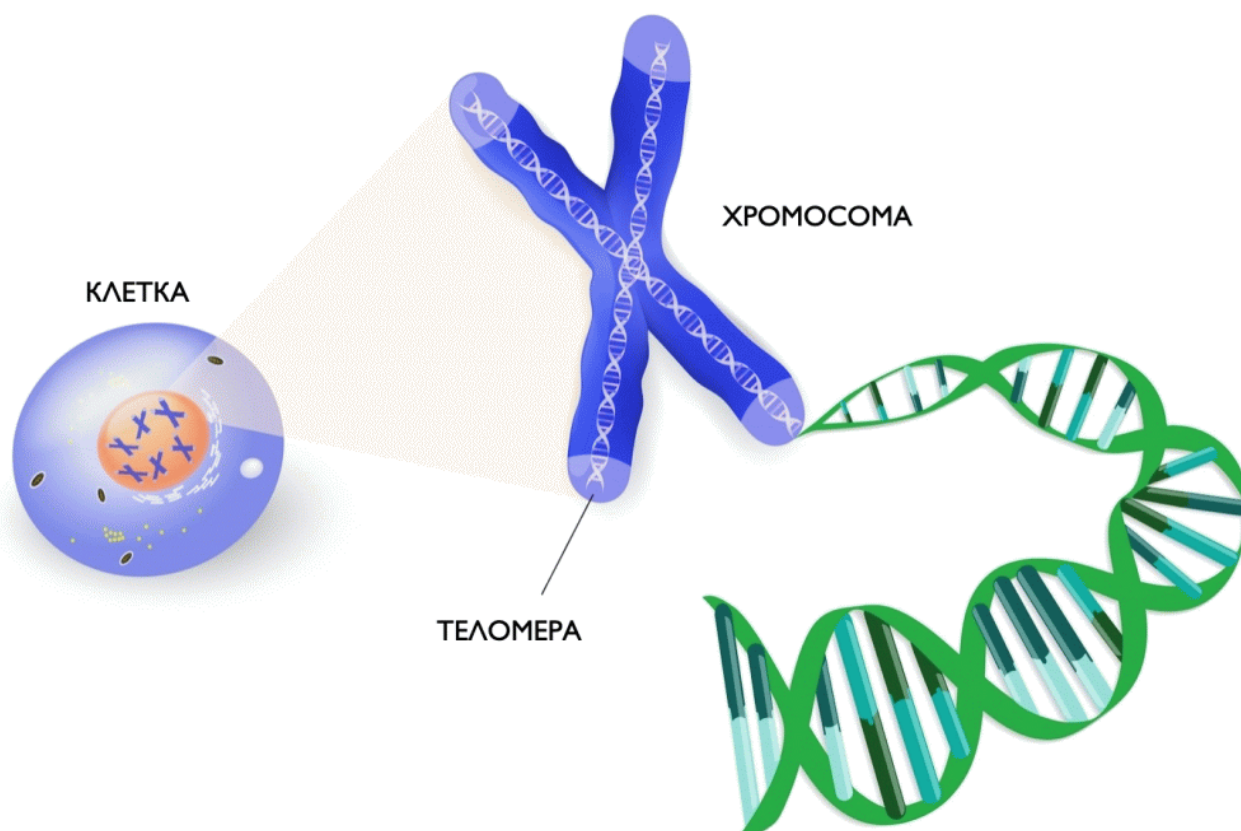


## ТЕЛОМЕРАЗА

*Фермент, останавливающий клеточное старение*



***Как сохранить молодость, укрепить здоровье и увеличить продолжительность жизни***

В 2009 году Элизабет Блэкбёрн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак получили Нобелевскую премию за исследование теломеразы: фермента, позволяющего влиять на длину теломер, и тем самым замедлить старение.

У наших клеток есть предел деления, так называемый предел Хейфлика. Открытие этого предела сильно изменило понимание клеточного старения. В клетках, вне зависимости от того, сколько они существуют, возраст определяется количеством предыдущих делений клетки. С каждым делением клетки длина теломер уменьшается. Как и многие другие клетки в нашем организме, сосудистые клетки в коронарных артериях и глиальные клетки мозга тоже делятся, и уменьшение длины теломер в них вызывает болезни сосудов, сердца и нейронов мозга.

Мышечные клетки в сердце и нейроны в мозге не стареют, но они зависимы от других клеток, которые стареют, и, когда это происходит, мы начинаем болеть. Старение происходит в клетках, которые делятся, и вызывают болезни в других клетках, даже в тех, которые не делятся и не стареют.

Клеточное старение вызывает возрастные заболевания и старение самого тела. Если ваши клетки молоды, то вы молоды. Если ваши клетки стары, то вы стары. Вы можете очистить сосуды и привести в порядок соединительную ткань во всём теле, но старение — это

продукт клеточного одряхления. Достраивая теломеры, можно задержать этот процесс. Так что если вам удастся не позволить клеткам стареть, то вы будете молоды.

Возможность омолодить человека содержится в ферменте под названием теломераза, который влияет на удлинение теломер. Удлинение теломер помогает не только замедлить старение, но и обратить его вспять.

Клетки используют ферменты, называемые ДНК-полимеразами, чтобы копировать ДНК, из которой состоит хромосома. Но эти ферментам приходится держаться за часть старой хромосомы, которая находится прямо под ними: точно так же с помощью вагона метро можно прокладывать новые рельсы в туннеле, но вот прямо под собой он рельсы проложить не может.

Поскольку ДНК-полимераза может копировать ДНК только в одном направлении, и должна всегда держаться за часть хромосомы, она не может вернуться и скопировать пропущенные участки ДНК.

Во время репликации копируется большая часть хромосомы, но не вся: маленькая часть всегда теряется. Каждый раз при копировании хромосома становится чуть короче. Как оказалось, фермент при копировании хромосомы как раз держится за теломеру. Поскольку часть теломеры, за которую держится ДНК-полимераза, невозможно скопировать, новая теломера становится чуть короче исходной. Когда вы молоды, точнее, когда ваши клетки молоды — длина теломеры составляет примерно 15 тыс. спаренных оснований. Когда клетки теряют способность делиться, длина теломеры сокращается примерно до 8 тыс. оснований. Так что уменьшение длины теломер — это и есть механизм, из-за которого появляется лимит Хейфлика.

Некоторые клетки не стареют. В их числе — одноклеточные организмы и гаметы. Значит, всё-таки существует какой-то способ вернуть назад и скопировать конец хромосомы, который в первый раз пропустили. Фермент, который помогает клетке вернуться и заново удлинить теломеру, получил название «теломераза». Он позволяет клеткам восстановить первоначальную длину теломер, чтобы эти клетки могли и дальше ремонтировать себя и продолжать размножаться. Теломеры укорачиваются с каждым делением только в клетках, не выделяющих теломеразу, то есть в большинстве соматических клеток.

Все ткани состоят из соматических клеток, за исключение половых клеток — гамет. Это сперматозоиды у мужчин и яйцеклетки у женщин.

Большинство соматических клеток не производят теломеразу, так что с каждым делением их теломеры укорачиваются. Исключение составляют стволовые клетки: они производят теломеразу, которая поддерживает длину теломер, несмотря на постоянное деление клеток.

Качество генов влияет на то, как в клетках с помощью хромосом производятся белки и другие ключевые молекулы. У молодых клеток — молодой паттерн экспрессии генов, а у старых клеток — старый паттерн. Каждое укорочение теломер замедляет скорость экспрессии генов. В результате ДНК и другие молекулы, — белки, молекулы липидных мембран и прочие строительные материалы, благодаря которым молодые клетки работают так хорошо — получают всё больше повреждений. В конце концов, клетки одновременно теряют и свои функции, и способность к делению. Они не могут ни выполнять специализированную работу, ни восстанавливать отмирающие вокруг них клетки в тканях. Поэтому, когда мы стареем, наша кожа истончается, а оболочки суставов изнашиваются.

Клетки с теломеразой могли бы поддерживать себя вечно (хотя в действительности этого не происходит), но клетки без теломеразы постепенно катятся под гору: они не могут отремонтировать повреждения, не могут восстановить молекулы и, в конце концов,

утрачивают даже способность делиться. Неважно, умирают они или просто становятся неподвижными и неэффективными — результат один: поражение тканей и болезнь.

Каждый человек начинает свою жизнь как оплодотворённая яйцеклетка, союз двух половых клеток. Яйцеклетка быстро делится, и новые зародышевые стволовые клетки превращаются в клетки всевозможных типов, из которых состоит тело. Стволовые клетки производят теломеразу, так что могут делиться сколько угодно, не старея. У новорождённых младенцев несколько триллионов клеток, и все они молодые и здоровые.

И всё же, из-за окислительного стресса деление стволовых клеток идёт неидеально, так что и стволовые клетки постепенно теряют свои теломеры. В результате, когда мы стареем, наши стволовые клетки теряют способность восстанавливать недостающие соматические клетки. Стволовые клетки столетнего человека, например, всё ещё производят новые кровяные тельца, но уже не так хорошо и не так быстро, как в молодости.

