых риск смерти или развития болезней оценить практически невозможно. Вероятно, в ближайшее время появится именно такой, комплексный маркер возраста. Вопрос только в том, какие конкретно параметры в него войдут.



По паспорту всем этим людям 38 лет. Но, судя по анализам, биологический возраст у них разный. По Belsky et al., 2015

**Он нас считает .....**

Что значат 5, 10 или даже 100 параметров в сравнении со сложностью организации человеческого тела? Чтобы не мучиться выбором наиболее точных биомаркеров, ряд ученых используют принципиально другой подход к подсчету биологического возраста — искусственный интеллект. В последнее вре-

мя выходит много работ, в которых медики обучают нейронные сети диагностике самых разных болезней, так почему бы не применить их к старению?

В США этим занимается группа исследователей под руководством ученого Алекса Жаворонкова. Они тренируют искусственный интеллект на самых разных признаках старения. Например, в 2018 году они научили<sup>249</sup> его измерять возраст человека по фотографии лица. Распознавая глаз и окружающую его кожу, программа определяла возраст с точностью до двух — пяти лет. При этом наиболее значимой чертой оказались морщины в углу глаза: как только их закрывали на фотографиях, для нейронной сети пожилые люди начинали выглядеть маленькими детьми.

В 2019 году группа Жаворонкова взялась<sup>250</sup> за анализы крови. Параметры, которые они измеряли, напоминают стандартный биохимический тест: количество разных форменных элементов крови, концентрации белков, жиров, глюкозы и продуктов обмена — мочевины, креатинина (продукт обмена веществ в мышцах, который обычно выводится почками), билирубина (отработанный гемоглобин). И снова искусственный интеллект определил возраст испытуемых с точностью до шести лет.

Попутно оказалось, что для разных полов и этносов приходится учитывать разный набор маркеров. Например, концентрация натрия сыграла важную роль при вычислении возраста жителей Южной Кореи, но не зависела существенно от возраста восточных европейцев. И это еще одна особенность, которую нужно иметь в виду, когда мы имеем дело с биологическим возрастом: стоит каждый раз проверять, на основе какой выборки разработан способ его определения. То, что делает старым китайца, необязательно будет работать для индуса.

Следующие на очереди — микробы<sup>251</sup>. Несмотря на то что мы до сих пор не уверены в том, как именно разные представители кишечной микрофлоры влияют на здоровье человека, искусственный интеллект и их уже посчитал.

Сопоставив относительное количество разных видов бактерий в кишечнике людей, нейронная сеть научилась определять возраст с точностью около четырех лет.

Интересно, что связь тех или иных микробов с определением возраста не зависела от того, благоприятствуют они здоровью или, напротив, вредят. В этом смысле особенно любопытными кажутся “благоприятные для старения” бактерии. Вероятно, это те самые новоприобретенные жители кишечника, о которых мы говорили в главе “Микробы” и которые сохраняют нужное разнообразие внутри стареющего организма и поддерживают воспаление на нужном уровне. Но возможно и другое объяснение: эти микробы могут быть отражением не столько старости, сколько образа жизни того поколения, которое сейчас вступило в преклонный возраст: низкая физическая активность, высокое потребление сахаров и полуфабрикатов. И если это действительно так, то в дальнейшем ученым предстоит корректировать метод определения возраста не только в зависимости от пола или расы, но и от поколения и его образа жизни.

Работы с использованием искусственного интеллекта, безусловно, расширяют поле зрения и позволяют обнаружить то, что упускают классические методы. В то же время далеко не все параметры, которые при этом измеряют, соответствуют критериям биомаркеров. Поэтому нейронная сеть, способная определить возраст человека, оказывается очень полезной функционально, но вызывает много вопросов с биологической точки зрения.

Какие из параметров, которые учитывает искусственный интеллект, действительно важны? Какие имеют отношение к причинам старения, а какие отражают только образ жизни? Сейчас искусственный интеллект руководствуется непонятным для нас алгоритмом и выдает ничем не подкрепленные предсказания, подобно греческому прорицателю. Чтобы получить основания верить его прогнозам, нам еще предстоит выделить и проверить основные маркеры, на которые он опирается.

**Линия жизни** .....

А пока искусственный интеллект пытается найти правдоподобные маркеры биологического возраста, ученые обращаются к привычным оракулам.

Самый, наверно, древний из них — длина теломер. Мы уже говорили о них в главе, посвященной клеткам: теломеры — это концы хромосом, которые укорачиваются с каждым делением клеток, пока не достигают критически малой длины. В этот момент размножение клетки прекращается. Теломеры кажутся удачной метафорой для срока клеточной годности: весь жизненный путь клетки уместается на том отрезке времени, на который хватает теломер. И эту же метафору очень удобно распространить на всю человеческую жизнь и вообразить, что где-то в глубине нашего тела, в каждой клеточке постепенно сокращается линия жизни, отмеряя наш срок.

Как правило, для анализа длины теломер берут лейкоциты (белые кровяные тельца, иммунные клетки) из венозной крови — это самый дешевый и нетравматичный метод. Затем подсчитывают<sup>252</sup> количество теломерных повторов в клетке и делят на количество хромосом; получается усредненная длина теломер. Во многих исследованиях эта средняя длина коррелировала<sup>253</sup> с риском умереть, поэтому ее часто используют как показатель старения. Например, в медицинских работах могут учитывать<sup>254</sup> длину теломер наравне с другими симптомами болезни, чтобы скорректировать лечение.

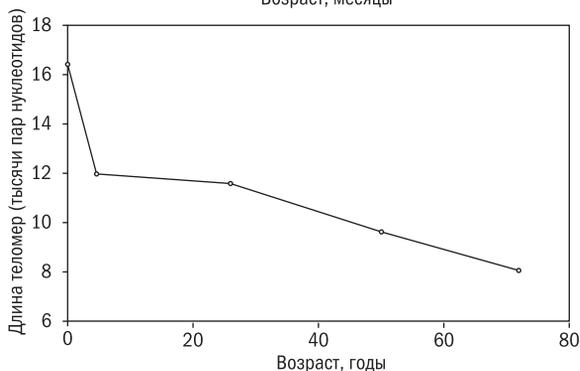
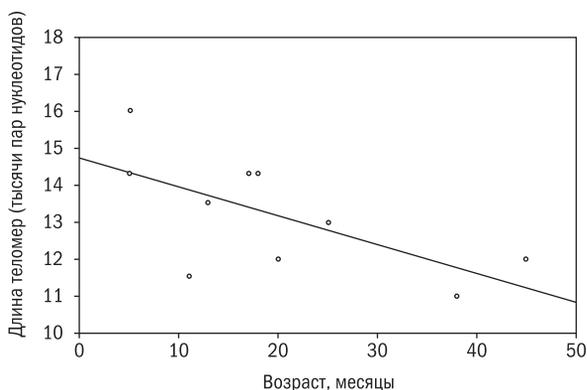
Длина теломер неплохо вписывается<sup>255</sup> в классические критерии маркера биологического возраста. Она коррелирует со смертностью и риском развития возрастных болезней. Она отражает внутренние причины, а не следствия старения. Ее легко измерить, не навредив пациенту, а способ измерения достаточно дешевый. Наконец, ее можно применять для оценки возраста и у других организмов. Несмотря на то что у мышей теломеры гораздо длиннее, чем у людей, и лучше сохраняются в течение жизни, с возрастом они тоже становятся короче.

Тем не менее вера в предсказательную силу теломер постепенно сходит на нет. Например, потому что неясно, насколько длина теломер в лейкоцитах отражает состояние хромосом во всех остальных клетках тела. Клетки крови и их предшественники регулярно делятся, поэтому логично, что их теломеры сокращаются, но как быть с медленно обновляющимися тканями и с клетками, которые не размножаются вообще? В некоторых исследованиях длина теломер оказалась разной<sup>256</sup> даже у близкородственных типов иммунных клеток.

Более того, мы до сих пор не знаем, насколько сильно отличается<sup>257</sup> этот параметр у разных людей. Известно, например, что у женщин теломеры длиннее, чем у мужчин, а у людей европейского происхождения они короче, чем у африканцев. Размер теломер зависит<sup>258</sup> от возраста родителей: чем старше у человека отец, тем длиннее его хромосомы, а с матерями все наоборот. Поэтому ребенок может унаследовать от родителей набор теломер разной длины, но в условиях эксперимента исследователь все равно сможет вычислить только среднее значение. Отсюда большой разброс<sup>259</sup> в оценках: в теломерах взрослых людей в разных работах насчитывали от 5 000 до 10 000 нуклеотидов, а “оптимальное” значение определить сложно. В такой ситуации кажется более разумным измерять не абсолютное значение длины теломер у человека, а динамику ее изменения.

Но и динамические измерения порой дают совсем неожиданные результаты. Скорость укорочения теломер может меняться<sup>260</sup> с возрастом, по крайней мере в лейкоцитах крови. У маленьких детей они теряют около 10% длины в год, затем в возрасте четырех лет их длина стабилизируется, а затем снова начинает медленно сокращаться. А в некоторых<sup>261</sup> случаях длина теломер может даже возрастать, в том числе<sup>262</sup> и у людей, например у пожилых<sup>263</sup> после 75 лет.

В 2019 году NASA опубликовало<sup>264</sup> итоги своего близнецового эксперимента. Два брата-близнеца — один на орбите, другой на Земле — в течение почти целого года находи-



“Линия жизни” с возрастом сокращается неравномерно. По Frenck et al., 1998

лись под пристальным вниманием врачей и ученых. Все это время у них собирали образцы биоматериала, чтобы оценить, как долгое пребывание в космосе влияет на физиологию человека. Помимо прочих параметров, у близнецов измеряли длину теломер в лейкоцитах. У “земного” близнеца за прошедший год теломеры, как и следовало ожидать, стали короче. А вот у его космического брата они изменялись не так линейно. К моменту возвращения на Землю они, наоборот, удлинились почти на 15%, а после приземления в течение двух дней снова укоротились и стали в итоге меньше, чем были до отправления в космос.

Некоторые исследователи считают такие результаты артефактом эксперимента. Дело в том, что погрешность измерения теломер колеблется от 1,5 до 9,5%, в зависимости от лаборатории и метода. При средней длине теломер в 7000 нуклеотидов в год человек теряет примерно 20–45 нуклеотидов. Таким образом, погрешность может составлять до 685 нуклеотидов, поэтому иногда может казаться, что теломеры растут из года в год.

Кроме того, за время эксперимента может измениться и состав ткани. Любые методы измеряют лишь среднюю длину теломер в клетках (как правило, лейкоцитов). Это значит, что и стволовые, и сенесцентные клетки вносят какой-то вклад в эту величину. И чем больше молодых клеток по отношению к старым находится в крови в данный момент, тем выше средняя длина теломер. Поэтому то, что кажется на первый взгляд омоложением отдельных клеток, может оказаться обновлением ткани в целом.

Значит ли это, что пребывание на земной орбите способно обратить старение вспять? Едва ли. Скорее, этот казус говорит о том, что линия жизни — не лучшая метафора для теломер. Ведь если их длина может меняться как в плюс, так и в минус, то едва ли по ней можно достоверно судить о возрасте.

**Молекулярные часы .....**

В качестве альтернативы теломерам в последнее время все чаще используют часы метилирования, или эпигенетические часы, — набор меток на ДНК. На нити ДНК висят метильные группы, которые влияют на степень скручивания разных ее участков. С возрастом они перестраиваются: где-то меток прибывает, а где-то они, наоборот, исчезают. Соответственно, некоторые участки ДНК становятся доступнее для считывания, а другие, напротив, “закрываются”. С самими генами при этом может ничего не происходить, меняется лишь их “актуальность”, способность клетки ими воспользоваться —

поэтому эти процессы называли эпигенетическими, лежащими как бы “поверх” генетики.

Эпигенетические изменения затрагивают<sup>265</sup> далеко не весь геном, а лишь малую его часть: ДНК человека до 35 лет отличается от ДНК его родителей метилированием примерно трех процентов всей последовательности. Но здесь важно, какая именно часть генома становится доступной или, наоборот, закрывается. Иногда достаточно закрыть несколько генов, отвечающих за “стволовое состояние” клетки, чтобы она начала дифференцироваться и перестала быть стволовой, или открыть несколько копий ретротранспозона, чтобы запустить генетическую катастрофу.

В 2013 году американец Стив Хорват построил<sup>266</sup> систему определения возраста по метилированию ДНК, которую до сих пор иногда называют “часами Хорвата”. Он проанализировал множество данных о расположении метильных групп на ДНК у людей разного возраста и обнаружил 353 участка, на которых наличие или отсутствие метилирования наиболее информативно. Из них 193 приобретают со временем метильную группу, а 160 — теряют ее. Модель Хорвата учитывает состояние всех 353 участков, суммирует их с определенным коэффициентом и предсказывает возраст с точностью до четырех лет.

По сравнению с другими маркерами, у часов Хорвата есть немало преимуществ. Они работают с разными тканями, причем как с активно делящимися клетками крови, так и с неделяющимися клетками мозга, и дают похожие результаты. Они показывают наименьшие значения у зародышевых клеток и сперматозоидов, что позволяет проследить динамику метилирования от самого начала жизни и до ее конца. Они предсказывают<sup>267</sup> риск умереть у представителей разных рас, вне зависимости от хронологического возраста. Наконец, с их помощью можно сравнить разные состояния, имитирующие ускоренное старение, с настоящим старением. Например, оказалось, что в клетках больных прогерией эпигенетическое время течет не так, как в клетках пожилых людей. А это зна-

чит, что прогерия не делает людей старыми в прямом смысле слова. Зато во многих раковых клетках, наоборот, эпигенетический возраст выше, чем хронологический, — и в этом смысле рак действительно представляет собой возрастное заболевание, то есть процесс ускоренного старения группы клеток.

Хорват — не единственный, кто пытался провести линию жизни через участки метилированной ДНК, и даже не первый. Годом раньше группа американских и китайских ученых разработала<sup>268</sup> еще одни часы, поменьше, всего из 71 участка, их называют “часами Хэннама”, по фамилии первого автора исследования. Хэннам и коллеги тренировали свои часы на образцах крови взрослых людей, поэтому они, предположительно, лучше отражают<sup>269</sup> старение кровеносной и иммунной систем, чем других органов. По этой же причине их сложно применять к детям, которых не было в первоначальной выборке. Для детей сейчас приходится разрабатывать отдельные эпигенетические часы<sup>270</sup>.

Тем не менее часы Хорвата и Хэннама уже набрали достаточно свидетельств своей эффективности. И поэтому Хорват решил сделать следующий шаг. Свои первые 353 участка он обнаружил эмпирически, сравнивая уровень метилирования разных областей ДНК у молодых и пожилых людей. И сначала он не обращал внимания на то, что, собственно, эти последовательности ДНК кодируют. Поэтому биологический смысл его часов остался до конца неясен<sup>271</sup>. И Хорват решил откалибровать эпигенетические часы по настоящим биологическим маркерам, которые имеют непосредственное отношение к процессам старения, но не обладают достаточной мощностью, чтобы предсказывать возраст в одиночку. Так появилась система оценки возраста PhenoAge<sup>272</sup>.

Исследователи взяли 88 белков, концентрации которых в плазме крови изменяются с возрастом, и попробовали найти корреляцию между этими изменениями и метилированием тех или иных наборов участков ДНК. Корреляцию удалось найти лишь для 12 белков, и для каждого из них исследователи создали “эпигенетический суррогат” — набор из менее

200 участков ДНК, метилирование которых предсказывает концентрацию данного белка. И уже на основании сочетания этих суррогатных маркеров построили модель, предсказывающую биологический возраст. Сейчас PhenoAge позволяет предсказать не только риск умереть, но и время, оставшееся до развития сердечно-сосудистых заболеваний и даже опухолей.



Не все часы одинаково точны в разных предсказаниях. Чем ближе к периферии, тем выше предсказательная сила. По Horvath & Raj, 2018

## Трудности пересчета .....

Список потенциальных маркеров биологического возраста на этом не заканчивается. В качестве кандидатур предлагают и циркулирующие в крови обломки ДНК<sup>273</sup>, и количество сахарных остатков<sup>274</sup> на внеклеточных белках, и даже особенности<sup>275</sup> головного мозга на снимках МРТ. В одном недавнем

исследовании подсчитывали<sup>276</sup> возраст мозга по количеству потребляемого кислорода на единицу глюкозы. Расщепление глюкозы без участия кислорода считали “детским” признаком, а полноценное кислородное дыхание — “взрослым”. Этот метод предсказывал возраст с точностью лишь до 8,5 года, зато мозг женщин оказался в среднем на четыре года моложе, чем мозг мужчин. Подобных примеров можно было бы привести множество, и число кандидатов в биомаркеры продолжает расти.

Проблема в том, что их предсказания плохо согласуются друг с другом. И если внутри каждой группы маркеры еще можно привести к общему знаменателю — например, одинаково откалибровать все виды эпигенетических часов, — то между группами различия остаются глубокими. В разных исследованиях они ведут себя по-разному<sup>277</sup>: где-то часы Хэннама (но не Хорвата) позволяют предсказать риск снижения умственных способностей и моторных навыков, в другой работе уже только часы Хорвата связаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения. В третьем исследовании индекс хрупкости гораздо аккуратнее определяет<sup>278</sup> биологический возраст, чем часы метилирования, а в четвертом ни один из маркеров не смог предсказать<sup>279</sup> ни один из возрастных признаков достаточно точно.

Возможно, дело в узкой “специализации” большинства биологических маркеров, которые оказываются показательными только в “своей” области. Концентрации липидов тесно связаны с ожирением, МРТ мозга — с умственными способностями, длина теломер — с регенерацией и так далее. Но, если это так, можем ли мы по возрасту одного органа или системы органов судить о рисках для организма в целом?

Строго говоря, у нас нет уверенности, что все части тела человека стареют в одном темпе, а чтобы говорить об этом, нужно иметь общий для всех параметр старения. Например, эпигенетически большинство тканей (хоть и не все) приблизительно одного возраста, а вот количество сенесцентных клеток в них разное.

В этом смысле интересно наблюдать за пациентами, которые пережили переливание крови или пересадку органов, — после этого в их организме встречаются клетки разного биологического возраста. Как показывают измерения, пребывание в одном теле не сглаживает<sup>280</sup> разницу возрастов. И если донор был младше реципиента, то его клетки продолжают жить<sup>281</sup> в собственном времени, оставаясь моложе окружающих тканей — по крайней мере, если верить эпигенетическим часам.

Так или иначе, единого мерила для всех органов пока не существует, как не существует и единого биомаркера, подходящего для всех экспериментов. Каждый используемый параметр решает свою конкретную задачу; в некоторых работах исследователи специально ищут<sup>282</sup> отдельные маркеры для разных областей жизни организма. И в этом есть своя логика: чем более специфический параметр мы измеряем, тем лучше мы понимаем, как он образуется и под действием чего может изменяться.

Когда же мы пытаемся найти один маркер для всего организма, сразу возникает вопрос: что именно мы измеряем на самом деле? Теломеры свидетельствуют о том, готовы ли клетки делиться, эпигенетические часы — о том, насколько хорошо клетка чинит свою ДНК или насколько хорошо поддерживает гены в раскрученном состоянии. Два этих маркера практически никогда не совпадают<sup>283</sup> друг с другом в предсказаниях. Возможно, это говорит о том<sup>284</sup>, что каждый маркер измеряет толщину своего собственного столпа старения, — и тогда бессмысленно пытаться увязать их воедино.

В этом, вероятно, и заключается беда биохакеров, которые пытаются измерить множество параметров своего организма и скорректировать их до “оптимальных” значений. Маркеров невероятно много, и каждый из них в отдельности может ничего не значить (подобно тому, как каждый отдельно взятый участок метилированной ДНК практически не связан с биологическим возрастом) или давать не совпадающие с другими прогнозами результаты. Поэтому едва ли нам удаст-

ся однажды найти один конкретный параметр, который даст ответ на все наши вопросы.

Мы оказываемся в тупике: один, единый для всех, маркер найти невозможно, а множество маркеров поменьше пока плохо согласуются друг с другом и не дают биологических объяснений. Это та же самая проблема, что встает и перед борцами со старением: открыть одну волшебную таблетку нам, кажется, уже не суждено, а чинить все по частям, как предлагает Обри ди Грей, едва ли получится. Список изменений, который мы составляли на страницах этой части, не оставляет надежд на легкий ремонт. В следующей части мы попробуем найти золотую середину и поговорим о том, как поиск причин старения помогает узнать, что с ним можно сделать и какой рецепт “эликсира молодости” сегодня кажется наиболее правдоподобным.

.....



.....ЧАСТЬ III

**Я ОБВИНЯЮ**

“Мы сами знаем, что задача не имеет решения, — говорил один из героев Стругацких. — Мы хотим знать, как ее решить”. В заключительной части книги я попробую показать, как можно было бы решать задачу борьбы со старением, если бы мы только знали наверняка, кто в нем виноват.

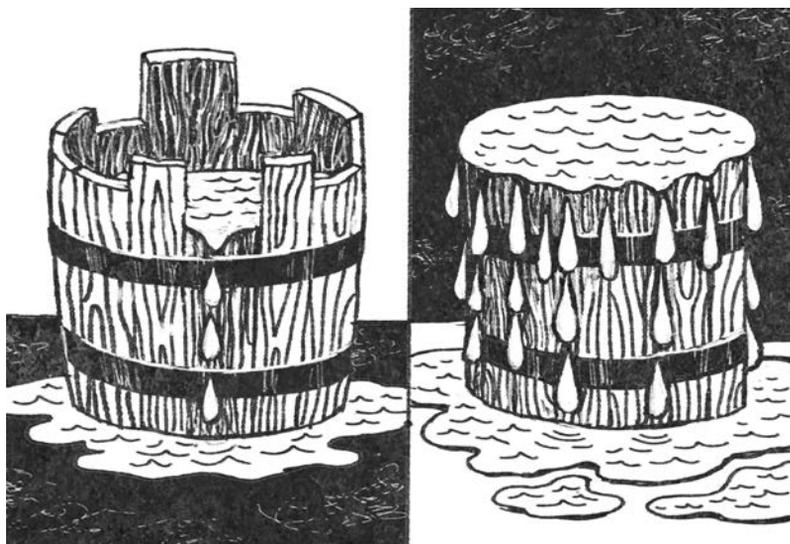
Впрочем, когда неподготовленный читатель открывает некоторые научные статьи, ему может показаться, что проблема уже решена — с таким рвением авторы доказывают, что выявленная ими причина старения — главная и определяющая. Таких работ множество, но едва ли стоит искать среди них самую убедительную. Они, скорее, напоминают дозорных с подозрными трубами разной длины, которые вглядываются с башни замка в надвигающееся войско. Один говорит: “На нас движется конница!”, другой: “Идет пехота!”, а третий: “Я вижу пушки!” На деле же замок осаждают все одновременно, просто каждый из часовых фокусируется только на одной линии атакующих.

С некоторой точки зрения действительно может показаться, что главную роль в старении играют гены, или мутации в них, или гормональные сдвиги, или еще десятки других причин. Но выделить среди них основную невозможно, и вот почему.

Давайте представим себе живой организм в виде бочки, полной воды, то есть жизни. Каждая дощечка в бочке — это способ защититься от одного из врагов: свободных радикалов, опухолей, патогенных микробов и так далее. Жизнь может утекать через край бочки или поверх самой короткой из дощечек. Пусть какой-то из факторов в старении случайно оказался главным, например мутации в генах. Это означает, что дощечка, которая соответствует защите организма от мутаций, короче всех остальных.

Но коль скоро вода все равно утекает, невыгодно делать остальные дощечки длинными. Иначе говоря, если в старении в первую очередь виноваты мутации, то организму нет нужды тратить ресурсы на борьбу с другими проблемами. Особь, которая окажется успешнее других в подавлении опухолей, проживет не дольше других и оставит не больше потомства, чем ее сородичи, потому что мутации не позволят ей дожить до того возраста, в котором отсутствие опухолей могло бы дать преимущество.

Поэтому многие геронтологи, например Вадим Гладышев, который навел меня на мысль об этой бочке, считают, что единственная причина старения невозможна по техническим со-



Как ни крути, вода утечет – если не через одну щель, то через все разом

ображениям. Естественный отбор будет поддерживать те бочки, которые не тратят древесину на чересчур длинные дощечки, то есть тех особей, которые распрыскивают ресурсы на защиту от не самых важных причин. А это значит, что со временем все дощечки в бочке будут постепенно укорачиваться, пока не сравняются с самой короткой. В организме, соответственно, защита от других, не самых важных причин старе-

ния, будет становиться все слабее и слабее, пока все механизмы продления жизни не начнут работать одинаково плохо, а причины старения не станут равнозначными.

Таким образом, задача “выявить главную причину старения” изначально обречена на провал. Если бы такая причина существовала, то существовал бы и один-единственный способ остановить старение организмов, причем он сразу продлевал бы им жизнь во много раз. Тем не менее никаких сильнейших способов науке пока неизвестно, зато есть множество методик, которые позволяют немного (обычно около 30–50% у мышей, в 2–10 раз у беспозвоночных) продлить существование модельных животных. Это подтверждает идею Гладышева о том, что все дощечки в бочке примерно одинаковой длины.

В следующих главах я расскажу об основных теориях старения и том, какие решения они предлагают для продления жизни. Для простоты рассказа я объединила их в четыре группы: одна рассматривает старение как неизбежность, вторая — как защиту, третья — как программу, а четвертая — как побочный эффект молодости.

.....



# 1. ВИНОВАТ СТРЕСС: СТАРЕНИЕ КАК ИЗНАШИВАНИЕ .....

Помимо удивительно молодых сосудов, моя мама примечательна своей способностью носить одежду десятилетиями. Я не знаю, как она это делает, но вещи, которые старше меня, у нее до сих пор выглядят как новые. Ни пятен, ни дырок, ни потергостей, — как будто время обходит их стороной. Когда ей надоедает их носить — спустя 20 или 30 лет, — она отдает их мне, и они быстро теряют свои чудесные свойства.

В этой главе мы поговорим о первой группе теорий старения, которая по-английски называется “wear and tear”, то есть износ и распад. Признаки деградации можно искать на самых разных уровнях в организме: от отдельных молекул (мутации в ДНК, перекрестные сшивки в белках, окисление липидов) до работы отдельных органов (например, гипоталамуса). И в большинстве случаев такой подход к старению выглядит довольно пессимистичным: если старость — это постепенное разрушение тела на всех уровнях, то непонятно, как ее наступление можно остановить.

Тем не менее разным животным это удастся в разной мере. Кто-то носит свое тело, как моя мама — одежду, то есть десятилетиями, а у кого-то оно не выдерживает и пары лет. Так что, возможно, прежде чем говорить о неотвратимости распада всего живого, стоит разобраться в том, что именно

изнашивает наше тело и можно ли без этого обойтись. Секрет долголетия может оказаться совсем нехитрым — в моем случае, например, выяснилось, что одежда служит гораздо дольше, если не носить тяжелых рюкзаков и поменьше бегать по лужам.

## **Самый главный яд .....**

Приверженцы теорий старения как изнашивания любят категоричные высказывания. Например, геронтолог из Орхусского университета Суреш Раттан описывает свое видение проблемы так: “Каждый раз, когда я вдыхаю, — говорит он, — я убиваю себя. Каждый раз, когда я ем, я убиваю себя”.

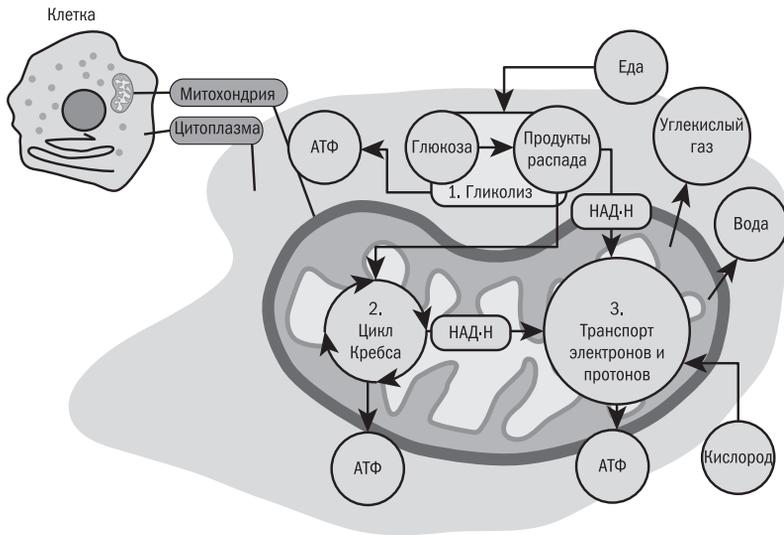
Однако это не просто красивые слова. На самом деле это парафраз самой мощной из теорий “wear and tear” — свободнорадикальной теории старения, которую предложил<sup>1</sup> американский химик Денхам Харман в 1955 году. С точки зрения этой теории причина распада тела кроется в повреждениях макромолекул. В них, в свою очередь, виноваты свободные радикалы, а своим появлением в клетках они обязаны страшному яду — кислороду.

Несмотря на то что в организме человека пищеварительная и дыхательная системы существуют отдельно друг от друга, для клетки питание и дыхание — это части единого процесса. Кислород, который поставляет в организм дыхательная система, нужен клеткам для того, чтобы есть, то есть получать энергию из пищи.

Основной пищей для наших клеток является глюкоза. Добыть из нее энергию можно прямо в процессе расщепления на части, этот процесс называют гликолизом. Но при этом энергии получается немного — если измерять ее в “энергетической валюте” клетки, молекулах АТФ. Поэтому клетка может прожить на одном гликолизе недолго — так делают, например, мышечные волокна при сокращении, когда энергия нужна срочно.

Если же у клетки есть время на то, чтобы добыть побольше энергии, то она идет более длинным путем: то, что осталось от глюкозы после расщепления, отправляется в митохондрию. Там распад глюкозы продолжается, пока от молекулы не остаются только углекислый газ (который мы выдыхаем), а еще отдельные протоны и электроны на специальных переносчиках, главный из которых — НАД (его обозначают как НАД•Н, когда на нем есть водород, и как НАД<sup>+</sup>, когда он “свободен”).

Долгий путь расщепления глюкозы в митохондриях дает в 18 раз больше энергии (АТФ), чем гликолиз. Кроме того, с помощью митохондрий клетка может получать энергию и из других молекул — например, белков и жиров, — которые не могут участвовать в гликолизе.



На клеточном уровне питание плавно переходит в дыхание, потому что получить достаточное количество энергии без кислорода не получится

Но за высокоэффективное митохондриальное дыхание клетке приходится платить. Чтобы вовремя освобождать пе-

реносчики, клетка использует кислород: он реагирует с протонами и электронами, образуя молекулы воды. Таким образом, клетка становится зависима от поступления кислорода, а в его отсутствие быстро гибнет.

В то же время у кислорода есть и одно неприятное свойство: поскольку это химически активная молекула, время от времени она вступает в незапланированные химические реакции. Например, захватывает не четыре электрона, как положено, а всего один — и превращается в супероксид. Встречаясь с протонами, супероксид превращается в перекись водорода. А она уже, в свою очередь, распадается, образуя гидроксильный радикал. Все это — активные формы кислорода, которые дают начало другим свободным радикалам в клетке, вступая в реакции с окружающими их молекулами, а затем повреждают белки, жиры и — в крайних случаях — даже ДНК, вызывая в клетке окислительный стресс.

Поскольку первыми под удар активных форм кислорода попадают митохондрии, то одна из ветвей свободнорадикальной теории предполагает, что именно их повреждение движет старением. Ее так и называют — митохондриальная теория старения, — и именно ею занимался Обри ди Грей до того, как придумал свой “инженерный подход”. Согласно этой теории, атака свободных радикалов мешает митохондриям добывать энергию из пищи, что оставляет клетку без ресурсов.

Кроме того, с возрастом митохондрий в клетках становится меньше. Активные формы кислорода вносят мутации<sup>2</sup> в митохондриальную ДНК, а дальше митохондрии-мутанты конкурируют друг с другом в клетке и постепенно погибают. Недавно японские ученые подсчитали<sup>3</sup>, что каждый год у человека в клетках гибнет на 0,36% больше митохондрий, чем образуется. Эта цифра кажется небольшой, но если человек живет достаточно долго, то разница становится существенной: за 104 года жизни из 1000 митохондрий остается всего 685. Соответственно, они могут поставлять все меньше энергии и ее перестает хватать на внутриклеточный ремонт.

Так или иначе, чем больше радикалов, тем выше уровень стресса. Слабый окислительный стресс возникает каждый раз, когда кислород попадает в клетку. Сильный развивается реже — например, если кислорода слишком много или если клетка не способна противостоять слабому. В ответ на сильный стресс клетки стареют, то есть перестают делиться, начинают выделять SASP (набор провоспалительных белков) и приобретают прочие признаки сенесцентности. Этот феномен назвали стресс-индуцированным старением (SIPS, stress-induced premature senescence). То есть для того, чтобы состарить клетку, много времени не нужно: достаточно большой дозы окислительного стресса.

Таким образом, свободные радикалы становятся неизбежным побочным продуктом дыхания и расплатой клетки за возможность получать энергию. Мы могли бы жить одним гликолизом и сопутствующими процессами, как делают дрожжи, но тогда нам не хватило бы ресурсов на сокращение мышц и работу нейронов нервной системы. Сложное устройство нашего тела не позволяет ему обойтись без кислорода. И в этом смысле Раттан, безусловно, прав: каждый кусок пищи и каждый вдох увеличивает количество активных форм кислорода и, следовательно, усиливает в клетках окислительный стресс (накопление свободных радикалов и повреждение белков).

Свободнорадикальная теория старения, как и другие теории из группы “wear and tear”, подразумевает, что старение неотвратимо. Поскольку жить без кислорода мы не умеем, то неизбежно будем дышать и сжигать глюкозу, а кислород будет поставлять нам свободные радикалы, разрушая клетки изнутри. И чем больше активных форм кислорода, тем короче жизнь<sup>4</sup>.

Впрочем, не стоит думать, что клетки совершенно беззащитны перед лицом свободных радикалов. Одновременно с дыханием клетки производят антиоксиданты — вещества, которые нейтрализуют активные формы кислорода. Это, например, белки: супероксиддисмутаза, которая борется

с супероксидом, или каталаза, которая разлагает перекись водорода на воду и кислород. В качестве антиоксидантов могут выступать и другие вещества, для которых эта функция не основная, — например, витамины С и Е.

Тем не менее антиоксиданты то и дело “пропускают” какое-то количество активных форм кислорода, поэтому некоторые молекулы от них все-таки страдают. На испорченные молекулы у клетки тоже есть управа — мы уже говорили о ней во второй части книги — это системы уборки мусора: белки репарации (которые чинят ДНК), протеасомы (которые расщепляют испорченные белки) и аутофагия (процесс переваривания белковых комков или целых органелл). Однако небольшой процент повреждений неизбежно ускользает и от них, и с возрастом количество окисленных макромолекул в клетке растет<sup>5</sup>.

## **Есть ли жизнь без стресса .....**

Логично предположить, что можно продлить жизнь, снизив уровень окислительного стресса. Вероятно, с этим в том числе связано долголетие голых землекопов: в подземных тоннелях, где они живут, нет солнечного света, а вместе с ним и ультрафиолетовых лучей — источника свободных радикалов в клетках. Кроме того, под землей концентрация кислорода в воздухе несколько ниже<sup>6</sup>, чем на поверхности: около 20% вместо положенных 21%. Вероятно, забравшись поглубже, голые землекопы скрылись не только от хищников, но и от источников окислительного стресса.

Есть среди животных и такие, которые умеют избавляться от стресса на все 100%. Для этого они впадают в ангидриобиоз, то есть практически полностью высыхают. Это умеют круглые черви, некоторые раки, тихоходки и другие беспозвоночные, но лучше всего эта форма существования изучена у африканского комара-звонца *Polypedilum vanderplanki*. Он обитает в Африке, к югу от Сахары. Четыре дождливых меся-

ца в году, когда животные могут размножаться, сменяются восемью месяцами жестокой жары. Личинки комаров обычно выводятся в лужах на поверхности гранитных скал, поэтому жаркие две трети года им приходится переживать в виде сушеной “мумии”.



Личинка комара и тихоходка – животные, которые умеют останавливать время

Впадая в ангидробиоз, личинка комара теряет почти всю воду из тела, до 98% и более. На смену воде приходит углевод трегалоза, который заполняет все внутреннее пространство клеток. Он составлен из двух молекул глюкозы, но таким образом, чтобы с ней нельзя было вступить в химическую реакцию. Поэтому трегалоза выполняет роль наполнителя: поддерживает форму клетки и не дает мембране схлопнуться и слипнуться. Кроме того, личинка производит большое количество специальных белков, которые обволакивают собственные белки клеток, чтобы те не изменили форму при высыхании.

В результате получается что-то вроде мумии или древнего животного, застрявшего в янтаре, каких до сих пор находят по всему миру. Впрочем, и это сравнение не вполне точное. Больше всего ангидробиоз напоминает технологию пластификации, с помощью которой люди сейчас консервируют тела умерших для дальнейших исследований: по кровеносным сосудам тела пускают застывающий полимер, который заполняет полости и застывает, не позволяя распадаться структуре.

Ангидробиоз делает личинок комаров практически супергероями. Они без малейших последствий переживают восемь месяцев жары и воскресают обратно за полчаса в воде. При необходимости они могут проделать этот трюк еще несколько раз. Кроме того, в высушенном состоянии они выдерживают действие многих токсинов и радиации, а еще пребывание в космосе и перепады температуры от  $-270$  до  $+102$  °C.

Секрет в том, что, лишаясь всей своей воды, личинки останавливают<sup>7</sup> химические процессы в клетках. Макромолекулы, которыми заполнены клетки, вступают в химические реакции только в растворе — им необходимо передвигаться по клетке, чтобы добраться друг до друга. В отсутствие воды это невозможно, поэтому высушенная личинка не ест и не дышит, не строит белков и не копирует ДНК, и на ее клетки не действует никакой стресс.

Значит ли это, что за восемь месяцев ангидробиоза животное не стареет? Строго говоря, для самих личинок комара-звонца это еще не доказано. Но есть данные по тихоходке — более известному супергерою, — которая тоже отличается стойкостью к самым разным жизненным невзгодам и тоже впадает в ангидробиоз. Вот у нее, судя по всему, за время, проведенное в состоянии тотальной сухости, признаков старости не прибавляется, и годы проходят<sup>8</sup> для нее незаметно. Некоторые авторы даже сравнивают беспозвоночных в состоянии ангидробиоза со Спящей красавицей из сказки, для которой время остановилось на сотню лет.

Однако эта временная победа на старостью дается животным нелегкой ценой: останавливая старение<sup>9</sup>, они останавли-

ливают и течение собственной жизни. Как говорил Лао-цзы<sup>10</sup>, “овладение Поднебесной всегда осуществляется посредством недеяния. Кто действует, не в состоянии овладеть Поднебесной”. Перефразируя его слова применительно к старению, можно сказать, что бессмертен только тот, кто не живет.

## **Другие источники угрозы .....**

Кроме кислорода, на клетку могут действовать и другие стрессовые факторы. Это, например, радиация — поток частиц, который выбивает электроны из клеточных молекул и превращает их в свободные радикалы. Собственно говоря, именно наблюдение за последствиями облучения организмов позволило Харману сформулировать свою теорию старения: он заметил<sup>11</sup>, что признаки облучения очень напоминают признаки старения, и потому предположил, что в основе обоих процессов могут лежать свободные радикалы.

Стрессом для клетки являются и токсины, например этиловый спирт. На его обезвреживание клетка расходует свои запасы НАД<sup>+</sup>: бросаясь на молекулу спирта, переносчик забирает у него атом водорода быстрее, чем тот вступает в реакцию с другими, более ценными веществами в клетке. При этом число молекул НАД•Н в клетке растет, следовательно, нужно больше кислорода, чтобы эти атомы водорода забрать. А чем больше клетка поглощает кислорода, тем больше в ней образуется свободных радикалов. Таким образом, алкоголь тоже провоцирует в клетках окислительный стресс.

Снизить уровень стресса не помогает даже гипоксия — кислородное голодание. Парадоксальным образом, когда клетке не хватает кислорода, количество свободных радикалов все равно растет<sup>12</sup>. Возможно, дело в том, что митохондриальные белки улавливают падение концентрации кислорода и усиливают<sup>13</sup> образование активных форм кислорода, чтобы подать другим органеллам сигнал о чрезвычайном положении и заставить их перестроить обмен веществ на более экономный режим.

Наконец, стрессовым фактором может быть и температура. Как нагревание, так и охлаждение клетки влияют на скорость движения молекул в растворе, а она, в свою очередь, — на аккуратность сворачивания белков. Например, при нагревании многие длинные белки теряют устойчивую форму и могут свернуться неправильно, а затем образовать агрегаты. Этот вид стресса называют тепловым шоком. В ответ на него клетка увеличивает количество шаперонов — белков, контролирующих аккуратное сворачивание других белков. Если же они не справляются, развивается еще третий вид стресса — протеотоксический<sup>14</sup>: в клетке накапливаются белковые агрегаты, а клетка пытается с ними справиться с помощью аутофагии.

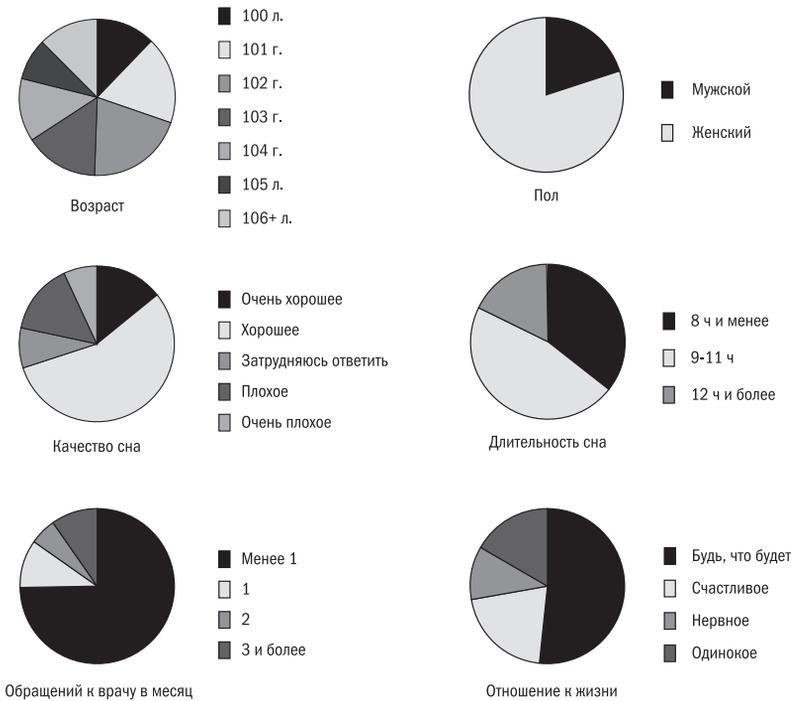
Беда приходит не одна, и разные типы стресса сложно однозначно разделить друг от друга. Как правило, каждый стрессовый фактор вызывает сразу несколько проблем, а клетка включает<sup>15</sup> одну за другой разные системы ответа. Например, окислительный стресс приводит к накоплению окисленных белков и протеотоксическому стрессу. А раз все виды стресса взаимосвязаны, то в рамках рассказа о старении я позволю себе говорить о некотором обобщенном “стрессе” для клеток, который включает в себя разные виды повреждений. Например, когда я говорю о том, что в условиях воспаления клетка испытывает стресс, то подразумеваю сразу несколько его видов: это и токсины, и температура, и активные формы кислорода, которые изначально предназначались для патогенов, но неизбежно бьют по “мирным жителям” ткани.

Отдельно стоит сказать пару слов о психологическом стрессе, ведь обычно, когда человек слышит слово “стресс”, то думает именно о нем. Я не буду вдаваться в психологическое определение стресса, но замечу, что он довольно четко связан<sup>16</sup> с физиологическим стрессом. Посредником здесь, судя по всему, служит воспаление. Мы касались этого механизма в главе, посвященной гормонам: симпатическая нервная система запускает выделение стресс-гормонов, в том числе кортизола, который подавляет работу иммунной системы.

Это, в свою очередь, мешает разбору завалов в тканях и таким образом может, вероятно, ускорять старение<sup>17</sup> организма.

Вероятно, именно этим механизмом можно было бы объяснить распространенное представление о том, что “позитивное мышление” способствует долголетию. Чем ниже психологический стресс, тем меньше стресс физиологический и тем активнее работает иммунная система.

Впрочем, данные о том, как настроение связано с продолжительностью жизни, довольно противоречивы. Одни исследования говорят о том, что оптимистичные люди живут дольше<sup>18</sup>, и даже тон (оптимистичный или пессимистичный), в ко-



Судя по опросам, китайские долгожители не во всем соответствуют нашим представлениям об идеальной старости. По Wang et al., 2016

тором человек пишет свою автобиографию в молодом возрасте, может предсказать<sup>19</sup> долголетие человека. В других работах никакой связи между оптимизмом и маркерами старения обнаружить не удается<sup>20</sup>. А третьи показывают, что возможны и другие выигрышные стратегии. Например, среди долгожителей-китайцев оптимистов лишь четверть, а гораздо больше — около половины — тех, кто придерживается позиции “будь что будет”, то есть относится к жизни спокойно, неэмоционально.

Однако во всех этих работах очень сложно проследить причинно-следственную связь. Например, можно представить себе, что оптимизм здесь — следствие, а не причина. Долгожители могут быть в целом более позитивно настроены, потому что страдают меньшим количеством хронических болезней.

