

Алексей Фитин

**ЕДИНАЯ ТЕОРИЯ
СТАРЕНИЯ
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

**БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ
КОНЦЕПЦИЯ
СТАРЕНИЯ КАК БОЛЕЗНИ**

ЭТИОЛОГИЯ ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИКА

(научное издание, аналитический обзор)

16+

Алексей Фитин

**Единая теория старения человека
и животных. Биоэнергетическая
концепция Старения как болезни**

«Автор»

2022

Фитин А. Ф.

Единая теория старения человека и животных. Биоэнергетическая концепция Старения как болезни / А. Ф. Фитин — «Автор», 2022

Единая теория старения основана на Биоэнергетической Концепции старения как болезни. Старение обусловлено основным патогенным фактором, инициирующим и пролонгирующим эту болезнь — дефицитом кислорода в органах и тканях. Гипоксия ускоряет дегенерацию слабого звена — чувствительных нервных окончаний вегетативной нервной системы. Рассматривается последовательность событий связанных сетью причинно-следственных связей и представляющих собой патогенез болезни старения. Вторым этиологическим фактором, определяющим патогенез болезни старения является локальная гипероксия ниш стволовых клеток, приводящая к ускорению дифференцировки стволовых клеток и как следствие к возрастному истощению их пулов. В рамках Концепции рассматривается объяснение известных феноменов и значимых фактов, характеризующих это заболевание, но так и не получивших внятного объяснения в рамках иных гипотез. Обретение старением статуса болезни делает возможным не только активное замедление старения, но и обращение его вспять

© Фитин А. Ф., 2022

© Автор, 2022

Содержание

Часть 1	5
Мой комментарий к эпиграфу знаменитого термодинамика (энергетика) Дж. У. Гиббса	5
Введение. Как родилась биоэнергетическая концепция старения	6
1.1. Этиология старения	9
1.2. Патогенез старения	17
Конец ознакомительного фрагмента.	19

Алексей Фитин

Единая теория старения человека и животных. Биоэнергетическая концепция Старения как болезни

Часть 1

Одна из основных задач теоретического исследования в любом отделе знания – найти точку зрения, с которой предмет предстаёт в максимальной простоте.

Дж. У. Гиббс

Мой комментарий к эпиграфу знаменитого термодинамика (энергетика) Дж. У. Гиббса

Отличительной особенностью биологии является невероятное многообразие (гетерогенность) элементов и ещё большее многообразие связей между ними. Это многообразие проявляется на всех уровнях организации живого от молекул до социальных образований. Очевидно, что максимальная простота представления такого глобального явления как старение не должна достигаться за счёт примитивных представлений, то есть за счёт пренебрежения сложностью устройства организма.

Именно энергетика оказалась тем золотым ключиком, с помощью которого мне удалось проникнуть в суть одной из центральных проблем биологии и медицины – старения. Рассмотрение этой сложной проблемы с позиций биоэнергетики выявило ту самую, поистине божественную простоту, которая позволила распутать сложный клубок многочисленных фактов, касающихся этого явления, и предсказать ряд последствий дефицита энергии для организма. Я считаю, что одним из важнейших результатов биоэнергетического подхода к старению стало выявление ведущей роли вегетативной нервной системы в патогенезе этого заболевания.

Наука строится из фактов, как дом из кирпичей; но простое собрание фактов столь же мало является наукой, как куча камней – домом.

Анри Пуанкаре «Наука и гипотеза», 1902

Введение. Как родилась биоэнергетическая концепция старения

В связи с необъятной широтой темы старения, которую необходимо представить на ограниченном пространстве аналитического обзора я изложу Концепцию практически в тезисном виде, связав воедино этиологию и основные этапы патогенеза причинно-следственными связями. В качестве «проверочных слов» во второй части обзора я представлю объяснение в рамках Концепции ряда давно известных феноменов старения и наиболее значимых фактов, характеризующих это заболевание, но так и не получивших внятного объяснения в рамках иных гипотез. Я буду цитировать только самые важные факты, необходимые для адекватного понимания Концепции и постараюсь не перегружать текст ссылками на широко известные геронтологам и гериатрам факты.

Современные возможности Интернета позволяют читателям быстро обнаружить самые последние работы, доступные в открытом доступе и касающиеся любого, упоминаемого в обзоре факта.

Новых фактов, касающихся старения в этой работе нет. В Концепции предлагается новый взгляд на эту болезнь, на её этиологию и патогенез. Пациент имеет шансы быть исцелённым если известен патогенный фактор, вызвавший его заболевание (этиология) и последовательность событий в механизме развития его болезни (патогенез).

Лечение старения, как и любого иного заболевания, вслепую или по симптомам, без знания этиологии и патогенеза, не только бесполезное, но и вредное (патогенное) занятие. Многие современные авторы уже называли старение болезнью, а не процессом, как это было принято, начиная со второго века новой эры. Однако большинство из них ограничиваются только этиологией и часто разрозненными элементами патогенеза, привязывая их к терминальным его этапам. Ничего о ранних этапах патогенеза старения мы не знаем. Большинство внятно сформулированных гипотез старения основано на патогенных факторах вносящих хаос в метаболизм клеток и тканей: – на многочисленных токсичных метаболитах бактериальной флоры кишечника [1]; – на высокореакционных метаболитах – свободных радикалах кислорода и азота, вступающих в химические реакции с биологическими полимерами [2] и на химически активном альдегиде – глюкозе, который модифицирует аминокислоты белков, при избыточном потреблении сахаров. На хаосе основана и гипотеза накопления мутаций [3].