Теперь теломерная теория старения становится понятнее. Большинство наших клеток не производит теломеразу, так что их теломеры укорачиваются после каждого деления. Укороченные теломеры изменяют экспрессию генов — и клетки начинают отказывать. Симптомы старения, которые у нас наблюдаются — от морщин до повышенного риска развития рака и болезни Альцгеймера — отражают старение клеток.

В клетках всё находится в постоянном движении. В каждый момент времени молекулы в каждой нашей клетке производятся и уничтожаются, накапливаются и уходят, постоянно перерабатываются. Все эти разрушения и перестройки кажутся пустой тратой ресурсов, и, да, действительно, энергия на это затрачивается колоссальная. Но, благодаря этому большинство молекул в клетке довольно новые, и, следовательно, с большей вероятностью будут в хорошей форме. Клетка очень прилежно трудится, чтобы гарантировать, что каждая молекула работает именно так, как должна.

Во многих случаях творческое разрушение направлено, в первую очередь, на повреждённые молекулы, но не на все. Организм действительно способен распознать, что молекула повреждена, и пометить её в качестве приоритетной цели для уничтожения, но рано или поздно в переработку уходят абсолютно все молекулы. У стариков обмен веществ медленнее, и обновление происходит уже недостаточно быстро.

Скорость замены молекул определяет уровень функционирования клетки. Молодые клетки заменяют молекулы быстро, и большинство молекул функционируют идеально. Когда теломеры укорачиваются, экспрессия генов меняется, и необходимые молекулы заменяются медленнее. Если молекулы обновляются слишком медленно, то большинство ферментов — рабочих лошадей наших клеток — перестают работать. Большинство белков дефективны, из большинства липидов формируются дырявые мембраны, да и в целом всё работает плохо: так выглядит стареющая клетка.

Главная проблема стареющих клеток — не то, что повреждений становится всё больше, и не то, что клетки изнашиваются. Проблема начинается, когда скорость обновления молекул уменьшается, а повреждения постепенно накапливаются. Клетки всё ещё работают, но становятся неэффективными и чаще отказывают: то же можно сказать и о клеточных продуктах вроде внеклеточного матрикса (например, коллагена кожи) или костей, в которых развивается остеопороз. Когда клетки и их продукты работают плохо, возрастает вероятность заболеваний — до тех пор, пока не отказывает сразу весь организм.

Клетки делятся, теломеры укорачиваются, экспрессия генов меняется, ремонт и обновление клеток замедляется, ошибки медленно накапливаются, и клетки погибают.

Наблюдения за изменением длины теломер от рождения до старости ясно показывают, что укорочение теломер, или, если точнее, изменение экспрессии генов, вызванное укорочением теломер, является основной движущей силой старения организма.

Полезно будет делать различия между непосредственной и косвенной возрастной патологией. Болезнь Альцгеймера и сердечно-сосудистые заболевания — это примеры косвенной патологии, где нейроны и кардиомиоциты исполняют роль невинных наблюдателей. Непосредственное старение означает, что стареющие клетки вызывают патологию в своих собственных тканях; при косвенном старении стареющие клетки вызывают патологию в других тканях или клетках другого типа.

Итак, старость вызывается изменениями внутри клеток, которые, в свою очередь, являются результатом плохого ремонта и восстановления, что приводит к переменам в организме и росту вероятности развития некоторых типичных заболеваний.

Но точнее всего будет сказать, что укорочение теломер скорее даже не вызывает старение, а постепенно делает нас менее защищёнными от наших генетических слабостей или предрасположенности к болезням. Само по себе старение не вызывает болезней, но оно повышает вероятность того, что проявится, например, генетически унаследованный риск сердечных заболеваний, который приведёт к патологии. Старость не вызывает сердечных приступов, но делает их более вероятными. В каком-то смысле можно сравнивать укорочение теломер с плаванием по озеру, глубина которого постепенно уменьшается, так что камни и отмели оказываются всё ближе к поверхности. Чем ближе к поверхности эти отмели (или генетические риски), тем больше вероятность, что вы потерпите кораблекрушение.

Теломерная теория старения гласит, что ключ к лечению возрастных заболеваний и старения — использование теломеразы для того, чтобы удлинить теломеры и восстановить экспрессию генов до наиболее здорового состояния.

Теломераза — это фермент, помогающий клеткам восстановить первоначальную длину теломер, чтобы эти клетки могли и дальше ремонтировать себя и размножаться.

### *Почему мы стареем*

Как было сказано ранее, мы стареем, потому что каждый раз, когда клетки делятся, у нас укорачиваются теломеры. Чем короче теломеры, тем хуже работают клетки. Удлинение теломер останавливает старение не только клеток, но и человеческих тканей. Речь идёт о регенерации всех органов и систем организма.

В последние годы учёные добились невероятного прогресса в понимании процесса генетического старения. Их исследования привели нас на порог настоящего медицинского прорыва — возможности замедлить процесс старения и вылечить множество заболеваний, связанных с возрастом.

Удлинение теломер — самая эффективная точка для медицинского вмешательства в возрастные болезни и старение, обращение его вспять. Теломераза действительно отключает старение клеток.

Когда с помощью теломеразы длины теломер в старой клетке восстанавливаются до значения, характерного для молодой клетки, старая клетка становится неотличима от молодой. Впервые в истории человечества нам удалось обратить вспять старение человеческих клеток.

Восстанавливая длину теломер в человеческих клетках, не только сбрасывается их лимит Хейфлика, но изменяется паттерны экспрессии генов. Старые человеческие клетки снова начинают выглядеть и вести себя как молодые. Старение перестаёт быть неотвратимым

фактом человеческой жизни. Старение клеток теперь можно в любой момент остановить и обратить его вспять как в клетках, так и в тканях, состоящих из этих клеток.

Теломеры с возрастом укорачиваются, и из-за этого у многих генов меняются паттерны экспрессии. У одних экспрессия усиливается, у других — ослабевает, у третьих меняется реакция на другие гены или изменения окружающей среды. Если мы считаем, что заболевания вроде болезни Альцгеймера и атеросклероза вызываются специфическими генами, воздействие которых накапливается со временем, то придётся сделать вывод, что с возрастными заболеваниями просто ничего нельзя сделать. Если же мы признаем сложную реальность — что изменения экспрессии генов вызываются укорочением теломер, то вывод будет совсем другим: мы можем много чего сделать с возрастными заболеваниями.

Непосредственные возрастные заболевания — это лавина клеточной патологии, которая происходит, когда из-за старения нарушаются функции клетки. Один из примеров непосредственного старения — остеоартрит, при котором клетки, устилающие, например, коленный сустав, медленно теряют длину теломер, изменяют экспрессию генов и становятся нефункциональными; это приводит к постепенному уменьшению поверхности сустава, боли и даже инвалидности. Клетки, устилающие суставы — хондроциты — страдают от старения и, в конце концов, отказывают, вызывая артрит.

Сейчас есть все причины относиться к старению не как к неизбежному явлению, а как к набору конкретных изменений, вызывающих конкретные болезни, которые можно смягчить или даже вылечить теломеразной терапией.

### *Иммунная система*

Иммунная система защищает нас от самых разнообразных заболеваний — инфекционных, злокачественных и аутоиммунных — и затрагивает всё тело. Очень многие пожилые люди умирают от инфекции и рака, а не от болезни Альцгеймера и атеросклероза, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) или других возрастных патологий — даже если эти возрастные болезни и присутствуют. С этой точки зрения старение иммунной системы — слабое звено в цепи, и именно она является последним «общим делителем» для очень многих смертей пожилых людей.

Иммунная система вездесуща, ни на секунду не прекращает работу и практически важна для выживания.

Молодая иммунная система наивна, но энергична, а старая иммунная система знает больше, но вот работает медленнее и более неуклюже. Одряхление иммунной системы выражается не в том, что она не распознает незваного гостя — например, пневмококковую пневмонию — а в том, что она реагирует слишком медленно и невнятно, чтобы справиться с инфекцией раньше, чем она убьёт весь организм, например заражением крови.

Иммунное старение — нередкая причина болезней и смерти пожилых людей, но его редко замечают и ещё реже диагностируют. Клинические проявления, то, что мы видим и пытаемся лечить, включают в себя хронические воспаления, ревматоидный артрит, аутоиммунные болезни, повышенный риск развития пневмонии, сепсиса, целлюлита, опоясывающего лишая и, в некоторых случаях, различных форм рака.

Как и у других активно делящихся клеток организма, у иммунных клеток с возрастом укорачиваются теломеры. Как и в случае с многими другими системами организма, стареющая иммунная система на некоторые вещи реагирует слишком хорошо, что приводит к аутоиммунным заболеваниям, а на другие хуже, чем можно (раковые клетки, вирусы и т. п.). Одни клетки постоянно активируются, вызывая хроническое воспаление, а другие, в частности, натуральные киллеры и другие цитотоксические клетки, становятся намного менее эффективными.

