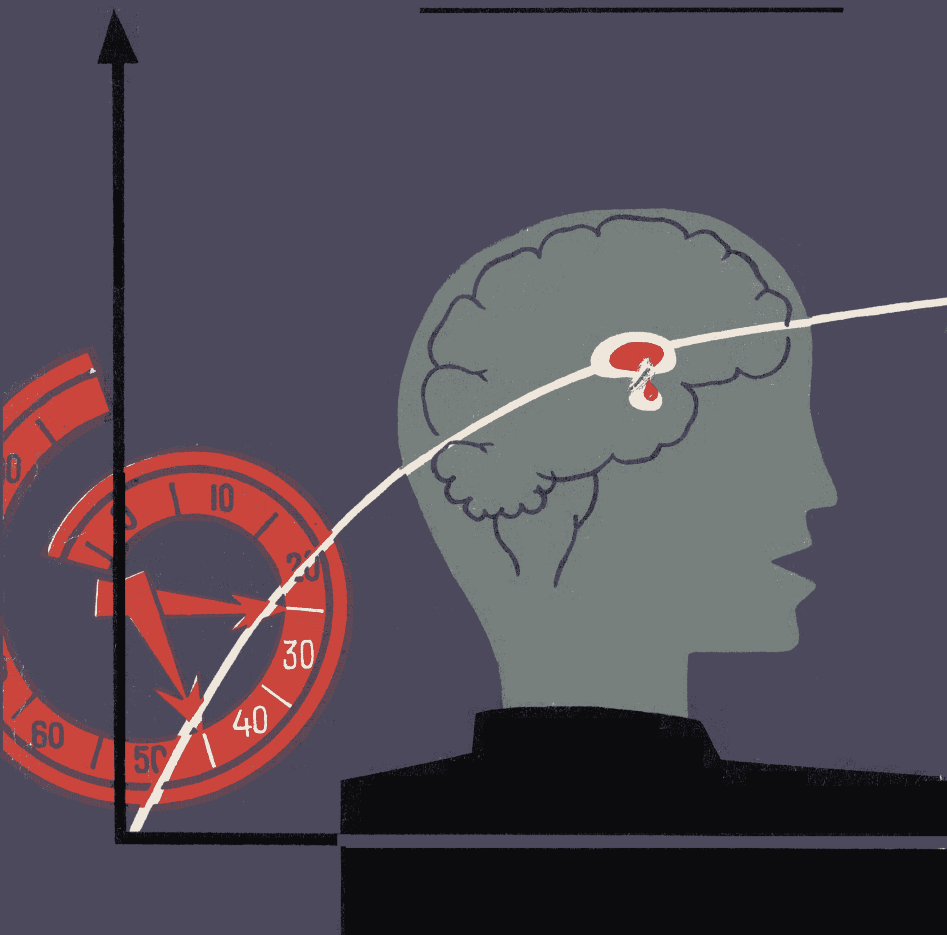


В.М. Дильман  
ПОЧЕМУ  
НАСТУПАЕТ  
СМЕРТЬ

---



НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ЛИТЕРАТУРА

В. М. ДИЛЬМАН

---

*Почему  
наступает  
смерть*

*(биологические очерки)*



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1979

**Почему наступает смерть**  
**Дильман В. М., 1972 г.**

**В книге в научной, но популярной форме излагаются взгляды автора на механизм старения как закономерное и специфическое разрегулирование систем, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма. В свете излагаемой концепции о природе этого нарушения рассматриваются новые направления для противодействия преждевременному старению и возрастной патологии, а также видимые уже в настоящее время пути воздействия с целью расширения генетически запрограммированных пределов жизни человека.**

**Книга содержит 17 рисунков, 8 таблиц, библиография — 36 названий.**

## *Предисловие*

Социальный прогресс последних десятилетий способствовал значительному увеличению продолжительности жизни. Поэтому значению социальных факторов в жизни человека посвящено большое число исследований.

Вместе с тем, по мере увеличения длительности жизни все отчетливее начинает проявляться действие биологических закономерностей, определяющих видовую продолжительность жизни. Более того, влияние биологических факторов будет становиться все более выраженным по мере дальнейшего социального прогресса, и в конечном итоге возрастная патология и причины смерти будут определяться главным образом биологическими процессами.

Однако до сих пор нет общепринятого представления, в чем, собственно, заключается сущность этих биологических процессов, вызывающих закономерное прекращение индивидуального существования организма в старости. В данной работе сделана попытка изложить представление о внутренних причинах старения и смерти, исходя из концепции о механизме формирования специфической возрастной патологии.

Почему вновь стал возможным подобный подход, при котором старость рассматривается как болезнь?

В обычном понимании существует четкая грань между нормой и патологией, между старостью и болезнью. Такое разделение сложилось исторически. В исследованиях И. М. Сеченова и в трудах К. Бернара было сформулировано положение, что жизнь возможна только при поддержании внутренней среды организма в определенных (нормальных) пределах. В дальнейшем было затрачено очень много усилий, прежде чем У. Кеннон показал, что такое сохранение нормального состояния обеспечивается гомеостатическим принципом деятельности, при котором организм функционирует как саморегулирующаяся система, «автоматически» сохраняющая, благодаря механизму обратной связи, стабильность в условиях непрерывных динамических изменений внутренней среды и давления разнообразных внешних факторов.

И все же норма, эта столь охраняемая стабильность организма, постепенно утрачивается. Так, по мере старения увеличивается содержание жира в теле, концентра-

ция в крови сахара и холестерина, происходит нарушение половой функции и т. д. Почему это происходит? Почему механизмы саморегуляции не обеспечивают сохранения нормы и тем самым условий для поддержания жизни? Для объяснения причины разрегулирования обменных процессов было предложено множество концепций. Наибольшее распространение получило представление о роли внешних факторов в формировании возрастной патологии. В наиболее четкой форме такой подход нашел отражение в учении Г. Ф. Ланга о роли отрицательных эмоций в развитии гипертонической болезни. Это явилось неоценимым вкладом теории нервизма в медицину.

Но разве специфическая возрастная патология не будет возникать с той или иной скоростью даже при самых благоприятных условиях внешней среды? Конечно, будет.

В известной степени такого рода вопрос не нов. Одноклеточные организмы, у которых отсутствуют сложные системы поддержания постоянства внутренней среды, по существу избавлены от внутренних причин смерти, и их пределы жизни ограничены влиянием внешних факторов. Возникновение сложных гомеостатических систем, происшедшее в процессе эволюции животного мира, уменьшило влияние на организм повреждающих внешних факторов и снизило тем самым роль в жизни организма внешних причин смерти.

В представлениях, излагаемых в данной книге, сделана попытка проанализировать, как возникновение этих гомеостатических систем определило не только принципы защиты высокоорганизованных организмов, но и внесло решающее изменение в само их существование, сделав смерть закономерным финалом жизни. Сущность выдвигаемых представлений может быть сведена к четырем основным положениям.

А. Постулируется, что поддержание постоянства внутренней среды в развивающихся специализированных организмах, обладающих сложными гомеостатическими системами, возможно только в том случае, если эти системы, охраняющие постоянство внутренней среды, сами развиваются во времени по мере развития организма. Такое саморазвитие обеспечивает относительную стабильность и постоянство в развивающемся организме, но постепенно начинает приводить к нарушению этого

постоянства, когда развитие организма заканчивается. Стойкое отклонение от постоянства внутренней среды — это болезнь. Поэтому старость и можно рассматривать как болезнь или сумму болезней, возникающих вследствие утраты стабильности.

Б. Обосновывается положение, что саморазвитие гомеостатических систем осуществляется главным образом за счет изменений в центральном регуляторе организма — гипоталамусе. Его чувствительность к регулирующим воздействиям по мере увеличения возраста постепенно и неуклонно снижается. Но так как стабилизация поддерживается в организме главным образом механизмом отрицательной обратной связи, то это делает данный способ обеспечения равновесия все менее и менее эффективным.

Так сам принцип обеспечения жизнедеятельности сложных организмов создает условия для возникновения внутренних причин болезней старения и смерти.

В. Возможность свести основные закономерности возрастной патологии к понижению чувствительности центрального регулятора — гипоталамуса — к регулирующим воздействиям (или, точнее, к повышению порога чувствительности гипоталамуса к этим воздействиям) позволяет по-новому подойти к вопросам профилактики и лечения болезней старения. Если старость — болезнь со строгой последовательностью изменений, то старость подлежит лечению. Необходимые усилия должны быть направлены на сохранение режима работы гомеостатических систем организма на уровне, который достигается к моменту завершения развития организма. Для этого необходима не стимуляция, как предполагалось ранее, угасающих по мере старения различных функций, а, напротив, торможение активности отдельных звеньев, прежде всего в двух основных системах организма — системе регуляции энергетических процессов и в системе регуляции размножения. Воздействие тормозящим образом на эти две системы может замедлить развитие специфической возрастной патологии — ожирения, диабета тучных, атеросклероза, рака и понижения сопротивляемости к инфекции, а, быть может, и расширить границы видовых пределов жизни человека.

Г. Ускорение старения и усиление возрастной патологии под влиянием внешних неблагоприятных,

т. е. стрессорных, факторов обусловлено в конечном итоге тем, что в регуляторных механизмах как старения, так и стресса ключевое значение имеет повышение гипоталамического порога к торможению. Состояние стресса можно рассматривать как специальный случай интенсификации механизмов старения. Это определяет важную, но все же ограниченную роль внешних причин смерти в закономерной реализации ее внутренних причин.

Систему взглядов, которая рассматривается в этой работе, кратко можно определить как регуляторную модель природы внутренних причин возрастной патологии и смерти.

Два примера позволяют проиллюстрировать значение регуляторных процессов в жизни организма.

Давно было показано, что некоторые ткани высших животных, если они находятся в искусственных условиях вне организма, в виде так называемой культуры ткани, могут жить, претерпев определенные изменения, значительно дольше, чем сам организм. Из этого следовало, что потенциальная длительность существования изолированных тканей намного больше, чем она реализуется в условиях организма, и что свойство механизмов регуляции, а не свойство самих клеток и тканей определяет пределы жизни.

Роль регуляторных воздействий еще более отчетливо проявляется в другом примере. Известно, что в определенном возрасте прекращается деятельность половых желез. Но если половые железы от старого животного пересадить в организм молодого, то они вновь могут начать функционировать. Следовательно, старение половых желез связано, прежде всего, с нарушением регуляции. Некоторые ученые, которые задумались над этим явлением, увидели в нем возможность потенциального «бессмертия» для половых желез, если от поколения в поколение последовательно производить такую пересадку. Вместе с тем, из экспериментов с пересадкой следует, что логичнее было бы исправить само нарушение регуляции и, если это удастся, сохранить жизнь органа не путем последовательных пересадок, а в естественных условиях у одного и того же хозяина.

Из приведенных опытов может быть сделан и другой более общий вывод, а именно, что нарушение регуляции может явиться причиной старения не только для

половых желез, где это проявляется особенно ярко, но и других тканей, а быть может, определять старение и смерть организма в целом. Доказательству этого положения и посвящены данные биологические очерки. Совсем другие примеры, чем приведенные выше, и многолетние собственные исследования позволили выдвинуть положение о наличии у высокоорганизованных животных, включая человека, строго специфических регуляторных изменений, определяющих механизм возрастной патологии и естественной смерти.

При рассмотрении в данной книге всех этих вопросов речь идет об анализе идеальной модели (подобной тем, которые обычно используются в физике) внутренних причин старения и смерти современного человека в условиях сложившейся цивилизации. Однако даже в схематическом абстрагировании существование живой системы невозможно вне среды, и поэтому в книге рассмотрены также и те биологические реакции, которыми создается приспособление организма к окружающему миру. В этом отношении очень важно подчеркнуть, что приспособительные функции осуществляются теми же механизмами, которые лежат в основе биологических механизмов старения и смерти. Поэтому даже «идеальная модель» этих процессов находится в постоянном взаимодействии с внешней средой.

Излагаемые в книге положения можно было бы классифицировать как научную гипотезу, так как представления по таким кардинальным вопросам, как нейро-эндокринный (или регуляторный) механизм развития, старения и естественной смерти, подлежат прежде всего проверке временем. Новая гипотеза сделала необходимым введение новых терминов — «элевационный механизм старения», «болезни компенсации», «энергетический гомеостат», «пре-предиабет», «анагормоны», «неклассические фенолстероиды» и т. д. Естественно, однако, что при попытке проанализировать сложнейшие процессы регуляторного механизма старения были использованы не только собственные, но и многочисленные литературные данные, библиографические ссылки на которые имеются в следующих моих публикациях: «Старение, климакс, рак», 1968; «Вопросы онкологии», 1970, 6, 45; «Казанский медицинский журнал», 1970, 4, 3; «Lancet», 1971, 1, 1211.



Очень часто для понимания природы биологического явления основное значение имеет не столько сам факт, сколько выяснение взаимосвязи и последовательности уже известных фактов и явлений.

Так, лишь проследив взаимосвязь отдельных факторов, можно было прийти к новому представлению о единстве механизма, которым в процессе развития организма вначале производится включение, а затем возрастное выключение репродуктивной функции.

Сведение многих частных вопросов возрастной патологии к одному более общему процессу — повышению гипоталамического порога — является основным результатом излагаемой гипотезы. Вместе с тем за последний период времени многие положения гипотезы нашли ряд подтверждений как в теоретической литературе, посвященной возрастной патологии, так и в лечебной практике. Таким примером является использование антиэпилептических средств и антидиабетических препаратов для нормализации некоторых сторон обмена при раке и атеросклерозе. Изложенные представления способствовали также экспериментальной разработке новых средств воздействия, например таких, как анагормоны.

Ряд кардинальных обменных нарушений, характеризующих возрастную патологию, несомненно, обратим. Но до какой степени? Это остается все еще неясным, и перспективы целенаправленного лечения старения рассматриваются в данной книге.

Сложность анализируемых биологических явлений поставила перед автором задачу изложить проблему таким образом, чтобы она стала доступной широкому кругу читателей, не имеющих медицинского или биологического образования. Это сделано прежде всего для того, чтобы привлечь к изучению столь важных вопросов исследователей из различных областей знаний и, быть может, тех, кто еще выбирает собственный путь научных исканий. Кроме того, интерес к общим закономерностям развития, старения и возрастной патологии в настоящее время велик у всех, и я стремился поэтому изложить свои представления в доступной для всех форме. Так возникла эта книга, в которой по возможности объяснен каждый термин, а в приложении дан словарь специальных терминов и понятий.

---

## История смерти

Прошло много веков, пока человек, познав некоторые закономерности Природы, начал оказывать влияние на течение жизненных процессов. Пример такого влияния — увеличение продолжительности жизни, достигнутое благодаря цивилизации. Отдельные индивидуумы и в древние века жили достаточно долго. Однако средняя длительность жизни в течение сотен лет оставалась поразительно низкой, составляя, например, во Франции в XIV веке всего 20 лет. В тот период еще нельзя было бы понять, что является истинной причиной смерти человека, так как многочисленные инфекции прерывали естественный ход жизни. Смерть в основном наступала от внешних причин, подобно тому, как в дикой природе это наблюдается и в настоящее время.

Вместе с тем по мере развития общественных формаций основные причины смерти менялись. Тяжелые массовые эпидемии средних веков стали особенно губительными, когда начали возникать крупные города. Только развитие науки ограничило все опустошавшие эпидемии. Но постепенно инфекционные болезни начали приобретать социальный характер. Скученность и бедность подавляющей части населения в растущих городах на многие годы сделали туберкулез одной из основных социальных причин смерти. В истории смерти человека этот этап представляет особый интерес. Туберкулез — инфекция, и смерть от него — это смерть от внешней причины. И вместе с тем туберкулез настолько зависит от социальных факторов, что это, пожалуй, первая крупная болезнь современной цивилизации.

Со временем значение таких болезней цивилизации все более возрастало. В их основе уже не лежали собственно инфекции, и только их массовость позволяла говорить об эпидемиологическом характере болезней цивилизации. Среди них пять причин или заболеваний: атеросклероз, рак, гипертоническая болезнь, сахарный диабет тучных и понижение сопротивляемости к инфек-

ции — стали основными причинами смерти в среднем и пожилом возрасте (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

**Основные пять причин смерти в Швеции за 1963 г.**  
(из данных Ежегодника мировой санитарной статистики, Женева, 1967 г.)

Причины смерти (в %)	Возраст в годах								
	35—39	45—49	55—59	60—64	65—69	70—74	75—79	80—84	85 и больше
Все 5 причин * . . . . .	63	71	79	78	83	80	82	81	76
Атеросклероз . . . . .	17,5	25,9	37,5	40,5	45,4	47,0	51,5	52,3	51,5
Опухоли . . . . .	39,5	34,5	35,0	31,0	28,5	23,1	18,7	15,4	10,5
Гипертония . . . . .	0,9	2,2	2,5	3,0	3,3	3,4	3,9	3,6	2,8
Диабет . . . . .	5,6	1,2	1,6	0,6	1,9	2,0	1,8	1,3	0,7
Понижение сопротивляемости к инфекциям . . . . .	1,8	2,2	2,3	2,9	3,5	4,8	6,4	8,7	10,4

\* Данные в процентах ко всей смертности, за исключением смерти от случайных причин (катастрофы и т. д.). Для характеристики понижения сопротивляемости к инфекциям включены данные только по гриппу (вне эпидемии), пневмонии и бронхиту.

В отношении каждого из этих заболеваний очень велико значение внешних факторов. Многократный рост заболеваемости раком легких в крупных промышленных городах, прогрессирование атеросклероза при избыточном питании, возникновение гипертонической болезни вследствие интенсификации жизненного уклада — это все проявления внешних факторов, участвующих в формировании основных причин смерти современного человека.

Однотипность основных причин смерти в настоящее время может быть проиллюстрирована данными (табл. 2), относящимися к США, которые принципиально не отличаются от статистики смертности в Швеции, хотя воздействие внешних неблагоприятных факторов, как видно, более интенсивно в США, чем в Швеции.

Так, по мере развития человеческого общества формируется социальная история болезней и смерти.

Основные пять причин смерти в США  
(данные за 1963 г.)

Причины смерти (в %)	Возраст в годах								
	35—39	45—49	55—59	60—64	65—69	70—74	75—79	80—84	85 и больше
Все 5 причин — атеросклероз, опухоли, гипертония, диабет, понижение сопротивляемости к инфекции . . .	62	73	79	81	82	84	85	84	83

Но, наряду с этой историей, в природе существует смерть от внутренней причины, и далеко не всегда в основе смерти лежит действие факторов, разрушающих организм извне. Многим известна смерть бабочки-поденки. Такая бабочка, возникнув из личинки поутру, к концу первых суток, закончив процесс размножения, внезапно погибает. Смерть наступает остро, и она не может быть объяснена ни истощением, ни исчерпанием жизненных сил. Нет в ее основе и инфекции. Как будто кончается завод часов, и теперь уже обрывает жизнь внутренняя причина.

Подобная смерть не является случайным явлением в эволюции. Действие внутренних причин ярко видно и на более сложных организмах, чем бабочка. В устьях дальневосточных рек каждый год идут на нерест стаи лососевых рыб, в их числе и горбуша. В океане у горбуши нет никакого горба — признака, давшего название этому виду. Горб возникает постепенно, так же как и рост зубов, по мере того, как рыба приближается к месту нереста. После оплодотворения разросшиеся зубы почти механически препятствуют поступлению пищи. И все же смерть наступает не от истощения. Робертсоном было показано, что по мере приближения нереста все больше увеличивается деятельность одной из эндокринных желез — надпочечников, что играет важную роль в механизме смерти. Горб и рост зубов являются лишь внешним выражением действия внутренней при-

чины смерти горбуши, которая прекращает жизнь еще мощной рыбы. Этот механизм работает настолько четко, что ни одна горбуша не возвращается в океан после нереста<sup>1</sup>.

Итак, смерть может возникать от внешней или от внутренней причины. Но такое разграничение, казалось бы верное, таит в себе определенную неточность. Если сбросить со счета столь очевидные внешние факторы, как грубое повреждение, то всякое действие внешней причины смерти осуществляется через внутренние механизмы. Иными словами, для того, чтобы заболеть чем-либо, недостаточно наличия внешней причины, а должны существовать внутренние процессы, способные реагировать на внешнее воздействие. Избыточное питание не могло бы приводить к развитию атеросклероза, если бы сам атеросклеротический процесс не был присущ человеку, если бы не было физиологических условий для его возникновения. Поэтому смерть от внешней причины в конечном итоге является смертью от внутренней причины, и каждый вид умирает по-своему.

Это заставляет задавать вопрос: что именно является для человека естественной смертью, или смертью от внутренней причины? Для каждого вида имеется довольно жесткое ограничение пределов жизни. Мышь может прожить 2 года, крыса — около 3 лет, человек — несколько более 100 лет. Столь определенные и четкие границы для каждого вида показывают, что пределы жизни устанавливаются естественными причинами смерти. Эти причины определены генетически, т. е. лежат в природе самого вида, и поэтому никому не удавалось наблюдать, чтобы мышь жила дольше человека.

В настоящее время непосредственной причиной смерти у большинства людей после 60 лет являются атеросклероз, рак и гипертония. Но как решить, являются ли эти причины естественными, т. е. обусловленными нормальным развитием внутренних причин смерти, или они — продукт воздействия внешних факторов и пред-

---

<sup>1</sup> Как показали Робертсон и Векслер, в период миграции у рыбы необычайно высоко возрастает концентрация холестерина в крови, увеличивается уровень сахара крови, развивается гипертония и т. д., т. е. в конечном счете сосудистые явления с инфарктами сосудов сердца, мозга, почек, которые почти аналогичны возрастной патологии у человека.

ставляют собой один из этапов в социальной истории смерти? Для того чтобы ответить на этот вопрос, оказалось необходимым сопоставить процессы, лежащие в основе современных причин смерти, с другим параллельным процессом, который сам по себе не является непосредственной причиной смерти, но точно соответствует этапам развития и старения человека. Речь идет о механизмах, обеспечивающих половое созревание и размножение. Когда человек рождается, его тело еще не способно к воспроизведению, и соответственно включение полового цикла задержано до завершения развития тела. Существует также предел, ограничивающий продолжительность детородного периода. Этот предел является функцией возраста. Он довольно точно фиксирован и, видимо, не изменяется, несмотря на удлинение средней продолжительности жизни. Так, например, в 1900 г. средняя продолжительность жизни составляла в Европе 50 лет, а возраст прекращения детородного периода у женщин, так называемая менопауза, — около 50 лет. В наше время продолжительность жизни увеличилась более чем на 20 лет, но время наступления менопаузы осталось примерно прежним. Следовательно, само прекращение детородного периода является таким же жестко запрограммированным процессом, как и причины естественной смерти. Вместе с тем не вызывает никаких сомнений, что это прекращение в нормальных условиях зависит от действия внутренних причин, а не является социально обусловленным.

Механизм прекращения процесса репродукции, иными словами, представляет собою характерное следствие старения. Поэтому для того, чтобы понять, в какой степени современные причины смерти связаны с действием внутренних факторов, следовало изучить механизм прекращения репродукции и сопоставить его с механизмом возникновения современной возрастной патологии человека. Такое сопоставление привело к очень важному выводу. Удалось установить, что механизм прекращения воспроизведения и механизм возрастной патологии осуществляются по единому плану. Все те изменения, которые в процессе развития человеческого тела вначале включают процесс воспроизведения, а затем по достижении определенного возраста выключают его, могут быть обнаружены и в структуре

возрастной патологии современного человека. Это позволяет прийти к выводу, что в настоящее время социальная история смерти все более определяется естественными механизмами смерти от внутренней причины и что эти механизмы могут быть подвергнуты подробному изучению.