Все перечисленные гипотезы, по сути, одноактные (примитивно простые) и пригодны для объяснения только патологического, но никак не физиологического старения. Химическое или физическое (кванты энергии: электроны, фотоны, альфа-частицы) воздействие наборов патогенных факторов на громадный перечень мишеней в организме человека – ферменты, трансмембранные переносчики, структурные белки, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды должно приводить к невообразимому разнообразию оказываемых эффектов на всех уровнях организации.

Первый этап патогенеза, при подобном начале старения можно обозначить как «метаболический хаос», который со временем приводит ко второму этапу – «чёрному ящику», о котором мы в принципе ничего не знаем. И неожиданно, на поздних этапах патогенеза взаимодействие этих двух множеств – патогенных факторов и мишеней приводит к вполне определённому набору полутора десятка пролиферативно-дегенеративных старческих патологий с вполне угадываемыми общими унифицированными событиями патогенеза.

Пытаясь объяснить это парадоксальное явление, я пришёл к выводу, что перечисленные патогенные факторы сами по себе вряд ли могут быть причиной физиологического старения.

Что касается патологического старения, на которое может оказывать воздействие громадное количество патогенных факторов самой различной природы, то и в этом случае я сомне-

ваюсь, что каждый патогенный фактор, провоцирующий или усугубляющий патологическое старение имеет свой уникальный механизм воздействия на эту болезнь. Я предположил, что громадное разнообразие патогенных факторов самой разнообразной природы воздействует на патологическое старение посредством унифицированного механизма.

Путь выхода на основной и уникальный патогенный фактор, единый для физиологического и патологического старения, который не только инициирует, но и пролонгирует это заболевание на разных этапах патогенеза, оказался достаточно протяжённым и с многочисленными тупиками.

Анализируя результаты исследований В. М. Дильмана [4] относительно возрастного загробления чувствительности функций гипоталамуса к периферическим регуляторным сигналам отрицательной обратной связи (периферическим гормонам и ключевым метаболитам), сопровождаемым ростом базального уровня одного из гормонов стресса – кортизола, я предположил, что кроме гормональных и метаболических сигналов, определяющих этот феномен существует более мощный и значимый регулятор активности гипоталамуса – периферическая часть вегетативной нервной системы (ВНС) – эволюционно, система регуляции метаболизма № 1, которая обеспечивает быстрое приспособление организма к изменяющимся условиям как окружающей среды, так и внутренней среды организма. Меня убедили в этом результаты экспериментов W. V. Cannon [5] по удалению у животных симпатических ганглиев ВНС, обеспечивающих нервную связь стволовых структур мозга с периферией.

Такая операция не приводила к сколь-нибудь значимым нарушениям нормальной жизнедеятельности животных в покое и при постоянных условиях окружающей среды. Однако, такие животные утрачивали возможность быстро приспосабливаться и умирали от незначительных стрессовых воздействий. Поведение оперированных животных с удалённой периферической симпатической нервной системой напомнило мне поведение людей преклонного возраста. Это сходство выражалось в низком пороге стрессового ответа на, казалось бы, самые незначительные как внешние, так и внутренние воздействия, проявляющиеся у человека в неадекватно сильных и необоснованных переживаниях, страхах и волнениях.

Это укрепило меня в сознании, что я нахожусь на верном пути. Я заинтересовался тонким устройством ВНС и особенностями строения нейронов этой системы регуляции метаболизма, выискивая слабые звенья, которые могли сделать её наиболее уязвимой составляющей механизма старения организма. Успех поиска в значительной степени предопределило моё «биоэнергетическое» прошлое в науке [6]. С тех пор, все значимые события старения я рассматривал через призму биоэнергетики.

Такие слабые звенья достаточно быстро обнаружили – невероятно протяжённые отростки псевдоуниполярных нейронов, у которых единственный аксон выходит из тела клетки, разделяясь на две ветви: длинную по направлению к органу чувств и короткую по направлению к центральной нервной системе, равно как и медленные и энергозатратные процессы аксонального транспорта на большие расстояния в десятки сантиметров, определяющего медленный процесс их регенерации.

Объём цитоплазмы, находящейся в протяжённых отростках таких нейронов в сотни раз превышает объём цитоплазмы в теле нейрона, в котором локализуется ядро и аппарат Гольджи, снабжающий отростки всеми необходимыми «строительными материалами» для их роста и регенерации за счёт медленного аксонального везикулярного транспорта, скорость которого значительно меньше, чем скорость кровотока.

Скорость везикулярного транспорта в аксоне достигает 20–50 см/сутки, а, скорость кровотока находится в диапазоне от 0,03 см/сек в капиллярах до 40 см/сек в аорте. Таким образом, скорость везикулярного аксонального транспорта митохондрий и ферментов, накапливаемых в аппарате Гольджи, меньше скорости транспорта питательных веществ кровеносной системой в 50–70 000 раз. Это различие и предопределяет лимитирующую стадию процесса регенерации

повреждённых тем или иным образом аксонов, составляющую от 2 до 5 мм в сутки. Я пришёл к выводу, что именно энергетика этих уникальных нейронов может быть лимитирующим фактором их эффективной работы и регенерации их отростков.