Кроме того, постоянное укорочение теломер в стволовых клетках приводит к более медленному обновлению гемопоэтических клеток, в том числе эритроцитов, лимфоцитов и других типов клеток. В популяции лимфоцитов клетки начинают обновляться всё реже, так что всё большее их число начинает работать хуже. Если так происходит с эритроцитами, то результатом становится постепенная анемия. Как и анемия, возникающая при хронических болезнях, возрастная анемия случается не потому, что заканчиваются стволовые клетки, а потому, что эти клетки перестают размножаться с достаточной скоростью. Таким образом, в старости может развиваться возрастная апластическая анемия из-за перебоев в работе стволовых клеток костного мозга.

### **Опорно-двигательный аппарат**

Остеoarтрит — это болезнь, вызываемая отказом хондроцитов. Это единственные клетки, живущие в хрящах наших суставов. Их работа — производить и поддерживать в рабочем состоянии хрящ, плотную, похожую на желатин соединительную ткань, состоящую, в основном, из белков, которые формируют две скользящие поверхности сустава, трущиеся друг об друга при движении. Хрящ делает движение сустава мягкими и плавными, позволяя нам совершать быстрые, эффективные движения.

Как и в примере с важными белками, производимыми стареющей клеткой, белки хряща, в основном, коллаген и протеогликаны — являются важнейшими продуктами хондроцитов. Эти белки относительно стабильны, но, тем не менее, всё равно перерабатываются хондроцитами, которые разрушают текущую хрящевую матрицу и выделяют новую матрицу ей на смену. Поверхность суставов проходит постепенную, но очень важную переработку, и именно эта постепенная переработка замедляется с возрастом.

Из-за этого замедления в зрелые годы в матрице начинают накапливаться повреждения. Сама скорость повреждений постоянна — они вызываются нормальным давлением и стрессом, вызываемыми движением любого сустава, особенно тех, что поддерживают вес нашего тела, в частности, бедренного и коленного. Но хондроциты постепенно теряют способность ремонтировать эти повреждения. Когда хондроциты стареют и их теломеры укорачиваются, экспрессия генов, кодирующих их белки, замедляется, обновление белков в хряще становится всё медленнее, и хрящ начинает портиться. Он истончается и начинает рваться, а хондроциты лишаются физической защиты от сдавливания и растяжения, что приводит к быстрой их потере. Укорочение теломер также заставляет хондроциты медленнее реагировать на потребность в замене клеток и медленнее делиться. В результате хондроциты не просто начинают медленнее заменять хрящевую матрицу: хондроцитов тоже становится меньше.

Даже при оптимальных нагрузках на суставы теломеры всё равно постепенно укорачиваются, и хондроциты перестают работать. Новые клетки могут появляться только из уже существующих хондроцитов, а не из кровеносных сосудов, что ускоряет потерю теломер.

Начало и течение остеоarтрита связано с укорочением теломер, но, вместе с тем, он является и результатом действия факторов, контролирующих укорочение теломер в поражённых клетках — генетической предрасположенности, образом жизни, качества и количества принимаемой пищи, травм, инфекций и множества других факторов окружающей среды. Как обычно, теломеры не столько вызывают остеоarтроз — они, скорее, являются единственным объединяющим фактором в огромном и сложном каскаде патологий, приводящих к этому заболеванию. Именно по этой причине теломеры — более эффективная и результативная точка клинического вмешательства, чем любой другой фактор, также играющий роль в развитии болезни.

Укорочение теломер вызывает остеопороз. Остеопороз — это постепенное ослабление костей с возрастом. Кость становится более пористой, но настоящей клинической проблемой

является не пористость как таковая, а резкое ослабление костей. Кости с остеопорозом легко ломаются.

Остеопороз вызывается отсутствием каркасных белков — матрицы, которая связывает кальций и другие минеральные компоненты здоровой кости, в частности, фосфор.

В обновлении костей и, следовательно, в остеопорозе — участвуют не менее двух типов костных клеток — остеобласты, которые строят кости, и остеокласты, разрушающие их. Для построения костного мозга необходимы витамины D<sub>3</sub> и K<sub>2</sub>, но активность остеобластов зависит не от них, а от длины теломер. С укорочением теломер замедляется обновление костной матрицы и обновление молекул в клетке.

Жизненный цикл роста и разрушения кости зависят от рациона питания, физических нагрузок, болезней, курения, применения стероидов и генетической предрасположенности, но, в целом, шаблон один для всех: в детстве кости растут, у взрослых костная масса поддерживается на одном уровне, а у пожилых костная масса постепенно уменьшается (это мы и назовём остеопорозом). В целом, потеря костной массы вызвано не гормональными изменениями, а процессом старения на клеточном уровне. Костная масса начинает идти на спад — а остеокласты преобладать над остеобластами — ещё до уменьшения уровня половых гормонов (эстрогена и тестостерона), и сопровождается замедлением обновления костей в целом. У женщин после наступления менопаузы и то, и другое изменение становится намного заметнее; у мужчин костная масса и скорость обновления костей уменьшаются постепенно, учитывая более линейную природу андропазузы.

Мышцы с возрастом теряют и массу, и силу — это утверждение одновременно верно и невероятно упрощено. Старение мышц — это очень сложный процесс, в котором участвуют и мышечная ткань и внеклеточный матрикс, где важную роль играют два белка: коллаген и эластин. Как и в случае с витаминами, добавление этих белков в пищу замедляет старение.

Старение мышц приводит к ухудшению работы и других систем. Когда мышцы стареют, они используют меньше энергии; уменьшение расходов энергии приводит к образованию лишнего жира (особенно на животе), что, в свою очередь, повышает риск развития диабета 2 типа, а также гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, мышцы — это ещё и склад, в котором хранятся белки для всего организма. Когда с возрастом мышечная масса уменьшается, эти белки становятся менее доступными и не могут эффективно удовлетворять потребности иммунной системы (в ферментах и антителах), печени и других органов.

Процесс старения самих мышц тоже довольно сложен. Самый очевидный эффект — простая потеря мышечной массы из-за слишком медленной замены повреждённых волокон и уменьшения оставшихся волокон. Точно так же, как и в других системах, у молодых людей волокна заменяются так же быстро, как и погибают, а вот с возрастом скорость замены уже недостаточна. Кроме того, на замену часто начинает вырастать жир или жёсткая волокнистая ткань, а не мышцы.

Когда мы стареем, мышечная масса и сила уменьшаются, но сила уменьшается быстрее. Уменьшается не только количество мышц, но и их качество. Особенно заметно это по уменьшению синтеза белков и окислительной способности.

Синтез белков с возрастом уменьшается почти во всех клетках, хотя изменение скорости синтеза различаются для разных белков. Последствия у этого бывают самые разнообразные и часто неожиданные. Самое очевидное последствие — замедление ремонта и восстановления клеток. Менее очевидно постепенное снижение качества доступных белков, что приводит к нарушению работы клеток, а это, в свою очередь, вызывает потерю силы в мышцах.

Миозин, ключевой белок, участвующий в движении мышц, обновляется медленно, но в стареющих мышцах он начинает обновляться ещё медленнее, приводя к тому же результату: количество неработающих белков растёт, а качество мышц снижается.

Довольно большой процент пожилых людей вообще не может нарастить мышцы из-за возрастных изменений — и этот процент с возрастом лишь растёт. Это обусловлено интересным свойством мышц: они вырастают из особого подмножества стволовых клеток — миоцитов. Когда-то общепринятым было мнение, что мышечные клетки, как и нервные, после рождения не делятся. Затем было обнаружено, что есть и исключения: в некоторых случаях мышечные клетки и нейроны делятся и у взрослых.

Миоциты первоначально появляются из миобластов (мышечных стволовых клеток) или миосателлитов (мышечных стволовых клеток, встречающихся в мышечной ткани взрослых), и по мере того, как эти клетки делятся, их теломеры укорачиваются. Удлинение теломер способствует оздоровлению мышц.

### *Старение кожи*

Есть распространённое (и не совсем верное) мнение, что старение кожи — это чисто косметическое явление. У этого мнения два источника. Во-первых, мы видим, как родственники и знакомые умирают от инфарктов, инсультов, рака или болезни Альцгеймера, но вот о смерти от старой кожи ничего не знаем. Во-вторых, нас бомбардируют рекламой разнообразных кремов, лосьонов и видов терапии, которые якобы сотрут морщины, сделают кожу снова молодой или борются и с видимыми, и с будущими симптомами старения.

Люди иногда умирают от старой кожи. Очень сильно постаревшая кожа уже не является надёжным барьером для инфекций, так что пациенты умирают от инфекционных поражений кожи, от болезней, проникающих через кожный барьер. Кожа не только становится менее надёжным физическим барьером, она ещё и лишается поддержки — кровоснабжения и иммунного ответа.

Старая кожа не является ни физическим барьером, ни тепловым изолятором, так что организму приходится тратить всё больше энергии, чтобы поддерживать температуру. Способность кожи залечивать травмы и реагировать с помощью иммунитета уменьшается. Эти и другие перемены в стареющей коже приводят к резкому росту нагрузки на организм.

Кожа состоит из двух фундаментальных типов клеток: фиброцитов и кератиноцитов. В нормальной коже встречаются и десятки других типов клеток, в том числе те, из которых состоят специализированные структуры вроде волосяных корешков. Все эти клетки тоже стареют — например, так появляется седина.

