**В.М.Дильман. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину)**

---------------------------------------------------------------

*Издательство "Знание" Москва 1982 (208 с)*

*Автор - В.М. Дильман, доктор медицинских наук, профессор. Научные и врачебные исследования посвящены проблемам эндокринологии, онкологии, теоретической гинекологии, геронтологии. Основные монографии: Клиническое применение основных гормонов и их аналогов. Вильнюс, 1961; Старение, климакс и рак. Медицина, 1968; Эндокринологическая онкология. Медицина, 1974; Закон отклонения гомеостаза и болезни старения. P.S.G. Published Company, 1981, США.*

*Рецензенты: А.И. Серебров, академик АМН СССР. Е.А. Васюкова, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, заведующая кафедрой эндокринологии.*

OCR: Осетрова

---------------------------------------------------------------

*Природа* - *сфинкс. И тем она верней cвоим искусом губит человека, Что, может статься, никакой от века Загадки нет и не было у ней.*

*Ф. Тютчев*

**Предисловие.**

Сейчас еще нельзя утверждать, что науке известны истинные причины старения человека. Между тем ответ на этот вопрос ищут с незапамятных времен: ведь в сущности каждый рано или поздно задумывается над этой проблемой.

На протяжении многих десятков лет геронтологи - специалисты, занимающиеся проблемой старения, выдвигали ряд концепций и теорий для объяснения механизмов старения. Но эти теории остаются доступными лишь определенному кругу специалистов, тогда как результаты подобных научных разработок представляют интерес для каждого. Это обстоятельство прежде всего и послужило основанием для написания данной книги.

Научные материалы, положенные в ее основу, разрабатывались автором более тридцати лет. Однако их главный результат может быть сформулирован весьма кратко: у высших организмов, включая человека, старение непосредственно связано с механизмом развития, а именно те же самые факторы, которые обеспечивают развитие организма, продолжают действовать и после его завершения, являясь одновременно и причиной, приводящей к старению. Так как механизмы развития реализуются по жесткой генетической программе, то соответственно и признаки нормального старения исключительно единообразны у всех особей каждого вида, включая человека.

В естественных условиях из многих сотен известных болезней лишь 8-10 служат причиной смерти каждых 85 человек из 100 в пожилом возрасте. Но то, что эти болезни возникают обязательно, как бы по определенному плану, начертанному механизмом развития, является источником оптимизма. Действительно, если бы старение и болезни, сцепленные с ним, возникали вследствие действия множества разнообразных и случайных

причин, то это крайне затруднило бы поиски противодействия их развитию.

Однако для того чтобы оптимизм вышел за пределы теории, необходимо познание тех механизмов, которые, с одной стороны, определяют развитие организма, а с другой - приводят к трансформации программы развития в программу старения. Поэтому второй задачей книги явилось популярное изложение существующих представлений о сущности данных механизмов. Эти же механизмы определяют и видовой лимит длительности жизни - вот почему книга названа "Большие биологические часы".

В то же время глубокому проникновению во все эти сложные проблемы мешает строгая специализация знаний, которая порождена бурным развитием современной науки. Конечно, без специализации невозможно понять сущность отдельных явлений; но одновременно специализация разъединяет и их единую ткань, представляя их изолированными и обособленными, тогда как диалектика всегда учит искать взаимосвязь и взаимодействие между процессами в природе. В книге сделана попытка преодолеть разделение, вызванное узкой специализацией,- отсюда ее подзаголовок "Введение в интегральную медицину".

Сразу оговорюсь, что речь в этом случае идет не о собственно медицине, а о биологических явлениях, часть которых вследствие современной специализации изучается медициной. Поэтому, вполне осознавая существование многих различий в развитии и болезнях таких далеких видов, как, например, горбуша, крыса и человек, в книге рассматривается то, что преимущественно объединяет их на единой эволюционной лестнице живой природы.

Все перечисленные причины и побудили меня взяться за не совсем обычную для себя работу - написать книгу научно-популярную, рассчитанную, как это было бы для меня привычней, не на коллег, а на гораздо более широкий круг читателей.

Эта книга адресуется всем тем, кто заинтересован в понимании общебиологических законов развития живых организмов. Прежде всего - биологам и медикам различных специальностей, которые стремятся все глубже попять, каким образом взаимосвязаны развитие, старение и болезни старения, а также физиологам, которые изучают конкретные механизмы деятельности нормального организма. Кроме того, возможно, мою работу прочтут специалисты в области точных наук, и в особенности математики, которые ищут объекты для математического моделирования биологических процессов; кибернетики, которых интересуют аналогии и общность законов управления в живой и неживой природе; физики и химики, которые в течение многих лет стремились разгадать, каким образом живые организмы противодействуют закону возрастания энтропии.

Но более всего эта книга направлена в адрес просто думающего читателя, как бы ни был он далек по роду своей деятельности от рассматриваемых здесь проблем. Ибо история науки показывает, что так называемые дилетанты, то есть те, кто ищет ответ на вопросы, лежащие за пределами их специальности, часто благодаря непредвзятости подхода вносят очень весомый вклад в развитие науки. Наконец, я хотел бы адресовать эту книгу школьникам, от которых после публикации своих очерков в журнале "Наука и жизнь" в 1972-1973 и 1979-1980 гг. получал много писем с раздумьями о загадках жизни. Быть может, книга поможет моим юным читателям в выборе их трудового пути.

*Ничто так не способствовало изучению природы, как специализация наук, и ничто так не препятствует пониманию природы, кап разделение целостного представления о ней, основанное па принципах специализации.* 

**Глава 1. Из истории геронтологии**

Как заметил ведущий английский геронтолог А. Комфорт, две мечты человечества на протяжении веков влекли к себе поколения исследователей. Одна из них - это мечта о философском камне, превращающем металлы в золото. Вторая, еще более древняя мечта - об эликсире молодости. Сейчас фантазии алхимиков стали реальностью, хотя, конечно, не золото предмет исканий в ядерных превращениях элементов. Мечта же о вечной молодости остается все еще не осуществленной. Но означает ли это, что разгадка законов живой природы не даст в руки человека каких-то новых, принципиальных способов расширения видовых пределов жизни? Ведь мысль о превращении металлов в золото столетиями казалась серьезным ученым абсурдной, как идея о вечной молодости кажется многим абсурдной сегодня.

Между тем поиски "эликсира молодости" продолжаются. Однако проблема расширения видовых пределов жизни, по существу, стала принадлежностью футурологии, или прогностики; к сожалению, к этой области особенно большую склонность питают ученые, не работающие непосредственно в прогнозируемой ими сфере.

Применительно к данной проблеме в футурологии был создан новый термин, или, как некоторые предполагают, новая наука - ювенология, ищущая способы беспредельно продлить молодость. Однако, как и прежде, при поисках чудодейственного эликсира в современных ювенологических исканиях называется цель - вечная молодость, но не указываются пути и средства к ее достижению. Поэтому ювенология при сопоставлении ее с точными науками обнаруживает черты фантастичности, когда ставит перед собой задачу увеличения продолжительности жизни человека до 200 лет и более. Ведь еще не решены главные вопросы медицины - не устранены болезни старения, являющиеся основной преградой на пути к достижению даже видового лимита жизни человека, которым условно большинство исследователей считают 120 лет. Конечно, все отмеченное не исключает того, что когда-нибудь ювенология еще скажет свое слово, ибо, как считает выдающийся физиолог, Ганс Селье, наука развивается "от грез... к исследованию".

Итак, проблема продления жизни - проблема древняя. По мере того как возникали, совершенствовались и изменялись человеческие знания о живой природе, модифицировались и представления о сущности старения. Особенно большое влияние на формирование взглядов в области этих сугубо биологических и человеческих проблем оказывало развитие естественных наук.

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

Позже были добыты знания об энергетике природы, дополнившие картину мира. Стало ясно, почему "ничто не вечно под луною": законы термодинамики с неумолимой последовательностью возрастания энтропии несут в себе запреты, ограничивающие во времени существование любой системы.

Между тем именно живые системы организмов благодаря обмену веществ и поступлению энергии из внешней среды, то есть как открытые системы, обладают способностью временно противодействовать запрету, налагаемому термодинамическими законами природы. Но если противодействие этим законам может осуществляться хотя бы в пределах видовой продолжительности жизни каждого индивидуума, то почему же все-таки его существование конечно? Очевидно, должны существовать какие-то специальные причины, постепенно нарушающие те свойства, которые отличают природу живых организмов от всех других явлений природы.

Когда были открыты законы генетики, а затем стали ясны структурные основы генов, построенных у высших организмов из сложных молекул дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), многие ученые стали считать, что случайные или чем-либо вызванные ошибки в строении ДНК, так называемые мутации, накапливаясь, а затем постепенно воспроизводясь в процессе клеточного деления или работы клеток, ведут к "катастрофе накопления ошибок". В этой ситуации работа организма дезорганизуется, что и соответствует физиологическому старению. Организм или выходит из строя вследствие накопления ошибок в своей работе, или становится уязвимым для воздействия многочисленных внешних факторов - от микробов и вирусов до эмоционального стресса, и тогда его гибель определяется суммой случайных причин, всегда существующих при взаимодействии организма со сферой его обитания.

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

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

Уже в следующей главе этой книги читатель сможет ознакомиться с рядом доводов, подтверждающих, что именно закономерные, а не статистические явления управляют сложным оркестром организма не только в период развития и роста, но и на всем пути его существования, то есть в старости так же, как я в детстве, когда порядок детерминированных процессов развития очевиднее для всех. Поэтому мутации и подобные им явления не могут играть фундаментальной роли в механизме старения.

Естествен вопрос: почему же деятельность организма с возрастом действительно нарушается, причем в этих нарушениях виден порядок, который может существовать только при полной детерминированности явлений? Так, например, у всех видов млекопитающих по мере старения увеличивается количество жира в теле, у всех прекращается детородная функция и т. д. На этот вопрос наука не дает пока однозначного ответа.

Мы кратко проследили, как общие представления о физической природе мира изменяли подходы к пониманию процесса старения. Далеко не от всего ранее приобретенного отказывались при новом витке в накоплении знаний. Однако неверно также утверждать, как это делает ряд исследователей, что существует не менее 100 различных теорий старения, или, точнее, 100 различных представлений об этом явлении. Большинство теорий, которые можно было бы найти в длинном историческом списке, постепенно утратило свое значение. Сейчас, по существу, всерьез речь может идти лишь о нескольких принципиальных подходах к проблеме старения, в частности о вероятностном и детерминированном подходах, которых мы только что коснулись.

Гипотеза, предлагаемая в данной книге, за эти рамки выходит, хотя она, разумеется, опирается на многое из созданного ранее. В основе этой гипотезы - современные тенденции понимания природы как единой системы.

Такое стремление существует в науке почти изначально. Особенно отчетливо оно выражено в представлениях великих мыслителей Древней Греции, которые уже начали различать в хаосе незнания законы диалектики и единства мира.

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

С этой точки зрения излагаемую в книге концепцию правильно было бы отнести к классу кибернетических, или системных, представлений о механизме старения. Этим определяются многие особенности данных очерков. Так, например, автор часто сопоставляет процессы, происходящие в организме того или иного животного, с тем, что происходит в более сложном организме человека. Каждому ясно, что между видами существуют определенные, иногда крайне важные различия. Но при системном подходе к явлению старения большее значение приобретает то, что помогает найти общность в различном и единство во всем.

Однако общие принципы кибернетики не могут путем простой экстраполяции на проблему старения объяснить его механизмы. Кибернетика помогает понять, как работает система, но она не может сама по себе, вне конкретных данных и без помощи конкретных идей объяснить, почему в процессе нормального старения системы регуляции перестают выполнять свою основную роль. И более того, почему действие самих кибернетических систем управления формирует то, что мы называем нормальным старением.

В этой последней фразе заключен особый смысл, который будет открываться читателю по мере ознакомления с представленными в книге материалами. Если же сказать в двух словах, то нормальное старение не существует само по себе, как функция астрономического времени, а является следствием работы организма, который, действуя на кибернетических принципах, осуществляет программу развития организма, а затем трансформирует эту программу в механизм старения.

Однако это еще не все. Принято считать, что нормальное физиологическое старение - это одно, а определенные болезни, сцепленные со старением, - совсем другое. С моей точки зрения, которую я в этой книге достаточно подробно аргументирую, нет принципиальных различий не только между механизмами развития и старения организма, но и механизмами развития болезней, сцепленных со старением. Поэтому хотя данная книга отнюдь не посвящена специально медицинским проблемам, в ней часто рассматриваются медицинские примеры с биологических, или общих, позиций.

Действительно, если определенные болезни сцеплены с нормальным механизмом развития и старения, то между самими этими болезнями могут существовать общие черты или даже общие признаки, указывающие на их взаимосвязь. Разумеется, такая позиция требует осознания степени видимой сейчас интеграции медицины, а если смотреть еще более широко, требует стремления обнаружить единство, скрытое диалектически в самой природе развития, старения и болезней старения.

Но если нет четкой границы между развитием организма и болезнями, сцепленными со старением, то есть нет различия между нормой и патологией, то все же такое разграничение условно должно быть проведено. Это необходимо прежде всего потому, что целью науки является не только само по себе познание, но и стремление к совершенствованию и сохранению природы. В данном случае это освобождение человека от бремени болезней старения. А для этого, в частности, необходима линия отсчета, отграничивающая условно то, что мы принимаем за норму, оттого, что практически обосновано считать болезнью. Отклонение от этой линии отсчета являлось бы сигналом к принятию определенных мер воздействия. Именно о такой линии отсчета, основанной на представлении об идеальной норме, также идет речь в настоящей книге.

В этом отношении я стремлюсь доказать, что после окончания развития и роста организма пределы нормы едины для всех возрастов и индивидуальны для каждого (конечно, если в этот период человек здоров). Это и есть тот идеал, к которому следует стремиться, если не только пытаться противодействовать старению и болезням старения, но и искать пути для расширения видовых пределов жизни человека. Ведь никто не умирает от старости - человек и в старости умирает от болезней, причем в подавляющем большинстве случаев от болезней, строго определенных. Вот почему концепция, рассматриваемая в данной книге, распространяется и на явление естественной смерти высших организмов, включая человека. Причем эта концепция обосновывает положение, что естественная смерть - смерть регуляторная, и поэтому она определяется причинами, на которые возможно воздействовать.

Такая трактовка позволяет рассмотреть в едином контексте как роль внешних факторов в формировании болезней старения, так и механизмы, обеспечивающие живой системе определенную степень стабильности, несмотря на действие этих факторов.

Развиваемая в этой книге концепция, однако, не мешает использованию многих фактов, которые внешне как бы полностью находятся с ней в противоречии. Так, например, хотя я считаю, что мутационные теории старения являются дефектными, поскольку они не устанавливают связи между развитием и старением организма, в книге рассматривается, каким образом изменения регуляции и обмена веществ способствуют увеличению "вклада" мутаций в картину старения и таких болезней, как атеросклероз и рак.

Таким образом, на основе рассматриваемой в книге модели появляется возможность искать взаимосвязь между главными и дополнительными факторами развития, старения и болезней старения.

*Никто не умирает от старости: люди и в старости умирают от болезней - в принципе излечимых, так как они вызываются нарушением регуляции. Естественная смерть у высших организмов - смерть регулярная.*

**Глава 2. Загадки живой природы**

Живая природа хранит в себе три древние загадки: возникновения жизни, эволюции и смерти.

Чтобы разгадать первую из них, в настоящее время предпринимаются усиленные попытки воспроизвести процесс возникновения жизни в искусственных условиях.

Не менее сложна и вторая загадка - загадка эволюции, или усложнения и совершенствования живых систем при сохранении одних и тех же структурных элементов живой материи.

Действительно, природа одновременно и удивительно единообразна и поразительно разнообразна. Наиболее простые живые организмы - вирусы - имеют такое же строение, как и носители наследственности у высших организмов - гены. Белки у бактерий и у человека построены из одних и тех же строительных блоков - аминокислот.

Как же обеспечивается в природе стабильность основных ее элементов и поразительное усовершенствование их в процессе эволюции на пути от простейших одноклеточных к высшим организмам? От ответа на этот вопрос зависит многое. В том числе и разгадка смерти.

Мы привыкли считать, что всякая жизнь завершается смертью, что "жить - значит умирать" (Энгельс Ф. Диалектика природы).

Но что делает смерть неизбежной?

Прежде чем рассмотреть этот вопрос, напомню читателю: в природе, как известно, существуют два принципиально различных механизма смерти - от внешних и от внутренних причин.

Теоретически некоторые простейшие одноклеточные организмы бессмертны, так как после каждого деления подобного существа возникают два полностью одинаковых дочерних потомка, обладающих всеми свойствами исходного организма. В благоприятных условиях процесс последовательных делений может продолжаться неограниченно. Классический пример: деление одноклеточного организма - парамеции - в течение 8400 поколений. В данном случае не имеет значения, что в действительности лишь экземпляры некоторых простейших создают поколения, способные делиться вегетативно (без полового размножения) неопределенно долго. Если бы эта способность наблюдалась только у одного вида простейших или даже у одной ветви, то и тогда это было бы основанием для утверждения, что теоретически существует жизнь без внутренних причин смерти при наличии определенных благоприятных условий внешней среды. Свойство потенциального бессмертия можно увидеть и на примере сложных многоклеточных организмов, если в их клетках происходят так называемые злокачественные изменения. Действительно, нормальные клетки, из которых строится многоклеточный организм, находятся в таком взаимодействии друг с другом, что размеры органов остаются постоянными. Так, например, в желудочно-кишечном тракте происходит очень интенсивное обновление клеток. Но новые клетки регулярно приходят на смену гибнущим, то есть клеток появляется ровно столько, сколько необходимо для поддержания их "запланированного" количества. Более того, нормальные клетки, находясь в искусственных условиях вне организма, в так называемой культуре тканей, делятся лишь строго определенное число, раз и затем погибают.

Когда же клетка становится раковой, ее потомки могут жить и в культуре ткани, и в организме беспредельно, если их последовательно пересаживать, или трансплантировать. Знаменитый немецкий ученый Пауль Эрлих еще в 1906 г. выделил у мыши опухоль, которая и сейчас используется во всех странах в научных исследованиях, хотя максимальная длительность жизни мыши не превышает трех лет. Иными словами, как это ни парадоксально, рак обеспечивает потенциальное бессмертие клеток.

И все же и одноклеточные организмы, и раковые клетки погибают. Действительно, давно подсчитано, что если бы не происходило гибели одноклеточных, то потомки одной инфузории довольно скоро заняли бы объем, превышающий объем земного шара. Что же ограничивает длительность жизни одноклеточных существ? Таким ограничителем является прежде всего состояние среды их обитания.

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

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

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

Обмен веществ, основанный на поступлении в организм пищи, воды и кислорода, прежде всего обеспечивает постоянство внутренней среды. У одноклеточных существ резервы энергетических материалов в организме очень невелики и соответственно их зависимость от поступления пищи, как правило, крайне выражена. Еще больше одноклеточные зависят от физических условий среды. Нежная оболочка клетки - клеточная мембрана - не может быть надежной защитой от повреждающих внешних факторов. Это понятно: и поступление пищи, и выделение отходов происходит через эту мембрану. По существу, одноклеточные организмы находятся в равновесии со своей средой обитания, и постоянство состава их тела, то есть требование, соответствующее Первому биологическому закону, может быть выполнено лишь в той степени, в которой сохраняется постоянство внешней среды. Изменения во внешней среде, вызванные, к примеру, самой жизнедеятельностью одноклеточных организмов, могут послужить причиной их гибели.

Таким образом, в большинстве случаев смерть у одноклеточных обусловлена действием внешних факторов, то есть является смертью от внешних причин. Это-то и дает основания утверждать, что теоретически некоторые простейшие могут оказаться бессмертными в условиях, когда внешняя среда этому благоприятствует.

Если говорить о человеке, то здесь внешние причины смерти связывают прежде всего с так называемыми болезнями цивилизации. Считается, что избыточное, или неправильное, питание, недостаточная физическая активность, психическое перенапряжение (эмоциональный стресс), токсические вещества, распространенные во внешней среде (например, канцерогены - химические вещества, вызывающие рак), - все это причины основных болезней человека: атеросклероза и рака. Тем самым предполагается, что и у человека именно внешние факторы определяют основные причины смерти.

Однако вряд ли стоит доказывать, что устранение внешних причин болезней не спасет высшие организмы от смерти. Для каждого вида организмов характерен определенный предел длительности жизни. Крыса не может прожить более четырех лет, слон - более 80, и никто не наблюдал, чтобы крыса жила дольше, чем это в норме свойственно слону.

Устранение внешних неблагоприятных факторов может лишь привести к тому, что продолжительность жизни индивидуума совпадет с видовым ее пределом. Так, если средняя длительность жизни человека составляет сейчас около 70 лет, то видовой ее предел, как уже было сказано, считается равным 120 годам. Пока же у большинства организмов видовых пределов жизни достигают только отдельные представители.

Сегодня наиболее общепринято считать, что существуют два независимых явления, ограничивающих длительность жизни: физиологический процесс старения и болезни, которые с возрастом все в большей степени поражают человека. При этом вычислили, что если будут устранены основные болезни старения - атеросклероз и рак, то длительность жизни человека увеличится на 18 лет; если же будут устранены все болезни пожилого возраста, то это даст в среднем дополнительно еще 2-5 лет жизни. На этом основании предполагается, что в условиях старения без болезней человек будет умирать в возрасте, близком к 100 годам. Картина весьма заманчива. Ведь пока что бремя болезней часто делает очень тяжелой жизнь человека еще в среднем, не говоря уже о пожилом возрасте.

Однако это оптимистическое построение, к сожалению, уязвимо. Главным образом в силу разделения естественных причин смерти на болезни и физиологическое старение. Действительно, каким образом физиологическое старение обрывает жизнь? Опять же вследствие развития болезней. Другое дело, что вероятность их с годами возрастает. Более того, это, как правило, вполне определенные болезни. Мы уже упоминали, что в среднем и пожилом возрасте десять главных болезней из многих сотен возможных служат причиной смерти каждых 85 человек из 100. Ими являются: ожирение, сахарный диабет тучных, атеросклероз, гипертоническая болезнь, метаболическая (обменная) иммунодепрессия, аутоиммунные болезни, психическая депрессия и рак. Эти болезни, а также климакс и гиперадаптоз по причинам, которые станут читателю понятными чуть позже, я обозначаю как нормальные болезни старения.

Есть много доводов в пользу того, что в возникновении этих болезней очень большое значение имеют внешние факторы. Так, ожирение, сахарный диабет тучных и атеросклероз возникают в результате переедания и снижения физической активности. В свою очередь, ожирение вызывает метаболическую иммунодепрессию, то есть снижение иммунитета, обусловленное избыточным использованием жира как источника энергии. Метаболическая иммунодепрессия способствует развитию рака. Стресс, психическое перенапряжение и длительно задержанные отрицательные эмоции вызывают гипертоническую болезнь, психическую депрессию и ускоряют течение рака.

Все это так. Но вместе с тем остается несомненным: хотя устранение неблагоприятных внешних факторов может увеличить длительность жизни, оно не может расширить ее видовой лимит.

В чем же здесь дело? Почему старение сочетается с определенной группой болезней, а не с любыми болезнями из многих сотен известных патологических процессов? Чем определяется видовой лимит жизни - физиологическим старением, то есть изнашиванием, истощение организма, связанным с прекращением обновления его клеток, или определенными болезнями, которые возникают под влиянием внутренних причин? И если верно последнее, то, что это за внутренние причины, которые действуют с такой закономерностью?

В живой природе существуют примеры механизма смерти, явно не связанного с влиянием внешних причин. Всем известен вид смерти, свойственный бабочке поденке. Такая бабочка, возникнув из личинки поутру к концу первых суток закончив цикл размножения, погибает. Смерть наступает независимо от условий внешней среды - как будто кончается завод часов.

Подобная смерть от внутренней причины - не исключение. Еще" отчетливее ее можно наблюдать у более сложного организма - горбуши.

Эта рыба в течение четырех-пяти лет живет в Тихом океане. В этот период происходит созревание и увеличение размера тела, а в печени и теле накапливается жир. Но вот приближается период размножения, и горбуша начинает свой длинный путь, иногда в тысячи километров, к устью той реки, в которой она появилась на свет. С самого начала этого пути рыба в качестве источника энергии использует главным образом печеночные резервы жира. Запас жиров снижается, но растет концентрация в крови холестерина, который синтезируется из жира. И в течение одного-двух месяцев рыба "стареет". У нее изгибаются челюсти, западают глаза, истончается кожа. В организме горбуши происходят очень глубокие сдвиги - появляются признаки, свойственные сахарному диабету и атеросклерозу, снижается устойчивость к инфекции. Наконец горбуши-самки откладывают икру, которая осеменяется мужскими особями горбуш. Через одну-две недели рыбы-родители погибают. Причиной смерти являются множественные инфаркты сердца, мозга, легких, почек. Это понятно, так как концентрация холестерина в крови у горбуши в период нереста увеличивается до 1000 мг%, то есть примерно в 10 раз.

Механизм гибели горбуши - это типичный пример смерти от внутренних причин, причем пример, создающий впечатление о существовании запрограммированной смерти. Жизнь рыбы как бы оканчивается в соответствии с программой, хранящейся в генах, - будто в них записан сигнал "стоп", который остро обрывает жизнь.

Описание естественной смерти горбуши очень часто используется как пример, характеризующий наличие генетической программы старения и смерти. Но так ли это?

Действительно, каждому виду свойствен свой определенный лимит длительности жизни, следовательно, генетический, то есть "записанный" в генах, предел. Наиболее распространенным воззрением на происхождение лимита, ограничивающего продолжительность жизни, является теория "клеточной смерти". Известно, что в культуре ткани, то есть вне организма, некоторые клетки плода человека способны делиться 50±10 раз, а затем погибают. Если клетки взять от человека более старшего возраста или у лиц с преждевременным старением, то пропорционально уменьшается число делений, предшествующих гибели клетки. На основании этих данных стало модным считать, что часы, отмеряющие время жизни, заключены в каждой клетке. Предполагается, что гибель клеток или ослабление функций в тех клетках, которые не делятся после окончания развития, в конечном счете приводит к ослаблению и гибели самого организма. Таким образом, естественную смерть горбуши часто рассматривают как иллюстрацию к этому построению.

Но имеется существенное наблюдение, которое отнюдь не укладывается в эти рамки. Американские ученые О. Робертсон и Б. Векслер (1962) удалили половые железы у нескольких экземпляров родственного горбуше пресноводного вида рыбы и содержали затем их в специальных резервуарах. Это кажется невероятным, но длительность жизни кастрированных рыб удвоилась и даже в некоторых случаях утроилась! Приведенный пример поучителен в ряде отношений.

Во-первых, он демонстрирует наличие смерти от внутренних причин у такого достаточно сложного организма, как горбуша. Во-вторых, эффект кастрации показывает, что видовые пределы жизни могут быть расширены, то есть что возможно вмешательство в программу, которая с незыблемой генетической закономерностью воспроизводится из поколения в поколение, из года в год, так сказать, от века.

Но, пожалуй, самый важный вывод заключается в следующем. В основе механизма запрограммированной гибели горбуши лежат регуляторные сдвиги, а именно такие сдвиги в регуляции обмена, которые приводят к резкому повышению содержания холестерина в крови. При этом гибнет каждый индивидуум, каждая горбуша, ибо ни одна рыба этого вида уже никогда после нереста не возвращается в океан.

Принято считать, что смерть связана с истощением, изнашиванием, самоотравлением организма продуктами его жизнедеятельности, гибелью функционально важных клеток, например клеток нервной системы - нейронов, то есть связана со стойкими и грубыми дефектами, или органическими нарушениями.

На примере механизма гибели горбуши становится очевидным, что в основе смерти лежат нарушения регуляции, то есть функциональные и поэтому в принципе обратимые нарушения. Иначе говоря, запрограммированная гибель горбуши связана с нарушением закона постоянства внутренней среды организма, или с отступлением от основного биологического закона. В результате чрезмерное повышение уровня холестерина практически непосредственно приводит к смерти.

Теперь зададимся еще двумя вопросами. Что же вызывает изменение в продуцировании холестерина? И являются ли нарушения, наблюдаемые у горбуши, частным случаем или регуляторный тип смерти наблюдается в природе и у других видов, включая человека? Ясно, что эти вопросы в определенной мере взаимосвязаны.

Стоит отметить, что если пример с горбушей во многом поучителен, то именно в отношении поиска общих причин, вызывающих регуляторные нарушения, он может завести в тупик. Действительно, тот факт, что удаление половых желез тормозит выполнение "программы смерти", показывает, что у горбуши половые железы являются источником сигналов, включающих механизм смерти от внутренней причины. Иными словами, созревание половых желез "запускает" механизм размножения, а затем и естественной гибели горбуши. Исходя из подобных примеров, многие биологи приходят к выводу, что цель живой природы - размножение, воспроизведение себе подобных; как только эта цель достигнута, включаются механизмы, обрывающие жизнь. Внешне такое построение выглядит весьма правдоподобно.

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

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

В чем смысл накопления жира в печени и в емкости "горба", если горбуше суждено в ближайшее время после нереста погибнуть? В том, что из жира образуется холестерин, а каждая половая клетка должна содержать много холестерина. Этот холестерин является материалом для построения оболочек (мембран) клеток, которые после оплодотворения должны начать развиваться в сложный организм. Одновременно повышение содержания холестерина в крови вызывает у горбуши поражение сосудов и в конечном итоге приводит организм к гибели. Таким образом, по существу, избыток холестерина в крови служит обеспечению процесса размножения, а гибель горбуши является лишь побочным следствием, вызванным нарушением постоянства внутренней среды организма. Постоянство внутренней среды в медицине обозначается термином "гомеостаз" ("гомео" - подобный, "стаз" - состояние). Поэтому явление, о котором только что шла речь, я считаю правильным квалифицировать как закон отклонения гомеостаза.

Гомеостаз - необходимое условие жизни. Однако сложность состоит в том, что и закон отклонения гомеостаза записан в генетическом коде, то есть сами высшие организмы одновременно подчиняются и закону сохранения и закону отклонения гомеостаза.

Но прежде чем перейти к подробному рассмотрению этого вопроса, читателю придется преодолеть небольшие трудности, чтобы ознакомиться с некоторыми основами строения и функций человеческого тела,- именно этому и посвящена следующая глава.



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

**Глава 3. Иерархия управления в организме: роль гипоталамуса**

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

Мириады клеточных элементов не могли бы работать как единое целое, если бы в организме не существовал утонченный механизм регуляции. Особую роль в регуляции играют нервная система и система эндокринных желез. Но в сложном механизме регуляции есть несколько этажей, и первым из них является клеточный уровень. Клетка - основа жизни. Это старинное выражение и сейчас остается верным, приобретая все более и более глубокий смысл.

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

В клетках всех высших организмов были обнаружены образования - митохондрии, являющиеся как бы печью, где происходит основное сжигание топлива, используемого организмом. Это топливо - углеводы (глюкоза) и жиры (жирные кислоты). Митохондрии имеют свой отдельный аппарат наследственности и деления. Многие данные позволили предположить, что на каком-то этапе эволюции митохондрии существовали самостоятельно, а затем соединились с примитивной клеткой, обеспечив ее совершенным способом сжигания топлива, что увеличило ее энергетические ресурсы.

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

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

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

Второй уровень регуляции - надклеточный - создается гормонами. Гормоны - специальные вещества, вырабатывающиеся в эндокринных железах; поступая в кровь, они оказывают влияние на деятельность чувствительных к ним клеток. Действие гормонов, например, таких эндокринных желез, как надпочечники и паращитовидные железы, прежде всего направлено на выполнение закона постоянства внутренней среды.

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

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

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

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

Возникновение в процессе эволюции центрального регулятора - гипофиза - явилось важной ступенью в совершенствовании управления телом. Но гипофиз, регулируя состояние эндокринных желез, "слеп" в отношении внешнего мира. Этот регулятор может получать сигналы, оповещающие о том, что происходит в теле, но он не имеет прямой связи с внешней средой. Между тем для того, чтобы факторы внешней среды постоянно не нарушали жизнедеятельности организма, должно осуществляться приспособление тела к меняющимся внешним условиям.

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

Это тяжеловесное слово - гипоталамус - необходимо запомнить.

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

С другой стороны, гипоталамус - типичная эндокринная железа, выделяющая специальные гормоны. Эти гормоны регулируют деятельность гипофиза - железы-регулятора многих отделов эндокринной системы. Кроме того, гипоталамус направляет свои гормоны и в отдаленные области тела, где эти гормоны выполняют регуляторную роль.

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

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

С первого взгляда может показаться непонятной необходимость существования и гипофиза, и гипоталамуса. Казалось бы, что гипоталамические гормоны могли бы во всех случаях без промежуточного звена - гипофиза - непосредственно оказывать влияние на организм. Однако при этом гипоталамус много терял бы как орган регуляции. Для воздействия на процессы, протекающие в теле, необходимо достаточно большое количество гормонов. Поэтому гипоталамус должен был бы очень много растрачивать сил на производство гормонов и соответственно их меньше оставалось бы для регуляции. Действие гипоталамических гормонов, по существу, представляет собой продолжение нервного влияния, и эти гормоны оказывают на гипофиз именно такое регулирующее действие. Отсутствие у гипоталамуса ряда рабочих функций позволяет ему после передачи сигнала на гипофиз освобождаться для восприятия новых сигналов, поступающих из внешнего и внутреннего мира. Так, на первый взгляд обременительное дублирование аналогичных функций в гипоталамусе и гипофизе в действительности создает оптимальные условия для осуществления регуляции. Гипоталамус, таким образом, является четвертым уровнем регуляции в организме (см, рис. 1).

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

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

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

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

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

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

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

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



Рис. 1

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

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

В отличие от центральной нервной системы вегетативная нервная система регулирует деятельность внутренних органов, или, точнее, контролирует повторяющиеся, автоматические процессы в теле. Сама вегетативная система состоит как бы из двух частей - симпатической и парасимпатической, которые оказывают на ткани и органы противоположные влияния. Так, например, если возбуждение симпатического отдела приводит к повышению артериального (кровяного) давления, то возбуждение парасимпатического - к его понижению. Таким образом, эти два противоборствующих и взаимодействующих отдела нервной системы путем двойного обеспечения эффекта стабилизируют в определенных пределах величину отклонения всех тех процессов, которые регулируются вегетативной нервной системой. Поэтому при глубоком поражении гипоталамуса в эксперименте у животных развиваются трофические расстройства почти во всех органах с кровоизлияниями, вызванными нарушением питания, обмена и кровоснабжения; наступает дистрофия мышечных волокон и т. д.