А поскольку энергетика нейрона основана на окислительном фосфорилировании, я пришёл к предварительному выводу что исходным лимитирующим фактором работы этих уникальных нейронов может быть только кислород. В дальнейшем выяснилось, что наиболее слабым местом этих нейронов являются самые отдалённые от ядра клетки и от аппарата Гольджи терминальные участки аксонов, на которых локализуются рецепторы и которые способны к регенерации, после физиологической дегенерации.

1.1. Этиология старения

Смерть организма является неизбежным итогом болезни старения. При оценке динамики старения важны два показателя – показатель средней и показатель максимальной продолжительности жизни.

Занимаясь поиском этапов патогенеза, лимитирующих продолжительную и здоровую жизнь, я пришёл к выводу что *показатель максимальной или видовой продолжительности жизни связан с физиологическим старением (senescence) и зависит от единственного уникального внутреннего патогенного фактора – дефицита кислорода в органах и тканях и определяется удельными скоростями (на единицу массы тела в единицу времени) образования носителей свободной энергии: аденозинтри- фосфорной кислоты (АТФ), восстановленных форм никотинамид-аденин динуклеотидов (НАДН, НАДФН), восстановленной формы флавин-аденин-динуклеотида (ФАД) и ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА).*¹

Показатель максимальной продолжительности жизни на протяжении веков не изменяется и потому является видовым признаком. При этом парциальное давление кислорода в разных органах и тканях существенно различается, в связи с чем уровни гипоксии, нормоксии и гипероксии для каждого органа и каждой ткани уникальны [7].

На ограничение показателя максимальной продолжительности жизни для видов теплокровных животных впервые обратил внимание Макс Рубнер, исследуя энергетические характеристики животных в условиях покоя. Подробно об этом во второй части обзора.

Удельные скорости синтеза носителей энергии в свою очередь определяются не только парциальным давлением кислорода в органах и тканях, но и удельным содержанием в клетках митохондрий, которые катализируют основной процесс синтеза носителей свободной энергии – окислительное фосфорилирование.

В ряде клеток (стволовые, опухольевые) и тканей (ткани зародыша, плода и «камбиальные» ткани ниши стволовых клеток), в которых значительный вклад в производство носителей свободной энергии дают аэробный гликолиз и пентозофосфатный цикл, количество ферментов этих метаболических путей, присутствующих в клетках также определяет удельные скорости синтеза носителей свободной энергии.

Таким образом, показатель максимальной или видовой продолжительности жизни организмов определяется удельными скоростями синтеза носителей свободной энергии (на грамм тканей и органов в единицу времени): АТФ, НАДН, НАДФН, ФМН, ФАДН₂, Ацетил-КоА.

Показатель средней продолжительности жизни связан с патологическим или преждевременным старением (ageing), и также, как и показатель максимальной продолжительности жизни зависит от концентрации кислорода в органах и тканях, но, при этом, определяется не скоростями образования носителей свободной энергии, а скоростями их расходования.

Патологическое старение ускоряется воздействием многочисленных факторов биологической, химической и физической природы, что реализуется через унифицированный процесс расхода дефицитного кислорода или свободной энергии, как на работу **систем безопасности организма** (системы детоксикации; системы иммунитета; системы стрессового ответа и системы обеспечения высокого уровня селективности ферментов матричного синтеза ДНК, РНК и белка, а также системы исправления ошибок допускаемых этими ферментами), а также на преодоление метаболического хаоса в виде заболеваний, вызванных инфекциями, отравле-

¹ Свободная энергия или энергия Гиббса-Гельмгольца – часть внутренней энергии молекул которая в процессе реакций может быть превращена в работу.

ниями, дистрессом и мутациями, в том случае если мощности энергозависимых систем безопасности организма оказалось недостаточно.

Все расходы организмом свободной энергии можно поделить на две категории. Первая связана с расходом свободной энергии на поддержание основных жизненных функций, без которых жизнь невозможна, и которая включает расходы на рост, развитие, размножение, функционирование, адаптацию к небольшим изменениям окружающей и внутренней среды организма (расходы на постоянно идущий процесс смены в клетках ферментативных паттернов и на реакцию на эустресс), на поддержание температуры тела и на создание физиологических эндогенных запасов питательных веществ для бесперебойной работы организма. Перечисленные расходы свободной энергии находятся в конкурентных отношениях.

Например, чем больше свободной энергии затрачивается на адаптацию или на размножение, тем меньше её остаётся на остальные функции и тем меньше показатель максимальной продолжительности жизни вида (см. пример Землеройки во второй части обзора). Другой пример – долгоживущие мутанты круглых червей – почвенных нематод *Caenorhabditis elegans* по гену *age-1* или *daf-23*, кодирующего каталитическую субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы, локализованную в цепи передачи сигнала от инсулиноподобного фактора роста, характеризовались либо полной стерильностью, либо меньшим количеством потомства и высоким уровнем эмбриональной летальности.

Надеюсь, что высокая энерго-затратность перечисленных выше основных жизненных функций для читателя очевидна, пожалуй, кроме затрат на адаптацию. В связи с этим кратко остановлюсь на механизме одного из самых энергозатратных жизненных процессов – адаптации организма к изменениям его внутренней среды. Решив проблему жилища и одежды для большинства людей, человечество всё меньше зависит от факторов внешней среды. В основе патогенеза старения как самого продолжительного хронического заболевания лежит процесс адаптации. Речь идёт не о глобальном (стратегическом) и медленном процессе адаптации организмов к условиям среды обитания на протяжении многих поколений, лежащим в основе эволюции видов, и сказывающимся на изменениях генов, а о постоянно идущем «ежеминутном» приспособлении организма к непрерывным изменениям самого организма, проявляющимся на эпигенетическом уровне, без изменения генов.