Это не значит, что социальные факторы не влияют на механизмы смерти. Они могут ускорять или замедлять действие внутренних причин, вызывая ускоренную или замедленную смерть, и в этом направлении возможности профилактической медицины неисчерпаемы. Но в нормальных условиях определенная группа современной возрастной патологии начинает представлять все более чистый результат действия внутренних причин запрограммированной смерти. При поверхностном рассмотрении этот вывод может показаться пессимистическим, так как он обнаруживает существование закономерности функционирующих механизмов естественной смерти.

В действительности же данный вывод дает основание для иных, а именно целенаправленных и благоприятных воздействий. Ведь если естественные механизмы смерти осуществляются по определенному плану, то целенаправленное воздействие на них возможно, т. е. возможно противодействие естественному ходу старения. Социальная история смерти не закончится вместе с периодом, когда средняя продолжительность жизни достигнет генетического для данного вида максимума. Напротив, эта история вступит в новую фазу. Если раньше человек погибал в основном от внешних факторов, если в ходе времени многие внешние факторы приобретали и отрицательную, и положительную роль, или способствуя возникновению болезней цивилизации, или противодействуя им, то с того периода, когда средняя продолжительность жизни достигнет максимального запрограммированного для вида предела, дальнейшее расширение пределов жизни станет возможным только путем целенаправленного вмешательства в механизм запрограммированной смерти.

Наукой уже получен некоторый опыт расширения жизни за пределы генетического лимита. Как и горбуша, некоторые разновидности форели погибают от внутренней причины непосредственно после нереста.

Смерть наступает в возрасте 3 лет, но в тех случаях, когда Робертсон предварительно удалил у рыб половые железы, некоторые особи жили до 8—9 лет, т. е. возрас- стала в три раза максимальная для данного вида дли- тельность жизни. Если считаться с существующей точ- кой зрения, что максимальная продолжительность жизни для человека не превышает 113 лет, то такой эф- фект, достигнутый в эксперименте, соответствовал бы 339 годам. Конечно, способ воздействия на механизм старения и смерти для человека будет иным. Для лосо- севых с длительностью жизни, генетически ограниченной периодом нереста, деятельность половых желез, подго- тавливающая этот нерест, дает сигнал механизмам, ко- торые обрывают жизнь. Но у человека естественные причины смерти столь явно с механизмом размножения не связаны. И приведенный пример лишь показывает, что только точное понимание свойственного каждому виду механизма старения и смерти могло бы дать ключ к воздействию на эти механизмы. Уже при сопоставле- нии смерти бабочки-поденки, горбуши и человека можно прийти к выводу, что эти механизмы различны. По- этому никакая аналогия не может восполнить конкрет- ное изучение видовых внутренних причин смерти. Но есть одна общая закономерность, которая не может не привлекать внимания. Смерть — столь, казалось бы, не- избежный атрибут жизни — не является в действитель- ности неизбежным спутником живого. Задолго до появ- ления условий для формирования социальной истории смерти в природе в невообразимо большем интервале времени творилась эволюционная история смерти. За- программированная смерть возникала не сразу. Она возникла значительно позже, чем появилась жизнь. И для того чтобы научиться понимать внутренние при- чины смерти, необходимо понять, как смерть возникла в процессе эволюции живой природы.

Эволюционная история смерти началась многие мил- лионы лет тому назад. Вначале был хаос вещества, затем — белковые тела и затем — клетка, основной носи- тель жизни. Клетка, существующая отдельно, как одно- клеточный организм, наделена не только самостоятель- ной жизнью, подобно жизни многоклеточного орга- низма, но, как известно, и своеобразным бессмертием. Это явление, возникшее на заре жизни, сохраняется и



в настоящее время. Каждый одноклеточный организм, например амеба, делится на две равноценные клетки, те в свою очередь на следующие и так далее. В благоприятных условиях такое деление может продолжаться неограниченно долго.

Ученые проследили деление одноклеточного организма — парамеции — в течение 8400 поколений. При этом ни разу не было отмечено появление трупа. Если рассмотреть этот результат применительно к человеческой жизни, приняв, что период ее воспроизведения равен 25 годам, то это означало бы, что в течение 210 000 лет одновременно существовали бы все предки и потомки, если, конечно, терминология смертных применима для данного случая, когда все организмы равноценны и как бы нет ни возраста, ни старения. Этот пример убедительно показал, что жизнь может быть и без смерти, вернее, следует сказать, без смерти от внутренней причины, потому что если представить тот же жизненный цикл деления парамеции, то, как было уже давно подсчитано, потомки одной «инфузории» через два года превысили бы объем земного шара, а число организмов выражалось бы цифрой с 224 знаками».

Такого беспредельного роста потенциально бессмертных одноклеточных не происходит. Этому препятствуют условия внешней среды. Уязвимость организма, лишенного внутренних механизмов смерти, не является случайной. И в этом факте, пожалуй, сконцентрирован фундаментальный закон эволюции живого мира. Для того, чтобы противодействовать влиянию внешней среды, т. е. внешним причинам смерти, необходимо отгородиться, хотя бы в какой-то степени, от этой среды. Такая обособленность может возникнуть только в том случае, если организм будет иметь механизмы, способные поддерживать определенное постоянство своего состава и деятельности при изменении внешней среды в определенных пределах.

Чем больше величина пределов, в которых изменение внешней среды не вызовет несовместимого с жизнью изменения внутренней среды организма, тем независимее этот организм и тем меньше для него вероятность смерти от внешней причины. Одноклеточный организм не способен сохранять такое постоянство в сколько-нибудь значительной степени. Если он не принадлежит

к группе паразитов, т. е. не живет за счет хозяина-носителя, то он обычно живет в водной среде. В этой среде существуют наилучшие условия для поступления через оболочку клетки пищи из внешнего мира и выделения отходов. Поэтому преграда между внешним миром и организмом не может быть настолько прочной, насколько это необходимо для сохранения независимости от среды. Достаточно вспомнить о существовании опытов, в которых экспериментально подтвердить гипотезу об отсутствии смерти у одноклеточных организмов не удавалось, так как исследователи недостаточно обновляли среду по мере накопления отходов и смерть или торможение жизненного цикла наступала от самоотравления.

Для обеспечения постоянства этой внутренней среды организма и тем самым определенной независимости ее от внешней среды должны были возникнуть специальные приспособления и механизмы. Должна была возникнуть специализация тела с его специализированными функциями. Оболочка тела должна была перестать быть основным путем поступления пищи и выделения, должны были появиться механизмы поддержания обмена в условиях голодания, механизмы для постоянства температуры и внутренней среды, т. е. в более широком смысле механизмы поддержания постоянства жизненных функций. Для такой специализации был только один путь — путь превращения одноклеточного организма в многоклеточные специализированные организмы с единой системой управления. Это могло быть достигнуто лишь в процессе эволюции. Вряд ли можно сказать в настоящее время, что послужило конкретным толчком к развитию клетки в многоклеточный специализированный организм. Но ясно, что только механизмы развития могли дать необходимую специализацию. Вместе с тем такой путь защиты от внешней среды неизбежно становился путем противоречий, порождающих смерть.

Смерть родилась как продукт сочетания развития и стабильности. С одной стороны, развитие требует постоянных изменений, ибо развитие — это отсутствие покоя, нестабильность. И в учении о развитии живой природы хорошо прослежен этот путь от клетки через рыб, земноводных к млекопитающим — к человеку. С другой стороны, в каждый момент развития необходима опре-

деленная стабильность, постоянство, чтобы защититься от внешней среды. Требуется как бы совместить одновременно и в одном — покой и движение — движение, дающее развитие, и покой, обеспечивающий независимость. Такое совмещение возможно только в изменяющейся, движущейся системе, ибо если есть только покой, то нет развития, а если имеется лишь развитие, то нет покоя и стабильности. Поэтому системы, обеспечивающие стабильность, т. е. защиту от внешнего мира, все время должны сами развиваться, следуя за развитием тела и тем создавая относительный покой.

Итак, только принцип саморазвития стабилизирующих систем может обеспечить постоянство состава в движущейся системе. Но от этого принципа неотделимо условие, приводящее к гибели самой системы. Бесперывно развиваясь, системы сохранения постоянства внутренней среды начинают нарушать существование организма, тело которого, будучи конечных размеров, всегда заканчивает развитие.

Развитие в пределах каждого индивидуума вида всегда конечно, как конечны размер и специализация тела. В то же время системы поддержания постоянства работают, как работают раз и навсегда заведенные часы. Это необходимо для обеспечения меняющегося постоянства в процессе развития, но это же становится механизмом нарушения всей системы, особенно после остановки развития. Это противоречие единства развития и стабильности выявляется не сразу.

Вначале доминирует влияние развития как фактора стабилизации жизни многоклеточного организма. Это можно иллюстрировать на примере оплодотворения и партеногенеза. Яйцеклетка без оплодотворения может прожить лишь несколько дней. Она, как часть многоклеточного организма, смертна. Лишь развитие спасает ее от гибели. В нашем представлении этим стимулом к развитию является все еще достаточно таинственный процесс оплодотворения. Обе стороны, в нем участвующие, раздельно недолговечны. Но их соединение дает тот критический предел, за которым следует самовоспроизводящееся развитие.

Что жизнь многоклеточного организма сохраняется именно благодаря развитию, следует из явления партеногенеза, в котором неоплодотворенное яйцо, побужден-

ное к развитию химическими стимулами, превращается во взрослый организм. Так много лет тому назад были выведены лягушки, а затем и некоторые другие виды животных без оплодотворения яйцеклетки.

Таким образом, смерть от внутренних причин у высоко развитых специализированных организмов — это результат, вытекающий из взаимодействия в единой системе механизмов развития и стабилизации. Эти механизмы являются способом противодействия разрушающим влияниям внешней среды. Они уменьшили роль смерти от внешней причины. Такое освобождение само по себе послужило важным фактором в эволюции видов. Но оно же ввело новый вид смерти — смерти от внутренней причины.

Таким образом, переход одноклеточного организма к многоклеточному есть не просто количественный переход от одной клетки к множеству клеток, а переход от жизни «одного» к жизни системы. Это подчинило жизнь многоклеточного организма, обладающего стабилизирующими системами, общим законам работы и нарушений любых других систем управления. Задачей этих биологических очерков будет изложение данных, показывающих, что развитие, старение и смерть человека, если иметь в виду старение и смерть от внутренней причины, являются прямым результатом нарушения стабилизирующих систем. Эти системы часто называют гомеостатическими, т. е. системами поддержания постоянства внутренней среды организма. Их строение и функционирование у различных видов может быть разным. Поэтому конкретный механизм старения и смерти является продолжением действия конкретных механизмов, обеспечивающих сохранение жизни.

В следующей главе будут изложены в связи с этим основные закономерности в работе человеческого организма как саморегулирующейся кибернетической системы, а затем рассмотрены данные о свойстве разрегулирования этих систем — свойстве, которое определяет переход процесса развития в процесс старения и смерти. В нормальных условиях старение предшествует смерти, так как оба эти явления отражают степень разрегулирования основных гомеостатических систем организма. Поэтому в дальнейшем чаще будут упоминаться механизмы старения, чем смерти.

Подводя итоги данной главы, следует повторить.

В истории смерти можно выделить ряд периодов. На ранних стадиях эволюции живой природы основным, если не единственным, видом смерти была смерть от внешней причины. Этот вид смерти сохранился до настоящего времени у одноклеточных организмов. Он играл и еще играет немалую роль и в смерти человека. Он видоизменяется по мере развития цивилизации, определяет социальную историю смерти.

Доминирующей в процессе развития видов стала смерть от внутренней причины. Она возникла при переходе одноклеточного организма в многоклеточный. Этот переход позволил создать системы, поддерживающие в значительно более широком интервале внешних влияний постоянство внутренней среды организма. Такой переход, создавая специализацию тела, снизил влияние на организм внешних причин смерти. Однако сам переход ввел в живую природу противоречие в форме смерти от внутренней причины. Это противоречие заключено в необходимости сочетать развитие и стабильность. Вследствие этого механизмы, поддерживающие стабильность, могут выполнять свою функцию только развиваясь во времени. Это свойство создает относительную стабильность и покой в условиях развития. Но оно же становится причиной разрегулирования кибернетических систем организма, когда развитие неизбежно заканчивается.

С этого периода даже при отсутствии внешних причин и старение и смерть являются неизбежным завершением жизни со смертью от внутренней причины. Поэтому социальная история смерти будет в конечном итоге все больше трансформироваться в видовую, и длительность жизни человека постепенно будет увеличиваться до максимально возможной.

Но даже и после этого социальные факторы будут играть роль, если иметь в виду расширение пределов жизни за границы видового лимита. Смерть от внутренней причины, проходя через этапы старения, наступает вследствие формирования специфической возрастной патологии. Поэтому только путем воздействия на эти механизмы старения и можно сделать и жизнь более длительной, и ограничить возникновение возрастной патологии в старости. Таким образом, задача должна

состоять даже не в том, чтобы продлить жизнь уже больного человека со 113 до 130 или более лет, а в том, чтобы воспрепятствовать закономерному развитию возрастной патологии. Многое может быть сделано уже и в настоящее время, если удастся сохранить интенсивность работы гомеостатических механизмов на уровне, который достигается при завершении развития. Но сделать это можно только влияя извне. Именно потому, что внутренние механизмы смерти возникли в процессе защиты от внешних причин смерти, эти внутренние механизмы всегда будут сохранять способность реагировать на внешние влияния.

Сейчас эта закономерность в основном проявляется ускорением старения и усилением возрастной патологии под влиянием внешних неблагоприятных факторов. Но это же оставляет жизнь открытой и для благоприятных воздействий. Так замыкается круг внешнего и внутреннего, и перед человеком, достигшим предела видовой жизни, откроется новый этап.

Но вначале еще следует выяснить конкретные механизмы старения и естественной смерти, надо еще научиться достигать для всех видовой продолжительности жизни. Ради этого и изучаем мы механизм старения и смерти.

Для тех, кто не уstraшитса небольших трудностей, связанных с изложением основных принципов строения и работы человеческого тела, автор изложит в последующих главах путь, который представляется ему наиболее вероятным для противодействия механизмам старения и сцепленной с ними возрастной патологии.

## 2

### *Глава*

---

#### ***Человек как кибернетическая система. Иерархия тела***

Живой организм подвергается непрерывным воздействиям со стороны внешнего мира. Разрушительное влияние этих воздействий сдерживается системами, деятельность которых направлена на сохранение постоянства внутренней среды. Для сохранения жизни необхо-

димо также, чтобы внутренние процессы не выходили за определенные границы. Постоянство внутренней среды является, таким образом, необходимым условием, обеспечивающим существование организма. Это положение, сформулированное более 100 лет тому назад Клодом Бернаром, в настоящее время столь очевидно, что не нуждается в подробном разъяснении. Однако очень важно знать, каким образом достигается стабильность. В определенной степени это явление существует и в одноклеточном организме, потому что все химические реакции в живой природе являются саморегулирующимися. Любая биохимическая реакция не может продолжаться неограниченно потому, что конечный продукт реакции тормозит начало процесса. Поэтому, если конечного продукта накопится больше, чем в нормальных условиях необходимо, приостанавливается весь процесс. Этот общий принцип саморегулирования сохранен и в многоклеточном организме. Однако в этом сложном, специализированном организме части единого процесса осуществляются друг от друга на значительном расстоянии. Одновременно происходит множество процессов, которые должны быть друг с другом координированы. Разобщенные органы и ткани должны быть объединены в единое целое с тем, чтобы обеспечивалось постоянство внутренней среды в организме при изменении ее в частной системе. Вся эта координация обеспечивается нервной и эндокринной системами.

Нервные волокна пронизывают почти каждую клетку, а гормоны, выделяемые эндокринными железами, поступая в кровь, достигают любого участка тела. Благодаря этому организм работает как единое целое и специализация тела не нарушает, а обеспечивает постоянство внутренней среды. С этим связано то, что принцип саморегуляции, свойственный любой биохимической реакции организма, наиболее ярко проявляется в нервной и эндокринной системах, и что вся функция их подчинена задаче обеспечения обобщенной деятельности организма.

Рассмотрим, как осуществляется саморегуляция в нейро-эндокринной системе. Представим себе эндокринную железу А, которая выделяет свой специфический гормон в кровь. Этот гормон оказывает свойственное ему действие на чувствительные к нему ткани и

органы (ткани-мишени) и поэтому может быть обозначен как рабочий гормон. Представим ситуацию, в которой расход рабочего гормона увеличился и в результате снизилось его содержание в организме. Начинают страдать те процессы, для которых необходим данный рабочий гормон. Для восстановления постоянства внутренней среды должна увеличиться деятельность железы А. Сигнал к такому увеличению поступает со стороны другой эндокринной железы — Б — железы-регулятора. Эта железа выделяет в кровь регулирующий гормон, который обладает способностью стимулировать деятельность рабочей железы А.

Когда же под влиянием стимуляции концентрация в крови рабочего гормона возрастет до нормы, этот гормон начнет тормозить деятельность железы-регулятора. В результате стимуляция рабочей железы уменьшается и устанавливается равновесие. Однако если снижение концентрации рабочего гормона вновь достигнет опасного предела, то торможение железы-регулятора снимается. Вновь увеличится концентрация регулирующего гормона — вновь усилится деятельность рабочей железы. Так поддерживается равновесие. И недостаток периферического рабочего гормона, так же, как и избыток его, устраняется. Такие взаимоотношения, при которых избыток конечного продукта (в данном случае рабочего гормона) тормозит свой стимулятор, представляет собою типичный пример механизма отрицательной обратной связи.

В этом кибернетическом понятии слово «отрицательный» обозначает, что регулятор тормозится действием периферического фактора или сигнала, тогда как снятие «отрицательного» тормозящего влияния приводит к стимуляции периферического звена. В этом и заключается суть механизма обратной, т. е. взаимной, связи. Такой механизм автоматически поддерживает постоянство биологического процесса, и применительно к системам, которые обеспечивают постоянство внутренней среды, данный процесс принято обычно обозначать как гомеостатический процесс, или гомеостаз. Поэтому всю систему, т. е. всю совокупность участвующих в системе единиц, которые обеспечивают состояние стабильности любого явления, можно обозначить термином «гомеостат».



Аналогичный принцип регулирования заложен, например, в термостате — простейшем сушильном шкафу, предназначенном для поддержания постоянной температуры. В нем всегда есть источник энергии, который по своему значению равен периферической железе А. И подобно тому, как железа выделяет рабочий гормон, этот источник выделяет теплоту. Роль железы-регулятора выполняет контактный термометр. Когда температура превышает заданную, уровень ртути, поднимаясь, выключает источник питания. Напротив, как только система начинает охлаждаться, столбик ртути падает, и это включает вновь источник питания.

Однако, в отличие от простых схем, биологические гомеостатические системы работают не изолированно; как правило, для выполнения задания необходимо взаимодействие нескольких или множества гомеостатических систем.

Достаточно сказать, что основные свойства организма определяются двумя гомеостатами — системой, регулирующей воспроизведение себе подобных (репродуктивный гомеостат), и системой регулирования энергии (энергетический гомеостат). Поэтому в высокоорганизованных живых системах, в частности в человеке, возникли органы, в которых происходит объединение отдельных гомеостатических единиц в единую систему двух основных гомеостатов. Такая интеграция желез-регуляторов осуществляется в специальной эндокринной железе — гипофизе.

Этот регулятор, общий для многих периферических эндокринных желез, расположен под корой больших полушарий головного мозга в самой центральной точке черепной полости. Каждая периферическая эндокринная железа составляет с гипофизом как бы отдельную гомеостатическую систему. Но благодаря тому, что все эти системы замыкаются в гипофизе, между ними может осуществляться взаимодействие. Так, например, если удалены половые железы, то по системе механизма обратной связи в гипофизе усиливается активность не только регулятора половых желез, но и надпочечников, обладающих способностью вырабатывать половые гормоны. Так, благодаря замыканию в гипофизе нескольких гомеостатических систем между ними создается возможность взаимодействия и происходит компенсация нарушения.

Появление в процессе эволюции видов центрального регулятора — гипофиза — явилось важной ступенью в совершенствовании управления телом. Но гипофиз, регулируя по законам механизма обратной связи состояние периферических эндокринных желез, «слеп» в отношении внешнего мира. Этот регулятор может получить информацию в отношении того, что происходит в теле, но прямой связи с внешней средой он не имеет. Между тем, для того чтобы факторы внешней среды не разрушили организм, должно осуществляться приспособление тела к меняющимся внешним воздействиям. О воздействии внешнего мира организм узнает через органы чувств, которые передают полученную информацию в центральную нервную систему. Но само приспособление к внешним воздействиям должно осуществляться путем изменения поведения и функции организма. Так, например, если чувствительные нервные окончания кожи зафиксируют снижение температуры окружающей среды, то этого еще недостаточно для того, чтобы не замерзнуть. Необходимо, чтобы информация о холоде поступила в органы, которые способны повысить теплопродукцию организма. Таким устройством, которое позволяет передать информацию, полученную из внешнего мира, в рабочие органы с тем, чтобы приспособительные реакции обеспечили постоянство внутренней среды, является гипоталамус.

Это тяжеловесное слово — гипоталамус — необходимо запомнить, так как гипоталамус — это чудо природы. С одной стороны, гипоталамус — типичная нервная ткань, и поэтому все, что знает нервная система, она легко может передать в гипоталамус. С другой стороны, гипоталамус — типичная эндокринная железа, выделяющая специальные гормоны, которые регулируют деятельность гипофиза, т. е. общего регулятора эндокринной системы. Так, благодаря гипоталамусу осуществляется взаимосвязь между внешним миром и внутренним миром организма. Гипоталамус — это конкретное место стыка двух миров. Для этой особой связи между внешним и внутренним природа создала и особую форму, в которой быстродействующие сигналы из внешней среды могут преобразовываться в соответствующее этим сигналам поведение тела. Именно для этого служит гипоталамус — гибрид нервной и эндокринной систем, благодаря чему возможно преобразование нерв-

ных сигналов в более медленно текущие, но специализированные реакции эндокринной системы.

Передача влияний на эндокринную систему осуществляется как нервными путями, так и специальными гормонами гипоталамуса, которые, как правило, действуют не сами, а стимулируют или тормозят деятельность гипофиза.

Еще У. Кеннон описал физиологические реакции, вызванные внезапной встречей кошки с собакой.

Для того чтобы составить представление о функции, значении и работе гипоталамуса, целесообразно ознакомиться с предлагаемым нами современным истолкованием этой реакции.

Органы чувств уже на расстоянии дают сигналы в нервную систему о том, что близко противник. Возможно, предстоит борьба, и поэтому к ней необходима подготовка. Эта ситуация оценивается корой головного мозга, но сама окраска оценки эмоциональна. Именно эмоция является одним из сильнейших мобилизующих факторов. Регуляция эмоций в значительной мере сосредоточена в гипоталамусе. Когда кошка принимает свою характерную позу с изогнутой спиной, это означает, что информация из коры мозга возбудила эмоции страха и агрессии в гипоталамусе. Но эмоции не просто формируют грозную картину — это фаза подготовки к борьбе. Сама эмоциональная поза животного приводит тело в состояние готовности к немедленному движению. Одновременно гипоталамус посылает сигналы к вегетативной нервной системе, т. е. тому ее отделу, который ведаёт функцией внутренних органов. Такой сигнал в доли секунды поступает в эндокринную железу — надпочечники, и они выбрасывают в кровь свой специализированный гормон — адреналин. Это легко заметить, так как адреналин вызывает сокращение пилomotorов, специальных мышц кожи, и шерсть становится дыбом. Выброс адреналина в кровь не только продолжает позу агрессии — он расширяет сосуды сердца, мозга и легких, суживает сосуды кожи и внутренних органов, особенно пищеварительных, вследствие чего происходит перераспределение объема крови, выгодное для борьбы. Усиливается деятельность сердца.