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

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

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

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

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

Для того чтобы рассмотреть, как все это делается, необходимо напомнить тот кибернетический принцип, на котором основано обеспечение стабильности в системе, будь то простой термостат или сложная система живого организма. Стабильность в любой системе поддерживается благодаря механизму отрицательной обратной связи. Рассмотрим, как функционирует этот механизм. Представим себе условно эндокринную железу А, которая выделяет в кровь свой специфический гормон a1 (рис. 2). Этот гормон оказывает действие на чувствительные к нему клетки в соответствующих тканях (тканях-мишенях) и поэтому может быть обозначен как рабочий гормон. Представим ситуацию, в которой расход рабочего гормона увеличился и в результате снизилось его содержание в крови. Для восстановления постоянства внутренней среды должна усилиться деятельность железы А. Что же при этом происходит?

Железа А не существует в организме обособленно, она находится в определенной системе взаимоотношений под контролем своего регулятора - назовем его железой Б. Снижение концентрации рабочего гормона a1 воспринимает именно эта железа-регулятор. В норме, когда содержание рабочего гормона в крови постоянно, железа Б спокойна: рецепторы-антенны ее клеток до необходимой степени насыщены гормоном А1. Теперь же, когда концентрация гормона a1 снизилась, частично эти рецепт торы освобождаются от рабочего гормона. Прекращается тормозящее воздействие рабочего гормона на выработку железой Б регуляторного гормона, контролирующего деятельность железы А. Поэтому железа Б посылает к железе А своего посланника - гормон Б1 который стимулирует к деятельности железу А. Продукция гормона a1 увеличивается. Когда концентрация рабочего гормона А1 возрастет до нормы, он заполняет необходимое число свободных рецепторов-антенн на мембране клеток регулирующей железы Б. Возникает сигнал о том, что пора перестать стимулировать к работе железу А, так как постоянство внутренней среды (в данном случае концентрация гормона a1 в крови) восстановлено. В результате стимуляция рабочей железы регулятором уменьшается и устанавливается равновесие. Когда вновь произойдет снижение уровня в крови рабочего гормона, торможение железы-регулятора прекратится. Вновь увеличится концентрация гормона-регулятора - вновь усилится деятельность рабочей железы. Так поддерживается равновесие.

Описанное здесь взаимоотношение, при котором рабочий гормон тормозит свой регулятор, представляет собой типичный пример механизма отрицательной обратной связи. В этом кибернетическом понятии слово "отрицательный" обозначает, что регулятор тормозится действием периферического фактора (или сигнала), в данном случае рабочего гормона, тогда как снятие "отрицательного", тормозящего влияния приводит к стимуляции периферического звена системы - рабочей эндокринной железы. В этом и состоит внутренний смысл, суть механизма отрицательной обратной связи.

Аналогичный принцип регулирования заложен в любой саморегулирующейся системе, например даже в термостате. В нем имеется источник энергии, который в этой системе аналогичен рабочей железе А. И подобно тому, как рабочая железа вырабатывает свой рабочий гормон, этот источник выделяет теплоту. Роль железы-регулятора выполняет здесь реле - контактный термометр. Когда температура в шкафу термостата превысит заданную, то есть необходимую, столбик ртути в реле, поднимаясь от нагревания, выключит источник энергии. Таким образом, сработает механизм обратной связи. Напротив, как только система начинает охлаждаться, столбик ртути уменьшается и это вновь включает источник энергетического питания.

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

Но если в системе все уравновешено, все строго соизмерено, то каким образом может возникнуть та дополнительная энергия и тот дополнительный "строительный материал", которые должны быть израсходованы на развитие и рост организма? Задав этот вопрос, легко прийти к выводу, что постоянство внутренней среды, по существу, запрещает развитие организма. Каким же образом разрешается это противоречие между стабильностью - основой жизни, и развитием - источником жизни? К рассмотрению этого мы сейчас и перейдем.



Рис. 2 Принцип механизма обратной связи в эндокринной системе.

Б - железа-регулятор; А - рабочая железа; Б1 и Б2 - регулирующие гормоны; А1 и А2 - рабочие гормоны. Механизм отрицательной обратной связи:

при увеличении активности железы А увеличивается концентрация рабочего гормона a1, который тормозит активность регулятора Б, что в свою очередь приводит к снижению концентрации регулирующего гормона Б1 и соответственно к снижению активности железы А.

Механизм положительной обратной связи: увеличение интенсивности сигнала X увеличивает активность регулятора Б, что увеличивает уровень регулирующего гормона Б2 и, в свою очередь, увеличивает уровень рабочего гормона А2. Последний вызывает дальнейшую стимуляцию деятельности регулятора Б1 и т. д.

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

**Глава 4. Закон отклонения гомеостаза**

Организм может существовать, если состав его внутренней среды поддерживается в определенных, довольно узких пределах. Это положение - сущность закона постоянства внутренней среды. Действительно, в норме величина артериального давления, концентрация в крови сахара, жира, холестерина и другие показатели колеблются весьма незначительно. Напротив, любое стойкое отклонение от нормальных пределов говорит о болезни: стойкое повышение артериального давления рассматривается как гипертония, сахара в крови - как сахарный диабет, холестерина и жира (триглицеридов) - как фактор риска атеросклероза. А коль скоро постоянство внутренней среды, или гомеостаз, должно столь строго охраняться, то необходимы и специальные механизмы его поддержания.

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

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

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

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

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

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

Наиболее наглядно это можно проследить на основе тех изменений, которые наблюдаются в женском организме во время беременности. Эти изменения особенно явны во второй половине беременности, когда быстро увеличивается масса плода. В этот период у женщины происходит накопление жира, а нередко можно заметить также увеличение размеров носа или подбородка за счет набухания мягких тканей лица. Параллельно в крови повышается концентрация сахара и холестерина. Уровень сахара иногда становится столь значительным, что врачи определяют такое состояние как "диабет беременных". Иными словами, у женщины во время беременности происходит нарушение закона постоянства внутренней среды и как бы развиваются определенные болезни.

Справедлив вопрос: разве может столь жизненно необходимое явление, как беременность, сопровождаться болезнями, особенно если принимать во внимание, что в процессе эволюции вредные свойства давно были бы устранены естественным отбором? Рассмотрим это подробнее. Изменения, возникшие у беременной женщины, свойственны не только роду человеческому, они, например, так же отчетливо наблюдаются и у животных. Более того, можно заметить, что признаки "болезни, беременного организма" напоминают именно те отклонения, которые остро возникают у горбуши в период, предшествующий нересту, хотя у рыб в отличие от млекопитающих плод не развивается в материнском организме.

Приняв все это во внимание, приходится признать: отклонение от закона постоянства внутренней среды - это та запрограммированная "болезнь беременного организма", без которой невозможно развитие плода. Ведь чтобы нормально развиваться, плод должен быть обеспечен "строительным материалом" - он и доставляется в результате -описанных сдвигов. И материала этого требуется много, поскольку за относительно короткий срок из одной оплодотворенной клетки воспроизводятся миллиарды клеток вновь сформированного организма. Надо полагать, это происходит по такой примерно схеме.

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

Существенной особенностью этого нарушения является то, что механизм, изменяющий гомеостаз, располагается во временно существующем органе - плаценте. Поэтому изменения гомеостаза, свойственные периоду беременности, являются временными - плацента вместе с родами заканчивает свое существование.

В период беременности плацента вырабатывает ряд гормонов, и в частности плацентарный гормон роста, который уменьшает сгорание глюкозы в материнском организме. Но если глюкоза, поступающая с пищей, полностью не используется как топливо, то она превращается в жир - развивается ожирение. В организме имеются два источника энергии - глюкоза и жирные кислоты. Эти виды топлива в здоровом организме используются поочередно. Например, ночью, когда пища не поступает, основное топливо - жирные кислоты. Более того, в мышечной ткани углеводы не сгорают полностью в пламени жиров. В крови образуется запас глюкозы, служащий обеспечению энергией нервной системы. Когда количество жира в организме возрастает, как это имеет место при беременности, то из жировых депо начинают как бы просачиваться в кровь жирные кислоты. Поэтому при увеличении концентрации жирных кислот, которые тормозят использование тканями глюкозы, концентрация глюкозы в крови после еды еще более увеличивается. Возникает явление, которое свойственно сахарному диабету. Снижение энергетического использования глюкозы сопровождается увеличением использования альтернативного вида топлива - жирных кислот, их концентрация в крови увеличивается. Но жирные кислоты почти не проходят к плоду через плацентарный барьер. Поэтому в материнском организме из продуктов сгорания жирных кислот в повышенном количестве образуется холестерин - именно тот структурный компонент, который необходим для "сборки" оболочек клеток и для производства плодом ряда гормонов.

Вот чему служит диабет беременных, являющийся результатом "запланированного" нарушения постоянства внутренней среды в материнском организме, то есть "запланированной" болезнью.

Таким образом, в период беременности отклонение гомеостаза достигается за счет дополнительной эндокринной железы - плаценты, которая к тому же, не являясь постоянной частью нейроэндокринной системы, не включена в систему саморегуляции, ограничивающей активность любой другой эндокринной железы кибернетическим механизмом отрицательной обратной связи. Поэтому продукция плацентарных гормонов увеличивается практически до конца беременности параллельно увеличению размеров плаценты.

Но если отклонение гомеостаза действительно всегда является необходимым условием развития и роста организма, то каким образом обеспечивается такое отклонение после родов в процессе развития и роста ребенка, а затем и взрослого человека?

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

"За последние недели волчата подросли и теперь размерами, да, пожалуй, и формой, напоминали взрослых сурков. Они так растолстели, что по сравнению с туловищем их лапы казались просто карликовыми, а пушистые серые шубки только - усугубляли полноту. Ничто, казалось, не предвещало, что со временем они превратятся в таких же стройных и мощных зверей, как и их родители" (Моуэт Ф. "Не кричи, волки" М., 1968), Да иначе и быть не может. Рост (и плода, и ребенка) связан с появлением новых клеток, а для них нужен, в частности, дополнительный холестерин, который, в свою очередь, синтезируется, когда увеличивается использование жира.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Но представим себе, что чувствительность регулятора к температуре с течением времени будет постепенно снижаться. Это неизбежно приведет к нагреванию термостата до более высокой температуры, пока не произойдет необходимого воздействия на регулятор, выключающий тепловой элемент. Если понижение чувствительности регулятора пусть медленно, но неуклонно продолжится, то термостат будет все больше и больше разогреваться. Иными словами, количество тепла, производимое термостатом, или его мощность, будет возрастать.

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

Такая ситуация изменения "точки отсчета" чувствительности гипоталамуса, контролирующего три основные истины гомеостаза, действительно имеет место. Особенно четко это прослеживается в механизме возрастного включения репродуктивной функции. Пример тем более убедителен, что, с одной стороны, половое созревание должно быть каким-то образом задержано до той поры, пока закончится развитие и рост тела, а с другой - само половое созревание обладает наглядными чертами, характеризующими повышение мощности репродуктивной системы.

Если вспомнить общий принцип работы саморегулирующихся гомеостатических систем, легко понять, что половое созревание не может быть обусловлено первичным усилением мощности рабочей эндокринной железы - половой железы. Иначе увеличение продукции половых гормонов полностью тормозило бы деятельность регулятора-гипоталамуса в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи. Это устраняло бы саму возможность и регулирования и развития. Следовательно, механизм полового созревания должен быть связан с изменениями состояния самого регулятора, то есть гипоталамуса. Так оно и есть.

В ряде исследований было показано, что порог чувствительности гипоталамуса изменяется в течение всей жизни. Вскоре после рождения гипоталамус обладает максимальной чувствительностью к тормозящему действию половых гормонов. Поэтому половой центр гипоталамуса в этот период заторможен тем небольшим количеством половых гормонов, которые уже вырабатываются незрелым организмом. Это и предотвращает преждевременное половое созревание, его темпы соизмеряются с общим развитием тела.

Суть механизма возрастного включения репродуктивной функции состоит в повышении порога чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию половых гормонов. Благодаря этому повышению гипоталамус постепенно освобождается от торможения, осуществляемого половыми гормонами по механизму отрицательной обратной связи. В результате постепенно увеличивается активность гипоталамуса, а затем и гипофиза, который, в свою очередь, своими гормонами стимулирует половые железы. Однако повышение в крови концентрации половых гормонов не ведет в этой ситуации к снижению активности гипоталамуса: благодаря все продолжающемуся повышению порога чувствительности гипоталамус вновь и вновь освобождается от тормозящего влияния половых гормонов. Так увеличивается мощность репродуктивной системы и вместе с тем сохраняется механизм саморегуляции, свойственный гомеостатической системе.

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

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

Если бы существовал лишь закон постоянства внутренней среды, необходимо было бы множество исключений, запрещающих действие этого закона во всех тех условиях, когда осуществляется развитие организма, ибо развитие, как мы только что выяснили, всегда связано с нарушением равновесия и стабильности. Иными словами, закон постоянства внутренней среды без своего антипода - закона отклонения гомеостаза - должен был бы запрещать развитие. Следовательно, фундаментальный закон постоянства внутренней среды может существовать только в диалектическом единстве со своей противоположностью - законом отклонения гомеостаза.

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

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

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

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

Данный принцип и лежит в основе развития организма (как мы это видели на примере обеспечения механизма полового созревания). Таким образом, в гипоталамусе реализуются одновременно и закон постоянства внутренней среды, и закон отклонения гомеостаза.

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

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

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

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

Строение гипоталамуса обеспечивает широкие возможности для изменения порога чувствительности этого регулятора. Действительно, наиболее простым способом изменения порога чувствительности к действию рабочих гормонов является изменение числа антенн-рецепторов на мембране клеток соответствующего гипоталамического центра, например "полового центра" репродуктивной системы. Если рецепторов станет меньше, то меньшее число молекул рабочего гормона будет взаимодействовать с мембраной нервной клетки, и соответственно чувствительность гипоталамического регулятора снизится\*. Такое явление наблюдается при нормальном старении,

Но если бы с возрастом просто происходило уменьшение числа антенн-рецепторов, то это явление, по существу, было бы необратимым: в нем выражалось бы

В такой менее стимулированной и более инертной клетке замедляются процессы обмена вещества и, в частности, уменьшается производство белковых антенн-рецепторов на мембране.

Нам могут возразить, что такой двухступенчатый процесс, при котором вначале снижается количество медиаторов, а затем вследствие этого происходит снижение числа антенн-рецепторов, ничего принципиально не меняет. Остается неясным не только то, почему снижается число рецепторов, но и возникает новый вопрос: почему снижается концентрация медиаторов?

В настоящее время это можно объяснить только одним: такое снижение "запланировано" генетически, поскольку, например, именно снижение концентрации медиаторов в гипоталамусе приводит к возрастному выключению детородной функции в женском организме, или климаксу - закономерному проявлению старения. Таким образом, сопряжение обоих законов на гипоталамическом уровне и сам принцип, которым выполняются оба этих закона, порождают следствие, имеющее решающее значение в биологической жизни каждого индивидуума. Этим следствием является регуляторный механизм старения, болезней старения и естественной смерти.

Когда завершается выполнение программы развития организма, закон отклонения гомеостаза не прекращает своего существования, а, напротив, продолжает выполняться с той же последовательностью, что и раньше. Поэтому если отклонение гомеостаза вначале служит развитию и росту, то затем оно превращается лишь в силу, нарушающую закон постоянства внутренней среды: после завершения роста развитие как бы продолжается и в результате постепенно начинают формироваться черты, свойственные нормальному старению и болезням старения. Действительно, в процессе старения нарушается гомеостаз: увеличивается в крови уровень сахара, холестерина и т. д. Следовательно, само нормальное старение есть болезнь, вернее, сумма болезней гомеостаза - болезней, вызванных нарушением закона постоянства внутренней среды организма. Такие же изменения, хотя в значительно более быстром темпе, происходят и у горбуши в период нереста.

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

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

Например, известно, что сердце с годами слабеет. Но этому результату - ослаблению - предшествует увеличение его размеров, то есть усиление его мощности. Чело век, старея, как бы движется по лестнице, ведущей вверх...

В свете представлений о законе отклонения гомеоста за становится более ясным, почему все происходит именно так, а не иначе. Признаки естественного старения определяются теми изменениями, которые ранее должны быть выполнены для осуществления развития организма. Более того, закон постоянства внутренней среды ограничивает сферу применения закона отклонения гомеостаза тремя главными гомеостатическими системами.

Иными словами, все те физиологические характеристики организма, которые охраняются законом постоянства внутренней среды, не служат для построения закономерных возрастных болезней, не лежат в основе возникновения регуляторного типа болезней, хотя именно эти болезни в конечном счете и приводят к смерти от внутренних причин; то есть у высших организмов естественная смерть - смерть регуляторная.

Исследования, суммированные в табл. на стр. 49, показывают, что причины, лежащие в основе гибели таких, например, далеких друг от друга видов, как горбуша, крыса и человек, практически совпадают. Если бы речь шла не о механизме смерти, то следовало бы сказать, что этот механизм - чудо совершенства.

Сегодня можно утверждать, что биологические часы, определяющие длительность жизни высших организмов, заключены не в каждой отдельной клетке, а в системе регуляции. Поэтому точнее эти часы было бы назвать Большими биологическими часами. Вот почему, быть может, нет никакой особой фатальности в явлении естественной смерти, а есть проблемы познания механизма развития организма, и в первую очередь - углубленного изучения его регуляторных принципов.

В самом деле, как бы ни были сложны эти принципы, они доступны изучению и контролю. Уже то обстоятельство, что они действуют всегда закономерно, позволяет их изучать лучше, чем изменения, связанные с действием случайных факторов, например "поломок" (мутаций) в громадной машине человеческого тела. Именно наличие перехода программы развития организма в механизм болезней старения - неисчерпаемый источник оптимизма в поиске путей и средств противодействия этим болезням.

С теми из читателей, кто, не устрашась трудностей,

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Горбуша (по Б. Векслеру, 1978)  | Крыса  | Человек  |
| Повышение уровня сахара в крови Повышение жирных кислот в крови Повышение деятельности коры надпочечников Атрофия тимуса Ожирение Повышение холестерина в крови (до 1000 мг% во время нереста) Смерть от инфаркта миокарда, мозга, почек  | Повышение уровня сахара в крови Повышение инсулина в крови Повышение уровня жира и холестерина в крови Повышение деятельности коры надпочечников (кортикостероидов) Ожирение Атрофия тимуса со снижением иммунитета Смерть от артериосклероза, опухолей гипофиза, инфекций и рака  | Повышение уровня сахара в крови Повышение инсулина в крови Повышение уровня жира (триглицеридов) и холестерина в крови Повышение деятельности коры надпочечников (относительный избыток кортизола) Ожирение Снижение клеточного иммунитета Смерть каждых 85 человек из 100 в среднем и пожилом возрасте от болезней компенсации: ожирения, сахарного диабета тучных, гиперадаптоза, климакса, атеросклероза, метаболической иммунодепрессии (снижение иммунитета), аутоиммунных болезней, гипертонической болезни, психической депрессии и рака  |

без которых было невозможно обойтись в этой главе, добрался до ее конца, подведем итоги.

Итак, развитие от одноклеточного организма до многоклеточных специализированных организмов есть не просто количественный переход от одной клетки к множеству клеток. Это качественно новый переход от жизни "одного" к жизни системы. В этом процессе произошло подчинение жизни многоклеточного организма, наделенного стабилизирующими гомеостатическими системами, как общим законам работы любых других систем управления, так и специальным требованиям, определяемым законом отклонения гомеостаза.

Появление в процессе эволюции высших организмов с их саморазвивающимися гомеостатическими системами ограничило влияние факторов, вызывающих смерть от внешних причин. Это сделало возможным совершенствование форм жизни. Но одновременно реализация закона отклонения гомеостаза в конечном итоге приводит к болезням, не совместимым с неограниченным продолжением жизни отдельного индивидуума. В результате доминирующее значение приобрела смерть от внутренних причин.

Без вмешательства в эти биологические закономерности не могут быть полностью устранены основные болезни высших организмов, ибо эти болезни - тяжелая, но вполне приемлемая плата за достигнутое в процессе эволюции совершенство. В это диалектически противоречивое влияние законов стабильности и отклонения гомеостаза должен вмешаться homo sapiens - Человек разумный, не только высший продукт живой природы, но и ее Инструмент, который теперь на новом этапе ускоряет, изменяет и совершенствует эволюцию живой Природы, а следовательно, и самого себя.

Как неоднократно подчеркивалось в предыдущих главах, выполнение закона отклонения гомеостаза формирует картину старения и сцепленных с ним болезней, определяя в конечном итоге механизм смерти от внутренних причин. Но для того чтобы лучше понять, каким образом отклонение гомеостаза создает группу определенных болезней, рассмотрим в следующей главе роль внешних факторов в механизме возникновения этих болезней. Сделать это необходимо еще и вот почему.

По настоящее время многие полагают, что основные болезни человека связаны прежде всего с неблагоприятным влиянием ряда внешних факторов. Действительно, например, переедание может привести к возникновению ожирения, сахарного диабета тучных, атеросклероза. Более того, внешние факторы могут вызвать появление любой из 10 главных болезней человека. Эта зависимость определенных болезней и от строгого порядка внутренних факторов развития организма, и от многих внешних факторов, сама хаотичность которых как бы опровергает представление о порядке, установленном законом отклонения гомеостаза, не позволяла в течение многих лет увидеть то общее в нарушении гомеостаза, что обусловливает возникновение этих болезней.

Рассмотрим на примере стресса, почему определенные внешние факторы вызывают развитие болезней, обычно сцепленных со старением.

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

**Глава 5. Внешняя среда и болезни старения**

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

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

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

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

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

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

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

Именно эмоция является одним из сильнейших мобилизующих факторов. Регуляция эмоций в значительной мере сосредоточена в гипоталамусе. Когда кошка принимает свою характерную позу с выгнутой спиной, это означает, что информация, полученная из коры головного мозга, возбудила эмоции страха и агрессии в гипоталамусе. Это фаза подготовки к борьбе. Сама эмоциональная поза животного приводит тело в состояние готовности к немедленному движению.

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

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

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

В гипоталамусе к этому времени происходят изменения в концентрации посредников - нейромедиаторов. Расход этих веществ во время стресса увеличился - они активизировали центры гипоталамуса, контролирующие выделение в кровь из гипофиза кортикотропин, гормона роста и пролактина. Эти гормоны обладают выраженной способностью мобилизовать жирные кислоты из жировых депо. Такое влияние энергетически необходимо, но использовать для этой цели в течение длительного времени адреналин нельзя: уж слишком сильную вегетативную бурю вызывает этот гормон. Если ситуация, вызвавшая стресс, не кратковременна, то необходим переход на более солидную энергетическую базу, что и обеспечивается вводом в действие жиромобилизующих гормонов гипофиза - кортикотропина, гормона роста, липотропина и пролактина. Из жировых запасов эти гормоны берут жирные кислоты, которые обеспечивают сердцу в 6 раз больше энергии, чем глюкоза.

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

В частности, кортизол (особенно в сочетании с гормоном роста) препятствует усвоению глюкозы в мышечной ткани. Это очень важно: мышцы великолепно съедают жирные кислоты, а для нервных клеток нужна глюкоза - главное топливо, которое усваивают нервные клетки. Более того, кортизол еще одним путем влияет на перераспределение "топлива", а именно активируя процесс превращения белка в глюкозу. Это очень важно, так как в процессе борьбы пища не поступает извне, а запасы в организме резервного сахара - гликогена - очень ограничены. (Отметим по ходу дела, что именно поэтому при выделении большого количества кортизола вследствие очень сильного эмоционального воздействия у человека может развиваться даже временный сахарный диабет из-за неспособности быстро усваивать вновь образуемый сахар. Так, при падении курса акций на бирже возникает "диабет биржевиков". Если у того или иного индивидуума имеются к тому же определенные предпосылки, то длительный стресс может привести и к стойкому сахарному диабету.)

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

Многие знают, что после сильного и длительного волнения легко заболеть простудным - вирусным заболеванием. Казалось бы, что общего между волнением и склонностью к инфекции? Эта взаимосвязь порождена использованием лимфоцитов для обеспечения энергетических потребностей организма в период стресса (гл. 11).

Но в разгар стресса все эти возможные последствия в расчет не принимаются. Напротив, обеспечение энергией - главное. Тканям должно быть быстро доставлено дополнительное питание, и гипоталамус посылает импульсы к двигательным нервам сердца и сосудов. Еще более суживается просвет сосудов внутренних органов, усиливается деятельность сердца, повышается давление крови в системе и в результате ускоряется ток крови.

(Вот почему длительные отрицательные эмоции особенно опасны для гипертоника, далеко не безразличны они и для здоровых людей, поскольку способствуют возникновению гипертонической болезни\*. Одновременно адреналин, гормон роста, жирные кислоты, холестерин, кортизол и т. д.- все те факторы, которые последовательно вовлекались в обеспечение стрессорной реакции, повышают свертываемость крови и тем самым помогают избежать тяжелых кровотечений, возникающих при ранении. (Но этот же защитный механизм может явиться причиной возникновения тромбоза сосудов и инфаркта сердца у человека под влиянием эмоционального возбуждения.)

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

Но если повреждение тканей все же велико, то часть белков из травмированной ткани, попадая в общий кровоток, достигает иммунной системы и, действуя на нее подобно "чужим" белкам, то есть подобно микробам, производит иммунизацию против собственных тканей. В этом случае носители иммунитета - антитела, проникая в ткани, могут вызвать их повреждение. Это грозит животному болезнями или даже гибелью через некоторое время после окончания борьбы от аутоиммунных заболеваний, развивающихся по тем же законам, по которым несовместимость тканей становится преградой при пересадке "чужих" органов от человека к человеку. Поэтому то обстоятельство, что кортизол, обеспечивал организм энергией за счет разрушения лимфоцитов, приводит в процессе стресса к снижению иммунитета, ослабляет опасность иммунизации против собственных тканей. (Соответственно в современной медицине кортизол вследствие своей способности подавлять иммунитет нашел широкое применение при лечении аллергических состояний, например бронхиальной астмы).

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

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

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

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

Избыток жирных кислот, интенсивная мобилизация которых была столь необходима в энергетическом отношении, служит в период восстановления сырьем для синтеза холестерина. Это обстоятельство имеет очень важное значение, так как в послестрессовый период необходим "ремонт" поврежденных тканей за счет деления клеток. В то же время каждой новой клетке нужна оболочка - мембрана, каркас которой содержит много холестерина. Так, сдвиг обмена при стрессе в сторону усиленного использования жирных кислот - это не только обеспечение энергетических потребностей, но и способ сбережения и восстановления запасов глюкозы. Этот сдвиг обеспечивает и подавление иммунитета, и усиление свертываемости крови, и, наконец, повышение продукции холестерина - важной структурной части клетки, без которой нарушается процесс клеточного деления.

Все эти изменения происходят при каждом эмоциональном стрессе.

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

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

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

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

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

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

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

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

Физиологическое значение механизма повышения гипоталамического порога очень велико. При его отсутствии стрессорная приспособительная реакция была бы всегда кратковременной, она длилась бы столько, сколько необходимо для того, чтобы сработал механизм отрицательной обратной связи и система пришла бы в равновесие. Этого, как мы знаем, не происходит. Значит, при стрессе действительно имеет место повышение гипоталамического порога. А именно это явление - повышение гипоталамического порога, как мы выяснили в главе 4, определяет регуляторный механизм развития, старения и регуляторный тип естественной смерти.

Этим можно объяснить многое во взаимоотношениях между стрессом и болезнями. Стресс вызывает обменные сдвиги, сходные с теми, которые наблюдаются при старении. Концентрация в крови сахара, жирных кислот, холестерина возрастает. Это означает, что произошло повышение гипоталамического порога в системе энергетического гомеостата; высокий уровень гормона коры надпочечников при стрессе показывает, что повышение гипоталамического порога происходит и в адаптационном гомеостате. Это соответствует тому, что наблюдается и у горбуши в период нереста, то есть опять-таки при явлении, сцепленном с механизмом развития и смерти.

Иными словами, то, что высшие организмы наделены самой высокой способностью защиты от стрессоров, обусловлено появлением в процессе эволюции живой природы сложных гомеостатических систем, венцом которых являются гипоталамические системы. Создать необходимые отклонения для организации защиты возможно только за счет повышения гипоталамического порога - за счет того же механизма, который лежит в основе механизма развития, старения и болезней старения. Тем самым, защищаясь от внешних причин смерти, организм не только делает это ценой болезней адаптации, но и ускоряет естественный процесс старения. Вот таким образом невзгоды и печали уменьшают дни жизни.

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

К группе С-медиаторов относятся дофамин и норад-реналин - вещества, структурно очень близкие к стрессорному гормону тревоги - адреналину; группа П-медиа-торов включает серотонин и близкие к нему соединения (индоламины). С- и П-медиаторы синтезируются из аминокислот, соответственно тирозина и триптофана. Снижение концентрации в гипоталамусе С- и П-медиаторов при стрессе вследствие их повышенного расхода и вызывает повышение гипоталамического порога. Кстати, если такое снижение слишком выражено, что может произойти при длительном стрессе, то возникает психическая депрессия.

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

В этом умиротворении после бури отличие стресса от всего того, что связано с процессом старения.

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

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

**Глава 6. Нормальная болезнь адаптационного гомеостата -гиперадаптоз**

Адаптация, или приспособление к изменению факторов внешней и внутренней среды, - одно из основных свойств живого организма. Способностью к адаптации обладают и одноклеточные, и сложные высшие организмы, хотя, естественно, проявляется она у них по-разному.

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

Напротив, у высших организмов сохранение индивидуальности обеспечивается специальными защитными механизмами, что соответствует принципу сохранения гомеостаза. Эти механизмы осуществляют изменения, нужные для защиты, но при этом сохраняется способность организма вновь вернуться к исходному состоянию, когда необходимость в защите отпадает. Хотя адаптация к повреждающим факторам осуществляется на всех уровнях систем организма, начиная с клеточного, однако для реализации гомеостатической защитной реакции у 'высших организмов имеется специализированная адаптационная система, или адаптационный гомеостат. Основными компонентами этой системы являются кора надпочечников, которая вырабатывает гормон защиты - кортизол, гипофиз, который вырабатывает кортикотропин, регулирующий продукцию кортизола, и, наконец, гипоталамус, контролирующий секрецию кортикотропина (рис. 3). Вся эта тройка находится в одной упряжке, повинуясь приводам механизма обратной связи. Например, если в крови повышается концентрация кортизола, то он по механизму отрицательной обратной связи тормозит активность гипоталамуса, значит, продукцию своего регулятора - кортикотропина. В результате продукция кортизола корою надпочечников снижается.

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

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

Этот простой опыт удивителен по своей информативности: он демонстрирует сразу механизм и фундаментального закона биологии - закона постоянства внутренней среды, и его антипода - закона отклонения гомеостаза.

Совершенно такое же явление наблюдается и у человека. Вот пример: у группы лиц, средний возраст которых был 56 лет, определенная доза дексаметазона снизила уровень кортизола в крови на 39%, а у молодых людей (средний возраст 24 года) -- на 54%. Это означает, что в среднем возрасте гипоталамус хуже воспринимает регулирующие сигналы, становится к ним менее чувствительным, что неизбежно приводит к нарушению закона постоянства внутренней среды.

Но нарушение этого фундаментального закона биологии- отклонение от нормы или болезнь, ибо стабильность среды есть главное условие сохранения "качества жизни" и самой жизни индивидуума. По мере старения в адаптационном гомеостате постоянно происходит то, что остро возникает в период стресса в условиях, когда организация защиты от повреждающего агента (стрессора) требует повышения работоспособности организма. В организации антистрессорной защиты фундаментальную роль играет ее материальное обеспечение, или снабжение энергетическими • веществами - глюкозой и жирными кислотами, а также повышение концентрации в крови гормона защиты - кортизола (последний регулирует течение стрессорной реакции).

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

Так, например, если приглядеться внимательно, нередко можно видеть, что у еще сильного мужчины лет 45-60 ноги тоньше, чем это должно соответствовать его торсу, а лицо имеет значительно более округлые очертания, чем это свойственно юношам, быть может, менее физически крепким. Эти изменения - признаки избыточного влияния кортизола на организм.

Аналогия между механизмами старения и стресса была бы неполной без одного примера. Обменные сдвиги у горбуши создаются повышенной активностью коры надпочечников, вырабатывающей в период подготовки к нересту избыточное количество кортизола. Именно кортизол снижает использование сахара в тканях, тем самым обеспечивая превращение его в жир и вызывая своеобразное накопление жира - горб. В дальнейших разделах будет рассмотрено, почему такого рода обменные сдвиги приводят к развитию болезней. Механизм этих болезней во многом схож с болезнями, которые возникают в результате влияния на организм стрессорных факторов. Сходство между стрессом и нормальным старением состоит в том, что в обоих случаях повышается гипоталамический порог чувствительности к регулирующим воздействиям.

По существу, возрастной процесс повышения гипоталамического порога создает "нормальную болезнь" регуляции в адаптационном гомеостазе, болезнь, которую можно обозначить термином "гиперадаптоз" \*. Действительно, гиперадаптоз - болезнь, ибо само это слово указывает на стойкое нарушение гомеостаза, приводящее к уменьшению жизнеспособности организма. Но гиперадаптоз - "нормальная болезнь", так как возникает всегда в процессе старения организма, а не под влиянием внешних причин или случайных поломок в механизме регулятора. В чем же заключается отличие гиперадаптоза от болезней адаптации?

Известно, что адаптационный гомеостат, помогая организму выдерживать натиск факторов внешней среды, сам претерпевает изменения под влиянием стрессорных факторов. С этими изменениями и связаны болезни адаптации, то есть болезни, которые развиваются в процессе осуществления механизма защиты. Гиперадаптоз же развивается в силу внутренних причин, изменяющих систему регуляции в адаптационном гомеостазе. Так, гиперадаптоз будет возникать и в самой благоприятной обстановке лишь под влиянием фактора времени. Это и происходит в действительности, ибо гиперадаптоз реально существует и практически диагностируется просто - по повышению порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к тормозящему действию дексаметазона (см. выше).