Из кератиноцитов состоит внешний слой кожи — эпидермис; они постоянно делятся, восполняют потери и отшелушиваются во время нашей повседневной жизни. Таким образом, их теломеры постоянно укорачиваются, и из-за этого с возрастом эпидермис меняется.

Внутренний слой — дерма — более сложен. Он состоит как из фиксированных клеток, например, фибропластов, так и из блуждающих — макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, плазменных клеток, эозинофилов и тучных клеток, обычно исполняющих иммунные функции.

Фиброцит — это ключевая фиксированная клетка во внутреннем слое кожи. Эти клетки делятся, формируя фибропласты и жирные клетки. Фибропласты создают и поддерживают внеклеточный матрикс из коллагеновых и эластиновых волокон, связывающих весь слой воедино. Жировые клетки — адипоциты — чаще встречаются в молодой коже; они защищают тело, служа одновременно физической подушкой и термоизолятором. И фибропласты, и адипоциты вырастают в результате деления фиброцитов. Когда они погибают, фиброциты



делятся и заменяют их новыми клетками. Постепенно они теряют длину теломер, и в каждой ткани начинаются возрастные изменения.

Когда мы стареем, клетки кожи в дерме и эпидермисе меняют свои паттерны экспрессии генов: медленно делятся, теряют численность и способность выполнять отведённые роли. Фибропласты, например, медленнее заменяют внеклеточный матрикс из коллагеновых и эластиновых волокон и всё чаще производят дефективные волокна. В результате старения кожа теряет и прочность (коллаген) и эластичность (эластин). Адипоцитов становится меньше, так что мы теряем кожный жир, а кератиноциты делятся медленнее и уже не полностью компенсируют гибель клеток — из-за чего клеточная популяция эпидермиса не сохраняется.

Эти возрастные изменения очевидны и визуально, и на ощупь. Старая кожа медленнее заживает, потому что клетки делятся уже не так быстро. Она легко рвется, потому что коллагеновые волокна уже не так прочны, как в молодой коже. Когда мы оттягиваем кожу, эластиновые волокна уже не могут быстро подтянуть её обратно (или не могут подтянуть вообще), и она начинает висеть мешком. После потери жировых клеток в дерме, кожа, лишившись смягчающей подушки, чаще травмируется, даже от малейших ударов и царапин, и на ней чаще возникают гематомы. Из-за потери жира тело быстрее теряет тепло, так что мы легко мёрзнем, а это подвергает стрессу наш обмен веществ: теперь ему требуется постоянно поддерживать нормальную температуру тела.

Впрочем, одно из самых распространённых изменений происходит не в эпидермисе и не в дерме, а на границе между двумя слоями. В молодой коже дермо-эпидермальные соединения являются интердигитационными: два слоя соединены как переплетённые пальцы, и благодаря этой сильной механической связи эпидермис практически невозможно оторвать от дермы. Молодая кожа прочна. В стареющей коже интердигитация постепенно теряется и соединение становится уже не переплетёнными, а практически плоским, а в местах, где слои вообще не соприкасаются, возникает кармашки с жидкостью (микробуллы). В результате у пожилых людей кожа отшелушивается даже при самом лёгком трении.

Стареющая кожа становится тонкой, слабей и накапливает всё больше повреждений, особенно там, где постоянно освещается солнцем.

Мы видим морщины и возрастные пигментные пятна: кожа теряет контроль над пигментными клетками, на ней появляются темные участки с неровными краями. Причина морщин и сухости кожи — не потеря влажности, а потеря кожных клеток и повреждение внеклеточного матрикса. Когда клетки кожи перестают восстанавливать повреждения, в областях частых микротравм, где мышцы постоянно натягивают кожу (например, на лице) становятся заметны постоянные изменения, видимые нам как морщины. Такой же эффект, но менее заметный, наблюдается и на всей остальной коже, например, на тыльной стороне ладони и предплечье: когда кожа теряет эластичность и популяцию клеток, на ней возникает множество маленьких параллельных морщинок.

Удлинение теломер в клетках кожи также способствует её омоложению.

### *Старение лёгких*

Чем старше мы становимся, тем труднее нам становится дышать. Старость сначала сказывается на объёме остаточного воздуха в лёгких и только потом уже начинает влиять на дыхание в обычной жизни.

Возрастные структурные изменения в лёгких практически полностью определяется постепенной потерей альвеолярной поверхности, хотя изменения происходят и между альвеолами. Альвеолы — маленькие мешочки, благодаря которым в организме происходит газообмен с кровью — с возрастом теряют в численности.

Представьте себе два маленьких мыльных пузыря, которые срастаются в один пузырь, чуть побольше. Примерно то же самое происходит и со многими нашими альвеолами; в результате уменьшается площадь газообмена, и лёгкие начинают работать намного менее эффективно. По большей части эта проблема обусловлена потерей самих альвеол, но лёгочная ткань тоже теряет эластичность, поддержку и мышечные функции. Так что мелкие дыхательные пути сужаются. Из-за этих двух проблем мелкие дыхательные пути вообще закрываются, ещё уменьшая доступную альвеолярную поверхность. Общий результат всех этих факторов состоит в том, что, несмотря на то, что объём лёгких с возрастом практически не меняется, площадь поверхности и сложность альвеол внутри лёгких уменьшается, так что газообмен становится поддерживать всё сложнее и сложнее. Уровень двуокиси углерода в крови может медленно расти, а уровень кислорода — медленно уменьшаться.

Возникающие в результате симптомы — особенно субъективная нехватка дыхания — это, пожалуй, самая пугающая из всех возрастных проблем. Дыхание по системе йогов (так называемая хатха-йога) позволяет насытить кровь кислородом, но затруднённое дыхание, как утопление и удушье, заставляет нас вспомнить самые глубоко засевшие страхи, и с возрастом они возвращаются всё чаще и чаще.

Когда мы стареем, у нас в лёгких не просто становится меньше клеток: в оставшихся клетках теломеры становятся короче. Это верно и для всех клеток, из которых состоят сами альвеолы, и для других типов лёгочных клеток — интерстициальных, иммунных (например, макрофагов), клеток, из которых состоят стенки капилляров. Все эти эффекты ускоряются курением, тяжёлыми и повторяющимися пневмониями и другими травмами лёгких.

Самая часто диагностируемая возрастная лёгочная болезнь, обычно называемая ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь лёгких), часто пересекается с эмфиземой, лёгочным фиброзом, интерстициальной пневмонией и т.д. Эти пересечения объясняются тем, что возрастные изменения лёгких — это целый спектр заболеваний: меняются как сами альвеолы (при ХОБЛ), так и ткань между альвеолами (интерстициальные болезни лёгких). Все подобные изменения так или иначе приводят к снижению функциональности лёгких, но они могут по-разному проявляться, давать разные симптомы при диагностике и немного по-разному протекать. Почти во всех случаях у этого разрозненного набора болезней есть один общий признак: они связаны с возрастом и усугубляются любыми травмами лёгких, такими, как курение, загрязнение окружающей среды, инфекции и т. д. И, что важнее всего, вне зависимости от конкретной болезни результат для пациента одинаков: ухудшение работы лёгких, одышка и неспособность вести нормальную повседневную жизнь.

Возрастные лёгочные болезни имеют одну и ту же клеточную патологию: повреждения, потеря клеток, укорочение теломер, изменение паттернов экспрессии генов, изменение функциональности клеток, нарушение функции тканей и, в конце концов, болезнь. Лёгочные травмы — курение, воздействие вредных веществ, инфекции и т. д. — лишь ускоряют изменения в клетках лёгких. Эти травмы повреждают клетки в лёгких, заставляя другие клетки делиться, чтобы заменить их, что, в свою очередь, ускоряет укорочение теломер.

### **Старение желудочно-кишечного тракта**

Во рту возрастные изменения в основном касаются зубов — в том числе всё более частые периодонтиты и гингивиты. Определённую роль играет и старение иммунной системы — особенно при периодонтите, который вызывается хроническими инфекциями. Данные показывают, что и периодонтит, и иммунное старение связаны с укорочением теломер.

Возрастные изменения в печени и кишечнике часто трудно отличить от болезней, никак не связанных со старением, потому что многие из них начинаются или ухудшаются, когда мы стареем, в том числе рефлюксная болезнь и различные кишечные заболевания — болезнь Крона, регионарный энтерит, синдром раздражённого кишечника и т.д. Во многих случаях

эти болезни вызываются (или усугубляются) старением клеток в желудочно-кишечном тракте или иммунной системе.

В кишечнике происходят и настоящие возрастные изменения. Большинство этих изменений связано с функционированием стенок кишечника, а не вышеупомянутыми болезнями. В стареющем кишечнике — даже в отсутствии конкретной болезни, — возникают, например, заметные проблемы с абсорбцией, иммунными функциями и подвижностью.