Адреналин мобилизует запасы сахара из печени и жирных кислот из жировых депо и тем улучшает пита-

ние нервной и мышечной систем. Все это вместе — сужение сосудов кожи, вздыбленные волосы, уменьшающие теплоотдачу, мобилизация сахара и легкая дрожь тела — способствует повышению температуры тела, создавая оптимальные условия для протекания химических реакций. Это напоминает разминку спортсмена перед стартом. Наконец, адреналин резко увеличивает способность сердца усваивать кислород. Эта защитная мера может иногда стать крайне опасной. Так, у человека слишком быстрое поглощение кислорода сердцем при отрицательных эмоциях может временно создать кислородное голодание. Это способствует развитию недостаточности в работе сердца и даже инфарктов под влиянием эмоционального перенапряжения. Наконец, адреналин воздействует на кору головного мозга, поддерживая в ней состояние возбуждения. Все это происходит в считанные секунды. Но, быстро разрушаясь в крови, адреналин успевает дать новый стимул деятельности гипоталамуса.

В ответ на бомбардировку адреналином гипоталамус выделяет несколько гормонов, которые через специальным образом построенную сеть сосудов быстро попадают в гипофиз. Эти гипоталамические гормоны называют освобождающими факторами, так как они освобождают из гипофиза ряд его специализированных гормонов. Первым реагирует кортикотропин, гормон гипофиза, который ведает деятельностью коры надпочечников. Эта эндокринная железа всегда активизируется, когда необходима защита. Благодаря этому надпочечники выделяют особую защитную группу гормонов, главным из которых является кортизол. Кортизол обладает многими из тех свойств, какими наделен адреналин, но длительность действия кортизола значительно больше. Происходит как бы второе преобразование сигнала — сначала нервного в гормональный (выброс адреналина), а затем гормонального в общую защитную реакцию. В частности, кортизол продолжает доставку горячего тканям, превращая белки в сахар и тем вызывая гипергликемию, т. е. повышение концентрации сахара в крови. Это очень важно, так как в процессе борьбы пища не поступает извне, а запасы резервного сахара — гликогена — ограничены. Поэтому, когда эмоциональное возбуждение очень сильно, у человека может развиться даже времен-

ный сахарный диабет из-за неспособности быстро утилизировать вновь синтезируемый сахар. Так при падении курса акций на бирже возникает «диабет биржевиков».

Обеспечением энергии занимается и второй гормон гипофиза, секреция которого стимулируется соответствующим центром эмоционально возбужденного гипоталамуса. Это — гормон роста, самый мощный гормон обмена. Из жировых запасов он берет жирные кислоты, которые обеспечивают сердцу в 6 раз больше энергии, чем сахар. Он стимулирует выделение поджелудочной железой инсулина — гормона, без которого сахар не сгорает в тканях. Дополнительное питание должно быть быстро доставлено тканям, и гипоталамус посылает импульсы к двигательным нервам сердца и сосудов. Еще более суживается просвет сосудов внутренних органов, усиливается деятельность сердца, повышается артериальное давление, и в результате ускоряется ток крови. Это делает понятным, почему длительные отрицательные эмоции опасны для гипертоника. Одновременно адреналин, кортикотропин, гормон роста, кортизол повышают свертываемость крови и тем помогают избежать тяжелых кровотечений, возникающих при ранении в борьбе. Это является одной из причин возникновения тромбозов сосудов и инфаркта у человека под влиянием эмоционального возбуждения.

В процессе борьбы все, что лишнее, все, что мешает, должно быть заторможено, особенно учитывая, что раны могут быть тяжелыми или смертельными. Поэтому гормон надпочечников — кортизол, который обеспечивает энергией процесс борьбы, способствуя, в частности, синтезу из белков углеводов, обладает еще свойством подавлять воспаление, с тем чтобы уменьшить величину повреждения тканей. Именно поэтому кортизол и его производные — кортизон, преднизолон и другие — нашли такое удачное применение при различных типах воспалительных процессов — от воспаления радужной оболочки глаза (ирита) до язвенного колита и миокардита. Но если повреждение тканей все же велико, то часть белков из разрушенной ткани, попадая в общий кровоток, могут, как чужеродные тела, вызвать иммунизацию в собственном теле. Это грозит животному гибелью через некоторое время после окончания борьбы, так же как не-

совместимость тканей является преградой для пересадки органов у человека. Поэтому кортизол одновременно обладает свойством угнетать иммунитет, вызывая атрофию тимуса и подавление лимфоидной ткани, т. е. действуя на систему, которая в организме создает иммунологическое различие своего и чужого белка. Вследствие способности подавлять иммунитет кортизол нашел широкое применение при аллергических состояниях, например бронхиальной астме.

В гипоталамусе находится также центральный отдел «полового центра», который регулирует выделение гипофизом гонадотропных гормонов, т. е. гормонов, стимулирующих половые железы и определяющих их ритмическую деятельность. Перевозбуждение «полового центра» приводит к тому, что половой цикл может нарушиться из-за изменения ритма выделения гонадотропных гормонов. Это биологически целесообразно, так как результаты борьбы всегда неизвестны, и раненое животное не должно приносить потомства. Так, длительные отрицательные психические эмоции нередко приводят к прекращению менструального цикла у женщины. Прекращение способности к деторождению вследствие действия данного механизма нередко возникает при реакциях напряжения и борьбы и у животных.

В гипоталамусе и прилегающих к нему отделах ретикулярной формации мозга находится «центр сна». Возбуждение гипоталамуса эмоциями активирует этот центр, и поэтому вряд ли кто-нибудь засыпал во время борьбы, но каждый знает, как часто эмоции приносят бессонницу. Гипоталамус в целом активирует кору головного мозга, и это делает ее работу более быстрой и четкой. Хорошо известно, как могут обостриться психические функции в период напряжения. Но когда в результате патологических процессов временно активация коры со стороны гипоталамуса прекращается, то наступает выпадение сознания, как это бывает в эпилептическом припадке.

В гипоталамусе находится центр аппетита. Обычно он тормозится во время эмоционального возбуждения, так же как и деятельность пищеварительной системы. Это целесообразно во время борьбы; когда сохнет во рту и в горле при волнении, — это тоже одно из проявлений влияния гипоталамуса.

Закончена борьба с большим расходом энергии, и начинается фаза восстановления. Гипоталамус через находящийся в нем центр терморегуляции усиливает теплоотдачу. Расширяются кожные сосуды, увеличивается потоотделение, а у собаки, которая не имеет потовых желез, развивается одышка, и язык почти вываливается из пасти, увеличивая испарение. Все это охраняет организм от чрезмерного перегревания, возможного вследствие интенсивного сгорания энергетических материалов в ходе борьбы.

Многие исследователи считают, что в гипоталамусе имеются структуры, связанные с ощущением удовольствия или наслаждения. Во всяком случае, если искусственно электрическим раздражением возбуждать активность данных структур, то животное будет стремиться к повторению опыта, даже если путь к цели ему преграждает экспериментатор, создающий жестокое болевое раздражение.

Особый антидиуретический гормон, прямо по ножке гипофиза проникая в него из гипоталамуса, помогает восстановлению потерянной крови, задерживая выделение жидкости и солей почками. Усиливается ранее заторможенная гипоталамусом функция щитовидной железы, гормоны которой необходимы для восстановления поврежденных тканей. Это происходит потому, что центр, регулирующий работу щитовидной железы, также находится в гипоталамусе и он в начале борьбы деятельность щитовидной железы тормозит, а когда начинается период восстановления — ее стимулирует. Затухает выделение кортизола, и это способствует восстановлению синтеза белка, чему ранее кортизол препятствовал, превращая белок в сахар. Так последовательно, этап за этапом, реализуется через гипоталамус механизм защиты, а затем и восстановление потерь, если повреждение, пришедшее из внешней среды, совместимо с жизнью.

Приведенное описание позволяет кратко суммировать данные об основных функциях гипоталамуса. В гипоталамусе имеются специальные образования или центры, с которыми связана регуляция температуры тела, сердечной деятельности, тонуса сосудов, водного и солевого обмена, обмена углеводов, жиров и белков, регуляция основных эндокринных функций, включая вы-

работку иммунитета и процесс размножения, регуляция функции желудочно-кишечного тракта, мочеотделения и, наконец, взаимодействия информации, поступающей из различных органов чувств. Гипоталамус регулирует активность вегетативной нервной системы, ее симпатическую и парасимпатическую часть. Эти два противоположных и взаимодействующих отдела нервной системы путем двойного обеспечения эффекта стабилизируют возможные отклонения всех тех процессов, которые регулируются нервной системой. Поэтому при глубоком поражении гипоталамуса, например в эксперименте, развиваются почти универсальные трофические расстройства с кровоизлияниями в слизистую оболочку глаз, полость рта, желудочно-кишечный тракт, легкие. Наступает дистрофия мышечных волокон.

Рост и аппетит, сон и бодрствование, эмоции — все это зависит от функционирования структур гипоталамуса. По существу, нет ни одной функции в интегрированном теле, которая не требовала бы участия гипоталамуса. Но в целом всю его деятельность можно разделить на две группы явлений. В примере борьбы кошки с собакой роль гипоталамуса заключалась в приспособлении организма к меняющимся внешним воздействиям. Его деятельность обеспечивала взаимодействие с внешним миром и, изменяя функции организма, защищала его от смерти, исходящей от внешних причин. С другой стороны, гипоталамус вместе с регулируемым им органами работает как своеобразная замкнутая система, обеспечивая постоянство внутренней среды в соответствии с информацией, получаемой из внутреннего мира организма. В этой своей деятельности гипоталамус контролирует постоянные, регулярные процессы, которые должны протекать циклически независимо от внешнего мира. Типичным примером является регуляция полового цикла, которая замыкается на уровне гипоталамуса.

Кратко говоря, гипоталамус — высший орган постоянства внутренней среды, главный интегратор всей информации, поступающей из тела, и вместе с тем тот коллектор, куда вливается информация из окружающей среды. Внутреннее и внешнее смыкается на уровне гипоталамуса, и физически это делает мир внутреннего и внешнего единым миром. И поэтому, хотя в жизнедеятельности организма играют чрезвычайно важную роль



и другие отделы центральной нервной системы, и прежде всего кора головного мозга, ретикулярная формация и т. д., дальнейшее рассмотрение механизмов развития и старения будет основано главным образом на оценке состояния гипоталамуса — этого центрального органа саморегуляции.

В целом схема строения нейро-эндокринной системы может быть представлена следующим образом.

Если разделить систему регуляции эндокринных функций на несколько этажей, то самым высоким регулятором является гипоталамус. Под ним находится гипофиз. Оба этих образования обычно объединяют в единую гипоталамо-гипофизарную систему. Гипоталамус выделяет специальные гормоны, регулирующие деятельность гипофиза. Гипофиз по отношению к гипоталамусу является рабочей железой. Поэтому естественно, что между ними действует механизм саморегуляции в виде «короткой петли обратной связи», в которой гормоны гипоталамуса стимулируют гипофизарные гормоны, которые в свою очередь, тормозят активность гипоталамуса.

С первого взгляда может показаться непонятной необходимость существования гипофиза. Казалось бы, что гипоталамические гормоны могли бы без промежуточного звена непосредственно оказывать влияние на организм. Однако в этом случае гипоталамус много бы потерял как орган регуляции. Для воздействия на химические процессы в теле необходимы достаточно большие количества гормонов. Действие гипоталамических гормонов по существу представляет собою продолжение нервного влияния, и они оказывают на гипофиз именно такое регулирующее или освобождающее действие. Отсутствие у гипоталамуса рабочих функций позволяет ему после передачи сигнала на гипофиз освободиться для восприятия сигналов, поступающих из внешнего и внутреннего мира. Таким образом, как бы обременительное дублирование аналогичных функций в гипоталамусе и гипофизе в действительности создает более оптимальные условия для осуществления регуляции. Следующие за гипофизом этажи образуют периферические эндокринные железы, которые контролируются гипофизарными гормонами. Эти железы выделяют специфические рабочие гормоны, которые не только действуют на ткани и

органы, но и осуществляют в механизме «длинной петли обратной связи» тормозящее влияние на гипоталамус и гипофиз.

Наконец, органы, чувствительные к рабочим гормонам (ткани-мишени), представляют собой последний этаж эндокринной системы. Здесь происходит действие и разрушение рабочих гормонов. Каждый нижележащий отдел эндокринной системы функционально подчинен вышележащему. Если прерывается связь между гипоталамусом и гипофизом, то все гипофизарные гормоны, кроме двух — лактогенного и меланофорного, почти не синтезируются.

В нормальных условиях кора головного мозга не принимает постоянного участия в эндокринной саморегуляции. И в течение определенного времени организм может жить в замкнутом мире, саморегулируясь сигналами, исходящими из тела. Однако в реальной обстановке даже обычного течения жизни непрерывные изменения внешней среды требуют постоянного приспособления функций тела к меняющимся условиям. Как в примере встречи кошки с собакой, информация об этом, собранная и проанализированная органами чувств и корой головного мозга, непрерывно передается гипоталамусу. Тем самым процессы внутренние попадают в зависимость от внешнего влияния.

В передаче информации, особенно световой и обонятельной, а также приспособляющей поведение организма к периодам суток и сезонов, особенно большое значение принадлежит эпифизу. Так называется та железа внутренней секреции, которая состоит в непосредственной связи с мозгом и вегетативной нервной системой.

Световой поток по нервным волокнам проникает в эпифиз и, изменяя его активность, меняет чувствительность и активность гипоталамуса. Вполне вероятно, что и другая информация из внешнего мира поступает в гипоталамус в значительной мере через эпифиз. Такова иерархия нейро-эндокринных функций.

Если вдуматься, то иерархический принцип — единственно возможная схема взаимодействия, так как он создает наилучшие условия для осуществления процесса регулирования. Поскольку функция нейро-эндокринной системы сводится именно к этому, то ее иерар-

хическая структура является оптимальной для осуществления саморегуляции в интересах сохранения постоянства внутренней среды организма. Это заставляет в следующей главе рассмотреть, как функционируют и почему могут нарушаться механизмы саморегуляции.

### 3

#### Глава

---

### *Ритмы жизни*

Даже в нормальных условиях сохранение постоянства внутренней среды сопряжено с непрерывной деятельностью регулирующих систем, так как все биохимические процессы в организме динамически протекают во времени и их возвращение к исходному уровню все время требует регулирующих усилий. Поэтому ни одна функция в организме не может быть выражена графически прямой линией, а представляет собой колеблющийся контур. Имеется по существу не гомеостатическое постоянство, а гомеостатическая динамика. Но она же создает и стабильность, не допуская отклонений, выходящих за грани нормы. Стабильность, таким образом, является результатом ритмической деятельности регулирующих систем. Именно наличие ритма обеспечивает стабильность, и поэтому так характерна для деятельности нормального организма ритмичность функций. Автоматизм сокращений сердца, ритмичность полового цикла у женщины, ритмичность колебаний температуры тела с понижением к утру и повышением к вечеру — все это явления одного порядка. Они отражают сложную деятельность саморегулирующих систем. Все колеблется и все стремится к равновесию в этих системах. Часть ритмов имеет ясно выраженный внутренний или, как говорят, эндогенный характер, т. е. не зависящий от факторов внешней среды. Таков, например, половой цикл у женщины. Другие ритмы подчинены внешним или экзогенным влияниям, претерпевая изменения в зависимости от смены дня и ночи, сезонов года, приливов и отливов океана и ряда других воздействий внешнего мира. Однако и самостоятельные эндогенные ритмы, и наведенные экзогенные ритмы являются выражением непрерыв-

ного приспособления организма ради сохранения стабильности и повторяемости жизненных процессов.

В случае внешних ритмов такое приспособление организма к смене света и темноты, лета и зимы создается переделкой внутренних ритмов. Крайних степеней это достигает, например, во время зимней спячки медведя, когда устанавливается столь медленный ритм обменных процессов, что временно исчезает необходимость в поступлении пищи извне. В случае внутренних ритмов обеспечивается непрерывность и повторяемость жизненных процессов — полового цикла, усвоения и переработки энергетических ресурсов, роста и деления клеток, голода и насыщения и т. д.

Среди множества ритмов организма можно выделить два основных ритма, которые соответствуют двум системам, отличающим живое от неживого. Это ритм энергетических процессов, позволяющий тонко взаимодействовать сотням химических реакций, происходящих в теле, и сохранять тем самым (при соблюдении определенных условий) живую материю от разрушения внешней средой и ритм полового цикла, обеспечивающий возможность самовоспроизведения и продолжения вида. Этим двум основным ритмам соответствуют две гомеостатические системы — система энергетического и репродуктивного гомеостаза.

Потеря ритма — это всегда болезнь, в определенных случаях не совместимая с продолжением жизни. Поэтому механизмы обратной связи, если они функционируют нормально, должны и всегда стремятся привести систему к равновесию. Вследствие чего и как происходит нарушение саморегуляции и утрата ритма?

Мы столкнулись с этим явлением, по существу, уже на примере встречи кошки с собакой. Когда под влиянием этой встречи гипоталамус активировал систему защиты и деятельность многих эндокринных органов и систем усилилась, в этот период наблюдалась потеря многих ритмов, потому что вся жизнедеятельность подчинялась интересам защиты — с ее крайностями, т. е. однонаправленными изменениями или утратой ритма. Повышение артериального давления, увеличение сахара в крови, высокий уровень мобилизации жирных кислот и т. д., — все это служило защите и в то же время представляло собой отклонение от постоянства

внутренней среды, т. е. нежелательное для организма отклонение от нормы. Именно поэтому любой из этих признаков, когда он сохраняется длительно, является симптомом или сущностью очень серьезных заболеваний. Повышение артериального давления, выгодное в процессе борьбы, — это основной симптом гипертонии; увеличение в крови сахара и жирных кислот, обеспечивавшее усиленное питание в наступившей борьбе, характерно и для диабета, и для атеросклероза; повышение свертываемости крови, которое должно было предохранить от потери крови при ранении, — одна из основных причин тромбоза сосудов при возникновении инфаркта и т. д.

Таким образом, в момент борьбы и защиты нарушение саморегуляции дает возможность организму обеспечить материально механизмы защиты. Иными словами, нарушение стабильности необходимо, так как оно лежит в основе приспособительной или, как говорят, адаптивной реакции. Такое приспособление должно наступать при всяком чрезмерном раздражителе, будь то борьба, эмоция или травма, холод или избыточное тепло, мышечная работа или вынужденная неподвижность, кровопотеря или инфекция.

В целом на всякое изменение условий, требующее повышения работоспособности организма, гипоталамус включает серию приспособительных реакций, направленных на сохранение жизни в чрезвычайных условиях.

Совокупность этих защитных явлений физиолог Ганс Селье обозначил как адаптационный (приспособительный) синдром или стресс. Реакция адаптации особенно полезна для организма тем, что она стереотипна, так что организм имеет возможность сразу ответить серией однообразных изменений на все многообразие чрезвычайных раздражителей или стрессоров. Реакция адаптации, пожалуй, самый бдительный страж организма, ибо она всегда включается в условиях стресса. Если искусственно нарушить адаптационный процесс, например, удалив у животного надпочечники, то сохранить жизнь даже в идеальных условиях можно, лишь постоянно вводя гормоны надпочечников. Но как только возникнет стрессорная ситуация, прежняя заместительная доза гормонов оказывается недостаточной, и животное гибнет из-за отсутствия защитного адаптационного синдрома. Вот как велико значение этой приспособительной реак-

ции для повседневной жизни с ее постоянно меняющимися условиями. И все же организм чрезвычайно дорого платит за свою способность защищаться путем приспособления. Это происходит потому, что защита осуществляется за счет отклонения от равновесия, за счет нарушения стабильности организма. Но любое длительное отклонение от постоянства внутренней среды есть болезнь, и поэтому, если действие стрессорных факторов слишком интенсивно или длительно, в процессе адаптации возникают болезни. Ганс Селье назвал такие болезни болезнями адаптации. Так, по мнению Г. Селье, возникает ревматизм при переохлаждении, гипертония при длительном эмоциональном стрессе, слабость, истощение и шок при инфекции и травме. Представление об адаптационном синдроме и болезнях адаптации многому научило. Оно показало прежде всего, что защитные механизмы могут переходить в болезнь и что в основе самых различных по клиническим проявлениям болезней могут лежать единообразные нарушения.

Почему же в условиях стресса не срабатывают механизмы саморегуляции? Почему может длительно существовать отклонение от постоянства внутренней среды, столь необходимое для обеспечения защиты и столь опасное по отдаленным последствиям, если влияние внешних факторов чрезмерно? Ведь в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи система не может долго находиться в неравновесном состоянии. Что же мешало установлению покоя в возбужденных борьбе системах?

Вспомним, что во многих отделах гипоталамуса в соответствии с сигналами из внешнего мира возникли очаги возбуждения. Благодаря этому усилили активность соответствующие его центры, и это послужило сигналом к увеличению деятельности гипофиза и периферических эндокринных желез. Увеличился в крови уровень рабочих гормонов. Этот повышенный уровень рабочих гормонов должен был бы затормозить в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи активность гипоталамуса. Саморегулирующаяся система должна была прийти в равновесие. Но этого не произошло, и механизм защиты последовательно разворачивался, пока длилась борьба. Отказ гипоталамического тормоза — прямое следствие возбужденного состояния

гипоталамуса. Для того чтобы произошло торможение, воздействие периферических гормонов в механизме отрицательной обратной связи должно быть сильнее, чем очаг возбуждения в регулирующем центре. Но та величина воздействия тормоза, которая в нормальных условиях достаточна, чтобы привести систему к равновесию, может оказаться неэффективной, когда гипоталамический регулятор перевозбужден. Чем более он перевозбужден, тем выше его устойчивость или резистентность к торможению. В целом сила тормозящего воздействия пропорциональна количеству периферического гормона, а устойчивость к торможению пропорциональна силе возбуждения регулятора. Уровень рабочих гормонов в крови в процессе защиты повышен, потому что усилена деятельность возбужденного извне гипоталамуса. Но относительно этих гормонов меньше, чем необходимо для погашения его избыточной активности. Поэтому если гипоталамические образования находятся в состоянии перевозбуждения, если их активность повышена, если вследствие всего этого возрастает резистентность к торможению законными физиологическими стимулами, то механизм отрицательной обратной связи не срабатывает, и система к равновесию не приходит. Так возникает защитная адаптационная реакция и так формируются болезни адаптации под влиянием внешних воздействий. Смерть от болезней адаптации — это один из вариантов смерти от внешней причины. Когда в руках врачей появился кортизон и был получен поразительный эффект при лечении ревматизма, а затем и воспаления в его разнообразных проявлениях и шока, это стало важнейшим практическим подтверждением теоретических представлений о болезнях адаптации.