Но гиперадаптоз это не только "нормальная болезнь старения", вносящая в жизнь организма черты хронического стресса. Когда возникает реальная стрессорная ситуация, то разрегулированная адаптационная система дольше, чем это необходимо, не приходит в равновесие и ее ответ на стресс в целом становится избыточным. Поэтому организм платит за свою защиту в старости больше, чем в молодые годы.

Именно гипоталамические сдвиги, свойственные нормальному старению, делают адаптационную систему все хуже регулируемой, все более инертной. Гипоталамический регулятор не только утрачивает способность "чутко" прислушиваться к изменениям внешней и внутренней среды, но отчасти начинает жить как бы своей обособленной жизнью, постепенно сам создавая нарушения в адаптационной системе. Пожалуй, в известном смысле лучше вообще не зависеть от главного регулятора, чем иметь регулятор, плохо работающий.

В этом случае защитные изменения возникают без всякой надобности, в силу действия внутренних закономерностей. Так, само старение заставляет человека жить и вне стрессорной ситуации как бы в постоянном хроническом стрессе. Буря обменных сдвигов, возникающих в процессе старения, вначале, правда, не столь интенсивна, как при стрессе, но ведь эта буря не стихает, постепенно разрушая фундамент здоровья - постоянство внутренней среды.

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

Однако хотя приведенное утверждение стало общепринятым и в геронтологии, оно уязвимо во многих отношениях. Прежде всего, снижение способности к приспособлению (а именно об этом свидетельствует гибель от незначительных по силе факторов) есть, по существу, также следствие болезни - гиперадаптоза, и того накопления повреждений в различных органах и системах которые сопровождают гиперадаптоз и родственные ему возрастные процессы. Как уже было сказано, никто не умирает от старости - и в старости человек умирает от болезней, хотя в некоторых случаях это положение не является самоочевидным. Ведь гиперадаптоз - это не обычная болезнь. Она развивается у всех, не вызывается видимыми причинами, и поэтому кажется несуществующей.

Так, живой организм всегда платит за адаптацию к внешним воздействиям ускорением старения (глава 5). Затем нарушение адаптации, возникающее в процессе нормального старения, вносит эту плату уже вне всякого призыва к защите, по существу, вопреки организму. То, что послужило приспособлению, в конце концов лишает организм возможности не только приспособиться к самым умеренным требованиям, предъявляемым жизнью, но и в силу действия внутренних факторов влечет за собой болезнь - гиперадаптоз.

Что это за факторы/ которые "двигают организмом"? В наиболее общей форме можно сказать, что это именно те силы, которые служат развитию организма. Что дело обстоит именно так, станет видно из следующей главы.

*Климакс является одновременно и нормой и болезнью: нормой потому, что климакс в женском организме явление закономерное, а болезнью потому, что это стойкое нарушение регуляции, приводящее в конечном итоге к снижению жизнеспособности организма*.

**Глава 7. Нормальная болезнь репродуктивной системы - климакс**

К Как и во всех системах, контролируемых гипоталамусом, в репродуктивной системе можно выделить три структурных этажа: гипоталамус - гипофиз - половые железы (рис. 4).

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

Как читатель уже, наверное, понимает, если бы этот механизм всегда работал по правилам классической кибернетики, то он должен был бы сохранить стабильность системы, но стабильность, исключающую развитие, подобно тому, как исключено повышение температуры сверх нормы в исправно работающем термостате. Но ведь хорошо известно, что применительно к репродуктивной системе такой стабильности как раз и нет. Все высшие животные рождаются неполовозрелыми, и лишь со временем происходит половое созревание. Каким же образом половое созревание тормозится до той поры, пока организм не будет подготовлен к размножению?

После рождения человека гипоталамус обладает высокой чувствительностью к тормозящему влиянию половых гормонов, которые уже вырабатываются неполовозрелым организмом. Поэтому активность полового центра гипоталамуса подавляется в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи между ним, гипоталамусом, и рабочим органом - половыми железами. В этих условиях гипоталамус не стимулирует продукцию гипо-физарных гормонов, контролирующих деятельность половых желез, и вся репродуктивная система находится в состоянии, близком к покою. Такое равновесие должно было бы сохраняться длительно, теоретически в течение всей жизни, если бы чувствительность гипоталамуса к половым гормонам оставалась на одном уровне. Но все дело в том, что чувствительность гипоталамуса к тормозящему влиянию половых гормонов снижается по мере увеличения возраста. Это явление может быть проиллюстрировано следующими экспериментальными данными. Для того чтобы у крысят в возрасте одного месяца (то есть до наступления половой зрелости) на 50% подавить активность гипоталамуса, необходимо применить в неделю 0,5 мкг полового гормона. Зрелому животному для подавления "полового" центра гипоталамуса необходимо уже в четыре раза больше этого гормона. Но если повышается порог чувствительности полового центра к подавлению, то гипоталамус будет постепенно освобождаться от тормоза, а это приведет к повышению его активности и в итоге к стимуляции развития половых желез. Соответственно будет увеличиваться продукция половых гормонов, что вызовет развитие вторичных половых признаков, и т. д. В конце концов произойдет включение репродуктивной функции. Следовательно, механизм полового, созревания основан на явлении повышения деятельности гипоталамуса, или, точнее, повышения гипоталамического порога чувствительности к действию половых гормонов. любой гомеостатической системе имеются регулятор и рабочий орган и что взаимоотношения между ними определяются механизмом обратной связи, то легко представить, что повышение порога чувствительности регулятора (в данном случае гипоталамуса) -единственный способ увеличения мощности системы при сохранении механизма саморегуляции.

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

Но при возрастании мощности системы вследствие повышения порога чувствительности гипоталамического регулятора к половым гормонам последние не могут затормозить его деятельности. Напротив, эта деятельность постепенно усиливается, и гормоны, стимулирующие активность половых желез,- гонадотропины - будут выделяться во все большем количестве, заставляя тем самым половые железы работать все интенсивнее, пока не произойдет половое созревание. Вместе с тем благодаря активному состоянию регулятора сохраняется способность репродуктивной системы к циклической функции, что создает необходимые условия для оплодотворения.

Гипоталамический половой центр в женском организме состоит из тонической и циклической областей. Именно к изменениям, происходящим в процессе развития в тоническом центре, применимы только что изложенные данные. Такого рода изменения обеспечивают половое созревание в мужском и женском организмах. Но чтобы в женском организме произошло включение репродуктивного цикла, необходимо не только половое созревание, но также особая стимуляция циклического центра. Эта стимуляция осуществляется женскими половыми гормонами следующим образом. Изменения, происходящие в системе, контролируемой тоническим центром, приводят к увеличению продукции женских половых гормонов. Когда их концентрация достигает определенного уровня, женские гормоны, действуя по механизму положительной (то есть стимулирующей) обратной связи на циклический центр, вызывают серию изменений, приводящих к овуляции - выбросу яйцеклетки из яичника. В итоге создаются необходимые условия для оплодотворения.

А каким образом происходит обратный процесс- выключение репродуктивной функции? До сих пор живо представление, что это типичное возрастное явление связано или с истощением запаса половых клеток в яичниках, или со снижением чувствительности яичников к своим регуляторам - гонадотропинам. Между тем уже довольно давно существует совершенно иное представление об этом процессе \*.

Новое объяснение механизма выключения репродуктивной системы состоит в том, что этот процесс, напротив, является следствием повышения деятельности гипоталамуса. Попробуем разобраться.

Повышение гипоталамического порога чувствительности до полового созревания происходит в тоническом центре, но затем начинается также и в циклическом центре.

Повышению порога чувствительности в циклическом центре сопутствует увеличение в крови количества женских половых гормонов, обусловленное возрастными изменениями состояния тонического центра (см. выше). Если бы этого не происходило, их уровень оказался бы недостаточным для того, чтобы, воздействуя на циклический центр, вызвать овуляцию. Экспериментальные данные четко подтверждают это предположение,

Теперь рассмотрим, как обеспечивается повышение продукции половых гормонов, которое в течение всего периода зрелости позволяет преодолевать эти гипоталамические изменения.

Несмотря на наступление половой зрелости, у крыс в возрасте трех месяцев повышение гипоталамического порога чувствительности продолжается. Этот вывод следует из того, что доза полового гормона, необходимая для подавления деятельности тонического полового центра гипоталамуса, возрастает по мере увеличения возраста животного. Иными словами, механизм повышения гипоталамического порога, включив функцию размножения, не перестает после этого существовать, а продолжает действовать. Учитывая структуру механизма обратной связи в репродуктивной системе, рассмотрим, к чему теоретически должна привести эта несообразность - продолжение действия механизма включения репродуктивного цикла после того, как это событие произошло.

Если порог чувствительности гипоталамического регулятора повышается, то взаимодействие между гипоталамусом и рабочим органом, основанное на механизме отрицательной обратной связи, будет сохраняться лишь при увеличении продукции полового гормона. Без увеличения уровня полового гормона, то есть увеличения силы сигнала, он просто не будет осуществлять цели, перестанет воздействовать на свой регулятор, что разомкнет цепь взаимодействия. Действительно, в процессе старения в ответ на повышенную стимуляцию со стороны гипоталамо-гипофизарной системы половые железы вырабатывают все увеличивающееся количество половых гормонов, которые и обеспечивают сохранение системы саморегуляции, несмотря на гипоталамические изменения.

Однако теоретически очевидно, что продолжающееся повышение гипоталамического порога в каком-то возрасте все же должно вызвать нарушение в работе системы и тем самым привести к выключению репродуктивной функции. Все это и приводит к выводу, что в основе возрастного выключения репродуктивной функции лежит не что иное, как повышение гипоталамического порога чувствительности к регулирующему влиянию половых гормонов. Косвенно об этом можно судить на основании данных о возрастном увеличении выделения гонадотропинов - гипофизарных гормонов, контролирующих деятельность своей рабочей железы - яичников. Так, между 25-ю и 35-ю годами выделение суммарных гонадотропинов у женщин увеличивается в 3 раза. Между тем в возрасте 25 лет система репродукции уже полностью включена и уровень гормонов-регуляторов достигает своего оптимального значения. Следовательно, трехкратное увеличение этого уровня не диктуется требованиями процесса развития и полового созревания. Такое увеличение служит чему-то другому, и этим другим является механизм, который в конечном итоге должен привести к возрастному выключению репродуктивной функции.

Действительно, к 45 годам у женщин с еще нормальным циклом выделение регулирующих гормонов - гонадотропинов - еще больше возрастает (примерно в 6 раз по сравнению с величиной, свойственной 25 годам). Это увеличение отражает то обстоятельство, что порог чувствительности гипоталамуса еще больше повышается и приближается период, когда это повышение разомкнет кибернетическую цепь саморегуляции, нарушив тем самым циклическую деятельность яичников. Таким образом, возраст наступления климакса определяется скоростью, которой по мере старения происходит повышение гипоталамического порога.

Но имеется и второй фактор, определяющий время возникновения климакса. Это величина компенсаторной реакции яичников, которая, в свою очередь, вызывается возрастным увеличении продукции гормонов-регуляторов - гонадотропинов. Действительно, параллельно увеличению продукции гонадотропинов происходит увеличение продукции женских половых гормонов - эстрогенов, или, точнее, неклассических фенолстероидов. Такое повышение крайне необходимо для сохранения механизма саморегуляции. Повышение активности яичников с возрастом - это, по существу, компенсация, которая не позволяет произойти преждевременному выключению репродуктивной функции.

Но следует напомнить: повышение порога чувствительности к эстрогенам происходит и в циклическом центре, и когда эти изменения заходят достаточно далеко, эстрогены не могут оказать того влияния на циклический центр, которое вызывает овуляцию. В результате происходит возрастное выключение репродуктивной функции.

Следовательно, повышение уровня половых гормонов - это действительно компенсаторный процесс, создаваемый повышением гипоталамического порога чувствительности в тоническом центре, но направленный на преодоление возрастного повышения гипоталамического порога в циклическом центре. Поэтому климакс и менопауза будут наступать тем позже, чем более выражена компенсация, то есть чем больше яичники вырабатывают женских гормонов, способствуя тем самым преодолению тенденции к размыканию механизма саморегуляции в репродуктивном гомеостате. Суммируя все сказанное, можно заключить, что повышение гипоталамического порога в системе репродуктивного гомеостата вначале обеспечивает возрастное включение, а затем возрастное выключение репродуктивной функции.

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

Вывод однозначен: когда при старении прекращается способность к размножению, это связано не с истощением половых желез, а с нарушениями, происходящими в организме в целом.

Иными словами, гипоталамус навязывает яичникам свой темп старения. Действительно, расчеты показывают, что за весь репродуктивный период у женщин расходуется около 2500 фолликулов, содержащих яйцеклетку. Между тем в обоих яичниках имеются зачатки примерно 500 000 фолликулов, то есть в 200 раз больше, чем используется за всю жизнь.

Однако если регуляторные гипоталамические нарушения длятся в течение определенного времени, то в яичниках действительно возникают стойкие изменения. Причем возможно, что избыточная стимуляция яичников гормонами-регуляторами •- гонадотропинами способствует возникновению этих изменений, так же как возрастное повышение уровня регуляторов-гонадотропинов снижает чувствительность к ним яичников.

Разумеется, у человека и у животных регуляция репродуктивной функции происходит по-разному, что определяется видовыми различиями. Однако принцип - повышения гипоталамического порога чувствительности к половым гормонам в соответствии с возрастом - остается неизменным.

Недавними исследованиями это было подтверждено. Так, например, выяснилось, что для торможения продукции гонадотропинов с помощью аналога полового гормона (кломифена) у мужчин до полового созревания необходим 1 мг препарата, при достижении зрелости - 5 мг, а у мужчин среднего возраста - уже 500 мг.

Аналогичные данные были получены и при обследовании девушек - сравнивались периоды до и после полового созревания. Наконец, в 1978 г. было показано, что у женщин в период климакса имеется существенное повышение гипоталамического порога по сравнению с уровнем, свойственным молодым женщинам.

Однако некоторое время оставалось неясным: обратимы ли изменения, происходящие с возрастом, на уровне гипоталамуса? Возможно ли такое воздействие на механизм регуляции, которое обеспечило бы восстановление деятельности яичников?

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

Подобный эксперимент, приведший к аналогичным результатам, произвел профессор Джозеф Мейтес с сотрудниками (США). Примененный им другой препарат - леводофа (предшественник дофамина) действует на гипоталамус примерно так же, как и гормон эпифиза. Таким образом, опыты показали возможность влияния на одно из наиболее типичных проявлений старения - угасание способности к воспроизведению. То обстоятельство, что главным элементом механизма выключения репродуктивной функции является повышение гипоталамического порога, служит важным доводом в пользу того, что аналогичное повышение гипоталамического порога, наблюдающееся в адаптационном гомеостате( глава 6), также связано с внутренним механизмом старения. Действительно, выключение репродуктивной функции наступает у всех особей женского пола всех видов млекопитающих, в том числе и человека. Следовательно, возрастное выключение репродуктивной функции не связано с внешними факторами, действие которых может то проявляться, то отсутствовать. Но если возрастное выключение репродуктивной функции обусловлено повышением гипоталамического порога, являющегося обязательным элементом программы развития организма, то можно заключить, что аналогичное явление, происходящее по мере старения в адаптационном гомеостате, также отражает внутреннюю (генетическую) закономерность реализации программы развития.

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

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

Но внимание! Получается, что повышение с возрастом выделения гормонов-регуляторов (гонадотропинов) и эстрогенов - гормонов яичников (то есть то, что по существу, отражает нарушение постоянства внутренней среды) "полезно", так как именно эти сдвиги обеспечивают сохранение способности к деторождению, противодействуя в течение определенного периода механизму выключения репродуктивной функции. Однако слово "полезно" не напрасно здесь помещено в кавычках. Ведь все, что описано выше, не несет в себе идеи ни пользы, ни вреда, хотя обе эти оценки одновременно применимы к описываемым событиям. Вернее было бы сказать - "так устроено".

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

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

То, что представление о пользе условно, сразу становится ясно, как только мы попытаемся распространить эту оценку на конкретные изменения, происходящие у каждого индивидуума в процессе старения. С возрастом повышается продукция гонадотропинов. С одной стороны, это повышение необходимо - оно часть механизма, включающего в процессе развития репродуктивный цикл. Но в самом этом явлении заключено нарушение закона постоянства внутренней среды организма. Ведь гонадотропины как гормоны-регуляторы понуждают половые железы работать все интенсивнее. Если количество гоиадотропинов в крови увеличивается почти в 10 раз к моменту климакса и менопаузы, то это означает, что яичники подвергаются усиленной стимуляции. В результате увеличивается продукция половых гормонов. Такое увеличение, конечно, необходимо для сохранения механизма обратной связи в репродуктивном гомеостате в условиях все повышающегося гипоталамического порога, но одновременно половые гормоны оказывают избыточное стимулирующее действие на органы репродуктивной системы.

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

Вместе с тем статистически отмечено, что у женщин, заболевающих раком молочной железы после менопаузы, часто имеет место более позднее, чем обычно, выключение репродуктивной функции. Действительно, менопауза наступает тем позднее, чем выраженнее процесс компенсации. Но усиление компенсации, осуществляемой половыми гормонами, вследствие своего влияния на органы репродуктивной системы способствует и развитию климактерических кровотечений и даже опухолей.

Роль повышенной стимуляции органа в развитии рака показана во многих экспериментах с животными. Так, например, если кастрировать крысу, то продукция гонадотропинов у животного увеличится до предела, ибо в этих условиях устраняется торможение, осуществляемое половыми гормонами по механизму отрицательной обратной связи. Затем, если удаленный яичник помещают в ткань селезенки, то гонадотропины, действуя на трансплантированный туда яичник, вызывают развитие в нем опухолей, если эксперимент продолжается длительно. Это демонстрирует развитие опухоли под влиянием нарушения закона постоянства внутренней среды (в данном случае повышения концентрации в крови гонадотропинов). Нельзя исключить, что увеличение частоты рака яичников у человека связано с возрастным повышением продукции гонадотропинов. Природа в данном случае досконально точно воспроизводит механизм описанного выше эксперимента, не ведая, таят ли сдвиги внутренней среды, возникающие в процессе старения, опасность для индивидуума.

Таким образом, тот же самый процесс компенсации, который является неотъемлемой частью механизма развития, со временем вызывает патологические изменения или болезнь. На основании механизма возникновения такие болезни, связанные с процессом развития, логично назвать болезнями компенсации.

С этой точки зрения механизм возрастного прекращения репродуктивной функции - климакс, будучи физиологическим процессом, является вместе с тем и болезнью компенсации.

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

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

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

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

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

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

Но именно энергетические сдвиги определяют в конечном итоге характер возрастной патологии.

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

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

**Глава 8. Возрастные изменения в регуляции аппетита**

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

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

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

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

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

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

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

Даже в том случае, если вес тела по мере старения не возрастет, содержание жира в нем увеличивается. (рис. 5). Показатель веса остается стабильным за счет снижения количества мышечной и костной тканей. Учитывая, что у зрелого мужчины с весом тела в 70 кг имеется примерно 10 кг жира, увеличение веса тела на 10- 12 кг к 50 годам по сравнению с весом, наблюдавшимся в 20 лет, соответствует, по существу, двукратному увеличению жировой массы.

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

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

Однако приведенный ответ не вполне надежен. Его можно считать справедливым лишь в частных случаях, когда действительно либо увеличивается существенно поступление пищи, либо уменьшается расход энергии за счет снижения функциональной активности организма и соответственно снижения теплопродукции. Поэтому если в эксперименте закармливать кого-либо, то воспроизвести ожирение легко. Равным образом, если резко снизить физическую активность и в то же время сохранить обычную норму пищи, вес тела также начнет увеличиваться. Вместе с тем почти каждый может вспомнить такой период в своей жизни (обычно соответствующий возрасту 20-25 лет), когда, несмотря на колебания в физической активности, температуре окружающей среды и пищевом рационе, вес тела оставался практически стабильным. Это означает, что существует регуляция, действие которой направлено на стабилизацию веса тела. Регуляторный механизм может ограничивать вес тела двумя способами: или путем контролирования количества энергии, поступающей в организм с пищей, или путем регулирования теплоотдачи. Первый из этих способов - контроль за потреблением пищи, или регуляция аппетита, изучен в настоящее время более полно.

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

Однако трудно представить такое устройство, которое хранило бы в своей памяти данные не только о приходе энергетических веществ в организм (как это делает, например, газовый счетчик), но, что значительно сложнее, и о расходе энергии в течение определенного времени в прошлом. Что же есть в действительности? Как следует из новейших исследований, регулятор, контролирующий вес тела, состоит из двух устройств. Первое корректирует содержание жира в организме, но не прямым путем, а косвенно, влияя на уровень в крови инсулина - гормона поджелудочной железы, необходимого для усвоения глюкозы клетками. Концентрация же инсулина натощак находится в довольно строгом соответствии с количеством массы жира в теле. Если увеличивается количество жира, то увеличивается и уровень инсулина, что влияет на соответствующий отдел гипоталамуса. В результате происходит серия реакций, приводящих к снижению массы жира и тем самым к уменьшению концентрации инсулина. Это гипоталамическое устройство условно можно обозначить как "стратегический центр аппетита", поскольку с его помощью контролируются длительно протекающие процессы поддержания веса тела.

Второе гипоталамическое устройство корректирует уровень в крови энергетических веществ, прежде всего глюкозы, а также, возможно, и жирных кислот. Этот регулятор как бы отмеривает необходимое количество топлива, то есть пищевых энергетических веществ, но не в расчете на длительный срок, как первый регулятор, а в каждый данный момент приема пищи. Поэтому второе устройство условно можно обозначить как "тактический центр аппетита". Рассмотрим, как в соответствии с представлениями классической медицины этот второй гипоталамический регулятор контролирует потребление пищи, Большинство исследователей считают, что в гипоталамусе аппетитом "ведают" два взаимосвязанных центра: пищевой центр и центр насыщения. Если пища не поступает, в крови снижается содержание глюкозы и пищевой центр побуждает организм к еде. В результате приема пищи в крови увеличивается содержание глюкозы, а также инсулина. При достижении определенного уровня концентрации глюкоза стимулирует центр насыщения, что приводит к возникновению чувства насыщения. Параллельно из центра насыщения идут сигналы, вызывающие торможение активности пищевого центра

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

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

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

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

В некоторых случаях, как видно, так оно и происходит. Если в молодом возрасте у человека под влиянием переедания вес тела увеличился, то стоит ввести ограничение в еде, как довольно быстро возвращается прежняя форма.

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

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

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

В настоящее время стали ясны и некоторые детали гипоталамического механизма регуляции аппетита. Искусственное снижение в гипоталамусе концентрации передатчиков нервного сигнала - медиаторов - вызывает в эксперименте у животных и у человека повышение аппетита. Но по мере старения снижение уровня медиаторов происходит закономерно (см. дальше). Интересно вот еще что.

Обычно считается, что при отрицательных эмоциях наступает похудение, связанное в значительной степени с понижением аппетита и уменьшением количества съедаемой пищи. В целом это наблюдение соответствует действительности, и чаще всего такая реакция свойственна молодому возрасту.

Но случается и так, что у лиц среднего возраста в ответ на длительные отрицательные эмоции повышается аппетит, а иногда - и вес тела. Как же это может быть объяснено?

С возрастом концентрация в гипоталамусе нейромедиаторов снижается. Состояние стресса также вызывает снижение уровня медиаторов в гипоталамусе. Причем регуляция связанного со стрессом поведения контролируется гипоталамическими центрами, имеющими отношение и к регуляции аппетита. Когда влияние возраста и стресса, суммируясь, вызывает значительное уменьшение содержания медиаторов, может возникнуть острое чувство голода. Повышение аппетита в ответ на волнения - это показатель определенного неблагополучия, или, точнее, показатель степени интенсивности возрастных нарушений. А вот ребенок, увлеченный игрой, может не почувствовать в положенное время голода: положительные эмоции, создавая состояние антистресса, обеспечивают высокий уровень нейромедиаторов в гипоталамусе и соответственно снижение аппетита.

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

Но и углеводы - кто этого не знает - тоже могут действовать как фактор, улучшающий настроение. Под влиянием глюкозы, в которую превращаются все сладости, как бы кулинарно причудливо они ни оформлялись, повышается продукция инсулина. Этот же гормон, подобно тому как он помогает глюкозе проникнуть внутрь клеток, способствует поступлению триптофана в мозг, то есть опять-таки повышает уровень серотонина в гипоталамусе. Так что добродушие гурманов, о котором часто писали, это черта характера не только врожденная, но и воспитанная вкусной пищей. В этой взаимосвязи не было бы ничего плохого для гурмана, если бы избыток инсулина не приводил к ожирению и если бы с годами нарушение в регуляции аппетита не влекло за собой все более запоздалой реакции удовлетворения и тем самым искаженной оценки того, что организму действительно необходимо.

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

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

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

*Жиры сгорают в пламени углеводов, но углеводы не горят а пламени жиров.*

**Глава 9. Нормальная болезнь энергетического гомеостата - ожирение**

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

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

Между двумя источниками энергии - углеводами и животными жирами существует антагонизм, поддерживать который прежде всего и призван энергетический гомеостат**.**

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

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

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

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

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

Таким образом, после приема пищи создаются условия для использования энергетических материалов пищи и cooтветственнo сохраняются запасы резервного жира.

Более того, запасы жира даже пополняются: если в крови накапливается избыток глюкозы (например, из-за снижения ее использования в мышцах), то этот избыток под влиянием того же инсулина превращается в жир.

Тип энергетического обеспечения полностью изменяется в условиях голодания, например ночью, когда пища в организм не поступает. Система энергетического гомеостата и в этих условиях ведет себя очень "разумно": в качестве топлива используется жир, запасы которого в жировых депо намного выше, чем запасы глюкозы, заключенной "в животном крахмале" - гликогене. А глюкоза сохраняется для нервной ткани, для которой она составляет основной источник энергии.

При этом даже "учитывается", что запасы глюкозы в организме ограничены и в условиях голодания усиливается механизм, обеспечивающий производство глюкозы из белка.

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

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

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

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

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

При втором способе энергетического обеспечения организма, который условно можно назвать ночным, основным источником энергии становятся жирные кислоты. Правильное чередование типов обеспечения энергетическим материалом в норме достигается за счет влияния пищи на систему четырехкомпонентного энергетического гомеостата, в котором главными регулирующими факторами являются глюкоза и инсулин, жирные кислоты и гормон роста\* Однако при ожирении и в процессе нормального старения механизм переключения энергетического гомеостата нарушается, и организм независимо от своих истинных потребностей переходит на жировой путь обеспечения энергией.

Отсюда следует, что в энергетическом гомеостате с увеличением возраста происходят такие же изменения, какие наблюдаются и в адаптационном, и в репродуктивном гомеостате.

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

Долгое время это противоречие оставалось без объяснения, пока различные исследователи не выяснили, что ожирению свойственно понижение уровня гормона роста в крови. В дальнейшем стало ясно, что именно жирные кислоты, концентрация которых в крови при ожирении увеличена, вызывают снижение уровня гормона роста. Этот вывод подтверждается следующим образом; Человеку вводится никотиновая, кислота - витамин, который тормозит мобилизацию жира, и снижение в крови концентрации жирных кислот сопровождается острым повышением уровня гормона роста.

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

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

Эту парадоксальную ситуацию можно объяснить, следующим образом. Сочетание повышенной концентрации в крови и гормона роста, и жирных кислот противоречит их взаимоотношениям, определяемым механизмом отрицательной обратной связи: ведь высокий уровень жирных кислот в крови должен приводить путем воздействия на гипоталамус к снижению уровня в крови гормона роста. Поэтому одновременное повышение уровня и гормона роста, и жирных кислот может происходить только в том случае, если повышен порог чувствительности гипоталамуса к тормозящему влиянию жирных кислот. Иными словами, в период детства в системе гипоталамус - гормон роста - жирные кислоты наблюдается явление, которое в других главных гомеостатических системах возникает лишь в процессе старения.

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

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

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

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

С другой стороны, хорошо работающий в детстве глюкозный тормоз регулирует поступление энергетических веществ через центр аппетита и тем самым распределение топлива в системе энергетического гомеостата, включая то дневной, то ночной тип энергетического обеспечения. Пока глюкозный тормоз функционирует правильно, а это имеет место в детстве и юности, переключение потоков энергии, добываемой то из глюкозы, то из жира, хорошо контролируется. Когда же происходит снижение эффективности глюкозного тормоза, вызванное возрастным повышением гипоталамического порога, развитие ожирения становится неизбежным в силу свойств, присущих энергетическому гомеостату. Иными словами, даже если бы не происходило возрастного нарушения в регуляции аппетита, то и тогда бы при нормальном, сбалансированном притоке энергетических продуктов одно лишь изменение в системе гипоталамус - гормон роста - глюкоза должно было бы приводить постепенно к переключению энергетического гомеостата на преимущественно жировой способ обеспечения энергией.

Если же при этом наблюдается хотя бы незначительное превышение прихода энергии над ее расходом (вследствие возрастных нарушений в регуляции аппетита), это будет приводить к развитию ожирения.

Так оно в действительности и происходит. В этом смысле ожирение - это нормальная болезнь, которая всегда возникает в процессе старения. Подобно тому как климакс является естественным следствием возрастных изменений регуляции в репродуктивном гомеостате (глава 7), а гиперадаптоз - в адаптационном гомеостате (глава 6), возрастное ожирение - это нормальное проявление возрастных изменений в системе энергетического гомеостата.

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

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

*Ожирение - не проблема века, а вечная проблема.*

**Глава 10. Ожирение: болезнь болезней**

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

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

По мере развития цивилизации основные причины смерти менялись.

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

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

Со временем значение таких болезней все более возрастало. В их основе уже не лежали собственно инфекции. Но вместе с тем массовость этих болезней позволила многим ученым выдвинуть положение об эпидемиологическом характере болезней цивилизации.

И постепенно из многих сотен известных болезней всего лишь 10 стали причиной смерти каждых 85 человек из 100 в среднем и пожилом возрасте. Перечислим главные из них еще раз. Это: ожирение, гипертоническая болезнь, метаболическая иммунодепрессия, атеросклероз, аутоиммунные болезни, психическая депрессия и рак.

Эти болезни, конечно, не возникли лишь в новейшее время. В точном смысле слова они вообще не являются болезнями цивилизации. Широко известна фотография, воспроизводящая древнюю фреску, на которой изображен тучный этруск, живший две с половиной тысячи лет тому назад. Но и этот пример лишь весьма условно характеризует биологическое, а не социальное происхождение ожирения. Ведь по мере увеличения возраста накопление жира происходит не только у человека, но и у всех млекопитающих.

И все-таки, если говорить о человеке, увеличение продолжительности жизни, достигнутое благодаря социальному прогрессу и цивилизации, отчетливо выявило эту тенденцию к увеличению массы жировой ткани с возрастом.

То же можно сказать и в отношении многих других болезней, входящих в группу основных причин смерти современного человека. Многие считают, что в наши дни не столько увеличилась частота рака, сколько увеличилось число людей, доживающих до "ракового возраста", то есть до возраста, при котором начинается прогрессивное увеличение клинического проявления разнообразных видов рака. В целом это утверждение подкреплено многочисленными данными статистики, показывающей прямую зависимость между частотой рака и возрастом.

Но вот что важно. У тучных вероятность развития рака, особенно некоторых его видов, выше, чем у людей с нормальным весом. Следовательно, у тучных паспортный возраст и биологический не вполне совпадают: организм как бы быстрее доживает до своего "ракового возраста".

Ожирение также способствует развитию атеросклероза и сахарного диабета тучных. Оно же снижает устойчивость ко многим инфекциям, увеличивает риск осложнений при травме. Наконец, при гипертонической болезни, которая сама по себе не вызывается ожирением, часто наблюдается избыточный вес тела.

Подобного рода данные привели к развитию новой отрасли знаний - метаболической эпидемиологии, которая изучает влияние обмена веществ, и прежде всего ожирения, на развитие сахарного диабета, атеросклероза и рака.

Почему же ожирение играет столь большую роль в развитии главных болезней человека? Почему борьба с ожирением, которая проводится все активнее, не дает быстрых и решительных результатов и проблема тучности сейчас остается такой же, если не более существенной, чем тогда, когда эта борьба только начиналась?

Ответ не прост; но все же попытаемся его рассмотреть.

Если ожирение развилось в процессе нормального старения, то есть по правилам, продиктованным законом отклонения гомеостаза, то его возникновение связано и с нарушением регуляции аппетита (глава 8), и с нарушением системы регуляции дневного и ночного типа энергетики (глава 9), и с гиперадаптозом (глава 6). Но в конечном итоге эти механизмы приводят к накоплению избыточного количества жира. Во взрослом состоянии число жировых клеток, как видно, постоянно. Поэтому с увеличением массы жира уже существующие жировые клетки начинают переполняться жиром. Накопление жира увеличивает объем жировой клетки и соответственно ее поверхность, а также снижает чувствительность жировой ткани к действию инсулина.

Многочисленные исследования последнего времени показали: на мембране жировой клетки, переполненной жиром ( так же как и на мембране белых кровяных клеток и клеток печени при ожирении), уменьшено в несколько раз число рецепторов инсулина, а следовательно, снижена эффективность его действия. Организм отвечает на это дополнительным, компенсаторным увеличением продукции инсулина. На определенных стадиях развития ожирения это повышение уровня инсулина проявляется очень своеобразно. Инсулин не только превращает глюкозу в жир, но также тормозит использование жира. В данном случае как гормон дневного типа энергетики инсулин препятствует включению ночного типа энергетики. Поэтому часто тучный человек, несмотря на запасы жира, испытывает натощак острое чувство голода. Благодаря избытку инсулина организм ведет себя как небезызвестный Гобсек в заботах накопительства: он накапливает жир, но не хочет его использовать.

Однако "накачка" жировых клеток жиром не может быть бесконечной. Когда жировые клетки сверх меры перегружаются жиром, они начинают его отдавать организму в виде топлива - жирных кислот. Действительно, хотя избыток инсулина, свойственный ожирению, препятствует мобилизации жира, все же при ожирении концентрация в крови жирных кислот возрастает. Значит, преодолевая противодействие инсулина, жировые клетки в большем, чем в норме, количестве отдают жирные кислоты в кровь. А из крови жирные кислоты очень быстро уносятся в ткани, где используются как топливо. Всего 4-6 минут циркулируют жирные кислоты в крови, прежде чем попасть в клетки. В соответствии с антагонизмом между дневным и ночным типом энергетического обеспечения повышенная утилизация жирных кислот создает "жировую преграду" на пути утилизации глюкозы. Поэтому и дневной тип энергетики у тучных лиц не функционирует должным образом. Глюкоза крови, встречая в мышечной ткани препятствие в виде "жировой преграды", устремляется в жировую ткань, где превращается под влиянием инсулина в жир.