Старый кишечник не так эффективно усваивает питательные вещества и хуже производит различные ферменты и подферменты, необходимые для более эффективной абсорбции, в частности, железа, кальция, цинка и витаминов В и D. Стенки кишечника теряют мышечную силу, из-за чего перистальтика — волнообразные сокращения, с помощью которых еда движется по кишечнику — становится менее эффективной, что повышает риск запора. Кроме того, стенки кишечника утрачивают эластичность, и перистальтические волны заставляют их вспучиваться, образуя маленькие кармашки, торчащие сквозь стенки. Эти дивертикулы воспаляются (дивертикулёз), или в них развивается инфекция (дивертикулит), что приводит к значительному повышению смертности у престарелых пациентов. Почти у половины людей старше 60 лет уже есть дивертикулёз, который часто сопровождается ухудшением состояния.

В целом, клетки желудочно-кишечного тракта — особенно те, что отвечают за абсорбцию и производство коферментов, мышечные и иммунные — делятся и демонстрируют признаки укорочения теломер.

### *Старение мочеполовой системы*

Почки, мочевой пузырь и связанные с ним структуры заметно меняются с возрастом. Некоторые из этих изменений важнее всего для вас лично, например, функция ваших почек, а другие отражаются и на тех, кто с вами живёт, например, когда вам по нескольку раз за ночь приходится будить человека, спящего с вами в одной постели, чтобы сбежать в туалет.

Работа почек заключается в поддержании водно-электролитного обмена в крови: они возвращают в кровообращение то, что вам нужно, и удаляют то, что не нужно. И та и другая функции с возрастом становятся менее эффективными. Когда клетки делятся и заменяются, теломеры в почечных клетках становятся всё короче и короче. Этим старым клеткам, во-первых, меньше, во-вторых, они менее эффективны. Потеря почечных клеток приводит к потере нефронов, фильтрующих аппаратов, которые и выполняют всю работу почек. Из-за старения артерий и неэффективной фильтрации повышается давление. Наконец, уровень минералов в крови, который почки тщательно поддерживают в определённых пределах, тоже идёт вразнос. Даже когда эти уровни нормальные, они всё же менее стабильны, и перепады случаются намного чаще, чем у молодых людей.

Мочевой пузырь не только сам теряет клетки и клеточную функциональность: клетки стенки мочевого пузыря теряют способность производить и поддерживать белки коллаген и эластин. В результате мочевой пузырь становится менее эластичным и менее растяжимым и может удерживать меньшие объемы мочи, чем в молодости. Мышцы становятся слабее и уже не могут быстро и полностью освободить мочевой пузырь. В результате нам всё реже удаётся проспать целую ночь без похода в туалет. Из-за всех этих изменений, сопровождающихся ещё и старением иммунной системы, постепенно растёт вероятность развития инфекций мочевых путей и недержания мочи.

Изменения в стареющей мочеполовой системе заметно влияют на способность заниматься сексом, причём у обоих полов. Алгоритм всё тот же: клетки, отвечающие за реакцию сосудов, которая необходима для эрекции, теряют функциональность, когда делятся, теряют теломеры, и у них меняется эпигенетические паттерны. У женщин самые заметные изменения в слизистой оболочке влагалища происходят вместе с менопаузой, но

даже там клетки тоже делятся и теряют длину теломер. В результате слизистая оболочка влагалища становится тоньше, мышцы — менее сильными и эластичными, и даже смазка выделяется не так обильно.

### *Старение органов чувств*

Изменений в органах чувств происходит великое множество — в осязании, зрении, слухе, обонянии, вкусе. Изменения в осязании нередко останутся незамеченными — возможно, потому, что они происходят очень постепенно и играют не такую большую роль в повседневной жизни и общении. Ухудшение обоняния и вкуса тоже постепенно, но более заметно. Впрочем, хуже всего — потеря остроты слуха и зрения. Зрение и слух жизненно важно и для работы, и для игры, и для общения. Ухудшение зрения и слуха с возрастом мы ощущаем очень остро.

Мы отмечаем потерю эффективности всех органов и чувств, но эти потери чаще связаны не с чувствительностью внутри рецептора, а со способностью отличать один рецептор от другого. Например, в случае с осязанием каждый отдельный рецептор может сохранять прежнюю чувствительность, а вот количество рецепторов уменьшается.

Это принцип практически универсален, и его часто неправильно понимают. Например, слуха можно лишиться двумя разными способами. Из-за потери чувствительности рецепторов мы теряем возможность слышать тихие звуки. А если мы лишимся способности отличать разные рецепторы друг от друга, то, слыша речь, не сможем разобрать слова.

#### *Осязание*

С возрастом мы теряем рецепторы. Эти изменения объясняются клеточным старением. Периферические нервы делятся редко, так что клеточное старение в них маловероятно, а вот клетки, из которых состоят миелиновые оболочки периферических нервов, которые обеспечивают быструю передачу сигналов, стареют, как и клетки самих периферических рецепторов. Периферические рецепторы, определяющие лёгкое прикосновение, температуру или давление, постепенно заменяются и обновляются, и, таким образом, подвержены клеточному старению из-за укорочения теломер.

#### *Обоняние и вкус*

С возрастом мы постепенно теряем возможность различать запахи и вкусы, и, как и в случае с периферическим обонянием, это побочный эффект старения клеток-рецепторов — обонятельных рецепторов в носу и вкусовых сосочков во рту. Мы практически не теряем способности реагировать на резкие стимулы — горький вкус и неприятные запахи, — но вот чувствовать тонкие различия вкуса или запаха уже не можем, что особенно заметно при приёме пищи. Еда становится менее заманчивой и менее приятной.

Потеря эффективности всех органов и чувств чаще связана не с чувствительностью внутри рецептора, а с возникающей неспособностью отличить один рецептор от другого.

#### *Слух*

Когда мы стареем, начинаем слышать хуже. Старческая глухота встречается практически у всех, хотя, конечно, по тяжести она может различаться. Самое распространённое возрастное ухудшение слуха связано со способностью слышать не очень тихие, а высокочастотные звуки в чужой речи, слышать щебет птиц или звонок телефона в соседней комнате.

Потеря слуховых рецепторов напрямую вызвана старением клеток, и единственным методом вмешательства является удлинение теломер оставшихся клеток.

## Зрение

Большинство из нас считают зрение самым жизненно важным чувством. Зрение с возрастом меняется по-разному, хотя полная слепота очень редка. После 40 лет практически все начинают испытывать трудности при фокусировании зрения на близких предметах. Нам становится трудно читать, вдевать нитку в иголку или насаживать крючок на леску.

Обычно считается, что возрастное изменение зрения связано с разрушением хрусталика, но, возможно, оно вызывается изменениями в цилиарных мышцах, контролирующих форму хрусталика, а также в форме глазного яблока и связанных с ним структур (астигматизм). Сам хрусталик состоит из прозрачных клеток, которые преломляют свет, создавая изображение на сетчатке, он может фокусироваться либо на близких, либо на далёких предметах. У клеток хрусталика нет ни кровоснабжения, ни митохондрий, но они остаются метаболически активными. Эти клетки производят основной прозрачный белок, кристаллин.

Пресбиопия вызывается постепенным накоплением лишних клеток на внешних слоях хрусталика, что делает его менее эластичным и меняет его форму. После 20 лет хрусталик становится круглее, из-за чего цилиарным мышцам приходится прилагать больше усилий, чтобы сфокусировать взгляд. Эпигенетические изменения вследствие укорочения теломер влияют на обновление белков хрусталика и формы самого хрусталика. Точно также клетки цилиарных мышц стареют из-за укорочения теломер, ослабляя их, и мышцы уже не могут так же эффективно фокусировать хрусталик.

Менее очевидное возрастное изменение зрения — постепенная потеря контрастной чувствительности, которая происходит, когда сетчатка не различает мелкие детали. Это может вызываться разными факторами, и одна из главных причин — потеря ганглионарных клеток сетчатки. Ганглионарные клетки отвечают за первоначальную обработку визуальной информации в сетчатке, до отправления её в мозг. Ганглионарные клетки настроены на разные частоты, так что с уменьшением численности этих клеток мы в определённой степени теряем способность различать мелкие детали.

Пресбиопия — это самое распространённое возрастное изменение зрения, но не его больше всего боятся. Резкая потеря реального зрения, а не просто его остроты, может стать результатом разнообразных заболеваний, в том числе макулодистрофии, глаукомы, катаракты, диабетического поражения глаз и т. д.

Возрастная макулодистрофия — одна из главных причин слепоты, особенно у пожилых. Она печально знаменита тем, что атакует «центр визуального внимания», центральную ямку сетчатки, так что у людей просто не получается разглядеть то, на чем они пытаются сфокусировать зрение, даже если их периферийное зрение сохранилось в более-менее нормальном состоянии. Из-за этого они не могут читать, видеть лица родных и вообще делать что-либо, что связано с визуальными деталями. Люди с макулодистрофией могут видеть периферийные предметы, и это помогает им передвигаться и выполнять многие повседневные действия, но заболевание постепенно прогрессирует. У пожилых людей риск высок и постоянно возрастает. Макулодистрофия наблюдается примерно у каждого десятого пожилого человека в возрасте 65-75 лет (это первое десятилетие после ухода на пенсию), а в следующее десятилетие — уже у каждого третьего. Макулодистрофия начинается с осаднения жёлтого пигмента (формирование друз) в жёлтом пятне. Он производится и модулируется клетками, и эти функции при старении клеток нарушаются.