Итак, вследствие перевозбуждения соответствующих отделов гипоталамуса возникают болезни адаптации. Это необходимое для обеспечения защиты перевозбуждение значительно повышает устойчивость гипоталамуса к регулирующим тормозящим воздействиям. В конечном итоге резистентность к торможению не позволяет саморегулирующимся системам прийти в равновесие, что создает необходимую длительность защиты. Но это же свойство повышения гипоталамического порога нарушает ритмическую деятельность и ведет к утрате равновесия, т. е. к болезни. Такова общая схема возникновения

многообразной группы болезней адаптации, группы своеобразной, само появление которой стало возможным вследствие возникновения гомеостатических механизмов многоклеточного организма, во много крат увеличивших устойчивость к разрушающим воздействиям извне. Так появление новых по сравнению с одноклеточными орга-

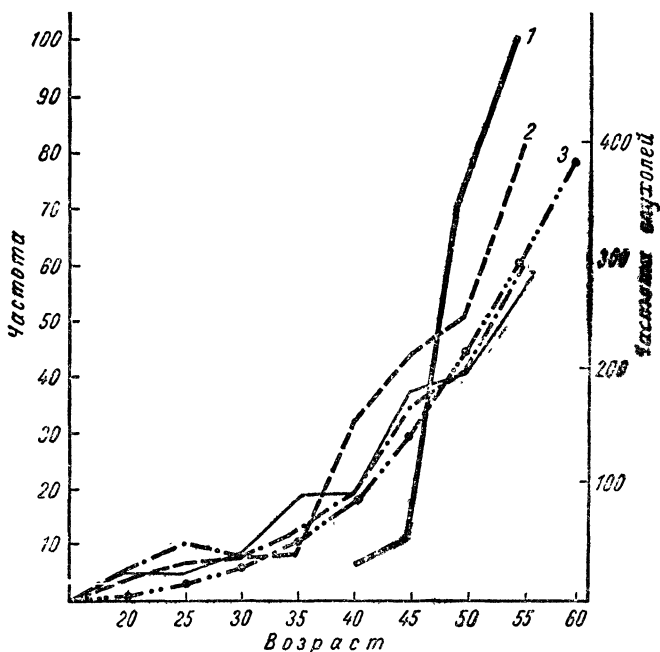


Рис. 1. Возраст и патологические процессы.

Смертность от рака дана на 100 000 населения, остальные данные показывают изменение процента заболевания в зависимости от возраста.

1 — частота менопаузы в зависимости от возраста; 2 — частота гиперхолестеринемии; 3 — частота смертности от опухолей; 4 — частота гипертонической болезни; 5 — частота ожирения.

низмами механизмов защиты диалектически сделало нарушения этих механизмов неотъемлемой частью патологического процесса. Вот как велико значение ритмов и нарушения ритмов под влиянием внешних причин в формировании болезней и смерти.

В следующих главах будет показано, что основа специфической возрастной патологии человека — нарушение



ние ритма работы двух основных гомеостатических систем. Будет показано, что тот процесс повышения гипоталамического порога к регулирующим воздействиям, который временно возникает при действии отрицательных стрессорных факторов, постепенно развивается независимо и закономерно, как качество возраста.

Существование этого неожиданного явления порождено самим принципом, на котором основана работа защитных саморегулирующихся систем. И это явление столь же неотделимо от них, как присущая им способность поддержания стабильности. Эта закономерность утраты ритма оценена в первой главе как следствие сочетания в многоклеточном специализированном организме свойства развития и стабильности. Но в первой главе был дан лишь общий логический вывод. Теперь нам необходимо рассмотреть, как это положение конкретно реализуется в человеческом организме по мере старения. В общей форме можно сказать, что с увеличением возраста нарушается постоянство внутренней среды организма. На рис. 1 на основании наших данных показано, как по мере старения увеличивается число лиц с избыточным весом тела, как нарастает частота гипертонической болезни, увеличивается уровень холестерина в крови, происходит прекращение репродуктивного цикла и увеличивается, согласно статистике Сеги, смертность от рака. Эти явления могут возникнуть, если нарушена гомеостатическая регуляция, если нарушен ритм. Постоянство внутренней среды, характерное для молодого организма, с возрастом постепенно утрачивается, как это отчетливо видно на рис. 1. Это возрастное нарушение постоянства внутренней среды постепенно переходит в болезнь, например при ожирении, или создает условия для клинического проявления более сложных нарушений, как это имеет место в отношении опухолевых процессов. Следовательно, утрата ритма в деятельности саморегулирующихся систем, которая возникает при действии многих неблагоприятных факторов внешней среды, с физиологической закономерностью развивается независимо от условий существования организма. Рассмотрим теперь, как в основных гомеостазах организма обнаруживается и проявляется эта утрата ритма, как процесс возникает, постепенно обретает черты старения и завершается смертью.

***Пища, энергия, рост и старость.  
Возрастная утрата ритма  
в энергетическом гомеостате***

Одной из основных загадок в медицине остается причина, обуславливающая высокий процент основных заболеваний человека в среднем и пожилом возрасте — ожирения, предиабета, сахарного диабета тучных, атеросклероза, рака и понижения сопротивляемости к инфекции. Любое из этих заболеваний может возникнуть в любом возрасте. Однако по мере старения вероятность их возникновения прогрессивно нарастает, и в конечном итоге именно эти болезни являются основной причиной прекращения жизни в старости. Столь закономерное развитие определенных патологических процессов служит важным доводом в пользу существования особого механизма старения и возрастной патологии. Основной вопрос, однако, заключается в конкретном выяснении сущности этого механизма, что необходимо прежде всего для предотвращения преждевременного старения. Рассматривая этот вопрос, нужно заметить, что для старения характерно нарушение постоянства внутренней среды организма. Это нарушение не может быть порождено случайными причинами, так как возрастная патология отличается поразительной закономерностью и единообразием. В данной главе будет показано, что эти свойства основной возрастной патологии человека обусловлены нарушением ритма в работе энергетического гомеостата. Возможность свести все разнообразие возрастной патологии — ожирения, сахарного диабета тучных, атеросклероза, рака и понижения сопротивляемости к инфекции — к одной лишь причине — нарушению ритма в энергетическом гомеостате — является самым универсальным и потому поразительным по своей простоте ответом на вопрос, почему так единообразны и закономерны проявления возрастной патологии современного человека.

Энергетический гомеостат представляет собою открытую систему. Это выражается в том, что нормальный

ритм его работы связан с поступлением энергетических субстратов с пищей извне. В более широком смысле энергетический гомеостат открыт и для других влияний внешнего мира, что проявляется, например, изменением интенсивности его работы под влиянием стресса или в связи с необходимостью иммунологической защиты (см. дальше). Это отличает энергетический гомеостат от репродуктивного, который функционирует как замкнутая система, не нуждающаяся в регулирующем взаимодействии с внешними факторами.

Одним из основных элементов энергетического гомеостата является взаимодействие между гормоном роста, инсулином и глюкозой. Когда человек голодает, увеличивается выделение гормона роста, который обладает мощным жиромобилизующим эффектом. Это выражается в расщеплении жира в жировой ткани, вследствие чего в ток крови поступают жирные кислоты, обладающие высокой калорийностью. Этим объясняется похудание человека при голодании, когда энергетические процессы обеспечиваются в основном за счет сгорания жирных кислот после их мобилизации из жировых депо. С другой стороны, когда сахар или глюкоза поступают с пищей, происходит, как показали Глик и его сотрудники, торможение секреции гормона роста. Такой эффект вполне целесообразен, так как, если энергетический материал берется из внешнего мира, то организм не должен использовать собственных запасов, и поэтому происходит уменьшение уровня жиромобилизующего гормона роста под влиянием глюкозы. Само тормозящее влияние глюкозы осуществляется через соответствующий гипоталамический центр, который контролирует выделение гормона роста из гипофиза. Таким образом, глюкоза участвует в механизме отрицательной обратной связи энергетического гомеостата, контролируя, подобно рабочему гормону, уровень секреции гормона роста — гормона-регулятора.

Так совершаются ритмические колебания в энергетическом гомеостате в зависимости от периодов поступления пищи. Одновременно глюкоза стимулирует выход из поджелудочной железы инсулина — гормона, который обеспечивает сгорание глюкозы в тканях. В результате в условиях голодания основным источником энергии служат жиры собственных запасов организма, а при

поступлении пищи — углеводы. И в этом проявляется внутренний ритм смены источников энергии в течение суток.

Этот столь необходимый для жизнедеятельности ритм при старении и возрастной патологии выходит из строя. Действительно, как можно видеть из рис. 2, построен-

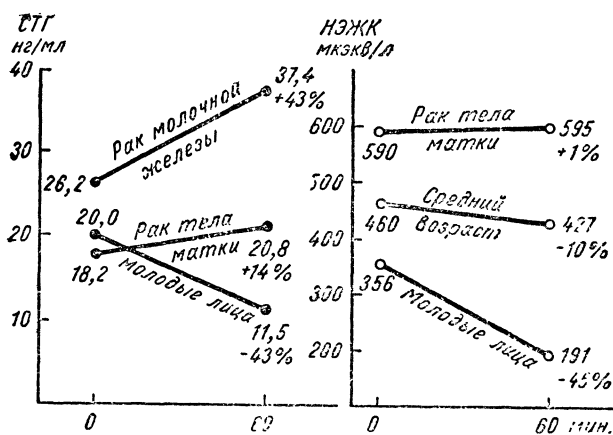


Рис. 2. Возрастная утрата ритма в энергетическом гомеостате.

В левой части рисунка — уровень гормона роста (соматотропина, СТГ) натощак и через час после приема глюкозы внутрь. В правой части — уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) до и после приема глюкозы у больных раком молочной железы, раком тела матки и в среднем возрасте (52 года) у мужчин с атеросклерозом (данные о динамике СТГ у мужчин см. в Казанском мед. журнале, 1970, 4, 3). Группа молодых лиц — до 40 лет. Остальные объяснения в тексте.

ного на основании полученных в нашей лаборатории данных, стандартная доза глюкозы вызывает (в соответствии со своей ролью в энергетическом гомеостазе) падение уровня гормона роста в крови у молодых лиц, но не дает этого важнейшего эффекта ни у мужчин среднего возраста, ни при такой характерной возрастной патологии, как рак молочной железы и рак тела матки у женщин. Это означает, что гипоталамус проявляет резистентность к тормозящему гомеостатическому действию глюкозы. Именно наличие резистентности создает нарушение ритма в смене источников энергии при поступлении в организм углеводов (см. рис. 2). Можно ви-

деть, что в ответ на введение глюкозы не только не происходит снижения продукции гормона роста у лиц с возрастными изменениями, но не снижается и концентрация в крови жирных кислот. Иными словами, несмотря на поступление пищи извне и увеличение в крови концентрации глюкозы, концентрация жирных кислот тоже остается высокой, т. е. происходит нарушение ритма в работе энергетического гомеостата.

Этот факт, внешне простой, имеет, как мне представляется, ни с чем не сравнимое значение в развитии возрастной патологии, старения и смерти, потому что вся сумма основных возрастных процессов современного человека может возникнуть как следствие лишь одного этого нарушения. Насколько это возможно, мы проследим этапы развития возрастной патологии, условно выделив четыре этапа или следствия.

**Следствие первое — возрастное ожирение.** По мере старения количество жира в теле увеличивается у всех, начиная с мыши и кончая человеком.

Каким же образом может быть связано это возрастное явление с вышеуказанным нарушением ритма выделения гормона роста? Возрастное накопление жира не может быть следствием уменьшения его расхода, так как при избытке гормона роста происходит усиление жиромобилизации. Это довольно быстро могло бы привести к истощению жировых запасов, тогда как в действительности с возрастом, как правило, вес тела растет. Основным гормоном, обладающим свойством вызывать накопление жира в теле, является инсулин. Поэтому можно уже чисто логически предположить, что в условиях, когда усиливается жиромобилизация и вместе с тем происходит накопление жира, должна происходить и усиленная секреция инсулина, чтобы способствовать восполнению запасов жира.

Что же заставляет организм увеличивать уровень инсулина?

Это делает тот же гормон роста. Прежде всего он понижает чувствительность мышц к действию инсулина. В ответ на это компенсаторно секреция инсулина увеличивается. Это изменение направлено на преодоление эффекта гормона роста. Но компенсаторное увеличение уровня инсулина в организме и вызывает накопление жира.

Остается поэтому объяснить, почему же гормон роста мешает инсулину воздействовать на мышечную ткань. В мышцах происходит сгорание основной части глюкозы. Если не препятствовать глюкозе утилизироваться в мышцах, то при усиленной жиромобилизации под влиянием гормона роста довольно быстро истощились бы жировые запасы и их нечем было бы восполнить, так как жир образуется в жировой ткани из глюкозы. Тормозя усвоение глюкозы мышечной тканью, гормон роста обеспечивает процесс образования жира из неувоенных резервов глюкозы. Таким образом, как бы противоположные свойства гормона роста — с одной стороны, препятствующего действию инсулина на мышцы, а с другой — стимулирующего секрецию инсулина, в действительности являются тем единством противоположностей, которое обеспечивает постоянное пополнение жировых депо, из которых гормон роста черпает энергию в виде жирных кислот для обеспечения собственных функций.

Возникновение ожирения является, таким образом, необходимой приспособительной реакцией, с помощью которой сам избыток гормона роста обеспечивает не только расход, но и восполнение жировых запасов. Однако при выраженном ожирении уровень в крови гормона роста невысок и отсутствуют его колебания под влиянием ряда физиологических стимулов. Следует отметить, что отсутствие колебаний уже само по себе может создавать избыточное влияние гормона роста. Снижение уровня гормона роста при чрезмерном ожирении может быть вторичным и обусловлено, как видно, высоким уровнем в крови при ожирении жирных кислот. Уменьшение их концентрации под влиянием никотиновой кислоты или «хирургическое» удаление жира способствует, как было показано в ряде исследований, восстановлению реактивности гормона роста у тучных лиц. Тот факт, что с возрастом содержание жира в теле увеличивается у всех, убедительно свидетельствует, насколько закономерна утрата ритма в работе энергетического гомеостата, приводящая к возрастному ожирению.

**Следствие второе — возрастное понижение толерантности к углеводам и сахарный диабет тучных.** Многочисленные наблюдения показывают, что усвоение глюкозы, или, как говорят, толерантность к глюкозе, понижается

у человека год за годом, десятилетие за десятилетием и к 75 годам практически у всех может быть обнаружена картина скрытого сахарного диабета. Это нарушение толерантности — второе клинически важное следствие избытка гормона роста.

Отчего же снижается усвоение глюкозы? Прежде всего (это уже отмечалось в следствии первом) избыток гормона роста мешает действию инсулина и поэтому мешает усвоению глюкозы мышечной тканью. Во-вторых, как показали Рэндел и его сотрудники, сами жирные кислоты (которые под влиянием избытка гормона роста забираются из жировых депо и поступают для сгорания в различные органы) обладают способностью тормозить усвоение глюкозы.

Как известно, старое положение гласило: «Жиры горят в пламени углеводов». И это обозначало, что нормальное сгорание жиров возможно только при нормальном сгорании углеводов. Данное положение остается верным только для организма, нормально функционирующего. Но характер нарушений в процессе старения более отражает иная формула: «В пламени жиров углеводы не сгорают». Если не нарушен энергетический гомеостаз, такая конкуренция жирных кислот и углеводов не проявляет себя, так как в условиях нормы, когда высок уровень усвоения глюкозы, снижен уровень жирных кислот. Но если ритм нарушен, то создается одновременное повышение концентрации и глюкозы, и жирных кислот.

В сочетании с противоинсулиновым действием гормона роста это «несгорание» является второй причиной, ухудшающей усвоение глюкозы<sup>1</sup>.

Наконец, имеется еще третья причина, возникающая вследствие усиленной активности поджелудочной железы. Гормон роста, как говорилось выше, стимулирует

---

<sup>1</sup> Следует отметить, что ритм процессов горения имеет, как видно, фундаментальное значение не только для целостного организма, но и для каждой отдельной клетки. Открытие О. Варбурга, сделанное почти 50 лет тому назад, показало, что в раковой клетке, в отличие от здоровой, цикл окисления глюкозы не тормозит брожения глюкозы и оба процесса протекают одновременно, с максимальной интенсивностью. Можно сказать, что подобным же образом при старении протекают одновременно и интенсивно утилизация глюкозы в жировой ткани и окисление жирных кислот в мышечной ткани.

секрецию инсулина. Поэтому, чем больше выделяется гормона роста, тем больше выделяется инсулина. Но избыточная стимуляция любой эндокринной железы может привести к изменению свойств выделяемого гормона. Это явление отражает общую закономерность перехода количества в качество и еще будет рассмотрено в следующей главе.

В целом можно сказать, что когда эндокринная железа длительно и напряженно работает, нельзя исключить, что она начнет поставлять в кровоток иногда полупродукты гормонов, а иногда гормоны с измененными свойствами. В отношении инсулина пока нет достоверных фактов таких изменений, кроме повышения секреции проинсулина, но несомненно, что при многих возрастных процессах начинает преобладать в крови не свободный, а связанный инсулин — один из ингредиентов инсулиноподобной активности в крови. Иными словами, можно полагать, что во время циркуляции через печень инсулин начинает проявлять большее, чем обычно, сродство со своим белком-носителем, с которым он циркулирует в крови. Связанный инсулин хорошо действует на усвоение глюкозы жировой тканью, а на мышечную не действует. Так возникает еще одно условие, с одной стороны, способствующее переводу глюкозы в жир, а с другой — еще более нарушающее усвоение глюкозы в мышечной ткани.

Таким образом, влияние, сочетающее несколько факторов, а именно: 1) прямое противoinsулинное влияние самого гормона роста; 2) торможение усвоения глюкозы жирными кислотами и 3) особенности действия связанного инсулина — приводит к постепенному понижению использования глюкозы, которое прогрессивно нарастает по мере старения человека. Вместе с тем, все эти столь разнообразные изменения являются лишь дальнейшей стадией первоначального нарушения в энергетическом гомеостате. Так по мере старения закономерно возникает следующая фаза нарушений в виде понижения толерантности к углеводам.

Принципиальной особенностью этого понижения является то, что оно возникает на фоне избытка инсулина. Долгое время развитие диабета связывали с поражением поджелудочной железы, с недостатком выработки инсулина. Это оказалось верным лишь для одной формы



диабета, которую сейчас принято называть диабетом молодых (хотя она встречается и у пожилых людей). При этом типе диабета больные нуждаются в постоянном применении инсулина, так как заболевание обусловлено абсолютным недостатком инсулина в организме.

В отличие от этого скрытый диабет, связанный с возрастными изменениями, а не с поражением поджелудочной железы, т. е. диабет пожилых или тучных, встречается гораздо чаще, обычно после 40 лет и отличается тем, что он вначале протекает на фоне нормального или избыточного количества инсулина и нарушения ритма его секреции. Более того, именно избыток инсулина является фактором, обуславливающим накопление жира и тем самым создающим условия для развития скрытого диабета тучных<sup>1</sup>.

В частности, избыток инсулина, приводя к пополнению жировых депо, создает условия для самовоспроизведения нарушений обмена, поставляя организму все обновляющиеся запасы жирных кислот.

**Следствие третье. Возрастная гиперхолестеринемия и атеросклероз.** Возрастное ожирение и понижение толерантности к углеводам создают условия для возрастного нарастания уровня холестерина в крови. Это явление было показано в прямых опытах, в которых под влиянием гормона роста увеличивается синтез холестерина. Хотя многие детали этого сложного процесса еще не ясны, можно предполагать, что под влиянием неритмичной секреции гормона роста прежде всего наступает усиленная мобилизация жирных кислот. Это ведет к избыточному образованию в печени продукта их обмена — ацетил-коэнзима А, который может или окисляться до воды и

---

<sup>1</sup> Строго говоря, речь идет в данном случае не о диабете, а о так называемом предиабете. Это состояние характеризуется понижением чувствительности к инсулину, увеличением его уровня в крови и уровня жирных кислот, т. е. ранними обменными признаками, которые в более выраженной степени свойственны и диабету пожилых. В нашем понимании предиабет возникает у всех как качество возраста, и наличия предиабета достаточно для создания условий, ведущих к атеросклерозу и раку. В этом смысле предиабет — не болезнь, а нормальная стадия в развитии человека. В то же время переход предиабета в субклинический, латентный и явный диабет пожилых совсем не обязателен и в значительной степени зависит от величины относительной недостаточности инсулина, т. е. от соотношения избыточного уровня инсулина и факторов, препятствующих его действию.

углекислого газа, или переходить вновь в жирные кислоты, или превращаться через ряд сложных стадий в холестерин. Чем больше образуется ацетил-коэнзима А, тем относительно больше образуется холестерина, причем преимущественный сдвиг в сторону образования жирных кислот или в сторону синтеза холестерина находится в определенной зависимости от наличия специальных факторов (НАДФ), образующихся в процессе нормального обмена глюкозы. Поэтому, если углеводный обмен в печени нарушается, а это действительно происходит, то создаются условия для большего сдвига в сторону синтеза холестерина, а не жирных кислот, так как для последних потребность в этих факторах значительно выше, чем для синтеза холестерина. Так возникает возрастное повышение холестерина в крови, т. е. главнейшее условие в механизме развития атеросклероза.

Компенсаторный избыток инсулина способствует также синтезу в печени триглицеридов (нейтрального жира). Этим можно объяснить, что чем выше уровень триглицеридов, тем вероятнее развитие атеросклероза. Как холестерин, так и триглицериды, будучи водонерастворимыми, выводятся из печени в виде комплекса с белком, преимущественно в виде  $\beta$ -липопротеинов. Поэтому все эти следствия избытка инсулина и отражают вероятность возникновения атеросклероза. Все это объясняет, почему частота атеросклероза увеличивается при наличии возрастного нарастания веса тела и скрытого сахарного диабета пожилых, так как все эти процессы могут быть представлены как следствие одного общего первоначального нарушения ритма в деятельности гипоталамического регулятора.

**Следствие четвертое — условия, способствующие возникновению рака.** Процесс канцерогенеза разыгрывается в конечном итоге на клеточном уровне. Но вместе с тем известно, что более общие изменения, происходящие в целом организме, оказывают влияние на этот процесс. Для иллюстрации достаточно напомнить о том, что частота рака возрастает параллельно увеличению веса тела у людей и что ограничение питания в эксперименте уменьшает опухолеобразование под влиянием канцерогенов. Уже эти примеры показывают, что обменные нарушения, которые описывались выше, должны быть отнесены к условиям, способствующим возникновению

рака. Действительно, при многих формах рака обнаруживаются и нарушения углеводного обмена, и понижение чувствительности к инсулину, и высокий уровень жирных кислот и холестерина, т. е. все то, что следует за выходом из ритмического режима гипоталамического регулятора в энергетическом гомеостате.

Эти положения наиболее ярко проявляются при таком характерном для старения раковом процессе, как рак тела матки. В приводимой ниже табл. 3 суммиро-

ТАБЛИЦА 3

Сопоставление некоторых обменных изменений при старении и раке тела матки

Показатели	Здоровые (менопауза)	Рак тела матки
Величина изменения уровня гормона роста (в % от исходного уровня) через час после приема внутрь глюкозы . . . . .	-43	+4
Частота ожирения (в %) . . . . .	36	67
Уровень жирных кислот (в <i>мкэкв/л</i> ) . . . . .	480	915
Частота субклинического, латентного и явного диабета (в %) . . . . .	20	63
Уровень холестерина (в <i>мг%</i> ) . . . . .	203	279

**Примечание.** Данные о влиянии глюкозы на секрецию гормона роста в энергетическом гомеостате указаны в контроле для лиц молодого возраста; видна разительная разница между истинной нормой у молодых лиц (снижение гормона) и патологией — повышение гормона в ответ на глюкозу.

Следует отметить, что показатели, относящиеся к нормальному старению (менопаузе), в действительности уже являются измененными показателями, так как они возросли по сравнению с тем уровнем, который был до периода менопаузы, в молодые годы. Именно этот рост и отражает закономерность возникновения нарушений в процессе „нормального старения“. Вместе с тем у лиц, у которых возникал рак, нормальные процессы изменения показателей протекают более интенсифицированно. Таким образом, лишь скорость одного и того же явления разделяет физиологическую норму от обменных нарушений при такой патологии, как рак.