Но даже если оптимизм первичен, он может влиять на долголетие не через хитрые физиологические механизмы, а просто через образ жизни. Может оказаться, что оптимистичные люди живут дольше, потому что внимательнее относятся к себе, следят за здоровьем, питанием и весом и чаще занимаются спортом. Исключить все эти факторы в пределах исследования довольно сложно. А в некоторых работах и во все получалось, что оптимисты гибнут чаще<sup>21</sup> — выбирают более рискованный образ жизни.

Что же до смеха, который якобы продлевает жизнь, то и это представление, кажется, совсем не соответствует действительности. По крайней мере, отдельная статистика<sup>22</sup> по британским комикам показывает, что живут они меньше своих сверстников и чем смешнее они шутят, тем сильнее проигрывают в годах. Авторы исследования связывают это с возможными нарушениями психического здоровья юмористов: обилие смеха в жизни не дается им просто так.

## **Теплее или быстрее .....**

Если стресс — неотъемлемое свойство жизни, то чем активнее организм живет, тем быстрее он должен стареть. И тем ко-

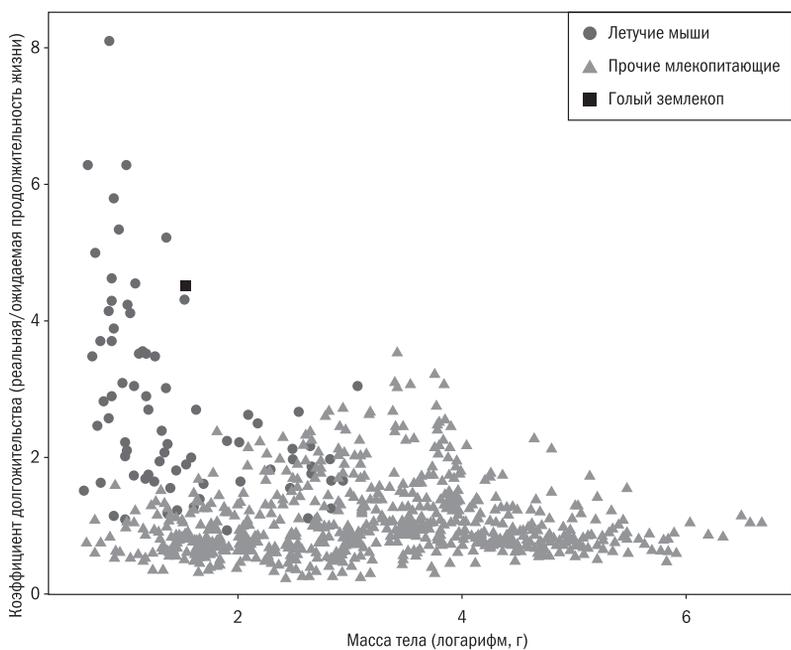
роче, следовательно, должно быть его существование. На основании этих умозаключений в 1928 году Раймонд Перл выдвинул<sup>23</sup> теорию уровня жизни, или скорости жизни (the rate-of-living theory of aging). Он предположил<sup>24</sup>, что у каждого организма есть свой запас энергии, “жизненной силы” (vitality), и чем быстрее он растёт и расходует ее, тем меньше живет. К таким выводам Перл пришел, наблюдая за дрозофилами: повышая температуру окружающей среды, ему удавалось сократить время их жизни.

Через 28 лет Харман сформировал свою свободнорадикальную теорию старения, чем подвел под теорию Перла конкретную биохимическую основу и объяснил, как могли бы быть связаны температура и длина жизни: через митохондриальное дыхание и накопление активных форм кислорода. Потом были обнаружены<sup>25</sup> и другие механизмы, которые ускоряют обмен веществ: например, когда клетка “тратит” свою энергетическую валюту АТФ, продукты расщепления ее усиливают работу митохондрий. Таким образом, чем быстрее клетка расходует энергию, тем больше нужно ее произвести и, следовательно, тем больше образуется свободных радикалов.

Рэймонд Перл считал, что — по аналогии с химическими реакциями — нагрев ускоряет обмен веществ и, следовательно, усиливает расход “жизненной силы” (то есть действие окислительного стресса, как мы сказали бы сейчас). Если так, то холод должен быть связан с долголетием — и такую связь<sup>26</sup> действительно неоднократно находили. Например, согласно результатам<sup>27</sup> Балтиморского исследования старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging), мужчины с пониженной температурой тела выживают лучше прочих. А младенцы, рожденные в холодное время года, отличаются<sup>28</sup> большой массой тела (в их возрасте это еще признак здоровья) и долголетием<sup>29</sup>, а также низкими рисками остановки развития. Впрочем, постоянное нахождение в экстремальных условиях такого эффекта не оказывает: крысы, которых держали при температуре 6–9 °С, болели и жили меньше положенного срока.

**Вечная горячка** .....

Среди млекопитающих есть один отряд, откровенно противоречащий теории скорости жизни, — это рукокрылые, причем практически в полном составе. В первой части книги мы уже видели, что продолжительность жизни млекопитающих связана с их массой тела. Человек живет необычно долго для своих скромных размеров, и есть только<sup>30</sup> 19 видов животных, которые обогнали его по такому показателю, как отношение реальной продолжительности жизни к предсказанной. Из них один — естественно<sup>31</sup>, голый землекоп, но вот остальные 18 — летучие мыши. В отличие от землекопа, чьи условия жизни в корне отличаются от его родственников, рукокрылые “вылетели” за рамки закономерности почти целым отрядом и все вместе освоили ряд секретов долголетия.



Летучие мыши “вылетели” из общей закономерности всем отрядом. По Foley et al., 2018

Самой важной особенностью рукокрылых, судя по всему, является<sup>32</sup> способность летать. Только поднявшись в воздух, они, как и голые землекопы, избавились от угрозы быть съеденными и получили возможность жить дольше тех, кто остался на земле. Но полет приносит свои неприятности. Одна из них — это невозможность выносить много детенышей, потому что летать с ними тяжелее, чем ходить. Впрочем, это только дополнительный стимул жить дольше, чтобы успеть оставить побольше потомства.

Но есть и более серьезная неприятность — жар. Чтобы удерживать свое, пусть и небольшое, тело в воздухе, летучие мыши непрерывно работают мышцами и расходуют энергию, часть из которой рассеивается в виде тепла. В результате температура тела у них почти все время держится на уровне более 40 °С, отсюда родилась концепция “полета как горячки”<sup>33</sup>.

Чтобы выжить в условиях постоянного подогрева, летучие мыши обзавелись разными механизмами защиты. Это, например, репарация ДНК — гены<sup>34</sup>, которые за нее отвечают, у них подвергаются более сильному отбору<sup>35</sup> по сравнению с другими млекопитающими. Заодно репарация снижает риск клеток превратиться в опухолевые — вероятно, именно поэтому летучие мыши практически не болеют<sup>36</sup> раком.

Горячка создает и другой риск — воспаление. У млекопитающих повышение температуры активирует иммунную систему, а ее работа, в свою очередь, усиливает стресс в других клетках, которые и без того работают на износ. Чтобы этого не допустить, летучие мыши научились тормозить<sup>37</sup> свое воспаление, а их макрофаги — выделять больше противовоспалительных веществ. Одновременно с этим рукокрылые выработали устойчивость к вирусам<sup>38</sup>, чтобы те не провоцировали иммунный ответ, и блокируют их размножение еще на ранних стадиях. Но и те вирусы, которым удалось выжить, серьезного воспаления не вызывают: летучие мыши потеряли<sup>39</sup> рецепторы к вирусным ДНК и РНК и предпочитают<sup>40</sup> их просто не замечать.

Таким образом, летучие мыши доказывают Перлу и его последователям, что температура необязательно приближает

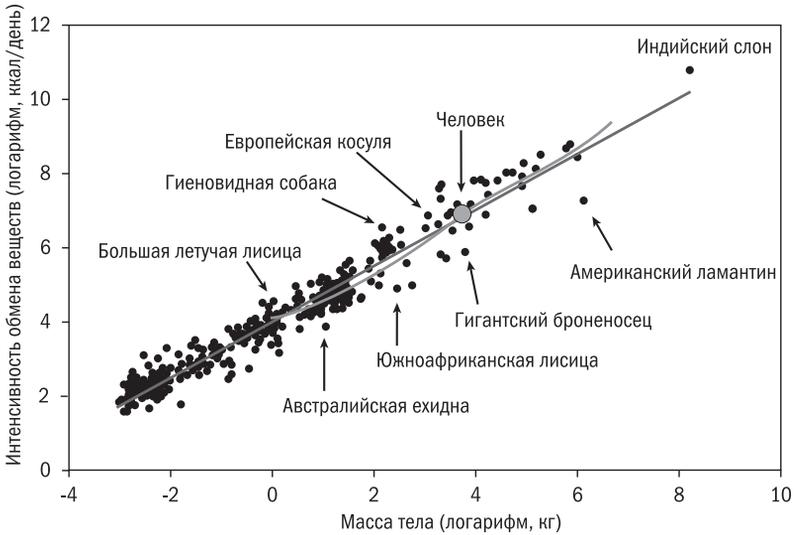
смерть организма: всегда можно найти механизмы, которые позволят справиться с последствиями высокой скорости жизни — если только этому будет благоприятствовать отбор.

### **Скорость или стойкость .....**

Для некоторых других животных теория скорости жизни также не вполне соответствует<sup>41</sup> действительности. Те же дрозофилы растут быстрее при пониженной температуре, а моллюски и черви производят больше белков при 19 °С, чем при 25 °С. Даже у крыс, которых держали в холоде и которые умерли раньше времени, уровень обмена веществ (то есть количество сожженной энергии в килокалориях) был выше обычного — хотя согласно теории скорости жизни должен был быть ниже.

У прочих млекопитающих, как, впрочем, и у птиц, уровень обмена веществ и продолжительность жизни вообще никак не связаны<sup>42</sup>. А голый землекоп, который живет в условиях пониженной температуры и нехватки кислорода и должен бы являть собой классический пример того, как низкий обмен веществ ведет к низкому окислительному стрессу и долгой жизни, и вовсе не подчиняется никаким правилам. У него в клетках окисленных липидов в 10 раз больше<sup>43</sup>, чем у родственных ему короткоживущих мышей.

Что касается человека, то у него скорость обмена веществ с возрастом снижается<sup>44</sup>. Недавно ученые построили кривую изменения интенсивности обмена веществ (в пересчете на массу тела) с возрастом и обнаружили, что она полностью совпадает с кривой Гомперца (то есть смертности). Более того, на их графике обмена веществ даже возникло “плато старения” после 108 лет — то самое, существование которого до сих пор под вопросом. Они считают, что это плато соответствует минимальному обмену веществ: снизить его уже невозможно, несмотря на потерю митохондрий, поэтому, заключают они, долгожителям приходится снижать массу тела, чтобы обмен веществ оставался постоянным.



Обмен веществ у животных связан скорее с массой тела, чем с продолжительностью жизни.  
Из Kitazoe et al., 2019

Получается, что количество затраченной организмом энергии не связано напрямую с температурой и не позволяет предсказать продолжительность жизни. Однако это не значит, что обмен веществ и окислительный стресс не играют в долголетию никакой роли. Возможно, дело не в том<sup>45</sup>, сколько активных форм кислорода клетка произвела, а в том, сколько из них удалось обезвредить и какую часть повреждений удалось починить.

А поскольку для работы антиоксидантов и систем клеточного ремонта нужна энергия, то оказывается, что продолжительность жизни лучше всего коррелирует<sup>46</sup> со скоростью роста организма и корреляция эта отрицательная. Это тот самый эффект, с которым мы встречались еще в первой части книги, когда рисовали портрет животного-долгожителя: чем дольше организм развивается, чем длиннее его детство, тем меньше он производит свободных радикалов и тем дольше живет.

Таким образом, усовершенствованная версия теории Перла могла бы звучать так: жизненная сила — это запас сил на рост.

Насколько быстро эта сила будет расходоваться, зависит<sup>47</sup> от того, как организм распоряжается своими ресурсами, а это уже, в свою очередь, определяется фазой жизни. Чем реже периоды роста или медленнее сам рост — тем целее запас сил и тем дольше жизнь. Например, в клетках голого землекопа действительно много окисленных липидов, но активные формы кислорода он утилизирует<sup>48</sup> в два — пять раз лучше, чем мышь, и после окончания роста<sup>49</sup> количество поврежденных молекул в его клетках не меняется<sup>50</sup>, в то время как у мыши оно растет в течение жизни.

### **Запретить или возглавить .....**

Так или иначе, наша жизнь неразделимо связана с окислительным стрессом, и стресс же ее сокращает. Логично предположить, что, снизив уровень стресса в клетках, мы можем продлить собственную жизнь. Поэтому в конце XX века в моду вошли антиоксиданты, которые выступают в роли добрых сил в этой битве. Люди начали усиленно их поглощать<sup>51</sup>, например, в составе чеснока, авокадо, бобов, ягод и темного шоколада или пищевых добавок. Появились так называемые зеленые коктейли и косметика с антиоксидантами (такими как коэнзим Q10) — все они были призваны снизить окислительный стресс в клетках и продлить молодость. Заодно вспомнили Лайнуса Полинга, который еще в середине XX века предлагал лечить все болезни ударными дозами витамина С. А российский академик Владимир Скулачев, сторонник митохондриальной теории старения, придумал свой антиоксидант (наподобие витаминов С и Е) на все случаи жизни: ион SkQ (“ион Скулачева”), который должен был смягчать окислительный стресс в митохондриях и беречь их смолоду.

За те несколько десятилетий, что антиоксиданты были в моде, накопилось достаточно данных — полученных как в научных экспериментах на животных, так и из наблюдательных исследований на людях — о том, насколько они на самом деле эффективны. Эти данные крайне противоречивы. Оказалось, что без генов, которые кодируют белки-антиок-

сиданты, животные погибают. Но и обратные манипуляции не помогают: если заставить постоянно работать ген *Nrf2*, который отвечает за борьбу клетки с окислительным стрессом, то животные тоже умирают<sup>52</sup> или по меньшей мере преждевременно стареют. Исключение составляют<sup>53</sup> только эксперименты на больных животных: если они страдают, например, нейродегенеративным заболеванием, то антиоксиданты способны им помочь. Но в большинстве экспериментов на здоровых объектах от такого лечения больше вреда, чем пользы.

Что же касается людей и пищевых добавок, то и с ними все непросто. Самые популярные антиоксиданты: витамины С и Е, мелатонин, коэнзим Q10, SkQ, ресвератрол (алкалоид из виноградных шкур, действием которого иногда объясняют долголетие итальянцев и французов, регулярно пьющих вино), куркумин и кверцетин (тоже вещества растительного происхождения) — все они показывают очень неоднозначные результаты. Ион Скулачева, например, кажется эффективным против глазных болезней<sup>54</sup> и вроде бы снижает смертность<sup>55</sup> у мышей, но не влияет на максимальную продолжительность их жизни. И все больше появляется<sup>56</sup> данных о том, что антиоксиданты даже ухудшают состояние людей и сокращают им жизнь: прием витаминов А и Е в клинических испытаниях связан<sup>57</sup> с повышенной смертностью.

У этого феномена может быть несколько объяснений. Во-первых, как бы мы снисходительно ни относились к работе собственных клеток, они способны самостоятельно адаптироваться<sup>58</sup> к возникающему стрессу. Чем больше активных форм кислорода образуется, например при физических нагрузках, тем активнее клетка производит антиоксиданты. В таком случае поддержка извне клеткам не нужна.

Во-вторых, большинство веществ, которые люди принимают в качестве антиоксидантов, обладают множеством других<sup>59</sup> физиологических эффектов. Например, витамин С может, в зависимости от обстоятельств, нейтрализовать свободные радикалы, связывать кислород и металлы — то есть вступать в другие химические реакции. И эффект, который

мы наблюдаем в той или иной выборке людей, может быть следствием побочных действий принимаемой добавки.

В-третьих, еще одна проблема с антиоксидантами состоит в том, что активные формы кислорода имеют и свои полезные функции в клетке. Поскольку для большинства молекул они разрушительны, в здоровой клетке их концентрация крайне низкая. И коль скоро активных форм кислорода немного, их удобно использовать в качестве сигнальных веществ<sup>60</sup> — каждый скачок концентрации клетка заведомо почувствует и предпримет меры. В их отсутствие стволовые клетки хуже делятся и дифференцируются, а иммунные клетки хуже реагируют<sup>61</sup> на сигналы соседей. К тому же свободные радикалы — основное оружие врожденного иммунитета, и если запретить клеткам их производить, то организм останется без защиты против инфекций. Эти факты могли бы объяснить, почему клетки не выработали<sup>62</sup> универсальной защиты против окислительного стресса: в небольших количествах активные формы кислорода, как ни парадоксально, необходимы для выживания.

Наконец, последнее соображение, которое могло бы объяснить провал антиоксидантов как средства для продления жизни, заключается в том, что клетка регулирует производство собственных антиоксидантов в зависимости от количества активных форм кислорода. Если в какой-то момент их становится слишком мало, выработка антиоксидантов прекращается и клетка остается беззащитной. Теперь в случае настоящего стресса ей будет нечего противопоставить свободным радикалам. И судя по тому, что мы сегодня знаем об антиоксидантах, они могут быть действительно эффективны в большом организме, в условиях хронического воспаления, но едва ли чем-то помогут здоровым людям.

Но может быть, стоит делать все наоборот и повышать уровень стресса, чтобы улучшить свое здоровье? Аргументы в пользу этой идеи в животном мире тоже встречаются. А крысы — как упоминалось выше — в условиях небольшого холода живут дольше, чем в тепле. Это явление — стимулирующее влияние малых доз стресса — называют гормезисом, а сами стрессовые фак-



Гормезис — биологическая демонстрация принципа “Что нас не убивает, делает нас сильнее”

торы — горметинами. Гормезис работает примерно так, как мы представляем себе закаливание. Сама по себе зарядка не принесит человеку большой пользы, но держит в тонусе мышцы, чтобы можно было в любой момент убежать от опасности. Горметины вызывают легкий стресс, который запускает в клетке работу защитных механизмов и не дает им отключиться.

Фактически горметины — это те же самые<sup>63</sup> факторы, которые в больших количествах сокращают жизнь: перепады температуры, радиация, тяжелые металлы, окислители, спирты, повышенная гравитация, голодание и упражнения (как говорит Суреш Раттан, “вы не могли бы сделать со своими клетками ничего страшнее физкультуры”). В этот же список попадают растительные алкалоиды, экстракты чая, тем-

ного шоколада и шпината. Вопрос<sup>64</sup> в дозе: силе и длительности действия. Большие дозы вызывают гибель клетки, дозы поменьше — стресс-индуцированное старение, маленькие дозы — деление и снижение ущерба от окислительного стресса, то есть гормезис. Строго говоря, антиоксиданты, которые в малых дозах запускают антистрессовый ответ клетки, в дозах побольше, наоборот, вызывают стресс, а в больших и вообще вредны, тоже могут считаться горметинами.

В подтверждение принципа “Все, что не убивает, делает нас сильнее” разные исследователи предлагают закаливать организм самыми неожиданными стрессовыми факторами, в том числе сероводородом<sup>65</sup> и гликированными белками<sup>66</sup> (теми самыми, которые образуются при нагревании и жарке еды). Ратган собрал<sup>67</sup> целую коллекцию<sup>68</sup> “ядов”, которые теоретически могли бы быть полезны. Например, есть данные о том, что низкие дозы мышьяка улучшают репарацию у пожилых людей, а ботулотоксина — притупляют боль и расслабляют мышцы. Работники ядерных электростанций реже умирают от рака и других причин, чем люди, которые не подвергаются действию низких доз радиации. Голодание (к которому мы еще вернемся позже) запускает работу шаперонов, а слабый психический стресс — который у людей вызывают среди прочего решение задач и медитация — улучшает работу иммунной системы, по крайней мере у мышей. Из этого, конечно, не следует, что мышьяком или радиацией можно всерьез продлить себе жизнь. К тому же — в отличие от экспериментов с антиоксидантами — достоверных клинических данных по влиянию горметинов на людей пока нет, и добыть их гораздо сложнее, а еще сложнее — найти грань между полезными и опасными дозами. Но эти безумные эксперименты лишь подтверждают общее правило: немного стресса — полезно.

## Что дальше .....

Таким образом, продолжительность жизни организма действительно в существенной степени определяется стрессом,

а точнее, соотношением сил, которые производят и нейтрализуют активные формы кислорода. Но даже если мы научимся как-то жить без стресса, едва ли мы спасемся от мусора, ведь окисление молекул — лишь один из видов повреждений. В состав делетериома — перечня клеточных несовершенств — входят десятки других побочных продуктов обмена: там и точечные мутации, и поперечно сшитые белки, и гликированные молекулы с сахарными хвостами и многое другое. Для каждого из них нужно выдержать свой баланс между производством и уничтожением, для каждого есть свои стрессовые факторы и горметины.

С учетом всех прочих повреждений и их вклада в старение клеток и тела в целом Вадим Гладышев предложил<sup>69</sup> похоронить свободнорадикальную теорию старения и заменить ее на общую теорию ущерба (damage theory), который складывается из всех процессов, повреждающих клеточные макромолекулы. В каждом организме соотношение этих процессов свое, поэтому для кого-то критичным становится именно окислительный стресс, а у кого-то он может не играть особой роли на фоне остальных стрессов.

Но поскольку разрушительных механизмов в клетке множество, заключает Гладышев, то, блокируя один из них, мы лишь смещаем равновесие в сторону других. Запрещая одни химические реакции в клетке, мы выпускаем на свободу другие, и каждая химическая реакция будет с определенной вероятностью выдавать токсичные побочные продукты. Для каждого из них в клетках есть своя система утилизации, которая будет, в свою очередь, производить свои побочные продукты. И повреждения будут накапливаться, никогда не исчезая до конца. С этой точки зрения изнашивание организма неизбежно, какими антиоксидантами его ни корми. Попытки бороться со стрессом, таким образом, напоминают русскую народную сказку про цаплю на болоте: хвост вытянешь — клюв увязнет, клюв вытянешь — хвост увязнет. Остается только закалывать клетки изнутри, привыкая к стрессу и примиряясь с несовершенством биологических систем.



## 2. ВИНОВАТ РАК: СТАРЕНИЕ КАК ЗАЩИТА.....

У меня есть двойник. Ее зовут почти как меня, да и внешне мы тоже не сильно различаемся. Еще в школе мы выиграли одну и ту же олимпиаду по лингвистике в разных классах, и с тех пор она неуловимо существует где-то рядом, в одном круге знакомых. Нас до сих пор путают: мне часто пишут люди о каких-то ее рабочих делах, а ей, наверняка, о моих.

Она поступила туда, куда не пошла я, работала тем, кем не стала я, выучила тот язык, который я не смогла, и училась в той стране, где я не выдержала и года. Мы с ней никогда не встречались, но я продолжаю издалека следить за тем, как живет она — мой двойник, мое альтер эго, мое ожившее отражение, которое напоминает мне о том, кем бы могла быть и я, если бы после той самой олимпиады продолжила заниматься лингвистикой, а не переключилась на биологию.

Раковая и сенесцентная клетки тоже в чем-то довольно сильно похожи друг на друга. Обе они в некотором роде маргиналы и преследуют свои интересы, не обращая внимания на соседей. Но если я смотрю на своего двойника с завистью и любопытством, как на парад моих упущенных возможностей, то раковая клетка для старой — скорее, зловещая тень, напоминание о том, что будет, если вовремя не остановиться.

**Корни беды** .....

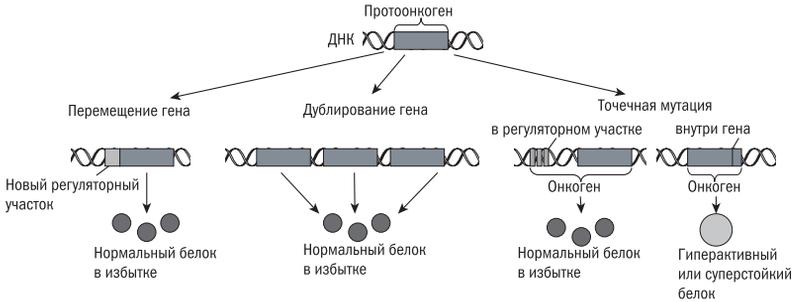
Рак неплохо вписывается в портрет возрастной болезни. В его основе лежит сдвиг равновесия между делением и гибелью клеток: первое начинает доминировать над вторым. Опухолевые клетки делятся, соседние — гибнут, не выдержав конкуренции, и освобождают место в ткани для роста — возникает тот самый замкнутый круг, который усиливает любое возрастное заболевание. И предотвратить его невозможно, потому что размножение клеток и конкуренция — естественные процессы, которые любой здоровой ткани приносят только пользу.

Тем не менее среди других возрастных болезней рак стоит особняком и вызывает особый трепет. И дело даже не в количестве жертв — в рейтингах<sup>70</sup> ВОЗ он не поднимается даже до первой тройки причин смерти в мире. Дело и не в том, что медицина до сих пор не умеет с ним бороться. Несмотря на то что новые “лекарства от рака” раз за разом не оправдывают своих ожиданий, с лечением все обстоит вовсе не так плохо, и в развитых странах прогнозы для пациентов становятся лучше с каждым годом. В Европе, например, за последние три десятилетия смертность от рака груди сократилась<sup>71</sup> в три раза.

На самом деле рак страшит нас тем, что каждый его случай уникален. Опухолевая трансформация начинается с мутаций, которые возникают у каждой клетки независимо. Набор мутаций у одного пациента может не совпадать с набором у другого, и свойства опухолевых клеток получатся разными. Поэтому некоторые исследователи даже отказываются<sup>72</sup> считать рак единой болезнью. И именно поэтому универсального средства до сих пор не найдено, и едва ли стоит надеяться на то, что оно появится.

Набор причин, которые вызывают превращение клетки из порядочного гражданина в отщепенца и бунтаря, тоже у каждого пациента свой. И мутации, унаследованные от родителей, в этом процессе играют не самую важную роль. Они лишь создают в геноме “тонкие места” (протоонкогены), ко-

которые легко ломаются. Но в большинстве случаев — по некоторым<sup>73</sup> подсчетам, около 80% — необходимо, чтобы “поверх” унаследованной мутации возникла новая, которая окончательно сломает ген или существенно изменит последовательность белка, превратив его в онкоген.



Если в конструкции есть тонкое место, совсем не обязательно, что оно сломается. Но если где-то конструкция и треснет, то, скорее всего, именно там

Помочь “доломать” протоонкоген могут внешние факторы — все те, которые я перечисляла, говоря о “старении” ДНК, — ультрафиолетовые лучи, радиация, канцерогены. Или же он может стать жертвой одной из множества ошибок копирования, которые неизбежно возникают при делении клеток. Поэтому опухоли часто возникают на месте хронического воспаления — например, язвы желудка. В ходе воспаления иммунные клетки выделяют активные формы кислорода, которые становятся мутагенами для здоровых клеток. В то же время более слабые клетки гибнут, и выжившим приходится размножаться, даже если они несут в себе онкогены.

Все эти факторы риска — как всегда бывает с возрастными болезнями — с течением времени лишь приумножаются. Клеточное разнообразие в тканях падает, мутантные клоны захватывают власть, матрикс разрушается, а воспаление становится сильнее. Кроме того, сенесцентные клетки подливают масла в огонь, выделяя белки SASP, которые еще сильнее фрагментируют внеклеточный матрикс и стимулируют деле-

ние окружающих клеток, в том числе опухолевых<sup>74</sup>. Поэтому некоторые исследователи возлагают вину<sup>75</sup> за развитие рака на его окружение: дело не в клетках, которые ломаются, а в их соседях, которые позволяют им выжить.

## **Укрощение строптивых .....**

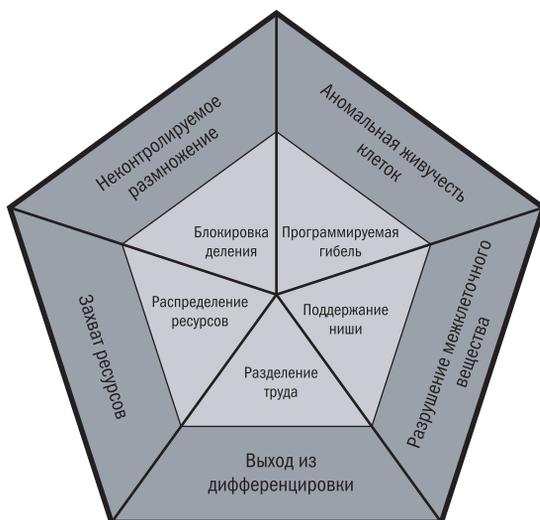
Опухолевая клетка — это мирный горожанин, который внезапно превратился в агрессивного анархиста. При этом она последовательно, один за другим, нарушает<sup>76</sup> пять главных принципов, которых придерживаются клетки в ткани:

1. *Контроль рождаемости.* Чтобы всем хватило ресурсов — еды и места, — клетки не делятся без надобности. Они размножаются только тогда, когда получают сигнал роста. В остальное время их “подпирают” соседние клетки и волокна матрикса и запрещают им делиться. Опухолевые же клетки не реагируют на контактные сигналы. Иногда они даже выделяют факторы роста, на которые сами же охотно и реагируют, продолжая захватывать пространство.
2. *Кодекс чести.* Законопослушный гражданин не только рождается по команде, но и осознанно умирает, как только становится опасен для общества. Как только что-то во внутреннем мире клетки идет не по плану — накапливаются поломки в хромосомах или разрушаются митохондрии, — включается программа самоубийства (чаще всего апоптоза). Но не в опухолевых клетках, они держатся за свою жизнь до конца.
3. *Разделение труда.* Ткань состоит из специализированных клеток, каждой из которых предписан узкий круг обязанностей. Он определяет ее форму и функции, а зачастую еще и неспособность размножаться. При опухолевой трансформации клетки теряют свою специализацию, дедифференцируются и разрывают

контракт с обществом, пренебрегая своими обязанностями и игнорируя запреты. Этим среди прочего злокачественная опухоль отличается от доброкачественной, которая представляет собой просто разрастание специализированной ткани.

4. *Распределение благ.* Порядочные члены общества подстраивают свои запросы под количество ресурсов: не делятся без необходимости и не едят больше положенного. Когда пищи (в первую очередь глюкозы) много, они могут позволить себе гликолиз (быстрое и малоэффективное расщепление), но в голодное время честно затягивают пояса и буквально дышат глубже, переходя на кислородное дыхание в митохондриях, — долгий и опасный, но более эффективный процесс. Но бунтарям затягивать пояса ни к чему, поэтому опухолевые клетки переходят<sup>77</sup> на быстрый и малоэффективный гликолиз (это называют эффектом Варбурга) и создают так называемую ловушку<sup>78</sup>: бездонную яму, в которую утекает глюкоза, оставляя ни в чем не повинных соседей голодными.
5. *Общественные пространства.* Большинство клеток в организме соблюдают график уборки прилегающей территории — межклеточного матрикса. При необходимости они поглощают старые молекулы и производят новые. Для клеток опухоли же внеклеточное вещество — главный барьер на пути к расселению и захвату новых территорий, поэтому они всеми способами пытаются его расщепить (и сенесцентные клетки им в этом помогают).

Давайте теперь представим, что порядочный гражданин вовремя остановился на пути превращения в анархиста. Он уже было пересек границы дозволенного, но внял голосу совести в последний момент. И получилось нечто среднее: клетка отказывается умирать по сигналу, манкирует своими обязанностями и разрушает межклеточное вещество, но совесть



Сколько заветов в клеточном обществе – столько и способов их нарушить.  
По Aktipis et al., 2015

мешает ей размножиться и захватить ткань целиком. В этом портрете несложно узнать нашего старого (во всех смыслах) знакомого — сенесцентную клетку. Именно поэтому — хоть старые клетки и не во всем<sup>79</sup> похожи на опухолевые — старость можно считать<sup>80</sup> результатом действия клеточной “совести”, то есть защитой от рака.

### **Бороться или сдаваться .....**

Несмотря на то что рак — универсальное свойство многоклеточных организмов и встречается почти у всех известных групп за редкими исключениями (у которых, возможно, его еще просто не нашли), не все животные подвержены ему в равной степени. Иначе как объяснить тот факт, что одни звери стареют в возрасте 80 недель, а другие — в 80 лет, но частота заболеваемости раком у них одинакова?

Впервые на эту несправедливость обратила внимание<sup>81</sup> в 1975 году группа британских ученых под руководством Ричарда Пето. Исследователи изучали развитие опухолей у мыши под действием бензопирена — канцерогена, который образуется, например, при горении смол в табаке. И с удивлением обнаружили, что сила канцерогенного эффекта не зависит от возраста. Это навело их на мысль, что старение не вызывает рак само по себе (как считалось в то время), а оба они независимо происходят из одной общей причины — накопления мутаций.

Однако в этой логике есть уязвимое место. Если предположить, что каждая клетка накапливает онкогенные мутации с определенной частотой, то чем больше клеток в организме, тем выше должен быть риск развития рака. И в отдельных случаях<sup>82</sup> это даже правда: например, у людей с длинными ногами чаще встречаются онкологические заболевания (кроме рака легких), чем у коротышек. А у собак крупных пород в 200 раз чаще развивается остеосаркома (рак костей), чем у их мелких сородичей.

Но как только мы выходим за границы биологического вида, эта логика терпит крах. Например, подсчеты показывают, что от онкологических заболеваний умирает примерно 20% собак, 25% людей и 18% белух. Но при этом количество клеток в организме кита в 1000 раз больше, чем у человека, и, если бы рак у них развивался в 1000 раз чаще, они просто не доживали бы до репродуктивного периода. Этот парадокс — отсутствие связи между размерами тела, продолжительностью жизни и частотой заболевания — называют парадоксом Пето.

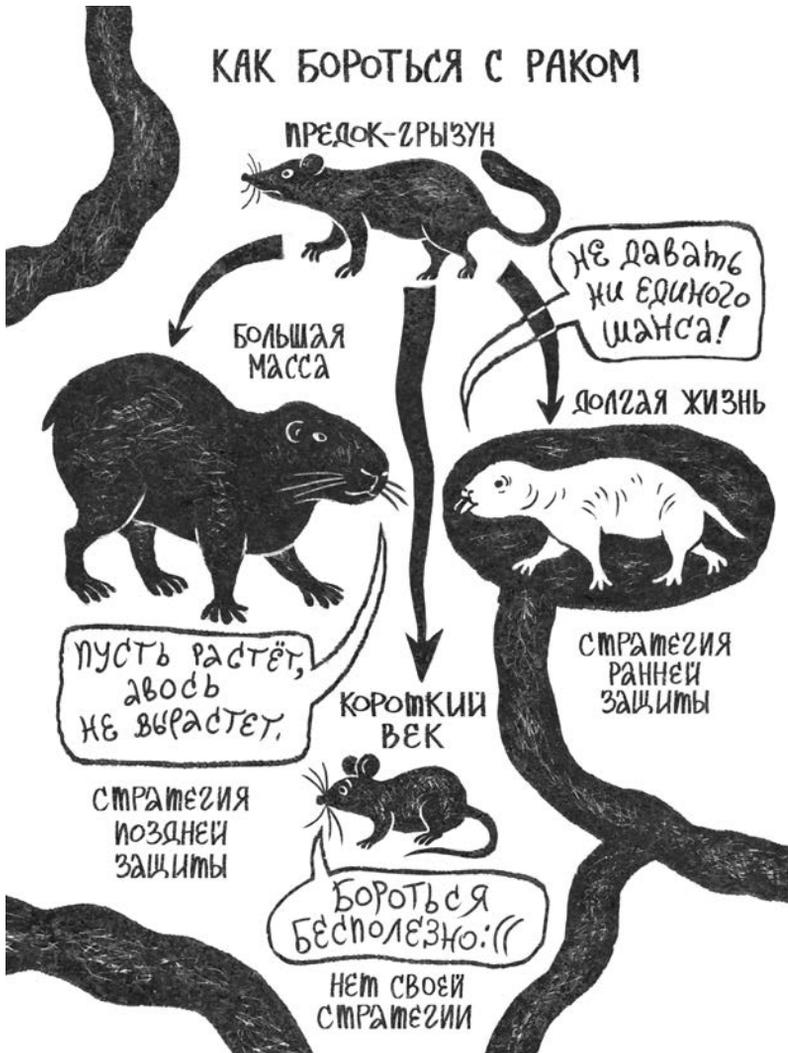
Группа Пето предлагала объяснять этот феномен тем, что у каждого вида животных мутации возникают с разной скоростью. У видов-долгожителей, например китов, эта скорость невелика, поэтому они стареют медленно и медленно же заболевают раком. Получилась конструкция, напоминающая уже знакомую нам теорию скорости жизни: чем быстрее организм мутирует, тем короче живет.

Но, подобно теории скорости жизни, эти представления не вполне соответствуют реальности. Пето и коллеги были правы лишь отчасти: у долгоживущих организмов действительно сильнее защита от стресса и, следовательно, от мутаций. Однако дело не только в этом, а еще и в том, как организм защищается от клеток-мутантов. Иными словами, разные животные придерживаются разных стратегий противоопухолевой защиты.

Русские геронтологи из Рочестера, Андрей Селуанов и Вера Горбунова, выделили у млекопитающих три такие стратегии<sup>83</sup>, которые зависят от продолжительности жизни и размера каждого конкретного вида. Если речь идет о маленьком существе весом до 5 килограммов, то шансов справиться с раком у него немного, потому что даже маленькой опухоли достаточно, чтобы нарушить работу какого-нибудь из жизненно важных органов. И если при этом существо не имеет шансов прожить долго — например, мышь, которую неизбежно съедят хищники в первые годы жизни, — то ему нет нужды тратить силы на борьбу с опухолью. Гораздо выгоднее сдаться, но успеть размножиться за короткое время своего существования. Это первая стратегия для маленьких короткоживущих зверей — непротивление раку.

Совершенно по-другому складывается жизнь тех мелких млекопитающих, которые по какой-то причине избежали давления со стороны хищников и поэтому живут дольше, чем “положено” для их размера. Это некоторые белки, летучие мыши, слепыш и, конечно, голый землекоп. Поскольку для них даже небольшая опухоль может стать смертельной, они обзавелись необычайно громким “голосом совести”, то есть механизмами ранней защиты. Иными словами, стратегия сводится к тому, чтобы остановить размножение подозрительных клеток на начальных этапах, не давая им шансов проверить, выростут они в опухоль или нет.

Крупные же млекопитающие, начиная с бобров и заканчивая слонами и китами, следуют третьим путем. Поскольку их организму регулярно требуется починка, ограничивать



Стратегия выживания зависит не только от размера, но и от того, как долго зверь планирует выживать. По Seluanov et al., 2018

деление клеток на ранних стадиях им неудобно. Да и опухоль необязательно грозит им смертью, особенно если она небольшая и не в жизненно важном месте. Поэтому крупные звери делают ставки на поздние механизмы защиты: они позволяют клеткам попробовать себя в качестве анархиста, но на короткий срок, — а там, как говорил Ходжа Насреддин, или шах сдохнет, или ишак. Под тяжестью мутационного груза многие бунтари гибнут, не дорастая до полноценной опухоли. С другими справляется иммунная система. И только с теми, кто не угомонился на первых стадиях развития, начинают бороться поздние механизмы защиты — ограничение деления и потеря теломер.

Разделение стратегий противоопухолевой защиты на три типа — сдаваться, стрелять на опережение или добить выживших — на самом деле довольно условно. В организме каждого животного все они реализуются одновременно, просто одна из них, как правило, доминирует. И способы борьбы с раком в рамках каждой стратегии тоже бывают разными, потому что возникают независимо в каждой группе долгожителей. Человек, несомненно, относится к третьей группе, наше место среди бобров, слонов и капибар. Наши клетки используют и ранние, и поздние механизмы защиты, о которых мы поговорим ниже, но первые удаются нам гораздо хуже вторых. И если мы однажды и сможем позаимствовать что-то у голых землекопов, то это будет именно способ остановить развитие рака в зародыше, дополнительный голос клеточной “совести”.

## **Упреждающий удар .....**

Механизмы ранней защиты действуют на этапе деления клетки и работают как замки, которые нужно взломать, чтобы деление все же произошло. Роль этих замков, голоса клеточной “совести”, исполняют белки-супрессоры опухолей. Главный из них — p53. Он работает посредником между сигналами

тревоги, которые посылают разные части клетки, и мерами по наведению порядка.

В предыдущей главе я уже упоминала стресс-индуцированное старение — превращение клетки в сенесцентную под действием сильного стресса. Работает это так: под действием стрессовых факторов белок p53 становится активным. Его работу запускают, например, белки репарации ДНК, когда обнаруживают поврежденные участки нити. Кроме того, он реагирует на окислительный стресс, нехватку шаперонов (если их мало, значит, все они заняты пересборкой поврежденных белков), укорочение теломера и даже раскручивание ДНК (которое, как и дедифференцировка, частый спутник злокачественных опухолей).

Когда p53 активен, он работает фактором транскрипции, то есть определяет, с каких генов будет считываться информация, а с каких — нет. В первую очередь он запускает работу гена p21, еще одного белка-супрессора опухоли. А p21, тоже фактор транскрипции, уже тормозит работу генов, ответственных за деление. Этот процесс — он называется остановкой клеточного цикла — самый мягкий способ реакции на стресс. Когда повреждения клетки незначительны, то сигналы тревоги постепенно затихают и клетка способна продолжить деление.

Если же стресс продолжается, то “просыпается” еще один белок-супрессор — p16. Он мешает<sup>84</sup> работе белков, запускающих деление клетки, и под его действием остановка клеточного цикла становится необратимой. Именно поэтому его используют как маркер сенесцентных клеток: если p16 вступил в игру, то обратной дороги нет. Наконец, p16 активирует последний белок-супрессор — Rb, который занимается переупаковкой ДНК в ядре. После того как он наводит порядок в ядре, потенциальные онкогены оказываются убраны “поглубже”, то есть свернуты поплотнее, и больше себя не проявляют. Зато в открытом доступе оказываются гены SASP. Так клетка становится сенесцентной.

В тех случаях, когда же стресс оказывается очень сильным, то клетка может погибнуть, не успев состариться. Для этого

p53 запускает<sup>85</sup> работу проапоптотических генов. Баланс сил “добра” и “зла”, который обычно удерживает клетку на грани жизни и смерти, сдвигается в сторону зла, и клетка гибнет.

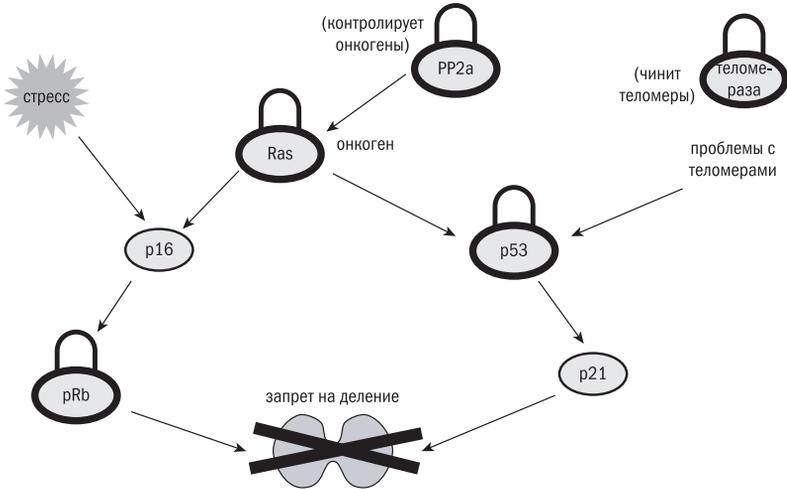
Что именно случится с клеткой под действием какого конкретного стресса — остановка цикла, старение или смерть, — предсказать сложно. Каждый сигнал тревоги заканчивается навешиванием на молекулу p53 какой-нибудь химической группы, изменяющей ее активность. И сила стресса, вероятно, измеряется в количестве и качестве<sup>86</sup> модифицированных молекул p53. Возможно также, что разные типы клеток по-разному реагируют на стресс: например, лимфоциты изначально настроены на апоптоз (суровые нравы в рядах иммунитета часто предписывают всем “неудачникам”, “лишним” и “промахнувшимся” умереть), а клетки кожи с большей вероятностью состарятся.

Но бывает и такое, что клеточная “совесть” не успевает отреагировать вовремя, и в клетке возникает роковая мутация. Она превращает протоонкоген — ген, который кодирует полезный белок, например стимулирующий деление, — в онкоген, то есть чересчур активный ген, который может привести к опухолевой трансформации. На этом этапе у клетки есть еще один шанс<sup>87</sup> опомниться — онкоген-индуцированное старение. Повышенная активность многих протоонкогенов (таких, например, как RAS или E2F) активирует p16 — и потенциальный бунтарь превращается в немощного старика. Два возможных пути старения — через p53 (стресс-индуцированное) или через Rb (онкоген-индуцированное) — становятся ответом на разные стимулы, но заканчиваются одинаково.

Таким образом, на пути опухолевой трансформации клетки стоит несколько баррикад. Чем больше белков-супрессоров опухоли, тем надежнее барьер. У мышей, как я уже говорила выше, защита от рака слабая. Она состоит всего из двух слоев: чтобы клетка стала раковой, необходимо “сломать” ген p53 или ген Rb, а также “улучшить” протоонкоген Ras.

У человека (как и у бобра) этих слоев целых пять: в опухоли должны быть сломаны одновременно p53, Rb и еще PP2a —

фермент, инактивирующий многие протоонкогенные белки, а получить излишнюю активность должны Ras и теломераза (фермент, о котором речь пойдет дальше).



Чтобы обойти блок на размножение, потенциальной опухолевой клетке необходимо вскрыть пять замков: гены 1, 4, 5 нужно сломать, а гены 2 и 3, наоборот, включить

У других долгожителей есть свои рецепты идеальной баррикады. Слон, например, раздобыл себе целых 19 дополнительных копий гена p53. Эти копии неполноценные и содержат разные мутации, поэтому кодируемые ими белки не могут сами по себе вызвать старение или смерть, зато, вероятно, они стабилизируют “настоящий” p53 и каким-то образом мешают другим белками его заблокировать.