Катаракта — это заболевание хрусталика, которое развивается с возрастом, и является причиной примерно половины всех случаев слепоты в мире. Одной из основных причин катаракты считается просто старение, но также обнаружены её связи с диабетом, травмами, воздействием ионизирующего излучения (особенно белого и синего света от ртутных ламп), болезнями кожи, курением и некоторыми лекарствами. Когда катаракта прогрессирует, хрусталик становится всё менее прозрачным, и в конце концов зрение полностью теряется.

Катаракта связана с увеличением содержания воды в белках хрусталика. Сами белки денатурируются и с возрастом начинают деградировать. Белки хрусталика постепенно обновляются, даже у взрослых, так что и это заболевание — результат изменения паттерна экспрессии генов. Хрусталик — даже взрослого человека — обычно сохраняет способность к замене кристаллиновых белков. Когда хрусталик лишается этой способности, возникает катаракта.

Глаукому иногда называют «безмолвным вором зрения». После катаракты глаукома — вторая в мире по частоте причина слепоты. Глаукому обычно вызывает повышенное давление в передней камере глаза — пространстве между роговицей и хрусталиком. Оно отталкивает хрусталик назад и повышает давление внутри глазного яблока, а это постепенно приводит к ухудшению кровоснабжения глаза. Результатом становится гибель клеток сетчатки, визуальных рецепторов и зрительного нерва, что, в конце концов, вызывает слепоту. Причина проблемы лежит в ресорбции жидкости — водянистой влаги — из передней камеры. Жидкость продолжает производиться, и если её ресорбция недостаточна — в глазах поднимается давление и развивается глаукома. Клеточные механизмы осложнений глаукомы тесно связаны с клеточным старением и укорочением теломер.

### *Сердечно-сосудистые заболевания*

Термин «сердечно-сосудистые заболевания» очень распространён, но упоминая его, мы обычно говорим о проблеме внутри кровеносных сосудов (почти всегда — артерий), которая затем вызывает вторичную проблему в сердце, мозге или других органах. Сначала развивается болезнь сосудов, а потом отказывают органы. Точнее было бы говорить просто «сосудистые заболевания», но, поскольку в больницу мы попадаем из-за отказа конкретных органов, то термин расширяется до «сердечно-сосудистых». Этот термин, правда, всё равно не включает в себя мозг и другие части тела, зависимые от здоровых артерий. Человек умирает из-за стареющих сосудов, но именно в сердце, мозге, почках или даже конечностях возникают трагические проблемы, когда артериальное старение прогрессирует и в конце концов приводит к смертельному исходу.

Общий термин, обозначающий старение и затвердевание артерий, это артериосклероз, но, поскольку в старении сосудов часто играют заметную роль холестериновые бляшки, можно ограничиться и термином атеросклероз. В любом случае, вне зависимости от наличия бляшек, стенки артерий меняются с возрастом, обычно становясь менее эластичными и гибкими, потому что клетки не успевают восстанавливать клеточные белки — особенно коллаген и эластин — которые обеспечивают здоровое функционирование сосудов.

В результате стенки артерий становятся твёрдыми и теряют способность растягиваться, реагируя на изменение артериального давления. В стареющих артериях часто образуются аневризмы, которые могут прорваться или протечь, артериальное давление растёт и хуже адаптируется к изменению позы или физиологических потребностей. Несмотря на то, что артериальное давление растёт, приток крови к органам, снабжаемым кровеносной системой, уменьшается, из-за чего, например, мозг страдает одновременно от высокого давления и недостаточного снабжения кислородом. Повышенное давление и потеря эластичности приводят к повышенному риску разрыва артерии. Некоторые разрывы крупные и приводят к очевидной слабости, потери речи или даже быстрой смерти; но некоторые из них — маленькие и кумулятивные и приводят к постепенной потере мозговых функций в течение десятилетий; часто это называют сосудистой деменцией. Похожие процессы происходят и в других органах, из-за чего повреждения накапливаются во всем организме.

Когда на стенках артерий формируются холестериновые бляшки, возникает ещё несколько очевидных рисков. Со временем постепенное перекрытие артерии приведёт к ишемии и отказу органа (часто — сердца), если только кровеносная система не найдёт другой путь для кровоснабжения (это называется неоваскуляризация). Бляшка может оторваться от стенки и отправиться в свободное плавание по артериям, перекрывая их, и когда она (в виде

тромба) блокирует кровоснабжение жизненно важных сердечных мышц, результатом становится внезапный сердечный приступ, часто приводящий к немедленной смерти. Если тромб появляется в сонной артерии и направляется к мозгу, то кровоснабжения внезапно лишаются большие участки мозга. Результатом становится ишемический инсульт, сопровождающийся потерей функций мозга, часто — параличом половины тела или афазией (потерей речи). Тромбы могут вызвать смерть тканей практически в любом жизненно важном органе: почках, кишечнике, даже руках и ногах.

Большинству людей — и большинству врачей — кажется, что они понимают причины развития атеросклероза. В конце концов, у него есть заметная связь с «большой четвёркой» факторов риска — курением, гипертонией, высоким уровнем холестерина и диабетом. Но есть и несколько очень интересных и поучительных исключений из этой связи. Некоторые люди могут быть подвержены всем этим факторам риска сразу, но у них при этом нет ни атеросклероза, ни сердечных приступов. С другой стороны, у некоторых людей нет вообще ни одного из этих факторов риска, но, тем не менее, они умирают от тяжёлого атеросклероза или связанных с ним болезней. Только у половины пациентов с сердечными приступами есть все четыре фактора риска.

Чтобы увидеть взаимосвязь между факторами риска и болезнью, например, между холестерином в крови и атеросклерозом, нужно понять, как стареют клетки стенок артерий. Когда мы молоды, факторы риска находятся далеко. В случае с курением, например, повреждения накапливаются десятками лет, но, вместе с тем верно и то, что молодые клетки лучше справляются с ущербом, наносимым курением. Когда мы стареем, наши теломеры укорачиваются, клетки становятся менее функциональными и менее способными к ремонту. В 20 лет наши клетки могут отремонтировать большую часть повреждений, вызванных факторами риска, но по достижении среднего возраста мы уже не успеваем отремонтировать повреждения, вызванные курением, гипертонией, высоким холестерином или диабетом. Поскольку клетки уже не работают нормально и не заменяются достаточно быстро, стенки артерий становятся жёстче и легче разрываются, холестерин начинает накапливаться в бляшках, к нему добавляется кальций — и бляшка превращается в тромб.

Даже если взять многочисленные известные нам факторы риска — питание с большим количеством транс-жиров и рафинированного масла, ожирение, недостаток физических нагрузок, повышенный уровень гомоцистеина, уровень различных фракций холестерина, стресс, бактериальные или вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирус, вирус Коксаки) и воспалительные биомаркеры в целом, то мы обнаружим, что одних только факторов риска недостаточно, чтобы объяснить старение артерий. Все эти факторы риска, безусловно, важны, но, в молодости они часто скрыты, благодаря длинным теломерам в клетках.

Когда мы молоды, клетки наших артерий успевают отремонтировать повреждения, нанесённые известными факторами риска. Однако, когда клетки стареют из-за укорочения теломер, они уже не успевают достаточно быстро всё отремонтировать и заменять умершие клетки.

Подобно камням в озере, где падает уровень воды, повреждения клеток выходят ближе «к поверхности», и вероятность «сесть на мель» — то есть получить инфаркт или инсульт — увеличивается. При коротких теломерах в кровеносных сосудах накапливается холестерин, даже, когда уровень его в крови нормален, а потом быстро развивается атеросклероз.

Противоположное явление, вполне возможно, происходит у людей, которые подвержены одному или нескольким факторам риска, но атеросклероз у них не развивается. У них — длинные теломеры.

В артериальных стенках клетки располагаются в несколько слоёв, хотя в небольших периферических артериях слои становятся всё проще и короче, а стенки капилляров и вовсе состоят из одного слоя клеток. Внутренний слой клеток — эндотелий — повреждается со

временем больше всего из-за прямого воздействия токсинов и других материалов, а также напряжения на разрыв. Берега реки подвергаются больше всего эрозии там, где течение сильнее всего; точно так же и напряжение на разрыв в стенках артерии выше всего там, где артерии поворачивают или разделяются. В результате именно там клетки чаще всего гибнут и восстанавливаются. Результат предсказуем: эндотелиальные клетки теряют длину теломер и с возрастом начинают функционировать всё хуже и хуже. Быстрое старение клеток из-за токсинов и разрывной нагрузки наиболее выражено у людей с гипертонией или диабетом, а также у курильщиков (сигаретная бумага пропитана селитрой, чтобы сигареты тлели). В группу риска попадают также спортсмены, включая боксёров и каратистов, которые просто разваливаются к 40 годам. Во всех случаях наблюдается строгая связь между укорочением теломер и наступлением артериальной болезни: всякий раз, когда мы видим атеросклероз, мы видим и укороченные теломеры в эндотелиальных клетках.