ваны некоторые полученные в нашей лаборатории данные. Можно видеть, что при этом заболевании уровень гормона роста после введения глюкозы не снижался, т. е. что работа энергетического гомеостата нарушена и

поэтому естественны и большая частота ожирения, и более высокий уровень жирных кислот, и большая частота диабетических проявлений, и более высокий уровень холестерина в крови.

Этот последний признак — повышение холестерина — представляет особенный интерес, так как холестерин, являясь составной частью клеточных и внутриклеточных структур, очень необходим в процессе деления клеток. При оценке роли холестерина в делении клеток обращают внимание данные о том, что многие противоопухолевые препараты обладают способностью тормозить синтез холестерина, что опухолеобразование в эксперименте значительно снижается при ограничении холестерина в диете, что самый мощный природный канцероген — афлатоксин — задолго до индуцирования рака печени вызывает почти десятикратное увеличение в ней синтеза холестерина и что раковые клетки некоторых опухолей приобретают повышенную способность к самостоятельному синтезу холестерина, настолько это необходимо для обеспечения процесса их деления. Характерно также, что синтез холестерина в организме, кроме печени, осуществляется главным образом в тех тканях, где физиологически происходит наиболее интенсивное обновление клеток, — в коже и кишечнике.

Приведенные данные позволяют по-новому взглянуть на всю цепь возрастных нарушений в энергетическом гомеостате. Они рассматривались выше как следствие избыточного действия гормона роста. Поэтому могло сложиться представление, что этот гормон, постепенно разрушая организм, обладает лишь вредными свойствами. Но если вдуматься, то станет ясно, что разрушение является лишь доведенной до крайности физиологической нормой действия гормона роста, ибо все патологическое, что возникает из-за избытка гормона роста, на самом деле служит конечной цели — обеспечению деления клеток, т. е. того основного действия, которое и делает данный гормон гормоном роста.

Итак, основная задача — это обеспечение деления клеток. Для воссоздания новых клеток необходима не только энергия, которая обеспечивается гормоном роста за счет мобилизации жирных кислот, но и холестерин, входящий в структуру клеток и, в частности в структуры митохондрий, в которых, как в топке, совершаются ос-

новые энергетические процессы. Холестерин строится из остатков жирных кислот, а для того, чтобы жирных кислот было всегда достаточно, необходимо увеличить их синтез в жировой ткани. Для этого нужны глюкоза — строительный материал для синтеза жирных кислот — и инсулин, обеспечивающий поступление этого материала в клетки жировой ткани. Избыток глюкозы возникает вследствие того, что гормон роста препятствует ее полному окислению в мышцах — основных потребителей энергии. Эту преграду создает тройное усилие гормона роста.

1. Гормон роста непосредственно мешает действию инсулина на мышцу, без чего глюкоза даже не может как следует проникнуть в мышечную ткань. Поэтому поток глюкозы направляется преимущественно в жировую ткань, где сахар превращается в жир под влиянием избытка инсулина, возникающего в ответ на действие гормона роста. Так постепенно возникает ожирение.

2. Гормон роста еще более усиливает этот процесс тем, что способствует переходу свободного инсулина в связанный, который вообще не действует на мышечную ткань, но усиливает жиरोобразование в жировой.

3. Но если глюкоза в мышцах не сгорает, то необходимо другое топливо, и им становятся жирные кислоты, которые усиленно мобилизуются из жировых депо под влиянием все того же гормона роста. Подавленный углеводный обмен в мышцах тормозится жирными кислотами еще больше, так как если горит одно — жир, то нет достаточных условий для сгорания другого — глюкозы, и в результате все более, год за годом, прогрессируют нарушения углеводного обмена. Так закономерно развивается скрытый субклинический диабет. В этот период «цель» уже почти достигнута, так как из сгорающих в избытке жирных кислот возникают в избытке осколки (ацетил-коэнзим А), из которых в избытке же синтезируется холестерин. Так возникает возрастное повышение уровня холестерина в крови — универсальное явление, делающее атеросклероз неизбежным спутником старения. Но это — попутно, ибо первоначальная цель уже достигается и ткани получают тот избыток холестерина, который необходим для проявления исходного свойства гормона роста — стимулировать рост клеток любой ткани.

Несомненно, имеют значение и другие направления действия гормона роста. Например, как считают, мобилизация жира предохраняет белки от распада. Но нигде единство действия гормона роста не проявляется столь отчетливо, как в вышеописанной линии синтеза холестерина.

Если к этому времени под влиянием внешних причин, например канцерогена или вируса, в клетке произошли раковые превращения в генетическом аппарате, то такая клетка встречает благоприятную среду для своего развития и создаются условия для роста опухоли. Но таким канцерогенным фактором может явиться и сам гормон роста, ибо экспериментальная онкология показала, что все, что способствует росту тканей, способствует и появлению опухолей. Так сумма обменных проявлений действия гормона роста формирует условия для возникновения рака. Но все эти обменные нарушения в действительности необходимы для обеспечения конечного эффекта — ростового эффекта гормона роста. Поэтому то, что воспринимается как патологическое явление: нарастание веса тела, холестерина крови, частоты скрытого диабета и даже рака, — служит в конечном выражении условием для обеспечения физиологического влияния гормона роста в условиях нарушенной регуляции. Это объясняет взаимосвязь и единство столь различных патологических процессов.

Вот почему столь важно было выяснение именно первичного нарушения — повышения резистентности (устойчивости) гипоталамуса к регулируемому торможению глюкозой, так как все последующее — это уже неизбежное следствие, которое, обеспечивая возможности своего неограниченного действия, формирует патологические процессы. Все эти физиологические меры по обеспечению эффекта гормона роста начинают приобретать особо патологическое значение, когда заканчивается развитие организма и когда потребность в гормоне роста и мобилизуемой для его действия энергии должна бы фактически уменьшаться. Но, наоборот, именно в этот период проявляется с наибольшей силой первичное гипоталамическое нарушение, ведущее за собой стройный ряд вторичных обменных нарушений в виде характерной группы патологических процессов.

Аналогичные изменения наступают в процессе старения и в ряде других систем энергетического гомеостата. В этом отношении обращает внимание, что в старости у очень многих возникают кушингоидные проявления и по характерным внешним признакам (ожирение туловища и лица с относительно тонкими ногами), и по характеру обмена (наклонность к инфекциям, диабету, гипертонии). Между тем эти кушингоидные проявления отражают резистентность к торможению в системе гипоталамус — кортикотропин — кора надпочечников — кортизол, в результате чего происходит компенсаторное повышение уровня кортизола, который вызывает большинство указанных явлений. Данный вывод следует из хорошо известного факта, что при болезни Иценко—Кушинга для того, чтобы затормозить через гипоталамический регулятор функцию надпочечников, требуются значительно большие дозы кортизола для осуществления этого эффекта, чем у здоровых лиц.

Недавно в нашей лаборатории в эксперименте было показано, что по мере старения в защитной системе гипоталамус — кора надпочечников также возникает резистентность к торможению. Доза кортизола, которая в молодом возрасте тормозит функцию надпочечников примерно на 50%, у пожилых животных почти не оказывает тормозящего действия. Аналогичное явление наблюдается и у ряда больных раком молочной железы и тела матки.

Повышение аппетита, которое часто отмечается в пожилом возрасте, также можно рассматривать как показатель резистентности гипоталамического центра аппетита к гомеостатическому влиянию глюкозы, тем более, что уровень ее в крови в пожилом возрасте выше, чем в молодом, и все же торможение центра аппетита наступает в старости с большим опозданием.

Таким образом, основные отделы гипоталамо-гипофизарной системы приобретают по мере старения все большую резистентность к торможению.

Почему же возникают эти нарушения в работе энергетического гомеостата? В этой главе мы установили основной факт: нарушение ритма его работы воссоздавало ту неизбежную последовательность дальнейших причин и следствий, которая возникает в ответ на утрату ритма. Но почему столь важный для жизни гомеостат, одно на-

рушение которого становится постепенно не совместимым с жизнью, теряет способность саморегулирования и выходит из строя? Энергетический гомеостат — это система открытая для внешнего мира, и, быть может, мы неправильно едим, быть может, неправильно чувствуем или бегаем мало и тем самым создаем условия для прекращения жизни? Но если это было бы так, то основные виды смерти оставались бы и у современного человека смертью от внешней причины, как это наблюдается у одноклеточных организмов. Многие ученые так и думают, называя и диабет, и атеросклероз, и рак болезнями цивилизации или, еще жестче, — платой за цивилизацию. В главе об истории смерти обосновывалось другое положение: что в многоклеточном специализированном организме должна существовать смерть от внутренней причины как следствие саморазвития гомеостатических систем и, следовательно, прежде всего, системы регулирования потока энергии как фундаментального свойства жизни. Понять, что разрегулирование и потеря ритма действительно возникают даже независимо от влияний внешнего мира, можно, лишь рассмотрев, как аналогичные по характеру возрастные изменения развиваются и в репродуктивном гомеостате, который работает как замкнутая саморегулирующаяся система, не нуждающаяся для сохранения ритмической работы в взаимодействии с внешним миром. Но об этом — в следующей главе.

## 5

### *Глава*

---

#### *Воспроизведение и старость. Возрастная динамика ритма и его утрата в репродуктивном гомеостате*

Теперь необходимо рассмотреть, как происходит возрастное разрегулирование репродуктивного гомеостата, приводящее в женском организме к возрастному прекращению возможности размножения. Это очень важно, так как воспроизведение себе подобных является одним из двух кардинальных свойств живой материи. Но, кроме того, выяснение причины и способа разрегулирования



замкнутого репродуктивного гомеостата помогает понять, почему такое разрегулирование возникает в более сложной открытой системе энергетического гомеостата.

У высших организмов в определенном возрасте процесс размножения прекращается. Следовательно, существуют причины, ограничивающие воспроизведение. Эти причины должны или действовать извне, или являться свойством, заложенным в самой системе регуляции размножения. Поэтому прежде чем подвергнуть обсуждению возможные механизмы прекращения способности к деторождению, необходимо рассмотреть, как устроен репродуктивный гомеостат.

В определенных отделах гипоталамуса локализован центральный элемент «полового центра», в котором секретируются особые «гонадотропиноосвобождающие гормоны», которые стимулируют репродуктивную функцию гипофиза. Под их влиянием из гипофиза выделяются два гормона, которые, в свою очередь, контролируют деятельность половых желез. Их называют гонадотропными гормонами. Один из гонадотропинов, так называемый фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), определяет в женском организме рост и развитие фолликула, т. е. образования, в котором находится яйцеклетка, несущая всю генетическую информацию материнского организма. ФСГ, вместе с другим гонадотропином — лютеинизирующим гормоном (ЛГ), заставляет женские половые железы — яичники — секретировать женские половые гормоны, которые называются эстрогенами. Именно эстрогены подготавливают соответствующие системы и ткани женского организма, так называемые ткани-мишени, к деторождению. Одновременно эстрогены обладают способностью воздействовать и на свой регулятор — половой центр гипоталамуса. Это действие эстрогенов через гипоталамус вызывает торможение секреции фолликулостимулирующего гормона, т. е. представляет собою обычный вариант механизма отрицательной обратной связи. Но этот эффект торможения имеет особое значение потому, что он вызывает овуляцию, т. е. разрыв созревшего фолликула, вследствие чего яйцеклетка, выйдя из яичника, становится доступной оплодотворению. Это двойное действие эстрогенов необходимо для того, чтобы обеспечить столь важную синхронизацию обоих процессов — поступление яйце-

клетки и подготовку репродуктивных органов для ее восприятия. Сам механизм овуляции состоит из двух этапов. Вначале эстрогены тормозят выделение фолликулостимулирующего гормона (первый этап). Наличие этого этапа можно отчетливо наблюдать в последнее время в связи с разработкой радиоиммунологического определения фолликулостимулирующего гормона. Некоторыми исследователями было отмечено падение уровня его в крови за 6—12 часов до овуляции, что соответствует первому этапу действия эстрогенов — торможению соответствующего отдела «полового центра» гипоталамуса. Вследствие эффекта торможения происходит поступление из гипоталамуса ударной дозы второго гонадотропина — лютеинизирующего гормона (второй этап), что вызывает разрыв фолликула с выходом из него яйцеклетки (овуляция).

Такой двухэтапный механизм овуляции соответствует принципу регуляции по системе отрицательной обратной связи, в соответствии с которым регуляция осуществляется за счет торможения рабочими гормонами — эстрогенами — продукции именно того регулятора, т. е. фолликулостимулирующего гонадотропина, который, начиная весь цикл, вызывает рост фолликула.

На месте разорвавшегося фолликула образуется так называемое желтое тело, в котором вырабатывается второй гормон яичников — прогестерон. Этот гормон, с одной стороны, производит дальнейшую подготовку репродуктивных органов к восприятию яйцеклетки, а с другой — обладает способностью тормозить секрецию лютеинизирующего гонадотропина (ЛГ), т. е. своего регулятора, который поддерживает жизнь желтого тела и секрецию прогестерона. Если оплодотворения не происходит, то через 24—48 часов наступает гибель яйцеклетки и затем циклическое повторение всех описанных явлений. Этот последний этап цикла связан в основном с действием прогестерона. Когда его секреция достигает уровня, который вызывает по механизму отрицательной обратной связи торможение ЛГ, то происходит гибель желтого тела и вследствие этого острое падение в крови прогестерона и эстрогенов. Это приводит к отторжению подготовленных к восприятию яйцеклетки слоев слизистой матки, т. е. к менструации. Если же наступает оплодотворение, то плацента зародыша начинает выде-

лять особый вид гонадотропина, продукция которого не связана с активностью гипоталамуса и гипофиза и не тормозится поэтому прогестероном. Благодаря этой особенности прогестерон продолжает секретироваться желтым телом яичника и беременность сохраняется.

Почему же происходит возрастное прекращение работы этой ритмически функционирующей системы?

Вначале ученые считали, что причина заключается в опережающем старении яичников, в том истощении их возможностей, которое затем в виде старческой дряхлости охватывает и все тело. Но простой расчет показывает, что ни о каком истощении не может быть и речи. Детородный период у женщин длится с 12 до 50 лет. За это время успевает созреть лишь около 456 фолликулов — по 12 в году. Если учесть, что обычно начинает расти в каждом цикле несколько фолликулов, но лишь один из них достигает зрелости и выделяет яйцеклетку, то в среднем за весь репродуктивный период расходуется около 2500 фолликулов. Между тем в обоих яичниках имеются зачатки примерно 500 000 фолликулов, т. е. в 200 раз больше, чем используется за всю жизнь. Несмотря на такой невероятный запас, в яичниках все же происходят по мере увеличения возраста старческие изменения. Это проявляется постепенным уменьшением их веса и снижением гормональной активности. Создается впечатление, что как будто исчезают стимулирующие гонадотропины-регуляторы и наступает связанное с этим исчезновение рабочих гормонов — эстрогенов, вызывая такие же старческие изменения в теле, какие возникают после кастрации, т. е. удаления яичников.

Однако, когда научились определять содержание гормонов-регуляторов, т. е. гонадотропинов, то увидели, что их после прекращения детородной функции выделяется не меньше, чем было, а, напротив, в несколько раз больше, чем в периоде зрелости и расцвета женского организма. Тогда решили, что по мере старения яичники теряют чувствительность к гонадотропинам и поэтому требуется все большее и большее их количество для стимуляции циклических процессов и что детородный период прекращается тогда, когда, несмотря на избыток гонадотропинов, яичники уже не реагируют на гонадотропную стимуляцию. Такая схема как бы все объяснила: и старческие изменения в яичниках, и высокое

содержание в организме регулирующих гормонов — гонадотропинов. Это объяснение является почти общепринятым и до настоящего времени. Но в этом объяснении имеется очень уязвимое место. Репродуктивный гомеостат работает как замкнутая система, в течение многих лет поддерживая саморегулирующимися процессами ритм своей деятельности. Из общепринятого же объяснения следует, что существует или изменение без причины чувствительности яичников к своим регуляторам или действие какой-то причины, лежащей вне репродуктивного гомеостата. Получалось, что замкнутая система репродуктивного гомеостата в течение всего периода размножения функционирует самостоятельно, но ее разрегулирование происходит извне под влиянием каких-то дополнительных факторов или причин.

Между тем разрегулирование репродуктивного гомеостата на основании полученных в нашей лаборатории конкретных данных может быть понято как разрегулирование, самостоятельно возникающее в процессе саморазвития системы репродуктивного гомеостата, без привлечения каких-либо дополнительных сил.

Измерение выделения из организма гормонов-регуляторов — гонадотропинов, произведенное нами, вскрыло поразительный факт. Как это видно из данных, представленных на рис. 3, у женщин между 20 и 45 годами происходит почти шестикратное возрастание выделения гонадотропинов, и прежде всего фолликулостимулирующего гормона. Это показывает, что имеется значительное усиление активности той части гипоталамуса, которая контролирует секрецию гонадотропных гормонов. Но если регулятор находится в состоянии повышенной активности, то для продолжения ритмической деятельности репродуктивного гомеостата необходимо возрастающее количество рабочих гормонов-эстрогенов. Иначе не наступит то торможение регулятора, которое необходимо для вызывания овуляции (см. выше схему-принцип работы репродуктивного гомеостата). Условия для такого компенсаторного увеличения секреции рабочих гормонов-эстрогенов существуют, так как именно гонадотропины стимулируют их продукцию половыми железами. Итак, если репродуктивный гомеостат продолжает ритмически функционировать в течение многих лет в условиях все повышающейся гипоталамической активности (как об

этом свидетельствует все повышающаяся секреция гонадотропинов), то, следовательно, деятельность половых желез в этот период точно так же не уменьшается, а возрастает. Этот логический вывод следует из самого принципа работы саморегулирующейся репродуктивной системы. Действительно, как показали наши данные, параллельно возрастному увеличению продукции гонадотропинов происходит увеличение выделения и гормонов

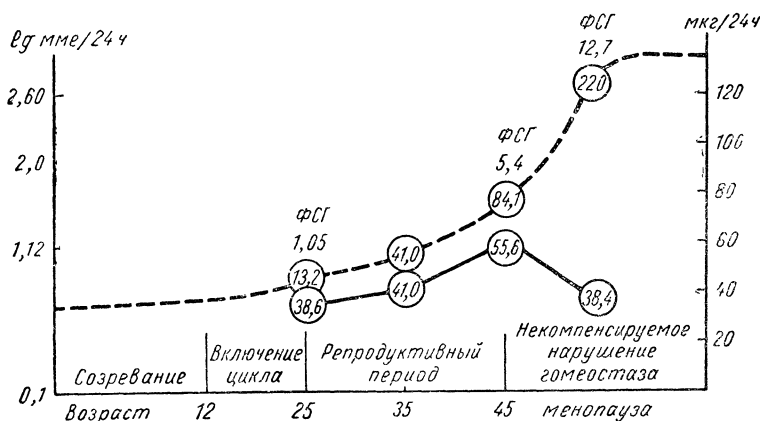


Рис. 3. Возрастная утрата ритма в репродуктивном гомеостате. *ФСГ* — фолликулостимулирующий гормон. Пунктирная линия — возрастное повышение выделения общих гонадотропинов (сумма *ФСГ* и *ЛГ*). Сплошная линия — компенсирующее возрастное усиление выделения неклассических эстрогенов; *мМЕ* — мышино-маточная единица.

яичников (рис. 3). Именно наличие этого компенсаторного повышения активности яичников может объяснить сохранение цикличности работы репродуктивной системы, несмотря на возрастное увеличение активности гипоталамического регулятора и, следовательно, увеличения его порога торможения.

Исходя из указанных данных, стало возможным понять, как происходит само возрастное прекращение механизма размножения, как в конце концов нарушается функционирование репродуктивного гомеостата. Хотя активность гипоталамического регулятора между 20 и 45 годами возрастает в несколько раз, этот процесс не заканчивается к 45 годам. Да и почему он должен закон-

читься?! Напротив, как видно из рис. 3, к моменту наступления менопаузы, т. е. возрастного прекращения репродуктивного цикла, выделение гонадотропинов было уже в два раза более высоким, чем в 45 лет. Следовательно, активность гипоталамического регулятора еще более возрастала к тому периоду, когда наступает прекращение работы репродуктивного гомеостата. Вместе с тем, компенсаторные возможности яичников не безграничны. С определенного момента количество вырабатываемых ими рабочих гормонов — эстрогенов — оказывается недостаточным для торможения все более возбужденного и активного регулятора. Но, как следует из принципа работы репродуктивного гомеостата, для первого этапа механизма овуляции необходимо торможение соответствующего центра гипоталамуса. Если максимальная активность яичников не обеспечивает достаточного количества половых гормонов, необходимых для этого тормозящего эффекта, то тогда нарушается цепь механизма саморегуляции, не происходит разрыва созревающего фолликула, не наступает выброса яйцеклетки, механизм размножения прекращается.

Из нового объяснения механизма прекращения репродуктивной функции следуют два важных вывода. Во-первых, следует, что время наступления менопаузы динамически определяется соотношением двух показателей: величиной гипоталамической активности и величиной компенсаторной реакции яичников. Это может явиться ключом, открывающим возможность воздействия на такой жестко запрограммированный по времени окончания процесс, как длительность репродуктивного периода. Во-вторых, становится ясным, что сама компенсация должна иметь вредное, быть может даже канцерогенное, действие в отношении тканей-мишеней репродуктивной системы, так как чем интенсивнее компенсация, тем более выражено влияние избытка половых гормонов на матку и молочные железы. В этом отношении наступление менопаузы в позднем возрасте, иными словами длительное сохранение репродуктивного цикла, — фактор неблагоприятный, если он достигается путем напряженной компенсации.

Но здесь уместно спросить: если все так просто, если репродуктивный цикл прекращается из-за указанного нарушения в системе механизма обратной связи, а не

из-за прекращения гормональной функции яичников, то почему же так долго не удавалось понять, как происходит это столь важное биологическое явление? Почему новое объяснение противоречит обычному практическому опыту, который свидетельствует, что атрофия и регрессия репродуктивных органов при старении имеют такой же тип, что и после кастрации, когда снижается в организме именно уровень половых гормонов? Ответ на все эти вопросы требует более подробного объяснения. Он в значительной мере связан с положением о возможности перехода количественных изменений в качественные. Это положение очень ярко проявляется и в механизме возрастного прекращения воспроизведения. Когда яичники все больше и больше подвергаются стимулированию повышенным уровнем гонадотропинов-регуляторов, они начинают работать все интенсивнее. Вследствие этого в кровотоки начинают поступать не только рабочие гормоны-эстрогены, но и во все большем количестве промежуточные продукты их синтеза. Такая возможность таится в самой поэтапности синтеза женских половых гормонов. Они образуются постепенно из холестерина путем многочисленных стадий, проходя даже стадию мужских половых гормонов. Поэтому в условиях, когда работа ферментных систем, которые осуществляют эти превращения, очень усиливается, некоторые этапы синтеза выпадают, и тогда в кровотоки начинают усиленно поступать полупродукты эстрогенов. Если исследователь будет определять содержание нормальных рабочих гормонов-эстрогенов, секреция которых преобладает в молодом возрасте, то он придет к выводу, что деятельность яичников по мере старения не только прогрессивно снижается, но почти полностью прекращается в менопаузе. На самом же деле будет не замечено существования полупродуктов половых гормонов. Чтобы разобраться во всем этом, нам необходимо было применить для исследования половых гормонов не специфические, не индивидуальные методы, оценивающие именно готовые, законченные рабочие гормоны-эстрогены, а более суммарную общую оценку, которая учитывала бы не только эстрогены, но и ближайшие их полупродукты. При такой суммарной оценке противоречие исчезает, так как повышенное выделение полупродуктов гормонов наблюдалось после менопаузы, как это видно из рис. 3.