Вот почему при ожирении энергия и днем черпается организмом из жирных кислот. В организме создается своеобразный "перевалочный пункт", в котором глюкоза сначала превращается в жир, а затем уже жирные кислоты расходуются для обеспечения организма энергией. В результате организм постепенно переходит на жировой тип энергетики. Жир горит в топке организма не только ночью, но и днем. Поэтому когда с пищей в организм попадают углеводы (глюкоза), они в условиях жировой энергетики способствуют накоплению жировых отложений, что, в свою очередь, поддерживает жировую энергетику, и т. д.

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

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

Вспомним, что повышение концентрации жирных кислот в крови приводит к снижению использования глюкозы мышечной тканью. В данном случае, как это уже неоднократно подчеркивалось, автоматически срабатывает механизм антагонизма между утилизацией жирных кислот и глюкозы, или между ночным и дневным типом энергетики. В результате после приема пищи в крови накапливается глюкоза, не усвоившаяся мышечной тканью. Так как концентрация глюкозы в крови является стимулом для выделения инсулина (гормона, действие которого направлено на утилизацию глюкозы), то концентрация инсулина в этих условиях превышает норму. Однако "жировая преграда" на пути глюкозы в мышечные клетки направляет ее поток в жировую ткань, где глюкоза под влиянием все того же инсулина превращается в жир. Так восполняется расход жирных кислот и тем самым обеспечивается постоянное поступление жирных кислот в кровь для сжигания в мышечной ткани. Иначе говоря, формируется самоподдерживающийся замкнутый цикл, создающий постоянный сдвиг в сторону жирового способа обеспечения организма энергией. Можно сказать, что в условиях ожирения четырехкомпонентное устройство энергетического гомеостата функционирует без участия одного компонента - гормона роста. Фигурально выражаясь, тучный человек представляется всадником без головы: ведь центральный гипоталамический компонент энергетической системы выключен, и эта поломка регуляции нарушает естественный ритм переключения энергетики. Ожирение стабилизируется, и человек постепенно по мере старения переходит преимущественно на жировой путь энергетического обеспечения.

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

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

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

Подсчитано, что накопление в организме 4-5 кг излишнего жира создает тот опасный сдвиг в обмене веществ, которого уже достаточно для развития атеросклероза. Косвенные расчеты показывают, что такая внешне незначительная прибавка в весе, если за начало отсчета принять 20 лет, уже, как правило, происходит к 30 годам.

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

Ожирение и инсулин представляют собой "неразлучную пару". Этот союз настолько существен для организма, что он обнаруживается и на более ранних этапах развития как отдельного организма, так и, вероятно, эволюции организмов в целом. Дело в том, что наряду с инсулином в организме имеются еще и инсулиноподобные вещества, или, как их называют, соматомедины,- посредники действия гормона роста. При ожирении концентрация соматомедина повышается. Между тем избыток инсулина и соматомедина, способствуя делению клеток, способствует тем самым развитию и атеросклероза (глава 11) и рака (глава 12).

Во-вторых, сдвиг в сторону преимущественного использования жирных кислот как топлива, присущий ожирению,- это то общее, что роднит ожирение и с механизмами, функционирующими на ранних этапах развития организма во время беременности (главы 4 и 11), и с механизмами, которыми организм противодействует неблагоприятному влиянию внешней среды, например стресса (глава 5); тот же сдвиг определяет и широкие взаимосвязи между ожирением и акселерацией развития (глава 15).

В-третьих, ожирение может возникать и при исправной регуляции - будучи следствием переедания, которое приносит в организм больше энергии, чем он может израсходовать. Но и при этом варианте ожирения от внешних причин оно создает в организме те же нарушения, которые присущи ожирению от внутренних причин.

В-четвертых, само ожирение от внутренних причин, когда накопление жира достигает определенного критического уровня, даже выключив первоначальный гипоталамический механизм формирования ожирения, создает механизм самоподдержания ожирения.

Уже в начале функционирования этого механизма стирается грань между ожирением от- внутренних и от внешних причин, что выдвигает ожирение на главную роль в событиях ускоренного возникновения главных болезней человека. События, развивающиеся в организме вслед за ожирением, действительно огромны, хотя, по существу, они формируются всего лишь двумя факторами: избытком инсулина и избытком жирных кислот, или, точнее, совместным действием этих двух факторов, переключающих организм на жировой путь снабжения энергией.

Неблагоприятное влияние ожирения особенно отчетливо проявляется в том отрезке времени, когда заканчивается период воспроизведения. В этих условиях ожирение играет поневоле роковую роль, связывая в один узел старение и специфические болезни старения (глава 13). Вот почему ожирение является не проблемой века, а вечной проблемой и вот почему именно об ожирении можно сказать: это болезнь болезней.

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

**Глава 11. Атеросклероз и метаболическая иммунодепрессия**

Атеросклероз и связанные ним осложнения являются главной по значению причиной смерти в развитых странах.

То, что избыточное поступление в организм холестерина с пищей способствует развитию атеросклероза, установлено так называемыми эпидемиологическими исследованиями характера питания в различных регионах с высокой и относительно низкой заболеваемостью атеросклерозом.

Однако в последние годы в научно-популярной литературе нередко подвергалась сомнению роль избытка холестерина в развитии атеросклероза. Появление таких публикаций обычно было связано с тем, что по мере изучения механизма возникновения этой болезни устанавливались дополнительные детали процесса; в частности, был более глубоко изучен механизм поступления холестерина в клетку и выведения его из клетки (здесь носителями холестерина являются разные соединения, о которых еще будет сказано ниже). Кроме того, при повреждении стенки сосудов, вызываемом, например, некоторыми вирусами, избыточной накопление холестерина может происходить и при нормальном содержании его в крови. Но при прочих равных условиях старое положение остается неизменным: чем выше концентрация холестерина в крови, тем выше вероятность развития атеросклероза. В свою очередь, уровень холестерина в крови определяется его синтезом и разрушением в организме, а также поступлением с пищей.

В молодости избыточное поступление холестерина с пищей приводит к уменьшению его производства в печени, так что общий "холестериновый баланс" организма в какой-то степени поддерживается. А вот *с* годами этот механизм саморегуляции, по всей видимости, нарушается и избыточное поступление холестерина с продуктами животного происхождения (мясом, молоком, маслом) приводит к нежелательному нарастанию его концентрации в крови. Однако проблема атеросклероза не была бы столь серьезной, если бы все определялось характером диеты. Сложность противодействия развитию атеросклероза связана прежде всего с тем, что в организме действуют внутренние причины, определяющие возрастное повышение концентрации холестерина в крови.

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

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

В главах 8 и 9 рассматривалось возникновение механизмов возрастного ожирения, то есть изменения "точки отсчета" чувствительности гипоталамического центра аппетита, что заставляет человека впадать в заблуждение и съедать больше пищи, чем ему необходимо. В свою очередь, гипоталамический центр аппетита сам "начинает ошибаться" под влиянием действия закона отклонения гомеостаза.

Сейчас мы попытаемся разобраться в том, почему ожирение увеличивает. уровень холестерина в крови и почему при избыточной концентрации холестерин накапливается в тканях, вызывая различные заболевания, и чаще всего - атеросклероз.

Когда в организм попадает пищи больше, чем необходимо, в крови повышается и содержание глюкозы. Избыточная глюкоза не может сразу вся сгорать: емкость энергетической топки лимитирована. Соответственно избыток глюкозы стимулирует избыточное поступление в кровь инсулина - гормона, который способствует превращению глюкозы в жир. Если в пище помимо углеводов еще содержится в избытке и жир, то в печени из продуктов, возникающих из глюкозы и жирных кислот, образуется большое количество триглицеридов, или жиров, а также холестерин. Оба эти вещества, будучи водонерастворимыми, не могут покинуть печень самостоятельно. В печени строится более сложная частица-агрегат, содержащая белки-носители для триглицеридов и холестерина. Эти частицы обозначают термином "липопротеины". В составе одного из таких липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) триглицериды и холестерин покидают печень, чтобы с током крови транспортироваться в ткани. Здесь энергетические и структурные липопротеины разделяются. Триглицериды как жир дают энергию, а холестерин, отделившийся из ЛОНП в составе липопротеинов низкой плотности (ЛНП), служит структурным каркасом мембран новых клеток.

На оболочках клеток имеются специальные рецепторы для ЛНП, которые захватывают это соединение и передают холестерин внутрь клетки. Так через механизм ожирения обеспечиваются потребности, связанные с развитием и ростом организма.

Когда же ожирение возникает в организме, уже закончившем свой рост, то избыток холестерина тоже будет попадать в клетки, но в клетки, в которых деление уже не должно происходить столь интенсивно, как ранее. Это относится и к клеткам, образующим стенку сосудов, причем вследствие некоторых особенностей поступления холестерина в эти клетки его концентрация в сосудистой стенке увеличивается параллельно увеличению концентрации в крови ЛНП - холестерина. Избыток холестерина начинает откладываться в сосудистой стенке, открывая, путь к заболеванию, которое обозначается словом "атеросклероз".

Недавно было установлено, что в основе каждой атеросклеротической бляшки находится скопление гладкомышечных клеток, образующих наряду с соединительной тканью остов крупных сосудов. Каждая отдельная бляшка происходит из одной родоначальной мышечной клетки, так что создается впечатление, что именно избыток холестерина (и инсулина) стимулирует эти клетки к серии последовательных делений. (Действительно, весьма вероятно, что именно избыточное поступление холестерина в некоторые виды клеток побуждает их к усиленному делению. В "памяти клеток" как бы остается след той роли, которую холестерин играл в обеспечении интенсивного деления клеток в период развития.)

В конечном итоге возникает атеросклеротическая бляшка, где напластованы мышечные и соединительно-тканные элементы, буквально пропитанные холестерином. Вносят в структуру этой бляшки свою лепту и ЛОНП - липопротеины, обогащенные жиром (триглицеридами). Из триглицеридов под влиянием особых ферментов отщепляются жирные кислоты, а избыток жирных кислот при ожирении усиливает образование тромбов, состоящих из кровяных пластинок - тромбоцитов. В данном случае срабатывает сложившийся в процессе эволюции механизм, который обеспечивает не только энергетическую основу антистрессорной защиты, но и повышенную свертываемость крови. Этот же механизм жировой энергетики приводит к тому, что тромбы нередко образуются на атеросклеротических бляшках, причем из тромбоцитов в процессе их склеивания выделяется мощный инсулиноподобный фактор роста, который дополнительно стимулирует деление клеток сосудистой стенки.

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

Надо сказать, что организм не так уж беззащитен в отношении атеросклероза. Во-первых, кроме липопротеинов, которые вносят холестерин в клетку (ЛОНП и ЛНП), имеются липопротеины высокой плотности (ЛВП), которые убирают излишний холестерин из клетки. Правда, сейчас установлено, что выработка ЛВП в печени уменьшается, если снижается физическая активность человека или повышается количество жира в организме, а это как раз обычно наблюдается и "с годами", и при ожирении.

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

Я же усматриваю в этих "отравленных" жиром макрофагах одну из составляющих явления, которое квалифицирую как "метаболическую (обменную) иммунодепрессию".

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

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

На определенном этапе эволюции возникла иммунная система, которая, как это принято сейчас говорить, "отличает свое от чужого".

Вначале считали, что иммунная система защищает организм от проникновения в него лишь микробов и вирусов. "Отличив" состав тела микроба от собственных белков, эта система способна использовать два механизма защиты. При одном из них белые кровяные шарики - лимфоциты, или, как их часто теперь обозначают, иммуноциты, вырабатывают защитные белки-антитела, которые обладают "сродством" к чужеродным белкам микроба и благодаря этому нейтрализуют их. Лимфоциты, в которых вырабатываются антитела, обозначаются как Б-лимфоциты. Б-лимфоциты - основные носители так называемого гуморального иммунитета, то есть иммунитета, как бы связанного с кровью (гумор - жидкость). С током крови антитела, выработанные Б-лимфоцитами, разносятся по организму.

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

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

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

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

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

Естественно, что для поддержания гомеостаза иммунная система должна находиться во взаимодействии с другими главными гомеостатическими системами, и прежде всего с адаптационной и энергетической. Мы уже говорили о том, как основной гормон защиту - кортизол, продукция которого резко повышается в условиях стресса, не только создает антистрессорную защиту, но и вызывает угнетение иммунитета. С другой стороны, один из основных элементов энергетического гомеостата - гормон роста в определенных условиях улучшает состояние иммунитета.

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

Вначале рядом исследователей было обнаружено, что в основе этого явления лежит образование из ненасыщенных жирных кислот (то есть жидкого, растительного масла) особых веществ - простагландинов, часть которых угнетает иммунитет. В дальнейшем, однако, нам стало ясно, что угнетение иммунитета происходит всегда, когда в организме возникает сдвиг в сторону усиленного использования в качестве топлива жирных кислот, причем не только ненасыщенных, но и насыщенных, то есть образующихся из твердого животного жира.

Организм высших животных не был бы столь совершенной саморегулирующейся системой, если бы на каждый сдвиг он не отвечал изменениями, направленными на противодействие этому сдвигу. Как мы уже знаем, жирные кислоты препятствуют использованию глюкозы в мышечной ткани. Этот антагонизм обеспечивает правильное распределение глюкозы как топлива, что, в частности, в условиях голодания - при повышении использования жирных кислот - сохраняет глюкозу для нервной ткани. Иными словами, организм в норме включает механизм интенсивного использования жирных кислот, когда ему угрожает дефицит глюкозы.

Поэтому не должно вызывать удивления и то, что жирные кислоты выполняют еще и роль сигнала к усилению продукции глюкозы из белка. Этот дополнительный синтез глюкозы во многих отношениях невыгоден. Ведь белок имеет во много раз более сложное строение, чем глюкоза, и его значение в организме исключительно: белок составляет основу жизни, будучи главным элементом всего того, с чем связана жизнедеятельность клетки, - ее многочисленных ферментов, контролирующих обмен веществ и энергии. Превращать белок в топливо, то есть в глюкозу, - это отдавать все, что только возможно, в обмен на энергию.

Но иногда это жизненно необходимо, ибо жизнь не может поддерживаться без обеспечения энергией. Поэтому организм под влиянием интенсивного использования жирных кислот, например в периоды стрессорной опасности, усиливает превращение белка в глюкозу. Делается это, казалось бы, наиболее безопасным образом: прежде всего, используются не белки тканей и органов, размеры которых должны сохраниться на оптимальном уровне, а белки лимфоцитов и мышц.

Дело в том, что для каждого основного класса веществ, участвующих в энергетических превращениях, в организме имеются запасы: для глюкозы это гликоген (животный сахар) печени и мышц, для жирных кислот - жир (триглицериды жировых депо), а для белка это, как видно, Т-лимфоциты.

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

Т-лимфоциты обладают поистине удивительным свойством. Пока нет угрозы, они ведут себя как обычные клетки: живут, стареют и затем погибают. Но как только мембрана Т-лимфоцита получает сигнал о появлении каких-либо "чужих" белков, происходит серия удивительных превращений, в результате которых зрелый лимфоцит вновь обретает молодость и с ней способность к делению. Каждая появившаяся клетка, если "враг" продолжает проявлять себя, очень скоро может вновь вступить в цикл деления. Благодаря этому число клеток прогрессивно возрастает и "враг" подвергается мощной атаке многократно увеличивающейся армадой лимфоцитов.

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

Но и для потенциально бессмертной амебы окружающая среда играет первостепенную, прямо-таки жизнеопределяющую роль, ибо именно от внешних факторов зависит реальная длительность ее существования. Когда в окружающей среде накапливаются токсические вещества, то они могут вызвать гибель сразу всех поколений одноклеточных организмов, обладающих потенциальным свойством бессмертия. Подобно амебам, для которых внешней средой является окружающая их среда обитания, у лимфоцитов средой обитания является организм - хозяин.

Свободно путешествуя по организму, лимфоциты, подобно амебам, получают питание из окружающей среды. Этой средой для лимфоцитов является прежде всего кровь и лимфа.

Продолжая аналогию, можно предположить, что вопрос о жизни и смерти у Т-лимфоцитов, так же как и у амебы, решается в зависимости от свойств среды обитания. Накопление в крови и лимфе токсических продуктов может вызывать отравление лимфоцитов, которые в результате этого утратят способность к делению. В таком случае лимфоцит теряет уникальное свойство, отличающее его от других клеток, организованных в специализированные ткани тела, и, как положено всему конечному, погибает.

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

Когда в организме происходит переключение на жировой тип обеспечения энергией, жирные кислоты включают механизм воспроизводства глюкозы. Это достигается тем, что жирные кислоты не только активизируют ферментные системы, превращающие аминокислоты в глюкозу, но и поставляют необходимые аминокислоты, используя для этой цели разрушение Т-лимфоцитов.

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

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

Наконец, повышение уровня инсулина в крови уменьшает число рецепторов инсулина и тем снижает чувствительность лимфоцита к инсулину - гормону, который необходим для усвоения глюкозы. Это, в свою очередь, понуждает лимфоцит к чреватому опасностями жировому способу питания. Все это вместе приводит *я* снижению активности клеточного иммунитета, к снижению, вызванному метаболическими, или обменными, факторами.

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

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

Следует подчеркнуть, что метаболическая иммунодепрессия распространяется на клеточный иммунитет, но не затрагивает гуморальный иммунитет. Будь иначе, то есть если бы метаболические факторы тормозили активность всех отделов иммунной системы, то само явление метаболической иммунодепрессии вообще бы не возникало, так как угнетение гуморального иммунитета, который направлен главным образом на противодействие развитию инфекций, сделало бы организм во время беременности чрезвычайно уязвимым. Это было бы несовместимо со стратегией жизни находить в процессе эволюции оптимальные способы решения задач, имеющих отношение к развитию организма. Достигается это избирательное влияние обмена веществ на иммунитет тем, что лимфоциты-супрессоры, о которых уже говорилось выше, относятся к классу Т-лимфоцитов. Но именно активность Т-лимфоцитов подавляется "жировой энергетикой", а так как Т-супрессоры тормозят активность Б-лимфоцитов, вырабатывающих антитела против микробов, то гуморальный иммунитет при наличии метаболической иммунодепрессии не страдает. Напротив, напряженность гуморального иммунитета в этих условиях нередко возрастает, что, как мы увидим в разделе, относящемся, к раку, имеет в определенных условиях и неблагоприятные последствия.

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

Но этот же механизм начинает функционировать при любом ожирении, не связанном с беременностью. Именно такое явление наблюдается при нормальном старении, о чем мы еще отдельно поговорим (глава 13); при хроническом стрессе, например в условиях "холодовой" и "географической" адаптации, когда снижается активность иммунологической защиты и нередко возникают хронические заболевания (главы 5 и 6); при сахарном диабете, на фоне которого столь часты инфекционные процессы; при атеросклерозе, когда метаболическая иммунодепрессия препятствует макрофагам-"мусорщикам" убирать из сосудов излишний жир и холестерин.

Вскрытие механизма метаболической иммунодепрессии позволяет добиваться восстановления и даже нормализации иммунитета. В отличие от утверждения, что возрастное снижение клеточного иммунитета якобы обусловлено истощением или нарушением деятельности родоначальных иммунных клеток, из которых образуются циркулирующие в организме Т-лимфоциты, можно теперь говорить о роли функциональных (метаболических) факторов в возрастном снижении активности этого типа иммунитета. И хотя пути нормализующих воздействий будут рассмотрены в специальной главе, здесь не лишне сказать, что о функциональном, то есть в определенных условиях обратимом, характере метаболической иммунодепрессии "знает" сама живая природа: инстинктивное снижение аппетита во время многих заболеваний, вероятно, повышает из-за временного прекращения поступления жира иммунобиологическую защиту организма. (Хотя при голодании использование жира из депо организма увеличивается, однако снижается уровень в крови инсулина и холестерина, то есть устраняется влияние двух важных компонентов механизма метаболической иммунодепрессии, поэтому при недлительном голодании состояние клеточного иммунитета улучшается). В этой главе была сделана попытка выявить то, что объединяет атеросклероз и метаболическую иммунодепрессию как друг с другом, так и с механизмами развития и роста организма. Иными словами, и атеросклероз, и метаболическая иммунодепрессия существуют как болезни потому, что механизм их формирования служит до этого развитию и росту организма. Конечно, автору значительно труднее будет обосновать положение, что все то, что способствует возникновению метаболической иммунодепрессии и атеросклероза, создает также условия и для возникновения рака.

*Одно из наиболее поразительных свойств рака заключается в том, что его развитие во многих случаях может быть предотвращено еще до разгадки природы раковой клетки.*

**Глава 12. Канкрофилия и рак**

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

Именно поэтому основные усилия ученых направлены на разгадку главной тайны рака: выяснение механизма злокачественного превращения клетки. На этом пути достигнуты значительные успехи. Прежде всего определены многие факторы, которые могут вызывать развитие раковой опухоли.

Во-первых, к таким факторам относится ряд химических веществ, или, как их называют, канцерогенов. Если в начале 30-х годов нашего столетия был известен один химический канцероген, то сейчас их насчитывается несколько сотен. Весьма наглядно значение канцерогенов в развитии рака выявлено на примере курения. Смертность от рака легкого среди курильщиков в 10 раз выше, чем среди некурящих. Если же выкуривается 25 и более сигарет в день, то этот показатель увеличивается в 20 раз.

Во-вторых, рак может быть вызван определенными физическими воздействиями, например ультрафиолетовыми лучами.

В-третьих, некоторые вирусы, несомненно, вызывают рак.

В-четвертых, избыток определенных гормонов вызывает появление рака в определенных органах.

Рассмотрение факторов, вызывающих появление рака, позволяет прежде всего увидеть, сколь мало между ними общего. Между тем все они стимулируют появление раковых клеток, обладающих одним общим свойством - потенциальным бессмертием. Вот почему вполне естествен вывод, что различные по своей природе факторы - химические, лучевые, вирусные, гормональные - действуют в конечном итоге на один и тот же элемент нормальной клетки, превращая эту клетку в раковую.

Соответственно считают, что путь к выяснению природы рака лежит через обширную область познания механизма нормальной регуляции клетки. Поиски этого механизма представляют в настоящее время один из наиболее волнующих разделов биологии клетки и биологии рака. И все же этими фундаментальными проблемами не исчерпывается тайна рака. Обратимся еще раз к химическим канцерогенам.

Как известно, заболевание раком значительно учащается с возрастом. Между 20-ю и 65-ю годами, например, частота рака увеличивается почти в 100 раз. Принято считать, что это нарастание обусловлено увеличением длительности экспозиции человека к действию разнообразных химических канцерогенов; ведь известно, что чем выше доза канцерогена, полученная за определенное время организмом, тем выше вероятность возникновения рака. Однако подкупающая наглядность таких фактов во многом упрощает существо дела. Рассмотрим результаты одного из современных экспериментальных наблюдений. В процессе селекции (отбора) были выведены так называемые раковые линии, или породы, животных, в частности раковые линии мышей. У одной из таких линий к пятому месяцу жизни в 71% случаев возникает рак молочной железы. Вместе с тем, когда пищевой рацион животных был искусственно ограничен с 16 до 10 калорий в день, то к этому же сроку ни у одной мыши опухоли еще не возникали.

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

Но, может быть, все то, что получено в эксперименте, не имеет отношения к возникновению рака у человека? Нет, напротив, многочисленные статистические наблюдения свидетельствуют: ожирение увеличивает вероятность возникновения всех видов опухолей у человека. Следовательно, если развитие рака зависит от длительности влияния канцерогенных факторов, то у тучных время течет быстрее. Даже зависимость между курением и возникновением рака не столь однозначна, как это многим представляется. Ведь из 10 курящих рак легких возникает примерно у одного человека. Однако если среди курящих имеются лица с повышенным уровнем холестерина в крови, то вероятность возникновения рака увеличивается в 7 раз по сравнению с теми, у кого концентрация холестерина в крови снижена.

Да и вообще, когда имеется в виду, что канцерогенное действие пропорционально длительности влияния канцерогенного агента на человека, надо помнить, что фактор времени не только может увеличивать дозу канцерогена, получаемую организмом, но и сам организм изменяется во времени, подчиняясь процессу старения. В частности, по мере старения закономерно увеличивается содержание жира в теле, то есть развивается возрастное ожирение.

Как же может быть объяснено замедление наступления "ракового возраста" при ограничении калорийности диеты в эксперименте и, наоборот, ускорение "канцерогенного времени" при избыточном уровне холестерина?

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

Отвлечемся от вопроса о том, что именно способствует возникновению рака: вирус, химический канцероген или самопроизвольная ошибка в строении ДНК- аппарате наследственности клетки (спонтанная мутация). Какой бы фактор ни оказался главным, обязательным условием развития рака является деление клетки. Это условие настолько существенно, что клетки, которые во взрослом организме утрачивают способность к делению, вообще не превращаются в раковые клетки. С другой стороны, если используются определенные воздействия, увеличивающие интенсивность деления клеток, то одно лишь это приводит к возникновению опухолей. Например, если у животного заставить интенсивно делиться клетки щитовидной железы, то можно закономерно вызвать рак.

Интересен следующий эксперимент. Когда с пищей и с водой в организм поступает мало йода, который является составной частью гормона щитовидной железы, то концентрация этого гормона в крови снижается. Это снижение, ослабляя механизм отрицательной обратной связи, ведет к усилению деятельности того отдела гипоталамо-гипофизарной системы, который стимулирует функцию щитовидной железы. В результате повышенной стимуляции клетки щитовидной железы усиленно делятся, что увеличивает "рабочую площадь" органа. Такое компенсаторное увеличение направлено на восполнение недостатка гормона щитовидной железы. Но так как йода для построения гормона все же не хватает (по условиям эксперимента его содержание в пище и в воде снижено), то равновесие не восстанавливается и щитовидная железа пребывает в состоянии постоянной повышенной стимуляции, направленной к увеличению интенсивности Деления ее клеток. В такой "пере возбужденной" железе возникают доброкачественные, а если избыточная стимуляция продолжается достаточно долго, то и злокачественные опухоли. Однако если в стадии возникновения Доброкачественных опухолей начать вводить животным гормон щитовидной железы, равновесие в системе восстанавливается и развитие рака предотвращается.

Этот пример показывает, что одним из условий, способствующих развитию рака, является усиление деления клеток. Такое деление может возникать как под влиянием специализированных факторов регуляции, например гормонов, так и вследствие сдвига обмена на жировой путь обеспечения энергией, как это наблюдается, например, при ожирении.

Второе важное условие, способствующее развитию рака, - снижение активности противоопухолевого иммунитета.

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

Ф. Бэрнет предположил, что действие иммунологического надзора направлено также против опухолевых клеток. Действительно, имеется достаточно доводов в пользу того, что злокачественные клетки возникают в каждом организме постоянно. Но развитие опухолей из этих клеток происходит во много раз реже, чем можно было бы ожидать. Однако при генетической (врожденной) недостаточности трансплантационного иммунитета у детей или при токсическом влиянии на иммунитет некоторых веществ частота возникновения рака увеличивается в 100-300 раз по сравнению с обычной.

Эти наблюдения показывают, что эффективность иммунологического надзора зависит от состояния системы клеточного иммунитета. Между тем сейчас хорошо известно, что активность клеточного иммунитета снижается с возрастом примерно на 50% к 50 годам.

В течение многих лет считалось, что возрастное снижение активности клеточного иммунитета связано с изменениями в самой иммунной системе, возникающими вследствие угасания деятельности тимуса - регулятора клеточного иммунитета.

Однако когда мы, исходя из представлений о метаболической иммунодепрессии, нормализовали обмен веществ у людей в возрасте 50-60 лет, то улучшились, а в ряде случаев и восстановились показатели клеточного иммунитета.

Более того, вероятно, именно сочетание нарушений, вызывающих метаболическую иммунодепрессию и способствующих развитию атеросклероза, создает также условия для усиленного деления соматических (телесных) клеток. Таким образом, воссоздаются оба условия, ускоряющие развитие рака.

Сочетание этих двух условий, определяемых одними и .теми же гормонально-обменными сдвигами, и было обозначено мною словом "канкрофилия" - буквально "любовь к раку".

В механизме канкрофилии, возникающей в процессе нормального старения, нет ничего выходящего за пределы тех физиологических сдвигов, которые отчетливо прослеживались на примере беременности. Действительно, аналогичные обменные сдвиги и вызывали подавление трансплантационного (а следовательно, и противоракового) иммунитета, и обеспечивали быстрое увеличение клеточной массы плода (а следовательно, могли бы повышать вероятность развития рака в любой интенсивно делящейся клеточной системе).

Однако все, что происходит снаружи клетки, то есть во внутренней среде организма, откуда в клетку поступают энергетические ресурсы и строительные материалы, может повлиять на поведение клетки, например на ее способность к воспроизведению (размножению), но не может превратить нормальную клетку в раковую. Для такого злокачественного превращения должны произойти изменения в аппарате наследственности клетки, ее генах: ведь свойство злокачественности закреплено в раковой клетке, а не в свойствах организма.

На природу ракового превращения клетки имеются различные взгляды. Пожалуй, полнее всего описывает это явление вирусно-генетическая модель. Согласно этой модели определенные вирусы, вызывающие саркому или рак, соединяются с генетическим материалом ядра клетки, ядерной ДНК. После этого сам вирус в клетке уже не может быть обнаружен: он стал частью генов клетки-хозяина. Изменение аппарата наследственности, произведенное вирусной ДНК, и придает клетке свойство злокачественности. Но так как размеры вирусной ДНК неизмеримо меньше ДНК клетки, то долгое время вообще не удавалось обнаружить "пропавший вирус", и только необычное поведение раковой клетки указывало, что произошло злокачественное превращение. Тем более таинственным оставался сам механизм злокачественного превращения, несмотря на многочисленные попытки решить эту загадку.

Отвлечемся пока и мы от этой сложной проблемы и по изменениям поведения раковой клетки попытаемся составить представление о том, что произошло в генах, подобно тому как врач нередко судит об инфекционной болезни не по микробам, вызвавшим болезнь, а по особенностям температурной кривой организма. Мы уже знаем, что наиболее необычным в поведении раковой клетки является ее безудержная способность к воспроизведению, или делению. Но размножение требует привлечения дополнительной энергии и структурных материалов для построения новых (дочерних) клеток.

И нормальная и раковая клетки потребляют как топливо главным образом глюкозу. Известно, что глюкоза может энергетически использоваться или в цикле брожения, то есть давать энергию без участия кислорода, и тогда конечным продуктом цикла является молочная кислота, или в цикле дыхания (с потреблением кислорода), в котором конечными продуктами являются углекислый газ и вода. Но при затрате одного и того же количества глюкозы выход энергии при брожении теоретически в 18 раз ниже, чем при дыхании \*.

Клетки, которые вначале получали энергию лишь за счет брожения, в процессе эволюции приобрели способность к дыханию, что резко увеличило их энергетическое обеспечение. Поэтому естественно было ожидать, что раковые клетки, которые особенно интенсивно используют энергию, обладают более интенсивным дыханием.

Однако еще в 30-е годы в классических исследованиях немецкого ученого Отто Варбурга было показано, что в раковых клетках, напротив, в 10-30 раз увеличена интенсивность брожения. Поэтому Варбург предположил, что процесс перерождения клетки в раковую вызывается повреждением митохондрий - аппарата дыхания клетки. Переход на древний, бескислородный способ энергетики, согласно Варбургу, приводит к автономному бесконтрольному существованию клетки: она начинает вести себя как самостоятельный организм, стремящийся к воспроизведению (подобно дрожжам и микробам).

В дальнейшем было выяснено, что в раковых клетках наряду с интенсивным брожением осуществляется дыхание, то есть эти клетки черпают энергию из двух обычно взаимоисключающих друг друга источников. Это подорвало основу раковой теории Варбурга. Однако не отменило того факта, что раковые клетки поглощают из среды обитания в 10-30 раз больше глюкозы, чем нормальные, за счет чего накапливают 10-30-кратное количество молочной кислоты. Каким же образом возникает феномен Варбурга?

Обратимся еще раз к аналогии между микроорганизмами и раковыми клетками. Микробы могут или находиться в "дремлющем" состоянии покоя, когда нищи не хватает, или интенсивно делиться, когда достаточно пищи в среде их обитания \*\*.

Совсем другая ситуация наблюдается у многоклеточных организмов, у которых одна клетка непосредственно прилегает к другой, образуя сплошную ткань. В такой упорядоченной системе беспрерывное деление только бы нарушало структуру и деятельность ткани. Более того, у многоклеточных организмов содержание глюкозы в крови и лимфе намного выше, чем в естественной среде обитания одноклеточных организмов. Если последним, по существу, всегда угрожает голод и поэтому они приспособлены к улавливанию минимальных количеств питательных веществ из среды обитания, то у клеток высших организмов всегда обеспечена "сладкая жизнь": в 1 миллилитре крови содержится в норме примерно 1 мг глюкозы.

Но если бы у высших организмов глюкоза беспрепятственно поступала внутрь клетки, то это заставляло бы клетки размножаться сверх меры, подобно тому как размножаются микроорганизмы в обогащенной питательной среде. Поэтому оболочка клетки у высших организмов является практически непроницаемой мембраной для глюкозы\*\*\*. Поступление глюкозы в такую клетку происходит благодаря действию специальных веществ, главным образом инсулина. В этом нельзя сомневаться: при поражении поджелудочной железы, когда снижается в крови содержание инсулина и возникает сахарный диабет, клетки начинают голодать, несмотря на значительное повышение в крови содержания глюкозы. Для многих тканей существуют дополнительные факторы роста, но все они обладают инсулиноподобной активностью, то есть обеспечивают поступление глюкозы внутрь клетки.

Теперь вновь обратимся к раковой клетке. Такая клетка обладает усиленной способностью к делению, в ней в 10-30 раз увеличен процесс брожения глюкозы по сравнению с нормальной. Замечено также, что раковая клетка продолжает делиться, даже если содержание в среде инсулина и других факторов роста снижено в 10 раз.

Естествен вопрос: чем обусловлена повышенная чувствительность раковой клетки к инсулину и родственным ему факторам?