У голого землекопа, чьему успеху давно завидуют онкологи и геронтологи, баррикад четыре. Клеткам необходимо сломать два белка-супрессора опухолей — p16 и p27, — но при этом нельзя трогать p53 или Rb, их потеря немедленно приводит к апоптозу. Кроме того, клетки землекопов окружены необыкновенно длинными нитями гиалуроновой кислоты (в пять раз длиннее<sup>88</sup>, чем у мыши), которые блокируют деление на самых ранних этапах. Поэтому, чтобы опухоль

все-таки выросла, ей необходимо либо сломать белок, который строит гиалуроновые нити, либо усилить активность белка, который их расщепляет, либо выключить пути передачи сигнала от гиалуроновой кислоты внутрь клетки (а их два, независимых друг от друга). Таким образом, чтобы пробить эту противоопухолевую защиту, нужно не менее четырех точечных попаданий. Неудивительно, что все те немногие случаи рака у голых землекопов, о которых мы знаем, произошли в лабораториях, где животные попадают в непривычно теплую и светлую среду, а значит, подвержены повышенному стрессу.

### **Выстрел вдогонку .....**

А вот по части поздней защиты землекопу, наоборот, было бы чему поучиться у человека. Здесь наши клетки застрахованы лучше, чем у мелких млекопитающих. И для этого у нас работает система укорачивающихся теломер.

О теломерах в контексте старения заговорили<sup>89</sup> после 1973 года, когда российский молекулярный биолог Алексей Оловников выдвинул теорию маргинотомии (дословно “отсечения концов”). Он предположил, что предел Хейфлика (остановка клеточного цикла после 50 делений) объясняется тем, что концевые участки хромосом — теломеры — исчезают, при этом “обнажая” следующие за ними жизненно важные гены. И когда те повреждаются, клетка гибнет. Он же и предложил считать этот процесс причиной старения, положив начало теломерной теории старения.

Позже, правда, сам Оловников отошел от своих представлений, предпочтя им новый вариант<sup>90</sup>: старение как укорочение небольших молекул ДНК, отдельных от хромосом. Ответственными за старение в его новой теории стали гормональные колебания, вызванные изменениями гравитации под влиянием Луны, а воспринимает организм эти изменения, по мнению Оловникова, с помощью специальной луно-



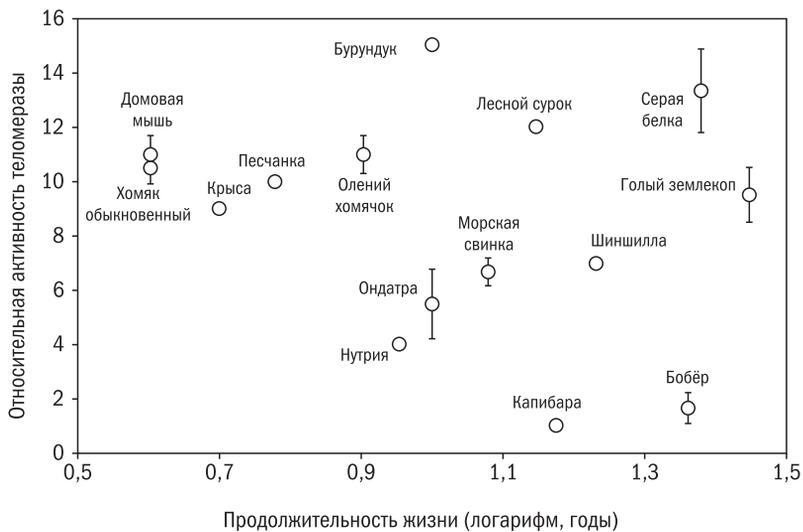
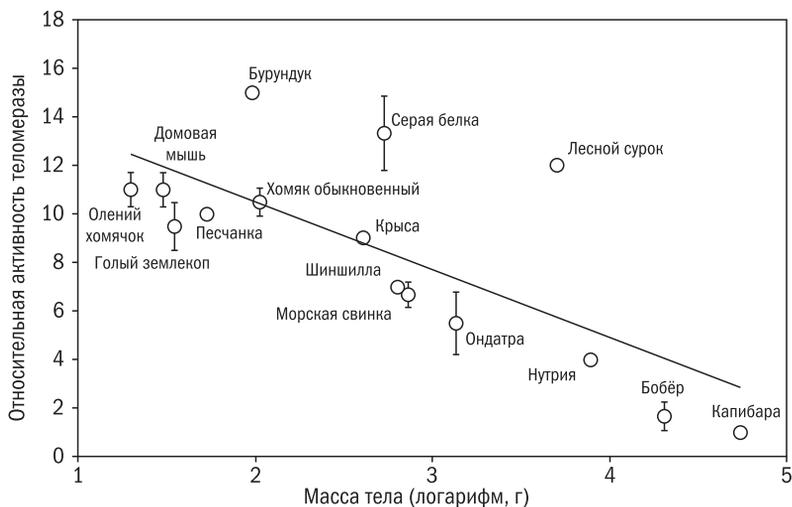
Но в некоторых случаях укорочение теломер невозможно: если бы хромосомы только и делали, что укорачивались, то каждому следующему поколению животных доставались бы все более короткие теломеры. Оловников предположил, что в половых клетках должен работать фермент, способный копировать ДНК без потери теломер. Десять с лишним лет спустя Элизабет Блэкберн и Кэрол Грайдер обнаружили, что такой фермент действительно существует, и назвали его теломеразой. Правда, работает она по-другому: она не копирует всю хромосому целиком, а занимается только восстановлением концов. Это сделать несложно, поскольку все теломеры состоят из “шестибуквенной” последовательности ТТАГГТ, повторенной более тысячи раз. Теломераза приносит “с собой” нить РНК — шаблон, по которому она может восстановить нужную последовательность. Она “прикладывает” шаблон к концу ДНК и достраивает одну из цепей, а вторую восполняет уже обычная клеточная полимераза. И теоретически ничто не мешает клетке, в которой работает теломераза, жить вечно.

Тем не менее в большинстве наших клеток спасительный механизм восстановления хромосом выключен. Теломеразу постоянно производят лишь половые клетки и, в меньшем количестве, стволовые. Остальные же никак не могут сохранить свои теломеры целыми. Это и спасает их от превращения в опухоль. Представим себе клетку, в которой мутировал какой-нибудь протоонкоген. Она начинает размножаться и постепенно лишается теломер. Обычно на конце хромосом теломерная ДНК образует петлю, с которой связано множество белков. По мере укорочения теломер петля становится короче, белкам не хватает на ней места и они выходят из ядра в цитоплазму клетки, где активируют р53. Кроме того, как только белки перестают защищать конец хромосомы, его распознает<sup>91</sup> система репарации ДНК, принимает его за двуниевый разрыв посередине хромосомы и начинает бить тревогу, опять же стимулируя работу р53 — начинается репликативное старение, и клетка перестает размножаться, как бы активен ни был онкоген внутри нее.

Все три типа старения — стресс-индуцированное, онкоген-индуцированное и репликативное — сходятся к одним и тем же сигнальным клеточным путям, поэтому итог оказывается неизменным вне зависимости от причины. Более того, эти три механизма тесно переплетены друг с другом: высокая концентрация активных форм кислорода не только вызывает повреждения в ДНК, запуская p53 (стресс-индуцированный путь), но еще и активирует p16 (онкоген-индуцированный путь). В то же время окислительный стресс бьет по теломерам, повреждая их дополнительно. А мутации в остальных частях генома активируют систему репарации, которая добирается и до концов ДНК, невзирая на белковую защиту.

Вероятно, поэтому у сенесцентной клетки укорачиваются теломеры вне зависимости от того, как она постарела. И именно поэтому теломеры можно считать показателем старения человека, не разбираясь в том, почему оно произошло. Например, в своих поздних работах Элизабет Блэкберн подсчитала, что жертвы домашнего насилия несут<sup>92</sup> укороченные теломеры, а осознанная медитация, напротив, их удлиняет<sup>93</sup>. И в этом нет ничего удивительного: коль скоро психологический стресс зачастую связан с воспалением, а воспаление вызывает в клетках окислительный стресс, можно представить себе, что насилие влияет на длину теломер. Другое дело, что, поскольку никакого официального описания “осознанной медитации” не существует, не вполне ясно, насколько этим данным можно верить.

Тем не менее сегодня теломерная теория старения кажется чрезмерным упрощением. Не до конца понятно, само ли по себе укорочение теломер вызывает старение, или оно лишь отражает действие других факторов. А чересчур длинные теломеры не всегда благоприятны для клетки — они увеличивают<sup>94</sup> риск как опухолевой трансформации, так и преждевременной гибели. И далеко не все долгожители могут похвастаться длинными теломерами: с продолжительностью жизни у разных видов животных коррелирует<sup>95</sup> не сама по себе длина теломер, а скорость их сокращения.



Активность теломеразы зависит от размера (стратегии), а с продолжительностью жизни никак не связана. По крайней мере, у грызунов. По Tian et al., 2018

К тому же не все животные выключают теломеразу в своих клетках. Это отличительная особенность<sup>96</sup> “стратегии больших животных”, которой человек придерживается наряду с другими крупными млекопитающими. У мелких зверей, например у той же мыши, теломераза активна в течение практически всей жизни, и клетки делятся быстро и без потерь. У некрупных долгожителей вроде землекопа теломераза тоже работает, но клетки размножаются реже — им мешает гиалуроновая кислота снаружи и клеточная “совесть” внутри (в лице p53 и других белков-супрессоров). Поэтому никакой связи между вечной жизнью и работой теломеразы нет<sup>97</sup>: что у мыши, что у землекопа она активна в одинаковой степени, а продолжительность жизни различается в десятков раз.

С учетом всех этих “но” было бы странно рассчитывать на теломеразу как на панацею или эликсир молодости. Возможно, она вообще не является необходимым условием существования организма. Во всяком случае, мыши с выключенной теломеразой способны<sup>98</sup> жить и размножаться в течение нескольких поколений.

Тем не менее можно представить себе, что удлинение теломер могло бы продлить жизнь если не целого организма, то отдельных его клеток. Известно, например, что если ввести дополнительный ген теломеразы в клетки, где собственный ген выключен, то клетка<sup>99</sup> или целая мышь<sup>100</sup> начинают жить дольше. Даже обычные мыши, у которых теломераза, казалось бы, и без того активна, живут<sup>101</sup> на 24% дольше, если добавить им еще одну копию ее гена. А мыши с искусственно удлинненными<sup>102</sup> в полтора — два раза теломерами не только живут дольше обычных мышей, но и реже болеют раком.

Людам ген теломеразы пока никто не вводил — за одним исключением. В 2015 году американка Элизабет Перриш показательно сделала себе инъекцию обезвреженного вируса, который “заражает” клетки теломеразой. О своем состоянии здоровья она с тех пор ничего не сообщает, а вот о те-

ломерах пишет, что на момент инъекции они были длиной в 6700 нуклеотидов, через год после — уже 7330, и через два года — 8120. Перриш называет это омоложением на 20 лет. Но учитывая, что предел, после которого клетка становится сенесцентной, лежит в районе 2000 нуклеотидов<sup>103</sup>, средняя длина у человека — 7000, а стандартная погрешность измерений — около 700, сложно назвать эти результаты революционными. Все данные, которые приводит Перриш, попадают в пределы нормы, а о том, что именно вызвало изменение длины ее теломер (и вызвало ли), остается только гадать.

Можно подойти к проблеме и с другого конца: не добавлять в клетку лишних генов (в конце концов, это может быть небезопасно), а подействовать на клетку веществом, которое активировало бы работу теломеразы. Сегодня мы знаем одно такое вещество — циклоастрогенол, или ТА-65, выделенное из корней астрагала перепончатого. Под его действием теломераза начинает работать активнее, и в клетках ее становится больше. Продлить время жизни с помощью ТА-65 пока не удалось<sup>104</sup>, по крайней мере мышам, но здоровье тех, кого кормили этим веществом, стало лучше. На людях ТА-65 уже неоднократно проверяли, и результат оказался схожим: в отдельных клинических испытаниях ТА-65 снизил<sup>105</sup> проявления сердечно-сосудистых заболеваний и помог приостановить<sup>106</sup> возрастную потерю зрения, но о продлении жизни речь пока не идет.

А вот попытки проверить, растут ли под действием ТА-65 теломеры, закончились неоднозначно<sup>107</sup>: исследователи заявляют, что теломеры в опытной группе длиннее, чем в контроле, но разброс значений настолько велик, что едва ли можно однозначно говорить об успехе. Хорошей новостью здесь можно считать тот факт, что ни в одном из исследований у участников не развивались опухоли, то есть препарат можно считать безвредным, во всяком случае в небольших дозах, и продолжать его тестировать.

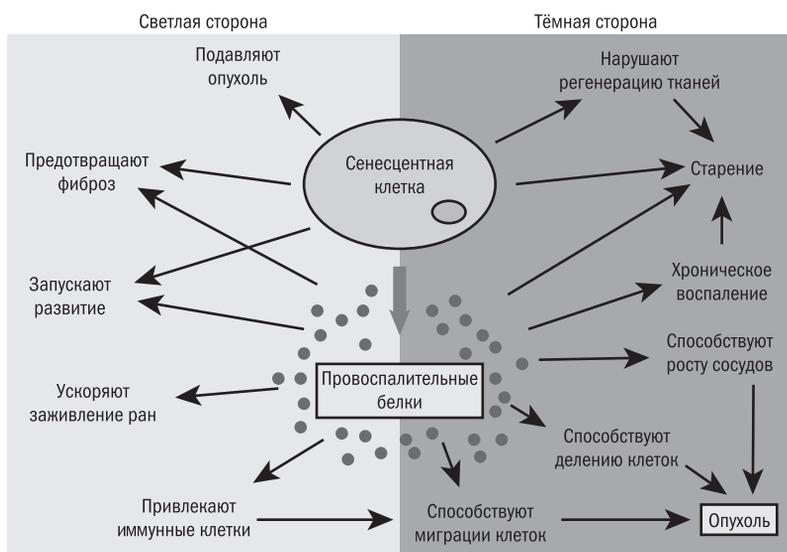
**Враг или друг .....**

Давайте теперь попробуем разобраться, в каких отношениях на самом деле находятся старение и рак. С одной стороны, рак вызывает<sup>108</sup> старение, устраивая клеткам стресс: выделяет токсины, отбирает у них еду, разрушает межклеточное вещество. Старость, в свою очередь, вызывает рак: сенесцентные клетки выделяют SASP и ослабляют защиту организма. Возникает замкнутый круг, как и во многих других возрастных болезнях. С другой стороны, в отличие от прочих болезней, старость служит не только стимулом для развития рака, но и защитой от него: именно для этого подозрительные клетки превращаются в сенесцентные на ранних стадиях под действием стресса или онкогенов или на поздних — через укорочение теломер.

Но если старение защищает от рака, то он не может быть возрастным заболеванием, одно исключает другое. И действительно, распространенность злокачественных опухолей падает после какого-то возрастного порога. Так, среди итальянских стариков 36% страдают онкологическими заболеваниями<sup>109</sup> в возрасте от 75 до 90 лет, но только 16% — в возрасте от 100 до 106 лет. Объяснений этому факту можно придумать множество. Например, такое: чем старше человек, тем хуже диагностика — потому что организм и так напичкан болезнями или потому что люди не заинтересованы в болезненных процедурах для подтверждения диагноза. А может быть, случаев рака становится меньше, потому что в организме заканчивается почва для его развития: меньше стволовых клеток, хуже растут сосуды (в том числе из-за атеросклероза), ниже концентрации гормонов, стимулирующих деление клеток, зато сильнее воспаление и аутоиммунная агрессия лимфоцитов.

Но можно представить и другую картину: что все, кто мог пострадать от рака, уже погибли к 100 годам, а в живых остались только самые стойкие. Этот эффект отмечает<sup>110</sup> и Клаудио Франчески: среди итальянских долгожите-

лей частота заболеваний раком и смертность от него ниже, чем в среднем по популяции, и кривая встречаемости рака с возрастом напоминает кривую смертности с характерным плато в конце. Кроме того, многие из долгожителей, по данным Франчески, когда-то уже болели раком, но смогли с ним справиться. И, учитывая, что в то время онкологическая медицина в Италии была развита хуже, чем сейчас, можно предположить, что их организм обладает какими-то особыми свойствами.



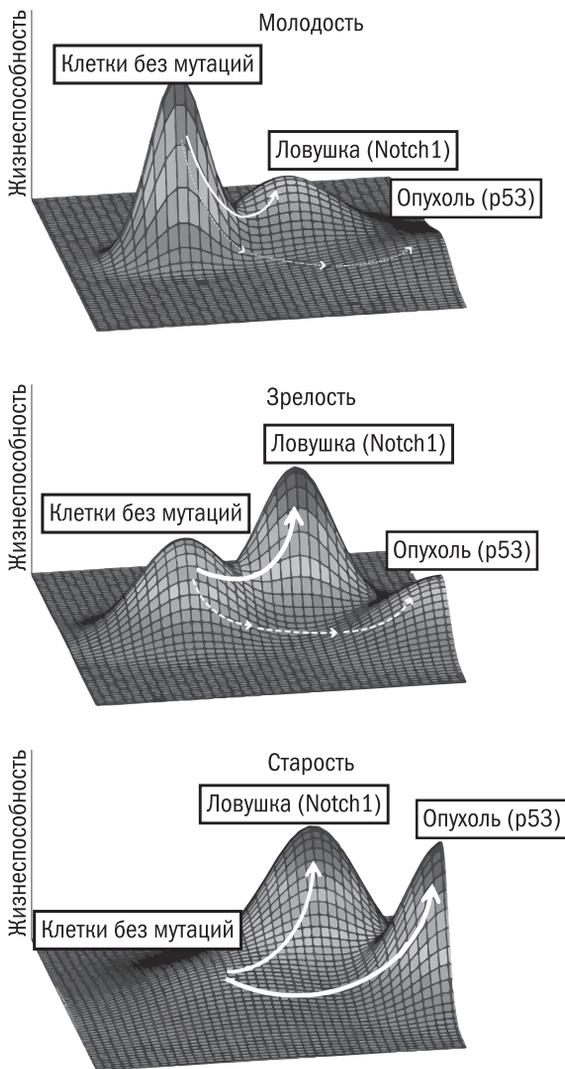
Старые клетки как двойные агенты: работают на стороне рака и в то же время против него.  
По Lecot et al., 2016

Так или иначе, защита от рака работает. Это хорошо видно на примере ускоренного старения. Например, у людей с синдромом Дауна опухоли образуются реже<sup>11</sup>, чем в среднем у их сверстников. У мышей<sup>12</sup>, которые служат моделью детской прогерии, опухоли возникают, но не расселяются по организму. А клетки людей, больных прогерией, вообще не уда-

ется<sup>113</sup> превратить в раковые в лабораторных условиях, какие онкогены в них ни запускай. Между старением и раком организм выбирает меньшее из двух зол, то, которое позволит ему дольше прожить в сложившихся условиях.

Лучше всего этот принцип иллюстрирует история<sup>114</sup> с накоплением мутаций. Несколько исследователей независимо друг от друга заметили, что с возрастом в тканях начинают преобладать “хитрые мутации” — такие, которые не превращают клетку в опухоль, но делают ее жизнь немного проще. Например, мутация, которая разрушает ген *Notch1*, позволяет клеткам пищевода не дифференцироваться (то есть не работать), а, следовательно, лучше размножаться. Соседям “хитрых” мутантов места для размножения не достается, и у них нет другого пути, кроме как дифференцироваться и работать за двоих. Это простой пример клеточной конкуренции, когда более “наглые” клетки фактически паразитируют на своих порядочных коллегах. В то же время для ткани в целом наглость оказывается вторым счастьем. Клетки с мутацией в *Notch1* получают преимущество, захватывают ресурс и лишаются стимула эволюционировать дальше. Одержав промежуточную победу, они “успокаиваются” и не ищут новых высот. Вероятно, именно поэтому в них не появляются новые онкогенные мутации, например, в гене p53.

Таким образом, некоторые мутации для клеток оказываются ловушкой, дают им промежуточное превосходство и мешают двигаться вперед. Несмотря на то что сами по себе эти мутанты для тканей скорее вредны, чем полезны, в длительной перспективе это оказывается выигрышной стратегией. Другие механизмы клеточного старения — например, укорочение теломер — можно тоже представить себе в виде ловушки: попав в нее, клетка не приносит никому пользы, но и вреда от нее меньше, чем могло бы быть, останься она на плаву и превратись потом в беспощадного анархиста. И эта стратегия позволяет организму продержаться до тех пор, пока большинство клеток в ткани не окажутся в ловушке, а оставшиеся не поднимут бунт.



Старость как ловушка. Из Higa & DeGregori, 2019

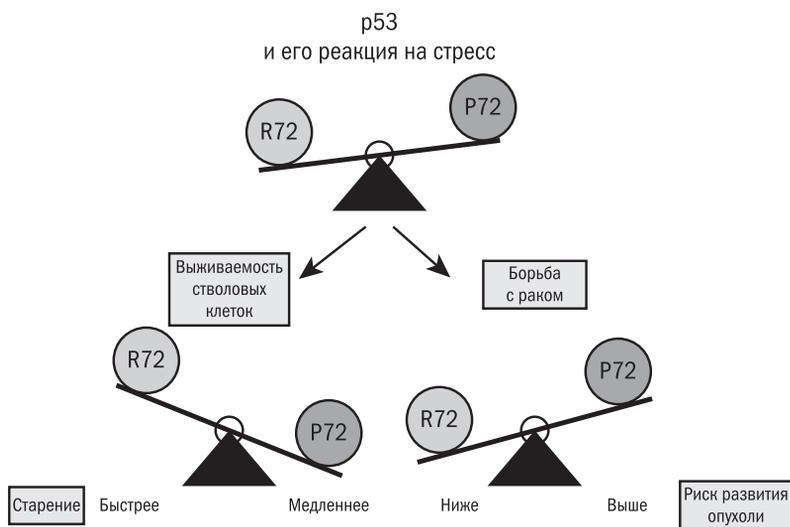
На первый взгляд может показаться, что рак и старость воюют на одной стороне — против долгой жизни человека. На деле же они конкурируют друг с другом, тем самым изрядно усложняя нам задачу. Победив рак, мы столкнемся лицом к лицу с проблемой сенесцентных клеток. Избавившись от старения, мы останемся наедине с нерешенной проблемой рака.

Каждый человек на самом деле уже находится на той или другой стороне этих весов. Дело в том, что у нас встречается два варианта белка p53, которые различаются всего лишь одной аминокислотой, 72-й по счету. Вариант R72 работает лучше: более прочно связывается со своими мишенями и, следовательно, эффективнее запускает в клетках старение и апоптоз. Вариант P72 действует слабее, а его носители, по некоторым данным<sup>115</sup>, чаще страдают от опухолей. Зато среди долгожителей в разных популяциях<sup>116</sup> (хотя и не во всех<sup>117</sup>) людей с P72 оказывается больше, чем с R72.

Оба варианта чем-то выгодны. С одной стороны, можно иметь активный белок p53 и не страдать от онкологических болезней. Но тогда суровый охранник-p53 будет останавливать деление во всех клетках, которые покажутся ему сколько-то подозрительными, и к старости в организме останется меньше клеток, способных делиться и обновлять ткани, и жизнь окажется короче. С другой стороны, можно иметь более толерантную версию p53 и повышенный риск рака. Но если человек как-то со своей опухолью справляется, то жизнь его оказывается дольше, потому что сенесцентных клеток накапливается меньше. Как говорилось в пьесе Леонида Филатова, “но какие выживают — те до старости живут”. А вот заполучить одновременно и долгую жизнь, и низкий риск развития рака, кажется, невозможно. Придется выбирать.

## **Старикам здесь не место .....**

Коль скоро старение клеток в борьбе с раком неизбежно, есть только один способ противостоять им одновременно — уби-



У каждого варианта p53 есть свои плюсы и минусы. Из Zhao et al., 2018

вать сенесцентные клетки, которые представляют собой ту-пиковую ветвь клеточного развития. От них не приходится ждать, что они “исправятся” или вернуться к прежней жизни. А вот проблем доставляют немало: выделяют провоспалительные белки, разрушают матрикс и заражают старостью соседей.

Первый механизм избирательного отстрела старых клеток придумал<sup>118</sup> геронтолог Джеймс Киркленд. Вместе с коллегами он создал трансгенных мышей INK-АТТАС. Во всех сенесцентных клетках активна область ДНК под названием INK. Киркленд встроил после нее ген АТТАС, который кодирует одну из каспаз — белков, запускающих апоптоз. Таким образом, все сенесцентные клетки в такой трансгенной мыши производили эту каспазу. А запустить ее работу можно было с помощью специального препарата — АР20187, — тогда клетка умирала посредством апоптоза.

Так у Киркленда с коллегами получился первый сенолитик — лекарство, которое уничтожает только старые клетки. Модельные мыши INK-АТТАС под действием сенолитика про-

жили<sup>119</sup> в среднем на треть больше контрольных животных. Для достижения этого эффекта оказалось достаточно уничтожить лишь треть сенесцентных клеток в их тканях. Позже оказалось, что сенолитик помогает мышам справиться с нарушениями<sup>120</sup> обмена веществ при ожирении и возрастной атрофией<sup>121</sup> межпозвоночных дисков, то есть борется с возрастными болезнями.

Вдохновившись этими результатами, ученые начали искать природные сенолитики, которые действовали бы не только на модельных трансгенных животных, но и на обычных, и в перспективе — на человека. Группа Киркленда предложила<sup>122</sup> искать их среди противоопухолевых лекарств. Коль скоро сенесцентные клетки — это “недоделанные” раковые, то они должны поддаваться действию тех же препаратов, но в меньшей концентрации. И Киркленд оказался прав: подавляющее большинство известных на настоящий момент сенолитиков — это противоопухолевые лекарства, только применяются они в небольших дозировках.

Первыми найденными сенолитиками стали вещества дазатиниб и кверцетин. Дазатиниб блокирует пути передачи сигнала, которые способствуют выживанию опухоли, и хорошо себя показал против сенесцентных клеток жировой ткани. Кверцетин, вещество растительного происхождения, блокирует другие сигнальные пути и лучше справляется со старыми клетками в красном костном мозге и стенке сосудов. Вместе они воспроизводят эффекты модели INK-АТТАС, спасая<sup>123</sup> мышей от фиброза легких, ожирения печени, остеопороза и последствий облучения.

У дазатиниба и кверцетина немало недостатков. Они работают не во всех<sup>124</sup> экспериментах и вызывают<sup>125</sup> побочные эффекты: нарушение кроветворения, задержку жидкости в организме и изменение сердечного ритма. Тем не менее они стали первыми сенолитиками, которые вышли на стадию клинических испытаний на людях. Их действие проверили<sup>126</sup> у пожилых людей с фиброзом легких — стратегия, с которой мы уже встречались: сначала опробовать препарат

против возрастной болезни, а потом постепенно двигаться к отдалению старости в целом. За три недели, что длилось лечение, состояние легких не изменилось, зато улучшилось общее самочувствие пациентов, они стали быстрее и дольше ходить, что можно считать признаком успеха.

Вторым сенолитиком, который вышел на клинические испытания, стал препарат UBX0101. Он связывается с белком, который блокирует р53 в сенесцентных и опухолевых клетках, и тем самым провоцирует апоптоз. Правда, по некоторым данным<sup>127</sup>, он может действовать и на другие типы клеток, вызывая побочные эффекты. Но в испытаниях на людях никаких серьезных побочных эффектов не возникло. Пациентов лечили<sup>128</sup> от остеоартрита колена. Как и в случае с дазатинибом и кверцетином, состояние органов осталось неизменным, но пациенты, судя по опросам, чувствовали себя лучше, а концентрация нескольких веществ из SASP в крови снизилась (правда, еще нескольких, напротив, возросла).

Список вооружений против сенесцентных клеток продолжает пополняться. Исследователи в разных лабораториях ищут более безопасные или более специфичные для старых клеток вещества. Среди них другие<sup>129</sup> противоопухолевые препараты, например навитоклак<sup>130</sup>, антибиотики<sup>131</sup> эритромицинового ряда (пока проверены только на клеточных культурах), аналоги<sup>132</sup> куркумина и подающий большие надежды фисетин<sup>133</sup> — производное кверцетина, которое можно найти в яблоках, огурцах и клубнике и которое не вызывает побочных эффектов у мышей даже в высоких дозах. Результаты проверки всех этих веществ мы, вероятно, увидим в ближайшие годы.

Тем не менее, говоря о сенолитиках, важно помнить, что сенесцентные клетки — не абсолютное зло. Они необходимы для перестройки тканей<sup>134</sup>, поэтому удалять их все без разбора — едва ли хорошая идея. Например, по некоторым данным, убийство сенесцентных клеток в поджелудочной железе может привести<sup>135</sup> к диабету. Поэтому, прежде чем рассматривать сенолитики в качестве профилактики

старения, нам предстоит просчитать все возможные последствия и тщательно подобрать безвредную дозу, а также определить возраст, в котором имеет смысл начинать такую терапию, чтобы не помешать случайно процессам развития<sup>136</sup> организма, в которых сенесцентные клетки тоже задействованы<sup>137</sup>.

.....



### **3. ВИНОВАТЫ ГЕНЫ: СТАРЕНИЕ КАК ПРОГРАММА.....**

Как-то со школьниками в лагере мы ставили пьесу про призраков, которые терроризировали английское аристократическое семейство. Нам тогда казалось, что мы невероятно разошлись — в спектакле были и родовые проклятия, и безумные танцы, и любовные интриги, — но когда потом я стала расспрашивать зрителей об их впечатлениях, то с удивлением обнаружила, что больше всего им запомнились не пляски призраков, а часы. У нас действительно посреди сцены стояли большие самодельные часы, стрелки которых сначала показывали традиционный фэйф-о-клок, потом медленно ползли к полуночи, а потом внезапно начинали творить невесть что: идти в обратном направлении или бешено вращаться. Оказалось, что зрителей сильнее всего заинтересовало, кто сидел в часах. Разгадка была проста: в часах сидела бабушка-призрак, которая должна была отыграть свою короткую роль только ближе к концу действия, но заработала себе аплодисменты еще до выхода на сцену.

Среди теорий старения есть и такие, которые предполагают, что у процесса изнашивания организма есть начальник или план, по которому оно происходит. Иными словами, сторонники этих теорий убеждены, что без демонической бабушки внутри часов, стрелки нашего старения не сдвинутся

с места. Я собирательно называю их теориями запрограммированного старения.

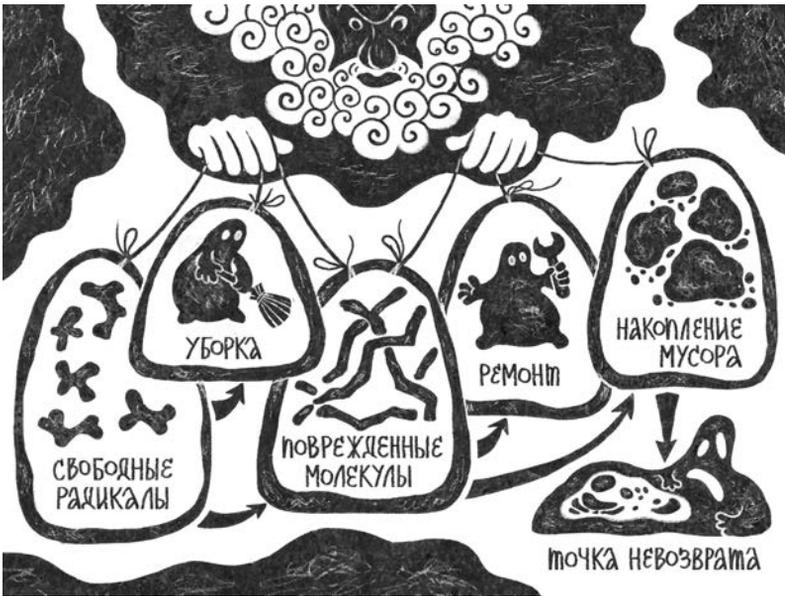
На первый взгляд они могут показаться самыми зловещими из всех, поскольку подразумевают, что в угасании и смерти организма кто-то напрямую заинтересован. Но при ближайшем рассмотрении они оказываются самыми оптимистичными: ведь если во всех наших бедах виновата одна-единственная программа, то ее можно выключить, и старение выключится вместе с ней. Проблема только в том, что мы все еще не знаем, существует ли она на самом деле.

### **Логика смерти .....**

Идею о том, что смерть может быть результатом работы некоей программы, привнес в научную дискуссию в 1882 году немецкий зоолог, эмбриолог и эволюционный биолог Август Вейсман. Он рассудил, что смерть могла бы быть полезна, с одной стороны, чтобы избавлять популяцию от больных и слабых особей, освобождая место для более сильных, а с другой стороны, чтобы ускорять смену поколений. Так начала свою жизнь эволюционная теория старения.

Геронтологи до сих пор ее развивают<sup>138</sup>, находя все новые и новые плюсы для организмов в программе старения и смерти. Эти плюсы могут выглядеть, например, так. Каждому виду в отдельности выгодно эволюционировать быстро. При этом многие черты, которые дают преимущество отдельным особям, развиваются долго и стоят дорого — это, в частности, интеллект и иммунитет. Несмотря на то что частично они определяются генами, основную роль в обоих случаях играет жизненный опыт. А поскольку опыт копится со временем, долго живущие особи будут всегда иметь преимущество перед молодыми и поколения начнут сменяться медленнее. Единственный способ этого избежать — включить программу старения, которая компенсирует преимущество долгожителей изнашиванием их тел.

Еще один плюс программы старения, возможно, заключается в том, что она помогает<sup>139</sup> организму распределять энергию в изменчивых условиях. Программа работает только тогда, когда ресурсов много, и у животного есть возможность размножаться и быстро уступать место новому поколению. В условиях дефицита энергии программа выключается: если ресурсов для размножения недостаточно, значит, и уступить место в популяции некому. Таким образом, теория запрограммированного старения вобрала в себя теорию “тела на выброс”: чем лучше условия жизни, тем больше возможностей для размножения, тем больше энергии отбирают половые клетки и тем меньше ее достается “сому”, то есть остальному телу, которое постепенно деградирует.



Следы действия зловещей программы можно найти на любом этапе: возникновение повреждений, борьба с ними и накоплением мусора, выбор стратегии ремонта и так далее.  
По Bredesen, 2004

О том, как такая программа могла бы реализоваться, пишут далеко не все приверженцы этой теории. Но сам факт ни у кого из них не вызывает сомнений<sup>140</sup>, и программу смерти они считают логичным продолжением программы развития организма. Здесь, правда, стоит вспомнить, что развитие у всех происходит одним и тем же путем, за редкими исключениями, а вот стареют люди по-разному, становясь все более гетерогенными по всем параметрам. Но сторонники программы старения готовы защищать свою точку зрения с помощью цифр: хоть половое развитие и запрограммировано, говорят они, но относительный разброс по времени начала менструаций у девочек — 8–13%. Прекращение менструаций — один из первых признаков старости, и здесь разброс по времени похож — 7–11%. И для времени смерти различия не намного выше — 16–21%. Так может быть, старение не так уж и гетерогенно и укладывается в одну программу?

Непосредственно механизм запрограммированного старения предложил<sup>141</sup> в 1997 году Владимир Скулачев, специалист в области клеточного дыхания и один из создателей биоэнергетики, научной дисциплины, которая занимается обменом энергии в клетке. Скулачев обратил внимание на то, что у одноклеточных организмов — в частности, дрожжей — тоже встречается запрограммированная смерть, а механизмы ее схожи с апоптозом, клеточным самоубийством в организме млекопитающих. В обоих процессах участвуют белок р53, а также антиоксиданты и шапероны (белки — упаковщики белков). Поэтому Скулачев предложил считать гибель одноклеточных дрожжей и гибель отдельных клеток в многоклеточных организмах единым явлением и назвал его *феноптозом*.

Когда феноптоз не работает, клетка может справиться с полонками и свободными радикалами и остаться в живых. Когда феноптоз запущен, механизмы ремонта выключаются и начинают накапливаться те самые повреждения, которые приводят в конечном счете к старению или апоптозу клеток, а затем и к смерти организма. В этой теории находится место и онкологическим заболеваниям. Как только механиз-

мы ремонта повреждений ослабевают, клетки перерождаются в опухолевые и убивают организм даже в отсутствие апоптоза. Поэтому Скулачев считает старение и рак следствиями одной программы и называет рак быстрым феноптозом, а старение — медленным, постепенным.

Программа старения и смерти, по Скулачеву, — это проявление альтруизма<sup>142</sup>. Слабые организмы уступают место своим сильным собратьям, которые несут более выигрышные в данных условиях мутации. Эту логику можно применить не только к одноклеточным организмам, но и к крупным животным. Скулачев приводит в пример тихоокеанского лосося, который умирает сразу после того, как размножился, и тем самым, вероятно, освобождает место для развития своих потомков, а своим телом подкармливает беспозвоночных, которые тоже впоследствии станут пищей для следующего поколения.

Чтобы доказать, что программа старения действительно существует, необходимо привести примеры<sup>143</sup> обратного — то есть случаи, в которых она не работает и старость не наступает. Если принять теорию феноптоза, то таких примеров должно быть немало: ведь механизмы клеточного ремонта очень разнообразны, и заставить их работать бесперебойно можно множеством способов. Первым в списке примеров у Скулачева значится, конечно, голый землекоп, чьи клетки гораздо более устойчивы<sup>144</sup> к апоптозу, чем клетки других грызунов или человека, вероятно, благодаря поддержке длинных нитей гиалуроновой кислоты в межклеточном веществе. Вторыми следуют летучие мыши, которые, судя по всему, “сломали программу” ближе к корню и постоянно производят антиоксиданты. Что характерно, ни землекопы, ни летучие мыши, ни другие животные, которых относят к пренебрежимо стареющим, практически не болеют раком — и это подтверждает идею Скулачева о том, что рак и старение — явления одного рода.

Наконец, если программа существует, то ее можно выключить искусственно. Например, самцы австралийской бурой сумчатой мыши, как и лосося, погибают вскоре после спа-

ривания. Оказалось<sup>145</sup>, что для того, чтобы вызвать у них скорую смерть, достаточно феромонов самки, а если кастрировать или изолировать самцов, то можно продлить им жизнь до уровня самок. Того же эффекта можно достичь и посредством манипуляций с генами: выключения одного-единственного гена бывает достаточно, чтобы продлить жизнь дрозофилы или нематоды *C. elegans* в 4–10 раз. С позвоночными, правда, такого эффекта достичь не удастся — даже мыши, на которых уже перепробовали все, пока дольше четырех лет не живут.

### **Гадание на генах .....**

Что же касается людей, то у них признаков программы старения еще меньше, чем у экспериментальных животных. Мы не умираем после размножения в одночасье, нет среди нас и долгоживущих “мутантов”. Тем не менее сторонники теории запрограммированного старения не теряют надежды и продолжают поиски программы в наших генах.

Слюдьми в этом смысле все куда сложнее, чем с животными. Нельзя просто взять человека, отключить у него какой-нибудь ген и посмотреть, будет он жить дольше или нет. Нельзя скрещивать людей избирательно, чтобы получить у их детей интересующую ученых комбинацию генов. Поэтому приходится рассчитывать на то, что на земном шаре естественным путем уже скопилось достаточно разных генетических комбинаций, чтобы найти среди них какую-нибудь закономерность.

Основной метод, который для этого используют сейчас, — это полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Ученые собирают последовательность геномов разных людей, а затем ищут связь между продолжительностью их жизни и отличиями в последовательности отдельных генов. Иными словами, пытаются построить модель, которая позволила бы предсказать срок жизни человека на основе тех вариантов генов, которые он несет в своих клетках.



Так работает GWAS: чем больше выборка, тем точнее данные. Но на выходе — всего лишь вероятностный прогноз

Для этого нужна большая выборка — в тысячи, а лучше сотни тысяч людей. За ней ученые обычно обращаются в био-банки — это базы данных, которые составлены по результатам многолетних исследований. Обычно такие исследования преследуют совсем другую цель — например, соотнести образ жизни с риском развития болезней, — но заодно собирают у участников множество анализов, включая генетические. Поэтому в каждом банке можно найти информацию не только о продолжительности жизни людей и их генотипе, но и о множестве деталей их биографии. Но поскольку действительно больших банков не так много и собирают их в основном в развитых странах, то результаты, которые ученые с их помощью получают, несколько перекошены — например, мы уже немало знаем о генах, которые связаны с долгой жизнью у британцев и исландцев, а вот у народов Азии и Африки закономерности могут оказаться совсем другими.

Тем не менее таких исследований уже было немало, и на их основе можно сделать два важных вывода. Первый — оптимистичный: долголетие определенно наследуется. Это, конечно же, не новость: давно известно, что существуют целые семьи долгожителей — в тех же “голубых зонах”. Теперь этому есть и официальные подтверждения: у потомков долгожителей, например, на 62% ниже риск смерти<sup>146</sup> от всех причин, чем у контрольной группы того же года рождения, на 71% ниже риск смерти от опухолей и на 85% — от болезней сердца.

Но есть и пессимистичный вывод: единого “гена долголетия” или даже группы таких генов, судя по всему, не существует. Даже оставив в стороне случаи смерти от внешних причин и случайных заболеваний вроде эпидемий, мы не можем утверждать, что продолжительность жизни определяется только генами. Не можем мы и сказать, что долголетие напрямую от них зависит — если только речь не идет о мутациях, которые достоверно сокращают жизнь, вроде прогерии.

Поэтому сейчас принято говорить не о зависимостях, а о корреляциях, то есть статистических связях долголетия

с теми или иными вариантами генов. И когда мы видим сообщение о том, что вариант номер 25 гена А коррелирует с долгой жизнью, не стоит радоваться раньше времени. Из этого факта, например, не следует, что если человек исправит ген А в своих клетках на нужный вариант (а это рано или поздно станет возможным), то обязательно проживет дольше, чем мог бы со своим исходным вариантом гена. Корреляция — это не причинно-следственная связь, а некоторая статистическая закономерность, которую еще предстоит объяснить. Например, может оказаться, что вариант номер 25 гена А распространен у потомков какой-нибудь знатной семьи, которые традиционно богаты и следят за своим здоровьем и поэтому живут дольше, — а любому другому человеку этот вариант гена никакой пользы не принесет.

Так как же правильно ответить на вопрос, зависит продолжительность жизни от генов или нет? Для этого ученые пользуются понятием наследуемости. Это вклад генетического разнообразия в разнообразие продолжительности жизни. Иными словами, наследуемость — это точность генетической модели: сколько случаев долголетия можно предсказать, основываясь на генотипах людей.

Сейчас считается, что наследуемость долголетия — 15–30%<sup>147</sup>. Хотя и эти цифры могут быть завышены. Дело в том, что, когда исследователи подсчитывают наследуемость, они сравнивают наблюдаемый разброс в долголетии с ожидаемым. А ожидаемые значения рассчитывают в такой ситуации, когда люди скрещиваются случайным образом, то есть выбирают себе супругов независимо от генетических факторов. Однако это не всегда может быть так. В одной из работ ученые обнаружили<sup>148</sup>, что продолжительность жизни часто бывает похожа даже у некровных родственников. Так, если муж и жена живут примерно одинаковое время, это может означать, что они ведут одинаковый образ жизни. Но если у мужа и сестры его жены, которые живут порознь, продолжительность жизни похожа, то это значит, что муж каким-то образом выбрал жену с близким сроком жизни. Мы до сих пор не зна-

ем, как это могло бы работать, но с учетом избирательности скрещивания у людей реальное значение наследуемости может быть гораздо меньше — около 4–7%, по предварительным оценкам.

Кроме того, наследуемость может изменяться в зависимости<sup>149</sup> от возраста<sup>150</sup>. Когда человек только появляется на свет, его шансы прожить столько же, сколько и его предшественники, относительно невысоки. Но, если ему удалось дожить до 60 лет, прогноз становится<sup>151</sup> более благоприятным и улучшается с каждым годом. Недавние подсчеты<sup>152</sup> показали, что наследуемость продолжительности жизни достигает 30% только у 10% наиболее долго живущих людей. А вот короткая жизнь вообще, кажется, не наследуется.

## **Девочки и мальчики .....**

Итак, что можно получить в наследство от родителей для долгой жизни? Самый простой вариант — вторую половую X-хромосому. Среди млекопитающих попадают самые разные<sup>153</sup> соотношения между продолжительностью жизни самцов и самок, но человек в некотором смысле уникален: у него гендерная несправедливость сохраняется всегда и везде, вне зависимости от социальных ролей, генетических факторов и места обитания. Во всех известных популяциях женщины в среднем живут дольше мужчин, а среди долгожителей женщин обычно больше<sup>154</sup> в несколько раз.

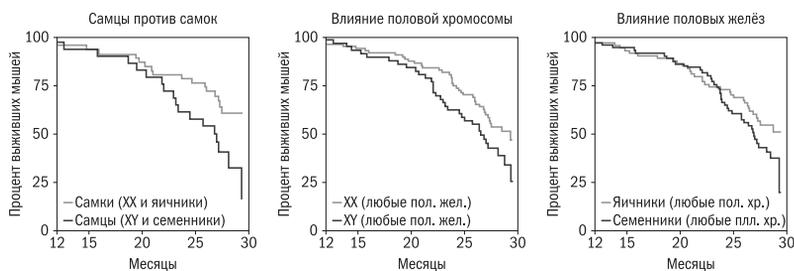
Это, впрочем, не означает, что женщины живут лучше: хоть они и умирают реже из-за возрастных заболеваний, болеют они сильнее и чаще мужчин, даже те<sup>155</sup>, кто преодолели рубеж 90 лет. Этот парадокс получил название парадокса смертности-уязвимости. Для него пока нет однозначного объяснения, хотя есть несколько вариантов. Например, можно предположить, что женщины внимательнее относятся к собственному здоровью и поэтому чаще ходят к врачам. Тем не менее болезненность у них проявляется и на доклини-

ческом уровне — пожилые женщины слабее мужчин по всем физическим параметрам. Может быть, дело в том, что у них в целом более уязвимые соединительные ткани — хрящи, кости, мышцы и связки. Поэтому с возрастом женщины слабеют и разрушение скелета причиняет им боль, хотя и не приводит к быстрой смерти.