Эти качественно измененные эстрогены обладают не всеми свойствами нормальных гормонов, и поэтому их можно обозначить как неклассические эстрогены (или неклассические фенолстероиды при обозначении по химической характеристике) в противовес классическим эстрогенам, преобладающим в молодом возрасте при нормально работающем репродуктивном гомеостате.

Хотя некоторые исследователи также определяли выделение общих эстрогенов, они скорее считали такое суммарное тестирование недостатком метода и, главное, не отмечали закономерности продукции неклассических эстрогенов в условиях гиперстимуляции половых желез или надпочечников.

Увеличение экскреции неклассических эстрогенов связано скорее не с их возникновением вновь, а является результатом количественного перераспределения нормально существующих изогормонов, подобных группам изоферментов. Гиперплазия тека-ткани и деструкция фолликулярной ткани яичников способствуют возникновению неклассических эстрогенов, и поэтому их выделение преобладает после менопаузы или лучевой кастрации, когда указанные деструктивные изменения возникают в яичниках.

Можно предполагать поэтому, что в нормальных условиях первоначальный синтез до стадии неклассических фенолстероидов идет в тека-ткани, тогда как для превращения неклассических фенолстероидов в классические эстрогены требуются какие-то ферментные системы, локализованные в фолликулярной ткани. Функциональное повреждение этой ткани в менопаузе (см. выше механизм климакса) или в результате кастрации (с соответствующим повреждением ферментных систем), а также постепенная гиперплазия тека-ткани в процессе старения и при некоторых видах рака (вследствие избыточной стимуляции гонадотропинами) и создает, вероятно, сдвиг в сторону продукции неклассических фенолстероидов.

Обладают ли эти измененные эстрогены каким-либо существенным действием на репродуктивные органы?

С одной стороны, неклассические эстрогены не обладают такими же в точности свойствами, что и классические эстрогены, и прежде всего не оказывают такого же точно стимулирующего действия на репродуктивные



органы, которое характерно для женщин молодого возраста. Это-то и вызывает картину атрофии в репродуктивной системе, свойственную глубокой менопаузе. Но из этого вовсе не следует, что неклассические эстрогены изменений в состоянии репродуктивных органов не вызывают вообще.

Если проанализировать статистику возрастного увеличения частоты рака молочной железы и тела матки, то видно, что смертность от этих заболеваний неуклонно увеличивается и после наступления менопаузы (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

**Возрастные показатели смертности от рака молочной железы и тела матки**

Вид опухоли	Возраст в годах			
	30—34	55—59	80—84	85 и старше
Рак молочной железы . .	5,3	69,7	136,8	186,2
Рак тела матки . . . . .	0,6	14,5	41,6	48,8

Примечание. Указана смертность на 100 000 населения для США за 1963 год (Ежегодник санитарной статистики ВОЗ, 1967).

Однако, если деятельность яичников после менопаузы полностью прекращена, как это считают, как же может произойти нарастание частоты рака в органах, столь непосредственно связанных с деятельностью яичников?

Биологическая активность неклассических эстрогенов хорошо видна и на другом примере. У женщин, болеющих раком тела матки или молочной железы, менструальный цикл в среднем прекращается на 2 года позже, чем обычно. Эта отсрочка в наступлении менопаузы сочетается с более высоким выделением у таких женщин неклассических эстрогенов, что, с одной стороны, путем компенсации создает условия для продолжения ритма в репродуктивном гомеостате, а с другой—способствует развитию опухолей. Данному выводу соответствуют результаты сопоставления уровня выделения гормонов яичников—неклассических и классических эстрогенов—у здоровых менопаузальных женщин,

с одной стороны, и при наличии рака в репродуктивных органах, когда часто наблюдается более поздняя менопауза, — с другой. Эти данные представлены на рис. 4.

Особенно следует обратить внимание, что при раке в менопаузе, как это видно из рисунка, выделение клас-

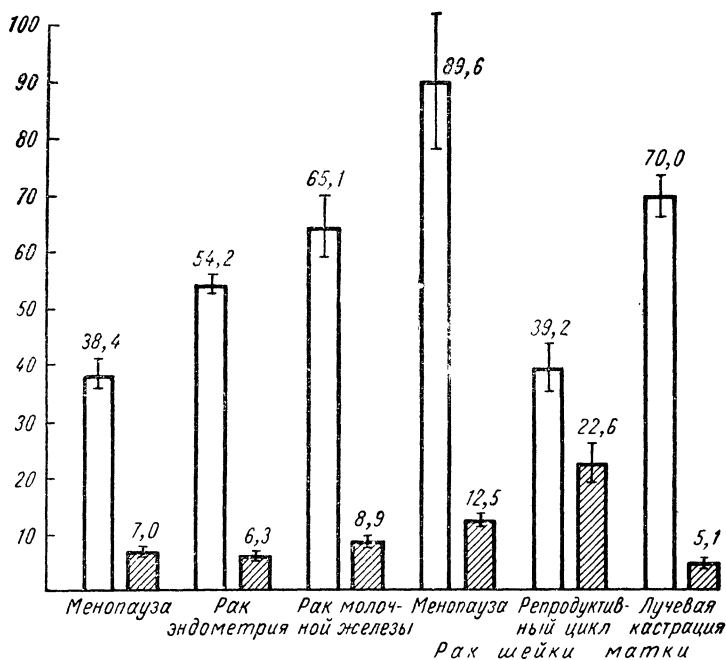


Рис. 4. Повышение выделения неклассических эстрогенов при некоторых видах рака у женщин в менопаузе.

Объяснение в тексте.

сических эстрогенов столь же снижено, как и после лучевой кастрации; в то же время секреция неклассических эстрогенов повышена. Поэтому можно определенно считать, что измененные, неклассические эстрогены активны и в физиологическом, и патологическом смысле! Они участвуют в механизме компенсации и обладают определенным действием на репродуктивные органы. Но это действие извращено по сравнению с влиянием классических эстрогенов, и поэтому репродуктивные органы после менопаузы постепенно атрофируются. Такая атрофия

биологически закономерна, ибо соответствует прекращению периода воспроизведения. Но измененное действие неклассических эстрогенов способно вызвать (возможно, в сочетании с другими факторами) патологические процессы в тканях-мишенях — от климактерических кровоточений до развития опухолей.

Таким образом, полученные нами данные позволяют представить механизм прекращения функции репродуктивного гомеостата как результат повышения гипоталамического порога в процессе развития организма, что может быть оценено по возрастному нарастанию выделения гонадотропинов. Из этого также следует, что повышение выделения гонадотропинов по мере старения не связано с понижением деятельности яичников, т. е. не зависит от первичного ослабления тормоза, как это наблюдается после кастрации. Напротив, по мере старения усиливается и деятельность яичников. Поэтому можно уверенно говорить о первичном возрастном повышении выработки гонадотропинов. Это повышение возникает вследствие повышения гипоталамического порога торможения, и именно поэтому яичники отвечают компенсаторной реакцией в виде усиления секреции половых гормонов. До тех пор пока компенсация обеспечивает необходимое влияние на гипоталамический регулятор, ритм репродуктивного гомеостата сохраняется. Но в конечном итоге вследствие непрерывно повышающегося порога наступает разрыв механизма обратной связи и ритмическая работа гомеостата прекращается. Это делает понятным, почему яичники старых животных после их трансплантации молодым животным начинают функционировать вновь (Кушима и др., 1961; Ашгейм, 1964). Это объясняется тем, что после пересадки старые яичники нормально регулируются гипоталамусом.

Таким образом, все те нарушения, которые были описаны в предыдущей главе как характерные для возрастных изменений энергетического гомеостата, обнаружены нами и в системе репродуктивного гомеостата.

Как в том, так и в другом случае мы констатируем повышение порога гипоталамуса к гомеостатическому торможению. В гомеостате энергетическом это приводит к избыточному действию гормона роста или подобных ему жиромобилизующих гормонов, а в репродуктивном — к избытку гонадотропинов. В обоих случаях раз-

живается компенсаторное усиление деятельности периферических эндокринных желез и прежде всего—яичников в репродуктивном гомеостате и поджелудочной железы — в энергетическом. Так возникает не только повышение уровня половых гормонов и инсулина, но и (вследствие перенапряжения деятельности эндокринных желез) качественные изменения в гормонообразовании. В репродуктивном гомеостате это проявляется увеличением продукции неклассических эстрогенов с их своеобразным и нежелательным действием на органы репродуктивной системы, а в энергетическом гомеостате увеличивается уровень связанного инсулина, что способствует возникновению ожирения, предиабета, атеросклероза и рака (см. гл. 4). Так параллельно и как бы по единому плану возникают нарушения в обеих основных гомеостатических системах организма.

Когда же начинаются эти гипоталамические изменения и почему?

Мы прослеживали изменения регулятора на основании возрастной динамики гонадотропинов между 20 и 55 годами, но очень важно знать, что было до этого. Ведь если бы изменения начинались именно в 20 лет, то, значит, что-то возникло и действовало вне репродуктивного гомеостата, а это было бы не совместимо с представлением о саморазвитии во времени саморегулирующихся замкнутых гомеостатических систем.

Следует учесть, что когда рождается организм, то тело его, не достигшее зрелости и конечных размеров, к воспроизведению еще не способно. Половое развитие не завершается, пока не закончится развитие тела—не завершается оттого, что гипоталамус в ранние годы обладает очень высокой чувствительностью по отношению к тормозящему действию половых гормонов. Достаточно сказать, что для того, чтобы предотвратить изменения гонадотропной функции, наступающие у крысенка после кастрации, необходимая доза эстрогенов, как это показал Хольвег, в 100 (!) раз меньше, чем требуется для получения того же эффекта у взрослой крысы. Если же перевести этот факт на язык понятий физиологических, то это обозначает, что восприимчивость гипоталамического регулятора к торможению в молодом возрасте в 100 раз выше, чем в зрелом. Поэтому тех небольших количеств половых гормонов, которые вырабатываются уже в не-

зрелом организме, вполне достаточно для затормаживания репродуктивной функции еще недостаточно активного гипоталамического регулятора. Но если регулятор подавлен, то в этих условиях не возникает стимула для развития половых желез и половое развитие в организме, еще не достигшем зрелости, не наступает.

Многokратное повышение гипоталамического порога к тормозящему действию половых гормонов, которое обнаружено при сравнении его функции в разном возрасте, представляет собой растянутое во времени повышение резистентности гипоталамуса к торможению. Иными словами, это демонстрирует замедленный темп саморазвития репродуктивного гомеостата, что в конечном итоге дает возможность сначала завершиться развитию тела, а затем включить механизм размножения.

В следующей главе будет показано, что столь медленный темп саморазвития репродуктивного гомеостата — биологически необходимое условие, так как половые гормоны обладают способностью тормозить функцию второго гомеостата жизни — энергетического. Это свойство необходимо для стабилизации деятельности организма в период размножения. Раннее включение репродуктивного гомеостата привело бы к преждевременной остановке роста еще не развившегося тела.

Возрастное включение репродуктивного цикла происходит, когда постепенное повышение порога торможения гипоталамуса приводит к тому, что небольших количеств половых гормонов у неполовозрелого животного уже недостаточно, чтобы удержать гипоталамус в подавленном состоянии. Гипоталамус как бы освобождается из оков половых гормонов, и тогда начинает передавать стимулы, которые, действуя на гипофиз и вследствие этого на половые железы, приводят к половому созреванию. Этот механизм включения половой функции, предложенный Донованом и его сотрудниками (1959), наблюдается, как считает Мак-Кан (1965), и в мужском организме. Так, благодаря все повышающейся по мере увеличения возраста резистентности гипоталамуса к действию тормозящих эстрогенных гормонов происходит включение репродуктивного гомеостата.

Но на этом возрастные изменения в состоянии гипоталамического регулятора не заканчиваются. Как показали наши данные, в течение всей дальнейшей жизни

происходит постепенное возрастание гипоталамического порога, которое в итоге приводит к утрате ритма в работе репродуктивного гомеостата и выключению механизма, обеспечивающего возможность размножения.

Если считалось, что включение и выключение репродуктивной функции зависит от разных причин, то выдвигаемое нами объяснение процесса позволяет прийти к выводу, что все указанные изменения в репродуктивном гомеостате, происходящие в течение жизни, могут быть сведены к одному явлению. В самом деле: наличия лишь одного процесса, а именно постепенно возрастающей резистентности гипоталамуса к регулирующим гомеостатическим воздействиям, достаточно, чтобы вызвать вначале торможение полового развития, пока тело не закончило созревания, а затем обеспечить включение и выключение механизма размножения. Замкнутая система репродуктивного гомеостата не нуждается ни в каких влияниях извне, для того чтобы осуществить программу развития и старения.

Оттого, что один и тот же процесс вначале включает репродуктивную функцию, а затем ее выключает, создается неоспоримое эволюционное преимущество данного механизма перед любым другим механизмом, ибо ничего не может быть проще и надежнее этого однотипного процесса. Но здесь проявляется не особая частная мудрость устройства тела, а общая закономерность принципа работы гомеостатических систем многоклеточного организма. Развиваясь во времени, они сохраняют стабильность, но одновременно создают неизбежный переход программы развития в программу старения. Стабильное, но незащитное существование, свойственное одноклеточным организмам, превращается благодаря этому в строгий процесс внутренней эволюции организма. Вот почему это свойство саморазвития гомеостатических систем многоклеточного организма на примере репродуктивного гомеостата может быть прослежено от рождения организма до его созревания и гибели.

Конечно, ни включение репродуктивного цикла, ни выключение его не являются прямым условием смерти от внутренней причины. Репродуктивный гомеостат сам по себе не определяет пределов жизни. Механизмы смерти от внутренней причины разыгрываются в конечном итоге в системах энергетического гомеостата. Однако

все, что происходит в репродуктивном гомеостате, наблюдается и в энергетическом: тот же порядок изменений, те же законы компенсации, то же взаимодействие физиологического и патологического, то же неумолимое разрегулирование всей системы с утратой ритма и постоянства внутренней среды. Но взаимоотношения внутри энергетического гомеостата более сложны. Не только потому, что они охватывают большой круг явлений, но и потому, что энергетический гомеостат является открытой для внешнего мира системой саморегуляции, подвергающейся непрерывным воздействиям извне.

Однако для того, чтобы доказать, что возрастное разрегулирование энергетического гомеостата во всем подобно тому, что происходит в репродуктивном гомеостате, недостаточно показать, что они подобны по конечному результату — утрате ритма. Недостаточно также и тех данных, которые показывают, что потеря ритма лежит в основе и всех тех болезней, которые составляют основную возрастную патологию современного человека. Если все подобно в принципах работы и разрегулирования этих основных гомеостатов жизни, то необходимо еще показать, что возрастные изменения в энергетическом гомеостате возникают не где-то в «середине» жизни, а так же, как и в репродуктивном гомеостате, начинаются вместе с рождением жизни. Только в этом случае логическое представление о саморазвитии кибернетических систем организма приобретает необходимую степень доказательности.

## 6

### *Глава*

---

#### *Единство механизма развития и старения.*

#### *„Стар как млад“*

В предыдущей главе было показано, что конечные возрастные изменения в репродуктивном и энергетическом гомеостате аналогичны. Они характеризуются нарушением ритма и утратой гомеостатического постоянства. Изменения в репродуктивном гомеостате начинаются вместе с рождением жизни, обеспечивая включение

ние и выключение механизма размножения. Это единство, которым достигаются два противоположных явления, очень важно для понимания сущности возрастных процессов. Оно свидетельствует, что в детском возрасте при включении репродуктивного цикла и в средние годы при его выключении действует один и тот же фактор, возрастания гипоталамического порога, т. е. что существует единство механизма, которое характеризует непосредственный переход программы развития организма в программу старения. Однако если возрастные процессы, протекающие в репродуктивном и энергетическом гомеостате, действительно аналогичны, то процесс саморазвития в энергетическом гомеостате должен также проявляться на ранних этапах жизни. До недавнего времени таких признаков не удавалось выявить. Вместе с тем, сопоставление ряда данных по возрастной динамике уровня инсулина, жирных кислот, холестерина и показателей утилизации глюкозы, взятых из работ различных авторов, позволило обнаружить полную идентичность возрастных процессов в репродуктивном и энергетическом гомеостате, а также наличие между ними на всех этапах существования организма чрезвычайно важного взаимодействия.

На рис. 5 приведено сопоставление величин указанных показателей обмена в трех различных периодах: у детей, в среднем возрасте и в периоде возрастной патологии, что выявляет крайне своеобразную картину. Все указанные показатели обмена в детском возрасте оказываются значительно хуже (выше), чем в среднем возрасте. Принципиально в детстве эти показатели приближаются к величинам, которые свойственны возрастной патологии. Между этими двумя периодами — детства и старости — имеется период, когда значения величин инсулина, жирных кислот, холестерина и глюкозы (сахара) в крови находятся на самом низком уровне. Этот период относительной стабилизации совпадает с периодом максимального здоровья человека<sup>1</sup>.

В пределах понятий излагаемой в очерках концепции можно дать довольно стройное объяснение этому свое-

---

<sup>1</sup> В апреле 1971 года были опубликованы данные о том, что и концентрация тиреотропина в крови описывается параболой, будучи наиболее высокой в детстве и в старости (Мейберри и др.).



образному явлению, ранее не привлекавшему внимания. Высокий уровень обменных показателей наблюдается в детском возрасте до полового созревания. Это значит, что уже в детском возрасте имеется постепенное усиление действия гормона роста, которое приводит к усиленной жиромобилизации и последовательно к тем же по характеру изменениям обмена, что и при процессах старения (гл. 4). Такое явление в детстве очень целесооб-

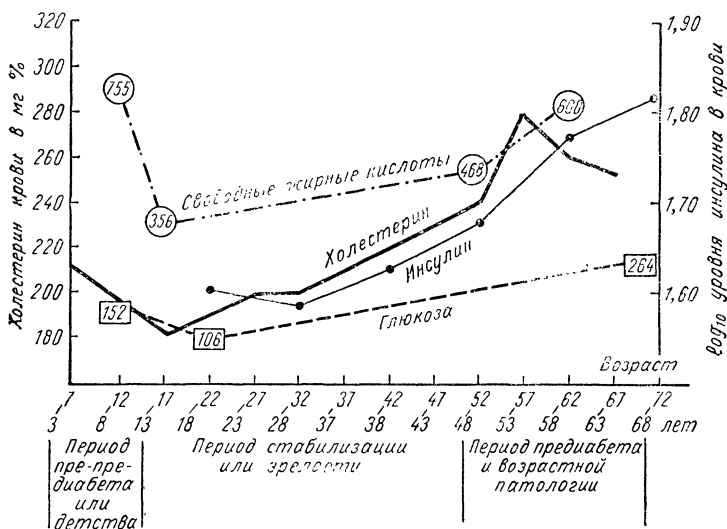


Рис. 5. Возрастные изменения в крови жирных кислот, холестерина, инсулина и глюкозы (по данным различных авторов), характеризующие три периода в индивидуальном развитии человека.

разно. Оно обеспечивает компенсаторное увеличение продукции инсулина, т. е. второго фактора, который, наряду с гормоном роста, необходим для увеличения размеров тела. Инсулин прежде всего создает жировые резервы, которые постепенно расходуются для обеспечения действия гормона роста. Из жирных кислот, как уже рассматривалось в главе 4, образуется холестерин, столь необходимый для интенсивного размножения клеток. Недостаточное усвоение глюкозы в мышцах, которое проявляется повышением сахара в крови, способствует от-

ложению жира и образованию холестерина (см. гл. 4). Инсулин также помогает аминокислотам, т. е. кирпичикам, из которых строится белок, проникать внутрь клетки и включаться в пластические процессы. Таким образом, взаимоотношения между гормоном роста и инсулином создают энергетические и пластические основы роста. Но необходимо вспомнить, что и в старости имеются во многом аналогичные изменения обмена (гл. 4). Там точно так же избыток гормона роста порождает сумму процессов, которые, однако, лежат в основе возрастной патологии и проявляются высоким уровнем в крови инсулина, жирных кислот, холестерина и сахара. Это явление получило в литературе название предиабета.

Поэтому то, что возникает в детском периоде, следует обозначить как пре-предиабет, так как механизмы обоих состояний принципиально одинаковы, хотя под явлением пре-предиабета в данном случае понимается не болезнь, а этап физиологического старения. Неодинаково также их биологическое значение. Состояние пре-предиабета в детском возрасте не дает каких-либо существенных болезненных нарушений, так как избыточная энергия используется растущим организмом. Хотя возможно, что отложение в аорту жиров и холестерина, которое образует липоидные островки, затем полностью рассасывающиеся в детском возрасте, является отражением переходящего состояния пре-предиабета. Но когда рост уже закончен, те же, по существу, процессы лежат в основе возрастной патологии.

Нормализация обмена, т. е. переход пре-предиабета в фазу стабилизации, достигается за счет половых гормонов, уровень которых начинает возрастать по мере включения репродуктивного механизма. Именно потому, что в организме половые гормоны несут функцию контроля не только репродуктивной функции, но и взаимодействия с энергетическим гомеостатом, они обладают очень четким влиянием на обмен. Половые гормоны, в частности, тормозят рост тела, который заканчивается к моменту полового созревания. Как это было показано в нашей лаборатории, они препятствуют гормону роста мобилизовывать жирные кислоты и поэтому, естественно, обладают способностью снижать уровень холестерина в крови и улучшать усвоение глюкозы. Таким образом, включение репродуктивного гомеостата позволяет осу-

ществить компенсаторные изменения, происходящие в ответ на гипоталамическую возрастную динамику, компенсацией не за счет инсулина, как в детстве, а компенсацией, осуществляемой влиянием половых гормонов. Такая замена имеет решающее значение, так как устраняется необходимость в избытке инсулина, т. е. в ключевом факторе возрастной патологии. Все эти эффекты взаимосвязаны, как это было показано в главе 4.

Столь своеобразные обменные свойства половых гормонов, выходящие за пределы собственно половой функции, в действительности необходимы именно для процесса размножения. Они создают в непрерывном процессе развития ту фазу максимальной стабилизации в жизни организма, которая и нужна для периода воспроизведения. В этом отношении очень интересно известное наблюдение, что у тех детей, у которых по некоторым причинам половое созревание задерживается, как правило, наблюдается и избыточный вес тела. В равной мере кастрация способствует ожирению и развитию атеросклероза.

Однако когда по мере увеличения возраста происходит выключение репродуктивного гомеостата, тогда все то, что сдерживало действие гормона роста, уходит, и вновь возникает та же ситуация, что и в детстве. Период стабилизации сменяется периодом предиабета.

Изложенное представление показывает, что возрастные изменения в энергетическом гомеостате, которые в конечном итоге приводят к его разрегулированию и возрастной патологии, начинаются вместе с рождением жизни, представляя собою результат движения саморазвивающейся гомеостатической системы. Однако этот поступательный процесс в энергетическом гомеостате в зрелые годы завуалирован взаимодействием с гормонами репродуктивного гомеостата. Только выключение репродуктивного гомеостата, происходящее в дальнейшем, показывает, что развитие возрастных изменений в центральном регуляторе энергетического гомеостата — гипоталамусе — все время продолжалось, будучи скрыто компенсирующим влиянием из репродуктивного гомеостата. Но гипоталамический порог, как и следовало, возрастал в соответствии с явлением саморазвития гомеостатической системы, хотя телесные проявления этого процесса сглаживались влиянием половых гормонов.