Такая оперативная адаптация выражается как в изменении активности ферментов за счёт изменения их содержания в клетках, так и в изменении их перечней (паттернов). Постоянно содержать в клетках того или иного органа или ткани весь набор необходимых ферментов на все случаи жизни невозможно. Большое количество ферментов относятся к категории индуцибельных и их содержание в клетке может существенно изменяться в зависимости от ситуации. Относительно небольшое время полу-жизни многих ферментов – от нескольких десятков минут до суток, свидетельствует как о высокой скорости смены ферментативных «сообществ» (паттернов) клетки, так и о значимых затратах энергии, идущей как на синтез, так и на деградацию белков. Впервые обратив внимание на высокую скорость оборота белков в клетке, я долго не мог понять причину высокой степени её расточительности в отношении расходования всегда дефицитной свободной энергии.

Действительно, рибосомальный синтез только одной пептидной связи стоимостью 2 ккал/моль сопровождается потреблением четырех высокоэнергетических соединений (АТФ, пирофосфат и 2 ГТФ) общей стоимостью 30 ккал/моль. Кроме того, внутриклеточный транспорт белка к месту его работы и сворачивание белка в рабочую конформацию также требует значительных дополнительных затрат энергии. Наибольшие затраты энергии характерны для белков, доставляемых энергозависимым везикулярным транспортом на огромные расстояния от тела нейронов по аксонам к нервным окончаниям.

Только теперь, рассматривая энергетические затраты лежащие в основе жизни клеток и организма в целом, я осознал высокую стоимость адаптации к изменяющимся усло-

виям внутренней среды организма. Примером может служить активация синтеза большого перечня ферментов в условиях гипоксии. Например, гипоксия клеточной культуры цитотоксических Т лимфоцитов приводит к увеличению количества более 7600 белков [8]. Учитывая громадное разнообразие клеток, вовлечённых в ответ на гипоксию следует предположить большой объём энергетических затрат организма на адаптацию к гипоксии.

По моим представлениям именно гипоксия является наиболее частой причиной смены ферментативных паттернов клеток. Особенностью гипоксии как ведущего патогенного фактора старения, является высокая частота её проявления в тех или иных локальных объёмах органов и тканей. С возрастом частота эпизодов локальной гипоксии, их длительность и глубина увеличиваются, и, следовательно, увеличиваются и затраты свободной энергии как на адаптацию, так и на выход из адаптированного состояния и возвращение к нормоксии, также сопровождаемое сменой ферментативных паттернов.

Постоянное осуществление таких циклов, инициируемое эпизодами локальной или общей гипоксией делает процесс адаптации наиболее энергозатратным процессом, ускоряющим старение.

Такая оперативная адаптация организма к изменениям его внутренней среды происходит не только на внутриклеточном уровне, но и на уровне изменения соотношения клеток, той или иной специализации. В условиях необходимости выживания организм «пускает под нож» даже важные для него клетки и ткани, используя их в качестве полноценного, оперативного эндогенного питания, полностью восстанавливая их в условиях покоя, сна или анабиоза. Таким образом, дефицитный кислород и свободная энергия в процессе адаптации расходуются, в том числе и на изменение клеточного состава организма.

В этом кратком обзоре я не буду рассматривать затраты энергии на работу приспособительных механизмов расходования дефицитного кислорода на физиологическом уровне, заключающиеся в перераспределении крови между органами и тканями.

В общем плане адаптация позитивное явление, без которого жизнь невозможна. Но, адаптация энергозатратный процесс. Патогенный характер постоянно идущей в организме оперативной адаптации в цикле: обусловлен большими дополнительными затратами энергии и соответственно и кислорода, усугубляющих тем самым гипоксию.



В отличие от постоянно идущей в организме оперативной адаптации к гипоксии, длительная адаптация к дефициту кислорода особенно с самого начала онтогенеза, носит абсолютно позитивный характер, который проявляется в долголетию. Во второй части обзора рассматриваются два примера долголетия, обусловленного постоянной гипоксией – пример голого землекопа и пример жителей гор.

Одним из первых итогов постоянно происходящих приспособительных реакций организма являются накапливающиеся с возрастом структурные изменения в клетках, тканях и органах. Признаки старения начинают проявляться на соединительно-тканых образованиях. Система поддержания гомеостаза препятствует накоплению изменений в активно функционирующих компонентах клеток, в связи с чем такие патологические изменения происходят и накапливаются со временем в изменениях структурных компонентов, которые менее подвержены воздействию гомеостатических механизмов. Речь идёт об изменении содержания

каждого из таких компонентов или об изменении их локализации как внутри, так и снаружи клеток.