Объяснить феномен женского долголетия по сравнению с продолжительностью жизни мужчин оказывается куда сложнее, чем парадокс смертности-уязвимости. Здесь тоже можно идти несколькими путями. Первая важная особенность женщин заключается в работе иммунной системы. По некоторым данным, тестостерон сильнее<sup>156</sup> подавляет активность иммунитета, чем женские половые гормоны. У молодого организма это снижает риск развития аутоиммунных заболеваний, но в старости, когда воспаление помогает очищать организм от старых клеток, женщины оказываются<sup>157</sup> в выигрыше.

Второе преимущество женщин перед мужчинами — в спасительном действии эстрогенов на клетки в тканях. Они не только стимулируют рост и деление клеток, но и защищают<sup>158</sup> их от активных форм кислорода — тех самых, которые повреждают белки и ДНК в клетках и сопровождают любое воспаление. Так что эстрогены, вероятно, берегут женский организм. А вот вредит ли мужчинам их тестостерон, до сих пор неясно. Исследования на выборках кастрированных мужчин дают разные результаты. Корейские евнухи, например, жили дольше<sup>159</sup> своих сверстников, а европейские певцы-кастраты, судя по всему, нет.

Наконец, решающую роль может играть и сама по себе X-хромосома. В клетках любой самки млекопитающего их две копии, в клетках самца — одна X- и одна Y-. Y-хромосома значительно короче, чем X-, и содержит гораздо меньше генов. Если на X-хромосоме у самца в каком-то гене возникает мутация, то компенсировать ее нечем, и этим тоже можно было бы объяснить<sup>160</sup> повышенную смертность. Тем не менее это предположение не работает для птиц: у них, правда, все наоборот, и две одинаковых хромосомы у самцов, а не у са-



Мужская половая хромосома оказывается губительнее, чем половые железы. Из Davis et al., 2018

мок. Но в таком случае самцы должны были бы жить дольше, что далеко не всегда так.

Авторы недавнего эксперимента<sup>161</sup> попробовали выяснить, что влияет на продолжительность жизни сильнее — гены или гормоны. Для этого они перенесли ключевой “мужской” ген *sty* (именно его наличие определяет пол млекопитающих и развитие половых желёз) с Y-хромосомы на неполовую хромосому. При этом физиологический пол мышей (наличие семенников или яичников) перестал зависеть от присутствия в клетке половых хромосом. Исследователи получили четыре варианта животных: XX (я), XX (с), XY (я), XY (с), где я — яичники, с — семенники, и измерили их продолжительность жизни. Как и следовало ожидать, “абсолютно женственные” мыши — XX (я) — продержались дольше всех, а вот “настоящие самцы” — XY (с) — первыми сошли с дистанции. При этом мыши с генотипом XY жили одинаково недолго вне зависимости от того, яичники им достались или семенники. А мыши с генотипом XX жили по-разному: с семенниками — меньше, с яичниками — дольше. Таким образом, если у животного уже есть Y-хромосома, то продлить жизнь женскими гормонами ему не получится. А вот если в организме выросли семенники, то дополнительная X-хромосома несколько удлиняет его существование. Иными словами, продолжительность жизни самцов сокращают и гены, и гормоны, но гены (точнее, Y-хромосома) — сильнее.

**Кот, осел и мельница .....**

Кроме половой хромосомы, от родителей можно унаследовать теломеры<sup>162</sup>. Несмотря на то что длина их зависит от возраста, в котором родители зачали ребенка, наследуются еще и гены, от которых зависит достраивание теломер в течение жизни. И в гене самой теломеразы, и в гене теломерной РНК (которую фермент использует как шаблон) есть характерные мутации<sup>163</sup>, которые чаще встречаются у долгожителей одновременно<sup>164</sup> с длинными теломерами. В результате этих мутаций наследуемость активности теломеразы достигает<sup>165</sup> 81%.

Есть и другие варианты генов, которые регулярно находят<sup>166</sup> у долгожителей из разных стран. Чаще всего они связаны<sup>167</sup> со старением клеток, воспалением<sup>168</sup>, обменом жиров и работой сердечно-сосудистой системы. Обратите внимание: никаких указаний ни на физическую силу, ни на активность мозга, ни на устойчивость к раку — признаки, которые у нас обычно ассоциируются с долголетием, — в этом списке нет. Вот гены, которые чаще<sup>169</sup> всего связывают с долгой жизнью:

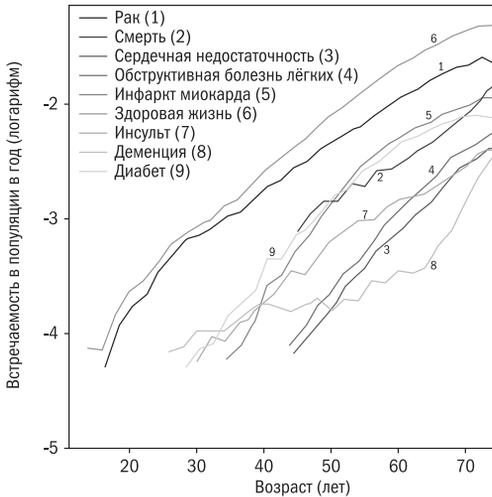
1. *АРОЕ*. Мы уже обсуждали этот ген, когда речь шла о болезни Альцгеймера. Его вариант *АРОЕ ε4* считается одним из главных факторов риска не только для деменции, но и для развития<sup>170</sup> ожирения и гипертонии, поскольку отвечает за транспорт липидов, в том числе холестерина, по крови.
2. *IL6*. Интерлейкин-6, с ним мы тоже встречались, — это один из главных провоспалительных белков, который выделяют иммунные клетки и сенесцентные клетки в других тканях.
3. *АСЕ*. Этот ген кодирует ангиотензинпревращающий фермент: как следует из названия, он превращает гормон-предшественник ангиотензин I в активную форму ангиотензин II, который, в свою очередь, повышает кровяное давление.
4. *КЛОТНО*. Белок, названный в честь греческой богини судьбы (мойры) Клото. Клото-мойра прядет нить чело-

веческой жизни, а Klotho-белок пронизывает<sup>171</sup> мембраны клеток и усиливает их чувствительность к инсулину (то есть способность поглощать глюкозу из окружающей жидкости), а также регулирует проницаемость мембраны для ионов, улучшает выживаемость стволовых клеток и защищает их от окислительного стресса.

5. FOXO3. Этот белок работает<sup>172</sup> как фактор транскрипции: запускает гены, которые участвуют в починке ДНК, и тормозит другие гены, которые стимулируют рост и деление клетки. В некотором смысле он противостоит действию инсулина, тормозя клеточный обмен веществ, а точнее — переключая его на самоподдержание.

Тем не менее многие ученые скептически настроены по отношению к поискам “генов долгой жизни”. Хотя бы потому, что к долголетию может вести несколько разных путей. Клаудио Франчески, например, предлагает<sup>173</sup> считать итальянских обитателей “голубых зон” и европейских долгожителей фенокопиями, то есть организмами, которые достигли одного и того же результата посредством разных генетических стратегий. Так, оказалось<sup>174</sup>, что долгожители-мужчины часто несут мутации в генах, связанных с воспалением — вероятно потому, что у мужчин воспалительный ответ в целом слабее. А долгожители-женщины добиваются успеха другим путем — за счет генов, связанных с обменом триптофана (предшественника серотонина, “гормона счастья”, а также переносчика водородов НАД<sup>+</sup>, который может служить антиоксидантом). Поэтому вполне возможно, что единого рецепта долгой жизни у людей, как и у животных, мы так и не найдем.

Если внимательно посмотреть на список генов, которые позволяют объяснить разброс в продолжительности жизни у людей, то можно заметить, что большинство из них так или иначе связаны<sup>175</sup> с основными рисками смерти в пожилом возрасте: деменцией, сердечно-сосудистыми болезнями и раком легких. Да и сами кривые смертности от возрастных болезней подозрительно напоминают<sup>176</sup> кривую Гомперца. Это позволяет предположить, что самая выигрышная стратегия



Возрастные болезни возникают неравномерно. По Zenin et al., 2019

для долгой жизни — избежать наиболее распространенных болезней. Но если это так, то набор генов, связанных с долголетием, будет меняться по мере развития медицины. В XIX веке люди чаще умирали от инфекций, чем сейчас, в XX веке на смену инфекциям пришли деменция и рак. Кто знает, когда мы научимся бороться и с ними, какая болезнь следующей выйдет на первый план? И тогда через сотню лет в статьях, посвященных долголетию, будут значиться совсем другие гены.

**Против логики** .....

Долгие и безрезультатные поиски генов, которые отвечали бы за изнашивание организма, сильно подрывают позиции теории запрограммированного старения. Но это не единственный аргумент, который есть у противников этой теории<sup>177</sup>.

Еще, например, они требуют объяснить, как такая программа могла бы появиться<sup>178</sup>. Владимир Скулачев, например, утверждает, что выбывание старых организмов из по-

пуляции ускоряет смену поколений и, следовательно, эволюцию вида. Но, если особь дожила до пожилого возраста, это значит, что она достаточно хорошо приспособлена к условиям, в которых существует. Имеет ли смысл убивать ее в надежде, что молодое поколение случайно окажется носителем еще более “удачных” для данных условий мутаций? Учитывая, что “удачные” мутации возникают нечасто, такая стратегия может не принести непосредственной выгоды для популяции — а значит, не будет поддержана отбором.

Другое соображение сторонников программируемого старения состоит в том, что чем короче поколение, тем больше генетических вариантов “проверяется” природой одновременно, то есть выше разнообразие и выше шанс “угадать” и получить подходящий генотип. Но если условия внешней среды не изменяются постоянно, то такая спешка не приносит непосредственной выгоды — предыдущее поколение может оказаться достаточно приспособленным. А если условия внешней среды изменяются все время, то пожилые особи, с которыми должна бы бороться программа, не успевают заполнить собой всю нишу и вытеснить оттуда молодое поколение.

Наконец, идея о том, что старшее поколение “объедает” младшее и забирает себе все ресурсы, тоже не выдерживает критики: она работает только в том случае, когда каждая особь слабо подвижна и спаривается только с близко расположенными партнерами. Тогда действительно оказывается важным освободить место за счет гибели старых особей. Но если организмы достаточно крепки, чтобы перемещаться по своей территории, то этот аргумент теряет силу.

Впрочем, самым сильным все равно остается генетический довод: как бы ожесточенно сторонники программируемого старения ни искали кнопку “пуск”, до сих пор пока ничего не нашли. Ни у человека, ни у мышей, ни у беспозвоночных нет такого гена, который позволил бы отменить старение. И даже животное, которое стало эмблемой теории программируемого старения — голый землекоп — не живет вечно и страдает<sup>179</sup> возрастными болезнями<sup>180</sup>.

**Маленькая трагедия .....**

Тем не менее при большом желании программу в процессах старения действительно можно найти — если искать не в генах, а уровнем выше, в эпигенетике. ДНК в наших клетках день за днем покрывается новыми эпигенетическими маркерами — метильными метками, и клетки постепенно и необратимо теряют доступ к собственной генетической информации.

С точки зрения теории “тела на выброс”, все части тела (сомы) обречены на смерть, кроме клеток зародышевой линии, то есть половых. Но если присмотреться внимательнее, то сома оказывается неоднородной. Стволовые клетки долго сохраняются в полудетском состоянии, не старея, и в этом смысле их можно считать<sup>181</sup> непосредственным представителем зародышевой линии в соме. Но с течением времени в этих клетках включается программа — не смерти, но дифференцировки, что в некотором роде одно и то же. Получая профессию, потомки стволовых клеток прощаются с детством и бессмертием, впереди у них — долгая служба, а потом — в зависимости от обстоятельств — превращение в опухоль, старение или апоптоз. Программа, которая стоит за этими превращениями, — это фактически программа развития, и работа ее в конечном счете приводит к смерти.

Красивым подтверждением этому соображению является эксперимент<sup>182</sup> со стволовыми клетками, полученными от пациентов с детской прогерией. Эмбриональные стволовые клетки, которые находятся в самом начале пути и ближе прочих к зародышевой линии, не проявляют симптомов болезни. Они не производят мутантный ламин А, а он, в свою очередь, не нарушает структуру ядра, и эпигенетически такие клетки не старше, чем эмбриональные клетки здоровых людей. И только после начала дифференцировки клетка приобретает все полуженные симптомы, начиная ускоренно стареть.

Мы не очень много знаем о том, как именно реализуется эта программа. Каждая клетка реагирует на набор сигнала

лов, который приходит из ниши: от соседей, внеклеточного матрикса и из крови. В ответ на них, как правило, начинают работать факторы транскрипции, которые включают работу одних генов и выключают — других. Вслед за факторами транскрипции в игру включаются белки ремоделирования хроматина — те, что навешивают на ДНК и гистоны химические группы (эпигенетические метки), заставляя участки цепи скручиваться и раскручиваться. Так постепенно клетка теряет доступ к части своей информации и из стволовой превращается в дифференцированную.

С этой программой умеют работать, например, пчелы. Рассказывая о неравенстве по части продолжительности жизни, которое царит в пчелином улье, я упоминала, что оно подерживается за счет еды. Рабочие пчелы питаются в основном пыльцой, а царице достается маточное молочко. Оказалось, что в нем содержится вещество ройалактин, которое подавляет активность метилтрансферазы — фермента, который навешивает эпигенетические метки на ДНК. Таким образом, царицы дольше остаются молодыми, чем рабочие пчелы.

Люди же научились эту программу не только выключать, но даже поворачивать вспять. В 2006 году японские ученые Шинья Яманака и Казутоши Такахаши придумали<sup>183</sup> способ репрограммировать клетки, то есть возвращать их из дифференцированного состояния обратно в стволовое. Для этого необходимо добавить в клетку четыре белка (или запустить работу соответствующих им генов): Oct3/4, Klf-2, Sox-2 и c-Myc. Под действием этого “коктейля Яманаки” ДНК в ядре клетки перестраивается: частично скручивается, частично разворачивается. В результате всякая, даже терминально дифференцированная, клетка превращается в эмбриональную стволовую, то есть возвращается на ту стадию, когда она способна произвести любые клеточные типы, из которых состоит тело взрослого организма. Такие стволовые клетки называют индуцированными плюрипотентными — дословно это означает, что в них искусственным образом запустили плюрипотентность, способность давать начало множеству производных.

В 2012 году ученые получили за это открытие Нобелевскую премию, а исследователи по всему миру начали придумывать, где бы еще его можно было применить. Первая мысль, которая приходит в голову, — репрограммировать клетки взрослого человека, чтобы вырастить ему какой-нибудь запасной орган или ткань. Это действительно возможно, и в некоторых странах уже идут испытания таких тканей — например, роговицы или предшественников нервных клеток для лечения болезни Паркинсона.

Но каждый орган или ткань в отдельности выращивать довольно долго и дорого, даже если не брать во внимание медицинские риски, которые при этом возникают, — например, риск отторжения трансплантата. Поэтому для борьбы со старением было бы удобнее научиться репрограммировать клетки *in vivo*, то есть внутри живого организма. Постепенно оказалось, что для этого есть все предпосылки: репрограммированию поддаются любые клетки человека, в том числе<sup>184</sup> сенесцентные клетки и клетки, взятые у долгожителей. После обработки факторами Яманаки к этим клеткам возвращается молодость — и по длине теломера, и по набору работающих генов, и по часам метилирования они начинают напоминать клетки зародыша.

Но если омолаживать клетки непрерывно, то взрослые клетки будут превращаться в эмбриональные и образовывать опухоли. Именно это произошло с мышами, у которых ученые усилили экспрессию факторов Яманаки: в их организме<sup>185</sup> появились настоящие плюрипотентные клетки и выросли тератомы — опухоли из множества разных типов клеток. Тем не менее так удалось показать, что репрограммирование *in vivo* тоже возможно.

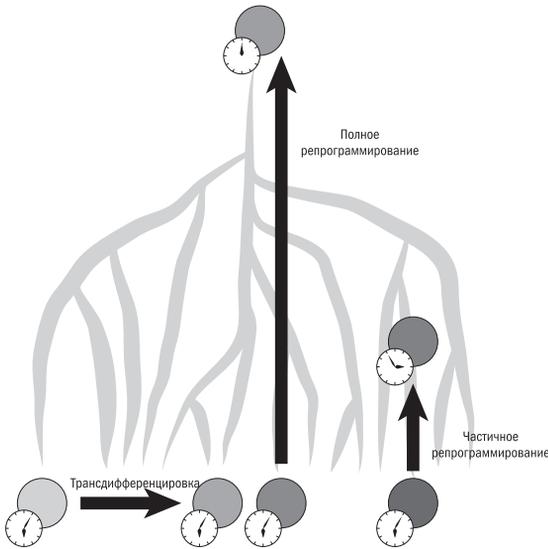
Чтобы омоложение не заканчивалось ростом опухолей, нужно как-то научиться дозировать работу факторов Яманаки: тогда клетки не будут превращаться сразу в зародышевые, а просто немного “откатят” свою программу дифференцировки назад. Для этого ученые создали специальную линию мышей, у которых под действием определенного лекарства

можно запустить в клетках работу четырех факторов Яманаки, а лишив их лекарства — ее выключить. Оказалось<sup>186</sup>, что если включать четыре гена небольшими порциями, на два — четыре дня, а потом делать перерыв, то этого хватает, чтобы клетки потеряли признаки сенесцентных и помолодели эпигенетически, а вот потерять свою специализацию и вернуться в зародышевое состояние они не успевают.

После однократной “стимуляции молодости” признаки старости появляются снова. Но если действовать медленно и упорно, повторяя цикл “два дня омоложения — пять дней отдыха” десятки раз, то клетки не возвращаются в сенесцентное состояние. Эту методику ученые для начала проверили на ускоренно стареющих мышцах — которые послужили моделью детской прогерии человека — и увеличили таким образом срок их жизни с 22 недель до 29. Потом попробовали то же самое на обычных мышцах: им краткое репрограммирование позволило восстановить поджелудочную железу и мышцы после травмы.

История с репрограммированием целого организма находится еще только в начале своего пути. Данных пока немного, и мы до сих пор не знаем<sup>187</sup>, удастся ли таким образом продлить жизнь здоровым животным. Кроме того, в экспериментах использовали специально выведенные линии мышей: они генетически модифицированы, чтобы запускать работу факторов Яманаки в ответ на лекарство. Едва ли этот метод напрямую можно будет применить к людям. Значит, придется придумать какие-то методы доставки “коктейля Яманаки” во взрослый организм.

Пока наиболее реалистичными выглядят методы локального репрограммирования<sup>188</sup>, которые тоже постепенно начинают пробовать на мышцах. Например, в эксперименте 2018 года на спине у мышей создавали незаживающую рану (для этого края раны отделяли от центра специальным стеклом), а внутрь нее вводили обезвреженные вирусы со специальным набором факторов транскрипции. Вирусы проникали в клетки соединительнотканного слоя кожи и с помощью факторов транскрипции превращали их в клетки поверхностного слоя кожи. По-



Возможности превращения клеток друг в друга. Из них только полное репрограммирование (центральная стрелка) начали применять в клинике: превращать отдельные клетки в стволовые и получать из них клетки других типов. По Beuret et al., 2018

добным образом удалось перепрограммировать клетки из одного типа в другой и зарастить раневую поверхность. Можно предположить, что таким же способом однажды удастся восстановить и поврежденные органы человека.

Кстати, клетки голого землекопа, в отличие от клеток мыши или человека, к репрограммированию устойчивы<sup>189</sup>. В них гораздо больше метильных меток на гистонах, которые усиливают скручивание ДНК, поэтому развернуть ее обратно “коктейлю Яманаки” не под силу. Вероятно, это еще одно следствие механизмов, с помощью которых голый землекоп защищает себя от рака. Но, так или иначе, это лишает нас возможности попробовать продлить его жизнь еще больше. Получается своеобразный парадокс: животное, которое служит опорой теории запрограммированного старения, не способно обратить вспять единственную программу — развития и дифференцировки, — существование которой убедительно доказано.



## 4. ВИНОВАТА МОЛОДОСТЬ: СТАРЕНИЕ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ.....

С тех времен, когда мне было совсем немного лет, я помню в основном слоганы, с помощью которых отец пытался призывать меня к порядку. Чаще всего в доме звучало решительное “хорошенького понемножку” — слоган, который должен был воспитать во мне чувство меры, но чаще просто означал, что очередная порция радостей подошла к концу. Был еще девиз “ждать, поститься и размышлять” — судя по всему, парадокс из романа-притчи “Сиддхартха” Германа Гессе. Через пару десятков лет я внезапно осознала, что все это было не более чем педагогическим приемом, а сам отец этих правил никогда не придерживался. Размышляет он, конечно, за пять минут, а вот с терпением, постом и чувством меры у него явно не сложилось. И тем забавнее, что сейчас, когда мне столько же лет, сколько и ему тогда, я собираюсь в последней главе своей книги продвигать ровно те же идеи, что и он: ждать, поститься, размышлять и знать меру.

Теория запрограммированного старения не находит сегодня широкой поддержки в научном сообществе, но из нее выросло гораздо более элегантное объяснение процессов, которые происходят в организме с течением времени. Что, если программа действительно существует, но в ней записаны

не старость и смерть, а молодость и развитие? И в какой-то момент, когда сил у организма уже недостаточно, а расти дальше некуда, эта программа не выключается, а продолжает крутиться, заставляя его работать на полную катушку, как будто молодость длится вечно. Но ресурсы ограничены, а износ неизбежен, и возникает старость — побочный эффект, неприятное следствие программы вечной молодости. В таком случае лучшее, что мы можем ей противопоставить, — терпение, ожидание, смирение и замедление развития.

### **Все лучшее — детям .....**

Современная эволюционная теория старения довольно далеко ушла от того, что предлагал Август Вейсман полтора века назад. В 1930 году Рональд Фишер, создавая свою теорию эволюционной генетики, заметил<sup>190</sup>, что сила действия естественного отбора зависит от плодовитости, поэтому со временем он должен ослабевать по мере того, как организм теряет возможность размножаться. За эту идею позже ухватился Питер Медавар, больше известный как иммунолог и лауреат Нобелевской премии за открытие механизмов отторжения трансплантата. Медавар сформулировал<sup>191</sup> теорию накопления мутаций: старение, с его точки зрения, вызвано накоплением губительных мутаций, которые не отсеивает естественный отбор, поскольку проявляются они только после определенного возраста.

Если теория Медавара верна и действие естественного отбора слабеет с возрастом, то гены, которые работают в молодых клетках, должны быть консервативны. Это значит, что их последовательности не должны в среднем сильно различаться у разных людей, а вот в последовательностях других генов, которые в старости активны, разброс должен быть гораздо выше. Недавно ученые сравнили<sup>192</sup> такие наборы “генов молодости” и “генов старости” и обнаружили, что разброс в последовательностях действительно различается, особенно

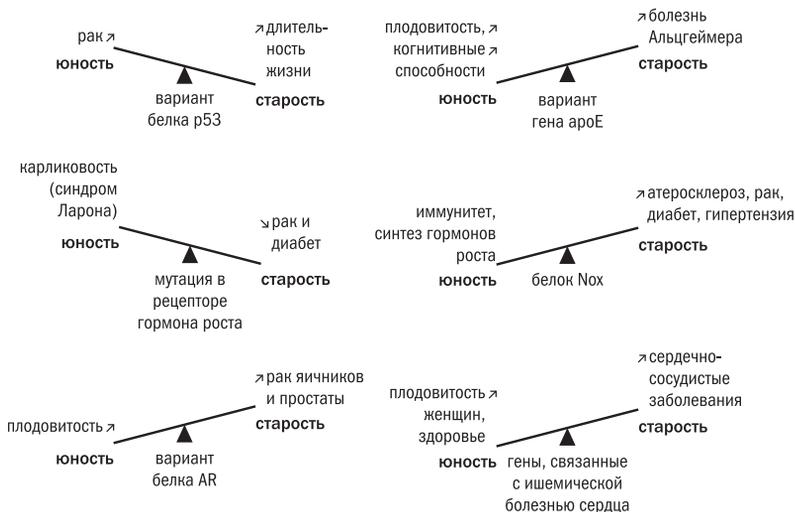
в генах, связанных с апоптозом (гибелью клеток) и воспалением. Правда, это касается в основном генов, которые активны в мозге, печени и легких, в мышцах же, почках и коже разницы между двумя группами генов не нашли. Возможно, это означает, что некоторые органы более критичны для процессов старения, чем другие.

Следующий шаг сделал биолог Джордж Уильямс: он предположил<sup>193</sup>, что эти “вредные” мутации накапливаются случайно. Напротив, они могут быть полезны на ранних этапах жизни организма и поэтому закрепляются в популяции. Это явление Уильямс назвал антагонистической плейотропией. Плейотропия — это множественность функций какого-либо гена или белка. А антагонизм, то есть противоположность действий, здесь разнесен во времени: тот ген, а точнее, та мутация в гене, которая увеличивает жизнеспособность организма в молодости, в старости, наоборот, ухудшает его состояние.

Со времен Уильямса ученые нашли печать естественно-го отбора на множестве генов человека. Антагонистической плейотропией обладает<sup>194</sup>, например, ген p53, кодирующий белок, который вызывает остановку деления, старение и апоптоз. Носители “ослабленного” варианта p53 чаще болеют раком, но дольше живут, если с этой болезнью справились. Носители “усиленного” варианта страдают онкологическими болезнями реже, зато живут меньше. То есть ген p53 приобрел мутацию, которая мешает организму жить долго, поскольку слишком активный белок выводит из строя одну клетку за другой. Но эта мутация поддерживается естественным отбором, поскольку в молодости, пока клеток много, эта особенность p53 организму не вредит, а только помогает справиться с раком.

Похожая история, судя по всему, произошла с геном APOE. О нем мы тоже уже говорили — в главе, посвященной возрастным заболеваниям. Вариант APOE ε4 считается одним из главных генетических факторов риска для болезни Альцгеймера, и против него даже разрабатывается генная терапия.

В то же время он может быть связан с повышенной плодовитостью: у его носительниц повышена<sup>195</sup> концентрация прогестерона (гормона беременности) в крови по сравнению с носительницами других вариантов этого гена. По некоторым данным, APOE ε4 связан также с умственными способностями, а еще с устойчивостью к инфекциям: его носители лучше переносят заражение вирусами гепатита В и С, а дети из бразильских трущоб с APOE ε4 реже страдают диареей. Все эти проявления укладываются в теорию антагонистической плейотропии: поскольку большинство потенциальных эффектов APOE ε4 проявляется на ранних этапах жизни, его разрушительное действие на нервную систему пожилых людей ускользает из зоны внимания естественного отбора.



Множество мутаций, белков и физиологических процессов внутри нас — это палки о двух концах; веса, где бурная молодость и здоровая старость лежат на разных чашах

Чаще всего губительные мутации “покупают” себе место в геноме, повышая шансы молодых особей на размножение. Но если посмотреть шире, то можно заметить, что самые разные процессы, которые приводят к изнашиванию организма

и старению клеток, могут быть в чем-то благоприятны для организма. Любая жизненно важная биохимическая реакция в клетке, будь то клеточное дыхание или синтез белков, порождает токсичные продукты обмена и по сути своей служит примером<sup>196</sup> антагонистической плейотропии. В молодости важно дышать и получать много энергии, а результаты действия свободных радикалов проявятся когда-нибудь потом.

Практически любой процесс, который нам кажется патологическим, может принести пользу для организма. Метилирование ДНК и потеря доступа к генетической информации важны для развития<sup>197</sup>: дети, которые рождаются с повышенным эпигенетическим возрастом, лучше растут и набирают вес, чем их более “молодые” с точки зрения метилирования сверстники. Перемещение ретротранспозонов по ДНК, с одной стороны, вызывает мутации, а с другой — способствует развитию нервных клеток (об этом говорилось в главе “Молекулы: мусорная катастрофа”). Воспаление полезно<sup>198</sup> для борьбы с инфекцией и уборки мусора, но в стареющем организме превращается в оружие борьбы с самим собой.

Геронтолог из Ливерпуля Жуан де Магальяеш назвал<sup>199</sup> этот феномен “близоруким часовщиком”. Это, безусловно, отсылка к “слепому часовщику” — метафоре, которую придумал Ричард Докинз для естественного отбора, чтобы показать, что этот принцип позволяет вслепую собрать точный и совершенный объект, живой организм. Но с точки зрения геронтологов отбор не столько слеп, сколько недалновиден: отбирая то, что приносит пользу здесь и сейчас, он “не задумывается” о последствиях, и за его поспешные решения нам всем предстоит расплачиваться в старости.

Такая точка зрения может казаться пессимистичной, но только на первый взгляд. Ведь если старение вызвано накоплением конкретных вредоносных мутаций, то что мешает<sup>200</sup> назвать его генетической болезнью и относиться к нему соответственно? Можно представить себе, что мы сейчас находимся еще на этапе изучения этой болезни и пока только собираем информацию о генах, которым свойственна антагони-

стическая плейотропия. А потом, вероятно, научимся их чинить и заменять на более благоприятные для долгой жизни варианты. Правда, исправлять такие гены придется не в начале жизни, а в середине<sup>201</sup>, но это и к лучшему: методы генной терапии у взрослых сейчас вызывают гораздо меньше вопросов — как с точки зрения этики, так и по части методологии, — чем редактирование генов у эмбрионов.

### Хорошего — понемножку .....

Если теория антагонистической плейотропии верна, то это значит, что в старом организме протекают те же процессы, что и в молодом. В таком случае старение можно рассматривать как непосредственное и излишнее продолжение разви-



Множество процессов старения можно представить себе как гипертрофию процессов развития. По Blagosklonny, 2006

тия. Поэтому американский геронтолог Михаил Благодосклонный предложил<sup>202</sup> считать деградацию организма результатом не программы старения, а программы молодости, или квази-программы. Этот подход позволяет объяснить два, казалось бы, противоречивых факта: старение вытекает из одних и тех же процессов, но в каждом организме проходит по-своему. Именно потому, что развитие запрограммировано жестко, а старение лишь намечено общими контурами, первое проходит у всех примерно одинаково, а второе, напротив, крайне гетерогенно. М. Благодосклонный сравнивает старение с хождением вслепую: "...чем дольше вы блуждаете с закрытыми глазами, тем сильнее отклоняетесь от намеченной траектории".

Старость, по Благодосклонному, предстает в виде гиперфункции, гипертрофированного проявления программы развития. Каждое нарушение, которое возникает с возрастом, можно объяснить через преувеличенное, избыточное или ненужное продолжение какого-либо процесса развития. Например, старческая гипертония — это итог непрерывного повышения давления. Человек появляется на свет с низким артериальным давлением, и это оправдано его небольшим размером — сердцу не нужно сильно прокачивать кровь, чтобы она дошла до кончиков пальцев. По мере того как ребенок растет, а тело его становится длиннее, мышечные волокна в стенках сосудов постепенно сжимаются, уменьшая просвет сосуда и увеличивая давление. Так оно достигает значений, характерных для взрослого здорового человека. Но, будучи один раз запущена, программа не выключается, — и давление продолжает расти, пока не превращается в гипертонию, типичное возрастное состояние.

То же происходит и со зрением: пока ребенок маленький, ему важно рассматривать близко расположенные объекты, и минимальное фокусное расстояние — то, на котором он различает предмет, — у него всего несколько сантиметров. С возрастом для человека становятся важны и более далекие объекты, поэтому хрусталик (линза, которая преломляет свет в глазу) растет и становится жестче и минимальное фо-

кусное расстояние достигает 16 см в 40 лет, а к 60 может дойти до 100 см. Так развивается дальновзоркость, которую часто можно встретить у пожилых людей.

Подобные механизмы можно найти в составе самых разных возрастных болезней. Чрезмерное свертывание крови вызывает тромбоз, избыточное воспаление — аутоиммунные реакции, неумеренное накопление жирных кислот — ожирение. Все это Благоклонный считает следствием того, что у программы развития нет естественного выключателя. Чем быстрее растет организм, тем лучше для размножения, и так ли важно, что будет потом? Поэтому нет никакого повода обзаводиться системой сдержек, и если маховик раскручен, организму уже не под силу его остановить.

В отличие от теории квазипрограммы, которая напрямую продолжает идею антагонистической плейотропии, теория гиперфункции пока не нашла большой поддержки в научном сообществе. Геронтолог из Гарварда Вадим Гладышев, например, считает<sup>203</sup>, что гиперфункция плохо стыкуется с накоплением молекулярных повреждений. Если старение вызвано чрезмерной активностью клеток, то как быть с системой внутриклеточного ремонта, которая, наоборот, с возрастом работает все хуже?

К тому же если главная причина старения — в гиперфункции, а молекулярный мусор не так важен для продолжительности жизни, то системы, которые этот мусор производят, должны ускользать из-под контроля естественного отбора. В таком случае они должны производить все больше и больше мусора (потому что ломать гораздо дешевле, чем чинить) — пока поломок не станет так много, что они начнут сокращать жизнь наравне с гиперфункцией органов. Это тот же аргумент про бочку с вытекающей водой и короткой дощечкой, с которого я начала разговор о причинах старения: ни одна не может быть главной, все системы защиты от старости работают одинаково плохо.

У М. Благоклонного и на это находятся свои аргументы. Ни один человек, говорит он<sup>204</sup>, не умирает от накопления

в клетках молекулярного мусора. А также от укорочения теломера, истощения клеточных запасов или износа тканей. Люди умирают от инфарктов, инсультов и опухолей — катастрофических событий внутри тела, когда те или иные органы перестают работать. А эти события, в свою очередь, напрямую вызваны гиперфункцией физиологических процессов: повышенным давлением, разрушением костей, ожирением и десятками других. Молекулярный мусор и поломки, безусловно, накапливаются в клетках и между ними, но не успевают привести организм к смерти, катастрофа случается раньше.

### **Главный рубильник .....**

Старение клеток, согласно теории М. Благосклонного, тоже вызвано гиперфункцией, а точнее — гиперстимуляцией. Все начинается с того, что на клетку действует какой-то стрессовый фактор: повреждение ДНК, радиация, окислительный стресс, работа онкогенов и так далее. В клетке активируются белки p21 и p16 и приостанавливают деление клетки, давая ей возможность побыть в покое и разобраться с происходящим.

В этот момент клетка еще способна вернуться к полноценной жизни: она временно перестала делиться, но сможет продолжить, как только справится со стрессом. Однако если даже в покое она все еще получает сигнал к размножению, то продолжает расти и производить токсичные продукты обмена, на которые снова реагируют p21 и p16 — и окончательно останавливают деление клетки, она становится сенесцентной. Так гиперстимуляция клетки, то есть гиперфункция программы роста, приводит к старению. В некотором смысле клетка повторяет судьбу организма в целом: чем быстрее она растет и размножается, тем меньше она живет. И наоборот: чем медленнее ее обмен веществ и чем дольше цикл деления, тем выше шанс не состариться.

Глубинный механизм роста, тот самый главный рубильник, который включает квазипрограмму старения на кле-

точном уровне, давно известен: его имя TOR. Сходство с богом Тором здесь случайно, название белка — это аббревиатура: Target Of Rapamycin, то есть “мишень действия рапамицина” — лекарства, о котором нам еще предстоит поговорить. В клетках млекопитающих TOR входит<sup>205</sup> в состав двух комплексов с другими белками — mTORc1 и mTORc2, — но для простоты мы их будем называть общим именем mTOR. Оба комплекса напрямую отвечают за рост и развитие клеток: стимулируют работу генов и производство белков, усиливают обмен веществ, заставляют клетку расти и запасать энергию, но в то же время подавляют аутофагию (самопереваривание) и репарацию (ремонт ДНК). Мутации в mTOR приводят к остановке роста, и такие организмы нежизнеспособны.



Белковый комплекс TOR работает как диспетчерский пульт: интегрирует сигналы и раздает указания. По Karahi et al., 2010

Комплекс mTOR служит в некотором роде центром принятия<sup>206</sup> клеточных решений. К нему стекается информация о сигналах извне и состоянии клетки изнутри, и, взвешивая все за и против, он либо стимулирует рост, либо тормозит его. Основные два его информанта — это факторы роста (снаружи) и питательные вещества (изнутри). Первых обычно недостаточно, чтобы запустить работу mTOR, вторые же справляются, но не в полной мере. И только совместное действие внешних

и внутренних стимулов раскручивает маховик mTOR на максимальную мощность.

В первую очередь mTOR реагирует<sup>207</sup> на присутствие в клетке аминокислот: если их достаточно, значит, есть из чего построить белки и mTOR активен, если мало, то он “молчит”. Кроме того, работа mTOR зависит<sup>208</sup> от количества АТФ (энергетической “валюты” клетки): если АТФ недостаточно, действие mTOR ослабевает. Есть и другие условия, которые заставляют mTOR усмирить свой пыл: это гипоксия (дефицит кислорода), поломки в ДНК, отравление токсинами, перепады температуры и прочие стрессовые факторы. А судьба клетки зависит от суммы этих факторов: если, несмотря на стресс (который тормозит mTOR), в ней все равно много энергии, а снаружи — факторов роста (которые активируют mTOR), главный рубильник остается активен, подстегивает синтез белков, тормозит репарацию и приближает старение.

### **Три провокатора .....**

За таинственными “факторами роста”, которые поддерживают mTOR и заставляют клетки работать на износ, скрывается тройца, с которой мы уже встречались в разговоре о гормонах: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста — 1 (ИФР-1) и собственно инсулин. Гормон роста сдвигает<sup>209</sup> клеточный обмен веществ в сторону анаболизма: синтеза белков и расщепления углеводных запасов. Под его действием клетки печени выделяют ИФР-1, который доносит тот же сигнал до остальных клеток организма. Инсулин тоже подстегивает клетки синтезировать белки, но одновременно<sup>210</sup> с тем и запасать энергию. В этом смысле инсулин и гормон роста оказывают противоположное действие и подавляют работу друг друга.

Все эти три вещества активируют в клетках mTOR. Поэтому им тоже свойственна антагонистическая плеiotропия: несмотря на их явную роль в росте организма, они в то же время ускоряют старение клеток. И наоборот, дефекты в этой систе-

ме то и дело оказываются людям на пользу. Например, многие долгожители оказались обладателями мутации<sup>211</sup> в рецепторе к ИФР-1. И нередко их клетки оказываются устойчивыми к действию инсулина — то есть у них мало рецепторов к нему и они плохо на него откликаются. Это состояние может привести к сахарному диабету II типа: отсутствие рецепторов мешает клеткам поглощать глюкозу, и она накапливается в крови. Однако, если человек не страдает ожирением и не переедает, этот эффект может проявляться не так сильно; и преимущества от инсулинорезистентности (“молодости” клеток) у долгожителей, судя по всему, перевешивают<sup>212</sup> возможные неудобства.

О неоднозначных эффектах гормона роста мы уже говорили в связи с гормональной “терапией старения”: несмотря на то что идея компенсировать пожилым людям исчезающий гормон роста остается популярной, у этой процедуры немало побочных эффектов. На некотором этапе жизни организму выгоднее обойтись без гормона роста — например, потому что он блокирует<sup>213</sup> репарацию ДНК в клетках, не говоря уж об остальных эффектах гиперстимуляции. А повышенные уровни гормона роста в крови — как при гигантизме — связаны<sup>214</sup> с повышенным риском ранней смертности, сердечно-сосудистых болезней, рака и диабета.

Еще более показателен здесь обратный пример — хронический недостаток гормона роста. Карликовые мыши, у которых нарушено производство этого гормона в гипофизе, живут на 38% дольше контрольных, в чем обогнали все остальные виды мутантных мышей. Среди людей таким “модельным объектом” стали люди с синдромом Ларона — одним из видов карликовости, который вызван мутацией в гене рецептора к гормону роста (фактически клетки становятся менее чувствительны к нему).

Синдром Ларона встречается по всему миру, что указывает на его древнее происхождение и, вероятно, определенные преимущества, которые он дает своим носителям. Их жизнь нельзя назвать<sup>215</sup> здоровой: у многих пациентов с синдромом Ларона развиваются неврологические отклонения и почти все

они страдают ожирением. Работы, в которых описано их здоровье, во многом расходятся: одни отмечают, что носители синдрома отличаются повышенными умственными способностями и устойчивостью<sup>216</sup> к диабету, другие — наоборот, находят у них психологические расстройства и склонность<sup>217</sup> к диабету. Тем не менее все авторы отмечают, что эти пациенты живут не меньше здоровых людей (до 80–90 лет<sup>218</sup>), невзирая на замедленное половое созревание (или благодаря ему?), а также надежно защищены от рака. Это неудивительно, если учесть, что во многих известных видах опухолей белки ИФР гиперактивны, а высокие люди (с повышенным уровнем гормона роста) в среднем страдают от онкологических болезней чаще, чем низкие. В этом смысле носители синдрома Ларона похожи на летучих мышей: у тех есть похожая мутация<sup>219</sup> в гене рецептора гормона роста, они развиваются медленно, невзирая на интенсивный обмен веществ, и тоже практически не болеют раком.

КАРЛИКОВАЯ  
МЫШЬ



СИНДРОМ ЛАРОНА

Карликовость иногда бывает полезна — как людям, так и мышам

**Голод и боль** .....

Через посредство инсулина и mTOR жизнь организма могут сокращать или удлинять и другие факторы, которые, казалось бы, не имеют прямого отношения к гиперстимуляции клеток. Это, например, боль<sup>220</sup>. Многие животные воспринимают ее через молекулу-рецептор TRPV1. Он реагирует на перепады температуры и химические вещества, а “любимый” его стимул — капсаицин, жгучая субстанция из перца чили. Болевые волокна, раздраженные капсаицином, передают сигнал дальше: они выделяют нейропептид CGRP, который, среди прочего, действует на поджелудочную железу и блокирует выделение инсулина. Логика здесь такая: если организму больно, это признак воспаления и опасности. В такой ситуации не нужно заставлять клетки расти и запасать энергию, поэтому выделять инсулин ни к чему. В умеренных дозах этот механизм, безусловно, полезен: и у людей капсаицин снижает потребление пищи, но усиливает энергозатраты, противодействуя ожирению. Поэтому, по некоторым данным, любители острой пищи живут дольше<sup>221</sup>, чем те, кто ее избегает: капсаицин на 13% снижает риск смерти от естественных причин.

Тем не менее активная стимуляция болевых волокон может привести к диабету — чем меньше инсулина, тем больше глюкозы в крови. И у пожилых животных так, по всей видимости, и происходит: CGRP в их организме производится больше. Поэтому мыши, лишённые гена TRPV1, живут дольше обычного, отличаются<sup>222</sup> здоровым обменом веществ и реже, чем в среднем, болеют раком. Возможно, по этому же пути пошел и голый землекоп: его нейроны не вырабатывают CGRP совсем. Он не реагирует<sup>223</sup> на капсаицин, едкие кислоты и ожоги (хотя может воспринимать некоторые другие болевые стимулы, например уколы). Возможно, нечувствительность к боли стала одним из средств защиты голых землекопов от большинства возрастных болезней.

Другие виды чувствительности тоже могут вмешиваться в работу системы “инсулин — ИФР — TOR” — например,

обоняние. Запах еды означает, что скоро она поступит в организм, и предусмотрительные животные выделяют инсулин заранее. Этот эффект настолько силен, что на червей и мух, которым предлагают нюхать еду, не действует<sup>224</sup> диета, призванная снизить уровень инсулина в крови. Поэтому полное удаление обонятельных рецепторов или луковиц может оказаться полезным и даже продлевать жизнь, по крайней мере беспозвоночным животным. Правда, на людей эта закономерность не всегда распространяется: потеря обоняния у нас нередко связана с плохим прогнозом выживаемости. Пока неясно, что здесь причина, а что — следствие: возможно, проявляются нейродегенеративные заболевания на ранних стадиях. Тем не менее не стоит считать особо удачливыми и здоровыми людей, которые перестают различать запахи.

Наконец, регулировать долголетие особи может и ее половой партнер. В предыдущей главе я уже приводила пример самцов бурой сумчатой мыши, у которых феромоны самки запускают “программу быстрой смерти”. У человека, скажем сразу, прямые взаимосвязи между общением с противоположным полом и продолжительностью жизни неизвестны, если не учитывать, конечно, корреляцию между одиночеством и смертностью у пожилых людей. А вот у других представителей животного мира разворачивается настоящая война полов.

Самцы дрозофилы, например, стремятся<sup>225</sup> выбрать себе наиболее плодовитую самку и определяют это по количеству летучих феромонов, производство которых контролирует TOR. Таким образом, феромоны служат отражением общей интенсивности обмена веществ в организме самки.

После спаривания ситуация меняется. Самцу невыгодно оставлять самку в живых — тогда она сможет принести потомство от кого-нибудь другого. Поэтому, например, у червей в составе семенной жидкости, кроме сперматозоидов, есть белки, которые стимулируют<sup>226</sup> работу TOR. Так самец заставляет самку не только как следует выносить потомство, но и погибнуть от износа организма вскоре после откладывания яиц. Но и самки не остаются в долгу: попадая в тело самца, феро-

моны заставляют<sup>227</sup> его тратить энергию и истощать жировые запасы и, как следствие, сокращают жизнь — вероятно, тоже не без участия инсулина и TOR. Можно представить себе, что и в организме самцов бурой сумчатой мыши, которые гибнут после спаривания, творится нечто подобное.