Затем, после выключения репродуктивной функции, возникают ничем уже не сдерживаемые сдвиги в гомеостатической энергетической системе. Вновь гормон роста заставляет осуществляться компенсацию за счет повышения продукции инсулина, вновь повышается уровень жирных кислот, вновь нарушается усвояемость глюкозы и т. д. В конечном счете создаются условия для возникновения возрастной патологии.

Воистину «стар» становится «как млад». Так, одинаковые по направлению изменения в энергетическом и репродуктивном гомеостате благодаря особенностям включения и выключения репродуктивного цикла приводят к тому, что одно и то же непрерывно продолжающееся явление в энергетическом гомеостате определяет три различных периода развития человека: период роста и созревания (пре-предиабет), период стабилизации и период утраты постоянства внутренней среды (предиабет), приводящий постепенно к несовместимым с жизнью изменениям в виде специфической возрастной патологии.

## 7

### Глава

---

#### *Влияние энергетического и репродуктивного гомеостата на иммунологическую защиту. Количество и качество. „Свое“ и „чужое“*

На определенном уровне развития живого возникла система, которая не позволяет сливаться одному виду с другим вследствие так называемой иммунологической несовместимости. Основу тела составляют белки, но, будучи построены у всех существ из одних и тех же элементов — кирпичиков, так называемых аминокислот, они имеют различный порядок расположения этих элементов. Это создает различие белкового состава различных видов животных и в меньшей степени различия, свойственные отдельным индивидуумам. В результате возникает видовая несовместимость тканей. С этим явлением медицина столкнулась давно, уже тогда, когда были сделаны первые попытки переливания человеку крови животных.

Эти попытки обычно кончались неудачно, и, как в дальнейшем было выяснено, несовместимость возникала вследствие работы системы, которая различает «свое» от «чужого». Эта система получила название иммунологической от слова «иммунитет», или «невосприимчивость».

Иммунологическая система необходима во многих отношениях. Она защищает организм, когда в него внедряется что-либо чужеродное, например болезнетворный микроб. Отличив состав тела микроба от собственных белков и установив различие, она вырабатывает защитные антитела, которые обладают сродством к чужеродному белку микроба и благодаря этому связывают его, нейтрализуют или уничтожают. Иммунологическая система защищает также организм и от собственных белков, если нарушится их состав. В этом случае собственный белок становится как бы чужим, и против него начинают вырабатываться антитела. Для того чтобы различать эти минимальные отклонения в строении собственного белка, органы иммунитета обладают способностью к обучению. Это обучение происходит в самые ранние периоды жизни, когда иммунологическая система впервые сталкивается с белками собственного тела. Она запоминает их раз и навсегда и признает их своими. Но фактически иммунологическая система вступает в контакт не со всеми белками тела. Некоторые белки прочно фиксированы в органах и не поступают в общий кровоток, не достигая вследствие этого иммунологического аппарата. Таким примером являются белки глаза, заключенные в прочную оболочку. Поэтому, когда значительно повреждается один глаз и его белки попадают неожиданно в кровь, против них могут выработаться защитные антитела, т. е., по существу, антитела к собственным белкам части тела. Это представляет серьезную опасность для второго, здорового глаза, так как эти антитела, проникая в него и соединяясь с белками глаза, могут вызвать нарушения зрения вплоть до слепоты. Поэтому врачи задолго до того, как стали понятны эти механизмы защиты, на основании опыта прибегали к удалению поврежденного глаза ради сохранения здорового. В той или иной степени иммунологические различия существуют и в других органах и тканях каждого

индивидуума, и это, в частности, препятствует трансплантации органов одного человека к другому, например, препятствует пересадке сердца. Эта особенность иммунологической защиты является, по существу, одним из важнейших способов сохранения постоянства внутренней среды организма, так как выработка антител происходит на все те белки, которые имеют состав, отличный от нормального. Таким путем организм борется за сохранение постоянства своего состава.

Осуществление иммунологической защиты происходит благодаря деятельности лимфатической системы и тимуса — особого скопления лимфоидной ткани. Законы, определяющие эту деятельность, во многом не выяснены, но для нас представляет интерес взаимодействие иммунологической защиты с энергетическим и репродуктивным гомеостатом. Таким образом, как уже сказано, когда во время борьбы и защиты происходит повреждение тканей, то в русло крови могут проникнуть белки внутренних органов, например мышц или глаза. Возникающие для нейтрализации этих белков антитела, разносясь током крови, попадают в ткани, где имеется родственный им антиген, например в мышцы или в глаз, и дают с ним комплексы, которые могут создать повреждение тех тканей, в которых эти комплексы, будучи плохо растворимыми, откладываются. Так возникают аутоиммунные болезни, т. е. болезни, вызванные механизмом защиты против собственных белков. С этой особенностью связаны и особые свойства гормона защиты — кортизола. Его продукция, которая всегда повышается при стрессе, не только осуществляет непосредственную защиту, но и вызывает угнетение тимуса и лимфоидной ткани, т. е. органов иммунитета. Так, благодаря двойному действию кортизола одновременно осуществляются и непосредственная защита, и защита от повреждения собственными белками. Но проходит фаза борьбы, и появляется необходимость восстановления иммунологических сил для преодоления инфекции, возникновение которой в ослабленном борьбой организме всегда вероятно. Восстановление тимуса связано в значительной степени с действием гормона роста. Так, например, подавление секреции гормона роста в раннем возрасте, как недавно было установлено некоторыми исследователями, вызывает потерю способности вообще вырабатывать защит-

ные антитела, и животное вскоре погибает от так называемого вастинг-синдрома.

Таким образом, два основных гормона энергетического гомеостата — гормон роста и кортизол — регулируют и иммунологическую защиту, приспособлявая ее к требованиям внешней среды.

Механизмы иммунологической защиты испытывают влияние и со стороны репродуктивного гомеостата. К моменту полового созревания происходит инволюция, т. е. выраженная атрофия тимуса. Этот эффект обусловлен, как видно, влиянием половых гормонов и имеет очень важное биологическое значение. Тимус определяет трансплантационный иммунитет, т. е. степень реакции организма на чужеродную ткань. Но оплодотворенная яйцеклетка, по существу, является для организма матери уже чужеродной, так как в ней заключена информация из отцовского организма. Эта клетка должна была бы отторгнуться, если бы половые гормоны не затормозили активность тимуса к периоду полового созревания. Именно учитывая биологические закономерности, мы смогли объяснить необычное свойство половых гормонов: участие в регуляции иммунологической защиты. Аналогичным образом высокая продукция половых гормонов развивающимся плодом, в сотни раз превышающая секрецию половых гормонов в материнском организме, как видно, является существенным механизмом, предохраняющим плод от изгнания вследствие иммунологической несовместимости. Кроме того, недавно было установлено, что сам плацентарный гонадотропин уменьшает величину иммунологической защиты.

Эти данные имеют значение для понимания одного из наиболее тяжелых в прошлом опухолевых процессов, каким являлась хорионэпителиома до того, как она была побеждена химиотерапией. Этот вид злокачественной опухоли развивается из частичек плаценты, которые и при нормальной беременности отрываются от нее, разносясь током крови по организму матери. Но если представить, что избыток гонадотропина из плаценты может слишком подавить трансплантационный иммунитет матери, то тогда эти частички, не разрушившись, смогут начать расти в тех тканях, куда они были занесены током крови. При хорионэпителиоме выделение гонадотропина из плаценты чрезмерно увеличено, и применение

одного из препаратов, который оказался чрезвычайно эффективным в лечении этого вида рака, сочетается, как это видно из рис. 6, с подавлением выработки гонадотропина из плаценты. В наших экспериментах близкий по влиянию препарат (хризомаллин) закономерно прерывал у крыс и нормальную беременность.

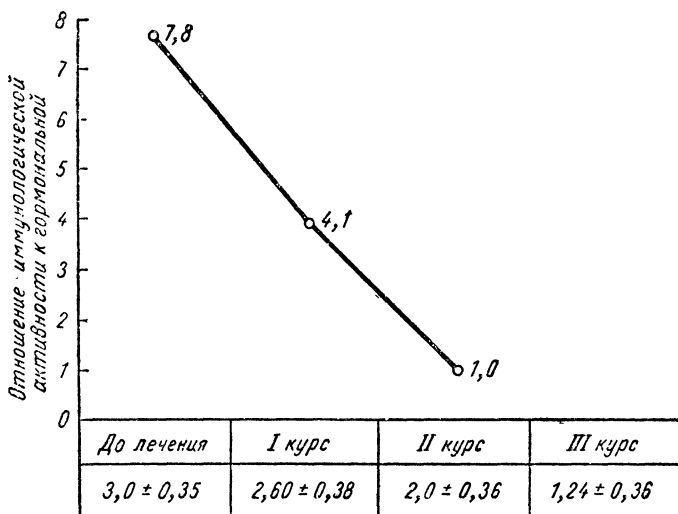


Рис. 6. Снижение выведения гонадотропина из плаценты при лечении хорноэпителиомы.

Постепенное в процессе лечения приближение к единице отношения иммунологической активности к гормональной свидетельствует о нормализации качественного состава гонадотропина.

Приведенные примеры иллюстрируют влияние энергетического и репродуктивного гомеостатов на иммунологическую защиту. Поэтому возрастные изменения гипоталамической регуляции обязательно должны отражаться на интенсивности иммунологической реакции, хотя многое в этом отношении еще остается невыясненным. Относительное увеличение в старости неклассических эстрогенов (типа эстриола) может, в частности, способствовать подавлению иммунитета (подобно тому, как это происходит при беременности, когда эстриола выделяется очень много) и тем самым способствовать росту опухолей в старости.



Одной из причин возрастного нарастания частоты аутоиммунных процессов может быть и изменение антигенных свойств самого белка. Условием для появления таких изменений является, как это следует из нашей концепции, длительная и усиленная стимуляция деятельности эндокринной железы вследствие повышения активности гипоталамуса. Такая стимуляция, например в эндокринных органах, способствует отбору мутаций в тех случаях, когда при нарушении эндокринного гомеостаза возникают опухоли, или, в других случаях, приводит к поступлению в кровоток измененных гормонов. Организм, познакомившись в раннем детстве с одним обычным вариантом белкового гормона и приобретя вследствие этого к нему иммунологическую невосприимчивость (или толерантность), может начать вырабатывать антитела к другому варианту этого гормона, отличающемуся по составу и тем самым по антигенным свойствам. Так, например, при хорионэпителиоме и раке тела матки, как показано в нашей лаборатории, на одну часть нормального гонадотропина-регулятора обнаруживается несколько частей измененного гормона, который обладает такой же, как и нормальный гормон, антигенностью, но не имеет эквивалентной гормональной активности. Поэтому если для нормального гормона отношение иммунологической активности к гормональной составляет 1, т. е. оба вида активности представлены одинаково, то при данных заболеваниях это отношение колеблется за счет измененного гормона в пределах от 2 до 13, т. е. на 1 часть гормональной активности приходится 2—13 частей иммунологической активности.

Если избыточная иммунологическая активность точно соответствует исходной, то антитела в собственном организме в ответ на нее возникать не будут. Но теоретически можно представить такие варианты изменений, когда антигенные свойства измененного гормона будут несколько отличаться от исходных. В этом случае может стимулироваться образование антител, которые будут реагировать с эндокринной железой, создавая аутоиммунную болезнь, т. е. болезнь, обусловленную иммунизацией организма собственными гормональными белками. Мы получили такой вариант изменений в искусственных условиях, присоединив к гормону роста хорошо известное лекарство — новокаинамид. Полученное произ-

водное гормона роста приобрело антигенность (чужеродность) для человека, и в то же время возникающие к нему антитела полностью сохраняли способность реагировать и с нормальным, неизмененным гормоном роста. Поэтому в данных или подобных случаях измененный гормональный белок может стать причиной развития аутоиммунных процессов.

Качественные изменения белковых гормонов были обнаружены различными авторами уже при нескольких патологических процессах. В этом отношении представляет очень большой интерес, что при базедовой болезни, т. е. при избыточной продукции гипофизарного регулятора щитовидной железы — тиреотропина, было обнаружено, что данный гормон, сохраняя свое гормональное действие, обладал отличной от нормального тиреотропина антигенностью. В отношении такого измененного гормона, несомненно, могут индуцироваться антитела. Следует отметить имеющиеся в литературе данные о том, что при раке могут вырабатываться измененные белковые гормоны как в эндокринной железе, так и в совершенно необычном месте — в самой опухоли.

Частично это явление можно объяснить усиленной избыточной деятельностью соответствующей ткани, подобно тому, как это описано в отношении базедовой болезни или на примерах синтеза неклассических эстрогенов (гл. 5).

Заканчивая изложение примеров об изменении антигенных свойств белковых гормонов в зависимости от повышенной гипоталамической стимуляции, следует считать с тем, что механизм перехода количественных изменений в качественные может касаться не только гормональных белков, но и любых других, ибо изменения, происходящие в репродуктивном и энергетическом гомеостате, неизбежно отражаются на деятельности всех тканей и органов, нередко подвергая их избыточной стимуляции. В этих условиях может произойти изменение состава белка или, вероятнее, возврат к эмбриональным видам белка, подобно тому, как это описано для первичных опухолей печени или для беременности. Возможно, что тенденция к образованию опухолей в неэндокринных органах, подвергнутых частичному удалению, связана с подобным нарушением механизма обратной связи вследствие выпадения части сигналов из редуцированной

ткани, аналогично тому, как это хорошо известно применительно к эндокринным органам.

Все это может создавать качественные изменения в составе белков тканей во всем диапазоне изменений — от функциональных сдвигов, ведущих к перераспределению количества нормально существующих белков и гормонов, до условий, вызывающих или сохраняющих мутационный скачок. Так возрастное разрегулирование энергетического и репродуктивного гомеостата охватывает все жизненные функции организма (гл. 4, 5, 6, 7), определяя в конечном итоге видовые пределы жизни.

## 8

### Глава

#### *Пределы жизни. Большие Биологические Часы*

Каждый вид имеет определенные сроки жизни. В табл. 5 представлены некоторые типичные примеры, взятые из работы Комфорта (1967).

ТАБЛИЦА 5

Продолжительность жизни некоторых видов

Вид	Длительность жизни	Вид	Длительность жизни
Бабочка-поденка	Несколько часов	Ужи	33 года
Пчела-трутень	Около 14 дней	Обезьяна	До 40 лет
Мышь	До 3 лет	Лошадь	До 55 лет
Горбуша	3 года	Гигантская саламандра	Более 66 лет
Крыса	До 4 лет	Филин	68 лет
Пчела-матка	Больше 5 лет	Индийский слон	До 70 лет
Соловей	12—18 лет	Белуга	До 75 лет
Собака	До 20 лет	Лебедь	80—100 лет
Акула	25 лет	Черепаша	150—200»
Дельфин, кошка, лев, карась	До 30 лет	Человек	До 113—120 лет

В отношении человека имеются отдельные сообщения о более высоком предельном возрасте, хотя эти данные

подвергаются некоторыми авторами, например Комфортом, критической оценке.

Этому внешне простому правилу генетически определенных видовых пределов жизни обычно уже не удивляются, хотя в этом правиле отражены внутренние причины развития, старения и смерти. Несомненно, что-то точно и четко измеряет время жизни у бабочки-поденки, горбуши, крысы и человека. На чем же основана система отсчета времени у живых существ?

В коротком интервале организм учитывает время, используя в принципе те же факторы, что и человек, введший понятие астрономических суток. Этот отсчет выражен суточной периодичностью функций организма, их ритмом. Почти все ритмы координированы со сменой дня и ночи, приспособлявая организм к закономерно меняющимся условиям внешней среды. Однако многие ритмы продолжаются в непрерывной темноте. Обычно считают, что вращение земли вокруг своей оси создает не только световые, но и другие виды периодических процессов, улавливаемых организмом<sup>1</sup>. Существуют также чисто внутренние ритмы вследствие колебаний в работе любой физиологической системы. Все это вместе получило наименование биологических часов. Но возможности в отсчете времени у таких часов ограничены. Они напоминают песочные часы, которые приспособлены измерять один цикл, не суммируя последовательности измеряемых периодов. Отдельные циклы даже с большей, чем суточной, периодичностью — смены фаз луны, сезонов года, также не суммируются с предыдущим отсчетом, т. е. не происходит никакой последовательной записи периодов. И все же своеобразный календарь, отражающий суммарные изменения от рождения и до старости, несомненно, существует. Этот календарь я называю «Большие Биологические Часы», так как он

---

<sup>1</sup> Не знаю, обращено ли на это внимание, но значение внешних ритмов, несомненно, существеннее, чем только приспособление организма к среде. Благодаря постоянным и периодическим внешним влияниям постоянно и периодически меняется активность гипоталамуса и соответственно его чувствительность к внутренним гомеостатическим влияниям. Для внутренних систем организма это изменение порогов гипоталамуса и его активности создает своеобразный непрерывный стимул к изменению, движению, работе, т. е. является как бы вторым дополнительным мотором, поддерживающим жизнь организма.

основан на том же принципе ритма, что и обычные биологические часы, но обладает существенной особенностью. Большие Часы измеряют не сам ритм, а утрату ритма. Поэтому эти часы работают обычно неравномерно. Их ход может то замедляться, то ускоряться, но они всегда движутся в одном направлении — постепенной потери ритма, и все время запас их завода уменьшается подобно шагреновой коже. Однако в отличие от легенды о незримо уменьшающейся коже, в Больших Биологических Часах можно количественно измерить,



Рис. 7. Влияние внешних факторов на величину смертности (на 1000 человек) за 150 лет для Нью-Йорка (по данным Дорна).

как много израсходовано запаса хода. Нагрузки, определяющие порог центрального гипоталамического регулятора к гомеостатическому торможению, наиболее точно характеризуют, как далеко ушли Большие Часы. Чем меньшее торможение достигается нагрузкой, тем ближе конечное время, т. е. полная утрата ритма в работе гомеостата. Значительно более грубо о состоянии Больших Часов можно судить по изменению конечных показателей работы гомеостатов. Так, чем выше вес тела или холестерин в крови, тем выше риск возникновения осложнений атеросклероза. Следует, однако, учитывать, что время возникновения гиперхолестеринемии и время развития клинических осложнений часто далеко отстоят друг от друга, составляя по ряду данных для атероскле-

роза у человека 10 лет, а у кроликов — лишь несколько месяцев.

Длительность хода Больших Биологических Часов человека уже давно установлена эволюцией, но отрицательные внешние факторы нарушают их ход. Это хорошо иллюстрируется двумя рисунками. На рис. 7 показано, как на протяжении 150 лет изменялась величина смертности на 1000 человек в зависимости от внешних факто-

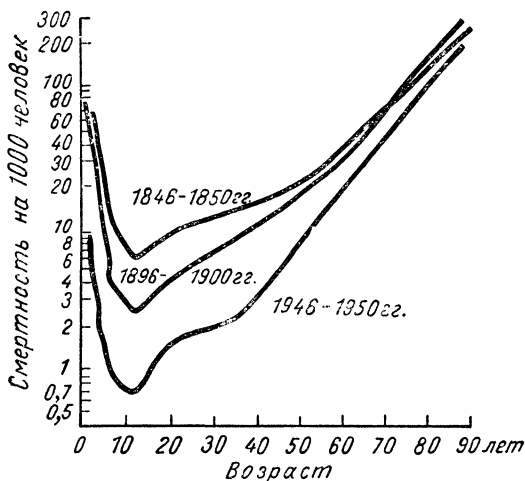


Рис. 8. Однотипность характера кривых смертности на протяжении столетия (по данным Дорна).

ров. Это отражает вмешательство извне, которое прерывает ход часов. Однако на рис. 8 показано, что на протяжении столетия — как ни изменялась величина внешних влияний — минимальная смертность всегда приходилась на возраст 11 лет, а к 90 годам различия, свойственные нескольким поколениям, сглаживались. Это отражает внутренние закономерности хода Больших Биологических Часов или, точнее, закономерности саморазвития гомеостатических механизмов.

Приведенные примеры, вместе с тем, показывают, что в закономерную работу внутреннего хода Часов все время врываются внешние влияния. Хотя все еще нельзя

точно назвать величину видовых границ жизни для человека, несомненно, что средняя продолжительность жизни, близкая в настоящее время к 70 годам, далеко отстоит от естественных пределов жизни. Поэтому в следующей главе необходимо рассмотреть основные данные об известных факторах, которые могут ускорять развитие старения и смерти от внутренней причины, и попытаться объяснить, почему и на каком преимущественно уровне организма могут взаимодействовать внутренние и внешние условия старения и смерти, то ускоряя, то замедляя время, в ходе которого Большие Биологические Часы отмечают утрату ритмов жизни.

## 9

### *Глава*

---

#### *Старость как болезнь компенсации. Роль среды и эмоций*

Закономерное повышение порога гипоталамуса к торможению, прогрессирующее по мере увеличения возраста, могло бы довольно быстро привести к нарушению гомеостатической регуляции, если бы в ответ на повышенную стимуляцию со стороны гипоталамо-гипофизарной системы не развивались компенсаторные реакции. Пример такого взаимодействия был показан на данных, описывающих механизм возрастного прекращения репродукции, или, как называют это явление, климакса (гл. 5). В репродуктивном гомеостате повышение гипоталамического порога и связанное с этим увеличение секреции гонадотропинов-регуляторов в течение многих лет компенсируется усилением деятельности яичников. Эта компенсация дает возможность сохранить механизм обратной связи в условиях все повышающейся гипоталамической активности. И в то же время именно компенсация является условием для развития патологических изменений в репродуктивных органах. Избыток гормонов яичников, обеспечивающий компенсацию, одновременно оказывает патогенное действие, так как вся система механизма обратной связи в репродуктивном гомеостате функционирует все в более и более повышенном режиме. В результате одновременно существует избыточное влияние

как центральных регулирующих механизмов, так и периферических. Иными словами, чем выше степень компенсации, тем позднее происходит разрыв системы саморегуляции и прекращение репродуктивного цикла — менопауза, но тем выраженнее неблагоприятное действие избытка гормонов на ткани-мишени. Этим можно объяснить столь частое возникновение кровотечений в период климакса, а также тот факт, что у женщин, болеющих раком тела матки, такие кровотечения возникают почти закономерно и менопауза наступает у них на 2—3 года позже, чем обычно.

В энергетическом гомеостате наблюдаются подобные же взаимоотношения. Типичным примером является возрастное нарастание веса тела, холестерина в крови и понижение утилизации глюкозы, обусловленные в значительной мере компенсаторным избытком связанного инсулина. Этот избыток возникает в ответ на усиление действия гормона роста или, точнее, на утрату ритма его секреции (гл. 4). Таким образом, компенсаторные процессы, которые необходимы и неизбежны для поддержания относительного постоянства внутренней среды в условиях саморазвития гомеостатических систем организма, ведут к возникновению специфической группы патологии. Эта группа на основании механизма возникновения была обозначена мною как *болезни компенсации*, так как сама возрастная физиологическая *компенсация* одновременно формирует определенные патологические процессы. Болезни компенсации, по существу, являются конкретным проявлением внутренних причин старения и смерти. Они возникают закономерно, будучи следствием закономерного возрастного разрегулирования работы основных гомеостатических систем. Это делает невозможным установление четких различий между возрастными и патологическими процессами, входящими в группу болезней компенсации. Действительно, что такое старость — норма или болезнь? Признаки старения свойственны всем, кто достигает соответствующего возраста, и в этом отношении старость представляется нормальным физиологическим явлением. С другой стороны, старости свойственны определенные болезни, и именно эти болезни являются основной причиной смерти. Само представление о механизме болезней компенсации как непосредственном результате саморазвития гомеостати-



ческих систем разрушает границу между нормой и патологией, так как в явление старости неотделимо входит группа болезней компенсации.