Перечислю ряд примеров структурных возрастных изменений: – замещение благородных клеточных элементов соединительно тканью (по И. И. Мечникову); – дополнительные возраст-зависимые отложения коллагена вокруг большинства клеток в компактно организованных тканях и в базальных мембранах органов; – соединительнотканые тяжи в тканях, представляющих собой остатки мелких кровеносных сосудов, без эндотелиальных клеток и без ГМК меди сосудов; – отложение липофусцина и тау белка внутри нейронов; – отложение бета-амилоида в межклеточном пространстве; – патологические медленно метаболизируемые жировые отложения на органах грудной и брюшной полостей; – «сползание» жировых отложений в нижнюю часть лицевой части черепа под воздействием силы тяжести; отложения камней в почках и в желчном пузыре; отложение атеросклеротических бляшек на стенках кровеносных сосудов.

Клетки активно функционирующих тканей могут поддерживать гомеостаз в том числе и за счёт окружающих соединительных тканей, сбрасывая в них отходы метаболизма и лишние метаболиты (например, лактат из клеток, живущих на гликолизе). Образование тромбов в капиллярах кровеносной системы также является возможным результатом таких локальных сбросов. Структурные изменения могут сопровождаться и утратами компонентов, ярким примером которых является остеопороз, сопровождаемый утратой минеральной составляющей костной ткани, в основном в связи её редким использованием.

Таким образом, старческие изменения, о которых мы судим о старении, проявляются в первую очередь на уровне структурных (морфологических и анатомических) изменений: – изменения скелета; изменения соединительнотканной основы органов; – увеличение количества элементов внеклеточной соединительной ткани и её последующее окостенение. В конечном итоге все медленно метаболизируемые отходы жизни клеток сначала попадают в межклеточную жидкость, а затем в кровь, прежде чем удалиться с мочой.

Структурные патологические изменения в клетках, тканях и органах выступают в роли вторичных патогенных факторов, влекущих за собой сбои в работе функциональных элементов.

Вторая категория расходов свободной энергии включает расходы на работу систем безопасности и на преодоление метаболического хаоса в виде заболеваний о чём я написал выше. Чем больше энергии затрачивается на работу систем безопасности и на преодоление метаболического хаоса, тем меньше её остаётся на жизненно важные функции и тем ниже показатель средней продолжительности жизни. Одним из итогов метаболического хаоса, проявляющегося в виде воспаления, сопровождающего многие болезни, является повышение температуры тела, свидетельствующее о снижении эффективности (кпд) биоэнергетических механизмов.

Затрачивая средства (энергию) на кондиционирование среды обитания, то есть удаляя из среды обитания патогенные микроорганизмы, токсичные вещества и снижая уровни негативных физических (излучения) и психических воздействий, человечество тем самым обеспечивает экономию свободной энергии организмами, затрачиваемую ими на борьбу с разнообразными патогенными факторами и метаболическим хаосом, снижая тем самым скорость патологического старения и повышая показатель средней продолжительности жизни.

Резкое возрастание показателя средней продолжительности жизни в двадцатом веке было обеспечено работой инфекционистов, гигиенистов, паразитологов и эпидемиологов, победивших большую часть инфекций. Во второй половине двадцатого века это сделали экологи, клинические эпидемиологи, токсикологи и технологи, преодолев негативные последствия первых технических революций, связанных с химическим и физическим загрязнением среды обитания.

Гипоксия, снижая активность основного источника свободной энергии – митохондриальной системы окислительного фосфорилирования, приводит к снижению как фосфатного, так и восстановительно-окислительного потенциала клеток. Уникальным свойством гипоксии как основного патогенного фактора, вызывающего старение является наличие многочисленных усилителей его действия. Во-первых, снижение концентрации кислорода приводит к падению скорости производства свободной энергии в клетке, основными массовыми носителями которой являются АТФ, НАДН, НАДФН и градиенты ионов водорода, натрия, калия и хлора на клеточных мембранах.

В клетках присутствует более 500 НАДН- и НАДФН- зависимых ферментов (дегидрогеназ), которые за счёт свободной энергии окисления пиридиновых нуклеотидов, направляют метаболизм клетки. Также в клетках имеется более 200 АТФ-гидролаз которые катализируют реакции требующие поступления свободной энергии для своего протекания. В плазматических мембранах различных клеток присутствуют энергозависимые транслоказы, которые за счёт энергии градиента катионов натрия обеспечивают транспорт большого перечня метаболитов внутрь клетки против градиентов их концентрации.

Во-вторых, снижение в органах и тканях парциального давления кислорода приводит к снижению ферментативной активности целого ряда оксидаз. При снижении активности даже одной из оксидаз, возникают важные метаболические последствия практически во всех органах и тканях.

Снижение активности такого громадного количества ферментов в условиях гипоксии приводит к самым катастрофическим последствиям для клеток, вызывая их гибель и гибель организма.

На физиологическом уровне при старении также происходит снижение мощности производства носителей свободной энергии в связи со снижением поступления кислорода в органы и ткани, обусловленные снижением функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Ситуация усугубляется ещё и тем, что носители свободной энергии и их производные (циклический АМФ, циклический ГМФ, ГТФ, КоА, ФАД, НАД⁺) являются ключевыми регуляторами метаболизма и клеток и организма в целом.

Снижение концентрации АТФ и НАД(Ф)Н приводит к снижению концентрации в том числе нуклеотидов – субстратов для синтеза нуклеиновых кислот (РНК и ДНК): ГТФ, ЦТФ, УТФ, дезокси-АТФ, дезокси-ГТФ, дезокси-ЦТФ и дезокси-ТТФ.