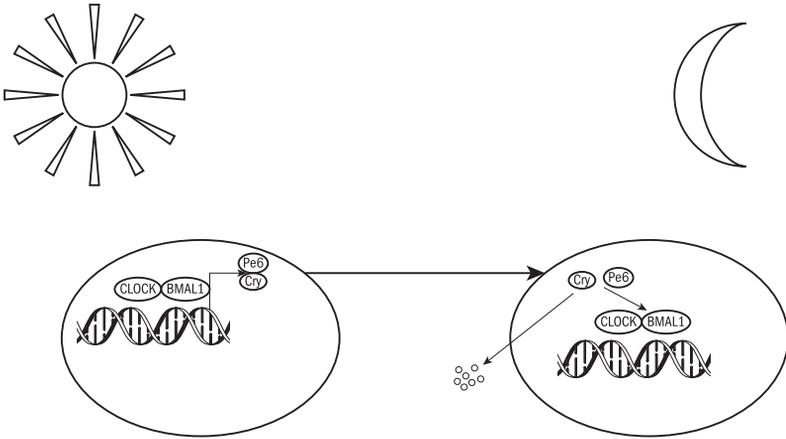
## **Вот почему важен режим .....**

Есть и еще одна нить, которая связывает сигнальный путь TOR с долголетием — биологические ритмы, наш внутриклеточный аналог дня и ночи. Вопреки распространенным представлениям, суточные ритмы не ограничиваются регуляцией сна и бодрствования, а влияют на большую часть клеточной жизни. В течение дня ритмично колеблется работа примерно половины<sup>228</sup> генов в клетках млекопитающих. Это помогает клетке адекватно реагировать на изменение внешних условий: днем, например, ее подстерегают коварные ультрафиолетовые лучи (особенно если это клетка кожи), значит, время заниматься ремонтом ДНК. А ночью снижается поступление еды — значит, можно приглушить процессы пищеварения.

Координация клеточных часов происходит на двух уровнях: в головном мозге, под действием световых сигналов извне, и в каждой клетке по отдельности. При этом без первого, общеорганизменного, процесса в принципе можно обойтись: биоритмы можно поддерживать и у слепых людей, и у тех, кто оказался в условиях полярного дня или ночи. Внутриклеточные часы гораздо важнее. Они образованы двумя группами генов: активаторами (*CLOCK*, *BMAL1*) и репрессорами (*PER*, *CRY*). И те и другие кодируют белки, которые работают факторами транскрипции, то есть влияют на активность других генов.

Внутриклеточный часовой механизм устроен так: днем активны гены *CLOCK* и *BMAL1*, соответствующие им белки запускают работу множества “дневных” генов, которые связаны с активным обменом веществ (по крайней мере, у человека, у ночных животных бывает по-другому). Кроме того, они

“включают” гены *PER* и *CRY*. Белки *PER* и *CRY* постепенно накапливаются в клетке, а когда их становится достаточно много — блокируют работу *BMAL1* и *CLOCK*. Наступает клеточная ночь: перестают работать “дневные” гены, на смену им приходят “ночные”. Но белки *PER* и *CRY* понемногу разрушаются, и количество их падает. Как только их становится достаточно мало, они не могут больше блокировать работу *CLOCK* и *BMAL1* — и в клетке снова включается дневной режим.



Внутриклеточные часы работают как маятник, подстегивая сами себя. По Sahar & Sassone-Corsi, 2009

Внутриклеточные часы по всему организму нужно время от времени сверять, чтобы они продолжали идти в такт. За это отвечает гормон мелатонин, который производится в головном мозге. Важную роль играет и ежедневная активность человека. Если в организм поступает пища — значит, настал день. Если сигналы для роста и обмена веществ притихли — время спать. И здесь, конечно, на сцене снова оказывается TOR: почувствовав присутствие еды, он отдаляет<sup>230</sup> наступление клеточного дня: зачем заканчивать эти сутки, если еды еще достаточно?

Несложно представить себе, что произойдет, если клетки в организме перестанут работать синхронно. Допустим, наступила ночь и во всех органах царствует белок PER, а гены *CLOCK* и *BMAL1* молчат. Но вдруг в организм из холодильника поступает бутерброд. Клетки кишечника чувствуют еду, в них просыпается mTOR и замедляет наступление дня. К утру оказывается, что в некоторых клетках давно уже “светло” и им нужна еда, а в других еще ночь и они не готовы переваривать еду, равно как и выполнять другие физиологические функции, например выделять гормоны. Возможно, поэтому сбой биоритмов связывают с самыми разными заболеваниями — от ожирения<sup>231</sup> и сердечно-сосудистых болезней до рака<sup>232</sup>. Эти опасности могут подстергать не только любителей есть по ночам, но также людей, работающих в ночную смену или много путешествующих. Есть даже подозрение, что из-за электрификации полярных регионов выросла<sup>233</sup> заболеваемость раком<sup>234</sup> у жителей Арктики.

Поэтому неудивительно, что разрушение внутриклеточного ритма существенно сокращает жизнь модельным объектам: черви, лишённые PER (и клеточной ночи вместе с ним), теряют способность<sup>235</sup> сопротивляться стрессу, а мыши с выключенным *BMAL1* стареют<sup>236</sup> быстрее своих сородичей. На людях такие однозначные результаты получить невозможно, однако, вероятно, это повод уделять больше внимания своим биоритмам: не стимулировать клетки лишней раз, не будить TOR и не устраивать клеткам день посреди ночи.

## **Дедовский метод .....**

Коль скоро mTOR оказался перекрестком для большинства сигнальных путей клетки и истоком множества клеточных бед, можно предположить, что его торможение способно, наоборот, продлить человеческую жизнь. И если не принимать во внимание радикальные методы вроде удаления болевых

волокон или разрушение гена гормона роста, то остается ровно один простой способ это проверить: меньше есть.

Первые данные о том, как ограничение в еде влияет на продолжительность жизни, появились из бытовых наблюдений. После Первой мировой войны правительственный советник по продовольствию в Дании подсчитал<sup>237</sup>, что смертность в Копенгагене сократилась на 34% — и связал это с тем, что жители столицы были вынуждены меньше есть из-за прекращения торговли с США и Великобританией.

Похожая история развернулась<sup>238</sup> в Норвегии уже во время Второй мировой войны: страна была оккупирована, еды стало не хватать и количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний упало на 30% по сравнению с довоенным временем.

Третий эксперимент невольно поставили над собой жители Окинавы: до середины прошлого столетия средняя продолжительность жизни на острове была выше, чем в среднем по Японии, а долгожители встречались в четыре-пять раз чаще, чем в других цивилизованных странах. Исследователи связывают<sup>239</sup> это с тем, что традиционный рацион окинавцев — овощи, фрукты, рыба, соя и рис — содержит меньше калорий, чем рацион жителей других регионов Японии. Правда, в 1960-е годы на остров проникли американцы и привезли с собой культуру фастфуда. И уже сейчас рожденным на Окинаве людям не приходится<sup>240</sup> рассчитывать на особое долголетие.

Однако ни одна из этих историй не соответствует критериям научного эксперимента, поэтому сложно считать их доказательством того, что ограничение калорий влияет на продолжительность жизни. Строго говоря, на людях это до сих пор не доказано. Тем не менее уже есть множество результатов, полученных на животных. Первый из них появился<sup>241</sup> в 1939 году. Это была работа на крысах, которых ограничивали в еде на 300–1000 дней. Оказалось, что недокормленные животные не только растут медленнее своих сверстников, но и живут дольше.

С тех пор эти эксперименты воспроизводили<sup>242</sup> множество раз на самых разных организмах: дрожжах, червях, мухах, рыбах и мышах, и везде эффект оказывался схожим. Были, впрочем, и такие эксперименты, в которых ограничение калорий на животных не действовало. Вероятно, все дело в генетической разнородности<sup>243</sup> объектов: в зависимости от набора генетических вариантов и характерных мутаций организмы могут по-разному реагировать на одно и то же воздействие. Но в большинстве случаев ограниченные в еде существа все-таки жили дольше тех, кто ел вволю.

Наиболее близкими к человеку из модельных объектов стали макаки-резусы: с ними работали исследователи в университете Висконсина<sup>244</sup> и в Национальном институте старения<sup>245</sup>. Продление жизни достоверно обнаружили только в одном из двух исследований, но улучшение здоровья у обезьян отметили обе группы ученых.

Так или иначе, сегодня ограничение калорий (calorie restriction) считается самым эффективным негенетическим методом продления жизни (по крайней мере, у животных). Оно стало золотым стандартом “омоложения”: если появляется<sup>246</sup>, например, новый маркер биологического возраста, то он должен отражать не только старение организма со временем, но и “омоложение” в результате голодания. Если ученые обнаруживают новый способ отдалить старение животного, его удобно сравнить<sup>247</sup> с ограничением калорий — оказывается ли он эффективнее, чем “стандарт”?

Продление жизни под действием ограничения калорий хорошо вписывается в самые разные теории старения. В отсутствие энергии клетка накапливает меньше побочных продуктов обмена и медленнее изнашивается (аргумент из области теории ущерба и накопления молекулярного мусора). В то же время дефицит еды вызывает в клетке легкий окислительный стресс — и действует как горметин, запуская работу антиоксидантов и систем репарации (подкрепляя свободнорадикальную теорию старения). Если в клетке есть какая-то программа старения, то голодание ее отменяет, по-

сколькx замедляет и размножение. Наконец, в отсутствие еды не работают гиперстимуляторы клетки — инсулин, инсулиноподобный фактор роста и TOR. Поэтому клетка включает аутофагию — переваривание белков и органелл, — чтобы добыть себе строительные материалы, и сдвигает баланс “размножение — поддержание” в сторону последнего, то есть репарации ДНК и ремонта других клеточных макромолекул.

У ограничения калорий есть и другие полезные эффекты. Например, при голодании снижаются концентрации гормона роста, инсулина и ИФР в плазме крови и возрастает количество стресс-гормонов надпочечников. Вместе эти события приглушают<sup>248</sup> воспаление в организме, что может быть полезно для лечения разных болезней вне зависимости от продления жизни. Кроме того, голодание оставляет клетки без глюкозы, что сильнее всего бьет<sup>249</sup> по раковым и сенесцентным клеткам. И те и другие питаются в основном глюкозой, расходуя ее быстро и неэффективно. В отсутствие глюкозы стареющие клетки перестают выделять провоспалительные белки, а раковые клетки гибнут. Именно поэтому голодание иногда назначают<sup>250</sup> после операций и при лечении опухолей.

Прежде чем удариться в подробное описание “молодящей диеты”, я хотела бы еще раз отметить, что доказательств ее пользы для продления жизни у людей — как и для любой другой терапии “против старения” — до сих пор нет. Все эксперименты, на которые опираются современные ученые, либо произошли случайно, то есть не были подробно спланированы, либо еще не закончились. К первой группе, помимо истории с голодающими датчанами и норвежцами, относится Миннесотский эксперимент, о котором я рассказывала еще в первой части книги. В нем изучали состояние людей в условиях, приближенных к военному времени, и почти в два раза ограничили<sup>251</sup> испытуемых в еде (они потребляли около 1800 килокалорий в день, а тратили порядка 3000). Через некоторое время у них развились проблемы со здоровьем и психикой, и эксперимент пришлось прекратить.

Другой пример — эксперимент “Биосфера 2”<sup>252</sup>, в ходе которого испытуемые провели два года в замкнутой экосистеме. По замыслу авторов эксперимента, им должно было вдоволь хватить еды (2500 килокалорий в день), но из-за проблем с урожаем первые полгода они ели всего по 1784 килокалории в день, а оставшиеся полтора года — по 2000. Их состояние здоровья (количество жира, давление, состав крови, концентрация гормонов) улучшилось к моменту окончания эксперимента, однако, как и в случае с Миннесотским экспериментом, для них нет контрольной группы, и их не с кем сравнить.

Единственное испытание, которое сейчас снабжает ученых тщательно выверенными данными, — американский проект CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy — полная оценка долгосрочных эффектов от снижения потребления энергии). Это исследование идет всего несколько лет, а его участники — молодые люди в возрасте от 21 до 51 года, поэтому делать выводы о продлении жизни, безусловно, слишком рано. Однако руководители проекта уже отметили, что побочных эффектов от голодания практически не возникает<sup>253</sup>. У испытуемых не снижается<sup>254</sup> количество ИФР в крови, зато слабее рабо-

Параметр (по сравнению со средним в популяции)	Ограничение калорий (21-60 лет)	Долгожители (>100 лет)
Глюкоза в крови	↘	↘
Инсулин в крови	↘	↘
Артериальное давление	↘	↘
Индекс массы тела	↘	↘
Холестерин в крови	↘	↘
Плотность костей	↘	↘
Кортизол (гормон стресса)	↗	↗
Витамин D в крови	↗	↘
Липиды в крови	↗	↘
ИФР-1 в крови	→	↘
Провоспалительные белки	↘	↗

Неизвестно, насколько это может служить комплиментом, но человек, который соблюдает ограничительную диету в 21 год, уже во многом похож на долгожителя. По Franceschi et al., 2018

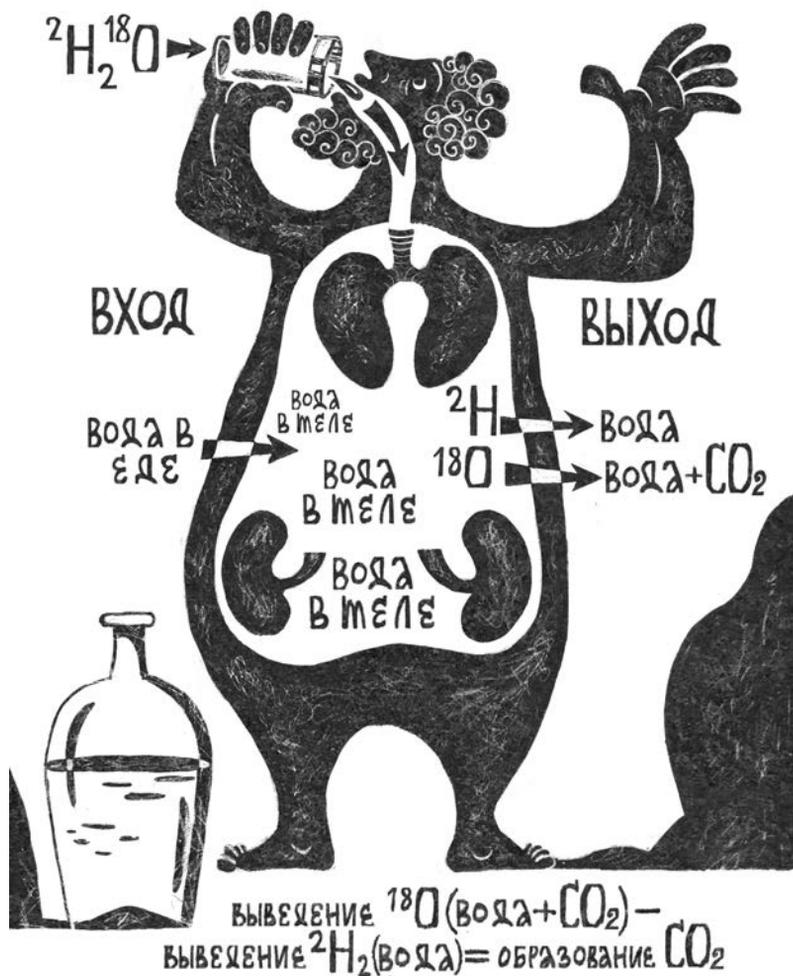
тает щитовидная железа — верный союзник гормона роста. При этом по разным физиологическим параметрам — обмену веществ, массе тела, давлению крови и так далее — люди, которых ограничивают в калориях, напоминают<sup>255</sup> долгожителей. Серьезные отличия можно заметить только в силе воспаления, которое повышено у пожилых людей и подавлено у молодых. Неизвестно, кому больше чести делает это сравнение, однако оно служит аргументом в пользу того, что исследования движутся в верном направлении.

### **Несостоявшийся рецепт .....**

Несмотря на то что ограничение калорий считают самым эффективным способом продления жизни из тех, что доступны каждому, в научном сообществе нет до сих пор согласия по поводу того, как именно стоит себя ограничивать в еде. Поэтому единого рецепта “диеты для долголетия” все еще не существует, и я могу здесь рассказать только об общих принципах, на которых она строится, и разных ее вариантах, среди которых ученым еще предстоит выбрать лучший.

Первый вопрос, который закономерно возникает, когда речь заходит об ограничении в питании: насколько меньше калорий нужно получать? В классических экспериментах с животными точкой отсчета было питание *ad libitum*, то есть до насыщения. Контрольные мыши или крысы имели возможность есть столько, сколько хотели, а исследователи измеряли это количество и принимали его за норму потребления. Потом опытная группа получала сбалансированную еду, но в меньших количествах, чем контрольная. Обычно в таких работах под ограничением калорий понимают сокращение на 15–25% от нормы.

К людям же такой подход применить сложно. У каждого из нас свой режим питания, представление о норме и потребности. Кто-то начнет переедать, дорвавшись до неограниченного количества пищи, а кто-то всегда ест умеренно. Поэтому



Метод двойной меченой воды: "вливать" в организм тяжелые изотопы, а потом подсчитать, сколько их осталось

у людей необходимое количество калорий рассчитывают исходя из ежедневных энергозатрат: насыщение — это состояние, когда человек получает столько же энергии, сколько тратит.

Есть несколько способов измерить энергозатраты. Самый простой — подсчитать количество выдыхаемого углекислого газа. В организме человека он образуется только в результате клеточного дыхания, поэтому по его количеству можно вычислить, сколько калорий (в составе глюкозы, белков и жиров) человек в среднем сжигает за день. Однако измерить объем углекислого газа непросто: чтобы собрать его весь, понадобится герметичная комната, откуда воздух не будет уходить наружу.

В экспериментах с людьми — например, в проекте CALERIE — используют более удобный метод с участием двойной меченой воды. Это вода, в состав которой входят тяжелые изотопы кислорода и водорода, то есть атомы с лишним нейтроном в ядре. Для здоровья она совершенно безвредна. Испытуемым дают выпить меченую воду, а затем подсчитывают количество тяжелых изотопов кислорода и водорода в моче. Дело в том, что водород может выйти из организма только с мочой (и совсем немного — с потом), а кислород — с мочой и углекислым газом. Поэтому разница в числе тяжелых изотопов водорода и кислорода равна количеству “улетевшего” углекислого газа, которое можно потом пересчитать на сожженные калории. Таким способом определяют базовые энергозатраты для каждого человека в отдельности, а потом из них вычитают нужные проценты, например в проекте CALERIE это было 20–25%.

На первый взгляд может показаться, что организм не может долго жить в таком режиме. Ведь если он каждый день получает на 20% меньше энергии, чем тратит, то ему должно не хватать энергии на жизнь. Хитрость здесь в том, что когда организму не хватает ресурсов, он может расходовать запасы более экономно и эффективно. Количество килокалорий, которые мы тратим на базовый обмен веществ, работу иммунитета, физическую активность и прочие статьи расходов, может изменяться<sup>256</sup> в зависимости от того, сколько всего килокалорий поступает в организм. Всегда находится что-то,

на чем можно сэкономить — например, перестать использовать расточительный гликолиз и перейти на кислородное дыхание. Ограничение калорий заставляет клетки экономить, не приводя к истощению, — если, конечно, это не радикальные версии голодания, как в Миннесотском эксперименте, где дефицит калорий доходил до 50%.

Следующий вопрос, который еще предстоит решить: что именно нужно есть, а что стоит ограничить. В классических экспериментах состав еды оставался неизменным — животные и люди ели то же, что и всегда, просто в меньших количествах. Более того, в статьях эту диету обычно именуют *calorie restriction without malnutrition*, дословно “ограничение калорий без недоедания” — таким образом, исследователи подчеркивают, что ограничения не должны приводить к истощению и нехватке питательных веществ. Поэтому словосочетание “(лечебное) голодание”, которое часто используют в качестве синонима для “ограничения калорий” — не лучший вариант перевода английского термина.

Если уж что и ограничивать, так это потребление белков<sup>257</sup> — основных источников сигнала для mTOR. Причем в экспериментах на мышах было установлено, что достаточно ограничить поступление в организм только одной аминокислоты, чтобы получить заметный эффект. Клаудио Франчески предлагает<sup>258</sup> обойтись без триптофана, а большинство других исследователей ограничивают своих подопытных животных в метионине<sup>259</sup>. В составе белков метионина очень мало, это одна из самых редких аминокислот, и она же самая важная — с нее начинается<sup>260</sup> построение любых белковых молекул. В отсутствие метионина клетка не может производить новые белки, а вместе с ними и побочные продукты обмена веществ и тратит меньше энергии. Животные, которым не хватает метионина в пище, живут<sup>261</sup> дольше, а их клетки стареют медленнее, в них усиливается<sup>262</sup> работа антиоксидантов и улучшается работа митохондрий. Но поскольку человек обычно ест белки целиком, не разбирая их на отдельные аминокислоты, то избирательно ограничить метионин

мы едва ли сможем. Остается только есть поменьше белковой пищи в целом.

Углеводы при ближайшем рассмотрении тоже оказываются не самой полезной пищей. Ведь именно в ответ на глюкозу в крови поджелудочная железа выделяет инсулин, а клетки запускают гликолиз. Поэтому другой вариант диеты заключается в том, чтобы исключить из еды практически все углеводы, оставив в основном жиры и немного белков. При этом в организме происходит<sup>263</sup> следующее: оставшись без глюкозы, печень начинает производить ее заново. Для этого приходится обратить вспять те химические реакции, с помощью которых глюкозу обычно расщепляют. Однако до настоящей глюкозы дело не доходит, и образуются промежуточные соединения — кетоновые тела. Это короткоцепочечные жирные кислоты, которые то и дело разваливаются до ацетона — самого известного кетона, и в крови повышается концентрация кетонов. Именно поэтому диету с ограничением углеводов и преобладанием жиров называют кетогенной, а от людей, которые ее придерживаются, может пахнуть ацетоном.

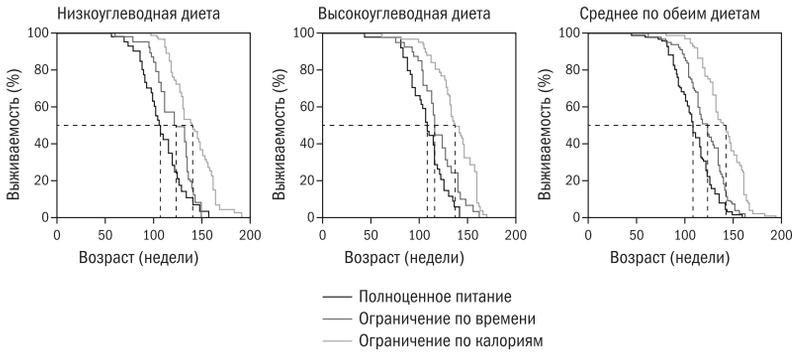
Клетки других органов ловят кетоновые тела из крови и уже из них добывают энергию. Таким образом, клетки не получают глюкозы и не запускают работу mTOR. В то же время короткоцепочечные жирные кислоты подавляют<sup>264</sup> воспаление и блокируют<sup>265</sup> активность ферментов, которые отвечают за возрастную переупаковку ДНК. Мы с этими короткими кислотами уже встречались, когда говорили о микробах, — у долгожителей и здоровых людей по сравнению с больными чаще встречаются именно те бактерии, которые эти кислоты производят. Кетогенная диета тоже увеличивает их концентрацию в крови. Вероятно, поэтому она успешно продлевает<sup>266</sup> жизнь модельным пожилым мышам, а еще поддерживает их когнитивные функции.

Мода на кетогенную диету давно уже захватила Кремниевую долину, однако насколько она безопасна, до сих пор неизвестно. Можно, конечно, назначить углеводы и белки главными врагами, но как тогда быть с жирами? Пока неясно, не повыша-

ет ли кетогенная диета у человека риск атеросклероза и ожирения тканей, как это было замечено<sup>267</sup> у мышей. Проблема в том, что все клинические испытания, которые с ней проводят, нацелены на лечение конкретных болезней. Известно, например, что кетогенная диета помогает<sup>268</sup> при некоторых видах эпилепсии (ровно так она и набрала популярность) и может быть полезна для борьбы с ожирением и раком (в сочетании, конечно, с противоопухолевой терапией). Но что происходит со здоровыми людьми, которые ее придерживаются, и сколько времени это может протекать без последствий, пока никто не выяснил.

Наконец, третий пункт, который необходимо прописать в диете — когда нужно есть? Ограничивать калории можно<sup>269</sup> самыми разными способами: можно есть постоянно только низкокалорийную пищу, а можно просто время от времени голодать, так чтобы усредненное потребление калорий оставалось ниже нормы. Существует несколько методик и такого интервального или периодического голодания: можно воздерживаться от еды по 16 часов каждый день, или через день, или 2 дня через 5 и так далее.

Все эти виды голодания работают по меньшей мере на животных — то есть продлевают жизнь мышам (а крысам — даже до 83%<sup>270</sup>) или улучшают<sup>271</sup> их здоровье. У интервального голодания есть и некоторые плюсы в сравнении с перманентным ограничением калорий: например, оно позволяет<sup>272</sup> избежать потери веса, которая хороша при ожирении, но может стать проблемой в старости. Кроме того, интервальное голодание связано с биологическими ритмами человека. Мы уже говорили о том, что поступление еды в “нерабочее” время подстегивает работу mTOR. Поэтому, возможно, полезно есть только в светлое время суток, не нарушая естественный цикл, — в этом смысле может сработать вариант “есть в течение 10–11 часов в сутки”. А идеальный вариант, судя по всему, был бы синтезом двух основных: есть в течение лишь нескольких часов в сутки и при этом ограничивать калории. По крайней мере, в недавнем эксперименте<sup>273</sup> на мышах такое совмещение методов дало лучший результат, чем каждый в отдельности.



Можно питаться полезно, можно мало, можно редко, но, кажется, лучше всего работает все и сразу. По Mitchell et al., 2019

Тем не менее врачи до сих пор не рекомендуют практиковать какие-либо варианты голодания самостоятельно. Мы все еще не знаем, какие могут возникнуть побочные эффекты. Только недавно появились первые результаты<sup>274</sup> клинических испытаний на здоровых людях, которые показали, что после полугода питания по схеме “12 часов через 36”, никаких проблем со здоровьем не возникает. При этом у некоторых испытуемых ограничение калорий доходило до 48% (в среднем — 37%) от оптимума. Это напоминает Миннесотский “голодный” эксперимент, который закончился для участников серьезными неприятностями, вплоть до психических расстройств, однако в новом исследовании ничего подобного не произошло. Можно предположить, что то, каким образом и в какой степени можно голодать, не вредя здоровью, в значительной степени зависит от образа жизни и исходного здоровья человека — отсюда и предостережения врачей.

**Таблетки от еды .....**

Ограничение калорий — самый простой и понятный, пусть и не до конца подтвержденный на людях, способ остановить

квазипрограмму старения и износ клеток. Но не все люди готовы на такие жертвы, а кому-то голодание и вовсе противопоказано, потому что может подавлять<sup>275</sup> иммунитет и снижать плотность костей, повышая риск переломов. Хорошо бы найти какой-нибудь способ ограничивать в еде не человека целиком, а отдельные его клетки. Иными словами, была бы очень кстати какая-нибудь “голодная таблетка” (по-научному — калоримиметик, имитатор ограничения калорий), которую можно принять после еды и сделать вид, что не ел. Как ни удивительно, такая таблетка действительно существует. Причем, когда ее обнаружили, оказалось, что этот препарат в медицине известен уже несколько десятков лет. Имя ему — рапамицин.

Рапамицин открыли в начале 70-х годов прошлого века, когда изучали образцы почвы с острова Пасхи. Вместе с почвой в образец попали местные бактерии, которые в лаборатории стали выделять антибиотик — его и назвали<sup>276</sup> рапамицином (рапа — в честь местного названия острова, Рапануи). Сначала рапамицин использовали по назначению — для борьбы с бактериальными и грибковыми инфекциями, но в процессе оказалось, что он не очень эффективен против паразитов, зато неплохо подавляет иммунную систему пациентов. И пришлось его перекалфицировать в иммуносупрессор: рапамицин стали использовать и используют до сих пор при пересадках органов<sup>277</sup>, например почек, чтобы предотвратить иммунную агрессию организма против незнакомой ткани. Попутно выяснилось, что жизнедеятельность раковых клеток этот препарат тоже подавляет, и его стали применять в онкологии. И уже после этого ученые нашли белок, против которого работает рапамицин, и так и назвали его — “мишень рапамицина”, target of rapamycin, сокращенно TOR.

Рапамицин блокирует mTOR напрямую, в обход всех сигнальных путей. Поэтому под его действием и опухоли растут медленнее, и иммунные клетки не работают, и обычные клетки приостанавливают свою энергетическую гонку и не торопятся стареть, и даже эпигенетический возраст у них не растет<sup>278</sup>.

В тестовых экспериментах на мышах рапамицин действительно продлил их жизнь<sup>279</sup>, за что авторы проекта получили одну из премий “Мафусаилова мышь”. Тут бы и начать его использовать на людях, но есть одна проблема — побочные эффекты. Рапамицин не зря раньше применяли как иммуносупрессор: подавляя обмен веществ в клетках, он мешает им выполнять и полезные для организма функции. Список возможных осложнений выглядит<sup>280</sup> внушительно, начинаясь с тошноты и поноса и заканчиваясь гиперхолестеринемией, диабетом, гипертонией и даже развитием опухолей, которые ускользают из-под рапамицинового надзора. Несмотря на то что сейчас в онкологии используют не сам рапамицин, а его менее токсичные аналоги (их называют рапалогами), их применение все равно не проходит для организма бесследно.

Тем не менее аналоги рапамицина недавно начали тестировать<sup>281</sup> как “лекарство от старости”. Авторы проекта, конечно, не позиционируют это как окончательную цель. Как и у большей части исследований в области геронтологии, у их проекта есть небольшая и достижимая формальная цель — профилактика сезонной простуды. Дело в том, что в небольших дозах рапамицин действует как горметин, то есть вызывает небольшой стресс в клетках, который усиливает антистрессовый ответ, и после этого организм легче справляется с атакой патогенов. Аналоги рапамицина проверили в небольших концентрациях на пожилых людях, у которых за год приема препарата не возникло серьезных побочных эффектов, зато болели они реже, чем их сверстники. Таким образом, первый тест-драйв лекарство прошло успешно.

Параллельно с рапамицином идут поиски и других калоримиметиков. Коль скоро мы представляем себе, как устроен сигнальный каскад mTOR и кто его запускает, то могли бы, наверно, вмешаться в процесс на других стадиях. Возможно, это вмешательство окажется менее токсичным, чем рапамицин, а может, даже более эффективным. И поскольку в основе каскада mTOR лежит обмен веществ, в том числе глюкозы, то логично искать калоримиметики среди препаратов, кото-

рые влияют на уровень глюкозы в крови. Так геронтологи наткнулись на метформин.

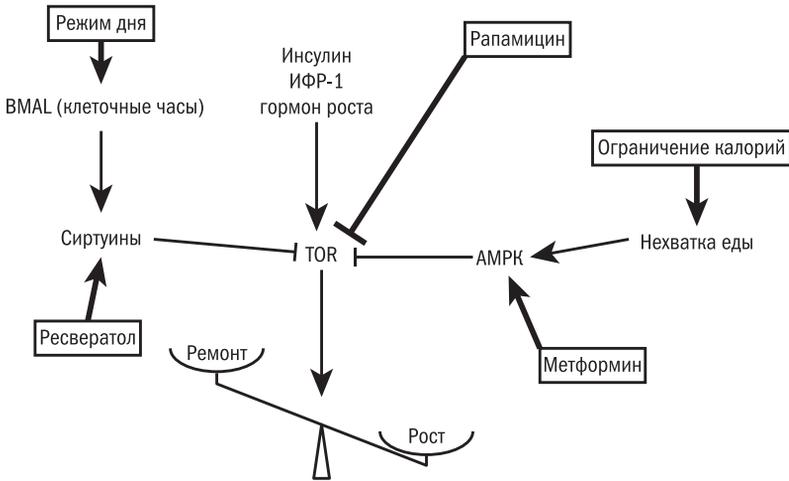
Этот препарат давно уже используют против диабета, поскольку он угнетает синтез глюкозы в печени. При этом организм сам себя не подкармливает глюкозой даже в моменты голода, и клетки становятся более чувствительны к инсулину — готовы забрать сахар из крови по первому сигналу. Но в какой-то момент выяснилось<sup>282</sup>, что диабетика, которых лечили метформином, во время терапии рискуют умереть на 17% меньше здоровых людей, а иногда даже дольше живут. Это не означает, конечно, что метформин сам по себе может продлевать жизнь — для этого нужно разбираться в том, что происходит с диабетиками после такого лечения. Тем не менее этот результат говорит о том, что метформин может влиять на скорость старения организма.

Разбираясь в механизмах действия метформина, исследователи обнаружили, что он запускает фермент AMPK, который реагирует на уровень глюкозы в клетке и тормозит mTOR, если глюкозы мало. В то же время метформин тормозит работу митохондрий, усиливает работу антиоксидантов и снижает воспаление, а еще блокирует рост опухолевых клеток. В итоге, например, мыши, которых кормили метформином, прожили<sup>283</sup> на треть дольше контрольных. У метформина, впрочем, есть и побочные эффекты, например ожирение и риск гипогликемии. Поэтому врачи не рекомендуют принимать его без показаний — как и все остальные потенциальные “средства от старости”.

Однако геронтологи не теряют надежды на то, что в малых концентрациях метформин все-таки может оказаться полезен — и сейчас готовится к запуску первое его клиническое испытание на здоровых людях, TAME (targeting aging with metformin, дословно “борьба со старением с помощью метформина”). Показательно, что деньги на это исследование авторы проекта собирают через краудфандинг<sup>284</sup> — США все еще не готовы финансировать поиски лекарства от старости.

Каскад mTOR можно блокировать и на другой стадии — не до, а после активации mTOR. Так, судя по всему, работает

ресвератрол — еще одно перспективное лекарство от старения. Он активирует<sup>285</sup> сиртуины — белки, которые регулируют упаковку ДНК в ядре. Какой бы сигнал ни приходил от mTOR, сиртуины не дают переупаковывать ДНК — и эпигенетический возраст клетки не растет. Гены, которым положено работать, остаются развернутыми, а те участки, которым положено молчать — например, несущие на себе ретротранспозоны, — не раскручиваются. А вслед за сиртуинами запускаются и другие клеточные процессы, например аутофагия — переваривание испорченных органелл и неправильно свернутых белков. Кроме того, ресвератрол, как и многие вещества растительного происхождения (а он содержится, например, в кожуре винограда и орехах), обладает множеством биологических функций и в том числе может работать как антиоксидант. Впрочем, эффективность ресвератрола пока под вопросом<sup>286</sup>: он продлевает жизнь далеко не всем мышам<sup>287</sup> и в клинических испытаниях тоже пока никак себя не проявил<sup>288</sup>, хотя и считается самой распространенной и безопасной биодобавкой против старения.



Чем длиннее сигнальный путь, тем больше в нем уязвимых мест и тем больше можно придумать способов его заблокировать

И пусть мы пока не знаем, какое из этих средств — ресвератрол, рапамицин, метформин или какой-то другой калоримиметик — поможет людям справиться с возрастными болезнями, сам факт, что есть множество способов подействовать на один и тот же механизм, позволяет надеяться, что мы на правильном пути. Так или иначе, все они работают по принципу “тише едешь — дальше будешь” и мешают комплексу mTOR гиперстимулировать клетки. Фактически они вмешиваются в программу развития и тормозят рост организма, делая его молодость — хотя бы на клеточном уровне — не такой бурной, как она могла бы быть. Из этого следует, что применять эти гипотетические методы борьбы со старением нужно с осторожностью и только после того, как рост организма закончится, а размножение совершится. Понятно, что ограничение калорий или тем более небезопасный рапамицин невозможно советовать ребенку или беременной женщине. А вот после того, как необходимость в активном развитии отпадает, имеет смысл притормозить излишнюю активность клеток и “программу молодости” в виде mTOR и инсулина — и тогда диета или калоримиметики могут быть полезны. Именно поэтому папины слова о том, что нужно ждать и поститься, были мне совершенно непонятны 25 лет назад, а сейчас приобретают новый неожиданный смысл.

.....

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....**

### **Кто виноват .....**

Если вам придется однажды открыть какую-нибудь статью по геронтологии, вы наверняка обнаружите, что она начинается словами вроде “Старение — это прогрессирующее изнашивание организма”. Зачем, казалось бы, ученые с мировым именем начинают свой текст с общеизвестного факта? На самом деле таким образом авторы обозначают определение старения, от которого будут отталкиваться в своих рассуждениях. И в этом есть резон: поскольку общего определения до сих пор не существует, ученым приходится каждый раз уточнять, о чем именно они ведут речь. Научное сообщество до сих пор не нашло ответ на вопрос, что такое старение.

Нет его и у меня. В предыдущих главах я показала, что этот процесс сложно свести к чему-то одному. Возможно, дело в том, что мы не научились отвечать на другой важный вопрос — почему мы вообще стареем. Мы не только не знаем единой причины этого странного процесса, который невозможно определить, — мы даже не уверены в том, что такая причина возможна. Сама я решаю эту проблему так: я представляю себе старение как густую сеть событий, которые происходят в организме одновременно. Старение — это и накоп-

ление мутаций, и захват ткани клонами, и рост иммунной агрессии, и разомкнутая цепь гормональной регуляции. Это деградация, в ответ на которую организм перестраивается, жертвуя одними процессами и усиливая другие. Старение — это режим, в котором организм борется со временем.

Давайте попробуем объединить множество причин и процессов, которые замешаны в старении, в единую картину. У организма есть серьезная проблема, от которой никуда не уйти — со временем он копит микроскопические повреждения: мутации, свободные радикалы, белковые агрегаты. Клетки перестают работать и превращаются в агрессивных чужаков. Разворачивается гражданская война: иммунитет против собственных постаревших сограждан.

С этой проблемой можно было бы справиться, недаром у каждого живого существа есть свои системы вне- и внутриклеточного ремонта. Но ремонт стоит дорого, и не все себе могут его позволить. Поэтому судьба животного зависит от того, хватит ли у него средств починить сломанные детали. Как предполагает теория “тела на выброс”, большинство решает эту задачу в пользу половых клеток: тратит большую часть сил на то, чтобы сохранить их в хорошей форме и жертвует благополучием остального тела.

Что заставляет оставшиеся клетки стареть? Это феномен можно объяснить злым умыслом — то есть существованием некой программы старения, которая последовательно глушит механизмы ремонта по всему организму. Но гораздо проще предположить, что никакого злого умысла в этом нет, а есть просто побочный эффект от программы развития, которую забыли вовремя “отключить”. Ровно так предлагает смотреть на вещи теория антагонистической плейотропии: то, что нам в старом организме кажется патологией, в начале жизни работает, наоборот, на пользу здоровья, защищая тело от инфекций, опухолей и стресса.

Таким образом, разные теории старения принципиально друг другу не противоречат, а только дополняют общую картину. В каждой есть здоровое зерно, все в какой-то степе-



Все теории старения при желании можно уложить в одну стройную картину

ни соответствуют действительности. Рассудит их только время: каждая из теорий предсказывает свое средство продления жизни, и наиболее верной придется признать ту, чья таблетка от старости окажется самой действенной. Однако поскольку единственной причины старения, кажется, нет, то стоит смириться с тем, что никакая таблетка от старости не сможет работать в одиночку.

### Что делать .....

Как бы меня ни настораживал подход Обри ди Грея, кое в чем он все же прав. Борьба со старением потребует самых разных инструментов и тактик. Вечной молодости не получится достигнуть одним щелчком пальцев в лаборатории — понадобится непрерывный и утомительный ремонт тела.

Но из этого же следует, что обещания ди Грея в обозначенный им срок не сбудутся. Ни одно клиническое испытание из тех, что стартуют сейчас, не станет громкой новостью и не принесет однозначных результатов. Ни рапамицин, ни метформин, ни сенолитики, ни антиоксиданты с гормонами — ничто из этого само по себе не способно расправиться с врагом и остановить наши внутренние часы. Лучшее, на что мы можем рассчитывать в ближайшие годы, — это получить доказательства безопасности этих средств и, возможно, добиться прогресса в борьбе с возрастными болезнями. И в этих протоколах лечения, историях болезни, между строк невнятных отчетов о клинических испытаниях нам придется выискивать проблеск надежды на будущие победы.

А потом настанет время мешать коктейли. Как только разные средства борьбы со старением поодиночке докажут свою безопасность, их начнут смешивать в разных пропорциях и пробовать в разных сочетаниях, пытаясь по кусочкам собрать эликсир бессмертия. Когда я начинала писать эту книгу, таких экспериментов практически не было. Разговоры о коктейлях ограничивались парой пробных исследований на червях<sup>289</sup> и дрожжах<sup>290</sup> и теоретическими выкладками<sup>291</sup>. Но за последний год одна за другой начали выходить статьи, авторы которых уже пробуют новые комбинации — генов, гормонов, лекарств.

Есть основания полагать, что разные средства продления жизни способны действовать сообща. Известно, например, что нематоды с мутацией в белке каскада TOR живут на 30% дольше обычных, а с мутацией в аналоге ИФР-1 — даже на 200%. Можно было бы ожидать, что черви с обеими мутациями проживут на 230% дольше, однако на поверку все еще интереснее: продолжительность их жизни оказалась<sup>292</sup> в пять раз выше средней. А это означает, что если один и тот же механизм — “программу развития и молодости” — заблокировать в нескольких местах, то эти вмешательства не только дополняют, но и усиливают друг друга.

То же известно и про мышей. Самый серьезный результат по продлению жизни, который пока достигнут на млекопитающих, Анджей Бартке получил<sup>293</sup>, когда морил голодом карликовых мышей. Их карликовость говорит о том, что плохо работает сигнальный каскад гормона роста, следовательно, хуже работает mTOR. А ограничение калорий тормозит его дополнительно.

Но эти результаты были получены на мутантах, с людьми так поступить мы осмелимся едва ли. Поэтому в последних работах ученые тестируют комбинации вмешательств извне. Например, на мухах проверили коктейль<sup>294</sup> из трех веществ, которые блокируют разные сигнальные пути, реагирующие на присутствие еды. Каждое вещество по отдельности продлило насекомым жизнь на 11%, пары веществ — на 30%, а все вместе — на 48%. Это еще один пример того, как блокаторы одного и того же механизма усиливают действие друг друга.

На мышах испытывают генетические коктейли. Недавно ученым удалось предотвратить<sup>295</sup> у животных развитие четырех спутников старости: диабета, фиброза почек, ожирения и сердечной недостаточности. Для этого оказалось достаточно добавить в клетки пару генов — *FGF21* и *TGFβ1*, первый из которых регулирует обмен глюкозы в клетках, а второй — перестройку матрикса и работу иммунитета.

В экспериментах, проведенных на людях, тоже появились первые неожиданные результаты<sup>296</sup>. Группа ученых пробовала экспериментальную терапию для восстановления тимуса — типичный пример “маленькой возрастной болезни”, на которой можно отработать “лекарство от старости”. Тимус — это небольшая железа, которая служит военной академией для Т-лимфоцитов. С возрастом она зарастает жировой тканью и перестает работать. Чтобы вернуть ее в строй, исследователи давали пациентам коктейль из метформина, гормона роста и ДГЭА (дигидроэпиандростерона) — предшественника стресс-гормона кортизола, который тормозит воспаление. За два года терапии таким коктейлем у испытуемых действительно несколько поправился тимус. Но что более уди-

вительно — в течение эксперимента эпигенетический возраст их крови постепенно становился меньше. Таким образом в первом же испытании “коктейля молодости” на человеке удалось получить первое свидетельство эпигенетического “омоложения” — по крайней мере, клеток крови.

Создание эликсира бессмертия движется медленно, потому что не все комбинации оказываются рабочими. Добавляя каждый новый компонент, ученым приходится проверять не только, влияет ли он на жизнь организма, но и взаимодействует ли он с другими ингредиентами коктейля. В эксперименте на мышах, например, изначально для генной терапии использовали не два гена, а четыре, но потом оказалось, что другие два неэффективны. А в другой работе выяснилось<sup>297</sup>, что метформин и физические упражнения в чем-то оказывают противоположный эффект: метформин тормозит работу митохондрий, а упражнения, напротив, усиливают потребление кислорода. Таким образом, прием метформина может свести эффект от тренировок на нет.

И хотя бум экспериментов с коктейлями еще впереди, мы уже сегодня можем представить себе, как будет устроен<sup>298</sup> многокомпонентный эликсир бессмертия, и составить его приблизительный рецепт. Вместо спирта и опия, которые предпочитали пражские алхимики, в его основе будет какое-нибудь средство, чтобы остановить квазипрограмму: рапамицин, метформин или другой блокатор mTOR-каскада, а может быть, даже не один.

Вторым слоем — вместо 77 трав — станут препараты, которые целятся в непосредственные причины старения. Среди них наверняка будет активатор теломеразы, который позволит клеткам делиться дольше, и какой-нибудь препарат, способный репрограммировать клетки, то есть вернуть их ближе к стволовому состоянию. К этой же группе можно отнести и генную терапию. Правда, включать или выключать “гены старения” придется уже во взрослом возрасте, поскольку в детстве многие из них необходимы для роста и развития.

Третий слой — профилактика старения. Для этого, вероятно, будут служить горметины, или уже известные, или новые, синтетические. Какой из них окажется самым эффективным: физкультура, голодание, перепады температуры или токсины, — нам еще предстоит выяснить.

Наконец, с некоторыми признаками старения придется бороться постфактум — это тот самый ремонт, на котором призывает сосредоточиться Обри ди Грей. Здесь в качестве четвертого слоя нам понадобятся сенолитики для очистки тела от старых клеток и, возможно, какие-нибудь другие препараты, например, чтобы расщеплять сшивки в молекулах межклеточного вещества или растворять белковые агрегаты в тканях.