Важность ответа на этот вопрос еще более возросла в самое последнее время, когда рядом ученых было установлено, что превращение нормальной клетки в злокачественную вызывается лишь одним из нескольких вирусных генов, соединившихся с генами ядра клетки. Известно, что один ген может обеспечить производство одного белка. Следовательно, действие одного лишь белка изменяет поведение клетки от нормального к злокачественному. Этот белок уже выделен из опухоли и обозначен как р 60 (по молекулярному весу 60 000), или трансформирующий белок. По функции он оказался протеин-фосфокиназой - ферментом, способным присоединять фосфатную группу к различным белкам. Что же должен сделать этот белок, чтобы клетка стала вести себя как злокачественная и, в частности, встала бы на путь непрерывного деления?

В этом отношений допустимо предположить, что трансформирующий белок р 60 (или другой родственный ему белок) повышает чувствительность клетки к действию инсулина и инсулиноподобных факторов. Благодаря этому поток глюкозы в клетку увеличивается, подобно тому как это происходит у микробов в среде, обогащенной глюкозой. Одновременно, как мы полагаем, р 60 путем фосфорилирования усиливает активность двух ферментов - гексокиназы и фосфокиназы, которые контролируют распад глюкозы на общем участке ее сгорания в процессе брожения и дыхания. Но так как р 60 не влияет на цикл дыхания (окисления глюкозы), то неизбежно усиливается цикл брожения. Это приводит к накоплению молочной кислоты - конечного продукта брожения (так возникает эффект Варбурга).

Следовательно, эффект Варбурга не имеет прямого отношения к процессу злокачественного перерождения клетки. Он присущ всем быстроделящимся клеткам (например, клеткам крови), так как скорость деления и интенсивность поглощения глюкозы взаимосвязаны. А именно поступление глюкозы в клетку является началом сигнала, вызывающего деление клетки. (В частности, усиление потока глюкозы снижает в клетке концентрацию особого вещества - циклического АМФ, что, как считают многие исследователи, приводит в действие механизм клеточного деления. Одним из элементов этого механизма является усиление синтеза холестерина, обусловленное снижением концентрации в клетке циклического АМФ.)

Конечно, деление клетки прежде всего должно обеспечивать передачу наследственности, заключенной в генах ядра. Однако вступает ли клетка в процесс деление или нет, определяется степенью обеспеченности клетки холестерином (как каркаса клеточной мембраны). Если, например, у лимфоцитов, которые встретились с врагом-антигеном, затормозить синтез холестерина, то не включается механизм удвоения ДНК в ядре и клетка не вступает в процесс деления. К удивлению многих, выяснилось, что поведение клетки, то есть ее готовность размножению, определяется не ядром, а клеточной мембраной! Но если следовать здравому смыслу, разве "разумно" было бы клетке начинать процесс деления, не обеспечив себе ограду из мембраны.

Кроме того, недавно стало известно, что один из промежуточных продуктов синтеза холестерина - мевалоновая кислота - непосредственно стимулирует механизм синтеза ДНК в ядре, подготавливая тем самым ядро к передаче генетического материала.

Таким образом, когда под влиянием трансформирующего белка глюкоза непрерывно поступает в клетку, то это порождает каскадный сигнал, вызывающий в конечном итоге непрерывное деление клетки. Иными словами, под влиянием трансформирующего белка усиливается поступление глюкозы в клетку, раковая клетка начинает вести себя как одноклеточный организм, который "ест и делится", тем проявляя свою способность к потенциальному бессмертию. Поэтому если в экспериментальных условиях удается нормализовать использование глюкозы, то исчезают и все другие признаки злокачественной клетки (это явление наблюдается в опухолях, возникающих в результате действия так называемых температурозависимых вирусов).

Теперь подведем итоги. Мы уже подчеркивали, что злокачественная опухоль может быть порождена столь различными воздействиями, как вирусы, химические канцерогены, ультрафиолетовый свет, гормоны. Но все эти факторы приводят к появлению злокачественных клеток, обладающих одинаковыми биологическими свойствами (прежде всего свойством потенциального бессмертия). Следовательно, чтобы глубже понять природу рака, надо найти ответ на вопрос: каким образом столь различные факторы вызывают одинаковый биологический эффект? Отсутствие приемлемого ответа на этот вопрос связано не только со сложностью самой задачи, но и с тем, что попытки ее решения производятся или исключительно на уровне клеточных механизмов, или на уровне организма. В свете представлений о канкрофилии можно учитывать оба этих условия.

Что касается вирусного канцерогенеза, то общепринято, что вирус, вызывающий рак, вносит в ядро клетки ген, определяющий высокую продукцию трансформирующего белка. Этого достаточно, как рассматривалось выше, для превращения нормальной клетки в раковую. Продукция клеткой этого белка может, вероятно, увеличиваться и под влиянием других, невирусных факторов, так как сейчас обнаружено присутствие аналогичного гена в нормальных клетках у всех животных -от птиц до высших млекопитающих. В нормальной клетке этот ген, однако, малоактивен. Возможно, что химические канцерогены, повреждая гены, могут путем изменений, обусловленных этими повреждениями, активизировать продукцию трансформирующего белка и тем самым вызвать превращение нормальной клетки . в раковую. (Следует отметить, что трансформирующий белок обнаружен пока лишь при специальном типе злокачественных клеток - саркоме. Но тот факт, что не только клетки саркомы, но и рака усиленно поглощают глюкозу, позволяет считать, что повышенная продукция трансформирующего белка присуща любой злокачественной клетке. Недавно это предположение было подтверждено.) Что касается ультрафиолетовых лучей (равно как и некоторых других видов лучевых воздействий), то они также вызывают мутации и в этом отношении их эффект во многом аналогичен влиянию химических канцерогенов. Влияние большинства гормонов на возникновение рака может быть объяснено усилением интенсивности деления клетки, что увеличивает вероятность внедрения в ее генетический аппарат вируса или повреждения генов химическим канцерогеном. Кроме того в процессе интенсивного деления клеток возникают и "самопроизвольные" мутации, которые могут вызвать рак, вследствие увеличения продукции трансформирующего белка.

Некоторые гормоны, например стрессорные гормоны кортизол и адреналин, снижают противоопухолевый иммунитет, а это увеличивает вероятность того, что "случайно" возникшая опухолевая клетка получит возможность развития в опухоль.

Наконец, ряд гормонов способствует нарушению обмена веществ, что приводит к формированию канкрофилии. Подобным образом действует, например, избыток инсулина, так как этот гормон вызывает ожирение со всеми вытекающими отсюда последствиями. В частности, сейчас выясняется, что повышение уровня холестерина в лимфоцитах, вероятно, ухудшает способность генов ядра к восстановлению после повреждения, например, ультрафиолетовым светом. Если это так, то обменные сдвиги, свойственные канкрофилии, не только вызывают метаболическую иммунодепрессию и стимулируют деление клеток, но и ухудшают возможность производить "ремонт" ДИК для устранения раковой мутации. Поэтому нарушение репарации ДНК, вызванное нарушением обмена, является третьим фактором канкрофилии.

Так создаются условия для возникновения рака, или канкрофилия. Но канкрофилия - "любовь к раку", как и любовь вообще, может быть или преходящей (если канкрофилия возникает под влиянием стресса или избыточного питания), или постоянной (когда в основе канкрофилии лежит нормальный или ускоренный процесс старения).

В этой связи нельзя не обратить внимание на два поразительно близких явления, одно из которых проявляется как бы снаружи клетки, а другое - изнутри. В первом случае речь идет о возрастном увеличении в крови инсулина в процессе нормального старения, или, что одно и то же, при наличии ожирения. Все инсулиноподобные факторы действуют снаружи клеточной мембраны. Следовательно, они не могут превратить нормальную клетку в раковую. Но они могут временно придать нормальной клетке свойства, при которых повышается вероятность ее перерождения. Вместе с тем поразительно то, что такие же условия обмена веществ необходимы и для проявления свойств самой раковой клетки: усиление питания и усиление синтеза холестерина. Только создаются эти условия факторами, действующими изнутри клетки.

В свете представлений о канкрофилии удается объяснить и роль ряда факторов, оказывающих ускоряющее или замедляющее влияние на развитие рака. Отрицательные психические эмоции и психическая депрессия, которые, как сейчас обоснованно считают, способствуют возникновению (или более быстрому течению) опухолевого процесса, действуют в этом отношении подобно хроническому стрессу.

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

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

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

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

При изучении любой болезни исследователи стремятся выяснить причину ее возникновения, или этиологию (этио - причина) и механизм ее развития, то есть патогенез (патос - страдание). Исходя из того, что рак может развиваться под влиянием различных причин (вирусов, химических канцерогенов, физических факторов и гормонов), выдающийся советский онколог Н. Н. Петров назвал рак полиэтиологическим (многопричинным) заболеванием. Но если учесть, что все эти причины вызывают одни и те же изменения в деятельности клетки, то можно сказать, что рак является полиэтиологическим, но монопатогеническим заболеванием. Это означает, что все причины его возникновения "запускают" один и тот же механизм злокачественного превращения клетки. В этом механизме существенную роль играет действие трансформирующего белка. Он увеличивает чувствительность клетки к действию инсулина и инсулиноподобных факторов роста, как теперь показано, путем увеличения количества их рецепторов. Тем самым создается непрерывность потока глюкозы в клетку, что и определяет ее поведение как раковой клетки.

Учитывая все это, можно утверждать, что одним из реальных способов, с помощью которых можно затормозить возрастное увеличение частоты рака, даже не познав еще до конца его природы, является нормализация обменных процессов. Однако трудности на этом пути еще достаточно велики. Это во многом связано с тем, что даже при самых благоприятных условиях внешней среды по мере старения закономерно, хотя и с различной скоростью, возникают нарушения гомеостаза. Это делает старение самой универсальной болезнью, и не только потому, что оно свойственно всем, но и потому, что несет с собой основные признаки всех нормальных болезней.

*Не нарушение закона постоянства внутренней среды, а точное выполнение закона отклонения гомеостаза определяет возникновение болезней старения. Если эти болезни не появляются в определенный период жизни, то это указывает на отклонение от нормы. Но именно это и делает старение "доступной мишенью" для терапевтических воздействий.*

**Глава 13. Самая универсальная болезнь - старение: роль внутренних и внешних факторов**

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

Те из читателей, кому не наскучил мой все-таки более научный, чем популярный слог и кто преодолел предыдущие главы, очевидно, уже достаточно подготовлены, чтобы понять: это мнение неверно.

Действительно, я глубоко убежден: любое стойкое отклонение гомеостаза - это болезнь. А то, что происходит у всех, является и опасным для всех. Ведь те, кто причисляет старение к возрастной норме, молчаливо игнорируют то обстоятельство, что старение прогрессивно увеличивает риск смерти от нормальных болезней, в основе которых лежит нарушение гомеостаза. Так, между 25-ю и 55-ю годами большинство людей практически здорово, чему соответствует и хорошее самочувствие. Но в этом возрастном интервале частота смерти от атеросклероза сосудов сердца увеличивается примерно в 100 раз. Суть здесь в том, что болезни старения подкрадываются незаметно.

Рассмотрим простой пример. У каждого человека с возрастом снижается использование в мышцах глюкозы как топлива. В этом легко убедиться. В эксперименте людям разного возраста предлагается выпить определенное количество глюкозы, растворенной в воде; через некоторое время пищевая глюкоза всасывается и концентрация ее в крови увеличивается. Чем выше возраст обследуемого, тем выше оказывается концентрация глюкозы в крови. По существу, если судить о результате пробы строго научно, то это и есть проявление сахарного диабета в точном смысле этого понятия, ибо здесь имеет место снижение использования глюкозы как топлива. Конечно, обычное возрастное снижение использования глюкозы не есть сахарный диабет во врачебном, экспертном понимании. В чем же здесь можно видеть элементы болезни?

Начнем как бы сначала - с того, когда завершился рост и, следовательно, закончилась восходящая часть кривой развития организма. В течение всего этого времени движущие силы механизма развития подчиняются закону отклонения гомеостаза. Но и после завершения развития эти силы продолжают действовать. Вот простой пример.

В 20-25 лет вырабатывается определенное количество гормонов-регуляторов, под воздействием которых происходит созревание детородной системы женщины. Так как примерно в таком возрасте организм достигает оптимального развития, то примем количество гормонов-регуляторов в этот период за единицу, Тогда в 45- 50 лет производство регуляторных гормонов оказывается в 5 раз более высоким. Ясно, что в этом 'увеличении нет никакой физиологической потребности, Повышение продукции гормонов-регуляторов в данной ситуации - это результат продолжающегося действия механизма, который ранее обеспечивал половое созревание.

Закон отклонения гомеостаза уже рассмотрен довольно подробно.

Сейчас напомню только, что принцип саморегуляции основан на точном количественном взаимодействии всех элементов системы. Между тем повышение выработки гормонов-регуляторов после 25 лет - это результат повышения порога чувствительности гипоталамуса к соответствующим сигналам.

Вспомним и то, что в любой системе для осуществления саморегуляции необходимо сохранение количественных показателей взаимодействия между элементами. Вначале половые железы компенсаторно увеличивают продукцию своих гормонов в ответ на действие гормонов-стимуляторов. Однако компенсаторные возможности всякой системы ограничены, и в конечном итоге половых гормонов оказывается меньше, чем это необходимо для точного взаимодействия с регулятором. Но если регулятор начинает ускальзывать от действия тормоза, осуществляемого по механизму отрицательной обратной связи половыми гормонами, то происходит разрыв цепи системы. Применительно к репродуктивной (детородной) системе это есть прекращение ее циклической деятельности, что и обозначается словом "климакс".

Повторим еще раз: климакс представляет собой одновременно и чистое проявление процесса старения (так как он с неизбежной закономерностью возникает всегда), и болезни (так как его причиной является стойкое нарушение гомеостаза). Иными словами, климакс - это нормальная болезнь нормального старения.

Климакс можно также называть гипоталамической болезнью, так как именно изменения в гипоталамусе вызывают прекращение детородной функции.

Однако изучение механизма этого явления все более убеждает, что выключение репродуктивной функции можно затормозить (глава 7). Следовательно, хотя старение и климакс - болезни, они не являются неизлечимыми, поскольку в их основе лежит нарушение регуляции - в принципе поддающийся контролю процесс. Это положение становится еще более очевидным по мере того, как все полнее раскрывается сам механизм возрастного нарушения регуляции.

Как недавно выяснилось, по мере старения в гипоталамусе снижается выработка медиаторов-посредников, и это привело к предположению, что возрастное изменение порога чувствительности гипоталамуса связано с этим снижением. Последовавшие затем эксперименты показали, что путем введения препаратов, повышающих в гипоталамусе содержание медиаторов-посредников, можно восстановить циклическую деятельность яичников у стареющих крыс. Это подтверждает, что возрастное прекращение репродуктивной функции обусловлено обратимыми физиологическими сдвигами.

Перейдем теперь к другой, менее известной, но весьма существенной характеристике старения - ухудшению . настроения. Действительно, явление это весьма частое. При определенной его выраженности оно обозначается как психическая депрессия.

Мы привыкли считать, что плохое настроение - это следствие усталости, телесного недомогания или в каких-то случаях результат треволнений, накапливающихся в течение жизни. Но все не столь просто.

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

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

В этом нет ничего неожиданного: и климакс, и психическая депрессия - это две стороны реализации закона отклонения гомеостаза, причем в обоих случаях в механизме реализации этого закона лежит повышение порога чувствительности гипоталамуса. На этом основана возможность диагностики психической депрессии по снижению чувствительности гипоталамуса к тормозящему эффекту "стрессорных гормонов надпочечников", например дексаметазону.

Напомним о возрастных изменениях в адаптационном гомеостате. Все знают, что с возрастом вес тела у человека, как правило, увеличивается, причем возрастному ожирению свойственны особые черты. Если рассмотреть фотографии нескольких человек за период от 20 до 60 лет, то можно заметить, что часто, если не всегда, лицо с годами приобретает все более округлое очертание; шея и туловище более массивны, чем руки и ноги. Это перераспределение жировых отложений нередко становится особенно наглядным, если сравниваются черты родственников: матери и дочери, отца и сына. Описанная картина свидетельствует не просто об избытке жира - ожирении, а о своеобразном усилении деятельности адаптационной системы, характеризующем увеличение действия на организм стрессорного гормона - кортизола.

Мы не раз уже говорили о том, что избыток гормона должен устраняться системой саморегуляции, обеспечивающей гомеостаз. Если этого не происходит (еще раз взглянем на фотографии, запечатлевшие возрастные изменения облика), то это значит, что повышен порог чувствительности гипоталамического регулятора к действию кортизола и "точка отсчета" системы саморегуляции в адаптационной системе смещена.

С наступлением подобных возрастных изменений человек начинает жить и вне стресса как бы в состоянии хронического стресса: ведь изменение контуров тела свидетельствует об изменении обмена веществ. Одна из характерных особенностей этого изменения - повышенное накопление, а затем и использование жира как топлива.. А это, как мы уже знаем, способствует развитию атеросклероза, метаболической иммунодепрессии и рака.

Кроме того, "перенапряжение" адаптационной системы ухудшает ее защитные свойства, и организм в этом смысле часто оказывается несостоятельным, когда действительный стресс предъявляет свои требования. Поэтому возрастные изменения в адаптационной системе должны оцениваться как еще одна нормальная болезнь - гиперадаптоз. Возникновение этой болезни, приходящей с возрастом ко всем, сделало ее как бы несуществующей, позволяя скрываться иногда под маской ожирения, а чаще всего теряться в чертах нормального, физиологического старения.

Подобно другим нормальным болезням, гиперадаптоз - болезнь регуляции. Если вводить в организм человека вещества - предшественники нейромедиаторов, то восстанавливается правильная регуляция. Вполне возможно поэтому, что вскоре будут найдены средства для более стойкого противодействия развитию гиперадаптоза. Добиваться этой цели необходимо непременно, так как гиперадаптоз, присущий старению, оказывает влияние на возникновение и течение главных болезней человека. Мы рассмотрели три нормальные болезни, возникновение которых связано с изменением регуляции на уровне гипоталамуса: климакс, психическую депрессию и гиперадаптоз.

Вспомним, что возрастное ожирение тоже относится к этой группе болезней. Большинство людей с годами полнеет. Но и в тех случаях, когда вес тела и не очень существенно изменяется, накопление жира в теле увеличивается.

Развитие ожирения - всегда показатель превышения прихода топлива над его расходом. Поэтому врачи обычно советуют своим пациентам ограничить питание. Но трудность выполнения этой рекомендации связана с тем, что повышение аппетита с возрастом обусловлено также снижением концентрации нейромедиаторов в гипоталамусе. Поэтому возрастное ожирение - типичная нормальная болезнь системы энергетического гомеостата. В механизме этой болезни играют роль не только гипоталамические, но и энергетические сдвиги, а это определяет влияние ожирения на развитие многих нормальных болезней. При ожирении организм переходит- преимущественно на жировой путь обеспечения энергией. А это вызывает сумму взаимосвязанных нарушений, превращающих ожирение в болезнь болезней.

Рассмотрим очень коротко основные этапы этого процесса.

1. Когда усиливается использование жирных кислот как топлива, то они в силу конкуренции с глюкозой снижают ее использование в мышечной ткани. Это, в свою очередь, создает картину предиабета, или сахарного диабета тучных. Так в процессе нормального старения возникает еще одна, обычно скрытая, нормальная болезнь.

2. Избыточное окисление жирных кислот способствует тому, что некоторые аминокислоты белков начинают использоваться для синтеза глюкозы. Дело обстоит так, будто организм, "не понимая", почему снижается использование глюкозы, "стремится" увеличить ее концентрацию в организме. Соответственно жирные кислоты активируют пути превращения аминокислот в глюкозу(система глюконеогенеза). Но поскольку для этого главным образом используются белки лимфоцитов (и мышечной ткани), то в процессе нормального старения снижается активность клеточного иммунитета. В сочетании с другими нарушениями обмена это приводит к возникновению метаболической иммунодепрессии.

Тучность и соответственно избыточное окисление жирных кислот способствует развитию так называемых аутоиммунных болезней. Нередко можно видеть, как у полной женщины средних лет становятся тугоподвижными суставы пальцев рук и ног. Иногда эти поражения - следствие инфекционного процесса, но нередко в основе аутоиммунных поражений лежит снижение активности клеточного иммунитета и, как следствие этого, усиление активности гуморального иммунитета. В результате начинают подвергаться атаке антител некоторые собственные органы, в частности суставы.

При ожирении избыточное окисление жирных кислот сочетается с избыточной продукцией инсулина. Это приводит к повышенному синтезу в печени триглицеридов и соответственно липопротеинов очень низкой плотности, в составе которых триглицериды и холестерин поступают из печени в кровоток. Так в процессе старения возникают условия для развития атеросклероза, который возникает столь часто, что как бы олицетворяет собою старение.

Сочетание всех этих обменных сдвигов, а именно повышение в крови уровня глюкозы, инсулина, холестерина, жирных кислот, кортизола, с одной стороны, способствует делению телесных клеток, а с другой - вызывает подавление иммунитета, то есть формирует сумму условий, способствующих возникновению рака - канкрофилию.

Повышение в крови концентрации жирных кислот и накопление холестерина в тромбоцитах способствуют склеиванию последних, а тем самым образованию тромбов. Тромбозы поэтому часто развиваются в старости под влиянием незначительных дополнительных факторов, например эмоционального стресса или переедания, когда поступает дополнительная порция жира, или просто во сне, когда организм переходит на "ночной" (жировой) способ энергетического обеспечения.

В результате ожирения снижаются функции щитовидной железы, причем чем больше накапливается в организме жира, тем выраженнее этот процесс. Это, в свою очередь, способствует развитию многих болезней, в частности атеросклероза.

Теперь можно подвести итоги. Изменения, ведущие к главным болезням старения, как бы складываются из двух частей. С одной стороны, это изменения, обусловленные гипоталамическими сдвигами, что характерно для климакса, гиперадаптоза, психической депрессии и частично для гипертонической болезни, а также возрастного ожирения. С другой стороны, это изменения, вызванные нарушением обмена, как это имеет место при ожирении, сахарном диабете тучных, метаболической иммунодепрессии (частично при аутоиммунных болезнях), атеросклерозе и канкрофилии. Причем само развитие возрастных обменных нарушений порождается закономерными гипоталамическими сдвигами (как это отчетливо проявляется в нарушении регуляции аппетита, ведущем к ожирению), тогда как, в свою очередь, ожирение еще более повышает аппетит. По существу, в механизме формирования этого комплекса из 10 болезней сочетаются два способа выполнения закона отклонения гомеостаза: способ, присущий периоду беременности, формирует метаболический (обменный) компонент болезней, и способ, которым осуществляется усиление мощности главных гомеостатических систем в процессе развития и роста, создает "гипоталамическую" часть болезней старения, наделяя само старение всеми свойствами этих болезней.

Действительно, иногда в чертах старения можно разглядеть все 10 главных болезней одновременно. Такой комплекс нередко проявляется при некоторых видах рака, заставляя вновь и вновь задавать себе вопрос: действительно ли существуют раздельно все эти 10 болезней или они являются 10 симптомами одной интегральной болезни - старения? Выражаясь фигурально, высшие организмы, включая человека, не только рождаются, но и умирают в пламени жиров.

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

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

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

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

Влияние внешних факторов особенно отчетливо проявляется в эксперименте, который дает возможность точно разграничить роль внутренних и внешних причин в формировании той или иной болезни старения. В этом отношении особенно показательны эксперименты по хроническому стрессу.

Так, например, такой фактор, как увеличение числа животных в замкнутом пространстве, приводит в действие механизм, восстанавливающий в конечном итоге оптимальное количество животных в популяции. Это достигается тем, что усиливается продукция стрессорных гормонов - кортикотропина и кортизола, вследствие чего возникают обменные нарушения и снижение иммунитета. В результате увеличивается гибель наиболее слабых, в большинстве старых животных от инфекций и паразитов, а также от нормальных болезней старения (например, у крыс чаще всего поражаются сосуды почек и возникает артериосклероз).

В то же время, как уже было отмечено, стрессорные гормоны обладают способностью путем влияния на гипоталамус тормозить половой цикл. Это создает условия для падения рождаемости. Причем у молодых животных половой цикл сильнее угнетается, так как в молодости гипоталамус более чувствителен к тормозящим влияниям.

Близкий механизм возникает и при адаптации к пребыванию в неблагоприятных условиях внешней среды, поскольку адаптация к стрессорным факторам невозможна без нарушения постоянства внутренней среды, а, в свою очередь, нарушения гомеостаза не могут существовать в течение времени, необходимого для защиты, без повышения гипоталамического порога чувствительности." регулирующим сигналам. Поэтому платой за защиту является ускорение старения и болезней старения\*.

Это означает, что если какой-либо внешний фактор способен изменить чувствительность гипоталамуса к регулирующим сигналам или вызвать сдвиг гомеостаза в том же направлении, как это происходит при стрессе, то этот фактор обладает и способностью интенсифицировать старение и болезни старения.

Показателен такой пример. Учитывая, что носителем раковых свойств является сама опухолевая клетка, ставилось множество экспериментов, целью которых было выяснить, какие именно структуры клетки повреждаются химическими канцерогенами. В этих весьма плодотворных поисках осталось, однако, незамеченным, что многие химические канцерогены вызывают также явление, которое можно обозначить как канцерогенное старение. Так, в лаборатории эндокринологии Института онкологии им. Н. Н. Петрова в Ленинграде было показано, что некоторые химические канцерогены вызывают у животных такие же гипоталамические сдвиги, которые развиваются у них в процессе старения. Соответственно у животных происходит снижение использования глюкозы и повышение в крови уровня инсулина, или диабетический сдвиг, свойственный нормальному старению. Вместе с тем в крови может повышаться содержание холестерина, и особенно триглицеридов (жиров), что являет собой комплекс обменных нарушений, характерный для метаболической иммунодепрессии, атеросклероза и рака; кроме того, происходит снижение активности клеточного иммунитета. Ясно, что все эти гормональные и обменные сдвиги не просто побочные явления, не имеющие отношения к способности химических канцерогенов вызывать рак. Это подтверждается еще и тем, что антидиабетический препарат фенформин отчетливо уменьшает частоту развития опухолей, вызываемых этими же химическими канцерогенами, а также устраняет иммунодепрессию, вызываемую некоторыми канцерогенами.

Во многих случаях внешний фактор, действуя лишь на какой-либо один элемент механизма развития нормальных болезней, может настолько ускорить их ход, что создается впечатление о решающем повреждающем влиянии именно этого фактора. Например, имеются веские доводы в пользу того, что повышение в крови уровня холестерина (липопротеинов низкой плотности) и триглицеридов (липопротеинов очень низкой плотности) играет решающую роль в развитии атеросклероза (см. главу 11). Вместе с тем в эксперименте атеросклероз может быть вызван заражением вирусом герпеса. Казалось бы, эти явления несовместимы друг с другом - ведь сейчас известно, что вирус вызывает развитие атеросклероза, не повышая уровень липопротеинов в крови. Однако если учитывать, что развитие каждой атеросклеротической бляшки происходит из одной гладкомышечной клетки стенки сосуда, то становится отчетливее общее в действии вируса герпеса и избытка липопротеинов крови. Как тот, так и другой фактор вызывает усиленное деление мышечных клеток, причем влияние вируса в этом отношении более выражено, чем влияние липопротеинов. Поэтому атеросклероз можно остро вызвать вирусом герпеса и без того, чтобы произошло повышение в крови уровня липопротеинов низкой плотности, хотя увеличение концентрации последних по мере старения постепенно также вызывает атеросклероз. Более того, влияние этих двух факторов может суммироваться: ведь возрастное нарушение жироуглеводного обмена вызывает метаболическую иммунодепрессию, а это проявляется снижением противовирусного иммунитета. Вот уж действительно пример того, что в основе каждой болезни старения лежат физиологические механизмы, и если бы этого не было, то факторы внешней среды не могли бы вызывать развитие именно этих болезней.

Так своеобразно проявляется единство мира внутреннего и внешнего, неразрывность живого организма со средой его обитания. Эта взаимосвязь породила, в частности, представление о болезнях цивилизации. Например, ожирение не только результат изменения внутренних факторов регуляции, но в не меньшей мере и следствие того, что цивилизация сделала пищу всегда доступной, а еду не только предметом удовлетворения потребности, но и искусственным источником наслаждения

Благодаря успехам цивилизации увеличилась также продолжительность жизни человека, что создало "дополнительное время", в течение которого формируются болезни старения.

Но и этим не ограничивается роль факторов внешней среды в развитии болезней цивилизации. Можно создать идеализированную модель возрастных процессов, но нет идеального - схематизированного и единообразного течения этих процессов. В идеальной модели время появления любой болезни старения не имеет, значения, если теоретически она все равно должна возникнуть. В реальных же условиях факторы внешней среды в значительной степени определяют "выбор" той или иной нормальной болезни и срок ее появления. Человек, подвергающийся усиленному воздействию химических канцерогенов, имеет большую вероятность "выбрать" из группы нормальных болезней ту или иную опухоль; а при наличии длительных отрицательных эмоций повышается вероятность развития гипертонической болезни. Поэтому если бы не было неблагоприятного влияния факторов внешней среды, то в такой идеальной обстановке у человека должны были возникать все десять нормальных болезней, ожидаемое время их появления определялось бы с достаточно большой точностью. В реальных же условиях факторы внешней среды вносят элемент неопределенности в запланированный, или детерминированный, механизм развития и старения и тем самым определяют реальные сроки проявления нормальных болезней.

Это взаимодействие внутренних и внешних факторов столь велико, что принцип неопределенности, вероятно, сосуществует с принципом детерминированности как неразрывное единство не только при формировании болезней старения, но и в каждой отдельной реакции нейроэндокринной системы. Вот пример.

Деятельность нейроэндокринной системы строго определяется и тем, что каждый гормон обладает конкретными свойствами, и тем, что регуляция основана на механизме обратной связи, в котором каждый эффект порождает следующий эффект, и т. д. Именно в результате всего этого в процессе нормального старения возникают не любые болезни, а по преимуществу десять нормальных болезней.

Но представим следующую ситуацию. На человека действует какой-то средней силы эмоциональный стресс. Этот стресс должен вызвать серию нарушений, и в частности снижение уровня в гипоталамусе медиаторов-посредников. В свою очередь, степень этого снижения медиаторов определяет длительность существования нарушений обмена после того, как действие стрессорных факторов прекратится.

В юные годы, когда еще нет возрастного (закономерного) снижения уровня медиаторов в мозге, человек быстрее забывает о неприятностях, тогда как с годами эмоциональное перенапряжение часто оставляет длительный след в виде ухудшения настроения, или психической депрессии. Соответственно более длительно сама система регуляции и обмен веществ не приходят в равновесие. Но если искусственно изменить ситуацию с медиаторами в мозге, например если вкусно поесть сразу же после волнения, введя в организм дополнительное количество аминокислот, из которых образуются два главных медиатора нервного сигнала - серотонин и дофамин, то успокоение может прийти раньше и в определенных случаях развитие нежелательных сдвигов может быть сглажено. Так, на детерминированную реакцию нейроэндокринной системы накладывается влияние "факторов неопределенности", исходящих из внешнего мира.

С другой стороны, если пища становится постоянным способом "снятия эмоционального напряжения", то она, способствуя развитию ожирения, превращается и в фактор, ускоряющий предопределенное механизмом развития организма формирование болезней, сцепленных со старением. Поэтому можно утверждать, что в деятельности нейроэндокринной системы принцип детерминированности и принцип неопределенности дополняют друг друга, и поэтому в пределах десяти нормальных болезней есть определенный выбор скорости, с которой та или иная болезнь реализуется у конкретного человека, а также есть факторы, определяющие "выбор" преимущественно той или иной болезни из этой группы нормальных болезней.

Сопоставление изменений при беременности, стрессе, старении, и болезнях старения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Беременность  | Стресс  | Старение  | Болезни старения  |
| Повышение в крови плацентарного гормона роста и кортизола Снижение чувствительности к инсулину Снижение утилизации глюкозы Компенсаторный избыток инсулина Ожирение Избыточное использование жирных кислот Подавление клеточного иммунитета  | Повышение в крови гормона роста и АКТГ, кортизола, пролактина Снижение чувствительности к инсулину Повышение в крови глюкозы Избыточное использование жирных кислот Подавление клеточного иммунитета  | Резистентность гормона роста к тормозящему влиянию глюкозы Резистентность АКТГ к тормозящему влиянию кортизола Относительный избыток кортизола (нарушение суточного ритма) Снижение утилизации глюкозы Компенсаторный избыток инсулина Ожирение Избыточное использование жирных кислот Подавление клеточного иммунитета  | Резистентность гормона роста к тормозящему влиянию глюкозы Резистентность АКТГ к тормозящему влиянию кортизола Относительный и абсолютный избыток кортизола Снижение утилизации глюкозы Компенсаторный избыток инсулина Ожирение Избыточное использование жирных кислот Подавление клеточного иммунитета  |

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

**Глава 14. Что есть норма или Большие биологические часы**

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

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

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

И все же своеобразный календарь, отражающий суммарные изменения от самого начала жизни и до смерти, несомненно, существует. Этот календарь целесообразно назвать Большими биологическими часами. Он основан на том же принципе изменения ритма, что и обычные биологические часы, но обладает существенной особенностью: Большие часы измеряют не сам ритм, а утрату ритма. Естественно, что их механизм "встроен" в гипоталамус (рис. 6).

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

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

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

Значительно более грубо о состоянии Больших часов можно судить по изменению ряда суммарных показателей, отражающих работу главных гомеостатов. Так, чем выше вес тела или холестерин в крови, тем выше риск развития атеросклероза, а следовательно, и меньше ожидаемый лимит жизни. Общая длительность хода Больших биологических часов у различных видов живых организмов установлена эволюцией. Каждый вид имеет определенные так называемые видовые сроки жизни.