Более токсичного и оперативно действующего патогенного фактора чем дефицит кислорода, в организме не существует в связи с наличием такого большого количества усилителей и распространителей его патогенного действия на метаболизм клеток.

Вся история кислородной жизни происходит под знаком экономного расходования всегда дефицитного кислорода, на всех уровнях организации.

Важным механизмом этой экономии является создание запасов кислорода, особенно в интенсивно функционирующих тканях и органах. Центральная нервная система, являющаяся самым мощным и самым интенсивным потребителем кислорода (на грамм массы в единицу времени) в качестве основного энергоносителя, использует глюкозу – полуокисленный продукт, содержащий свой кислород. Глиальные клетки выполняющие вспомогательные функции содержат гликоген, что также позволяет им экономить кислород, необходимый для работы нейронов. На иных механизмах экономии кислорода я остановлюсь позже.

Перечислю некоторые из основных первичных последствий гипоксии для клеток и организма в целом.

1. Активизация безопасного для окружающих тканей и для организма в целом энергозависимого, регулируемого процесса запрограммированной гибели клеток – апоптоза, в результате внешних воздействий. Апоптоз это не самоуничтожение клетки, а её убийство внешними факторами, в крайнем случае апоптоз можно рассматривать как принуждение к самоубийству

клеток внешними факторами: – основным физиологическим – кортизолом (суточный ритм), который с возрастом всё чаще становится и патологическим (возраст зависимый рост базального уровня кортизола и дистресс), и основным патологическим – гипоксией.

На одновременную работу всех клеток организма кислорода не хватает, необходимо спасти «самые ценные», избавившись от неэффективных клеток для выживания организма в условиях гипоксии, а, также избавиться от клеток, которые возможно будет восстановить из стволовых. Каскадные механизмы последовательной ликвидации компонентов клетки в определённом порядке требуют затрат свободной энергии в виде гидролиза АТФ (например, убиквитин).

1.1. Активизация продукции свободных радикалов кислорода дыхательной цепью отми-рающих митохондрий. Свободные радикалы кислорода (*ОН) и азота (*NO), обладая высокими значениями окислительного потенциала, также, как и АТФ и НАД(Ф)Н относятся к массовым носителям свободной энергии и принимают участие в нормальном энергетическом метаболизме клеток. Свободные радикалы кислорода, генерируемые отми-рающими митохон-дриями, являются продуктами апоптоза клеток, но не наоборот, как часто встречается в лите-ратуре.

Именно дефицит кислорода приводит к сети событий, заканчивающихся апоптозом: – замедление транспорта электронов по дыхательной цепи; – снижение электрохимической разности потенциалов ионов водорода на внутренней мембране митохондрий; – набухание митохондрий с нарушением целостности внешней митохондриальной мембраны; – выход из межмембранного пространства в цитоплазму цитохрома С, что приводит к отключению от дыхательной цепи цитохром оксидазы и к прекращению прямого переноса электронов на кислород (отключение от дыхательной цепи цитохром оксидазы – изящное эволюционное приспособление, исключающее возможность бессмысленного и потому вредного «поедания» и без того дефицитного в условиях гипоксии кислорода); – активизация обратного переноса электронов (против восстановительно-окислительного потенциала переносчиков электронов дыхательной цепи), поступающих в дыхательную цепь от дегидрогеназ второго пункта сопряжения; – повышение концентрации продукта реакции одноэлектронного восстановления Коэнзима Q; – химическая реакция кислорода с радикалом Коэнзима Q, приводящая к повышению концентрации свободных радикалов кислорода.

1.2. Основные итоги воздействия свободных радикалов кислорода, генерируемых отми-рающими митохондриями. Самым важным результатом воздействия свободных радикалов кислорода, является химическая модификация митохондриальной ДНК, со всех сторон окру-жённой выростами внутренней мембраны (критами), в которой локализуются ферменты дыхательной цепи. Количество копий ДНК в митохондрии доходит до 10, а количество копий митохондриальной ДНК, приходящихся на клетку, составляет несколько десятков тысяч в связи с большим количеством в ней митохондрий.

Основная позитивная для организма функция свободных радикалов кислорода, генери-руемых дыхательной цепью митохондрий клеток, вошедших в апоптоз – ковалентная модифи-кация митохондриальной ДНК и митохондриальных ферментов её дубликации. Смысл этих процессов – инактивация или обезвреживание митохондриальной ДНК, являющейся по проис-хождению и по строению (без интронов и без гистонов) бактериальной ДНК, способной встра-иваться в клеточную ДНК и тем самым способствовать клеточной трансформации [20].

Это не означает, что появление свободных радикалов кислорода (как и многих иных, особенно химически активных метаболитов) в неподходящем месте и/или в необычайно высо-ких концентрациях, превышающих возможности антиоксидантной защиты, не наносит вреда клетке и организму в целом. Такая ситуация, по-видимому, реализуется в условиях интенсив-ного радиационного облучения.

Аналогична и функция свободных радикалов кислорода, генерируемых НАДФН-оксидазой плазматической мембраны иммунокомпетентных клеток, активность которой возрастает при их взаимодействии с бактериями и вирусами. Смысл генерации свободных радикалов кислорода и в этом случае заключается в ковалентной модификации чужеродной ДНК. Уничтожить бактерию или клетку, означает в первую очередь, повредить её ДНК.