Рецепт гипотетического эликсира вечной молодости (Не повторяйте это дома!)

Пока от эликсира нас отделяет долгая дорога, полная испытаний и разочарований, проб и ошибок. И мы совершенно

не уверены в том, что именно ждет нас в конце. Но опыт животных-долгожителей показывает, что организм способен поддерживать себя на плаву довольно долго. Подобно тому, как мне пару раз удалось повторить успех мамы и сохранить часть своего гардероба в целости на полтора десятка лет, люди тоже могут в чем-то последовать примеру китов и голых землекопов, если займутся методичным ремонтом собственного тела. И лучший рецепт, который мы сегодня для этого знаем, — это те самые волшебные слова из моего детства: ждать, поститься, размышлять и помнить, что хорошего — понемножку.

Правда, тот факт, что среди настоящих долгожителей мало млекопитающих и совсем нет близких к нам существ, намекает на то, что долгая жизнь дается непростой ценой. Самый простой способ бороться со смертью — постоянно заниматься обновлением собственных клеток и молекул, подобно Черной Королеве из “Алисы в Зазеркалье”, которая вечно бежала, чтобы оставаться на месте. Но организм, который производит так мало мусора, что успевает его убирать, и выделяет достаточно ресурсов на эту уборку, как правило, не может похвастаться физической активностью и развитой высшей нервной деятельностью. А наши запросы и наши ежедневные затраты куда выше, чем у алеутского окуня.

В некотором смысле наше старение — это плата за бурную молодость и насыщенную интеллектуальную жизнь, в том числе за возможность написать и прочесть эту книгу о старении. Еще в начале XX века зоолог и эмбриолог Евгений Шульц писал<sup>299</sup>: “...природа обладала всеми средствами сделать индивидуум бессмертным, но она выбрала для него смерть. Вместо постоянного молодения отдельных органов — посредством молодения их клеток, она избрала молодение всего организма с помощью одной клетки. Она отняла у нас бессмертие и взамен его дала нам любовь”. Поэтому не стоит винить тело в том, что с годами оно терпит поражение за поражением. С рыцарским энтузиазмом оно ведет войну со временем, которая заведомо обречена, но эта война — как и заведено у рыцарей — во имя любви.





## БЛАГОДАРНОСТИ .....

Это были непростые полтора года работы — от первых строк до первого тиража, — и я ни за что не справилась бы с ними в одиночку. Вместе со мной думали, трудились и нервничали множество незримых помощников, и я хочу, чтобы они наконец-то попали в кадр.

Книга, как и любой другой подвиг, начинается с волшебного пинка. И я очень благодарна за такой пинок моему бывшему шефу, Егору Быковскому, который отправил меня на самую первую конференцию по старению, почему-то решив, что мне это будет интересно, хотя я сама еще об этом не подозревала.

Но одного пинка недостаточно, чтобы подвиг начался. Нужно еще принять решение и не отступать от него до конца. И моя следующая благодарность — Сергею Ястребову, крестному отцу этой книги, который сначала подсказал мне мысль ее написать, а потом терпеливо вычищал текст от ошибок, неточностей и лишних запятых и поддерживал меня советами до самого ее выхода.

Большое дело невозможно без критики. Я очень рада, что этот крест взял и нес на своих плечах долгие месяцы Иван Шунин. Быть злым полицейским непросто, но эффект налицо. Спасибо, Ваня, что делаешь меня лучше — и мой текст заодно.

Пожалуй, самое сильное из ощущений во время работы над книгой — момент совместного творчества. Спасибо Олегу Добровольскому, который поддержал меня своей без-

умной фантазией и населил страницы этой книги радостными и грустными, стареющими и молодеющими, но неизменно симпатичными существами.

Я также очень благодарна за консультации и отзывы Вадиму Гладышеву — моему окну в мир “большой геронтологии”.

Спасибо тем, кто стал для меня “взглядом со стороны” и “гласом народа”: Ольге Степанюк, Анне Алексеевой и Олесе Макаровой, а также десяткам людей, которые работали фокус-группой на разных этапах подготовки текста, многих из них я, увы, даже не знаю по именам.

Наконец, моя последняя благодарность, она же самая главная, — тому, кому сильнее всех досталось в процессе моей работы над книгой и кто был рядом с начала и до конца. Спасибо Юрию Чернышову за терпение и участие и за то, что на моей рабочей кухне долгими ночами всегда были тишина, тепло и черный чай.

.....

## **ПРИМЕЧАНИЯ .....**

### **Введение .....**

- 1 Medvedev Z. A. An attempt at a rational classification of theories of ageing // *Biological Reviews*. 1990 Aug 65 (3): 375–398.

### **Часть I. Дорога к бессмертию .....**

- 1 Oldest person to give birth // [www.guinnessworldrecords.com/world-records/oldest-person-to-give-birth](http://www.guinnessworldrecords.com/world-records/oldest-person-to-give-birth)
- 2 Searle S. D., Mitniski A., Gahbauer E. A., Gill T. M., Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index // *BMC Geriatrics*. 2008 Sep; 8.
- 3 Bae T. et al. Different mutational rates and mechanisms in human cells at pregastrulation and neurogenesis // *Science*. 2018 Feb; 359 (6375): 550–555.
- 4 Lodato M. A. et al. Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons // *Science*. 2018 Feb; 359 (6375): 555–559.
- 5 Blokzijl F. et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life // *Nature*. 2016 Oct; 538: 260–264.
- 6 Федеральная служба государственной статистики. Статистический бюллетень 2007 года.
- 7 Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). [Mkb-10.com](http://Mkb-10.com)
- 8 Bulterijs S., Hull R., Björk V., Roy A. It is time to classify biological aging as a disease // *Frontiers in genetics*. 2015 Jun.
- 9 Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of

- life contingencies // *Philosophical transactions of the Royal Society*. 1825: 513–528.
- 10 Makeham W.M. On the law of mortality // *Journal of the Institute of Actuaries*. 1867 Jul; 13 (6): 325–358.
- 11 Golubev A. How could the Gompertz-Makeham law evolve // *Journal of Theoretical Biology*. 2009 May; 258 (1):1–17.
- 12 Dickinson M.E. et al. High-throughput discovery of novel developmental phenotypes // *Nature*. 2016 Sep; 537: 508–514.
- 13 Kinzina E.D., Podolskiy D.I., Dmitriev S.E., Gladyshev V.N. Patterns of aging biomarkers, mortality, and damaging mutations illuminate the beginning of aging and causes of early-life mortality // *Cell Reports*. 2019 Dec; 29 (13): 4276–4284.
- 14 Olshansky S.J. On the biodemography of aging: a review essay // *Population and development review*. 1998 Jun; 24 (2): 381–393.
- 15 Barbi E., Lagona F., Marsili M., Vaupel J.W., Wachter K.W. The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers // *Science*. 2018 Jun; 360 (6396): 1459–1461.
- 16 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Mortality measurement at advanced ages // *North American Actuarial Journal*. 2012 Dec; 15 (3): 432–447.
- 17 Newman S.J. Errors as a primary cause of late-life mortality deceleration and plateaus // *PLOS Biology*. 2018 Dec 16 (12): e2006776.
- 18 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. New trend in old-age mortality: gompertzialization of mortality trajectory // *Gerontology*. 2019; 65 (5): 451–457.
- 19 Yang Y., Santos A.L., Xu L., Lotton C., Taddei F., Lindner A.B. Temporal scaling of aging as an adaptive strategy of *Escherichia coli* // *Science Advances*. 2019 May; 5 (5): eaaw2069.
- 20 Голубев А.Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. I. Обобщенный закон Гомпертца — Мэйкхема // *Успехи геронтологии*. 2009; 22 (1). С. 60–74.
- 21 Liu X. Life equations for the senescence process // *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2015 Dec; 4: 228–233.
- 22 Anisimov V.N. Carcinogenesis and aging // *Advances in Cancer Research*. 1983; 40: 365–424.

- 23 Gems D. The aging-disease false dichotomy: understanding senescence as pathology // *Frontiers in Genetics*. 2015 Jun.
- 24 Mützel S. et al. The conserved histone chaperone LIN-53 is required for normal lifespan and maintenance of muscle integrity in *Caenorhabditis elegans* // *Aging Cell*. 2019 Aug; 18 (6): e13012.
- 25 [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/)
- 26 Roser M. Life Expectancy, 2016. Опубликовано на OurWorldInData.org. Цит. по: <http://ourworldindata.org/data/population-growth-vital-statistics/life-expectancy/>
- 27 [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends\\_text/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/)
- 28 [https://www.who.int/gho/women\\_and\\_health/mortality/situation\\_trends\\_life\\_expectancy/en/](https://www.who.int/gho/women_and_health/mortality/situation_trends_life_expectancy/en/)
- 29 Preston S. H. The changing relation between mortality and level of economic development // *Population Studies*. 1975; 29 (2): 231–248.
- 30 Shkolnikov V. M., Andreev E. M., Tursun-Zade R., Leon D. A. Patterns in the relationship between life expectancy and gross domestic product in Russia in 2005–15: a cross-sectional analysis // *The Lancet Public Health*. 2019 Apr; 4 (4): E181–E188.
- 31 Angel J. L. The bases of paleodemography // *American Journal of Physical Anthropology*. 1969 May; 30 (3): 427–437.
- 32 Kaplan H., Hill K., Lancaster J., Hurtado M. A. A theory of human life history evolution: Diet, intelligence, and longevity // *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*. 2000 Aug; 9 (4): 156–185.
- 33 Marlowe F. The Hadza. In: Ember C. R., Ember M. (eds) *Encyclopedia of Medical Anthropology*. Springer, 2004.
- 34 Gurven M., Kaplan H. Longevity among hunters-gatherers: a cross-cultural examination // *Population and Development Review*. 2007 May; 33 (2): 321–365.
- 35 Lancaster H. O. *Expectations of Life: A Study in the Demography, Statistics, and History of World Mortality*. Springer Science & Business Media, 1990.
- 36 The Human Mortality Database, [www.mortality.org](http://www.mortality.org). Цит. по: <https://web.archive.org/web/20160406131456/http://www.mortality.org/>

- 37 См. п. 26.
- 38 Oeppen J., Vaupel J.W. Broken limits to life expectancy // *Science*. 2002 May; 296 (5570): 1029–1031.
- 39 Dong X., Milholland B., Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan // *Nature*. 2016 Oct; 538: 257–259.
- 40 Hughes B. G., Hekimi S. Many possible maximum lifespan trajectories // *Nature*. 2017 Jun; 546: E8–E9.
- 41 Zak N. Jeanne Calment: the secret of longevity // *Research Gate*. 2018 Dec; 10.13140/RG.2.2.29345.04964.
- 42 Maier H., Gampe J., Jeune B., Vaupel J.W., Robine J.-M. *Supercentenarians*. Springer Science & Business Media, 2010.
- 43 McMurray S. E., Blum J. E., Pawlik J. R. Redwood of the reef: growth and age of the giant barrel sponge *Xestospongia muta* in the Florida Keys // *Marine Biology*. 2008 Jun; 155: 159–171.
- 44 Jochum K. P., Wang X., Vennemann T. W., Sinha B., Müller W. E. G. Siliceous deep-sea sponge *Monorhaphis chuni*: A potential paleoclimate archive in ancient animals // *Chemical Geology*. 2012 Mar; 300–301: 143–151.
- 45 Roark E. B., Guilderson T. P., Dunbar R. B., Fallon S. J., Mucciarone D. A. Extreme longevity in proteinaceous deep-sea corals // *PNAS*. 2009 Mar; 106 (13): 5204–5208.
- 46 Butler P. G. et al. Variability of marine climate on the North Icelandic Shelf in a 1357-year proxy archive based on growth increments in the bivalve *Arctica islandica* // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2013 Mar; 373 (1): 141–151.
- 47 Nielsen J. et al. Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*) // *Science*. 2016 Aug; 353 (6300): 702–704.
- 48 Helama S. & Valovirta I. The oldest recorded animal in Finland: ontogenetic age and growth in *Margaritifera margaritifera* (L. 1758) based on internal shell increments // *Memoranda Soc. Fauna Flora Fennica*. 2008; 84:20–30.
- 49 Ebert T. A. Red sea urchins (*Strongylocentrotus franciscanus*) can live over 100 years: confirmation with A-bomb 14carbon // *Fischery Bulletin*. 2003; 101 (4): 915–922.

- 50 Cailliet G. M. et al. Age determination and validation studies of marine fishes: do deep-dwellers live longer? // *Experimental Gerontology*. 2001 Apr; 36 (4–6): 739–764.
- 51 Petralia R. S., Mattson M. P., Yao P. J. Aging and longevity in the simplest animals and the quest for immortality // *Ageing Research Reviews*. 2014 Jul; 16: 66–82.
- 52 George J. C. et al. Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization // *Canadian Journal of Zoology*. 1999; 77 (4): 571–580.
- 53 Jones et al. Diversity of ageing across the tree of life // *Nature*. 2013 Dec; 505: 169–173.
- 54 Martínez D. E. Mortality Patterns Suggest Lack of Senescence in Hydra // *Experimental Gerontology*. 1998 Mar; 33 (3): 217–225.
- 55 Schaible R., Ringelhan F., Kramer B., Miethe T. Environmental challenges improve resource utilization for asexual reproduction and maintenance in hydra // *Experimental Gerontology*. 2011 Oct; 46 (10): 794–802.
- 56 См. п. 53.
- 57 Finch C. E. Longevity, senescence, and the genome. University of Chicago Press, 1994.
- 58 <http://genomics.senescence.info/species/nonaging.php>
- 59 Vaupel J. W., Baudisch A., Dölling M., Roach D. A., Gampe J. The case for negative senescence // *Theoretical Population Biology*. 2004 Jun; 65 (4): 339–351.
- 60 Ebert T. A. Negative senescence in sea urchins // *Experimental Gerontology*. 2019 Jul; 122: 92–98.
- 61 Ma S., Gladyshev V. N. Molecular signatures of longevity: Insights from cross-species comparative studies // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2017 Oct; 70: 190–203.
- 62 Aktipis C. A. et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2015 Jul; 370 (1673).
- 63 Seluanov A., Gladyshev V. N., Vijg J., Gorbunova V. Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals // *Nature Reviews Cancer*. 2018 Apr; 18: 433–441.

- 64 Qusada V. et al. Giant tortoise genomes provide insights into longevity and age-related disease // *Nature Ecology & Evolution*. 2018 Dec; 3: 87–95.
- 65 Wirthin M. Parrot genomes and the evolution of heightened longevity and cognition // *Current Biology*. 2018 Dec; 28 (24): 4001–4008. E7.
- 66 De Magalhães J.P., Costa J., Church G.M. An analysis of the relationship between metabolism, developmental schedules, and longevity using phylogenetic independent contrasts // *Journal of Gerontology: Series A*. 2007; 62A (2): 149–160.
- 67 Flouris A.D. & Piantoni C. Links between thermoregulation and aging in endotherms and ectotherms // *Temperature*. 2015 Apr; 2 (1): 73–85.
- 68 Marra N.J. et al. White shark genome reveals ancient elasmobranch adaptations associated with wound healing and the maintenance of genome stability // *PNAS*. 2019 Mar; 116 (10): 4446–4455.
- 69 Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. A Tale of Two Concepts: Harmonizing the Free Radical and Antagonistic Pleiotropy Theories of Aging // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018 Oct; 29 (10): 1003–1017.
- 70 Austad S.N., Fischer K.E. Mammalian Aging, Metabolism, and Ecology: Evidence From the Bats and Marsupials // *Journal of Gerontology*. 1991 Mar; 46 (2): B47–B53.
- 71 Cram D.L. et al. Rank-Related Contrasts in Longevity Arise from Extra-Group Excursions Not Delayed Senescence in a Cooperative Mammal // *Current Biology*. 2018 Sep; 28 (18): 2934–2949.e4.
- 72 Schmidt C.M., Jarvis U.M., Bennett N.C. The long-lived queen: reproduction and longevity in female eusocial Damaraland mole-rats (*Fukomys damarensis*) // *African Zoology*. 2013 Mar; 48 (1): 193–196.
- 73 Haddad L.S., Kelbert L., Hulbert A.J. Extended longevity of queen honey bees, compared to workers is associated with peroxidation-resistant membranes // *Experimental Gerontology*. 2007 Jul; 42 (7): 601–609.
- 74 Wan D.C. et al. Honey bee Royalactin unlocks conserved pluripotency pathway in mammals // *Nature Communications*. 2018 Dec; 9: 5078.

- 75 Shi Y. Y. et al. Diet and Cell Size Both Affect Queen-Worker Differentiation through DNA Methylation in Honey Bees (*Apis mellifera*, Apidae) // PLOS One. 2011 Apr; 6 (4): e18808.
- 76 Alexander R. D. The evolution of social behavior // Annual Reviews in Ecology, Evolution and Systematics. 1974; 5: 325–383.
- 77 Park T. J. et al. Selective Inflammatory Pain Insensitivity in the African Naked Mole-Rat (*Heterocephalus glaber*) // PLOS Biology. 2008 Jan; 6 (1): e13.
- 78 Larson J., Park T. J. Extreme hypoxia tolerance of naked mole-rat brain // NeuroReport. 2009 Dec; 20 (18): 1634–1637.
- 79 Delaney M. A. et al. Initial Case Reports of Cancer in Naked Mole-rats (*Heterocephalus glaber*) // Veterinary Pathology, 2016 May; 53 (3): 691–696.
- 80 Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species // Journal of Comparative Physiology. 2008 Jan; 178: 439–445.
- 81 Finch C. E. Update on slow aging and negligible senescence — a mini-review // Gerontology. 2009; 55 (3): 307–13.
- 82 Sherman P. W., Jarvis J. U. M. Extraordinary life spans of naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) // Journal of Zoology. 2006 Feb; 258 (3): 307–311.
- 83 Riccio A. P., Goldman B. D. Circadian rhythms of body temperature and metabolic rate in naked mole-rats // Physiology & Behaviour. 2000 Oct; 71 (1–2): 15–22.
- 84 Skulachev V. P. et al. Neoteny, Prolongation of Youth: From Naked Mole Rats to “Naked Apes” (Humans) // Physiological Reviews. 2017 Apr; 97 (2): 699–720.
- 85 Hawkes K. et al. Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories // PNAS. 1998 Feb; 95 (3): 1336–1339.
- 86 Goyal et al. Persistent metabolic youth in the aging female brain // PNAS. 2019 Feb; 116 (8): 3251–3255.
- 87 Shimokata H., Ando F., Niino N. A new comprehensive study on aging — the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) // Journal of Epidemiology. 2000 Apr; 10 (1 Suppl): S1–9.
- 88 Keys A., Brožek J., Henschel A., Mickelsen O., Taylor H. L. The biology of human starvation. University of Minnesota Press, 1950.

- 89 Kalm L. M., Semba R. D. They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment. *Journal of Nutrition*. 2005 Jun; 135 (6): 1347–1352.
- 90 Akhtar A. The Flaws and Human Harms of Animal Experimentation // *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2005 Oct; 24 (4): 407–419.
- 91 Hackam D. G., Redelmeier D. A. Translation of Research Evidence From Animals to Humans // 2006 Oct; 296 (14): 1727–1732.
- 92 Rangarajan A., Weinberg R. Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice // *Nature Reviews Cancer*. 2003 Dec; 3: 952–959.
- 93 См. п. 63.
- 94 Webster S. J., Bachstetter A. D., Nelson P. T., Schmitt F. A., van Eldik L. J. Using mice to model Alzheimer’s dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models // *Frontiers in Genetics*. 2004 Apr; 5: 88.
- 95 Bolker J. A. Animal Models in Translational Research: Rosetta Stone or Stumbling Block? // *BioEssays*. 2017 Oct; 39 (12): 170089.
- 96 <https://dogagingproject.org/>
- 97 Urfer S. R. et al. A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs // *GeroScience*. 2017 Apr; 39: 117–127.
- 98 Cleaver J. E. Defective Repair Replication of DNA in Xeroderma Pigmentosum // *Nature*. 1968 May; 218: 652–656.
- 99 Oshima J., Martin G. M., Hisama F. M. Werner Syndrome // Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A. et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
- 100 Hasty P., Campisi J., Hoeijmakers J., van Steeg H., Vijg J. Aging and Genome Maintenance: Lessons from the Mouse? // *Science*. 2003 Feb; 299 (5611): 1355–1359.
- 101 Navarro C. L., Cau P., Lévy N. Molecular bases of progeroid syndromes // *Human Molecular Genetics*. 2006 Oct; 15 (sup2): R151–R161.
- 102 Kyng K., Croteau D. L., Bohr V. A. Werner syndrome resembles normal aging // *Cell Cycle*. 2009 Aug; 8 (15): 2319–2323.
- 103 Merideth M. A. et al. Phenotype and Course of Hutchinson — Gilford Progeria Syndrome // *NEJM*. 2008 Feb; 358: 592–604.

- 104 Hennekam R. C. M. Hutchinson — Gilford progeria syndrome: Review of the phenotype // *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006 Jul; 140A (23): 2603–2624.
- 105 Goldman R. D. et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson — Gilford progeria syndrome // *PNAS*. 2004 Jun; 101 (14): 8963–8968.
- 106 Gordon B. L. et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome // 2018 Apr; 319 (16): 1687–1695.
- 107 Clements C. S. et al. Presence and distribution of progerin in HGPS cells is ameliorated by drugs that impact on the mevalonate and mTOR pathways // *Biogerontology*. 2019 Apr; 20: 337–358.
- 108 Santiago-Fernández O. et al. Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson — Gilford progeria syndrome // *Nature Medicine*. 2019 Feb; 25: 423–426.
- 109 Beyret E. et al. Single-dose CRISPR-Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson — Gilford progeria syndrome // *Nature Medicine*. 2019 Feb; 25: 419–422.
- 110 Poulain et al. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study // *Experimental Gerontology*. 2004 Sep; 39 (9): 1423–1429.
- 111 Buettner D. *The Blue Zones, Second Edition: 9 lessons for living longer from the people who've lived the longest*. National Geographic Books, 2012.
- 112 Poulain M., Herm A., Pes G. *The Blue Zones: areas of exceptional longevity around the world* // *Vienna Yearbook of Population Research*. 2013; 11: 87–108.
- 113 Medvedev Z. A. Caucasus and Altay longevity: a biological or social problem? // *The Gerontologist*. 1974 Oct; 14 (5p1): 381–387.
- 114 Buettner D., Skemp S. *Blue Zones: lessons from the world's longest lived* // *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2016 Mar; 10 (5): 318–321.
- 115 Perls T. *Dementia-free centenarians* // *Experimental Gerontology*. 2004 Nov–Dec; 39 (11–12): 1587–1593.
- 116 Kedlian V. R., Donertas H. M., Thornton J. M. The widespread increase in inter-individual variability of gene expression in the human brain with age // *Aging*. 2019 Apr; 11 (8): 2253–2280.

- 117 Ostan R. et al. Heterogeneity of thyroid function and impact of peripheral thyroxine deiodination in centenarians and semi-supercentenarians: association with functional status and mortality // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019 Jun; 74 (6): 802–810.
- 118 Bunning B.J. et al. Global metabolic profiling to model biological processes of aging in twins // *Aging Cell*. 2019 Oct; 19: e13073.
- 119 Franceschi C., Ostan R., Santoro A. Nutrition and Inflammation: Are Centenarians Similar to Individuals on Calorie-Restricted Diets? // *Annual Review of Nutrition*. 2018 May; 38: 329–356.
- 120 Pignolo R.J. Exceptional human longevity // *Mayo Clinic Proceedings*. 2019 Jan; 94 (1): 110–124.
- 121 Horvath S. et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring // *Aging*. 2015 Dec; 7 (12): 1159–1170.
- 122 Alzheimer’s association. 2018 Alzheimer’s disease facts and figures // *Alzheimer’s & Dementia*. 2018 Mar; 14 (3): 367–429.
- 123 Franceschi C. et al. Accelerated bio-cognitive aging in Down syndrome: State of the art and possible deceleration strategies // *Aging Cell*. 2019 Feb; 18 (3): e12903.
- 124 Horvath S. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome // *Aging Cell*. 14 (3): 491–495.
- 125 Armenian S.H., Gibson C.J., Rockne R.C., Ness K.K. Premature aging in young cancer survivors // *Journal of the National Cancer Institute*. 2019 Mar; 111 (3): 226–232.
- 126 Hill A., Sadda J., LaBarge M. A., Hurria A. How cancer therapeutics cause accelerated aging: Insights from the hallmarks of aging // *Journal of Geriatric Oncology*. 2019 Mar.
- 127 De Francesco D. et al. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? // *AIDS*. 2019 Feb; 33 (2): 259–268.
- 128 Franceschi C. et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates // *Frontiers in Medicine*. 2018 Mar; 5: 61.
- 129 Hindhede M. The effect of food restriction during war on mortality in Copenhagen // *JAMA*. 1920 Feb; 74 (6): 381–382.

- 130 <https://calerie.duke.edu/home>
- 131 Ravussin E. et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2015 Sep; 70 (9): 1097–1104.
- 132 Bartke A. et al. Extending the lifespan of long-lived mice // *Nature*. 2001 Nov; 414: 412.
- 133 Rose M.R. et al. Evolution of late-life mortality in *Drosophila melanogaster* // *Evolution*. 2002 Oct; 56 (10): 1982–1991.
- 134 Ayyadevara S., Alla R., Thaden J.J., Shmookler Reis R.J. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // *Aging Cell*. 2008 Jan; 7 (1): 13–22.
- 135 De Grey A. D. N. J. Resistance to debate on how to postpone ageing is delaying progress and costing lives // *EMBO Reports*. 2005 Jul; 6 (suppl 1): S49–S53.
- 136 Kaeberlein M., Galvan V. Rapamycin and Alzheimer’s disease: Time for a clinical trial? // *Science Translational Medicine*. 2019 Jan; 11 (476): eaar4289.
- 137 <https://www.nia.nih.gov/research/blog/2018/10/we-have-budget-fy-2019>
- 138 <https://www.kff.org/hivaid/fact-sheet/u-s-federal-funding-for-hivaid-trends-over-time/>
- 139 De Grey A. D. N. J. An Engineer’s Approach to the Development of Real Anti-Aging Medicine // *Science of Aging Knowledge Environment*. 2003 Jan; 2003 (1): vp1.
- 140 <https://www.sens.org/>
- 141 De Grey A. D. N. J. Time to Talk SENS: Critiquing the Immutability of Human Aging // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Jan; 959 (1): 452–462.
- 142 <http://scienceagainstaging.com/foundation>
- 143 López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging // *Cell*. 2013 Jun; 153 (6): 1194–1217.
- 144 Warner H. et al. Science fact and the SENS agenda // *EMBO Reports*. 2005 Nov; 6 (11): 1006–1008.

## Часть II. Портрет врага .....

- 1 Demeyer D., Mertens B., De Smet S., Ulens M. Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016 Aug; 56 (16): 2747–2766.
- 2 <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat>
- 3 Alshahrani S.M. et al. Red and Processed Meat and Mortality in a Low Meat Intake Population // *Nutrients*. 2019 Mar; 11 (3): 622.
- 4 Cucinotta F.A. Space Radiation Risks for Astronauts on Multiple International Space Station Missions // *PLOS One*. 2014 Apr; 9 (4): e96099.
- 5 Khrapko K., Vijg J. Mitochondrial DNA mutations and aging: devils in the details? // *Trends in Genetics*. 2009 Feb; 25 (2): 91–98.
- 6 Hiona A., Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: Implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging // *Experimental Gerontology*. 2008 Jan; 43 (1): 24–33.
- 7 Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer’s disease mitochondrial cascade hypothesis // *Journal of Alzheimers Disease*. 2010 Jun; 20 (Suppl 2): 265–279.
- 8 Hämäläinen R.H. Defects in mtDNA replication challenge nuclear genome stability through nucleotide depletion and provide a unifying mechanism for mouse progerias // *Nature Metabolism*. 2019 Oct; 1: 958–965.
- 9 McCulloch S. D., Kunkel T.A. The fidelity of DNA synthesis by eukaryotic replicative and translesion synthesis polymerases // *Cell Research*. 2008 Jan; 18 (1): 148–161.
- 10 Martincorena I., Campbell I. Somatic mutation in cancer and normal cells // *Science*. 2015 Sep; 349 (6255): 1483–1489.
- 11 Andriani G.A., Vijg J., Montagna C. Mechanisms and consequences of aneuploidy and chromosome instability in the aging brain // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2017 Jan; 161 (A): 19–36.
- 12 Zasadil L.M., Britigan E.M., Weaver B.A. 2n or not 2n: Aneuploidy, polyploidy and chromosomal instability in primary and tumor

- cells // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2013 Apr; 24 (4): 370–379.
- 13 Kaushai et al. Alteration of gene expression by chromosome loss in the postnatal mouse brain // *Journal of Neuroscience*. 2003 Jul; 23 (13): 5599–5606.
  - 14 Duncan A. W. et al. Aneuploidy as a mechanism for stress-induced liver adaptation // *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Sep; 122 (9): 3307–3315.
  - 15 Hancks D. C., Kazazian H. H. Active human retrotransposons: variation and disease // *Current Opinion in Genetics & Development*. 2012 Jun; 22 (3): 191–203.
  - 16 De Koning A. P. J., Gu W., Castor T. A., Batzer M. A., Pollock D. D. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome // *PLOS Genetics*. 2011 Dec; 7 (12): e1002384.
  - 17 Palazzo A. F., Gregory T. R. The case for junk DNA // *PLOS Genetics*. 2014 May; 10 (5): e1004351.
  - 18 Kazazian H. H. Mobile elements: drivers of genome evolution // *Science*. 2004 Mar; 303 (5664): 1626–1632.
  - 19 См. п. 15.
  - 20 Rodić N. et al. Long interspersed element-1 protein expression is a hallmark of many human cancers // *The American Journal of Pathology*. 2014 May; 184 (5): 1280–1286.
  - 21 De Cecco M. et al. Genomes of replicatively senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements // *Aging Cell*. 2013 Jan; 12 (2): 247–256.
  - 22 Erwin J. A., Marchetto M. C., Gage F. H. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain // *Nature Reviews Neuroscience*. 2014 Jul; 15: 497–506.
  - 23 Muotri A. R., Zhao C., Marchetto M. C. N., Gage F. H. Environmental influence on L1 retrotransposons in the adult hippocampus // *Hippocampus*. 2009 Sep; 19 (10): 1002–1007.
  - 24 Anisimova A. S., Alexandrov A. I., Makarova N. E., Gladyshev V. N., Dmitriev S. E. Protein synthesis and quality control in aging // *Aging*. 2018 Dec; 10 (12): 4269–4288.
  - 25 Ke Z. et al. Translation fidelity coevolves with longevity // *Aging Cell*. 2017 Jul; 16 (5): 988–993.

- 26 Yin D., Chen K. The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions // *Experimental Gerontology*. 2005 Jun; 40 (6): 455–465.
- 27 Hunter S.J. et al. Demonstration of glycated insulin in human diabetic plasma and decreased biological activity assessed by euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in humans // *Diabetes*. 2003 Feb; 52 (2): 492–498.
- 28 Li Y.M., Tan A.X., Vlassara H. Antibacterial activity of lysozyme and lactoferrin is inhibited by binding of advanced glycation — modified proteins to a conserved motif // *Nature Medicine*. 1995 Oct; 1: 1057–1061.
- 29 Nass N. Glycation of PDGF results in decreased biological activity // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010 May; 42 (5): 749–754.
- 30 Monnier V.M., Cerami A. Nonenzymatic browning *in vivo*: possible process for aging of long-lived proteins // *Science*. 1981 Jan; 211 (4481): 491–493.
- 31 Terman A. Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage? // *Redox Report*. 2001; 6 (1): 15–26.
- 32 Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: A causal role in aging and longevity // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics*. 2008 Oct; 1777 (10): 1249–1262.
- 33 Stillwell W., Wassall S.R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid // *Chemistry and Physics of Lipids*. 2003 Nov; 126 (1): 1–27.
- 34 Nakamura M.T., Nara T.Y. Structure, function and dietary regulations of  $\Delta 6$ ,  $\Delta 5$  and  $\Delta 9$  desaturases // *Annual Review of Nutrition*. 2004 Jul; 24: 345–376.
- 35 Solfrizzi V. et al. Unsaturated fatty acids intake and all-causes mortality: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging // *Experimental Gerontology*. 2005 Apr; 40 (4): 335–343.
- 36 Aung T. et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks // *JAMA Cardiology*. 2018 Mar; 3 (3): 225–233.

- 37 Simopoulos A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2002 Oct; 56 (8): 365–379.
- 38 Haddad L. S., Kelbert L., Hulbert A. J. Extended longevity of queen honey bees compared to workers is associated with peroxidation-resistant membranes // *Experimental Gerontology*. 2007 Jul; 42 (7): 601–609.
- 39 Johnson A. A., Stolzing A. The role of lipid metabolism in aging, lifespan regulation, and age-related disease // *Aging Cell*. 2019 Sep; 18 (6): e13048.
- 40 Bozek K. et al. Lipidome determinants of maximal lifespan in mammals // *Scientific Reports*. 2017 Jan; 7: 5.
- 41 Gladyshev V. N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes // *Aging Cell*. 2016 Apr; 15 (4): 594–602.
- 42 Golubev A., Hanson A. D., Gladyshev V. N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes // *Journal of Biological Chemistry*. 2017 Apr; 292: 6029–6038.
- 43 Li W. & Vijg J. Measuring genome instability in aging — a mini-review // *Gerontology*. 2012 Feb; 58 (2): 129–138.
- 44 Kaushik S. & Cuervo A. M. Proteostasis and aging // *Nature Medicine*. 2015 Dec; 21: 1406–415.
- 45 Richard P. Shefferson, Owen R. Jones, Roberto Salguero-Gómez. *The evolution of senescence in the tree of life*. Cambridge University Press, 2017.
- 46 Arrojo e Drigo R. et al. Age mosaicism across multiple scales in adult tissues // *Cell Metabolism*. 2019 Aug; 30 (2): 343–351. E3.
- 47 Xu M. et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age // *PNAS*. 2015 Nov; 112 (46): E6301–E6310.
- 48 Waaike M. E. C. et al. Are skin senescence and immunosenescence linked within individuals? // *Aging Cell*. 18 (4): e12956.
- 49 Ogrodnik et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis // *Nature Communications*. 2017 Jun; 8: 15691.

- 50 Leon O.H. et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment // *Nature Medicine*. 2017 Apr; 23: 775–781.
- 51 Ogrodnik et al. Obesity-induced cellular senescence drives anxiety and impairs neurogenesis // *Cell Metabolism*. 2019 Jan; 29 (5): 1061–1077. E8.
- 52 Galluzzi et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // *Cell Death & Differentiation*. 2018 Jan; 25: 486–541.
- 53 Smith J.R., Pereira-Smith O.M., Schneider E.L. Colony size distributions as a measure of *in vivo* and *in vitro* aging // *PNAS*. 1978 Mar; 75 (3): 1353–1356.
- 54 Gnani D. et al. An early-senescence state in aged mesenchymal stromal cells contributes to hematopoietic stem and progenitor cell clonogenic impairment through the activation of a pro-inflammatory program // *Aging Cell*. 2019 Mar; 18 (3): e12933.
- 55 Oviedo N.J., Beane S.W. Regeneration: The origin of cancer or a possible cure? // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2009 Jul; 20 (5): 557–564.
- 56 Xu M. et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // *Nature Medicine*. 2018 Jul; 24: 1246–1256.
- 57 См. п. 44.
- 58 Zhu Y. et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015 Mar; 14 (4): 644–658.
- 59 Zhang R. et al. Formation of macroH2A-containing senescence-associated heterochromatin foci and senescence driven by ASF1a and HIRA // *Developmental Cell*. 2005 Jan; 8 (1): 19–30.
- 60 Muñoz-Espín D. & Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014 Jun; 15: 482–496.
- 61 Tsurumi A. & Li W. Global heterochromatin loss // *Epigenetics*. 2012 Jul; 7 (7): 680–688.
- 62 Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains // *Experimental Cell Research*. 1965 Mar; 37 (3): 614–636.

- 63 Jung T., Höhn A., Grune T. Lipofuscin: detection and quantification by microscopic techniques. // *Methods in Molecular Biology*. 2010; 594: 173–193.
- 64 Pincus Z., Mazer T. C., Slack F. J. Autofluorescence as a measure of senescence in *C. elegans*: look to red, not blue or green // *Aging*. 2016 May; 8 (5): 889–898.
- 65 Zhao Y. et al. Naked mole rats can undergo developmental, oncogene-induced and DNA damage-induced cellular senescence // *PNAS*. 2008 Feb; 115 (8): 1801–1806.
- 66 Cristofalo V. J. SA beta Gal staining: biomarker or delusion // *Experimental Gerontology*. 2005 Oct; 40 (10): 836–838.
- 67 Coppé J.-P. et al. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor // *PLOS Biology*. 2008 Dec; 6 (12): e301.
- 68 De Magalhães J. P. & Passos J. F. Stress, cell senescence and organismal ageing // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018 Mar; 170: 2–9.
- 69 См. п. 56.
- 70 Storer M. et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning // *Cell*. 2013 Nov; 155 (5): 1119–1130.
- 71 Freitas-Rodríguez S. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2017 Nov; 1864 (11, part A): 2015–2025.
- 72 Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014 Nov; 15: 786–801.
- 73 Wilson A., Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches // *Nature Reviews Microbiology*. 2006 Feb; 6: 93–106.
- 74 См. п. 72.
- 75 Cole M. A., Quan T., Voorhess J. J., Fisher G. J. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging // *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2018 Feb; 12: 35–43.

- 76 Mavrogonatou E., Pratsinis H., Papadopoulou A., Karamanos N.K., Kletsas D. Extracellular matrix alterations in senescent cells and their significance in tissue homeostasis // *Matrix Biology*. 2019 Jan; 75–76: 27–42.
- 77 См. п. 71.
- 78 Segel M. et al. Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells // *Nature*. 2019 Aug; 573: 130–134.
- 79 Choi H.R. et al. Restoration of senescent human diploid fibroblasts by modulation of the extracellular matrix // *Aging Cell*. 2010 Nov; 10 (1): 148–157.
- 80 Pavlidou T. et al. Metformin Delays Satellite Cell Activation and Maintains Quiescence // *Stem Cells International*. 2019 Apr; 2019: 5980465.
- 81 Solanas G. et al. Aged stem cells reprogram their daily rhythmic functions to adapt to stress// *Cell*. 2017 Aug; 170 (4): 678–692. E20.
- 82 Ahmed A. S. I., Sheng M.H. C., Wasnik S., Baylink D.J., Lau K.-H. W. Effect on aging on stem cells // *World Journal of Experimental Medicine*. 2017 Feb; 7 (1): 1–10.
- 83 Martín-Suárez S., Valero J., Muro-García T., Encinas J. M. Phenotypical and functional heterogeneity of neural stem cells in the aged hippocampus // *Aging Cell*. 2019 Apr; 18 (4): e12958.
- 84 Udroui I. & Sgura A. Rates of erythropoiesis in mammals and their relationship with lifespan and hematopoietic stem cells aging // *Biogerontology*. 2019 Mar; 20: 445–456.
- 85 Nicaise A.M. et al. Cellular senescence in progenitor cells contributes to diminished remyelination potential in progressive multiple sclerosis // *PNAS*. 2019 Apr; 116 (18): 9030–9039.
- 86 Lewis-McDougall F. et al. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration // *Aging Cell*. 2019 Mar; 18 (3): e12931.
- 87 Penzo-Méndez A. I., Chen Y.-J., Li J., Witze E. S., Stanger B.Z. Spontaneous cell competition in immortalized mammalian cell lines // *PLOS One*. 2015 Jul; 10 (7): e0132437.
- 88 Morata G. & Ripoll P. Minutes: Mutants of *Drosophila* autonomously affecting cell division rate // *Developmental Biology*. 1975 Feb; 42 (2): 211–221.

- 89 Rhiner C. et al. Flower Forms an Extracellular Code that Reveals the Fitness of a Cell to its Neighbors in *Drosophila* // *Developmental Cell*. 2010 Jun; 18 (6): 985–998.
- 90 Merino M. M., Levayer R., Moreno E. Survival of the Fittest: Essential Roles of Cell Competition in Development, Aging, and Cancer // *Trends in Cell Biology*. 2016 Oct; 26 (10): 776–788.
- 91 Bowling S. et al. P53 and mTOR signalling determine fitness selection through cell competition during early mouse embryonic development // *Nature Communications*. 2018 May; 9: 1763.
- 92 Levayer R., Dupont C., Moreno E. Tissue crowding induces caspase-dependent competition for space // *Current Biology*. 2016 Mar; 26 (5): 670–677.
- 93 Coelho D. S. et al. Culling less fit neurons protects against amyloid- $\beta$ -induced brain damage and cognitive and motor decline // *Cell Reports*. 2018 Dec; 25 (13): 3661–3673.e3.
- 94 Liu N. et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing // *Nature*. 2019 Apr; 568: 344–350.
- 95 Ellis S.J. et al. Distinct modes of cell competition shape mammalian tissue morphogenesis // *Nature*. 2019 May; 569: 497–502.
- 96 Adams P. D., Jasper H., Rudolph K. L. Aging-induced stem cell mutations as drivers for disease and cancer // *Cell Stem Cell*. 2015 Jun; 16 (6): 601–612.
- 97 Wagstaff L. et al. Mechanical cell competition kills cells via induction of lethal p53 levels // *Nature Communications*. 2016 Apr; 7: 11373.
- 98 Palmer A. K. & Kirkland J. L. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine // *Experimental Gerontology*. 2016 Dec; 86: 97–105.
- 99 Sasaki A. et al. Obesity suppresses cell-competition-mediated apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelial tissues // *Cell Reports*. 2018 Apr; 23 (4): 974–982.
- 100 Ambrosi T. H. et al. Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration // *Cell Stem Cell*. 2017 Jun; 20 (6): 771–784.e6.
- 101 См. п. 51.

- 102 Collado M. C. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid // *Scientific Reports*. 2016 Mar; 6: 23129.
- 103 Santoro A. et al. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Oct; 75:129–148.
- 104 Suzuki T. A. & Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition // *Biology Letters*. 2014 Feb; 10 (2): 20131037.
- 105 He Y. et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models // *Nature Medicine*. 2018 Aug; 24: 1532–1535.
- 106 Schnorr S. L. et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers // *Nature Communications*. 2014 Apr; 5: 3654.
- 107 David L. A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. 2013 Dec; 505: 559–563.
- 108 См. п. 103.
- 109 Brito I. L. et al. Transmission of human-associated microbiota along family and social networks // *Nature Microbiology*. 2019 Mar; 4: 964–971.
- 110 См. п. 103.
- 111 Vaisserman A. M., Koliada A. K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention // *Ageing Research Reviews*. 2017 May; 35: 26–45.
- 112 O'Toole P. W. & Jeffery I. B. Gut microbiota and aging // *Science*. 2015 Dec; 350 (6265): 1214–1215.
- 113 Biagi E. et al. Gut microbiota and extreme longevity // *Current Biology*. 2016 Jun; 26 (11): 1480–1485.
- 114 Biagi E. et al. The aging gut microbiota: new perspectives // *Ageing Research Reviews*. 2011 Sep; 10 (4): 428–429.
- 115 Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self // *Cell*. 2017 Dec; 171 (7): 1481–1493.
- 116 Strachan D. O. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. 1989 Nov; 299 (6710): 1259–1260.
- 117 Fleming J. O. Helminth therapy and multiple sclerosis // *International Journal for Parasitology*. 2013 Mar; 43 (3–4): 259–274.
- 118 Kondrashova A., Seiskari T., Ilonen J., Knip M., Hyöty H. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence

- of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland // *APMIS*. 2012 Nov; 121 (6): 478–493.
- 119 См. п. 111.
- 120 Alcock J., Maley C. C., Aktipis C. A. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms // *BioEssays*. 2014 Aug; 36 (10): 940–949.
- 121 Selking J., Wong P., Zhang X., Pettersson S. Metabolic tinkering by the gut microbiome // *Gut Microbes*. 2014 May; 5 (3): 369–380.
- 122 Cai D. et al. Nutrient intake is associated with longevity characterization by metabolites and element profiles of healthy centenarians // *Nutrients*. 2016 Sep; 8 (9): 564.
- 123 Kundu P. et al. Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice // *Science Translational Medicine*. 2019 Nov; 11 (518): eaau4760.
- 124 См. п. 120.
- 125 См. п. 113.
- 126 См. п. 112.
- 127 Marlowe F. W. & Berbesque J. C. Tubers as fallback foods and their impact on Hadza hunter-gatherers // *American Journal of Physical Anthropology*. 2009 Apr; 140 (4): 751–758.
- 128 Marlowe F. The Hadza // *Encyclopedia of Medical Anthropology*, 2004 Edition.
- 129 Raichlen D. A. et al. Physical activity patterns and biomarkers of cardiovascular disease risk in hunter-gatherers // *American Journal of Human Biology*. 2016 Oct; 29: e22919.
- 130 См. п. 103.
- 131 Stebbins M. et al. Heterochronic faecal transplantation boosts gut germinal centres in aged mice // *Nature Communications*. 2019 Jun; 10: 2443.
- 132 Bárcena C. et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice // *Nature Medicine*. 2019 Jul; 25: 1234–1242.
- 133 См. п. 123.
- 134 Franceschi C. & Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014 Jun; 69 (suppl 1): S4–S9.