**Продолжительность жизни некоторых видов живых организмов (по А. Комфорту, 1967)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид  | Длительность жизни  | Вид  | Длительность жизнь  |
| Бабочка-поденка Пчела-трутень Мышь Горбуша Крыса Пчела-матка Соловей Собака Акула Дельфин, кошка, лев, карась  | несколько часов около 14 дней до 3 лет 3 года до 4 лет больше 4 лет 12-18 лет до 20 лет 25 лет до 30 лет  | Уж Обезьяна Лошадь Гигантская саламандра Филин Белуга Слон Лебедь Черепаха Человек  | до 33 лет до 40 лет до 55 лет более 66 лет 68 лет до 75 лет до 80 лет 80- 100 лет до 200 лет до 113-120 лет  |

Но многие факторы внешней и внутренней среды ускоряют ход Больших биологических часов. Так, например, отклонение от правильного режима питания и существенное увеличение веса тела ведут к нарушению ряда важных ритмов в организме и появлению преждевременных изменений обмена, характерных для нормальных болезней. У тучных время течет быстрее. Все это убеждает в необходимости установить тот идеал, к которому нужно стремиться, или дать определение, что есть норма в постоянно меняющемся организме.

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

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

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

Итак, в 20-25 лет заканчивается рост организма. В эти годы минимальна смертность от всех болезней старения. Вот почему представляется наиболее разумным принять показатели, свойственные этому возрасту, за норму, если, конечно, человек в этот период не болен.

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

Условно норму, свойственную каждому в 20-25 лет, можно обозначить как идеальную норму-она является той точкой отсчета, от которой начинается путь к возрастной патологии, и тем идеалом, к сохранению которого необходимо стремиться. Любое стойкое отклонение от нормы молодого возраста есть движение по пути к возрастной патологии. Действительно, в системах, подчиняющихся закону отклонения гомеостаза, отклонение от нормы нормально, ибо по мере увеличения возраста всегда с той или иной скоростью норма утрачивается. Это влечет за собой развитие нормальных болезней старения. Но естественно, что в силу многих причин скорость этой утраты различна. Если процесс происходит более интенсивно, чем свойственно в среднем для всей популяции в данном\* регионе или стране, то говорят о преждевременном старении и преждевременном формировании болезней старения. Напротив, если процесс утраты нормы происходит медленнее, чем обычно, то возникает "задержанное" старение, свойственное долгожителям. Таким образом, биологический возраст человека может не соответствовать паспортному или хронологическому его возрасту.

Определение индивидуальной нормы может сыграть огромную роль в продлении активной, полной радостей жизни для каждого.

Конечно, невозможно замерить все мыслимые и доступные определению физиологические показатели. Но это и не нужно. Большинство физиологических показателей охраняется законом постоянства внутренней среды и поэтому не претерпевает существенных изменений. С возрастом в организме, конечно, могут происходить случайные поломки, приводящие к различным болезням. Но не эти болезни, а десять нормальных болезней характерны для процесса старения. Поэтому при определении биологического возраста и соответственно определении закономерных отклонений от нормы набор показателей не столь уж велик, чтобы не поддаваться учету.

Относительно небольшой выбор показателей определяется еще и тем, что единообразные нарушения в регуляции, обусловленные действием закона отклонения гомеостаза, приводят, если старение протекает нормально, к однотипным конечным сдвигам. Поэтому, не зная многого о множестве промежуточных этапов, можно на основании этих конечных, интегральных показателей судить о деятельности всей системы в целом.

Так, например, естественно, что энергетический гомеостат и процессы, в нем происходящие, очень сложны. Но если вес тела, установившийся в 20-25 лет, остается стабильным, то ясно, что на всех уровнях энергетической системы нарушения не столь уж велики.

Учитывая, что закон отклонения гомеостаза действует в трех основных гомеостатических системах организма, в возрасте 20-25 лет должны быть установлены параметры состояния прежде всего этих систем. Минимальное число таких параметров пять:

вес тела, или, точнее, содержание жира в теле, которое косвенно может быть рассчитано по показателю роста, веса и данных измерения толщины кожно-жировых складок;

уровень в крови пре-бета- и бета-липопротеинов и триглицеридов;

уровень холестерина и альфа-холестерина (холестерина в составе липопротеинов высокой плотности);

количество сахара в крови натощак и через два часа после приема внутрь 100 г глюкозы;

величина артериального давления.

На основании совокупности этих показателей должен составляться "паспорт здоровья".

Действительно, преждевременное развитие нормальных болезней старения практически исключено, если исходный уровень перечисленных пяти показателей оптимален и если до определенной поры отсутствует их возрастная динамика. И вот почему.

Несмотря на кажущуюся простоту этих показателей, они суммарно отображают работу энергетического, адаптационного и частично репродуктивного гомеостата. Стабильность этих показателей при повторных определениях, например раз в год, могла бы свидетельствовать, что "паспорт здоровья" не просрочен. Напротив, наличие изменений служило бы сигналом, что необходимо действовать, включая соответствующие лечебные мероприятия.

Но если говорить о будущем, то необходимо научиться улавливать и более ранние изменения - в тот период, когда величина конечных показателей еще не растет, а лишь сглаживается ритмичность функционирования основных комеостатических систем.

Естественно, часто для каждой гомеостатической системы имеется "второй эшелон проб", который позволяет более точно оценивать состояние регуляции в системе. Частично эти пробы рассматривались в главах 5-7.

Конечно, индивидуальность нормы требует стандартизации методов обследования. И чем выше требования к индивидуализации, тем выше требования к стандартизации. Но сделать все это вполне возможно и необходимо, ибо от этого зависит слишком многое.

Норма едина, и данный тезис имеет еще более глубокое значение, чем это кажется с первого взгляда, ибо формирование оптимальной нормы у следующего поколения находится в прямой зависимости от сохранения нормы у потенциальных родителей, равно как сохранение стандарта нормальности во всей популяции в конечном итоге зависит от нормального течения беременности в каждом отдельном случае.

Рассмотрим поэтому в следующей главе цепь причин и следствий, которые определяют черты идеальной нормы и у каждого индивидуума, и во всей популяции в целом.

*Акселерация развития - это аксеперация возрастной патологии.*

**Глава 15.**  **Возрастная норма и акселерация развития**

Жизнь человека начинается с момента оплодотворения. Но судьба будущего организма во многом определяется задолго до наступления беременности. Мы уже рассматривали в главах 4 и 10, каким образом во время беременности в материнском организме создаются нарушения обмена, которые обеспечивают условия для развития плода, и в частности увеличения его клеточной массы. Беременность несовместима с сохранением постоянства внутренней среды, ибо развитие несовместимо со стабильностью. Необходимые нарушения обмена во время беременности, по существу, являются не чем иным, как "запрограммированной" болезнью. Чтобы механизм такой "нормальной болезни беременного организма" не был постоянным, он локализован в плаценте - временном эндокринном органе, который прекращает свое существование вместе с рождением ребенка.

Постепенно увеличивающееся нарушение обмена во время беременности создается за счет увеличения размеров плаценты и соответственно увеличения продукции плацентарного гормона роста, который ухудшает использование глюкозы материнским организмом. В результате возникает так называемый "диабет беременных", что приводит к накоплению жира и тем самым сдвигу в сторону усиленного использования жирных кислот как топлива.

Интенсивность "диабета беременных" и соответственно последующих нарушений обмена определяется, таким образом, не только продукцией гормонов системой плацента - плод, но и той почвой, на которой эти гормоны действуют, то есть исходным состоянием самого материнского организма. Следовательно, чем старше будущая мать, чем определеннее у нее сдвиг энергетики на "жировой путь", чем выраженнее стрессорные влияния - тем интенсивнее "запланированная болезнь беременного организма". Именно усиление "нормальной болезни беременности", превышение той величины "нормальной болезни", которая необходима для развития плода, и есть, по существу, болезнь. Это превышение может вызвать интенсификацию созревания и роста плода - акселерацию развития.

Так, наблюдения показали, что в группе беременных женщин в возрасте до 21 года толщина кожно-жировой складки в области подвздошной кости составляла 3,8±0,8 мм, тогда как в группе женщин в возрасте 25- 31 года - 8,5±0,7 мм. Следовательно, уже в столь молодом возрасте, как 25-31 год, имеются признаки некоторого нарушения обмена, которые, суммируясь со сдвигами, свойственными "нормальной болезни беременного организма", приводят к более выраженному накоплению жира.

Установлено также, что чем больше полнеет женщина во время беременности, тем выше вес ребенка при рождении. Крупный плод - это, по существу, более "старый" плод, так как вес плода соответствует его биологическому, а не хронологическому возрасту. Как отметил польский гинеколог-эндокринолог Р. Климек, "тучный" плод начинает ускоренно стареть, еще не родившись.

Следовательно, процесс акселерации начинается уже в утробе матери и его интенсивность находится в зависимости от состояния женского организма до беременности, в частности от возраста женщины. Почему?

Мы знаем, что и возрастные сдвиги обмена, и неблагоприятные влияния внешней среды могут сказаться на степени повышения уровня глюкозы в крови после приема пищи. С одной стороны, это ведет к усилению накопления жира в организме еще совсем молодой женщины между 21 и 25-31-м годами. С другой - повышенная концентрация глюкозы вызывает у плода более значительное, чем обычно, выделение инсулина. Между тем чем выше уровень инсулина у плода во вторую половину беременности, тем больше у него образуется жировых клеток и соответственно тем больше откладывается жира. Поэтому в приведенном примере у женщин в возрасте 25-31 года не только происходила более значительная прибавка жира во время беременности, но и дети появлялись на свет с более высоким весом тела\*.

Соответственно чем выше вес ребенка при рождении, тем более быстрыми темпами и в дальнейшем происходит накопление жира. Но накопление жира - это тот запас потенциальной энергии, который расходуется в процессе роста тела. В этом отношении характерно, что периодам интенсивного роста в детстве предшествует накопление жира. В результате чем выше вес плода, тем вероятнее усиление темпов роста, что и является основным элементом акселерации развития.

Вместе с тем чем быстрее вес тела после рождения достигает определенного критического уровня, тем раньше происходит включение репродуктивного цикла, что характеризует (наряду с усилением "энергии роста") вторую особенность акселерации развития.

Сейчас хорошо известно, что женщины, у которых раньше включается репродуктивная функция, в дальнейшем чаще заболевают раком молочной железы и раком тела матки. В то же время у больных этими видами рака возрастное выключение репродуктивной функции - менопауза - наступает в среднем на 2-2,5 года позже, чем обычно, причем менопаузе часто предшествуют длительные периоды дисфункциональных маточных кровотечений. Это имеет объяснение. Раннее включение репродуктивной функции связано с более интенсивным повышением гипоталамического порога чувствительности, а позднее выключение репродукции - с усилением компенсаторной продукции половых гормонов. Все это способствует более длительному сохранению репродуктивной.

функции, а также оказывает избыточное стимулирующее влияние на ткани репродуктивной системы, способствуя тем самым возникновению рака. Такова связь между акселерацией развития и возникновением возрастной патологии в будущем.

Но и у самих акселератов отмечено увеличение частоты лейкозов. Кроме того, чем выше вес ребенка при рождении, тем с большей интенсивностью происходит процесс возрастного увеличения концентрации холестерина в крови. Соответственно во многих странах отмечается тенденция к увеличению этого показателя. Так, например, чехословацкие исследователи отметили, что у детей в возрасте 3-6 лет при обследовании в 1959- 1962 гг. средняя концентрация холестерина в крови была 144 мг% у мальчиков и 154 мг% у девочек, при обследовании же в 1970-1972 гг.- соответственно 181,5 и 192,3 мг%. А более высокий уровень холестерина крови - это фактор риска более раннего развития атеросклероза, метаболической иммунодепрессии и рака.

Но если акселерация ведет к интенсивному развитию возрастной патологии, что связано со сдвигом обмена веществ на жировой путь, то наличие этих особенностей у женщины в репродуктивном периоде повышает вероятность рождения у нее крупного ребенка, то есть потомок может с большей вероятностью повторить судьбу акселерата-родителя. Иными словами, не каждый акселерат происходит от акселерата, но при наличии акселерации развития у матеря более вероятно появление акселерации и у ее потомков. Соответственно должна происходить и интенсификация возрастной патологии.

Таким образом, если вследствие различных факторов цивилизации возраст, в котором происходят первые роды, повышается, если факторы цивилизации увеличивают тучность среди молодого поколения, если стрессорные ситуации хуже контролируются, если, короче, создаются условия для превышения "нормальной болезни беременного организма", то частота акселерации развития должна увеличиваться.

В этом примере можно видеть, как принцип неопределенности, который проявляет себя в многообразии меняющихся факторов внешней среды, в своем взаимодействии с принципом детерминированности, которому подчинен механизм развития организма, создает ситуацию, когда акселерация развития непосредственно трансформируется в акселерацию старения. Конечно, накопление числа акселератов в регионе в этих условиях - это не показатель изменения наследственности под влиянием внешних факторов, а усиление диапазона колебаний признаков по законам генетики, то есть реализация выбора крайних вариантов развития в нормальном распределении генетических возможностей вида.

Этот крайний вариант становится особенно опасным для мужской части вида в связи с особенностями мужского организма и его ролью в воспроизведении, что и будет рассмотрено в следующей главе. Это делать тем более необходимо, что в силу большей изученности некоторых особенностей нейроэндокринной системы женского организма и большей частоты ряда эндокринных заболеваний у женщин, чем у мужчин, в этой книге чаще приводились примеры, которые могли создать впечатление о меньшей уязвимости мужского организма заболеваниями, сцепленными с механизмом старения.

*Различия ролей женского и мужского организмов в процессе воспроизведения определили, что на всех уровнях эволюционного древа жизни женские особи живут дольше, чем мужские. Способы обеспечения этих различии варьируют на разных уровнях эволюции. У млекопитающих в мужском организме нет стадии стабилизации, как нет и механизма возрастного выключения per продуктивной функции. Отсутствие преимуществ, связанных со стабилизацией, - это та цена, которую платит мужской организм за отсутствие мужского климакса.*

**Глава 16. Она и он: четыре и три стадии жизни**

"Омоложение" развития возрастной патологии в последние десятилетия особенно выражено у мужчин. Частично это вызвано влиянием некоторых неблагоприятных факторов цивилизации. Но, естественно, возникает вопрос: почему эти факторы оказываются более опасными для мужчин, нежели для женщин?

Подобная ситуация складывается и в животном мире: продолжительность жизни мужских особей меньше, чем женских. Об этом свидетельствуют как специальные научные исследования, так и просто жизненные наблюдения. Все это указывает на решающее значение биологических факторов в формировании механизма старения и смерти. Но если скорость развития возрастной патологии связана с признаками пола, то следует рассмотреть некоторые доступные аспекты биологического различия полов и постараться выяснить, как именно это различие влияет на скорость развития болезней старения.

Известно, что обе стороны равноценно участвуют в процессе воспроизведения. Но эта идентичность относится к передаче генетической информации, а не к самому типу функционирования репродуктивной системы. Возможность оплодотворения лимитируется женским организмом - и именно тем, что яйцеклетки циклически (например, у женщин примерно один раз в месяц) поставляются для оплодотворения. Обеспечение этого процесса требует очень точной и ритмической работы репродуктивного гомеостата. Поэтому его центральный гипоталамический регулятор должен обладать высокой чувствительностью к женским половым гормонам, которые, участвуя в механизме обратной связи, поддерживают строго ритмическую деятельность системы. Второе требование заключается в создании в организме оптимальных условий для деторождения.

Совершенно иную функцию в процессе размножения несет репродуктивный гомеостат мужского организма. Он должен обеспечивать постоянную возможность участия в воспроизведении, с тем чтобы преодолевались ограничения, накладываемые циклическим поступлением женской яйцеклетки. Это достигается за счет непрерывного созревания мужских клеток. Тем самым для мужского организма обеспечивается возможность участия в брачном союзе со многими особями, готовность которых к размножению созревает неравномерно.

Постоянный тип функционирования мужской репродуктивной системы достигается тем, что с увеличением возраста в половом центре гипоталамуса происходит повышение порога чувствительности к торможению половым' гормоном - тестостероном. Это создает то отклонение гомеостаза, которое увеличивает мощность системы. В этом отношении представляет интерес, что высокий уровень тестостерона в крови, соответствующий уровню, свойственному молодым мужчинам, иногда определяется у 80- и 90-летних мужчин. Таким образом, усиление мощности репродуктивного гомеостата поддерживает необходимую потенцию мужского организма.

Соответственно этим различным требованиям различно влияние женского и мужского полового гормона и на гипоталамус, и на обмен веществ. Мужскому половому гормону принадлежит важная роль в выборе половых особенностей самого гипоталамуса. Животный организм появляется на свет с "бесполым" половым центром, который как у самцов, так и у самок сохраняет возможность функционировать по женскому, то есть ритмическому, типу. Но под влиянием мужского полового гормона, продуцируемого еще незрелым животным, "половой центр" в мужском организме становится истинно мужским и начинает работать в постоянном, неритмическом режиме.

Подобная утрата ритма в каком-то смысле эквивалентна преждевременному старению мужского организма по сравнению с женским. Так, например, установлено, что если незрелой самке в первые дни ее жизни ввести мужской половой гормон - тестостерон, ее гипоталамус в течение всей жизни работает по мужскому типу - в неритмическом, постоянном режиме. У таких животных в период зрелости увеличивается частота опухолей, что отражает ускоренное старение. По-иному, в соответствии с биологической ролью, происходит и старение в женском и в мужском репродуктивном гомеостате. В женском организме с 12 и дочти до 50 лет продолжается ритмическая деятельность репродуктивного гомеостата. Выключение его наступает довольно остро в форме менопаузы, когда повышение гипоталамического порога разрывает механизм саморегуляции (глава 7). Этим автоматически ограничивается процесс размножения уже в тот период, когда накопление возрастных изменений ухудшает состояние женского организма и увеличивает различные виды риска, связанные с беременностью и возрастным накоплением мутационных эффектов, опасных для потомства. (В известном смысле можно утверждать что механизм старения, возникая как побочный продукт программы развития, выключает репродуктивную функцию, исключая тем самым возможность наследственного закрепления тех свойств, возникновение которых теоретически могло бы вести после окончания репродуктивного периода к стабилизации гомеостаза, то есть к Переводу организма под защиту закона постоянства внутренней среды. Стойкая стабилизация гомеостаза невозможна потому, что в репродуктивном периоде она еще преждевременна, а после выключения репродуктивной функции время уже упущено.)

В мужском организме нет нагрузки, связанной непосредственно с деторождением, и лишь осуществляется передача мужской части генетической информации. Ограничение этой передачи в старости автоматически создается постепенным снижением потенции - снижением способности к передаче информации. Соответственно в мужском организме нет климакса, то есть механизма возрастного выключения репродуктивной функции. Само снижение потенции в процессе старения в значительной мере связано с ухудшением общего состояния организма, и в этом прежде всего сказывается отсутствие фазы стабилизации, которая в женском организме создается действием женских половых гормонов. В чем особенность этой фазы?

В детском возрасте как в женском, так и в мужском организме уровень в крови жирных кислот значительно выше, чем в годы юности.

Уровень холестерина в крови в детстве тоже выше, чем в 20 лет, когда рост тела заканчивается. Особенно своеобразна полнота, свойственная детству.

Такой обменный сдвиг на жировой путь необходим для обеспечения потребностей роста, и, по существу, это отклонение гомеостаза-обязательное условие развития. Но по характеру обменных нарушений оно соответствует "нормальной болезни" - состоянию предиабета, то есть обменным сдвигам, свойственным старению. В свете этой трактовки становится понятнее старое наблюдение, что в раннем детстве происходит отложение в аорту жира и холестерина, создающее островки будущего атеросклероза (хотя они временно и рассасываются к определенному возрасту). Воистину "стар как млад". Поэтому стадию роста организма я предлагаю назвать стадией пре-предиабета.

Затем в женском организме включение репродуктивной функции создает стабилизацию обмена. Это выражается, в частности, в том, что уровень жирных кислот по мере полового созревания снижается, достигая к 16 годам минимальных значений.

В этом отношении очень интересно наблюдение, что девочки, у которых по некоторым причинам половое созревание задерживается, как правило, полнее своих сверстников. Напротив, у детей с более ускоренным половым развитием уровень жирных кислот в крови достигает уже в 4-7 лет величин, свойственных взрослым.

Как показали исследования, женские половые гормоны препятствуют гормону роста мобилизовать из депо жирные кислоты и, возможно, поэтому обладают способностью снижать уровень холестерина в крови. Однако в мужском организме половые гормоны не создают стадии стабилизации, поэтому у мужчин концентрация инсулина нарастает с возрастом круче, чем у женщин. Причем в возрасте 30-39 лет у женщин вообще не наблюдается увеличения ни уровня инсулина, ни сахара в крови, что и соответствует стадии стабилизации. В целом между 21 и 49-ю годами величина прироста концентрации инсулина у мужчин в 3 раза больше, чем у женщин. Следует вспомнить при этом, что инсулин является главным фактором риска развития атеросклероза.

У женщин в стадии стабилизации практически не изменяется ряд важных физиологических показателей. Возможно, поэтому у женщин развитие атеросклероза наступает почти на 10 лет позже, чем у мужчин. Это очень существенное различие в сроках появления болезней компенсации и может определять десятилетнее преимущество женщин в продолжительности жизни.

Однако в соответствии с выполнением закона отклонений гомеостаза в определенном возрастном периоде происходит выключение репродуктивного цикла. Тогда стадия стабилизации сменяется иной - создается та же ситуация, что и в детстве; но в этой новой стадии пре-диабета, в соответствии с программой развития, интенсивно формируются нормальные болезни старения.

Соответственно, если по каким-либо медицинским поводам у женщины до 40 лет удаляют яичники, то у нее ускоренно развивается атеросклероз, то есть утрачиваются половые преимущества, связанные со стадией стабилизации.

К 70 годам суммарный возрастной прирост инсулина уже одинаков у мужчин и женщин. Это демонстрирует окончание замедления хода Больших биологических часов, которое достигалось в фазе стабилизации у женщин, и отражает идентичность программы развития у обоих полов. Соответственно к 70 годам показатели смертности от нормальных болезней у мужчин и женщин выравниваются.

Однако природа подарила живым организмам еще одну стадию - стадию старения, или инволюции. Так, статистические данные свидетельствуют, что после 60- 70 лет и у мужчин и у женщин средний уровень холестерина в крови несколько ниже, чем в предыдущей стадии предиабета. Считают, что это снижение связано с повышенной смертностью лиц с высоким уровнем холестерина, в частности от атеросклероза. Однако с возрастом может также происходить реальное снижение гипоталами ческой активности. Так, климактерический невроз нередко бушует 5-10 лет, а затем самостоятельно исчезает.

Если снова обратиться к аналогиям в животном мире, то у крыс между 18-28-ю месяцами жизни происходит определенное снижение гипоталамического порога к торможению. Вероятно, накопление"сдвигов на клеточном и тканевом уровне, и в. частности в гипоталамусе, как и в любой другой ткани, с течением времени сглаживает специфические изменения в этой системе.

Буря регуляторных нарушений, которая формировала болезни старения, несколько стихает. Начинается относительно благополучная стадия инволюции, или старости, в которой скорость развития болезней старения замедляется. Если к этому времени болезни старения не столь уж выражены, то лица, дожившие до 70 лет, приобретают статистическую вероятность прожить дополнительно 15 лет и более. При этом нередко снижается и вес тела.

Статистика свидетельствует, что в стадии инволюции меньше умирают от некоторых видов рака, причем это в равной мере относится к регионам с высокой смертностью от этой болезни (Финляндия) и с низкой (Поpтугалия).

Итак, сформулируем выводы. Направление изменений в энергетическом и репродуктивном гомеостате женского и мужского организмов в принципе одинаково, однако особенности женского организма, связанные с включением репродуктивного цикла, обусловливают дополнительную стадию жизни женщины - стадию стабилизации. Так, если жизнь мужчины условно состоит из трех периодов - роста и созревания, зрелости, или предиабета, когда интенсивно формируется возрастная патология, и, наконец, периода инволюции, в которой скорость формирования возрастной патологии несколько замедляется, то женщина проживает четыре стадии - пре-предиабет у нее сменяется периодом стабилизации, создающим в ее организме оптимальные условия для репродукции, и лишь затем наступают стадии предиабета и инволюции.

Таким образом, вероятно, отсутствие стадии стабилизации в жизненном цикле мужского организма и- определяет в среднем более короткую жизнь мужчин. Однако стадия инволюции вновь уравнивает возможности полов. 4 старость открывает дожившему до нее человеку свои неожиданные стороны восприятия действительности.

*Мы пользуемся благами, даруемыми жизнью, каждый день, стареем с каждым днем, и поэтому должны противодействовать старению ежедневно.*

**Глава 17. Лечить или не лечить? Как замедлить скорость старения**

Лечить... или не лечить? Да и можно ли вообще лечить старость?

Надеюсь, читателя уже не нужно убеждать в том, что вопросы эти - чисто риторические. Так сказать, дань популяризации.

Действительно, статистические данные привели многих исследователей к выводу о необходимости широких профилактических мероприятий, направленных на противодействие развитию преждевременной возрастной патологии.

Эта мысль уже некоторое время назад стала предметом обсуждения широкой общественностью. "Литературная газета" в течение десятилетия - 1968-1978 гг.- дважды помещала статьи Б. Урланиса под броским названием "Берегите мужчин", которые вызвали к жизни серию других публикаций. Все они, в частности, констатировали "омоложение" возрастной патологии, особенно среди мужчин. Уже одно это должно расцениваться как настоятельный сигнал к действию.

Однако мер, предлагаемых в подобных публикациях, далеко не достаточно. Их пафос обычно направлен на борьбу с влиянием внешних неблагоприятных факторов: курения, переедания, алкоголя, снижения физической активности. Как будто и нет "нормальных болезней" старения и самого старения от внутренних причин с его фундаментальными биологическими закономерностями! Время от времени появляются максималисты, которые и вовсе проповедуют крайности: одни запрещают есть то животные белки, то животный, то растительный жир, то углеводы, то вообще чуть ли не все на свете, призывая к "нулевой диете", то есть к голоданию. Другие видят избавление от тягот болезней старения в высокой физической активности, третьи - в покое духа или психическом расслаблении. Эти любители сенсаций обычно переживают два пика популярности: вначале из-за крайности своих рекомендаций, а затем из-за вреда, приносимого этими крайностями. Странно, но обычно забывается, что ни один из глашатаев такого рода моды не вносит чего-либо нового, кроме пыла своей убежденности. Да и как можно познать истину, не представляя себе механизмов тех или иных процессов, не ведя систематических наблюдений, не анализируя и не обобщая их! Все это сродни суевериям и предрассудкам, тогда как лишь в знании - сила.

В этой главе будет рассказано о некоторых научно обоснованных методах, которые уже сегодня могут быть применены в борьбе с преждевременным старением.

Избыток в пище животного белка и соответственно холестерина ускоряет развитие атеросклероза и некоторых видов опухолей (например, рака кишечника и молочной железы); избыток насыщенного (животного) жира способствует возникновению атеросклероза, а избыток растительного жира - снижению иммунитета. Это, в свою очередь, способствует развитию и атеросклероза и рака. Но если в диете все это исключено и имеется лишь избыток углеводов, то разовьется ожирение - болезнь болезней, с которой связаны и сахарный диабет тучных, и метаболическая иммунодепрессия, и атеросклероз, и рак. Наконец, при излишнем ограничении в пище вообще, и особенно в белке, значительно увеличивается риск возникновения психической депрессии, которая также способствует развитию болезней старения.

Дело в том, что всю энергетическую базу питания составляют углеводы, белки и жиры - насыщенные и ненасыщенные, то есть всего лишь четыре компонента. Ясно, что избыток любого из них (как, впрочем, и недостаток) опасен для здоровья. Представьте себе, что человек находится внутри квадрата. Каждая сторона этого квадрата может служить источником, из которого свободно черпаются углеводы, белки, насыщенные и ненасыщенные жиры. Но именно такая свобода ограничивает длительность жизни.

Может показаться, что в этом описании неумеренно преувеличены реальные опасности. Это ложное впечатление складывается потому, что человек многие тысячелетия боролся с недостатком пищевых ресурсов. Проблема сохранила свое значение в ряде стран и сейчас. Но во многих случаях не недостаток пищи, а ее избыток становится фактором, вызывающим преждевременное старение и сцепленные с ним болезни.

Обратимся к недавним экспериментам известного американского иммунолога Роберта Гуда.

Мыши определенных пород, или линий, страдают теми же болезнями, что современный человек: раком, атеросклерозом, инфарктом миокарда, поражением почек и гипертонией, ожирением, сахарным диабетом, аутоиммунными болезнями, преждевременной атрофией тимуса и снижением иммунитета. Мыши этих линий, естественно, и живут меньше, чем обычно. Когда в диете таких животных ограничили содержание белка, тяжесть аутоиммунных поражений у них уменьшилась. Ограничение калорийности питания при сбалансированной по составу диете оказало еще лучшее действие. У животных выраженность заболеваний настолько уменьшилась, что длительность жизни возросла до нормальной.

Другие эксперименты показали, что у долгоживущей породы мышей - породы, отличающейся особенно крепким здоровьем, сокращение пищевого рациона по сравнению с тем, который они себе сами выбирали, также увеличило продолжительность жизни на 25%.

Таким образом, не исключено, что и человек, получая лишь необходимое количество пищи, сможет избежать многих зол или по крайней мере из многих зол выбрать наименьшее. Кстати, в соблюдении чувства меры еще древние греки видели залог здорового тела и духа. Юный Пушкин в стихотворении 1815 года "Вода и вино" написал: "Да будет проклят дерзновенный, кто первый грешною рукой, нечестьем буйным ослепленный, о страх! смесил вино с водой". Но, как мы убеждаемся сегодня, этот дерзновенный эллин был прав: он искал меру дозволенного.

Попытаемся сделать это и мы, хотя в наши дни это труднее, чем в древности: цивилизация создала новые продукты (одним из них является сахар), а некоторые извечные продукты питания обесценила в глазах человека (например, простые овощи).

О значении избытка сахара в диете наглядно свидетельствует следующий пример. Если человек средних лет съест много сладкой пищи (эквивалентной 50 г сахара), то через 2 часа после еды концентрация инсулина в крови у него возрастет в 2-3 раза. Вместе с тем в эксперименте было показано, что подобные добавления инсулина уже через 30 минут в 2 раза увеличивают синтез холестерина в ткани аорты.

Нужно помнить также, что эволюция человека как вида происходит бесконечно медленно, тогда как эволюция нашего питания--несоразмерно быстро. В течение миллионов лет основой рациона была растительная пища. Но в наши дни нельзя механически вернуться к этому: изменение образа жизни и ее темпа, изменение органов пищеварения, которое происходило в течение всех этих лет, требует дополнительного включения определенного количества животного белка, растительного и животного жира. Например, животный жир содержит витамин D, без которого человек не может обходиться. Наши ближайшие родственники - приматы, которым он также необходим, получают его другим путем. Живя на деревьях в тропиках, они подвергаются интенсивному ультрафиолетовому облучению, под влиянием которого образуется провитамин D из исходного пищевого сырья. Для нас этот способ сегодня исключен. Мы не можем также позволить себе съесть килограмм овощей, а затем, заснув, длительно переваривать их, чтобы добыть необходимое количество белка - основы нашего тела. Да растительная пища вообще (кроме разве сои) содержит относительно небольшое количество всех необходимых аминокислот - строительных блоков белка.

Однако все-таки основу рациона должна составлять именно растительная пища. Причем обязательно употребление некоторого количества грубой растительной пищи, содержащей так называемые неперевариваемые волокна - целлюлозу. Это уменьшает вероятность возникновения рака кишечника и замедляет скорость развития атеросклероза!

Все эти положения уже достаточно хорошо проверены, потому на них и основываются широкие профилактические рекомендации. Так, например, показано, что сдвиг диеты к более низкому содержанию насыщенного жира, холестерина, сахара и поваренной соли и к более высокому содержанию крахмала и неперевариваемых волокон привел к уменьшению частоты преждевременного развития инфаркта миокарда, инсульта, гипертонии, сахарного диабета и рака. Установлено также, что среди, групп населения, придерживающихся такого рода сбалансированной диеты, продолжительность жизни на 8 лет выше, чем у остальных. Этот "выигрыш" покажется еще более значительным, если учесть, что жизнь у лиц, оказавшихся в "выигрышной" группе, в течение не восьми, а многих лет не обременена серьезными болезнями.

Вот как выглядит такая сбалансированная диета при содержании в ней примерно 2500 калорий.

|  |  |
| --- | --- |
| Мясо (нежирное)  | 150 г  |
| Творог (нежирный) ....  | 200 "  |
| Молоко (кефир, простокваша) .  | 200 "  |
| Сыр (30%)  | 25 "  |
| Хлеб черный  | 200 "  |
| Хлеб белый  | 100 "  |
| Масло сливочное  | 10 "  |
| Маргарин  | 15 "  |
| Масло растительное  | 30 "  |
| Овощи (капуста, брюква, репа, морковь, редиска, помидоры, салат, тыква, кабачки) ......  | до 600 "  |
| Картофель  | 200 "  |
| Фрукты и ягоды (яблоки, груши, абрикосы, сливы, мандарины, земляника, клубника)  | до 500 "  |
| Крупы (овсяная, геркулес, гречневая)  | 30 "  |
| Сахар  | 15 "  |
| Яйцо (куриное) или белок  | 1 - 2 в неделю  |

Ядром такой диеты является низкое содержание в ней холестерина (около 300 мг), ограничение насыщенных (твердых) жиров при некотором преобладании ненасыщенных (жидких) жиров, а также преобладание грубой пищи, содержащей достаточное количество различных волокон растительного происхождения. Пищу необходимо принимать 4, но лучше 5 раз в день, так как организм может "сжечь" сразу весьма небольшое количество энергетических веществ. Поэтому ожирение может возникать и при отсутствии особых излишеств в диете, если человек ест 1-2 раза в день. Правда, несколько причин ограничивает эффективность применения одной и той же стандартной диеты для всех.

Стандартная диета построена на общих принципах, тогда как во многих случаях необходим индивидуальный подход к рациону как по составу, так и по калорийности. Если, например, в крови повышен уровень холестерина, то необходимо еще более строгое ограничение холестерина, содержащегося в мясе, яйцах и животном жире; если повышен уровень триглицеридов, то нужно дополнительно ограничить углеводы, а если повышен и холестерин и триглицериды, то требуется ограничение и того и другого, но целесообразно введение в диету растительного жира. В конечном итоге надо соблюдать такую диету, которая обеспечивала бы наибольшее приближение организма к показателям "идеальной" нормы. Кстати, именно у долгожителей отмечено повышение в крови липопротеинов высокой плотности (ЛВП, или альфа-холестерина), а концентрация липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) снижена.