Патогенная функция избытка антиоксидантов, потребляемых человеком, заключается в снижении скорости процесса обезвреживания митохондриальной ДНК свободными радикалами кислорода, что, по-видимому, и приводит к повышению вероятности онкологических заболеваний [10].

1.3. Безопасность свободных радикалов кислорода, генерируемых митохондрией отмирающей клетки, для соседних клеток. В связи с высокой химической реакционной способностью свободных радикалов кислорода и в связи с небольшими расстояниями их свободного пробега, соседние клетки с интактными митохондриями, вероятно, не подвержены патогенному воздействию этих радикалов.

Во-первых, чтобы выйти из митохондрий отмирающей клетки и попасть в соседнюю здоровую клетку свободным радикалам необходимо преодолеть множество мембран с встроенными в них плотноупакованными белками, которые содержат большое количество потенциальных мишеней для свободных радикалов (непредельные связи в липидах и белках; сильные и многочисленные восстановители в виде естественных антиоксидантов – витаминов, глутатиона и тиоловых групп белков; а также ферментов – каталазы, пероксидазы и супероксид дисмутаза, которыми радикалы обезвреживаются.

Во-вторых, даже единичные свободные радикалы, достигшие митохондрий соседней здоровой клетки, способны включиться в нормальную работу их дыхательных цепей благодаря химической реакции с Коэнзимом Q, 50-кратный избыток которого по отношению к иным переносчикам электронов (цитохромам, ферредоксинам и дегидрогеназам) присутствует во внутренней мембране митохондрий и который свободно диффундирует в мембране.

2. Активизация вредного для окружающих тканей и для организма в целом неупорядоченного процесса гибели клетки – некроза в условиях глубокой или продолжительной гипоксии. Срыв апоптоза в некроз обусловлен дефицитом кислорода а, следовательно, и дефицитом свободной энергии в виде АТФ и НАД(Ф)Н, необходимых для доведения до логического конца энергозависимого процесса – апоптоза.

3. Воспаление и аутоиммунные заболевания. Одним из последних субстратов не доступных протеазам, участвующим в апоптозе являются трансмембранные белки плазматической мембраны. Эти белки присутствуют в апоптических тельцах – конечных продуктах апоптоза которые успешно захватываются клетками и перевариваются лизосомальными ферментами клеток иммунной системы. Прерывание этой последовательности событий в условиях гипоксии приводит к появлению трансмембранных белков в крови и к воспалению. Выработка антител одновременно на внешние и на внутриклеточные эпитопы таких белков вероятно и приводит к аутоиммунным заболеваниям, сопровождаемым воспалением.

Часть этих белков возможно выполняет роль анкерных креплений, то есть устройств по механическому закреплению контактов нейрона и его протяжённых отростков с соседними клетками, имеющими в своих мембранах аналогичные белки, внешние водорастворимые фрагменты которых образуют прочные изоэлектрические димеры с аналогичными фрагментами белков соседних клеток. После гибели нейрона и срабатывания специфической протеазы, отщепляющей внешние фрагменты этих белков, последние образуют плотно упакованный и плохо метаболизируемый конгломерат – бета-амилоид, накапливающийся в тканях стареющего организма.

Выполнять роль анкерных креплений трансмембранный белок-предшественник бета амилоида мог бы только в том случае если его внутриклеточная часть была связана (заякорена)

с полимерными белками цитоскелета. Кандидатом на такой полимерный белок, образующий микротрубочки является тубулин. Одновременно с появлением внеклеточных отложений бета амилоида при дегенерации нейронов и их отростков, регистрируется внутриклеточное отложение агрегатов тау-белка, ассоциированного с микротрубочками. Одновременное появление внутриклеточных и внеклеточных белковых агрегатов при дегенерации нейронов возможно является итогом деградации единой системы, фиксирующей протяжённые нервные отростки при прохождении ими тканей.

4. Избирательное и обратимое притормаживание метаболизма ряда клеток организма в условиях гипоксии – механизмы экономии кислорода (АМФ-зависимая протеин киназа; АТФ-зависимые калиевые каналы; обратимое торможение дыхания митохондрий радикалом *NO, с образованием нитрозилированных гемов цитохромов дыхательной цепи, не сопровождаемое апоптозом). Более подробно об этом во второй части обзора.

5. Отравление клеток в связи со снижением активности энергозависимых реакций по их детоксикации и детоксикации организма в целом: – снижение активности цитохрома P450 (НАДФН-зависимого), осуществляющего окислительное гидроксילирование ксенобиотиков – реакции, стоящей в начале многочисленных путей детоксикации клетки; – снижение активности гликопротеида клеточной мембраны Grp170 – АТФ-гидролазы, энергозависимо удаляющей из клетки патогены органической природы небольшой молекулярной массы; – снижение детоксикационной функции митохондрий, в связи с их гибелью, обусловленной концентрированием в митохондриях ряда органов (печень), токсичных метаболитов и ксенобиотиков за счёт энергии разности электрохимических потенциалов иона водорода на внутренней мембране митохондрий, с последующим слиянием митохондрий с лизосомами в процессе аутофагии. Митохондрии, занимающие до 30 % объёма клеток являются самыми мощными системами детоксикации, очищающими цитоплазму от большого перечня патогенных факторов химической и биологической природы, предотвращая тем самым химическую модификацию многообразных ферментов цитоплазмы ксенобиотиками, понижая тем самым вероятность наступления метаболического хаоса.