Когда эндотелиальные клетки начинают отказывать, они уже не могут поддерживать внешние слои, в частности, эластичные и другие волокна. Кроме того, они слегка «отходят» от внешних слоёв, открывая к ним доступ токсинам, вирусам и бактериям. Затем начинаются первые заметные изменения: моноциты и тромбоциты из крови прикрепляются к эндотелию, даже ещё до изменений во внешних слоях. Чем хуже функционирует эндотелий, тем сильнее прогрессирует воспаление в субэндотелиальных слоях: в стенки артерий начинают попадать макрофаги и другие клетки иммунной системы. Затем происходит рубцевание, и на рубцовой ткани начинает накапливаться холестерин. Стенка артерии разбухает и постепенно блокирует артерию полностью; кроме того, возникает риск, что рубец разорвётся, и тромб унесёт по течению артерии (как в конце концов и произойдёт).

Изменение динамики клеток, начинающееся со старения эндотелиальных клеток, объясняет большинство событий, происходящих при атеросклерозе, но нельзя недооценивать и эффект, производимый на волокнистые слои, лежащие между эндотелием и гладкими мышцами, а также на внешний слой — адвентициальные волокна. Стареющие клетки уже не могут с прежним качеством обновлять коллагеновые и эластиновые волокна в артериях, обеспечивающие гибкость и прочность артериальных стенок. У молодых людей большие кровеносные сосуды, например, аорта, эластичны, так что они растягиваются, когда сердце сокращается (систола), и принимают прежние размеры, когда сердце наполняется (диастола). Когда артерии стареют, клетки эндотелия перестают обновлять эластиновые волокна, так что артериальное давление начинает наносить большой вред, а эндотелиальные клетки — быстрее гибнуть.

Стареющие клетки эндотелия меняются настолько сильно, что это не может не беспокоить. Они теряют митохондрии и демонстрируют общую деградацию.

Эндотелиальная ткань становится тонкой, неоднородной, а иногда и вовсе отсутствует. Она больше не исполняет роль барьера, не регулирует артериальное давление и слабее реагирует на вазодилататоры (с помощью этих веществ организм контролирует давление). Давление не только становится более серьёзной проблемой: из-за него ещё и нарушается кровоснабжение мозга, который получает всё меньше кислорода.

Патологический каскад запускается не в промежуточных слоях, несмотря на то, что изменения в них более заметны. Патология в субэндотелиальных слоях — жировые полоски, кальцификация, накопление холестерина, воспаление, рост гладких мышц, пенные клетки — вторична, как по времени, так и по причинности, к возрастным изменениям в клетках.

Этот каскад, идущий от эндотелия к субэндотелиальным слоям, также объясняет, почему ни один фактор риска не является единственным. Любой процесс, который может ускорить старение эндотелиальных клеток, вызывает болезнь, но до тех пор, пока теломеры в клетках эндотелия не станут достаточно короткими, ни один фактор риска не вызывает болезнь.



## *Болезнь сонной артерии*

По большей части болезнь сонной артерии — просто один из подвидов артериальной болезни. Единственная разница — её расположение: осложнения связаны с мозгом. Самое частое — острое нарушение мозгового кровоснабжения (ОНМК), которое обычно называют инсультом.

Инсульты случаются, когда прерывается кровоснабжение мозга — либо из-за перекрытия тромбом, либо из-за артериального кровотечения.

Артериальная патология, вызывающая инсульт, точно такая же, как и при сердечных приступах. В обоих случаях заметны характерные изменения стенок артерий; в обоих случаях они вызваны возрастными изменениями клеток эндотелия, которые приводят к накоплению повреждений от известных факторов риска и неспособности клеток артериальной стенки достаточно быстро восстанавливать эти повреждения.

## *Гипертония*

Артериальное давление постепенно растёт с возрастом. Отчасти этот рост вызывается изменениями в стенках артерий. Но ещё он связан и со старением других систем тела: почек (играющих важную роль в регулировании давления), эндокринной системы, сердца, мозга и т.д. Результаты измерений артериального давления обычно состоят из двух компонентов: систолического и диастолического давления.

Систолическое давление, давление в высшей точке цикла, когда сердце сокращается, менее стабильно в своей реакции на стресс, беспокойство, позу, в которой находится тело, и другие факторы. Диастолическое давление, давление в нижней точке цикла, когда сердце наполняется кровью, более стабильно и менее подвержено влиянию преходящих факторов.

Гипертония не только повышает нагрузку на сердце, но и увеличивает повреждение артерий и почек, а также риск аневризмы и разрыва артерии — в том числе геморрагического инсульта. Основные причины возрастной гипертонии пока остаются неизвестными, но всё больше данных говорит о том, что ключевые её факторы — повышенный периферийный тонус из-за сужения маленьких артерий и уменьшения капиллярной сетки — являются результатом дисфункции эндотелиальных клеток, точно так же, как и артериальные болезни в целом. Старение клеток эндотелия в больших артериях приводит к тому, что в оставшейся части артериальной стенки накапливаются повреждения (атеросклероз). Из-за этого артерии сужаются и становятся менее пластичными. А самые маленькие сосуды, капилляры — и вовсе погибают.

Хуже того, в некоторых случаях реакция организма лишь усугубляет проблему. Почки, например, регулируют системное артериальное давление. Это часть их работы. Когда гипертония прогрессирует, перфузия в почечных клетках уменьшается, так что в попытке увеличить перфузию почки ещё повышают давление. В долгосрочной перспективе это лишь повышает скорость старения эндотелиальных клеток, устилающих артерии и капилляры. Небольшие артерии сужаются, капилляры гибнут, и артериальное давление ещё больше повышается. Это замкнутый круг, который в конечном итоге приводит к почечной недостаточности, сердечным приступам, инсультам и другим клиническим трагедиям.

Сердечная недостаточность — это набор из нескольких болезней с различными причинами. В большинстве случаев исход обусловлен самим по себе старением. Причиной сердечной недостаточности называют плохо работающее сердце. Саму болезнь часто разделяют на недостаточность левого и правого желудочка, хотя такая классификация слишком упрощённая. Левый желудочек сердца получает кровь от лёгких и перекачивает её в остальное тело; правый желудочек получает кровь из тела и перекачивает её в лёгкие. В обоих случаях одним из основных триггеров сердечной недостаточности является инфаркт

миокарда, после которого повреждённый участок сердечной мышцы теряет способность эффективно перекачивать кровь. Большинство всех случаев сердечной недостаточности — в том числе, вызванные инфарктом миокарда и гипертонией — могут быть объяснимы клеточным старением.

Многие неврологические заболевания связаны с возрастом. Самое известное из них — болезнь Альцгеймера, хотя болезнь Паркинсона не уступает ей ни по известности, ни по репутации. Существует множество других возрастных заболеваний и состояний — потеря моторной координации, плохое функционирование рефлексов, возрастные нарушения сна и т.д. Все эти заболевания и состояния довольно давно получили отдельные определения, и считалось, что и патология у них тоже разная, но сейчас многие постепенно приходят к мнению, что это спектр заболеваний, объединённых одной причиной. Болезнь Паркинсона проявляется в основном в чёрной субстанции мозга, а болезнь Альцгеймера атакует много разных областей, но особенно часто — кору мозга и некоторые подкорковые структуры. Тем не менее, причина у всех этих неврологических заболеваний одна и та же, вне зависимости от того, какую именно часть мозга они поражают.

### *Болезнь Альцгеймера*

Болезнь Альцгеймера, словно разбойник в ночи, крадёт наши души, оставляя лишь пустую телесную оболочку. Болезнь Альцгеймера ограничивает то, что мы способны понимать. Она отбирает у нас внутреннее «Я», разум, интеллект, личную жизнь. Она лишает нас способности быть теми, кто мы есть.

Многие люди, которые кое-что знают о теломерах, но ничего о человеческих патологиях, говорили, что клеточное старение не может вызвать болезнь Альцгеймера. Они утверждали, что раз нейроны (обычно) не делятся, то их теломеры не могут укорачиваться с возрастом, так что клеточное старение никак не может быть связано с болезнью Альцгеймера. Но, как и в случае с болезнями сердца, этот аргумент совершенно не важен. Нейроны, возможно, не стареют непосредственно, но они страдают из-за ярко выраженного старения клеток, обеспечивающих их выживание. Страдают клетки микроглии в мозге, так что нейроны теряют поддержку. Результатом становится болезнь Альцгеймера.

Как и в случае с атеросклерозом, патология болезни Альцгеймера сложнее, чем считают некоторые биологи и врачи. В случае с болезнью Альцгеймера нужно понимать роль бета-амилоидных и тау-белков. Эти два белка играют роль «помощников» болезни, но главную роль в трагедии играет микроглия. Как и в других случаях, клетки микроглии подвергаются старению; она — критически важное действующее лицо в процессе гибели нейронов.