Уточним и то, что имеется в виду, когда говорится об ожирении как болезни болезней. В строгом понимании ожирение начинается тогда, когда количество жира увеличивается на 4,5-5,0 кг. Поэтому необходимо стремиться, чтобы вес тела оставался на всем протяжении жизни таким же, каким он установился в 20-25 лет, если человек был здоров. Это требование не является крайностью, так как с возрастом уменьшается мышечная и костная ткани, и даже если между 25 и 70-ю годами вес тела не меняется, то это значит, что содержание жира увеличилось примерно на 30%. Если иметь в виду, что у человека весом 70 кг имеется в 25 лет около 15 кг жира, то эта "незаметная" прибавка и составляет те самые 4,5 кг, которых следовало избежать.

Именно поэтому необходимо не только сохранение идеального веса тела, но и определенная степень физической активности, которая замедляет замещение мышечной ткани жировой. Высокая физическая активность, кроме того, способствует установлению благоприятного соотношения: ЛВП/ЛНП + ЛОНП (см. ниже).

Стандартная диета может быть недостаточно эффективной еще и потому, что она не учитывает ряд факторов. Это утверждение можно было бы комментировать очень разнообразно, но ограничимся следующими примерами. Выбор индивидуальной диеты должен определиться не только показателями, характеризующими "идеальную" индивидуальную норму, но и факторами конституциональной и семейной предрасположенности к тем или иным болезням. Так, например, если установлено, что в родословной встречался рак молочной железы, то необходимо обращать внимание на предотвращение ожирения, причем если речь идет о девочках до полового созревания, то важна еще и усиленная физическая нагрузка, приближающаяся к той, которая свойственна занятиям в балетных классах.

Если в родословной семьи наблюдался рак в области желудочно-кишечного тракта, то в пище должно быть больше, чем обычно, грубых овощей и витаминов А и С. Вообще сейчас имеется достаточно данных в пользу увеличения профилактической дозы некоторых витаминов как средств с вероятным противоопухолевым действием. Витамин А способствует правильному созреванию клеток эпителия, особенно желудочно-кишечного тракта и легких; витамин Е предохраняет клетки от повреждающего влияния продуктов распада жиров; витамин С обладает таким же действием и многими другими, включая противострессорное, а также уменьшает образование в желудке химических канцерогенов из белков и азотистых солей, содержащихся как консерванты во многих пищевых продуктах. Витамины В6 и В3 (никотиновая кислота) увеличивают в мозге содержание одного из основных передатчиков нервного сигнала - серотонина, тем самым улучшая настроение и обмен веществ. Настроение вообще, как мы сейчас знаем, во многом зависит от пищи, точнее, от достаточного поступления в мозг аминокислоты триптофана. Это достигается увеличением в диете белка или углеводистой пищи, что способствует проникновению этой аминокислоты в мозговую ткань.

Все эти вопросы, однако, еще недостаточно разработаны. Поэтому периодически обнаруживаются парадоксы, которые приводят некоторых легковерных исследователей в замешательство, заставляя их отказаться от добытых с таким трудом знаний о рациональной диете. Например, было установлено, что эскимосы, которые употребляют в пищу большое количество мяса и соответственно холестерина, весьма редко болеют атеросклерозом и инфарктом миокарда, хотя взаимосвязь между холестерином и этими заболеваниями достаточно надежно установлена. Оказалось, что в организме у эскимосов в повышенной концентрации циркулирует одна из жирных кислот, обладающая антисклеротическим влиянием, да и скорость "обезвреживания" жирных кислот увеличена.

Эти два основных обстоятельства - индивидуальные особенности каждого, не учитываемые при общем подходе к диете, и отсутствие многих сведений, ждущих еще своего обнаружения, и приводят к тому, что стандартная диета не является панацеей, то есть средством, которое может помочь во всех случаях. Но не следует забывать и о тех дополнительных годах здоровой жизни, которые обеспечиваются современной диетой, или, вернее, рациональным стилем жизни.

Не мешает помнить вот еще что. Стандартная диета рассчитана на то, чтобы уменьшить накопление и использование жирных кислот как топлива. Но не все, что полезно для сохранения здоровья, определяется факторами рационального питания. Не меньшее значение имеет общий стиль жизни, ибо, как утверждали уже древние греки, мы едим, чтобы жить, а не живем для того, чтобы есть.

У "желчного" человека, раздражающегося по поводу и без повода, могут возникнуть более значительные сдвиги в обмене веществ, чем у добродушного гурмана. Еще более, естественно, выигрывает тот, кто находит удовольствие в разумном регулировании потребностей. "Как много есть вещей, в которых я не нуждаюсь", - сказал один философ, попав к своему пребывающему в роскоши знакомому.

Но человек, сумевший следовать этому принципу, нуждается в другом - в удовлетворении работой. Вот почему, в частности, нельзя многого ждать и от увлечения йогой: ведь это не только разумные упражнения, но и философия, направленная внутрь своего "я", а такая перестройка сознания в современный век и невозможна и неверна. С другой стороны, все то, что входит в понятие хорошей аутогенной тренировки, цель которой научиться владеть своими эмоциями и контролировать их, безусловно полезно, если вспомнить о роли стресса в развитии болезней.

Вслед за диетой и психической гигиеной третьей необходимой основой противодействия болезням старения является высокая физическая активность. В обмене веществ имеется "лимитирующее звено", которое не может быть преодолено ни физической активностью без соблюдения рациональной диеты, ни рациональной диетой без определенной степени физической активности.

Степень необходимой физической нагрузки довольно велика. В идеале она почти соответствует тренировке бегунов на средние или даже длинные дистанции и поэтому редко встречается в повседневности.

В то же время поддержание физической активности - задача каждодневная. Еще раз простите за параллель, ко даже крыса, запущенная в "беличье колесо", улучшает показатели своего обмена веществ. Однако "бег от инфаркта" у человека должен санкционироваться опытным врачом. "Бег от инфаркта", вероятно, является также и "бегом от рака", так как при высокой физической активности повышается содержание альфа-холестерина (липопротеинов высокой плотности), фактора, играющего защитную роль в отношении метаболической иммунодепрессии, атеросклероза и, возможно, рака.

Наконец, нельзя не сказать о необходимости борьбы с так называемыми вредными привычками, в том числе и с инертностью мышления.

Одно из наиболее отрицательных влияний старения на организм заключается в представлении каждого из нас о старости. В какой-то степени над нами продолжают довлеть представления на этот счет минувшего столетия. А ведь пора осознать, что социальный прогресс не только увеличил продолжительность жизни человека. Он вызвал необходимость изменить само представление о хронологии возраста и старости.

Литератор прошлого столетия вполне мог написать: "В комнату вошел пожилой человек, лет пятидесяти от роду". В XX веке даже юный, неопытный писатель вряд ли сочтет возможным выразиться подобным образом. Однако в действительности 50-60-летние люди нередко считают себя пожилыми. Это требует пересмотра! Вслед за увеличением активной продолжительности жизни должно состояться и изменение психологической оценки "возрастных ярлыков", что само по себе будет служить увеличению продолжительности жизни.

Что касается собственно вредных привычек, то одна милая женщина как-то мне сказала: "Вы, врачи, ошибаетесь, когда пытаетесь испугать, говоря: курение - это вредно или даже смертельно опасно. Ведь человек по природе своей храбр. Поэтому лучше сказать: курение испортит цвет лица и сделает каждого менее привлекательным друг для друга".

И все же есть чего бояться. По французской статистике, опубликованной в 1980 г., если принять за единицу риск рака у некурящих и непьющих, то у пьющих, но некурящих он - 1,23; у курящих, но непьющих - 1,53; у курящих и пьющих - 5,71.

Многие, однако, считают, что курение помогает снизить вес тела. Часто это действительно так, но сам способ, которым такое снижение достигается, порочен: никотин усиливает использование жира как топлива, но не препятствует накоплению жира, то есть действует так же, как и само старение, увеличивая "оборот" жира со всеми вытекающими из этого последствиями. Аналогично влияние на организм избытка кофе и чая, хотя жиромобилизующим фактором в этих случаях является кофеин. Многих, однако, курение или процедура курения успокаивает, и этот аспект проблемы нуждается в серьезном изучении (с учетом роли .морфиноподобных гормонов, которые частично образуются в мозге из жиромобилизующих гормонов гипофиза).

Столь же серьезна проблема алкоголя. Этиловый спирт, по-видимому, стимулирует образование в мозге подобных же гормональных производных, которые оказывают своеобразное влияние на нервную систему. В этом - первая опасность, ибо у части лиц, генетически предрасположенных к повышенному образованию этих гормонов, развивается стойкий алкоголизм. Алкоголь способствует и развитию рака, хотя и повышает в крови концентрацию альфа-холестерина.

Но даже при очень умеренном употреблении алкоголя необходимо следовать совету античных греков: разбавлять водой даже вино. Алкоголь, повреждая клетки пищевода, желудка и печени, побуждает их тем самым к усиленному делению, что ведет иногда к возникновению рака именно этих органов.

Надеюсь, что мой читатель уже не удивится, если я скажу, что даже избыток света (например, южного солнца) может оказать вред, ибо повышенное освещение усиливает гипоталамическую активность. Наглядный пример: инкубаторские куры - "акселераты".

Кстати, именно в связи с проблемой акселерации можно пояснить, почему неверной является попытка произвольно выбирать какой-либо возраст, например 40- 45 лет, как старт для профилактических воздействий. На самом деле необходимо создание замкнутого, то есть полного, цикла профилактических мероприятий, начиная его с детских лет, особенно обращая внимание на период беременности и т. д. Более того, то, что имеет место в период беременности, в значительной степени зависит от состояния материнского организма до наступления беременности, то есть имеется замкнутый цикл причин и следствий, следствий и причин, и весь цикл должен стать объектом медицинского контроля.

Однако было бы неверным считать, что в каком-то определенном возрасте время для лечения уже упущено: старение - это болезнь регуляции и поэтому во многих отношениях может поддаваться лечению.

В основном мероприятия, рекомендуемые современной медициной с целью борьбы с преждевременным старением и сцепленными с ним болезнями, направлены против избыточного накопления жира и против его избыточного использования как топлива. Именно к этому сводится борьба с перееданием, низкой физической активностью, стрессом, избыточным потреблением кофе, чая, никотина и других стимуляторов мобилизации жира.

Однако диета может ограничить дефекты, порожденные нарушением регуляции, но не ликвидировать их до конца. Поэтому столь важное значение имеет разработка теории, которая определяла бы пути и средства воздействия.

В свете рассматриваемой концепции, по существу, многого можно было бы добиться, если бы удалось применить препараты, действующие всего лишь в нескольких направлениях: 1) повышения чувствительности гипоталамуса к регулирующим воздействиям; 2) снижения продукции инсулина и главного стрессорного гормона - кортизола и 3) подавления аппетита за счет восстановления в гипоталамусе уровня нейромедиаторов. Не шутки ради отметим, что в этом последнем случае выигрывал бы не только каждый отдельный человек, ибо действительно мы все сгораем в пламени собственных жиров, но и общество в целом, ибо примерно на 1/3 снизилась бы потребность в пищевых продуктах и упростилась бы структура их производства. Эти положения можно продемонстрировать некоторыми примерами.

Выше уже упоминались эксперименты Р. Гуда и его сотрудников, которые, снизив пищевой рацион у специальной породы мышей с 16 до 10 калорий в день, уменьшили у них частоту рака и увеличили продолжительность жизни.

В лаборатории Ленинградского НИИ онкологии также проводились исследования с подобной породой мышей, причем исходное состояние животных в двух лабораториях было практически одинаковым: если максимальная длительность жизни у мышей из лаборатории Р. Гуда была 600 дней; то у нас 641 день. Вместе с тем, совершенно не ограничивая пищевой рацион, а лишь применяя антидиабетический препарат фенформин, мы смогли увеличить максимальную продолжительность жизни мыши до 810 дней, а среднюю продолжительность жизни - с 450±19 дней до 555±32 дня, то есть на 25%. При этом частота рака у животных снизилась с 80 до 20%, то есть в 4 раза (рис. 7). Дифенин (противосудорожный препарат), который обладает способностью снижать продукцию кортизола и инсулина, тоже увеличил продолжительность жизни животных и снизил у них частоту рака.

Сходное влияние на развитие ряда болезней старения и продолжительность жизни животных было обнаружено в той же ленинградской лаборатории у препарата эпиталамина, выделенного из эндокринной железы - эпифиза. Выбор для воздействия именно этих препаратов основывается на том, что согласно развиваемой концепции ключевыми механизмами старения и сцепленных с ним болезней является, с одной стороны, повышение гипоталамического порога к регулирующим воздействиям, а с другой - те вторичные гормонально-обменные сдвиги, которые в конечном итоге вызывают усиление использования как топлива жира вместо глюкозы.

Эти препараты действуют на указанные ключевые механизмы.

Кроме того, были получены и препараты - производные белковых гормонов - анагормоны (ана - приставка, характеризующая отрицание). Этим термином мной были обозначены такие производные (дериваты) белковых гормонов, у которых химическим воздействием устранена гормональная активность, но, несмотря на это, сохранено одно из трех свойств белковой молекулы:

способность накапливаться в ткани-мишени и тем самым метать действовать соответствующему естественному гормону;

способность вызывать выработку антител, нейтрализующих, по законам иммунологии действие естественного гормона.

способность подавлять по механизму отрицательной обратной связи выработку естественного гормона.

Соответственно эти три класса анагормонов были обозначены как анагормоны-конкуренты, анагормоны-антигены и анагормоны-ингибиторы. Последние препараты, в частности, тормозили развитие рака у мышей.

Вместе с тем вполне обоснованно ожидать, что намного большего можно добиться, если комбинировать диету и средства, нормализующие функционирование механизмов старения.

Таким образом, из многих специализированных областей медицины независимо от их сегодняшнего размежевания постепенно приходят средства, пригодные для воздействия на процесс старения. Никого не должно смущать, что лекарства из области патологии переносятся в область физиологии - старения, ибо нормальные болезни являются продолжением развития.

Не должно удивлять и то обстоятельство, что многие из применяемых нами препаратов известны давно. Просто до создания изложенной в этих очерках модели развития и старения перед фармакологией не ставились задачи поиска средств, которые бы обладали свойством снижать порог чувствительности гипоталамуса к регулирующим воздействиям. Но. в медицине часто так бывает, что средства отсутствуют до тех пор, пока не названа цель и не сформулированы задачи воздействия, а после этого необходимые средства нередко могут быть найдены уже и среди существующих препаратов, применяющихся в медицине с иными целями.

Конечно, очень трудно предвидеть, насколько препараты, действующие в эксперименте на животных, окажутся эффективными у людей, не выявятся ли побочные эффекты, препятствующие их систематическому использованию, и т. д. Но речь в данном случае идет не об этом, не о специально медицинских проблемах, а об иллюстрации возможности повлиять благоприятным образом на течение возрастных процессов.

Значение всей этой проблемы сейчас возросло благодаря развитию цивилизации, которая, увеличив продолжительность жизни, одновременно создала условия и для активизации внутренних причин старения и болезней. В это противоречивое влияние цивилизации необходимо вмешаться без излишнего опасения противоестественности такого эксперимента. Ведь уже в течение столетия природа ставит свой эксперимент, связанный с увеличением длительности жизни. В эти отвоеванные у смерти годы многие люди несут тяжелое бремя болезней. Воистину нет времени больше ждать - настало время действовать.

Конечно, нельзя гарантировать, что, устранив болезни, сцепленные со старением, мы обязательно добьемся расширения видовых пределов жизни. Но выход за видовые пределы лимита длительности жизни, свойственного человеку, возможен в свете развиваемых представлений только при условии замедления или полного торможения развития нормальных болезней старения, обусловленных регуляторными нарушениями. Более того, если за пластом "регуляторного типа естественной смерти" находится какой-то более древний пласт свойств и проявлений болезней, которого мы не знаем (так как регуляторные причины смерти приводят к прекращению индивидуального существования организма до того, как успеет проявиться действие "древних механизмов"), то лучшее, .что мы можем сделать сейчас, это научиться контролировать регуляторные причины старения и смерти.

Только после этого фантастическая ювенология станет перед своей собственной задачей - расширением видовых пределов жизни за счет лет, не обремененных болезнями.

*Причины сходства обмена веществ при беременности, стрессе, нормальном старении и болезнях старения - вот тот вопрос, на который должна давать ответ любая теория старения.*

**Глава 18. Введение в интегральную медицину (Вместо заключения)**

Представим себе такую не вполне реальную картину.

Во врачебную приемную, разделенную перегородками на ряд отдельных кабин, вошла женщина в возрасте 56 лет.

В каждой кабине находится врач - специалист по какой-либо одной, но довольно широкой врачебной специальности. На руках у больной результаты лабораторных анализов. Врачи должны определить, больна ли женщина, и если больна, то чем.

Но каждый из специалистов знает все по своей специальности и мало что по другой. Такая ситуация теоретически не является нереальной, если, например, учесть, что одна из хороших книг по одному -лишь заболеванию - сахарному диабету - написана 51 авторитетным специалистом. Вот до каких пределов доходит разделение, дифференциация науки.

Итак, больная вошла в первую кабину, в которой оказался врач-эндокринолог. По результатам анализов он легко установил сахарный диабет и выписал направление в эндокринологическое отделение для лечения (таблица).

Но так как больная должна была подвергнуться экспертизе у всех специалистов, то в конечном итоге у нее Рак тела матки - пример интегральной болезни

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Пункт  | Тип нарушения (или показателя)  | Частота явления  |
| 1  | Гипертоническая болезнь  | ОКОЛО 40%  |
| 2  | Ожирение (отклонение веса тела от идеального в%)  | 21%- 72%  |
| 3  | Повышение уровня холестерина крови  | 64,1%  |
| 4  | Возраст наступления менопаузы (климакс)  | 51,9 года (49,5 года в контроле)  |
| 5  | Климактерические кровотечения  | 27,7%- 59% (в контроле -14%) .  |
| 6  | Дексаметазоновый тест (гиперадаптоз, психическая депрессия, кушингоидные черты)  | снижение кортизола на 18,3% (в контроле на 45,3%)  |
| 7  | Метаболическая иммунодепрессия  | У большинства больных  |
| 8  | Аутоиммунные процессы  | 25% (в контроле 6,8%)  |
| 9  | Роды крупным плодом - 4 кг и более (акселерация развития)  | 50% (в контроле 17,7%)  |
| 10  | Сахарный диабет (субклинический, латентный и явный)  | 63% - 73% (в контроле 20%)  |
|  | Величина снижения уровня гормона роста в крови после нагрузки глюкозой  | 0% (в контроле аналогичного возраста - 11%, в молодом возрасте - 50%)  |

оказалось 10 направлений в различные специализированные отделения.

Терапевт настаивал на лечении гипертонической болезни, но также рекомендовал клинику обмена веществ в связи с ожирением и кардиологическую клинику - из-за высокого уровня в крови холестерина, что является фактором риска развития атеросклероза.

Особенно много хлопот оказалось у гинеколога, установившего поздний климакс (который наступил в 56 лет, а не в 50 как обычно) и вместе с тем раннее включение репродуктивного цикла. В связи с климактерическим кровотечением (которое в продолжение ряда лет то начиналось, то самостоятельно прекращалось) было выдано направление в гинекологическую клинику.

Психиатр, увидев данные о снижении чувствительности к действию дексаметазона, вполне резонно заподозрил наличие скрытой психической депрессии.

В этом совершенном врачебном осмотре участвовал специалист-иммунолог, который установил сразу два диагноза - обменную (метаболическую) иммунодепрессию и, возможно, аутоиммунное поражение щитовидной железы.

Педиатр обеспокоился тем, что вес ребенка, 13 лет назад рожденного осмотренной им женщиной, превышал 4 кг. Изучая акселерацию развития, он часто наблюдал подобное явление у матери - сочетание поздних родов я большого плода. Последовало предложение лечь в специализированное педиатрическое отделение для обследования и самой больной женщины, и ее девочки, с тем чтобы уточнить для нее диету, предупреждающую развитие раннего ожирения - одного из симптомов акселерации развития.

Напротив, специалист-геронтолог установил у обследовавшейся женщины признаки преждевременного старения: результаты почти всех анализов превышали показатели так называемой возрастной нормы.

Но в конечном итоге больная была госпитализирована в онкологический институт с диагнозом рака тела матки, установленного по ранним признакам специалистом-онкологом.

Хирург-онколог справедливо считал, что прежде всего должна быть выполнена операция. Однако уже в самом онкологическом институте анестезиолог вынужден был временно операцию отложить. Он знал, будучи хорошим специалистом своего дела, что тучные больные (да еще с признаками сахарного диабета) могут хуже переносить оперативное вмешательство. К тому же наличие гипертонической болезни, изменения электрокардиограммы (указывающие на атеросклероз сосудов сердца) и особенно подавленное настроение больной (являющееся симптомом психической депрессии) - все это насторожило анестезиолога. В этих случаях тяжелее может протекать послеоперационный период, так как у подобных больных более высока, чем обычно, вероятность тромбоза сосудов, медленнее, а нередко с осложнениями заживает операционная рана. Поэтому был созван консилиум всех специалистов, и каждый занялся своим Делом.

Но, увы, каждый специалист предлагал свой метод лечения, то есть все десять болезней, обнаруженных этим тщательным обследованием, рассматривались раздельно. Верно ли это?

Вопрос вполне обоснован. В предыдущих главах книги речь шла о механизмах, участвующих в формировании всех этих болезней, которые имеют много общих черт. Это особенно рельефно обнаруживается на примере признаков, которые свойственны обычному, нормальному старению.

И поэтому специалист-онколог обратился в одну из лабораторий института, в которой стремились найти все то общее, что роднит 10 главных болезней как друг с другом, так и с нормальным старением организма. Назовем условно врачей, работающих в, этой лаборатории, специалистами-интеграторами.

Руководитель лаборатории прежде всего обратил внимание на исследование, показавшее, что после приема внутрь глюкозы у больной наблюдалось недостаточное снижение уровня в крови гормона роста - главного фактора мобилизации жира. После приема дексаметазона также отмечалось недостаточное снижение в крови уровня кортизола - главного противострессорного гормона (таблица на стр. 184).

Мы уже говорили, почему эти нарушения вызывают в организме сдвиг в сторону усиления жирового способа обеспечения энергией и почему такой сдвиг способствует развитию основных болезней человека. Кроме того, нарушение в системе адаптации вызывает развитие гиперадаптоза (о чем и свидетельствовали результаты нагрузки дексаметазоном), вследствие чего организм несет все тяготы, связанные с антистрессорной защитой, хотя в, этом нет необходимости. А защищаться без надобности -значит, не только ускорять старение, но и ослаблять возможности приспособления к действию реальных повреждающих факторов, когда в этом возникает необходимость. По мнению специалиста-интегратора, именно эти нарушения и явились тем пусковым механизмом, который создал у одной женщины данную совокупность болезней, поэтому он перенес данные из последнего пункта таблицы в ее начало.

Суммируя содержание книги, рассмотрим на примере нашей больной, каков механизм подобной интеграции болезней.

Повышение гипоталамического порога чувствительности в системе энергетического гомеостата - а именно; . об этом говорило недостаточное снижение уровня гормона роста в ответ на нагрузку глюкозой - это то конкретное нарушение, которое может вызывать снижение использования глюкозы мышечной тканью, то есть скрытый предиабет, или явный сахарный диабет тучных. В условиях этого типа диабета неиспользованная в мышечной ткани глюкоза, попадая в жировую ткань, превращается в жир. Так вслед за диабетом возникает ожирение, вторая из десяти основных болезней человека. (Кстати, сочетание сахарного диабета и ожирения у больных раком тела матки вообще показательно.)

Отсутствие снижения уровня кортизола в крови после нагрузки дексаметазоном - также результат гипоталамических нарушений. Уже не раз в этой книге подчеркивалось, что в процессе старения (наряду с общим ожирением) возникает и необычное отложение жира: преимущественно на лице (лунообразное лицо) и туловище, тогда как на руках и ногах накопление жира выражено менее значительно. Такой тип ожирения свойствен довольно редкой болезни - болезни Иценко-Кушинга. Но в стертом виде этот комплекс можно обнаружить в картине, присущей нормальному старению. Так формируется еще одна (четвертая) нормальная болезнь - гиперадаптоз (глава 6).

Но вспомним, что психиатр тоже обратил внимание на необычные результаты, полученные при нагрузке дексаметазоном. На основании этого признака он сделал вывод о наличии пятой болезни - скрытой психической депрессии. Дело в том, что снижение чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию дексаметазона обусловлено уменьшением содержания в определенных структурах мозга, в частности в гипоталамусе, нейромедиаторов-передатчиков, а именно это и вызывает психическую депрессию.

Кроме того, снижение концентрации нейромедиаторов ведет и к повышению аппетита и соответственно к ожирению. Этот механизм ожирения учитывается фармакологами, которые на основе веществ, повышающих уровень в гипоталамусе нейромедиаторов, разрабатывают средства, уменьшающие аппетит.

- Наконец, механизм возрастного выключения репродуктивной функции в женском организме также связан со снижением концентрации в гипоталамусе нейромедиаторов-посредников. Так возникает в пределах единого механизма шестая нормальная болезнь - климакс (глава 7). Поэтому было о чем поразмышлять и гинекологу. У больной к моменту консилиума климакс уже наступил. Но так как механизм климакса связан с возрастным повышением гипоталамического порога в системе репродуктивного гомеостата, а у больных раком тела матки обнаруживается интенсифицированное старение, то естественно, что гипоталамический порог чувствительности в системе репродуктивного гомеостата при этом заболевании более высок, чем обычно.

Опрос больной установил, что менструальный цикл у нее возник рано - свидетельство акселерации развития. Нет никакого противоречия между этим признаком акселерации развития и тем, что выключение репродуктивного цикла (менопауза) наступило у больной позже, чем обычно. Ведь если гипоталамический порог к торможению повышен, то гипоталамо-гипофизарная система, не сдерживаемая надежным "тормозом", усиливает свою активность. При раке тела матки и обнаруживаются признаки такой повышенной стимуляции половых желез.

Однако, несмотря на то что активность репродуктивной системы у больной была усилена (если судить по склонности к кровотечениям), беременность у нее после замужества долго не наступала. Это связано с тем, что *т* условиях, повышенной гипоталамической активности овуляция (выделение из яичников яйцеклетки), наступающая один раз в месяц, может и не произойти. Такое нарушение овуляции связано с тем, что выход яйцеклетки из яичника основан на особом механизме, и этот механизм тем хуже функционирует, чем более повышен гипоталамический порог в области циклического центра репродуктивной системы. Поэтому в целом у 40% женщин, заболевших раком тела матки, наблюдается стойкое или временное снижение способности к деторождению.

Снижение концентрации нейромедиаторов закономерно происходит в процессе старения, и поэтому столь содружественно старение сочетается с ожирением, предиабетом (или сахарным диабетом тучных), климаксом, гиперадаптозом, психической депрессией (в стертой ее. форме), гипертонической болезнью (или; точнее, с постепенным повышением уровня артериального давления). У больных раком тела матки часто имеют место признаки ускоренного, интенсифицированного старения. Поэтому у 60-70% таких больных можно реально видеть сразу сочетание всех этих шести болезней Таким образом, факторы, определяющие столь сложную картину заболевания у нашей больной, интегрируясь, постепенно прояснялись. Все перечисленные выше отклонения взаимосвязаны, объединены одним стержневым элементом - гипоталамическими изменениями, обусловленными в значительной степени дефицитом неиромедиаторов-посредников.

Но на острие этого "гипоталамического стержня", кроме того, непосредственно или косвенно нанизывается, и обменная (метаболическая) группа болезней, сцепленных со старостью. Это положение не требует специальных объяснений, если вспомнить о роли гипоталамуса в повышении аппетита и соответственно ожирении (главы 8 и 9). Сдвиг в сторону усиленного использования жира как топлива (что характерно для ожирения) дополнится изменениями в адаптационной системе, нарушения в которой ответственны за развитие гиперадаптоза. Между тем и ожирение, и гиперадаптоз способствуют возникновению диабета тучных. Это влияние легко понять, если вспомнить, что углеводы не сгорают в пламени жиров.

Для этого типа диабета (как и для предиабета, свойственного нормальному старению) характерно не. снижение, а, напротив, увеличение концентрации инсулина в крови. А избыток инсулина вместе с избытком в крови неиспользованной глюкозы поддерживает состояние ожирения, создавая порочный круг, из которого организм уже не может выйти без лечения.

В результате у больных часто отмечается повышение в крови концентрации жирных кислот, холестерина, то есть те же изменения, что свойственны и больным атеросклерозом. Вот почему кардиолог увидел у нашей больной опасность развития нарушений в деятельности сердца, а анестезиолог опасался возникновения тромбоза , сосудов в послеоперационном периоде. Действительно, сейчас стало известно, что повышение уровня холестерина в крови приводит к увеличению его содержания в кровяных пластинках - тромбоцитах, а это резко увеличивает их способность склеиваться друг с другом, подобно тому как это имеет место во время стресса, когда организм переходит на жировой способ обеспечения энергетическим материалом. Так возникает последовательно седьмая болезнь из десяти главных болезней - атеросклероз. Наконец, все эти изменения в концентрации сахара, жирных кислот и холестерина вызывают подавление активности клеточного иммунитета, то есть метаболическую иммунодепрессию. Так что вполне прав был и иммунолог, настаивавший на госпитализации больной по поводу этой уже восьмой по счету болезни.

Как мы уже знаем, при снижении клеточного иммунитета увеличивается (или извращается) активность гуморального иммунитета; это приводит к накоплению антител против клеток собственных тканей, как будто они становятся "чужими". Так, и по мере старения увеличивается вероятность возникновения девятой главной болезни, которая многолико проявляется в так называемых аутоиммунных болезнях, то текущих бессимптомно, то поражающих сухожилия и суставы, или, подобно тому как это имело место у нашей больной, обнаруживаясь увеличением антител, действующих против щитовидной железы.

Наконец, у нашей больной была и десятая болезнь - рак тела матки, чему не приходится удивляться. Ведь описанные выше обменные нарушения и создают состояние канкрофилии: с одной стороны, снижают вследствие метаболической иммунодепрессии противоопухолевый иммунитет, а с другой - способствуют делению клеток.

Помимо того, весьма вероятно, что эти обменные сдвиги (прежде всего, повышение уровня холестерина в крови) препятствуют восстановлению повреждения в генетическом аппарате клеток, то есть устранению мутаций, что тоже способствует возникновению рака независимо от истинной причины превращения нормальной клетки в • раковую.

Таким образом, одни и те же механизмы ответственны за возникновение всех десяти основных болезней человека среднего и пожилого возраста, причем эти болезни! настолько тесно взаимосвязаны, что естественно задать вопрос: действительно ли существует раздельно десять! главных болезней или имеется одна интегральная болезнь с десятью главными симптомами-проявлениями.

Вот именно это обстоятельство и создало столь необычную ситуацию при осмотре одной больной различными специалистами.

Лишь на основе интегрального подхода к проблеме удается искать объяснение взаимосвязи между всеми этими болезнями, причем в результате такого интегрального подхода были выделены две новые болезни - метаболическая иммунодепрессия и гиперадаптоз, ранее замаскированные от врачебного анализа неуловимыми границами перехода одной болезни в другую. Таков первый результат создания интегральной модели главных болезней человека.

Конечно, в практическом смысле выделение из одной интегральной болезни десяти болезней сейчас и необходимо, и полезно. Но для понимания сущности явления нельзя забывать об определенной условности такого размежевания. Наиболее отчетливо эта условность проявляется на примере самой универсальной, то есть обязательной для всех, болезни - старения. Девять главных болезней в той или иной степени всегда присущи старению, а кроме того, старение повышает риск возникновения рака. В известном смысле можно согласиться с утверждением, что в естественных условиях четверо из каждых пяти человек просто не доживают до своего "ракового возраста", так как другие главные болезни обрывают жизнь. Но по мере увеличения средней продолжительности жизни отмечается определенная тенденция к увеличению роли опухолевых процессов как причины смерти.

Однако из данных, представленных в главе 17, мы видели, что подобная взаимосвязь не является обязательной и что, воздействуя на механизмы старения, возможно добиться увеличения продолжительности жизни животных без увеличения частоты рака.

Таким образом, в определенном отношении старение можно было бы назвать одиннадцатой главной болезнью- таков второй важный результат интегральной модели. Но в практическом смысле в этом нет необходимости, ибо если старение протекает нормально, оно не влечет за собой каких-то специальных заболеваний, а лишь выявляет главные болезни человека.

Все сказанное непосредственно раскрывает третий существенный результат интегрального подхода. Комплекс явлений, основанный на понятии "старение", в значительной степени определяется особенностями механизма развития организма.

Более того, можно даже говорить о наличии "нормальной болезни беременного организма" или о связи между смертью горбуши после нереста и механизмами, обеспечивающими процесс размножения у этого вида. Таким образом; не только старение, но и главные болезни, сцепленные со старением, обусловлены превращением (трансформацией) механизма развития в механизм формирования естественных нормальных болезней.

Но из этого с неизбежной очевидностью следует четвертый результат, основанный на интегральной модели, а именно, что причины, приводящие к прекращению индивидуального существования каждого высшего организма; включая человека, определяются не чем иным, как регуляторными сдвигами, или, другими словами, что естественная смерть у человека - смерть регуляторная.

В этом четвертом следствии заключается очень важный вывод о возможности противодействия тем причинам, которые в настоящее время являются причиной гибели каждых 85 человек из 100 в среднем и пожилом возрасте.

На это положение, казалось бы, можно возразить тем, что не только внутренние факторы, но и многие внешние факторы являются непосредственной причиной возникновения главных болезней человека, причем часто можно отчетливо видеть доминирующее влияние именно внешних факторов.

В этом отношении можно вспомнить, что наша больная стала матерью поздно - после 40 лет. Сейчас нельзя с уверенностью сказать, почему к 40 годам у нее нормализовалась репродуктивная система. Но следует учитывать, что нарушение механизма овуляции в данном случае имело функциональную основу - повышение гипота-ламического порога. Такого рода явления зависят не только от внутренних причин (генетически обусловленной скорости старения), но и от влияния внешних, например стрессорных, факторов.