6. Снижение фосфатного потенциала клеток в условиях гипоксии приводит к качественным и к количественным изменениям активности гормональных систем каскадной регуляции метаболизма, построенных на нуклеотидах и их производных (АТФ, ГТФ, АМФ, цикло АМФ, цикло-ГМФ), а также на регуляторных ферментах: аденилат циклазах, гуанилат циклазах и АТФ-зависимых протеин киназах.

7. Качественные изменения систем нервной регуляции метаболизма: – снижение величины потенциала клеточной мембраны, приводит к проблеме генерации и распространения потенциала действия; – снижение соотношения гуаниновых нуклеотидов (ГТФ/ГДФ) приводит к существенным проблемам в синаптической передаче нервного импульса с участием G-белков, энергозависимо удаляющих с рецептора прочно связанный нейромедиатор за счёт энергии гидролиза ГТФ, выключая тем самым сигнал (решение проблемы соотношения селективности и оперативности в механизме синаптической передачи сигнала).

Всё перечисленное свидетельствует о гипоксии как о ведущем патогенном факторе болезни старения.

1.2. Патогенез старения

В этом разделе рассматривается последовательность событий связанных сетью причинно-следственных связей и представляющих собой патогенез болезни старения: – гипоксия; – снижение скорости образования носителей свободной энергии (АТФ и НАД(Ф)Н); – дегенерация чувствительных нервных окончаний ВНС; – необратимая активация работы эфферентной части дуги безусловного рефлекса; – истощение и дегенерация эфферентной части дуги безусловного рефлекса; – переключение регуляции клеточного метаболизма и адаптации с ВНС на менее эффективную и медленно действующую эндокринную систему; – утрата клетками денервированной периферии дифференцированных свойств и приобретение ими свойств недифференцированных клеток – способности к пролиферации и к миграции.

В локальных областях органов, тканей или кровеносных сосудов, перечисленные этапы патогенеза находятся на разных стадиях развития, в связи с чем в каждом органе или ткани одновременно реализуются все этапы патогенеза старения. Рассматриваются основные патологические последствия каждого из перечисленных этапов патогенеза и их проявления в пролиферативно-дегенеративных заболеваниях старческого возраста.

Гипоксия инициирует два независимых первичных структурных события.

- 1) Отмирание свободно живущих клеток путём апоптоза или некроза (см. выше).
- 2) Дегенерацию и замедление регенерации афферентных нервных волокон вегетативной нервной системы (ВНС).

Симпатический отдел ВНС, отвечает за стимуляцию метаболизма активности (катаболизма), связанную с реакцией «сражайся или беги». Парасимпатический отдел ВНС отвечает за стимуляцию метаболизма в состоянии покоя (анаболизма): «отдыха и переваривания» и «кормления и размножения».

Афферентные волокна не разделяются на симпатические и парасимпатические.

Метаболизм в состоянии покоя менее интенсивен чем в состоянии физической активности, поскольку основным потребителем свободной энергии является скелетная мускулатура неактивная в состоянии покоя.

Состояние активности характеризуется резкими подъёмами и спадами метаболической активности в отличие от медленных монотонных изменений метаболизма в состоянии покоя. Именно в связи с этими различиями дегенерация афферентных волокон в первую очередь негативно сказывается на эффективности функционирования симпатического, а не парасимпатического отдела ВНС.

Слабым звеном вегетативной регуляции являются афферентные, чувствительные нервные волокна, каждое из которых отходит от небольшой группы клеток или от одиночных специализированных рецепторов (телец). Снижение по тем или иным причинам количества клеток в такой группе или в специализированном рецепторе, иннервируемых отдельным аксоном, приводит ко всё более редкому использованию нервного волокна и в итоге к его дегенерации.

Наиболее частой причиной дегенерации афферентных нервных волокон, по-видимому, является отмирание нервных окончаний в условиях глубокой и/или длительной гипоксии. Нервные окончания наиболее удалены от тела нейрона и дефицит кислорода, приводящий к дефициту свободной энергии, в первую очередь должен сказаться на доставке питательных веществ и «строительных материалов», необходимых для поддержания целостности нервных окончаний и для их регенерации, именно в нервные окончания.

Такая дегенерация нервных окончаний относится к категории физиологической, в отличие от патологической дегенерации, обусловленной нарушением целостности нервных волокон в результате травм или воспаления.

Афферентные нервные волокна осуществляют отрицательную обратную связь в дуге безусловного рефлекса, отключая активирующее воздействие эфферентных волокон на иннервируемые клетки.

В связи с наличием второй, неспецифической афферентной системы ВНС, афферентная иннервация выполняет не только пассивную функцию отключения (торможения) эфферентной части дуги безусловного рефлекса, но и активную функцию – торможение центральных структур ВНС. Эта функция обеспечивается водителями ритма в каждой небольшой группе клеток, к которой подходит отдельное нервное волокно. Судя по всему, большую часть времени функционируют именно афферентные волокна ВНС, поддерживая своей сигнализацией через вторую, неспецифическую афферентную систему заторможенное состояние клеток ядер ствола головного мозга (в том числе гипоталамуса).

Кроме специфической афферентной системы существует вторая или неспецифическая афферентная система. Информация от периферических чувствительных нервных окончаний, представленная многими типами рецепторов (барорецепторов, механорецепторов, хеморецепторов, терморецепторов) в этой системе обезличивается, поступая по коллатеральным связям на одни и те же нейроны.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.