Глия составляет примерно 90% всех клеток мозга, а микроглия — около 10% всех глиальных клеток; микроглия чаще располагается вблизи нейронов. Микроглия — это «иммигранты» нервной системы. По сути, они являются иммунными клетками, которые попадают в мозг из кровеносной системы и поселяются вокруг нейронов, охраняя их. Когда они активируются травмой, то превращаются в макрофагов, делятся и пытаются справиться с проблемами. При делении у них укорачиваются теломеры, и они со временем начинают хуже функционировать. Это первый шаг к развитию болезни Альцгеймера.

Стареющие клетки микроглии всё менее эффективно поддерживают работу нейронов, особенно в плане того, что касается производства и обновления бета-амилоидов. Микроглиальные клетки активируются и изменяют и свою форму, и функцию: они вызывают всё более сильное воспаление, что увеличивает повреждения. Микроглия и нейроны начинают производить короткие, повреждённые бета-амилоидные молекулы — олигомеры, которые ядовиты для нейронов. Когда нейроны повреждаются слишком сильно, их тау-белки, жизненно необходимые для поддержки аксонов и, соответственно, переноса сигналов от одного нейрона к другому, начинают накапливаться в теле нейронов. В конце концов,

нейроны уже не могут справиться с повреждением от воспаления, отказа микроглиальных клеток, ядовитых бета-амилоидов и тау-белковых клубков — и погибают.

Старение артерий тоже играет определённую роль и связано с болезнью Альцгеймера. Но большинство исследователей сосредоточилось исключительно на нервных клетках. Из-за этого узкого взгляда они игнорировали изменения не только в артериях, но и в других структурах, например, гематоэнцефалическом барьере и других типах клеток, в том числе глиальных. С исторической точки зрения узость взглядов вполне понятна. Самые очевидные гистологические изменения наблюдаются в нейронах коры мозга, а именно эти клетки мы в первую очередь ассоциируем с умственными способностями. Более того, мы уже давно знаем, что гибель нейронов сопровождается накоплением бета-амилоидного белка вокруг нейронов и тау-белков внутри этих самых нейронов. К сожалению, это слишком очевидное наблюдение привело к многочисленным провальным попыткам вылечить или предотвратить болезнь Альцгеймера, сражаясь только с двумя этими целями — бета-амилоидами и тау-белками.

Активация микроглии предшествует всем остальным заметным патологиям: теломеры микроглиальных клеток укорачиваются до появления бета-амилоидных отложений или накопления тау-белков в поражённых нейронах. Если проще, всем другим изменениям предшествует укорочение теломер и клеточное старение.

Если мы хотим предотвратить и вылечить болезнь Альцгеймера, то самой эффективной точкой вмешательства должны стать микроглиальные теломеры. Это ключевое место в патологии, то самое место, в котором можно предотвратить возникающий внизу по течению каскад, который уничтожает человеческие жизни.

Поддержка теломер глиальных клеток важна и для лечения и профилактики болезни Паркинсона.

Болезнь Альцгеймера поражает в основном умственные функции, а вот болезнь Паркинсона — моторные. Отличительные черты болезни Паркинсона — изменение походки, тремор, ригидность мышц, неспособность начать идти или остановиться, движения пальцев, напоминающие счёт монет, нарушение речи — объединяются в одну большую группу: проблемы с контролем и координацией мышц.

Между болезнями Альцгеймера и Паркинсона столько общего, что их можно считать одной болезнью, проявляющейся в двух разных участках мозга. Болезнь Альцгеймера поражает нейроны коры мозга, особенно переднего мозга, а болезнь Паркинсона — нейроны среднего мозга, особенно чёрной субстанции и хвостатого ядра. Одно из ключевых различий состоит в том, что вместо отложений бета-амилоидов и тау-белков, как при болезни Альцгеймера, мы видим отложение другого белка — альфа-синуклеина.

Тем не менее, фундаментальное сходство между болезнями Альцгеймера и Паркинсона весьма заметно. В обоих случаях глиальные клетки — особенно микроглиальные — играют важную роль в первоначальном развитии и прогрессе патологии. При болезни Паркинсона ещё в самом начале отказывают микроглиальные клетки, а также астроциты — звёздообразные глиальные клетки. У пациентов с болезнью Альцгеймера в нейронах накапливаются тау-белки, образуя клубочки, а при болезни Паркинсона у пациентов в нейронах накапливаются альфа-синуклеины, формируя тельца Леви. В обоих случаях патология — как видно по накоплению этих ненормальных белков — начинается в нейронах, когда пациент ещё с клинической точки зрения здоров.

К тому времени, как развиваются клинические симптомы, нейроны начинают массово погибать. Когда патология ограничена нейронами среднего мозга — чёрной субстанцией, то симптомы в основном моторные; когда она поражает и кору мозга, то симптомы уже включают в себя деменцию и напоминают болезнь Альцгеймера. Как и при болезни Альцгеймера, дисфункция глиальных клеток при болезни Паркинсона приводит к гибели

нейронов, которые должны были поддерживаться этими клетками. В них наблюдается отказ клеточных органелл, в том числе митохондрий, рибосом, протеасом и лизосом. Нейронам требуются здоровые глиальные клетки, а когда они перестают работать, нейроны гибнут.

### *Как замедлить старение*

Одно из доступных средств для удлинения теломер в клетках — корень астрагала. Это растение замедляет и обращает вспять укорочение теломер, а также восстанавливает и улучшает работу клеток.

Многочисленные исследования показали, что астрагал — очень полезное растение для сосудов и сердца. Он предотвращает атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, улучшает функциональность нервных окончаний и нейронов мозга. Последние открытия немецких учёных убеждают в том, что астрагал шерстистоцветковый очень эффективен в лечении болезни Альцгеймера.

Трава положительно сказывается на работе пищеварительной системы, печени, почек, улучшает репродуктивные способности и обмен веществ. Астрагал шерстистоцветковый обладает гипотензивным и успокаивающим эффектом, он расширяет коронарные сосуды, способствует мозговому кровообращению и правильному свёртыванию крови.

Астрагал шерстистоцветковый применяется:

- ❖ для лечения кардиологических заболеваний;
- ❖ для лечения нарушений работы опорно-двигательного аппарата;
- ❖ при дисфункции щитовидной железы;
- ❖ для лечения заболеваний печени;
- ❖ для улучшения работы поджелудочной железы;
- ❖ при нефрологических расстройствах;
- ❖ при гипертонии;
- ❖ при диабете;
- ❖ при бронхиальной астме;
- ❖ при экземах и псориазах;
- ❖ для укрепления иммунитета;
- ❖ для лечения хронической усталости.

Уже одного этого списка достаточно для того, чтобы заподозрить его действие. Астрагал стареет медленно, из-за того, что его сок, содержащий вещество циклоастрогонол, удлиняет теломеры в его клетках и замедляет их старение (да, у растений тоже есть митохондрии в клетках, и их теломеры укорачиваются точно так же, как и других живых существ, полностью разрушаясь, когда им пора сбрасывать листья), а приём астрагала приводит к появлению в клетках фермента теломеразы.

В клинических исследованиях изучались пациенты, принимавшие астрагал: в одном рассматривали иммунную функцию, в другом — некоторые другие биомаркеры здоровья и

старения. В обоих исследованиях были приведены доказательства воздействия на длину теломер у большинства пациентов, а также постепенного омоложения. Не у всех эффект был одинаковый, но у многих пациентов иммунная функция улучшалась, словно они помолодели на 10-30 лет (у них было меньше одряхлевших Т-лимфоцитов). Похожие результаты обнаружались в анализах артериального давления, холестерина, липопротеинов низкой плотности, уровня глюкозы и инсулина в крови, плотности костей и других показателей, которые, как считается, отражают возрастные заболевания.

Учёные из Индии обнаружили, что теломеры удлиняет ашваганда — растение, известное в аюрведической медицине. В отличие от астрагала, оно не расширяет коронарные сосуды (и для лечения гипертонии не применяется), но действует как лёгкое снотворное.

Показания к применению ашваганды:

- ❖ ухудшение памяти;
- ❖ общий упадок сил;
- ❖ нервное истощение;
- ❖ переутомление, бессонница;
- ❖ восстановление после травм и переломов;
- ❖ мышечная слабость, высокий уровень глюкозы в крови;
- ❖ артриты, ревматизм, кожные заболевания.

Фитотерапия почти не знает растений, помогающих при артрите, в основном это кислые растения, которые прикладывают к больным суставам или втирают в виде кремов. Лечебные свойства двух этих растений, которые съедают в виде порошка в капсулах, объясняется их действием на клетки — а оно сводится к удлинению теломер.

Теломеразная терапия обещает не только омолодить человека, но и свести на нет большинство возрастных заболеваний. Теломеразная терапия не только эффективнее, чем любой другой имеющийся подход, но и наиболее эффективно поможет вылечить болезни, с которыми не справляется современная медицина. Многие из них до настоящего времени либо игнорировались («это у вас от старости»), либо не поддавались никаким видам терапии.

Чтобы постареть, нужны десятилетия; ремонт, конечно, начнётся быстро, но, чтобы заметить позитивные сдвиги, понадобятся недели и даже месяцы. Поначалу они проявятся незаметно, внутри клеток, потом перейдут на ткани (уже заметнее), и, в конце концов, станут очевидными и в повседневной жизни.