- 135 Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M., Salvioli S. Inflamm aging and “garb-aging” // Trends in Endocrinology & Museum. 2017 Mar; 28 (3): 199–212.
- 136 Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune — metabolic viewpoint for age-related diseases // Nature Reviews Endocrinology. 2018 Jul; 14: 576–590.
- 137 См. п. 134.
- 138 Franceschi C. et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence // Annals of the New York Academy of Sciences. 2006 Jan; 908 (1): 244–254.
- 139 Salminen A. et al. Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging // Ageing Research Reviews. 2008 Apr; 7 (2): 83–105.
- 140 См. п. 139.
- 141 Pinti M. et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination // European Journal of Immunology. 2016 Sep; 46 (10): 2286–2301.
- 142 Johnson N. D. & Conneely K. N. The role of DNA methylation and hydroxymethylation in immunosenescence // Ageing Research Reviews. 2019 May; 51: 11–23.
- 143 Franceschi C. et al. Inflammaging 2018: An update and a model // Seminars in Immunology. 2018 Dec; 40: 1–5.
- 144 Lachmann R. et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany // PLOS One. 2018 Jul; 13 (7): e0200267.
- 145 Avivi I. et al. Depletion of B cells rejuvenates the peripheral B-cell compartment but is insufficient to restore immune competence in aging // Aging Cell. 2019 May; 18 (4): e12959.
- 146 См. п. 134.
- 147 См. п. 143.
- 148 Franceschi C. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // Mechanisms of Ageing and Development. 2007 Jan; 128 (1): 92–105.
- 149 См. п. 136.

- 150 Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nature Reviews Immunology*. 2011 Jan; 11: 85–97.
- 151 См. п. 141.
- 152 Ostan R. et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet // *Nutrients*. 2015 Apr; 7 (4): 2589–2621.
- 153 Calcer P.C. et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition // *Ageing Research Reviews*. 2017 Nov; 40: 95–119.
- 154 Yiallouris A. et al. Adrenal aging and its implications on stress responsiveness in human // *Frontiers in Endocrinology*, 2019 Feb; 10: 54.
- 155 Zhang G. et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF-kB and GnRH // *Nature*. 2013 May; 497: 211–216.
- 156 Galkin F., Zhang B., Dmitriev S.E., Gladyshev V.N. Reversibility of irreversible aging // *Ageing Research Reviews*. 2019 Jan; 49: 104–114.
- 157 Mechanisms in endocrinology: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview // *European Journal of Endocrinology*. 2017 Jun; 176 (6): R283–R308.
- 158 Franceschi C. et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? // *Aging Clinical and Experimental Research*. 2000; 12: 77–84.
- 159 Almeida M. Aging mechanisms in bone // *BoneKey Reports*. 2012 Jul; 1 (7): 102.
- 160 Vitale G., Cesari M., Mari D. Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia // *European Journal of Internal Medicine*. 2016 Nov; 35: 10–15.
- 161 Buford T.W. & Willoughby D.S. Impact of DHEA (S) and cortisol on immune function in aging: a brief review // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008 Apr; 33 (3): 429–433.
- 162 Lai J.C. L. & Lee D.Y. H. Network cultivation, diurnal cortisol and biological ageing: The rejuvenation hypothesis // *Medical Hypotheses*. 2019 Jan; 122: 1–4.
- 163 См. п. 154.
- 164 Yakar S. et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1 — deficient mice // *Journal of Clinical Investigations*. 2004 Jan; 113 (1): 96–105.

- 165 См. п. 157.
- 166 Liu H.-H. & Li J.-J. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms // *Ageing Research Reviews*. 2015 Jan; 19: 43–52.
- 167 Rudman D. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old // *NEJM*. 1990 Jul; 323 (1): 1–6.
- 168 Liu H. et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly // *Annals of Internal Medicine*. 2007 Jan; 146 (2): 104–115.
- 169 Bartke A. Growth hormone and aging: A challenging controversy // *Clinical Interventions in Aging*. 2008 Dec; 3 (4): 659–665.
- 170 Horstman A. M., Dillon E. L., Urban R. J., Sheffield-More M. The role on androgens and estrogens on healthy aging and longevity // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2012 Nov; 67 (11): 1140–1152.
- 171 Miller W. L. & Auchus R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders // *Endocrinology Reviews*. 2011 Feb; 32 (1): 81–151.
- 172 См. п. 82.
- 173 De Arellano M. L. B. et al. Sex differences in the aging human heart: decreased sirtuins, pro-inflammatory shift and reduced anti-oxidative defense // *Aging*. 2019 Apr; 11 (7): 1918–1933.
- 174 Kozminski M. A. & Bloom D. A. A brief history of rejuvenation operations // *The Journal of Urology*. 2012 Mar; 187 (3): 1130–1134.
- 175 Stambler A. The unexpected outcomes of anti-aging rejuvenation, and life extensions studies: an origin of modern therapies // *Rejuvenation Research*. 2014 Jun; 17 (3): 297–305.
- 176 См. п. 157.
- 177 Stanworth R. D. & Jones T. H. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice // *Clinical Interventions in Aging*. 2008 Mar; 3 (1): 25–44.
- 178 Basaria S. et al. Adverse events associated with testosterone administration // *NEJM*. 2010 Jul; 363: 109–122.
- 179 Jayasena C. N., Alkaabi F. M., Liebers C. S., Handley T., Franks S., Dhillon W. S. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women // *Clinical Endocrinology*. 2018 Nov; 90 (3): 391–414.

- 180 Garratt M. et al. 17- $\alpha$  estradiol ameliorates age-associated sarcopenia and improves late-life physical function in male mice but not in females or castrated males // *Aging Cell*. 2019 Feb; 18 (2): e12920.
- 181 Conese M., Carbone A., Beccia E., Angiolillo A. The Fountain of youth: a tale of parabiosis, stem cells, and rejuvenation // *Open Medicine*. 2017 Jul; 12 (1): 376.
- 182 Conboy M.J., Conboy I.M., Rando T.A. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity // *Aging Cell*. 2013 Mar; 12 (3): 525–530.
- 183 Wright D.E. et al. Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells // *Science*. 2001 Nov; 294 (5548): 1933–1936.
- 184 Balsam L.B. et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium // *Nature*. 2004 Mar; 428: 668–673.
- 185 Eggan K., Jurga S., Gosden R., Min I.M., Wagers A.J. Ovulated oocytes in adult mice derive from non-circulating germ cells // *Nature*. 2006 Jun; 441: 1109–1114.
- 186 Salpeter S.J., Khalailah A., Weinberg-Corem N., Ziv O., Glaser B., Dor Y. Systemic Regulation of the Age-Related Decline of Pancreatic  $\beta$ -Cell Replication // *Diabetes*. 2013 Aug; 62 (8): 2843–2848.
- 187 Añón-Hidalgo J. et al. Circulating GDF11 levels are decreased with age but are unchanged with obesity and type 2 diabetes // *Aging*. 2019 Mar; 11 (6): 1733–1744.
- 188 Sinha M. et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // *Science*. 2014 May; 344 (6184): 649–652.
- 189 Brack A.S. et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis // *Science*. 2007 Aug; 317 (5839): 807–810.
- 190 Loffredo F.S. et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy // *Cell*. 2013 May; 153 (4): 828–839.
- 191 Katsimpardi L. et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors // *Science*. 2014 May; 344 (6184): 630–634.

- 192 Egerman M. A. et al. GDF11 increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration // *Cell Metabolism*. 2015 Jul; 22 (1): 164–174.
- 193 Elabd C. et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration // *Nature Communications*. 2014 Jun; 5: 4082.
- 194 Castellano J.M. et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice // *Nature*. 2017 Apr; 544: 488–492.
- 195 Villeda S.A. et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // *Nature Medicine*. 2014 May; 20: 659–663.
- 196 Baht G. S. et al. Exposure to a youthful circulation rejuvenates bone repair through modulation of  $\beta$ -catenin // *Nature Communications*. 2015 May; 6: 7131.
- 197 Ghosh A. K., O'Brien M., Mau T., Qi N., Yung R. Adipose tissue senescence and inflammation in aging is reversed by the young milieu // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019 Nov; 74 (11): 1709–1715.
- 198 Liu A. et al. Young plasma reverses age-dependent alterations in hepatic function through the restoration of autophagy // *Aging Cell*. 2017 Dec; 17 (1): e12708.
- 199 Rebo J. et al. A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood // *Nature Communications*. 2016 Nov; 7: 13363.
- 200 См. п. 156.
- 201 См. п. 195.
- 202 См. п. 199.
- 203 Sha S.J. et al. Safety, Tolerability, and Feasibility of Young Plasma Infusion in the Plasma for Alzheimer Symptom Amelioration Study // *JAMA Neurology*. 2019 Jan; 76 (1): 35–40.
- 204 <https://www.alkahest.com/alkahest-announces-positive-top-line-data-from-phase-2-study-in-mild-to-moderate-alzheimers-disease/>
- 205 Edgren G. et al. Association of donor age and sex with survival of patients receiving transfusions // *JAMA Internal Medicine*. 2017 Jun; 177 (6): 854–860.

- 206 Khoury R. & Ghossoub E. Young blood products: emerging treatment for Alzheimer's disease? // *Neural Regeneration Research*. 2018 Apr; 13 (4): 624–627.
- 207 Berzlanovich A. M. et al. Do centenarians die healthy? An autopsy study // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2005 Jul; 60 (7): 862–865.
- 208 Kennedy et al. Geroscience: linking aging to chronic disease // *Cell*. 2014 Nov; 159 (4): 709–713.
- 209 Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера: миф или реальность? // *Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии: материалы Второй Российской конференции (Москва, 18–20 октября 1999 г.)*. — М.: Пульс, 1999.
- 210 Alzheimer's association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's & Dementia*. 2018 Mar; 14 (3): 367–429.
- 211 Hayashi K. et al. Continuous intracerebroventricular injection of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease // *Experimental Gerontology*. 2019 Jun; 120: 1–5.
- 212 Spencer P. S., Kisby G. E., Ludolph A. C. Slow toxins, biologic markers, and long-latency neurodegenerative disease in the western Pacific region // *Neurology*. 1991 May; 41 (5 Suppl 2): 62–66.
- 213 Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias. [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_11Alzheimer.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf)
- 214 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- 215 An Y. A. & Scherer P. E. Targeting the amyloid precursor protein (APP) to mitochondria of white adipose tissues triggers mitochondrial dysfunction and obesity // *Diabetes*. 2018 Jul; 67 (Suppl 1).
- 216 Grimm M. O. W., Mett J., Grimm H. S., Hartmann T. APP function and lipids: a bidirectional link // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017 Mar; 10: 63.
- 217 Tyan S.-H. et al. Amyloid precursor protein (APP) regulates synaptic structure and function // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2012 Aug; 51 (1–2): 43–52.

- 218 Galvão F., Grokoski K. C., da Silva B. B., Lamers M. L., Siqueira I. R. The amyloid precursor protein (APP) processing as a biological link between Alzheimer's disease and cancer // *Ageing Research Reviews*. 2019 Jan; 49: 83–91.
- 219 Nussbaum J. M., Seward M. E., Bloom G. S. Alzheimer disease. A tale of two prions // *Prion*. 2013 Jan; 7 (1): 14–19.
- 220 Clavaguera F., Hench J., Goedert M., Tolnay M. Invited review: Prion-like transmission and spreading of tau pathology // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2014 Nov; 41 (1): 47–58.
- 221 Purro S. A. et al. Transmission of amyloid- $\beta$  protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone // *Nature*. 2018 Dec; 564: 415–419.
- 222 Jaunmuktane Z. et al. Evidence for human transmission of amyloid- $\beta$  pathology and cerebral amyloid angiopathy // *Nature*. 2015 Sep; 525: 247–250.
- 223 См. п. 220.
- 224 Zeng Q. et al. Autophagy in Alzheimer's disease and promising modulatory effects of herbal medicine // *Experimental Gerontology*. 2019 May; 119: 100–110.
- 225 См. п. 210.
- 226 Mayeux R. et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease // *NEJM*. 1998 Feb; 338: 506–511.
- 227 См. п. 218.
- 228 Zou K., Gong J.-S., Yanagisawa K., Michikawa M. A Novel Function of Monomeric Amyloid  $\beta$ -Protein Serving as an Antioxidant Molecule against Metal-Induced Oxidative Damage // *The Journal of Neuroscience*. 2002 Jun; 22 (12): 4833–4841.
- 229 Tamagno E. et al. Oxidative stress increases expression and activity of BACE in NT<sub>2</sub> neurons // *Neurobiology of Disease*. 2002 Aug; 10 (3): 279–288.
- 230 Dominy S. S. et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors // *Science Advances*. 2019 Jan; 5 (1): eaau3333.
- 231 Ezzat K. et al. The viral protein corona directs viral pathogenesis and amyloid aggregation // *Nature Communications*. 2019 May; 10: 2331.

- 232 Griffen A.L. et al. Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status // Journal of Clinical Microbiology. 1998 Nov; 36 (11): 3239–3242.
- 233 Human Herpesviruses. Cambridge University Press, 2007.
- 234 Bredesen D.E. et al. Reversal of cognitive decline: 100 patients // Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism. 2018; 8: 5.
- 235 См. п. 93.
- 236 Livshits G. & Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis // Ageing Research Reviews. 2019 Dec; 56: 100980.
- 237 Melzer D. et al. The Age UK almanac of disease profiles in later life. Ageing Research Group, University of Exeter, 2015.
- 238 Dengler-Criss C.M. & Eleftheriou F. Shared mechanisms: osteoporosis and Alzheimer's disease? // Aging. 2019 Feb; 11 (5): 1317–1318.
- 239 Belikov A.V. Age-related diseases as vicious cycles // Ageing Research Reviews. 2019 Jan; 49: 11–26.
- 240 Franceschi C. et al. Immunosenescence in humans: deterioration or remodelling? // International Reviews of Immunology. 1995; 12 (1): 57–74.
- 241 Levine M.E. Modeling the Rate of Senescence: Can Estimated Biological Age Predict Mortality More Accurately Than Chronological Age? // The Journals of Gerontology: Series. 2013 Jun; 68 (6): 667–674.
- 242 Jylhävä J., Pedersen N.L., Hägg S. Biological age predictors // EBioMedicine. 2017 Jul; 21: 29–36.
- 243 Fried L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // The Journals of Gerontology: Series A. 2001 Mar; 56 (3): M146–M157.
- 244 Jazwinski S.M. & Kim S. Metabolic and genetic markers of biological age // Frontiers in Genetics. 2017 May; 8: 64.
- 245 Williams D.M., Jylhävä J., Pedersen N.L., Hägg S. A frailty index for UK Biobank participants // The Journals of Gerontology: Series A. 2019 Apr; 74 (4): 582–587.
- 246 Mitniski A. et al. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing // BMC Medicine. 2015 Jul; 13: 161.

- 247 Jylhävä J., Jiang M., Foebel A.D., Pedersen N.L., Hägg S. Can markers of biological age predict dependency in old age? // *Biogerontology*. 2019 Jan; 20: 321–329.
- 248 Belsky D.W. et al. Quantification of biological aging in young adults // *PNAS*. 2015 Jul; 112 (30): E4104–E4110.
- 249 Bobrov E. et al. PhotoAgeClock: deep learning algorithms for development of non-invasive visual biomarkers of aging // *Aging*. 2018 Nov; 10 (11): 3249–3259.
- 250 Mamoshina P. et al. Population specific biomarkers of human aging: a big data study using south korean, canadian, and eastern european patient populations // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018 Nov; 73 (11): 1482–1490.
- 251 Galkin F. et al. Human microbiome aging clocks based on deep learning and tandem of permutation feature importance and accumulated local effects // *bioRxiv*. 2018 Dec.
- 252 Lai T.-P., Wright W.E., Shay J.W. Comparison of telomere length measurement methods // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2018 Mar; 373 (1741): 20160451.
- 253 См. п. 242.
- 254 Alder J.K. et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting // *PNAS*. 2018 Mar; 115 (10): E2358–E2365.
- 255 Mather K.A., Jorm A.F., Parslow R.A., Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2011 Feb; 66A (2): 202–213.
- 256 Lakota K. et al. Short lymphocyte, but not granulocyte, telomere length in a subset of patients with systemic sclerosis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Jan; 78: 1142–1144.
- 257 Aviv A. & Shay J.W. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2018 Mar; 373 (1741): 20160436.
- 258 Eisenberg D.T. A. & Kuzawa C.W. The paternal age at conception effect on offspring telomere length: mechanistic, comparative and adaptive perspective // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2018 Mar; 373 (1741): 20160442.

- 259 Müezzinzler A., Zaineddin A. K., Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults // *Ageing Research Reviews*. 2013 Mar; 12 (2): 509–519.
- 260 Frenck R. W., Blackburn E. H., Shannon K. M. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age // *PNAS*. 1998 May; 95 (10): 5607–5610.
- 261 Dugdale H. L. & Richardson D. S. Heritability of telomere variation: it is all about the environment! // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2018 Mar; 373 (1741): 2016.0450.
- 262 Bateson M. & Nettle D. The telomere lengthening conundrum — it could be biology // *Aging Cell*. 2016 Dec; 16 (2): 312–319.
- 263 Blackburn E. H., Espel E. S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // *Science*. 2015 Dec; 350 (6265): 1193–1198.
- 264 Garrett-Bakelman F. E. et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight // *Science*. 2019 Apr; 364 (6436): eaau8650.
- 265 Horvath S. & Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing // *Nature Reviews Genetics*. 2018 Apr; 19: 371–384.
- 266 Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biology*. 2013 Dec; 14: 3156.
- 267 Chen B. H. et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death // *Aging*. 2016 Sep; 8 (9): 1844–1865.
- 268 Hannum G. et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates // *Molecular Cell*. 2013 Jan; 49 (2): 359–367.
- 269 См. п. 242.
- 270 Wi X. et al. DNA methylation profile is a quantitative measure of biological aging in children // *Aging*. 2019 Nov; 11 (22): 10031–10051.
- 271 Lu A. T. et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // *Aging*. 2019 Jan; 11 (2): 303–327.
- 272 Levine M. E. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // *Aging*. 2018 Apr; 10 (4): 573–591.

- 273 Teo Y. V. et al. Cell-free DNA as a biomarker of aging // *Aging Cell*. 2018 Dec; 18 (1): e12890.
- 274 Miura Y. & Endo T. Glycomics and glycoproteomics focused on aging and age-related diseases — Glycans as a potential biomarker for physiological alterations // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*. 2016 Aug; 1860 (8): 1608–1614.
- 275 Cole J.H. et al. Brain age predicts mortality // *Molecular Psychiatry*. 2017 Apr; 23: 1385–1392.
- 276 Goyal M. S. et al. Persistent metabolic youth in the aging female brain // *PNAS*. 2019 Feb; 116 (8): 3251–3255.
- 277 См. п. 242.
- 278 Kim S., Myers L., Wyckoff J., Cherry K. E., Jazwinski S. M. The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age // *GeroScience*. 2017 Jan; 39: 83–92.
- 279 Belsky D.W. et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? // *American Journal of Epidemiology*. 2018 Jun; 187 (6): 1220–1230.
- 280 Soraas A. et al. Epigenetic age is a cell-intrinsic property in transplanted human hematopoietic cells // *Aging Cell*. 2019 Feb; 18 (2): e12897.
- 281 Stölzel F. et al. Dynamics of epigenetic age following hematopoietic stem cell transplantation // *Haematologica*. 2017 Aug; 102: e321–e323.
- 282 Rietman M. L. et al. Antioxidants linked with physical, cognitive and psychological frailty: Analysis of candidate biomarkers and markers derived from the MARK-AGE study // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019 Jan; 177: 135–143.
- 283 См. п. 265.
- 284 См. п. 279.

### Часть III. Я обвиняю .....

- 1 Harman D. *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. University of California, 1955.
- 2 Kirkwood T. B. L. & Kowald A. The free-radical theory of ageing — older, wiser and still alive // *BioEssays*. 2012 May; 34 (8): 692–700.

- 3 Kitazoe Y., Kishino H., Tanisawa K., Uda K., Tanaka M. Renormalized basal metabolic rate describes the human aging process and longevity // *Aging Cell*. 2019 Jun; 18 (4): e12968.
- 4 Golden T.R., Hinerfeld D.A., Melov S. Oxidative stress and aging: beyond correlation // *Aging Cell*. 2002 Nov; 1 (2): 117–123.
- 5 Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // *Science*. 1992 Aug; 257 (5074): 1220–1224.
- 6 Šumbera R. Thermal biology of a strictly subterranean mammalian family, the African mole-rats (Bathyergidae, Rodentia) — a review // *Journal of Thermal Biology*. 2019 Jan; 79: 166–189.
- 7 Sogame Y. & Kikawada T. Current findings on the molecular mechanisms underlying anhydrobiosis in *Polypedilum vanderplanki* // *Current Opinion in Insect Science*. 2017 Feb; 19: 16–21.
- 8 Rao T.R. Anhydrobiosis // *Resonance*. 2018 May; 545–553.
- 9 Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. Non-enzymatic molecular damage as a prototypic driver of aging // *Journal of Biological Chemistry*. 2017 Aug; 292: 6029–6038.
- 10 Ян Хин-шун. Дао де цзин // Древнекитайская философия: В 2 т. — М.: МЫСЛЬ, 1972. — Т. 2.
- 11 Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. A Tale of Two Concepts: Harmonizing the Free Radical and Antagonistic Pleiotropy Theories of Aging // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018 Oct; 29 (10): 1003–1017.
- 12 Majmundar A.J., Wong W.J., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress // *Molecular Cell*. 2010 Oct; 40 (2): 294–309.
- 13 Poillet-Perez L., Despouy G., Delage-Mourroux R., Boyer Guittaut M. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy // *Redox Biology*. 2015 Apr; 4: 184–192.
- 14 Wong M.Y., DiChiara A.S., Suen P.H., Chen K., Doan N.D., Shoulders M.D. Adapting secretory proteostasis and function through the unfolded protein response // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2018; 414: 1–25.
- 15 Demirovic D. & Rattan S.I. Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics, health and hormesis // *Experimental Gerontology*. 2013 Jan; 48 (1): 94–98.

- 16 Gilman S.E. et al. Socioeconomic disadvantage, gestational immune activity, and neurodevelopment in early childhood // PNAS. 2017 Jun; 114 (26): 6728–6733.
- 17 Veenhoven R. Healthy happiness: effects of happiness on physical health and the consequences for preventive health care // Journal of Happiness Studies. 2008; 9: 449–469.
- 18 Lee L. O. et al. Optimism is associated with exceptional longevity in 2 epidemiologic cohorts of men and women // PNAS. 2019 Sep; 116 (37): 18357–18362.
- 19 Lawrence E. M., Rogers R. G., Wadsworth T. Happiness and longevity in the United States // Social Science & Medicine. 2015 Nov; 145: 115–119.
- 20 Wang L. et al. Regional aging and longevity characteristics in China // Archives of Gerontology and Geriatrics. 2016 Dec; 67: 153–159.
- 21 См. п. 17.
- 22 Stewart S. & Thompson D. R. Does comedy kill? A retrospective, longitudinal cohort, nested case — control study of humour and longevity in 53 British comedians // International Journal of Cardiology. 2015 Feb; 180: 258–261.
- 23 Pearl R. The rate of living. University of London press, 1928.
- 24 Sohal R. S. The rate of living theory: a contemporary interpretation // Collatz K. G., Sohal R. S. (eds) Insect Aging. Springer, Berlin, Heidelberg, 1986.
- 25 См. п. 11.
- 26 Liu X. Life equations for the senescence process // Biochemistry and Biophysics Reports. 2015 Dec; 4: 228–233.
- 27 Flouris A. D. & Piantoni C. Links between thermoregulation and aging in endotherms and ectotherms // Temperature. 2015 Apr; 2 (1): 73–85.
- 28 Carrillo A. E. & Flouris A. D. Caloric restriction and longevity: effects of reduced body temperature // Ageing Research Reviews. 2011 Jan; 10 (1): 153–162.
- 29 Gavrilov L. A. & Gavrilova N. S. Season of birth and exceptional longevity: comparative study of American centenarians, their siblings, and spouses // Journal of Aging Research. 2011 Nov; 2011: 104616.

- 30 Austad S.N., Fischer K.E. Mammalian Aging, Metabolism, and Ecology: Evidence From the Bats and Marsupials // Journal of Gerontology. 1991 Mar; 46 (2): B47–B53.
- 31 Foley N.M. et al. Growing old, yet staying young: The role of telomeres in bats' exceptional longevity // Science Advances. 2018 Feb; 4 (2): eaao0926.
- 32 Fleischer T., Gampe J., Scheuerlein A., Kerth G. Rare catastrophic events drive population dynamics in a bat species with negligible senescence // Scientific Reports. 2017 Aug; 7: 7370.
- 33 O'Shea T.J. et al. Bat flight and zoonotic viruses // Emerging Infectious Diseases. 2014; 20 (5): 741–745.
- 34 Zhang G. et al. Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity // Science. 2013 Jan; 339 (6118): 456–460.
- 35 Huang Z., Jebb D., Teeling E. C. Blood miRNomes and transcriptomes reveal novel longevity mechanisms in the long-lived bat, *Myotis myotis* // BMC Genomics. 2016 Nov; 17: 906.
- 36 Seluanov A., Gladyshev V.N., Vijg J., Gorbunova V. Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals // Nature Reviews Cancer. 2018 Apr; 18: 433–441.
- 37 Kacprzyk J. et al. A potent anti-inflammatory response in bat macrophages may be linked to extended longevity and viral tolerance // Acta Chiropterologica. 2017 Dec; 19 (2): 219–228.
- 38 Schountz T., Baker M.L., Butler J., Munster V. Immunological control of viral infections in bats and the emergence of viruses highly pathogenic to humans // Frontiers in Immunology. 2017 Sep; 8: 1098.
- 39 См. п. 34.
- 40 Xie J. et al. Dampened STING-dependent interferon activation in bats // Cell Host & Microbe. 2018 Mar; 23 (3): 297–301.e4.
- 41 Yen K., Mastitis J., Mobbs C. Lifespan is not determined by metabolic rate: evidence from fishes and *C. elegans* // Exp Gerontol. 2004 Jun; 39 (6): 947–949.
- 42 De Magalhães J. P., Costa J., Church G.M. An analysis of the relationship between metabolism, developmental schedules, and longevity using phylogenetic independent contrasts // Journal of Gerontology: Series A. 2007; 62A (2): 149–160.

- 43 Andziak B. et al. High oxidative damage levels in the longest-living rodent, the naked mole-rat // *Aging Cell*. 2006 Oct; 5 (6): 463–471.
- 44 Kitazoe Y., Kishino H. Tanisawa K., Udaka K., Tanaka M. Renormalized basal metabolic rate describes the human aging process and longevity // *Aging Cell*. 2019 Jun; 18 (4): e12968.
- 45 Munro D. & Parmenter M. Comparative studies of mitochondrial reactive oxygen species in animal longevity: Technical pitfalls and possibilities // *Aging Cell*. 2019 Jul; 18 (5): e13009.
- 46 См. п. 42.
- 47 Gribble K. E., Moran B. M., Jones S., Corey E. L., Welch D. B. M. Congeneric variability in lifespan extension and onset of senescence suggest active regulation of aging in response to low temperature // *Experimental Gerontology*. 2018 Dec; 144: 99–106.
- 48 Munro D., Baldy C., Parmenter M., Treberg J. R. The exceptional longevity of the naked mole-rat may be explained by mitochondrial antioxidant defenses // *Aging Cell*. 2019 Feb; 18 (3): e12916.
- 49 Anisimova A. S., Alexandrov A. I., Makarova N. E., Gladyshev V. N., Dmitriev S. E. Protein synthesis and quality control in aging // *Aging*. 2018 Dec; 10 (12): 4269–4288.
- 50 Pérez V. et al. Protein stability and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat // *PNAS*. 2009 Mar; 106 (9): 3059–3064.
- 51 Sadowska-Bartosz I. & Bartosz G. Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity // *BioMed Research International*. 2014 Mar; 2014: 404680.
- 52 Tsakiri E. N. et al. Hyperactivation of Nrf2 increases stress tolerance at the cost of aging acceleration due to metabolic deregulation // *Aging Cell*. 2018 Dec; 18 (1): e12845.
- 53 Cohen A. A., de Magalhães J. P., Gohil K. Ecological, biomedical and epidemiological approaches to understanding oxidative balance and ageing: what they can teach each other // *Functional Ecology*. 2010; 24: 997–1006.
- 54 Brzhevskiy V. V. et al. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and

- safety of visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome // *Advances in Therapy*. 2015 Dec; 32 (12): 1263–1279.
- 55 Anisimov V.N. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 5. SkQ1 prolongs lifespan and prevents development of traits of senescence // *Biochemistry (Moscow)*. 2008; 73 (12): 1329/1655.
- 56 Ristow M. & Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS) // *Dose Response*. 2014 May; 12 (2): 288–341.
- 57 Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007 Feb; 297 (8): 842–857.
- 58 См. п. 53.
- 59 Vaisserman A.M., Lushchak O.V., Koliada A.V. Anti-aging pharmacology: Promises and pitfalls // *Ageing Research Reviews*. 2016 Nov; 31: 9–35.
- 60 Holmström K.M. & Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014 May; 15: 42.
- 61 Dröge W. Oxidative stress and aging. In: Roach R.C., Wagner P.D., Hackett P.H. (eds) *Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 543. Springer, Boston, 2003.
- 62 См. п. 52.
- 63 См. п. 15.
- 64 De Magalhães J.P. & Passos J.F. Stress, cell senescence and organismal ageing // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018 Mar; 170: 2–9.
- 65 Hine C., Zhu Y., Hollenberg A.N., Mitchell J.R. Dietary and endocrine regulation of endogenous hydrogen sulfide production: implications for longevity // *Antioxidants & Redox Signalling*. 2018 Jun; 28 (16): 1483–1502.
- 66 Simm A. et al. Protein glycation — Between tissue aging and protection // *Experimental Gerontology*. 2015 Aug; 68: 71–75.
- 67 Liagi T., Stojiljkovic M., Wetzjer R. Toxin-induced hormesis may restrain aging // *Biogerontology*. 2019 Mar; 20: 571–581.

- 68 Rattan S.I. S. Chapter 18 — Hormesis for Healthy Aging // The Science of Hormesis in Health and Longevity. P. 201–212. Academic Press, 2019.
- 69 Gladyshev V.N. The free radical theory of aging is dead. long live the damage theory! // Antioxidants & Redox Signalling. 2014 Jan; 20 (4): 727–731.
- 70 [http://origin.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://origin.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
- 71 Malvezi M. et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer // Annals of Oncology. 2019 Mar; 30 (5): 781–787.
- 72 Macieira-Coelho A. Cancers and the concept of cell senescence // Biogerontology. 2009 Jul; 11: 211–227.
- 73 См. п. 72.
- 74 Krtolica A., Parrinello S., Lockett S., Desprez P.-Y., Campisi J. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging // PNAS. 2001 Oct; 98 (21): 12072–12077.
- 75 Franceschi C. et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates // 2018 Mar; 5: 61.
- 76 Aktipis C.A. et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity // Philosophical Transactions of the Royal Society B. 2015 Jul; 370 (1673).
- 77 Hanahan D. & Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011 Mar; 144 (5): 646–674.
- 78 Carvalho S., Gueiral N., Nogueira E., Henrique R., Oliveira L., Tuchin V.V. Glucose diffusion in colorectal mucosa — a comparative study between normal and cancer tissues // Journal of Biomedical Optics. 2017 Feb; 22 (9): 091506.
- 79 Chatsirisupachai K., Palmer D., Ferreira S., de Magalhães J.P. A human tissue-specific transcriptomic analysis reveals a complex relationship between aging, cancer, and cellular senescence // Aging Cell. 2019 Sep; 18 (6): e13041.
- 80 Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors // Cell. 2005 Feb; 120 (4): 513–522.

- 81 Peto R., Joe F. J., Lee P. N., Clack J. Cancer and ageing in mice and men // *British Journal of Cancer*. 1975 Oct; 32: 411–426.
- 82 Caulin A. F. & Maley C. C. Peto's Paradox: evolution's prescription for cancer prevention // *Trends in Ecology & Evolution*. 2011 Apr; 26 (4): 175–182.
- 83 См. п. 36.
- 84 См. п. 80.
- 85 Zuckerman V., Wolyniec K., Sionov R. V., Haupt S., Haupt Y. Tumour suppression by p53: the importance of apoptosis and cellular senescence // *The Journal of Pathology*. 2009 Jun; 219: 3–15.
- 86 Li T. et al. Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence // *Cell*. 2012 Jun; 149 (6): 1269–1283.
- 87 Serrano M., Lin A. W., McCurrach M. E., Beach D., Lowe S. W. Oncogenic *ras* provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16<sup>INK4a</sup> // *Cell*. 1997 Mar; 88 (5): 593–602.
- 88 Tian X. et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat // *Nature*. 2013 Jun; 499: 346–349.
- 89 Olovnikov A. M. A theory of marginotomy: The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *Journal of Theoretical Biology*. 1973 Sep; 41 (1): 181–190.
- 90 Olovnikov A. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chromomere program of aging // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Jan; 1057 (1): 112–132.
- 91 См. п. 64.
- 92 Humphreys J. et al. Telomere shortening in formerly abused and never abused women // *Biological Research for Nursing*. 2011 Mar; 14 (2): 115–123.
- 93 Jacobs T. L. et al. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators // *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Jun; 36 (5): 664–681.
- 94 Rode L., Nordestgaard B. G., Bojesen S. E. Long telomeres and cancer risk among 95 568 individuals from the general population // *International Journal of Epidemiology*. 2016 Oct; 45 (5): 1634–1643.

- 95 Whittemore K., Vera E., Martínez-Nevado E., Sanpera C., Blasco M. A. Telomere shortening rate predicts species life span // PNAS. 2019 Jul; 116 (30): 15122–15127.
- 96 Tian X. et al. Evolution of telomere maintenance and tumour suppressor mechanisms across mammals // Philosophical Transactions of the Royal Society B. 2018 Mar; 373 (1741): 20160443.
- 97 Gorbunova V. & Seluanov A. Coevolution of telomerase activity and body mass in mammals: From mice to beavers // Mechanisms of Ageing and Development. 2009 Jan — Feb; 130 (1–2): 3–9.
- 98 Frenck R. W., Blackburn E. H., Shannon K. M. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age // PNAS. 1998 May; 95 (10): 5607–5610.
- 99 Bodnar A. G. et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells // Science. 1998 Jan; 279 (5349): 349–352.
- 100 Jaskelioff M. et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice // Nature. 2010 Nov; 469: 102–106.
- 101 De Jesus B. B. et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer // EMBO Molecular Medicine. 2012 Aug; 4 (8): 691–704.
- 102 Muñoz-Lorente M. A., Cano-Martin A. C., Blasco M. A. Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans // Nature Communications. 2019 Oct; 10: 4723.
- 103 Baird D. M., Rowson J., Wynford-Thomas D., Kipling D. Extensive allelic variation and ultrashort telomeres in senescent human cells // Nature Genetics. 2003 Jan; 33: 203–207.
- 104 De Jesus B. B., Schneeberger K., Vera E., Tejera A., Harley C. B., Blasco M. A. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence // Aging Cell. 2011 Aug; 10 (4): 604–621.
- 105 Fernandez M. L. et al. TA-65, a telomerase activator improves cardiovascular markers in patients with metabolic syndrome // Current Pharmaceutical Design. 2018 May; 24 (17): 1905–1911 (7).
- 106 См. п. 59.

- 1107 Salvador L., Singaravelu G., Harley C. B., Flom P., Suram A., Raffaele J. M. A natural product telomerase activator lengthens telomeres in humans: a randomized, double blind, and placebo controlled study // *Rejuvenation Research*. 2016 Dec; 19 (6): 478–484.
- 1108 Abdul-Aziz A. M. et al. Acute myeloid leukemia induces protumoral p16<sup>INK4a</sup>-driven senescence in the bone marrow microenvironment // *Blood*. 2019 Jan; 133 (5): 446–456.
- 1109 Pedesen J. et al. Declining cancer incidence at the oldest ages: Hallmark of aging or lower diagnostic activity? // *Journal of Geriatric Oncology*. 2019 Sep; 10 (5): 792–798.
- 1110 Bonaffé et al. What studies on human longevity tell us about the risk for cancer in the oldest old: data and hypotheses on the genetics and immunology of centenarians // *Experimental Gerontology*. 2002 Oct — Nov; 37 (10–11): 1263–1271.
- 1111 Franceschi C. et al. Accelerated bio-cognitive aging in Down syndrome: State of the art and possible deceleration strategies // *Aging Cell*. 2019 Feb; 18 (3): e12903.
- 1112 De la Rosa J. et al. Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion // *Nature Communications*. 2013 Aug; 4: 2268.
- 1113 Fernandez P., Scaffidi P., Markert E., Lee J.-H., Rane S., Misteli T. Transformation resistance in a premature aging disorder identifies a tumor-protective function of BRD4 // *Cell Reports*. 2014 Oct; 9 (1): 248–260.
- 1114 Higa K. C. & DeGregory J. Decoy fitness peaks, tumor suppression, and aging // *Aging Cell*. 2019 Mar; 18 (3): e12938.
- 1115 Van Heemst D. et al. Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality // *Experimental Gerontology*. 2005 Jan–Feb; 40 (1–2): 11–15.
- 1116 Zhao Y. et al. A polymorphism in the tumor suppressor p53 affects aging and longevity in mouse models // *eLife*. 2018 Mar; 7: e34701.
- 1117 См. п. 110.
- 1118 Baker D. J. et al. Clearance of p16<sup>INK4a</sup>-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature*. 2011 Nov; 479 (7372): 232–236.

- 119 Baker D.J. et al. Naturally occurring p16<sup>ink4a</sup>-positive cells shorten healthy lifespan // *Nature*. 2016 Aug; 530 (7589): 184–189.
- 120 Palmer A.K. et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction // *Aging Cell*. 2019 Mar; 18 (3): e12950.
- 121 Patil P. et al. Systemic clearance of p16<sup>INK4a</sup>-positive senescent cells mitigates age-associated intervertebral disc degeneration // *Aging Cell*. 2019 Mar; 18 (3): e12927.
- 122 Zhu Y. et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015 Mar; 14 (4): 644–658.
- 123 Yousefzadeh M.J. et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan // *EBioMedicine*. 2018 Oct; 36: 18–28.
- 124 Spindler S.R., Mote P.L., Flegal L.M., Teter B. Influence on longevity of blueberry, cinnamon, green and black tea, pomegranate, sesame, curcumin, morin, pycnogenol, quercetin, and taxifolin fed isocalorically to long-lived, f1 hybrid mice // *Rejuvenation Research*. 2013 Apr; 16 (2): 143–151.
- 125 См. п. 122.
- 126 Justice J.N. et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study // *EBioMedicine*. 2019 Feb; 40: 554–563.
- 127 Van Deursen J.M. Senolytic therapies for healthy longevity // *Science*. 2019 May; 364 (6441): 636–637.
- 128 <http://ir.unitybiotechnology.com/news-releases/news-release-details/unity-biotechnology-reports-promising-topline-data-phase-1-first>
- 129 Baar M.P. et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging // *Cell*. 2017 Mar; 169 (1): 132–147.e16.
- 130 См. п. 59.
- 131 Ozvari B., Nuttall J.R., Sotgia F., Lisanti M.P. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of “senolytic” drugs that target senescent human fibroblasts // *Aging*. 2018 Nov; 10 (11): 3294–3307.
- 132 Li W., He Y., Zhang R., Zheng G., Zhou D. The curcumin analog EF24 is a novel senolytic agent // *Aging*. 2019 Jan; 11 (2): 771–782.

- 133 См. п. 123.
- 134 Ritschka B. et al. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration // *Genes & Development*. 2017; 31: 172–183.
- 135 Blagosklonny M. V. Paradoxes of senolytics // *Aging*. 2018 Dec; 10 (12): 4289–4293.
- 136 Storer M. et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning // *Cell*. 2013 Nov; 155 (5): 1119–1130.
- 137 Muñoz-Espín D. et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development // *Cell*. 2013 Nov; 155 (5): 1104–1118.
- 138 Goldsmith T. C. Evolvability, population benefit, and the evolution of programmed aging in mammals // *Biochemistry (Moscow)*/2015 Dec; 82: 1423–1429.
- 139 Bredesen D. E. The non-existent aging program: how does it work? // *Aging Cell*. 2004 Sep; 3 (5): 255–259.
- 140 Gavrilova N. S., Gavrilov L. A., Severin F. F., Skulachev V. P. Testing predictions of the programmed and stochastic theories of aging: Comparison of variation in age at death, menopause, and sexual maturation // *Biochemistry (Moscow)*. 2012 Jul; 77: 754–760.
- 141 Skulachev V. P. Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann’s hypothesis // *Biochemistry (Moscow)*. 1997 Nov; 62 (11): 1191–1195.
- 142 Longo V. D., Mitteldorf J., Skulachev V. P. Programmed and altruistic ageing // *Nature Reviews Genetics*. 2005 Nov; 6: 866–872.
- 143 Skulachev M. V. & Skulachev V. P. New data on programmed aging — slow phenoptosis // *Biochemistry (Moscow)*. 2014 Oct; 79: 977–993.
- 144 Zhao Y. Naked mole rats can undergo developmental, oncogene-induced and DNA damage-induced cellular senescence // *PNAS*. 2018 Feb; 115 (8): 1801–1806.
- 145 Bradley A. J., McDonald I. R., Lee A. K. Stress and mortality in a small marsupial (*Antechinus stuartii*, Macleay) // *General and Comparative Endocrinology*. 1980 Feb; 40 (2): 188–200.

- 146 Terry D.F. et al. Lower all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in centenarians' offspring // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004 Nov; 52 (12): 2074–2076.
- 147 Kaplanis J. et al. Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives // *Science*. 2018 Apr; 360 (6385): 171–175.
- 148 Ruby J.G. et al. Estimates of the heritability of human longevity are substantially inflated due to assortative mating // *Genetics*. 2018 Nov; 210 (3): 1109–1124.
- 149 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S., Olshansky S.J., Carnes B.A. Genealogical data and the biodemography of human longevity // *Social Biology*. 2002; 49 (3–4): 160–173.
- 150 Yahin A.I. et al. Genetics of aging, health, and survival: dynamic regulation of human longevity related traits // *Frontiers in Genetics*. 2015 Apr; 6: 122.
- 151 Hjelmborg J.vB. et al. Genetic influence on human lifespan and longevity // *Human Genetics*. 2006 Feb; 119: 312.
- 152 Van Den Berg N. et al. Longevity defined as top 10% survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait // *Nature Communications*. 2019 Jan; 10: 35.
- 153 Austad S.N. & Fischer K.E. Sex differences in lifespan // *Cell Metabolism*. 2016 Jun; 23 (6): 1022–1033.
- 154 Franceschi C. et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? // *Aging Clinical and Experimental Research*. 2000; 12: 77–84.
- 155 Hoogendijk E.O. et al. Sex differences in healthy life expectancy among nonagenarians: A multistate survival model using data from the Vitality 90+ study // *Experimental Gerontology*. 2019 Feb; 116: 80–85.
- 156 Foo Y.Z., Nakagawa S., Rhodes G., Simmons L.W. The effects of sex hormones on immune function: a meta-analysis // *Biological Reviews*. 2016 Jan; 92 (1): 551–571.
- 157 Arsenović-Ranin N. et al. Influence of aging on germinal centre reaction and antibody response to inactivated influenza virus antigens in mice: sex-based differences // *Biogerontology*. 2019 May; 20: 475–496.

- 158 Horstman A. M., Dillon E. L., Urban R. J., Sheffield-More M. The role on androgens and estrogens on healthy aging and longevity // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2012 Nov; 67 (11): 1140–1152.
- 159 Min K.-J., Lee C.-K., Park H.-N. The lifespan of Korean eunuchs // *Current Biology*. 2012 Sep; 22 (18): R792–R793.
- 160 См. п. 153.
- 161 Davis E. J., Lobach I., Dubal D. B. Female XX sex chromosomes increase survival and extend lifespan in aging mice // *Aging Cell*. 2018 Dec; 18 (1): e12871.
- 162 Dehbi A. Z. A., Radstake T. R. D. J., Broen J. C. A. Accelerated telomere shortening in rheumatic diseases: cause or consequence? // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2013; 9 (12): 1193–1204.
- 163 Atzmon G. et al. Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians // *PNAS*. 2010 Jan; 107 (suppl 1): 1710–1717.
- 164 Soerensen M. et al. Genetic variation in *TERT* and *TERC* and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and longitudinal analysis // *Aging Cell*. 2011 Dec; 11 (2): 223–227.
- 165 Criscuolo F., Smith S., Zahn S., Heidinger B. J., Haussmann M. F. Experimental manipulation of telomere length: does it reveal a corner-stone role for telomerase in the natural variability of individual fitness? // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2018 Mar; 373 (1741): 2016.0440.
- 166 Robert L. & Labat-Robert J. Longevity and aging: role of genes and of the extracellular matrix // *Biogerontology*. 2015; 16: 125–129.
- 167 Pilling L. C. et al. Human longevity: 25 genetic loci associated in 389,166 UK biobank participants // *Aging*. 2017 Dec; 9 (12): 2504–2520.
- 168 Pignolo R. J. Exceptional human longevity // *Mayo Clinic Proceedings*. 2019 Jan; 94 (1): 110–124.
- 169 Soerensen M. et al. Evidence from case — control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in *APOE*, *CETP*, and *IL6* with human longevity // *AGE*. 2013; 35: 487–500.
- 170 Niu W., Qi Y., Qian Y., Gao P., Zhu D. The relationship between apolipoprotein E  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  polymorphisms and hypertension:

- a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls // *Hypertension Research*. 2009 Oct; 32: 1060–1066.
- 171 Revelas M. et al. Review and meta-analysis of genetic polymorphisms associated with exceptional human longevity // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018 Oct; 175: 24–34.
- 172 Morris B.J. et al. *FOXO3* — a major gene for human longevity // *Gerontology*. 2015 Mar; 61 (6): 515–525.
- 173 Giuliani C. et al. Genetics of human longevity within an eco-evolutionary nature-nurture framework // *Circulation Research*. 2018 Sep; 123: 745–772.
- 174 Zeng Y. et al. Sex differences in genetic associations with longevity // *JAMA Network Open*. 2018 Aug; 1 (4): e181670.
- 175 Trimmers P.R. H. J. et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances // *eLife*. 2019; 8: e39856.
- 176 Zenin A. et al. Identification of 12 genetic loci associated with human healthspan // *Communications Biology*. 2019 Jan; 2: 41.
- 177 Kowald A. & Kirkwood T. B. L. Can aging be programmed? A critical literature review // *Aging Cell*. 2016 Aug; 15 (6): 986–998.
- 178 Gladyshev V.N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes // *Aging Cell*. 2016 Apr; 15 (4): 594–602.
- 179 Delaney M.A., Kinsel M.J., Treuting P.M. Renal pathology in a nontraditional aging model: the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) // *Veterinary Pathology*. 2016 Mar; 53 (2): 493–503.
- 180 Edrey Y.H., Hanes M., Pinto M., Mele J., Buffenstein R. Successful aging and sustained good health in the naked mole rat: a long-lived mammalian model for biogerontology and biomedical research // *ILAR Journal*. 2011; 52 (1): 41–53.
- 181 Rando T.A. Stem cells, ageing and the quest for immortality // *Nature*. 2006 Jun; 441: 1080–1086.
- 182 Lui G.-H. et al. Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson — Gilford progeria syndrome // *Nature*. 2011 Feb; 472: 221–225.