Эта зависимость повышения гипоталамического порога от внешних воздействий связана с тем, что механизм защиты (адаптации) к стрессорным, повреждающим факторам внешней среды может осуществляться, если обеспечиваются определенные гормонально-обменные сдвиги. А эти сдвиги, в свою очередь, могут поддерживаться в течение времени, необходимого для реализации механизма защиты, только в том случае, если происходят такие же изменения гипоталамического механизма, которые свойственны и механизму старения. Поэтому платой за защиту является ускорение старения и сцепленных с ним болезней. С другой стороны, только те факторы, которые обладают подобным влиянием на состояние гипоталамуса, ускоряют нормальное течение процесса старения и, напротив, любые факторы, которые улучшают состояние гипоталамуса, тормозят процесс старения.

Рассмотрим это положение на следующем примере.

Женщина, о которой идет речь, училась в институте, затем в аспирантуре. Это требовало напряжения, создававшего состояние хронического стресса. Тем самым вызывалось дополнительное повышение гипоталамического порога, так как, повторяю, противодействие внешним неблагоприятным стрессорным факторам осуществляется тем же механизмом, который вызывает регуляторные сдвиги, свойственные старению.

С годами характер работы у будущей больной стал более спокойным, и материальное положение существенно улучшилось. Стресс повседневной жизни уменьшился, и не исключено, что поэтому репродуктивный цикл нормализовался; вскоре наступила беременность.

Все эти объяснения характеризуют пятый результат излагаемой интегральной модели, позволяющей связать в едином комплексе механизмы взаимодействия внутренних и внешних факторов старения и болезней старения. Но и этим не исчерпывается познавательное значение интегральной, модели. В главе 15 было обосновано положение, что все те факторы, которые способствуют развитию главных болезней человека, обладают способностью ускорять развитие организма, то есть вызывать процесс акселерации.

В нашем примере к тому времени, когда у будущей пациентки еще только формировались десять болезней, возникла беременность. Но можно полагать, что задолго до клинического проявления этих болезней уже имелись довольно выраженные возрастные сдвиги обмена веществ, что и отразилось в увеличении веса дочери при рождении. Кроме того, беременность была долгожданной, и поэтому женщина, следуя обычным укоренившимся традициям, питалась усиленно. Сочетание этих факторов - возрастного и переедания - усилило сверх меры "нормальную болезнь беременного организма", то есть то необходимое для обеспечения потребностей роста плода нарушение углеводного обмена, которое существует во время беременности. В конечном итоге все это привело к развитию "тучного" плода, что, в свою очередь, вызвало акселерацию развития ребенка (глава 15). Педиатр был вдвойне прав, обратив внимание на это явление. Во-первых, акселерация развития - это путь к акселерации болезней старения. Во-вторых, у 40 -50% женщин, которые заболевают раком после 50 лет, вес их ребенка при рождении достигает 4 кг и выше. Следовательно, условия, способствующие возникновению рака, начинаются задолго до клинического выявления опухоли.

Но значение данной взаимосвязи этим не ограничивается. Если у женщины наблюдать процесс акселерации развития и если этому не противодействовать, то у нее в более раннем возрасте должны возникать явления старения, то есть должна наблюдаться акселерация возрастных болезней. В свою очередь, это увеличивает вероятность рождения у такой женщины ребенка с избыточным весом тела, что соответственно может привести к акселерации развития и т. д., то есть к увеличению числа акселератов в популяции региона или к увеличению числа людей с преждевременным развитием возрастной патологии (глава 10). Таков шестой результат, трактующий в рамках интегральной модели взаимосвязь между акселерацией возрастной патологии и акселерацией развития организма.

В этом пункте мы подходим к следующей практически важной проблеме. Совершенно очевидно, что большой плод - это фактор риска развития рака тела матки. К таким же факторам риска можно отнести и ожирение, и гипертонию, и сахарный диабет, и, по существу, все остальные признаки, свойственные нормальным болезням, особенно если они возникают не изолированно, а в сочетании друг с другом. Ведь именно таким образом была установлена "триада" - гипертония, сахарный диабет и ожирение, часто наблюдающиеся у больных раком тела матки. Следовательно, изучая распространенность подобных комплексов в различных регионах страны, можно получить представление об ожидаемой частоте рака в том или ином регионе. Этот метод составляет предмет метаболической эпидемиологии рака.

Однако нельзя не обратить внимания, что одни и те же симптомы являются предметом интереса также и метаболической эпидемиологии атеросклероза и сахарного диабета. Распространенность этих трех болезней - атеросклероза, сахарного диабета и рака - постепенно увеличивается параллельно увеличению влияния различных вредных факторов на организм человека (глава 13) И хотя кардиологи, эндокринологи и онкологи все еще раздельно ищут факторы риска этих трех болезней, на основе интегральной модели их развития можно попытаться найти для них общие факторы риска.

Это было бы полезно во многих отношениях. Например, кардиологи, изучающие метаболическую эпидемиологию атеросклероза, продвинулись в понимании процессов больше, чем другие исследователи. Они, в частности, обратили внимание на то, что повышенный уровень альфа-холестерина (или, точнее, уровень липопротеинов высокой плотности) в сочетании со снижением бета-липопротеинов предохраняет от ускоренного развития атеросклероза, тем самым способствуя долгожительству. Но определение этих же показателей целесообразно и в онкологии. Это становится все очевиднее по мере того, как накапливаются эпидемиологические данные о роли избыточного питания и особенно избытка в рационе животного жира в развитии многих видов рака.

Таким образом, общие принципы эпидемиологии и соответственно общие меры профилактики в отношении многих главных болезней человека - это в нашем перечислении седьмой результат использования преимуществ интегрального подхода.

Теперь снова возвратимся к нашей больной.

На консилиум собрались все, включая специалиста-интегратора.

В настоящее время как чисто вспомогательное средство для лечения рака тела матки назначают оксипрогестерон-капронат-гормональный препарату который тормозит деление клеток в репродуктивной системе и одновременно переводит их на путь нормальной функции. Но в данном случае был выбран более сложный, комплексный путь лечения, так как у больной имелась не одна- болезнь, а сочетание десяти болезней.

Было решено вначале назначить антидиабетический препарат фенформин и противосудорожный препарат дифенин. Эти лекарства улучшают деятельность гипоталамуса, снижают продукцию гонадотропинов - регуляторов половых желез, улучшают жиро-углеводный обмен и тем самым иммунологическую защиту, нормализуют свертываемость крови, снижают активность коры надпочечников, повышенную при раке тела матки. После того как эти препараты оказали свое общее Действие на организм, был назначен и оксипрогестерон капронат в соответствии с общепринятой схемой лечения,

В использовании для подготовки к хирургическому лечению рака препаратов, обычно применяемых в других областях медицины, можно видеть следующий, восьмой по счету, результат интегрального подхода. Ведь в организме не существует разделения по тому принципу, по которому мы строим разделение специальностей. Есть общие закономерности, и они могут проявиться в различных болезнях.

Так, ограничение пищевого рациона и правильная диета используются при лечении не только ожирения, но и атеросклероза, и сахарного диабета, и метаболической иммунодепрессии, и рака.

Таковы восемь основных выводов, которые непосредственно вытекают из попытки создания интегральной модели механизма развития, старения и болезней старения.

Вот почему в эпиграфе к этой заключительной главе сказно: "Причины сходства обмена веществ при беременности, стрессе, нормальном старении и болезнях старения - вот тот вопрос, на который должна давать ответ любая теория старения". Насколько я могу судить, сделать это стало возможным лишь в рамках изложенной здесь модели (см. табл. на стр. 184). Однако это не означает, что многие другие факты и объяснения неверны или утратили свое значение. Просто в науке имеют значение не факты сами по себе, а их взаимосвязь. В этом пункте мы подходим к рассмотрению некоторых положений о роли частного и общего в развитии теорий старения.

На основе интегральной модели постепенно становится все более возможным объединить в едином комплексе весьма различные проблемы, разрабатываемые различными исследователями.

Процесс интеграции начался давно. В XIX столетии в медицине преобладала тенденция выявлять отдельные болезни и их особенности, и это было крайне необходимо: без понимания сущности каждой отдельно болезни медицина не могла бы развиваться. По существу, к этому периоду за многие столетия из философии и медицины древних развились десятки медицинских дисциплин с последующим разделением внутри каждой специальности. В XX столетии процесс дифференциации еще более углубился. Стали появляться специалисты, знающие подробно не всю отрасль их работы, а сравнительно ограниченные ее разделы, например, специалисты по одной болезни. Это нашло отражение в создании специализированных клиник. В многообразии деталей постепенно утрачивалось целое.

Но одновременно с дифференцированием все более выявлялась потребность в синтетических представлениях. Одним из первых стало представление о ведущей роли нарушений нервной системы в развитии многих заболеваний. Классические работы И. П. Павлова, В. М. Бехтерева, Л. А. Орбели, П. К. Анохина и их последователей помогли выяснить участие нервной системы в большой группе заболеваний, выходящих за пределы непосредственно болезней нервной системы. Примерами могут служить гипертоническая и язвенная болезни.

Одновременно исследования А. А. Богомольца и его школы внесли много нового в понимание значения в патологии другой целостной системы организма - ретикуло-эндотелиальной, а затем Иммунной системы. На основе такого рода фундаментальных исследований, очертивших роль целостных систем в развитии многообразной патологии, уже стали возможными поиски общего, но не по морфологическим признакам, а на основе механизма развития различных по проявлениям заболеваний. Так, например, в гипоталамусе соединены гибридные свойства нервной ткани и эндокринной железы. Поэтому для понимания гипоталамической патологии имеет значение не столько классификация ее как нервного или эндокринного заболевания, сколько выяснение, с каким функциональным состоянием гипоталамуса (или его части) связано возникновение болезни.

Это объединение по функциональному признаку явилось очень важным шагом в развитии медицинских знаний. В этом смысле представление Г. Ф. Ланга о гипертонической болезни как гипоталамической патологии оказало существенное влияние на развитие представлений о многих болезнях, включая онкологические.

Другим важнейшим обобщением было представление Г. Селье о болезнях адаптации (см. главы 5 и 6). Рассматривая реакцию организма на разнообразные инфекции и повреждения, Г. Селье обратил внимание не на то, что составляет особенность каждого заболевания, а на те общие симптомы, которые свойственны многим болезням. Наличие общих признаков у различных по происхождению заболеваний привело к мысли искать единые механизмы происхождения ряда болезней. Так постепенно стало выясняться, что сами механизмы защиты (адаптации) к повреждающим факторам могут приводить к возникновению болезней адаптации. Эта группа болезней включает в себя различные по проявлениям состояния, объединенные единым механизмом работы и нарушений приспособительных (адаптационных) систем организма.

Однако в настоящее время даже такое крупное функциональное деление представляется уже недостаточно полным. Оно, кроме того, отводит доминирующую роль внешним факторам в развитии основных болезней человека, что во многих отношениях неверно. Более успешной оказалась попытка рассмотреть организм как систему, состоящую из трех основных гомеостатов, трех сверхсистем, которые определяют основные функции живого, - энергетического, адаптационного и репродуктивного гомеостата, причем все эти три сверхсистемы функционируют во взаимодействии друг с другом. В этом от- I ношении показателен следующий пример, описывающий ряд событий в рамках интегральной модели взаимодействия трех гомеостатов.

Под влиянием слова или фразы возникает стрессорная реакция, вовлекающая все системы организма - от мозга до генов "каждой клетки тела. Например, слово, связанное с отрицательной психической эмоцией, через орган слуха воспринимается корой головного мозга, затем информация о нем в виде сигналов поступает в нижележащие его отделы - лимбическую систему и гипоталамус. Активность гипоталамуса увеличивается, и изменяется обмен веществ в организме, в частности повышается в крови концентрация холестерина. Таким образом, последовательно вовлекаются в процесс, начатый словом, как эндокринная система, так и ткани тела, например печень, в которой синтезируется холестерин. Избыток холестерина, циркулирующий в крови, поступает к мембранам клеток, то есть нарушаются показатели • внутренней среды, о постоянстве которой как условии жизни говорил Клод Бернар, хотя это положение относится и к тканям, которые в столь же высокой степени нуждаются в постоянстве своего состава, как и внутренняя среда организма. Но избыток холестерина, поступая в клетку, например лимфоцит, ограничивает его способность к делению путем ограничения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), то есть влияя на поведение гена. Это, в свою очередь, уже может приводить к возникновению болезней, например метаболической иммунодепрессии. Вот пример истинного единства "духа и тела", пример той действительной интегральности (единства) организма, его физиологии и патологии, нормы и болезни, что неизбежно разрушается в удивительно тонкой специализации современной медицины.

В реальных же условиях все системы организма стремятся к сохранению постоянства, то есть гомеостаза. Само понятие о гомеостазе воздвигнуто благодаря основополагающим работам К. Бернара и У. Кеннона на рубеже XIX и XX столетий. Эти работы помогли понять, какие условия необходимы для существования организма, а также объяснили механизмы поддержания в нем стабильности.

Но оставалось неясным, что же приводит к нарушению гомеостаза в процессе старения. На эти вопросы существует множество ответов, о чем уже частично говорилось в первой главе. Еще одна попытка объяснить все эти явления осуществлена в данной книге, в которой описан, как уже было сказано, результат 30-летней работы. На разных этапах этой работы возникали различные формулировки ответов. Остановимся на них кратко, чтобы показать: по существу направление не менялось, хотя многое уточнялось в соответствии с новыми данными конкретных исследований и общим развитием биологии и медицины в целом. Первоначально возрастные изменения в деятельности гипоталамуса были оценены как повышение активности гипоталамических центров (Дильман, 1956, 1958). Это положение о возрастном повышении (элевации) гипоталамической активности сохранило свое значение для изменений, происходящих в репродуктивном гомеостате (глава 7). Затем в 1968 г. это понятие было трансформировано в понятие повышения гипоталамического порога к действию регулирующих, гомеостатических сигналов, что более точно описывает изменения в адаптационном и энергетическом гомеостате (главы 5, 6, 10). Вскоре Б. А. Столл (1972) выдвинул предположение, что снижение содержания нейромедиаторов является непосредственной причиной повышения гипоталамического порога, а Г. Финч (1973) показал, что в процессе старения изменяется скорость обмена одного из таких посредников - дофамина, и в 1976 г. предпринял интересную попытку обобщить это явление в форме "каскадной теории" развития возрастных нарушений в организме, В дальнейшем в экспериментальной лаборатории Ленинградского онкологического института с помощью фармакологического анализа была установлена связь между снижением в гипоталамусе уровня нейромедиаторов-посредников, прежде всего дофамина, и повышением гипоталамического порога в репродуктивной системе, а Г. Котциас с сотрудниками (1974) добился некоторого увеличения продолжительности жизни крыс путем применения предшественника дофамина. Одновременно А. Лабори (1975) сделал попытку связать регуляторные теории старения с клеточными теориями, обратив при этом специальное внимание на роль внутриклеточных посредников действия гормонов и других биологически активных веществ - циклического АМФ и циклического ГМФ - в делении и дифференцировке клеток и вместе с тем на зависимость синтеза этих посредников от стрессорных гормонов и обмена веществ.

В дальнейшем стало ясно, что порог чувствительности к регулирующим сигналам в некоторых гипоталамических системах в процессе развития и старения может не повышаться, а снижаться. Так, в частности, происходит в энергетическом гомеостате, в котором порог чувствительности к тормозящему влиянию глюкозы с возрастом повышается, а жирных кислот, напротив снижается (глава 9). Все это обеспечивает программу развития организма, и поэтому ключевое значение имеет не отдельно тот или иной процесс, а общий принцип - закон отклонения гомеостаза.

В природе действуют общие законы, диалектическая сущность которых часто не лежит на поверхности.

Применительно к рассматриваемой в этой книге проблеме - это законы развития (в данном конкретном случае - законы развития организма), с одной стороны, и законы термодинамики - с другой. Соответственно положениям термодинамики • функционирование открытой системы, какой является живой организм, может искусственно поддерживаться, если каким-то образом прилагается усилие, направленное на поддержание упорядоченности в живой системе, противодействующее возрастанию в ней энтропии. Такую роль, по мнению Э. Шредингера, играет пища (Жизнь с точки зрения физика. Изд. 2-е. ДО., 1972). Но полнее данное положение нашло выражение в законе Клода Бернара, согласно которому "свободная жизнь организма возможна только при сохранении постоянства состава его внутренней среды".

Вместе с тем именно этот фундаментальный закон несовместим с требованиями, предъявляемыми при осуществлении развития организма, ибо постоянство запрещает развитие. Поэтому если условием жизни является стабильность, то в равной мере условием развития является запрограммированное нарушение стабильности. Соответственно наряду с законом постоянства внутренней среды организма существует закон отклонения гомеостаза, или, точнее, оба этих закона отражают **то** единство противоположностей, которое обеспечивает и развитие, и само существование развивающейся живой системы.

Иными словами, закон постоянства гомеостаза и закон отклонения гомеостаза являются двумя проявлениями одного общего закона. Поэтому, когда заканчивается развитие, действие этих взаимосвязанных законов не отменяется, что делает в итоге конечным индивидуальное существование каждого развивающегося организма. Именно в связи с этим естественная смерть у высших организмов - смерть регуляторная.

В соответствии с духом данной концепции можно предполагать, что естественная смерть от,, внутренних причин не существует "от века", а родилась в процессе эволюции живой природы, когда произошел переход от одной клетки к сложным развивающимся системам. Эволюция живой природы и история развития смерти от внешних и внутренних причин в этом случае во многом взаимообусловлены (глава 2). Поэтому естественно, что наиболее фундаментальное значение имеет познание механизмов, определяющих эволюцию живой природы. Это существенно расширяет возможности целесообразных воздействий, направленных на торможение скорости старения, болезней, сцепленных со старением, и тем самым - на увеличение видовых пределов жизни.

В этом суть развиваемой в данной книге концепции, основанной на принципе интеграции.

Действительно, в данной единой модели развития, старения и болезней старения предпринята попытка описать в пределах одного механизма такие внешне Различные физиологические и патологические процессы, как метаболический (обменный) фон беременности; рост и развитие организма после рождения; акселерация развития; механизм включения и выключения репродуктивной функции; общие закономерности возникновения специфической возрастной патологии - нормальных болезней старения или болезней компенсации: климакса, возрастного ожирения, гиперадаптоза, предиабета, или сахарного диабета тучных, атеросклероза, гипертонической болезни, метаболической (обменной) иммунодепрессии, аутоиммунных болезней, психической депрессии и канкрофилии (то есть суммы условий, способствующих развитию рака) и, наконец, механизма естественной смерти индивидуального организма.

Этот же механизм лежит в основе преждевременного развития специфической возрастной патологии и ускорения старения под влиянием таких факторов внешней среды, как острый и хронический стресс, переедание, избыточное освещение, химические канцерогены и т. д.

Так из разрозненных частей медицинских знаний проступает единство, разрушая границы отдельных специальностей, и мысль начинает вновь возвращаться к тому утраченному целому, которое существовало в античной медицине. Но на новом этапе этот синтез немыслим без слияния раздробленных отдельных дисциплин, превращающих человеческое тело в искусственную мозаику. ] Необходимость интеграции в биологии и в науке в целом ощущается во многом и многими.

Ограниченность научного подхода, основанного на принципе специализации, очевидна; но в настоящее время лишь закон отклонения гомеостаза позволяет создание пробной модели интегральной медицины. Однако это только начало. Несмотря на бессчетное количество деталей, входящих в каждую из главных гомеостатических систем, и, более того, несмотря на отсутствие полных сведений о многих деталях, закон отклонения гомеостаза позволяет извлекать практические результаты (например, в ряде случаев путем улучшения жиро-углеводного обмена устранять метаболическую иммунодепрессию), но служит также одной из основных целей науки - поискам путей создания единого представления о природе. И в этом отношении, несмотря на все вышесказанное об интегральной модели, она лишь начало на этом трудном пути. На пути к интегральной медицине все отчетливее определяется триединый комплекс задач: предотвращение преждевременного развития возрастной патологии, достижение для каждого видовых пределов жизни и, наконец, расширение самих этих видовых лимитов. Так начала интегральной медицины становятся началом нефантастической ювенологии.

Как все это ни важно, это даже еще не конечная цель. В дальнейшем предстоят попытки создания общей картины природы. Вспомним еще раз выражение Ганса Селье "от грез... к исследованию" и добавим: от отдельных исследований к воссозданию целого.

Здесь, однако, мы вступаем на путь догадок и гипотез, отходя от того довольно строгого научного принципа, который был положен в основу данных биологических очерков. Поэтому в заключение представляется уместным затронуть лишь один пример, показывающий, насколько широки горизонты уже возможной и сейчас интеграции в биологии и медицине.

Из-за страданий, причиняемых злокачественными опухолями человеку, мы привыкли рассматривать рак как наваждение, как тяжелую болезнь. Но в природе ничто не служит специально болезни, а сами болезни являются результатом более сложных причинно-следственных взаимоотношений, например если речь идет о раке, между вирусами, с одной стороны, и более сложными организациями - с другой.

Вирусы, мы знаем, не могут размножаться вне клеток организма-хозяина, и поэтому они живут, заставляя клетки работать "на себя". При этом вирусы (или часть генов вирусов) нередко соединяются с генами клеток, в частности с генами клеток человека. Интеграция части генетического аппарата вируса с геномом клетки и может превращать такую клетку в так называемую злокачественную, раковую клетку. Конечно, когда вирус вносит свою генетическую информацию в соматические (телесные) клетки млекопитающих, то это ничего полезного ни этой клетке, ни организму в целом принести не может. Хотя в такой клетке в определенных случаях возникает "раковый процесс", то есть клетка приобретает свойство потенциального бессмертия, • которое теоретически присуще вирусам, микробам и некоторым одноклеточным организмам (так как у них нет закономерной\* смерти от внутренних причин), эта раковая клетка, оставаясь частью сложной системы, уже не может существовать вне организма, который она, размножаясь бесконтрольно, сама приводит к гибели, если этому не помешать с помощью медицинских воздействий. Поэтому рак и предстает перед нашим взором прежде всего как болезнь. Но, как сейчас показано, вирус может уносить с собой часть генетической информации из клеток высокоорганизованных видов, включая млекопитающих. Такая гибридизация придает вирусу новые свойства, которые он, в свою очередь, может передавать другим вирусам, микроорганизмам и клеткам высших организмов. Иными словами, то, что некоторые виды вирусов, соединяясь с геномом клеток, вызывают рак, в действительности может являться лишь частным случаем той естественной "генной инженерии", благодаря которой в природе происходит эволюция вследствие обмена генетической информацией между вирусами, микроорганизмами и высшими организмами. С этой точки зрения рак может оказаться побочным продуктом тех способов, которыми осуществляется эволюция в живой природе или еще более общие и фундаментальные процессы, если учитывать, что некоторые вирусы в силу своего строения и своих свойств находятся на границе, разделяющей (или соединяющей) живую и неживую природу.

Эти рассуждения не только иллюстрируют то обстоятельство, что за единством строения генетического кода у вирусов, микробов, одноклеточных и высших организмов кроется их общее происхождение в бесконечном прошлом, но также и ту уже осязаемую общность, которая определяет возможность создания интегральной медицины.

Продолжим цепь догадок и гипотез на этом увлекая тельном пути "от грез... к исследованию". Как мы теперь знаем, различные причины включают в конечном итоге один и тот же механизм развития рака. Поэтому-то и можно сказать: рак - это полиэтиологическое, но монопатогенетическое заболевание.

Что же должно произойти в клетке, чтобы она из нормальной стала раковой? На этот вопрос долгое время не было ответа. Но сравнительно недавно рядом исследователей было выяснено, что существует особый ген, который задает нормальной клетке поведение, или программу, свойственную раковой клетке. Этот ген (который условно иногда обозначают как "раковый ген") может быть внесен в ядро клетки вирусом. Но подобный же ген в малоактивном состоянии обнаружен в каждой нормальной клетке у всех видов - от птиц до млекопитающих, включая человека.

Значит, если химический канцероген или лучевое воздействие, повредив геном клетки, вызовут такую мутацию, которая снимет запрет на работу ракового гена, то произойдет то же самое, что и при внедрении в ядро вирусного ракового гена. Вот почему различные причины могут порождать одно и то же следствие.

В клетке появился или активировался раковый ген - что же дальше? Один ген определяет продукцию только одного белка. Такой белок, кодируемый раковым геном, был выделен и назван трансформирующим белком. Но как именно этот трансформирующий белок воздействует на нормальную клетку, чтобы она стала вести себя как раковая?

Существует много гипотез о механизме влияния трансформирующего белка. Выдвинули гипотезу и мы (Дильман В. М. и Благосклонный М. В. Вопросы онкологии, 1980, No 6; с. 34). При построении своей гипотезы мы постарались представить ту стратегию, которой должна следовать раковая клетка, чтобы быть "бессмертной". Прежде всего, конечно, необходимо обеспечить избыток пищи и энергии - для поддержания не только структуры клетки, но и ее ускоренного постоянного размножения. .Однако глюкоза и аминокислоты в нужном количестве не могут сами по себе проникать в клетку - клеточная мембрана, как плотина, преграждает им путь. Для переноса глюкозы и аминокислот через мембрану необходимы инсулин и другие инсулино-подобные факторы роста, находящиеся в среде, омывающей клетку. Мы предположили, что трансформирующий белок вызывает "инсулинизацию клетки", то есть повышает ее чувствительность к влиянию инсулина и инсулино-подобных факторов роста. Это в свою очередь увеличивает и делает непрерывным поток питательных веществ в клетку. Непрерывный поток глюкозы и является сигналом к делению клетки.

Но ведь хорошо известно, что действие инсулина и факторов роста осуществляется через специальные рецепторы, расположенные на поверхности клеточной мембраны. И, действительно, в конце 1980 года американский вирусолог Г. Тодаро выделил трансформирующий фактор роста, под влиянием которого на мембране клетки Резко "увеличивается количество рецепторов. Они обеспечивают инсулинизацию клетки. В этом случае клетка приобретает свойства злокачественности. Когда же трансформирующий фактор роста из среды устранялся, то число рецепторов снижалось, и клетка вновь становилась нормальной \*.

Вместе с тем, гипотеза об "инсулизации клетки" перенесла действие "раковой драмы" из глубин клетки (где находится пока еще недоступный раковый ген) на ее поверхность, где располагаются мембранные рецепторы. Это означает, что если с помощью антител к этим рецепторам их заблокировать, то размножение раковой клетки должно приостановится, и такая клетка станет доступной мишенью для иммунологической противоопухолевой защиты. Правда, в стратегии раковой клетки есть еще один элемент, который необходимо учесть.

Клетки, как и организмы в замкнутой популяции, могут испытывать голод от переуплотнения, так сказать, перенаселенности. Избежать этого клетка может путем передвижения в другие места организма, или метастазирования. Конечно, когда трансформирующий белок разрушает внутренний скелет клетки, она, принимая форму, стремящуюся к дпаровидной, увеличивает свою способность к движению. Шаровидность формы, устраняя контактное торможение (см. главу 12), способствует увеличению потока питательных веществ. Недаром же круглые клетки крови, которые обладают высокой способностью к делению, поглощают глюкозу так же, как и раковые клетки.

И все же, для того, чтобы клетка прижилась в чужих тканях, она должна использовать какой-то специальный способ. Что это за способ, пока не ясно, но идея общности подсказывает, что в подобной же ситуации находится и оплодотворенная яйцеклетка. Она также должна "приживиться" в положенном месте. Возможно, что именно этому служит выработка специального гормона -хорионического гонадотропина. Ведь разве не порази тельно, что этот гормон начинает продуцироваться уже через двое суток после оплодотворения! Он же находится и в мембране раковых клеток, и даже в мембране у микробов, которые поселяются у больных раком. Трудно даже вообразить, как поступает информация из раковых клеток к этим микробам.

Несомненно только, что высокой чувствительностью некоторых простейших микроорганизмов к трансформирующему белку (или гену) не следует пренебрегать при поиске методов обнаружения опухолей. Пока же намечается еще одна цель - иммунологическая нейтрализация хорионического гонадотропина в попытках найти противодействие стратегии раковой клетки.

Поистине как много общего в том, что происходит в организме в процессе старения, когда снаружи клеток в омывающей их среде возникает избыток инсулина и этот фактор через ожирение и сцепленные с ним болезни ведет к окончанию существования каждого индивидуума, и в том, что происходит внутри клетки, когда ее превращение из нормальной в раковую основывается на действии индивидуального клеточного механизма инсулинизации, дающей клетке свойство потенциального бессмертия. И так во многом другом, как можно было увидеть из идей и примеров, изложенных в этой книге: наличие разнообразных элементов общности на столь различных уровнях организации живой природы, как отдельная клетка и целостный организм. На основе этой общности и может быть воссоздана интегральная картина живой природы и как часть ее - интегральная медицина.

Рис. 1 *.* Уровни нейрснэндокринной регуляции в организме.

1- внутриклеточный уровень (схематически изображена мембрана клетки, рецептор гормона (РЦ) и циклический АМФ (цАМФ) -передатчик действия гормонального сигнала;

II - уровень периферических эндокринных желез;

III - гипофизарный уровень;

IV - гипоталамический уровень;

V -• уровень центральной нервной системы;

I -• ультракороткая петля механизма обратной связи - влияние гипоталамических гормонов на гипоталамус;

2 - короткая петля механизма обратной связи"-влияние **гипофизар**ных гормонов на гипоталамус;

3 - длинная петля механизма обратной связи - влияние гормонов

периферических эндокринных желез и продуктов обмена веществ (глюкоза, жирные кислоты и т. д.) на гипофиз и гипоталамус;

4 - регуляция гипофизом деятельности центральной нервной системы;

5.- регуляция гипоталамусом деятельности центральной нервной системы.

\* Уменьшение числа гормональных рецепторов на мембране клетки происходит, если повышается концентрация в крови гормона, родственного этим рецепторам. Таким образом, при чрезмерном увеличении в крови концентрации какого-либо гормона уменьшается число рецепторов к этому гормону, и в результате организм предохраняется от избыточного гормонального воздействия. обычное истощение, утрата, гибель. Однако возможно представить себе другой, а именно функциональный способ регулирования числа рецепторов-антенн на мембране нервных клеток. Если уменьшится выработка веществ-посредников, то нервная клетка, на которую они влияют, будет находиться в менее возбужденном, чем это необходимо, состоянии, так как вещества-посредники, или, как их еще называют, медиаторы, стимулируют деятельность нервной клетки в целом, а не только являются химическим продолжением нервного электрического сигнала-импульса

\* Представление выдающегося клинициста Г. Ф. Ланга в данном случае скорее позволяет рассматривать гипертоническую болезнь как одну из болезней адаптации. Но по мере старения увеличивается не только число лиц, страдающих гипертонической болезнью, но и у нормотоников с возрастом повышается уровень артериального давления. Это показывает, что, подобно тому как это имеет место в других гипоталамических системах, налицо повышение гипоталамического порога к сигналам, направленным на поддержание стабильного уровня артериального давления. Иными словами, гипертоническая болезнь является одновременно и болезнью адаптации, и нормальной болезнью. Однако существует большая группа гипертоний, вызываемых другими факторами, например почечными или гормональными (так называемые симптоматические гипертонии)

\* Раньше мною употреблялся термин "дисадаптоз" (дис -приставка, указывающая на нарушение функции, в данном случае адаптации). Но термин "гиперадаптоз" точнее: он отражает характер изменений, а именно повышение активности адаптационной системы

\* См.: Дильман В. М. О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров. Труды Института физиологии им. И. И. Павлова, 1958, т. 7, с. 326. В развитии этих идей существенную роль сыграло исследование, посвященное анализу механизма климактерической гипертонии и климактерического невроза (Баранов В. Г. и Дильман В. М., 1949) и, конечно, работы Г. Ф. Лан-га (1947) о механизме гипертонической болезни.

\* Выделяя четырехкомпонентный энергетический гомеостат, автор, конечно, учитывает, что многие другие гормоны и факторы участвуют в регуляции энергетических процессов. Но действие этих дополнительных факторов или подобно влиянию одного из четырех компонентов энергетического гомеостата, или осуществляется путем вовлечения в процесс этих компонентов.

\* Использование глюкозы при дыхании и при брожении привело к "конкуренции" между этими процессами. Дыхание тормозит брожение. Этим реализуется преимущество дыхания как энергетического процесса.

\*\* Для них основное условие размножения - достаточность питания. По всей вероятности, само поступление питательных веществ, когда оно достигает определенного критического уровня, стимулирует деление микроорганизма. Ведь размеры микроба четко ограничены, и только процесс удвоения освобождает одноклеточный организм от избытка поступающих в него энергетических (и структурных) веществ.

\*\*\* Мембранный барьер для глюкозы особенно активен в ткани, когда клетки, соприкасаясь друг с другом, осуществляют контактное торможение деления. Стоит, однако, разобщить клетки, как они начинают усиленно поглощать глюкозу и делиться, что приводит к восстановлению структуры ткани.

\* В свете изложенного можно понять неверность оценки стресса как исключительно повреждающей или исключительно защищающей реакции организма. В многостадийной стрессорной реакции есть этап, в течение которого сопротивляемость организма к повреждающим факторам возрастает (стадия резистентности). Воспроизведение этой фазы с помощью лекарств или других средств воздействия (так называемое закаливание организма) может поэтому играть весьма полезную роль. Но, с другой стороны, нельзя воспроизвести и "стресс без дистресса", то есть без болезни, как это представляет себе в книге такого наименования Г. Селье (Стресс без дистресса. Л., Прогресс, 1979). Ведь любая стрессорная реакция определяется отклонением гомеостаза, а любое отклонение гомеостаза есть болезнь, и лишь степень "стрессорной болезни" может для организма колебаться **от** приемлемой до нежелательной платы за защиту от стрессорного фактора.

\* Прямая зависимость между уровнем глюкозы у женщин во время беременности и весом ребенка при рождении может отсутствовать, так как избыток глюкозы действует не непосредственно, а путем увеличения уровня инсулина, а также через ожирение, которое, обеспечивая повышение синтеза холестерина, косвенно определяет степень влияния этого метаболического фактора на увеличение веса плода.

\* Я допускаю, что трансформирующий белок является прогормоном, то есть предшественником, из части которого образуется гормон с инсулино-подобным действием, а именно трансформирующий фактор роста. Благодаря меньшим размерам, чем исходный прогормон, фактор роста выделяется трансформированной клеткой в среду, где он действует, как считает Г. Тодаро, на рецепторы клетки, в которой он вырабатывается. Тем самым достигается автономность деления трансформированной (раковой) клетки..