- 183 Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // Cell. 2006 Aug; 126 (4): 663–676.
- 184 Lapasset L. et al. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state // Genes & Development. 2011; 25: 2248–2253.
- 185 Abad M. et al. Reprogramming *in vivo* produces teratomas and iPSC cells with totipotency features // Nature. 2013 Sep; 502: 340–345.
- 186 Ocampo A. et al. *In vivo* amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming // Cell. 2016 Dec; 167 (7): 1719–1733. E12.
- 187 Beyret E. et al. Elixir of Life // Circulation Research. 2018 Jan; 122: 128–141.
- 188 Kurita M. et al. *In vivo* reprogramming of wound-resident cells generates skin epithelial tissue // Nature. 2018 Sep; 561: 243–247.
- 189 Tan L. et al. Naked mole rat cells have a stable epigenome that resists iPSC reprogramming // Stem Cell Reports. 2017 Nov; 9 (5): 1721–1734.
- 190 Charlesworth B. Fisher, Medawar, Hamilton and the evolution of aging // Genetics. 2000 Nov; 156 (3): 927–931.
- 191 Medawar P.B. An unsolved problem of biology. Published for the College by H.K. Lewis, London, 1952.
- 192 Turan Z. G. et al. Molecular footprint of Medawar’s mutation accumulation process in mammalian aging // Aging Cell. 2019 May; 18 (4): e12965.
- 193 Williams G. C. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence // Evolution. 1957 Dec; 11 (4): 398–411.
- 194 См. п. 80.
- 195 Jasienska G. et al. Apolipoprotein E (ApoE) polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy // Proceeding of the Royal Society B. Biological sciences. 2015 Mar; 282 (1803): 20142395.
- 196 См. п. 11.
- 197 Horvath S. & Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing // Nature Reviews Genetics. 2018 Apr; 19: 371–384.

- 198 Franceschi C. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2007 Jan; 128 (1): 92–105.
- 199 De Magalhães J. P. Programmatic features of aging originating in development: aging mechanisms beyond molecular damage? // *The FASEB Journal*. 2012 Sep; 26 (12): 4821–4826.
- 200 Nelson P. & Masel J. Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging // *PNAS*. 2017 Dec; 114 (49): 12982–12987.
- 201 Gems D. The aging-disease false dichotomy: understanding senescence as pathology // *Frontiers in Genetics*. 2015 Jun; 6: 212.
- 202 Blagosklonny M. V. Answering the ultimate question “What is the Proximal Cause of Aging?” // *Aging*. 2012 Dec; 4 (12): 861–877.
- 203 См. п.178.
- 204 Blagosklonny M. V. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition // *Cell Cycle*. 2006 Sep; 5 (18): 2087–2102.
- 205 Kapahi P. et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing tor pathway in aging // *Cell Metabolism*. 2010 Jun; 11 (6): 453–465.
- 206 Valvezan A. J. & Manning B. D. Molecular logic of mTORC1 signalling as a metabolic rheostat // *Nature Metabolism*. 2019 Mar; 1: 321–333.
- 207 См. п. 205.
- 208 Wiley C. D. & Campisi J. From ancient pathways to aging cells — connecting metabolism and cellular senescence // *Cell Metabolism*. 2016 Jun; 23 (6): 1013–1021.
- 209 Møller N. et al. Effects of growth hormone on glucose metabolism // *Hormone Research*. 1991; 36 (suppl 1): 32–35.
- 210 Kim S.-H. & Park M.-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human // *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017 Sep; 22 (3): 145–152.
- 211 Cohen E. & Dillin A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration // *Nature Reviews Neuroscience*. 2008 Sep; 9: 759–767.

- 212 Bartke A. Impact of reduced insulin-like growth factor-1/insulin signaling on aging in mammals: novel findings // *Aging Cell*. 2008 Mar; 7 (3): 285–290.
- 213 Chesnokova V. et al. Excess growth hormone suppresses DNA damage repair in epithelial cells // *Journal of Clinical Investigations*. 2019 Feb; 4 (3): e125762.
- 214 Bartke A. Growth hormone and aging: updated review // *World Journal of Mens Health*. 2019 Jan; 37 (1): 19–30.
- 215 Laron Z., Kauli R., Lapkina L., Werner H. IGF-I deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron syndrome // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017 Apr–Jun; 772: 123–133.
- 216 Guevara-Aguirre J. et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer and diabetes in humans // *Science Translation Medicine*. 2011 Feb; 3 (70): 70ra13.
- 217 Laron Z. Lifespan and mortality of patients with Laron syndrome // Laron Z., Kopchick J. (eds) *Laron Syndrome — From Man to Mouse*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. Pp. 341–342.
- 218 Laron Z. Do deficiencies in growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) shorten or prolong longevity? // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2005 Feb; 126 (2): 305–307.
- 219 Seim I. et al. Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt’s bat *Myotis brandtii* // *Nature Communications*. 2013 Aug; 4: 2212.
- 220 Riera C. E. & Dillin A. Emerging role of sensory perception in aging and metabolism // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016 May; 27 (5): 294–303.
- 221 Chopan M. & Littenberg B. The association of hot red chili pepper consumption and mortality: a large population-based cohort study // *PLOS One*. 2017 Jan; 12 (1): e0169876.
- 222 Riera C. E. et al. TRPV1 pain receptors regulate longevity and metabolism by neuropeptide signaling // *Cell*. 2014 May; 157 (5): 1023–1036.
- 223 Park T.J. et al. Selective inflammatory pain insensitivity in the African naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) // 2008 Jan; 6 (1): e13.

- 224 Chakraborty T. S. et al. Sensory perception of dead conspecifics induces aversive cues and modulates lifespan through serotonin in *Drosophila* // Nature Communications. 2019 May; 10: 2365.
- 225 Kuo T.-H. et al. insulin signaling mediates sexual attractiveness in *Drosophila* // PLOS Genetics. 2012 Apr; 8 (4): e1002684.
- 226 Booth L. N., Maures T. J., Yeo R. W., Tantilert C., Brunet A. Self-sperm induce resistance to the detrimental effects of sexual encounters with males in hermaphroditic nematodes // eLife. 2019 Jul; 8: e46418.
- 227 Gendron C. M. et al. *Drosophila* life span and physiology are modulated by sexual perception and reward // Science. 2014 Jan; 343 (6170): 544–548.
- 228 Ruben M. A. et al. A database of tissue-specific rhythmically expressed human genes has potential applications in circadian medicine // Science Translational Medicine. 2018 Sep; 10 (458): eaat8806.
- 229 Longo V. D. & Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan // Cell Metabolism. 2016 Jun; 23 (6): 1048–1059.
- 230 Zheng X. & Sehgal A. AKT and TOR signaling set the pace of the circadian pacemaker // Current Biology. 2010 Jul; 20 (13): 1203–1208.
- 231 Karlsson B., Knutsson A., Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people // Occupational & Environmental Medicine. 2001 Nov; 58: 747–752.
- 232 Lee Y. et al. G1/S cell cycle regulators mediate effects of circadian dysregulation on tumor growth and provide targets for timed anticancer treatment // PLOS Biology. 2019 Apr; 17 (4): e3000228.
- 233 Kelly J. J., Lanier A. P., Alberts S., Wiggins C. L. Differences in cancer incidence among Indians in Alaska and New Mexico and U. S. Whites, 1993–2002 // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2006 Aug; 15 (8): 1515–1519.
- 234 Young T. K., Kelly J. J., Friberg J., Soininen L., Wong K. O. Cancer among circumpolar populations: an emerging public health concern // International Journal of Circumpolar Health. 2016 Jan; 75 (1): 29787.

- 235 Shen J. & Tower J. Effects of light on aging and longevity // Ageing Research Reviews. 2019 Aug; 53: 100913.
- 236 Ahmed R. et al. Replicative senescent human cells possess altered circadian clocks with a prolonged period and delayed peak-time // Aging. 2019 Feb; 11 (3): 950–973.
- 237 Hindhede M. The effect of food restriction during war on mortality in Copenhagen // JAMA. 1920 Feb; 74 (6): 381–382.
- 238 Storm A., Jensen R. A., Oslo M. D. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940–1945 // The Lancet. 1951 Jan; 257 (6647): 126–129.
- 239 Willcox B. J. et al. Caloric restriction, the traditional okinawan diet, and healthy aging // Annals of the New York Academy of Sciences. 2007 Nov, 1114 (1): 434–455.
- 240 Kagawa Y. Impact of westernization on the nutrition of Japanese: Changes in physique, cancer, longevity and centenarians // Preventive Medicine. 1978 Jun; 7 (2): 205–217.
- 241 McCay C. M., Maynard L. A., Sperling G., Barnes L. L. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories: four figures // The Journal of Nutrition. 1939 Jul; 18 (1): 1–13.
- 242 Lee C. & Longo V. Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging // F1000Research. 2015 Jan; 5: 117.
- 243 Swindell W. R. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan // Ageing Research Reviews. 2012 Apr; 11 (2): 254–270.
- 244 Colman R. J. et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys // Science. 2009 Jul; 325 (5937): 201–204.
- 245 Mattison J. A. et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys: the NIA study // Nature. 2012 Sep; 489: 7415.
- 246 Wang T. et al. Quantitative translation of dog-to-human aging by conserved remodeling of epigenetic networks // bioRxiv. 2019 Nov.
- 247 Gribble K. E., Moran B. M., Jones S., Corey E. L., Welch D. B. M. Congeneric variability in lifespan extension and onset of senescence suggest active regulation of aging in response to low temperature // Experimental Gerontology. 2018 Dec; 114: 99–106.

- 248 Allen B. D. et al. Hyperadrenocorticism of calorie restriction contributes to its anti-inflammatory action in mice // *Aging Cell*. 2019 Apr; 18 (3): e12944.
- 249 См. п. 208.
- 250 Kopeina G. S., Senichkin V. V., Zhivotovsky B. Caloric restriction — A promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials // *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*. 2017 Jan; 1867 (1): 29–41.
- 251 Kalm L. M., Semba R. D. They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment // *Journal of Nutrition*. 2005 Jun; 135 (6): 1347–1352.
- 252 Walford R. L., Mock D., Verdery R., MacCallum T. Calorie restriction in Biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2002 Jun; 57 (6): B211–B224.
- 253 Ravussin E. et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity // *Journals of Gerontology: Series A*. 2015 Sep; 70 (9): 1097–110.
- 254 Fontana L. et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial // *Aging Cell*. 2016 Feb; 15 (1): 22–27.
- 255 Franceschi C. Ostan R., Santoro A. Nutrition and inflammation: are centenarians similar to individuals on calorie-restricted diets? // *Annual Review of Nutrition*. 2018 May; 38 (1): 329–356.
- 256 Urlacher S. S. et al. Constraint and trade-offs regulate energy expenditure during childhood // *Science Advances*. 2019 Dec; 5 (12): eaax1065.
- 257 Solon-Biet S. M. et al. Branched-chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control // *Nature Metabolism*. 2019 Apr; 1: 532–545.
- 258 См. п. 255.
- 259 Walters R. O. et al. Sarcosine is uniquely modulated by aging and dietary restriction in rodents and humans // *Cell Reports*. 2018 Oct; 25 (3): 663–676. E6.

- 260 Valvezan A.J. & Manning B.D. Molecular logic of mTORC1 signalling as a metabolic rheostat // *Nature Metabolism*. 2019 Mar; 1: 321–333.
- 261 Wang S.-Y. et al. Methionine restriction delays senescence and suppresses the senescence-associated secretory phenotype in the kidney through endogenous hydrogen sulfide // *Cell Cycle*. 2019 Jun; 18 (14): 1573–1587.
- 262 Parkhitko A.A., Jouandin P., Mohr S.E., Perrimon N. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species // *Aging Cell*. 2019 Aug; 18 (6): e13034.
- 263 De Cabo R., Carmona-Gutierrez D., Bernier M., Hall M.N., Madeo F. The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens // *Cell*. 2014 Jun; 157 (7): 1515–1526.
- 264 Newman J.C. et al. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice // *Cell Metabolism*. 2017 Sep; 26 (3): 547–557.e8.
- 265 Shimazu T. et al. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor // *Science*. 2013 Jan; 339 (6116): 211–214.
- 266 Roberts M.N. et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice // *Cell Metabolism*. 2017 Sep; 26 (3): 539–546.e5.
- 267 Kosinski C. & Jornayvaz F.R. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies // *Nutrients*. 2017 May; 9 (5): 517.
- 268 Paoli A., Rubini A., Volek J.S., Grimaldi K.A. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013 Jun; 67: 789–796.
- 269 См. п. 263.
- 270 См. п. 263.
- 271 См. п. 264.
- 272 См. п. 229.
- 273 Mitchell S.J. et al. Daily fasting improves health and survival in male mice independent of diet composition and calories // *Cell Metabolism*. 2019 Jan; 29 (1): 221–228. E3.

- 274 Stekovic S. et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans // *Cell Metabolism*. 2019 Sep; 30 (3): 462–476. E5.
- 275 Villareal D. T. et al. Effect of two-year caloric restriction on bone metabolism and bone mineral density in non-obese younger adults: a randomized clinical trial // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 Aug; 31 (1): 40–51.
- 276 Sehgal S. N., Baker H., Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization // *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*. 1975 Oct; 28 (10): 727–732.
- 277 Saunders R. N., Metcalfe M. S., Nicholson M. L. Rapamycin in transplantation: A review of the evidence // *Kidney International*. 2001 Jan; 59 (1): 3–16.
- 278 Horvath S., Lu A. T., Cohen H., Raj K. Rapamycin retards epigenetic ageing of keratinocytes independently of its effects on replicative senescence, proliferation and differentiation // *Aging*. 2019 May; 11 (1): 3238–3249.
- 279 Harrison D. E. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice // *Nature*. 2009 Jul; 460: 392–395.
- 280 См. п. 59.
- 281 Mannick J. B. et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly // *Science Translational Medicine*. 2018 Jul; 10 (449): eaaq1564.
- 282 Bannister C. A. et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014 Jul; 16 (11): 1165–1173.
- 283 Martin-Montalvo A. et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice // *Nature Communications*. 2013 Jul; 4: 2192.
- 284 <https://www.afar.org/research/TAME/>
- 285 Gómez-Linton D. R. et al. Some naturally occurring compounds that increase longevity and stress resistance in model organisms of aging // *Biogerontology*. 2019 Jun; 20: 583–603.

- 286 Campisi J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // *Nature*. 2019 Jul; 571: 183–192.
- 287 Miller R. A. et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2011 Feb; 66A (2): 191–201.
- 288 [http://www.natap.org/2010/newsUpdates/012411\\_02.htm](http://www.natap.org/2010/newsUpdates/012411_02.htm)
- 289 Admasu T. D. et al. Drug synergy slows aging and improves healthspan through IGF and SREBP lipid signaling // *Developmental Cell*. 2018 Oct; 47 (1): 67–79.e5.
- 290 Huang X. et al Reducing signs of aging and increasing lifespan by drug synergy // *Aging Cell*. 2013 Apr; 12 (4): 652–660.
- 291 См. п. 59.
- 292 Chen D. et al. Germline signaling mediates the synergistically prolonged longevity produced by double mutations in *daf-2* and *rsk-1* in *C. elegans* // *Cell Reports*. 2013 Dec; 5 (6): 1600–1610.
- 293 См. п. 132.
- 294 Castillo-Quan J.I. et al. A triple drug combination targeting components of the nutrient-sensing network maximizes longevity // *PNAS*. 2019 Oct; 116 (42): 20817–20819.
- 295 Davidsohn N. et al. A single combination gene therapy treats multiple age-related diseases // *PNAS*. 2019 Nov; 116 (47): 23505–23511.
- 296 Fahy G. M. et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans // *Aging Cell*. 2019 Sep; 18 (6): e13028.
- 297 Konopka A. R. et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults // *Aging Cell*. 2018 Dec; 18 (1): e12880.
- 298 Blagosklonny M. V. From rapalogs to anti-aging formula // *Oncotarget*. 2017 May; 8 (22): 35492–35507.
- 299 Шульц Е. А. О молодении (пер. Н. Гринфельда) // *Смерть и бессмертие I. Новые идеи в биологии. “Смерть и бессмертие I”; цикл “Новые идеи в биологии”*. — СПб.: Образование, 1914. — С. 148.



## ПРЕДМЕТНО-ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ .....

### А

Амилоид 171, 243, 245–254, 257,  
259  
Ангидробриоз 292–294  
Анеуплоидия 124–126  
Антагонистическая плейотропия  
365–368, 370, 373, 398  
Антигены 196, 200–202, 205, 206,  
208  
Антиоксиданты 211, 291, 292,  
303–306, 308, 309, 344, 345,  
382, 388, 394, 395, 400  
Антитела 201  
Апоптоз 146, 149, 170, 174, 201,  
204, 314, 322, 323, 335, 336,  
338, 344, 345, 357, 365  
АТФ 196, 288, 289, 299, 373  
Аутоиммунные реакции 92, 186,  
200, 204, 255, 331, 351, 370  
Аутофагия 132, 154, 168, 292, 296,  
372, 383, 395

### Б

Белковые агрегаты 131, 132, 134,  
146, 296, 398, 403  
Биологические ритмы 325, 378,  
380, 390  
Биологический возраст 90–96,  
108, 262, 263, 266–268, 270,  
276–278, 382

Блэкберн, Элизабет 327  
Болезнь Альцгеймера 13, 79, 92,  
101, 112, 122, 171, 187, 235,  
243–246, 248–255, 257, 259,  
353, 365, 433  
Болезнь Паркинсона 187, 244,  
245, 255, 359

### В

Витамины 181, 292, 305  
В-клетки 200, 201, 205, 206  
Внеклеточный матрикс 160–166,  
168–170, 172, 175, 208, 231,  
233, 238, 313–315, 336, 358,  
401  
Воспаление 28, 96, 135, 165, 184,  
186, 197–199, 204, 208–211,  
217, 222, 225, 238, 239, 241,  
247, 250, 251, 253, 255, 257,  
269, 296, 301, 306, 313, 327,  
331, 351, 353, 354, 365, 370,  
376, 383, 385, 389, 394, 401  
Врожденный иммунитет 197,  
199, 201, 204, 206, 209, 306

### Г

Генетическое редактирование 84,  
85, 368  
Генная терапия 84, 85, 252, 365,  
368, 402

- Гиалуроновая кислота 161, 165,  
166, 323, 329, 345
- Гигиеническая гипотеза 186
- Гидра 16, 57, 58, 64, 107, 110, 136,  
252
- Гиперфункция 369–371
- Гипоталамус 215, 217–219,  
221–232, 287
- Гипофиз 215, 218–221, 223, 248,  
374
- Главный комплекс  
гистосовместимости 201
- Гладышев, Вадим 136, 283, 285,  
309, 370
- Голубые зоны 87, 88, 218, 348,  
354
- Голый землекоп 51, 52, 60–62, 64,  
66–70, 72, 131, 292, 300–  
302, 304, 318, 320, 323, 324,  
329, 345, 356, 361, 376, 404
- Гормезис 308
- Горметины 307–309, 400, 403
- Гормональная терапия 220, 221,  
224
- Губки 52, 54
- Д**
- Дазатиниб 337, 338
- Дамарский пескорой 66, 67
- Де Магальяеш, Жуан 367
- Деменция 79, 81, 144, 235, 238,  
244, 245, 253, 353, 354
- Диабет 112, 255
- Ди Грей, Обри 14–16, 31, 43,  
100–105, 108, 110, 112, 279,  
290, 403
- Дифференцировка 144
- Долгожители 298
- З**
- Закон Гомперца 39
- И**
- Индукцированные  
плюрипотентные клетки  
358, 359
- Интервальное голодание 390
- Ион Скулачева 304
- К**
- Кальман, Жанна 47, 48, 88
- Кверцетин 337
- Кетогенная диета 389
- Кирквуд, Томас 137
- Киркленд, Джеймс 336, 337
- Клеточная конкуренция 170, 172,  
177, 253, 312, 333
- Клеточные клоны 172–174, 177,  
205, 206, 241, 313, 398
- Конечные продукты  
гликирования 132, 309
- Кривая Гомперца 32–35, 37–40, 44,  
56, 57, 59, 238, 262, 302, 354
- Кривая Престона 45
- Л**
- Летучие мыши 300
- М**
- Макрофаги 206
- Маркеры биологического  
возраста 90, 92, 95, 105,

- 151, 262–265, 269, 270, 275, 277, 278
- Миннесотский эксперимент 77, 96, 97, 391
- Митохондрии 121, 122
- Мутации 26, 106, 123, 372
- О**
- Ограничение калорий 77, 87, 95, 266, 381–383, 385, 388, 390, 391, 396, 401
- Ожидаемая продолжительность жизни 46
- Окисление липидов 287
- Окситоцин 232
- Оловников, Алексей 324, 326
- Омега-3, омега-6 жирные кислоты 133–135, 211, 219, 241, 370
- П**
- Парадокс Пето 317, 318
- Перриш, Элизабет 13, 329
- Плато старения 36, 37, 45, 47, 302, 332
- Предел Хейфлика 152, 324
- Р**
- Рак 61, 62, 64, 68, 69, 79, 81, 85, 92, 101, 119, 148, 153, 206, 208, 221, 225, 243, 255, 275, 308, 311, 312, 314, 316, 317, 320, 322, 324, 331, 332, 335, 345, 355, 361, 374, 375, 380
- Рапамицин 392
- Ретротранспозоны 127, 128
- С**
- Свободные радикалы 120, 121, 124, 134, 135, 198, 250, 288, 290, 291, 295, 305, 306, 398
- Сенесцентные клетки 156, 157, 208, 220
- Синдром Ларона 374
- Скулачев, Владимир 304, 344, 345, 355
- Средняя продолжительность жизни 20, 46, 72, 85, 245, 381
- Стволовые клетки 109, 204, 357
- Т**
- Тау 245, 248
- Теломераза 325, 326
- Т-клетки 201, 202
- Ф**
- Факторы Яманаки 358–361
- Фекальные трансплантации 192
- Франчески, Клаудио 85, 86, 88, 89, 92, 93, 126, 187, 189, 199, 210, 240, 257, 331, 354, 388
- Х**
- Хорват, Стив 274, 275, 277
- Э**
- Эпигенетические маркеры 106, 151, 241, 274
- Эусоциальность 65

**S**

SASP 155, 165, 168, 175, 184, 199,  
208, 210, 291, 313, 321, 331,  
338

SENS 104–106, 108, 417

**T**

TOR 372, 377–380, 383, 392, 400,  
454, 456



Полина Лосева

# ПРОТИВ ЧАСОВОЙ СТРЕЛКИ

Что такое старение  
и как с ним бороться

Издатель *П. Подкосов*

Руководитель проекта *А. Казакова*

Корректоры *И. Астапкина, О. Петрова*

Компьютерная верстка *А. Фоминов*

Оформление обложки и макет *А. Бондаренко*

Графики и схемы *А. Жигулин*

Подписано в печать 14.05.2020. Формат 60×90/16.  
Бумага офсетная № 1. Печать ролевая струйная.  
Объем 30 печ. л.

**ООО “Альпина нон-фикшн”**

123007, г. Москва,

ул. 4-я Магистральная, д. 5, строение 1, офис 13

Тел. +7 (495) 980-5354

[www.nonfiction.ru](http://www.nonfiction.ru)

Отпечатано в АО “Т8 Издательские Технологии”

109316, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 5

Тел.: 8(499) 322-38-30

Знак информационной продукции  
(Федеральный закон № 436-ФЗ от 29.12.2010 г.)

12+

## «АЛЬПИНА НОН-ФИКШН» РЕКОМЕНДУЕТ



### **Биология добра и зла** **Как наука объясняет наши поступки**

Роберт Сапольски, пер. с англ., 2020, 766 с.

#### **О чем книга**

Как говорит знаменитый приматолог и нейробиолог Роберт Сапольски, если вы хотите понять поведение человека и природу хорошего или плохого поступка, вам придется разобраться буквально во всем — и в том, что происходило за секунду до него, и в том, что было миллионы лет назад. В книге автор

поэтапно — можно сказать, в хронологическом разрезе — и очень подробно рассматривает огромное количество факторов, влияющих на наше поведение. Как работает наш мозг? За что отвечает миндалина, а за что нам стоит благодарить лобную кору? Что «ненавидит» островок? Почему у лондонских таксистов увеличен гиппокамп? Как связаны длины указательного и безымянного пальца и количество внутриутробного тестостерона? Чем с точки зрения нейробиологии подростки отличаются от детей и взрослых? Бывают ли «чистые» альтруисты? В чем разница между прощением и примирением? Существует ли свобода воли? Как сложные социальные связи влияют на наше поведение и принятие решений? И это лишь малая часть вопросов, рассматриваемых в масштабной работе известного ученого.

#### **Почему книга достойна прочтения**

Роберта Сапольски должны любить все студенты. В книге «Биология добра и зла» приматолог, нейробиолог и популяризатор науки пишет остроумно, эрудированно и предельно ясно — то есть как настоящий учитель. И вы ощущаете себя студентом, которому невероятно повезло прослушать несложный и быстрый учебный курс, где смысл потрясающих научных открытий иллюстрируется злободневными историями и поп-культурными аллюзиями.

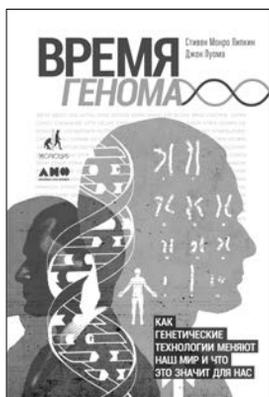
*Nature*

#### **Кто автор**

Роберт Сапольски — один из ведущих нейробиологов и приматологов мира, профессор биологии и нейрологии в Стэнфордском университете. Активно выступает с лекциями для широкой аудитории, публикуется в *National Geographic Magazine*, *Scientific American*, *The New York Times*. Удостоен премии Карла Сагана за популяризацию науки, стипендиат Фонда Макаруров. Автор множества научных трудов и нескольких научно-популярных книг, ставших мировыми бестселлерами.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)



## Время генома

### Как генетические технологии меняют наш мир и что это значит для нас

Стивен М. Липкин, Джон Луома, пер. с англ., 2018, 296 с.

#### О чем книга

Как стремительное развитие генетики меняет мир и каким будет наше будущее? Почти каждую неделю в СМИ появляются заголовки о новых, захватывающих достижениях в области генетики, сулящих нам долголетие без болезней. Полногеномное секвенирование позволяет выявить ранее не диагностируемые заболевания, обнаружить рак на начальной стадии, узнать тайны нашей родословной. Казалось бы, остается только воспользоваться всеми этими новыми возможностями. Но так ли все просто?

На примерах своих пациентов авторы книги — доктор медицинских наук Стивен Липкин и научный журналист Джон Луома — показывают как огромный потенциал, так и серьезные опасности генетических технологий.

#### Почему книга достойна прочтения

Если вы раздумываете о том, чтобы секвенировать свой геном или просто интересуетесь современными достижениями генетической науки, эта книга — невероятно полезный ресурс. Стивен Липкин, один из ведущих американских специалистов в области медицинской генетики, учит нас на примере познавательных историй из жизни своих пациентов.

*Эрик Тополь, профессор геномики,  
автор книги «Будущее медицины. Ваше здоровье в ваших руках»*

#### Кто автор

Стивен Монро Липкин — доктор медицинских наук, сотрудник Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG), более 20 лет занимается клиническими исследованиями в области генетики. Профессор Корнеллского университета. Джон Луома — научный журналист изданий *National Geographic*, *GQ*, *The New York Times Sunday Magazine*.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)

# «АЛЬПИНА НОН-ФИКШН» РЕКОМЕНДУЕТ



## Время динозавров Новая история древних ящеров

Стив Брусатти, пер. с англ., 2019, 358 с.

БЕСТСЕЛЛЕР THE NEW YORK TIMES

### О чем книга

66 миллионов лет назад, завершив свою 200-миллионную историю, исчезли с лица земли динозавры. Известный американский палеонтолог Стив Брусатти прослеживает их эволюцию через все периоды — от триасового до конца мелового. Страстный энтузиаст

и талантливый рассказчик, он воскрешает утраченный мир гигантских ящеров, описывает их загадочное происхождение, расцвет, удивительное разнообразие и катастрофическое вымирание. Тираннозавр, трицератопс, бронтозавр, доисторические предки современных птиц — с ними читателя знакомят не только яркие авторские описания, но и множество иллюстраций и фотографий. Брусатти также вспоминает интересные случаи из своих многочисленных экспедиций, выпавших на самую захватывающую эпоху исследований динозавров, которую он называет «золотым веком открытий».

### Почему книга достойна прочтения

Книгу «Время динозавров» написал один из лучших молодых ученых в области, и это несомненный успех. О новейших открытиях в палеонтологии Стив Брусатти рассказывает с таким энтузиазмом, что, читая его поэтические истории, нельзя не полюбить давно исчезнувшие миры.

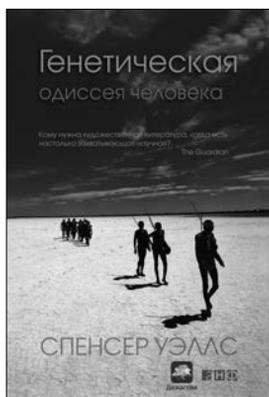
*Нил Шубин, заслуженный профессор анатомии  
Чикагского университета и автор книги «Внутренняя рыба»*

### Кто автор

Стив Брусатти — палеонтолог, эволюционный биолог, специализирующийся на анатомии и эволюции динозавров, научный сотрудник Эдинбургского университета, автор научных статей, учебника «Палеобиология динозавров». В дополнение к научным работам широкую известность ученому принесли научно-популярная книга «Динозавры» и бестселлер *The New York Times* «Время динозавров» (*The Rise and Fall of the Dinosaurs*). Стив выступает консультантом фильмов BBC Earth, 20th Century Fox, сериала BBC «Прогулки с динозаврами».

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)



## Генетическая одиссея человека

Уэллс Спенсер, пер. с англ., 2016, 292 с.

*Факт существования единственного предка, давшего начало всему сегодняшнему разнообразию, не означает, что в то время жил лишь один человек. Это значит лишь то, что потомки других людей, живших в то время, вымерли.*

### О чем книга

Об эволюции человеческого развития. Книга основана на исследованиях дезоксирибонуклеиновой кислоты, которые доказывают следующее: ДНК —

это не обычная молекула в человеческом организме и даже не просто молекула, несущая в себе прямые гены родителей. Это целый зашифрованный исторический документ! Его расшифровка и, как следствие, экскурсу в историческое прошлое человечества и посвящена эта книга.

### Почему книга достойна прочтения

- Эволюционный смысл рекомбинации хромосом ДНК.
- Тесная связь между возникновением обезьян, африканских племен и нас с вами.
- Причины выживания и эволюционирования популяций — анализ существующих теорий и их корректировка.
- Оригинальное построение книги: рассказ о происхождении человека как путешествие во времени в качестве биологического вида.
- Красочные иллюстрации в виде эксклюзивных фотографий.
- Обязанность познать себя и принять участие в генетических исследованиях как часть глобальной истории человечества.

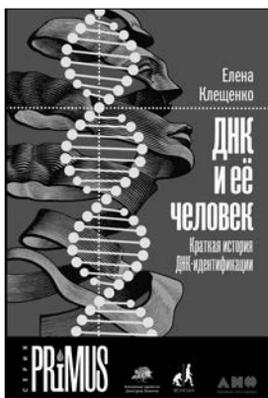
### Кто автор

Уэллс Спенсер — популяционный генетик и антрополог, исследователь-партнер Национального географического общества США и профессор Корнеллского университета. Руководитель проекта «Генография» (The Genographic Project). Получил степень бакалавра наук в области биологии в Университете Техаса в Остине в 1988 году и степень доктора биологии в Гарвардском университете в 1994 году, специализируясь в области популяционной и эволюционной генетики. С 2001 г. выступает в качестве независимого ученого, писателя и кинорежиссера. Его фильмы показывали на телеканалах PBS, Discovery и National Geographic.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)

## «АЛЬПИНА НОН-ФИКШН» РЕКОМЕНДУЕТ



### **ДНК и её человек** Краткая история ДНК-идентификации

Елена Клещенко, 2019, 320 с.

#### **О чем книга**

Книга Елены Клещенко адресована всем, кого интересует практическое применение достижений генетики в таких областях, как криминалистика, генеалогия, история. Автор рассказывает о методах исследования ДНК и о тех, кто стоял у их истоков: сэре Алека Джеффрисе, придумавшем ДНК-дактилоскопию; эксцентричном Кэри Муллисе, сумевшем размножить

до заметных количеств одиночную молекулу ДНК, и других героях «научных детективов». Детективную линию продолжает рассказ о поиске преступников с помощью анализа ДНК — от Джека-потрошителя до современных маньяков и террористов. Не менее увлекательны исторические расследования: кем был Рюрик — славянином или скандинавом, много ли потомков оставил Чингисхан, наконец, почему специалисты уверены в точности идентификации останков Николая II и его семьи и отчего сомневаются неспециалисты. А в заключение читатель узнает, почему нельзя избрести биологическое оружие против определенной этнической группы, можно ли реконструировать внешность по ДНК и опасно ли выкладывать свой геном в интернет.

#### **Почему книга достойна прочтения**

- Автор объясняет, как изучают ДНК человека, как выполняется идентификация личности по генетическим данным, а также в каких случаях ДНК-анализ может быть ошибочным.
- В книге описываются исторические расследования: была ли у президента Джефферсона любовница-рабыня, кто такой Джек-потрошитель и правда ли, что в Лестере найден скелет Ричарда III.
- Проблемы генетической безопасности: опасно ли размещать свой геном в базе данных, и если да, то почему.

#### **Об авторе**

Елена Клещенко — научный журналист. После окончания биологического факультета МГУ работала на кафедре молекулярной биологии, а затем в журнале «Химия и жизнь». Сотрудничала с *The New Times*, газетой «Троицкий вариант — Наука», вела колонку о биохимии еды в журнале «Кот Шрёдингера». Заместитель главного редактора портала PCR.news, посвященного молекулярной диагностике и медицине.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)



## Записки примата Необычайная жизнь ученого среди павианов

Роберт Сапольски, пер. с англ., 2019, 424 с.

*В стадо павианов я попал на двадцать первом году жизни. Быть степным павианом я никогда не думал — наоборот, все детство и юность я провел в уверенности, что стану горной гориллой.*

### О чем книга

Эта книга — воспоминания о более чем двадцати годах знакомства известного приматолога Роберта Сапольски с Восточной Африкой. Будучи совсем еще молодым ученым, автор впервые приехал в заповедник в Кении с намерением проверить на диких павианах свои догадки о природе стресса у людей, что неудивительно, учитывая, насколько приматы похожи на нас в своих биологических и психологических реакциях. Собственно, и себя самого Сапольски не отделяет от своих подопечных — подопытных животных, что очевидно уже из названия книги. И это придает повествованию особое обаяние и мощь. Вместе с автором, давшим своим любимцам библейские имена, мы узнаем об их жизни, страданиях, любви, соперничестве, борьбе за власть, болезнях и смерти. Не менее яркие персонажи книги — местные жители: фермеры, егеря, мелкие начальники и простые работники. За два десятилетия в Африке Сапольски переживает и собственные опасные приключения, и трагедии друзей, и смены политических режимов — и пишет об этом так, что чувствуешь себя почти участником событий.

### Почему книга достойна прочтения

В книге запечатлен уникальный опыт жизни и исследовательской работы ученого среди приматов. Блестящий популяризатор науки Сапольски — обладатель незаурядного литературного таланта и искрометного юмора, что делает все его книги бестселлерами.

### Кто автор

Роберт Сапольски — известный нейробиолог, профессор Стэнфордского университета, научный сотрудник Института приматологии при Национальных музеях Кении. Автор множества статей и нескольких книг, которые принесли ему международный успех. Проживает в Сан-Франциско.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)

## «АЛЬПИНА НОН-ФИКШН» РЕКОМЕНДУЕТ



### Она смеется, как мать Могущество и причуды наследственности

Карл Циммер, пер. с англ., 2020, 596 с.

#### О чем книга

Эта книга о наследственности и человеческом наследии в самом широком смысле. Речь идет не просто о последовательности нуклеотидов в ядерной ДНК. На то, что родители передают детям, влияет целое множество факторов: и митохондриальная ДНК, и изменяющие активность генов эпигенетические

метки, и симбиотические микроорганизмы... И культура, и традиции, география и экономика, технологии и то, в каком состоянии мы оставим планету, наконец. По мере развития науки появляется все больше способов вмешиваться в разные формы наследственности, что открывает потрясающие возможности, но одновременно ставит новые проблемы. Технология CRISPR-Cas9, используемая для редактирования генома, генный драйв и создание яйцеклетки и сперматозоида из клеток кожи — список открытий растет с каждым днем, давая достаточно поводов для оптимизма... или беспокойства. В любом случае прежний мир уже не будет. Карл Циммер знаменит своим умением рассказывать понятно. В этой важнейшей книге, которая основана на самых последних исследованиях и научных прорывах, автор снова доказал свое звание одного из лучших научных журналистов в мире.

#### Почему книга достойна прочтения

Чтобы лучше понимать, насколько мы похожи и чем отличаемся друг от друга; чтобы аргументированно опровергать глупейшие стереотипы о разных нациях и народностях — а заодно и наших далеких предках неандертальцах и денисовцах; чтобы понимать, какими способами человек может использовать полученные научные знания как для улучшения качества своей собственной жизни, так и окружающей среды.

#### Кто автор

Карл Циммер — известный популяризатор науки, автор множества книг, преподает научную журналистику в Йельском университете. Ведет колонку в *The New York Times* и публикует свои материалы в *The Atlantic*, *National Geographic*, *Time* и *Scientific American*. Обладатель целого ряда журналистских наград, среди которых премия Стивена Гулда. На русском языке изданы книги «Паразит — царь природы. Тайный мир самых опасных существ на Земле», «Эволюция. Триумф идеи» и «Микрокосм. *E. coli* и новая наука о жизни».

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)



## От атомов к дереву Введение в современную науку о жизни

Сергей Ястребов, 2019, 712 с.

*Эволюция — не освещенная дорога, ведущая от амебы прямо к человеку, а темный лабиринт, полный обрывов, провалов, тупиков, внезапных пересечений, катастроф и эвкатастроф. Дионисический космос, таящий в себе и смерть, и надежду.*

### О чем книга

Книга представляет собой введение в основы современной биологии. Чтобы заинтересованный человек мог понимать значение свежих биологических открытий, ему необходимо обладать определенным объемом знаний. Именно такие знания предлагает книга. Она состоит из четырех частей: «Химия жизни», «Механизм жизни», «Дерево жизни» и «История жизни». В первой части сообщается, из чего состоит живая материя. Вторая часть рассказывает, как живые существа обращаются с информацией и с энергией. Третья часть — это обзор всеобщего эволюционного дерева. И наконец, в четвертой части вся жизнь на Земле рассматривается как единое целое и прослеживаются главные события, произошедшие на нашей планете за последние четыре с лишним миллиарда лет.

### Почему книга достойна прочтения

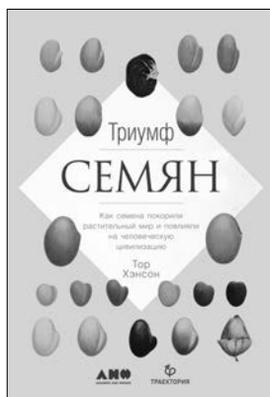
Ее можно рассматривать как учебник биологии для взрослых людей, которые хотят разобраться в этой увлекательной науке. При этом сложный материал изложен в книге доходчиво и увлекательно. Кроме того, она представляет интерес и для профессиональных биологов. Части книги написаны так, чтобы их можно было читать как самостоятельные очерки. И если тем, кто мало знаком с биологией как с наукой, лучше начать читать с начала, то продвинутые читатели вольны выбирать наиболее интересные для них разделы.

### Кто автор

Сергей Ястребов — научный журналист и писатель. По образованию зоолог, выпускник биологического факультета МГУ. Постоянный автор портала «Элементы» и журнала «Химия и жизнь». Опубликовал около 70 научно-популярных статей, посвященных эволюционной биологии и истории науки. Ведет научный блог на те же темы ([caenogenesis.livejournal.com](http://caenogenesis.livejournal.com)). Иногда пишет научную фантастику.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)



## Триумф семян Как семена покорили растительный мир и повлияли на человеческую цивилизацию

Тор Хэнсон, пер. с англ., 2018, 374 с.

*Мы живем в мире семян. Начиная с утреннего кофе с булочкой, одежды из хлопка и заканчивая чашкой какао, которую мы выпиваем перед сном, семена окружают нас целый день. Они снабжают нас едой и топливом, крепкими напитками и наркотическими веществами, ядами, маслами, красителями, волокнами и пряностями. Без семян не было бы хлеба, риса, бобов, кукурузы и орехов. Семена в буквальном смысле слова — хлеб наш насущный: основа питания, экономики и образа жизни людей во всем мире.*

### О чем книга

Книга ученого-биолога, известного популяризатора науки Тора Хэнсона «Триумф семян» рассказывает об эволюции семенных и споровых растений и их роли в развитии человеческих цивилизаций. Автор описывает, как ученые исследуют в угольных шахтах палеонтологическую летопись растительного мира, приводит разнообразные исторические факты использования семян людьми. Большой интерес представляют главы о влиянии пряностей на мировую торговлю, о том, как хлопок послужил двигателем экономики, промышленной революции и политических событий, а также о роли кофе — «главных зерен бодрости» — в развитии творческой мысли в эпоху Просвещения.

### Почему книга достойна прочтения

Книга содержит множество научных фактов, рассказов о старых и новых научных теориях, поданных не энциклопедически сухо, а сплетенных в единое захватывающее повествование о неразрывной связи человека и природы, животных и растений. Содержит краткий словарь терминов и предметный указатель, что делает ее также ценным источником информации.

### Кто автор

Тор Хэнсон — биолог, популяризатор науки, специалист в области охраны природы, стипендиат фондов Гуггенхайма и Switzer Environmental. Награжден медалью Джона Берроуза за лучшее произведение по естествознанию и охране природы.

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)



## Ученые скрывают? Мифы XXI века

Александр Соколов, 2-е изд., 2018, 370 с.

### О чем книга

Официальные историки нас обманывают: в древности существовали цивилизации гораздо более могущественные, чем наша. Доказано, что египтяне не могли построить пирамиды, древние британцы не сами воздвигли Стоунхендж, а человек — продукт генной инженерии инопланетян. Люди жили на Земле сотни миллионов лет назад. Основным двигателем эволюции наших предков была радиа-

ция. Пить молоко и есть злаки нельзя — ведь люди каменного века питались исключительно сырым мясом. Стоит ли верить этим утверждениям? Почему в эпоху, когда генетика, ядерная физика и медицина достигли небывалых высот, лженаука чувствует себя прекрасно, а ученые стонут от засилья воинствующих дилетантов? Как правильно бороться с мракобесием, уберечь себя от псевдонаучной макулатуры и самим не ступить на тропу «альтернативщиков»? На эти и другие актуальные вопросы в своей книге иронично и увлекательно отвечает главный редактор портала АНТРОПОГЕНЕЗ.РУ Александр Соколов

### Почему книга достойна прочтения

Это очень нужная книга, написанная создателем и руководителем научно-просветительского сайта, пропагандирующего естественно-научный подход к природе и происхождению человека — сфере, в которой особенно много разных предрассудков и лженаучных измышлений. Книга написана ясным языком, обращается к логике и здравому смыслу читателя. Она вооружает читателя аргументами в спорах с воинствующими сторонниками лженаучных идей.

*Лев Клейн,  
доктор исторических наук, профессор, археолог и историк науки*

### Кто автор

Александр Соколов родился в 1975 году в Ленинграде. С отличием окончил Санкт-Петербургский государственный университет по специальности «прикладная математика». Научный журналист, преподаватель, организатор просветительских форумов «Ученые против мифов», создатель и бессменный редактор портала АНТРОПОГЕНЕЗ.РУ. Финалист премии «Просветитель», автор книг «Мифы об эволюции человека» и «Ученые скрывают».

Покупая бумажные книги на сайте [alpina.ru](http://alpina.ru), вы бесплатно получаете их электронные версии. Подробнее на [alpina.ru/free](http://alpina.ru/free).

Больше о книгах АНФ на сайте [nonfiction.ru](http://nonfiction.ru)