То единство противоположностей — нормы и болезни, которое заключено в старости и в самом представлении о старости как о болезни компенсации, станет еще понятнее, если рассмотреть, почему все те патологические процессы, которые могут быть отнесены к болезням компенсации, могут развиваться в любом возрасте, независимо от возрастных процессов и часто в результате действия уже достаточно выясненных внешних или внутренних факторов. И ожирение, и атеросклероз, и диабет тучных, и понижение сопротивляемости к инфекции, и даже условия, способствующие возникновению рака, т. е. основные представители болезней компенсации, настолько связаны с внешними влияниями, условиями питания, вредными и токсическими воздействиями, стрессом, что их именуют даже болезнями цивилизации, понимая под этим не механизм возникновения болезней, а скорее общую зависимость от условий жизни. Но данное противоречие полностью разрешается, если еще раз вспомнить, что именно лежит в основе механизма развития болезней компенсации.

Болезни компенсации, их возникновение зависят от двух взаимосвязанных явлений: от повышения порога гипоталамуса к торможению и от компенсирующего это повышение влияния периферических рабочих гормонов. Следовательно, все те внешние условия, которые повышают порог гипоталамуса к торможению, должны вызывать развитие болезней компенсации независимо от возрастных процессов. Таким свойством обладают все многообразные стрессорные агенты, под влиянием которых возникают болезни адаптации или цивилизации.

Повышение активности гипоталамуса в условиях стресса обеспечивает сам механизм защиты. Эта активация, естественно, необходима и наблюдается в действительности (гл. 2 и 3). Но одновременно она создает ту необходимую резистентность гипоталамуса к торможению, которая, обеспечивая длительность защиты, приводит к нарушению постоянства внутренней среды, т. е. к болезни. Это выражается в утрате ритма работы гомеостатических систем и соответствующими сдвигами в обмене. Так, под влиянием внешнего стрессорного воз-

действия возникает точь-в-точь тот же процесс, который свойствен нормальному старению<sup>1</sup>. Различен лишь порядок явлений: в процессе старения первоначально возрастание порога ведет к повышению гипоталамической активности, а при стрессе, наоборот, вначале возникает усиление деятельности гипоталамуса, а затем как следствие резистентности его к торможению (рис. 9).

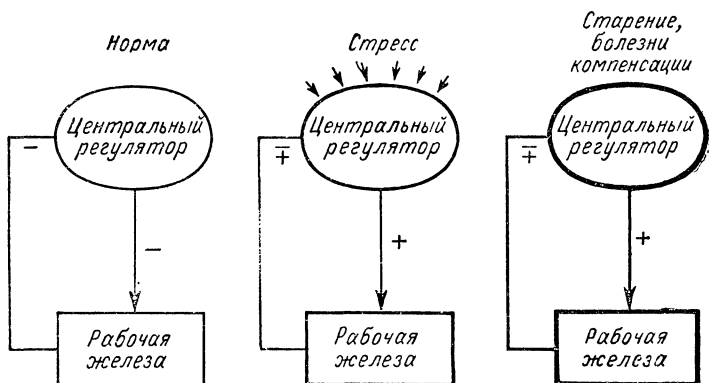


Рис. 9. Различие и общность между болезнями адаптации (стресс) и болезнями компенсации (старение).

В норме равновесие устанавливается по механизму отрицательной обратной связи, при котором гормон рабочей железы тормозит центральный регулятор. При стрессе — центральный регулятор и соответственно рабочая железа перевозбуждены стрессорным воздействием и равновесие не наступает, несмотря на избыток рабочего гормона. В процессе старения из-за внутренних причин повышается порог центрального регулятора к торможению, что вторично усиливает функцию рабочей железы. Однако торможение регулятора не наступает, развиваются болезни компенсации.

<sup>1</sup> Пока еще не ясно, какова конкретная «клеточная» природа повышения порога гипоталамуса к торможению и удельный эффект в этом явлении снижения функции эпифиза. Не менее сложен вопрос, каким образом закрепляется длительность функционирования очага возбуждения в гипоталамусе при стрессе и как каждая повторная стрессорная ситуация приводит к накоплению и суммированию поломок в организме. Считают, что в гипоталамусе могут действовать закономерности, свойственные нервной системе, в частности принцип «доминантного очага» А. А. Ухтомского. В этом отношении обращает внимание, что нагрузка глюкозой при раке нередко не тормозит, а значительно увеличивает концентрацию гормона роста (гл. 4), что характерно для «парадоксальной» реакции Н. Е. Введенского, установленной для перевозбужденной нервной ткани. В этих условиях, иными словами, механизм отрицательной обратной

Внешние и внутренние причины старения и смерти в конечном итоге сливаются в едином механизме. Это и создает характерную группу болезней компенсации, в которых сочетается независимость возникновения и в то же время зависимость скорости развития от внешних влияний. Рассмотрим некоторые важнейшие факты такого взаимодействия на примерах основных болезней компенсации.

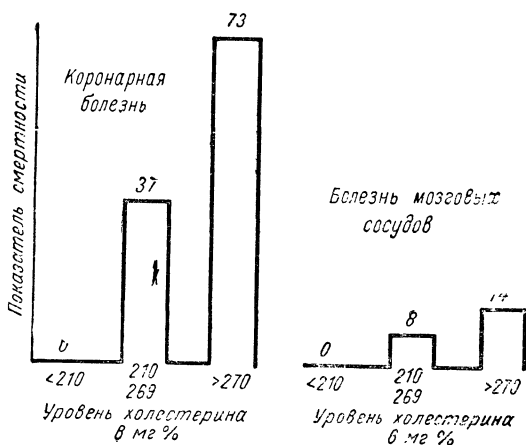


Рис. 10. Зависимость величины смертности от атеросклероза и уровень холестерина (по данным Стаммлера).

Указана 10-летняя смертность на 1000 человек.

**Атеросклероз.** По свидетельству некоторых авторов, исследовавших мумии, в преклонном возрасте почти все древние египтяне страдали выраженным атеросклерозом. Таким образом, это заболевание естественно даже для времени, когда доминировали внешние причины смерти, в тех случаях, когда отдельные индивидуумы доживали до старости. Основным фактором, определяю-

связи заменяется механизмом *положительной* обратной связи и глюкоза, вместо торможения секреции гормона роста, стимулирует его выделение. Так, накопление стрессорных ударов и сдвиг фаз в гипоталамическом регуляторе приводят к утрате физиологических ритмов. Но, несомненно, существует также накопление нарушений или поломок и в периферических звеньях систем.

щим развитие атеросклероза, является уровень холестерина в крови или, учитывая, что холестерин, будучи не растворимым в водной среде крови, связан с белком, уровень  $\beta$ -липопротеинов. Конечно, развитие атеросклероза связано не только с уровнем холестерина, но и с состоянием факторов, стабилизирующих его в растворе крови, с процессами обмена в сосудистой стенке, с характером комплексов, в которые входит холестерин и т. д., так как в конечном итоге все это определяет отношение холестерина в сосудистую стенку. Но при прочих равных условиях именно величина уровня холестерина в крови является главным фактором в развитии атеросклероза.

На рис. 10 представлены данные, взятые из работы Стамлера о 10-летней смертности на 1000 человек в зависимости от концентрации холестерина. Вместе с тем уровень холестерина в крови закономерно увеличивается по мере увеличения возраста (см. рис. 1 и 10), что зависит от утраты ритма в работе энергетического гомеостата (гл. 4). Внешние воздействия в форме стресса, подобно старению, также повышают концентрацию холестерина в крови, так как в процессе обеспечения механизма защиты они увеличивают выделение гормона роста и защитного гормона коры надпочечников — кортизола, как это видно из рис. 11, заимствованного из работы Хартерса и соавторов. По некоторым наблюдениям даже экзаменационный стресс вызывал повышение холестерина в крови у студентов.

Близким к стрессу влиянием обладает никотин, который вызывает усиленное поступление из надпочечников гормона адреналина — одного из ранних факторов в формировании реакции стресса (см. гл. 2 и 3). Кроме того, адреналин, как и гормон роста, обладает мощным жиромобилизующим действием и через увеличение сгорания жирных кислот увеличивает синтез холестерина.

Все эти примеры показывают, что общий фактор — первичное повышение порога гипоталамуса к торможению в процессе старения и первичное повышение гипоталамической активности при стрессе — создает идентичные изменения обмена, приводящие к возникновению атеросклероза и его зависимости как от внутренних, так и многих внешних причин. В этом отношении атеросклероз является типичной болезнью компенсации. Суще-

ствует, однако, еще довольно много причин, которые могут привести к повышению холестерина в крови иным путем, например за счет уменьшения выведения его из организма при понижении функции щитовидной железы или увеличения синтеза при врожденном нарушении ферментных систем печени. В этих условиях также может возникнуть атеросклероз, ибо имеется основное условие

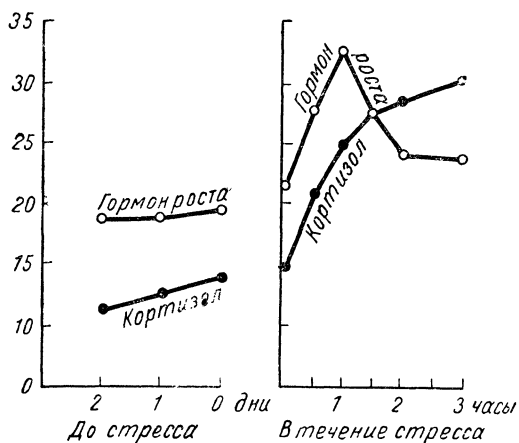


Рис. 11. Увеличение уровня гормона роста и кортизола при стрессе (по данным Хартерса и др.). Реакция стресса характеризуется теми же изменениями, которые постепенно развиваются в процессе старения. В обоих случаях избыточный синтез холестерина вызывается увеличением действия гормональных факторов.

болезни — повышение концентрации холестерина в крови. Но по механизму развития подобные виды атеросклероза следует относить к симптоматическому атеросклерозу, так как заболевание возникает в зависимости от действия избытка холестерина, но имеет совершенно иное начало и иной порядок нарушений, чем атеросклероз как болезнь компенсации. Такая двойственность в происхождении атеросклероза затрудняет оценку этого заболевания как неизбежного атрибута старения, хотя симптоматические виды атеросклероза являются необязательными в старости, а возрастная утрата гомеостаза в энергетической системе организма и атеросклероз как болезнь компенсации — закономерны.

**Рак.** В многочисленных экспериментах различных авторов показано, что любое нарушение в механизме саморегуляции, если он существует длительно, приводит к возникновению опухоли.

Для разъяснения этого положения достаточно ознакомиться с опытами, в которых нарушение гормонального равновесия вызывалось удалением части яичников. Это приводит в соответствии с физиологическим механизмом отрицательной обратной связи к уменьшению тормозящего влияния на гипоталамический регулятор. В результате активность его повышается и усиливается работа гипофиза, который начинает усиленно выделять стимулирующие гормоны для компенсации функции за счет остатка яичников. Эти остатки подвергаются избыточной стимуляции, увеличиваются в размерах, и если процесс продолжается длительно, то в яичниках и контролируемых ими органах могут возникнуть опухоли. Однако если после операции начать вводить половые гормоны, то опухоли не развиваются, так как предотвращается выпадение эстрогенного тормоза и в связи с этим не происходит усиления гипоталамической активности. Указанный способ индуцирования опухолей может вызывать некоторое удивление, так как многие привыкли считать, что для возникновения рака необходимо действие внешних факторов — канцерогенной, вирусной или какой-либо иной природы. В приведенном же эксперименте в организм ничего не вносится извне. Производится лишь нарушение гомеостаза, и этого оказывается достаточно для возникновения опухолевого процесса. Но если это так, то фактор возраста действительно должен быть мощным опухолеобразующим агентом в соответствии с возрастным разрегулированием гомеостатической регуляции.

Представление о компенсаторных процессах как условиях, способствующих возникновению опухолей, дает объяснение очень большому количеству клинических наблюдений. С этой точки зрения можно понять, почему столь часто наблюдается у лиц, болеющих опухолями, избыточный вес тела, понижение чувствительности к инсулину, скрытый сахарный диабет типа пожилых, высокий уровень холестерина и жирных кислот в крови, т. е. вся сумма обменных нарушений, которые свойственны возрастной утрате гомеостатической регуляции

в энергетической системе. Поэтому все те влияния, которые способствуют интенсификации возрастных нарушений постоянства внутренней среды, способствуют возникновению рака в той же степени, как и прогрессированию атеросклероза. Стресс, особенно отрицательные психические эмоции, травма, могут способствовать не только метастазированию рака, но и его возникновению. Однако, как и атеросклероз, не каждый вид рака и не каждый случай его возникновения связан с нарушенном работы центральных регуляторов. Я думаю, что для развития опухоли достаточно разрыва механизма обратной связи на любом уровне многоэтажной гомеостатической системы. Когда много лет назад, изучая гипертоническую болезнь, исследователи поместили почки в целлофановую капсулу, они обнаружили у экспериментальных животных возникновение сарком в околопочечной клетчатке. Вначале, по традиции, считали, что возникновение опухолей связано с канцерогенным действием самого материала капсулы. Но, когда в целлофановой капсуле были сделаны отверстия, этого оказалось достаточно, чтобы значительно уменьшить частоту опухолей. Нельзя отказаться от мысли, что инертная сплошная преграда механически разрывает связи внутри ткани, делая невозможными процессы саморегулирования продуктами обмена на уровне клеток. По отношению к болезням компенсации это был как бы симптоматический вариант опухолевого процесса. Таким образом, любое нарушение гомеостаза на любом его уровне несет в себе условия для возникновения опухолей.

Однако по сравнению с такой болезнью компенсации, как атеросклероз, в механизме возникновения опухолей имеется существенная особенность, которая делает рак явлением менее закономерным, чем атеросклероз. Атеросклероз представляет собою чистое проявление болезней компенсации, так как для его возникновения достаточно лишь утраты ритма в работе энергетического гомеостата. В то же время для рака состояние напряженной компенсации в гомеостатических системах организма является фактором, способствующим развитию и росту опухолей, но в конечном итоге само их возникновение зависит от того, произойдут ли соответствующие изменения на клеточном уровне. Это делает частоту рака у человека менее высокой, чем частоту атеросклероза, хотя в конеч-

ном итоге конкуренция между этими двумя заболеваниями зависит от возраста и разрешается смертью. Так, сообщалось, что у мужчин, доживающих до 90 лет, обнаруживается в 90% (!) скрытый, еще не проявляющийся ничем рак предстательной железы.

В этом плане атеросклероз как бы представляет наиболее чистый вид болезни компенсации, так как возникает при определенной длительности жизни в самых идеальных условиях существования. В развитии рака сочетается влияние, свойственное болезням компенсации, которые создают условия для его возникновения, с внешними влияниями, которые в значительной степени определяют само возникновение и выбор вида рака. Рак принадлежит одновременно и к болезням компенсации, и к болезням адаптации, и тем непосредственным факторам, например вирусным, которые на клеточном уровне создают свойства злокачественности, а, быть может, играют роль и в эволюции видов.

**Гипертоническая болезнь** — третья, основная причина смерти человека — представляет собою почти чистый вид болезни адаптации, тогда как нарушение саморегуляции, свойственное старению, создает лишь фон, способствующий возрастному нарастанию частоты гипертонической болезни, а не саму болезнь.

Согласно представлениям Г. Ф. Ланга, гипертоническая болезнь характеризуется повышением гипоталамической активности. Наиболее частой причиной такого состояния гипоталамуса являются длительные отрицательные психические эмоции, что делает гипертоническую болезнь вариантом болезней адаптации, т. е. болезней, вызванных влиянием стрессорных факторов. Однако увеличение возраста, закономерно создавая повышение гипоталамической активности, приводит, как видно, к тому, что достаточно относительно слабых стрессорных влияний для возникновения гипертонической болезни. Этим можно объяснить, почему гипертоническая болезнь чаще возникает у пожилых лиц, но протекает у них относительно легче, чем в молодом возрасте, когда для развития гипертонической болезни необходим значительный сдвиг в еще не возбужденном старением гипоталамусе. Вместе с тем, как и у всех болезней компенсации, у гипертонической болезни есть родственные, но различные по первоначальному механизму развития симптоматиче-



ские гипертонии, например при воспалении почек — нефрите.

**Понижение сопротивляемости к инфекции.** В отношении многих инфекций в старости наблюдается понижение сопротивляемости организма. Иногда никакие лечебные меры не могут спасти пожилого человека от обычного воспаления легких или гриппа. Механизм этого явления все еще остается недостаточно ясным и, несомненно, зависит от невыясненных и каких-то глубоких и закономерно действующих причин. Вместе с тем обращает внимание, что и в молодом возрасте понижение сопротивляемости к инфекции свойственно тем заболеваниям, которые в совокупности образуют группу болезней компенсации. Если в молодом возрасте имеется избыточный вес тела, или сахарный диабет, или болезнь Иценко—Кушинга (т. е. повышение секреции защитного гормона гипофиза — АКТГ и защитного гормона надпочечников — кортизола), то у таких лиц часто развиваются гнойные инфекции, пневмонии и т. д. Вполне естественно поэтому, что аналогичные и закономерные возрастные изменения могут дать не меньшее снижение сопротивляемости к инфекции, чем каждое из вышеперечисленных заболеваний в отдельности. Но для того, чтобы увидеть более полно значение этих факторов, необходимо рассмотреть механизм, каким в природе животного мира достигается соответствие между внешней средой и размером популяции на ограниченной территории.

**Болезни компенсации и среда.** Неблагоприятные условия окружающей среды ускоряют старение и смерть от внутренней причины, а благоприятные замедляют развитие этих явлений. Это известно, но изложенные мной представления о болезнях компенсации делают возможной оценку того, что является в данном отношении благоприятным и что неблагоприятным условием. Так как механизм старения и смерти от внутренней причины связан с изменениями гипоталамического порога и с повышением гипоталамической активности, то все то, что еще более усиливает эти состояния, становится фактором неблагоприятным, усиливающим старение. Когда на ограниченной территории скапливается избыточное количество животных одного вида, то наблюдается увеличение смертности и уменьшение рождаемости, что при-

водит к выравниванию размеров популяции. Многочисленными работами Христиана и сотрудников (1968) было обнаружено, что этот эффект в значительной мере осуществляется за счет повышения функции гипоталамуса с последующим усилением продукции защитных гормонов: гипофизарного регулятора надпочечников — кортикотропина и рабочих гормонов защиты — кортикоидных гормонов надпочечников (см. гл. 2). Эти гормоны угнетают иммунологические реакции. Такое угнетение целесообразно как защита от аутоиммунных болезней, которые могут возникнуть в стрессорной ситуации при травме собственных органов (гл. 7). Но аналогичное усиление действия защитных гормонов при увеличении размеров популяции приводит к тому, что наиболее слабые животные начинают погибать от инфекции и паразитов. Чем слабее животное, тем более выражена его защитная реакция, тем больше в крови гормонов надпочечников и тем вероятнее наступает гибель. В свете этих данных можно понять, почему средства, подавляющие активность гипоталамуса — аминазин и резерпин — и вследствие этого значительно уменьшающие эмоциональное возбуждение и стрессорную реакцию, увеличивали, по данным Христиана, жизнеспособность таких животных. В то же время кортикотропин обладает способностью путем влияния на гипоталамус тормозить половой цикл. Это создает условия для падения рождаемости в трудных, стрессорных ситуациях. У молодых животных больше повреждается иммунологическая защита и сильнее угнетается половой цикл, так как в молодости гипоталамус более чувствителен к тормозящим влияниям (см. гл. 6). Таким образом, ограничение объема популяции при увеличенных ее размерах достигается по существу за счет интенсификации развития естественных болезней компенсации. В этом отношении под влиянием кортикотропина характерно возникновение нефрита, т. е. одного из основных возрастных заболеваний у крыс.

Очень поучительно, что указанный гипоталамический ограничитель действует даже в условиях, когда объем популяции не возрастает, а лишь искусственно в эксперименте интенсифицируется гипоталамическая активность повторными родами. У таких крыс, по данным Векслера и сотрудников (1965), возникает повышение функции гипофиза, а также признаки преждевременного

старения и, в частности, увеличение уровня холестерина в крови, развитие атеросклероза, гипертонии, диабета, появление камней в почках, увеличение размеров надпочечников и инволюция тимуса, т. е. снижение иммунологической защиты. Таким образом, повышение гипоталамической активности под влиянием неблагоприятных условий среды создает процессы, аналогичные болезням компенсации, и интенсифицирует прогрессирование этих болезней. Это относится даже к действию еще более физиологических факторов, чем только сейчас отмеченные, и, в частности, к действию света. Изменение светового потока, характерное для смены дня и ночи через нервные волокна зрительного тракта, учитывается в специальной и еще загадочной железе — эпифизе. Эпифиз по некоторым свойствам очень напоминает фотоэлемент. Чем интенсивнее поток световых импульсов, тем более тормозится активность эпифиза. Непрерывное освещение очень сильно подавляет эпифиз. Но такое выключение эпифиза оказывает прямо-таки поразительное действие на организм, так как производит повышение активности гипоталамуса. Эпифиз превращает импульсы, возбужденные световым потоком, в стимулирующее влияние в отношении самого высшего регулятора в организме — гипоталамуса. Данным механизмом в значительной мере осуществляется координация поведения организма в соответствии с чередованием дня и ночи, сезонов года. С этим связано, например, усиление кладки яиц у кур под влиянием дополнительного освещения, сезонное включение полового цикла у некоторых видов животных и т. д. Но если интенсивность и длительность освещения становятся чрезмерными, то активность гипоталамуса повышается настолько, что возникает явление преждевременного старения. Крысы, если они подвергаются непрерывному освещению, впадают в состояние непрерывной течки и теряют способность к деторождению, что соответствует менопаузе у женщин. Аналогично у человека под влиянием избыточного освещения на юге нередко возникают неврозы, повышение функции щитовидной железы и т. д. В животном мире влияние среды, несомненно, имеет большее значение, чем у человека, сознательная деятельность которого в значительной мере направлена на освобождение от непосредственной зависимости от природы. Однако общий

принцип функционирования регулирующих систем весьма близок и у высших животных и человека.

Эмоции также являются одним из видов стресса, но с очень принципиальной особенностью. Эмоции могут продолжать действовать, когда сама формальная причина их возникновения уже отсутствует. И эмоция, закрепленная в сознании и в гипоталамусе, становится нередко более разрушительной, чем та опасность, от которой, как стрессорный компонент, она должна была защищать. Возрастное повышение активности гипоталамуса делает эмоции все менее регулируемы. Характерным примером является раздражительность, бессонница, повышенная и нередко неадекватная эмоциональность у пожилых лиц. Длительные отрицательные эмоции, повышая активность гипоталамуса, ускоряют таким образом процессы старения и формирования возрастной патологии. Гипертоническая и язвенная болезнь, особенно двенадцатиперстной кишки, базедова болезнь, дерматиты, атеросклероз, сахарный диабет, а по некоторым наблюдениям и течение рака связаны с эмоциональной сферой. В этом отношении интересно отметить возможность парадоксального увеличения аппетита у пожилых лиц под влиянием отрицательных эмоций, тогда как в молодом возрасте на эмоциональное воздействие происходит снижение аппетита.

Иными словами, в измененном старением гипоталамусе в ответ на эмоции нередко может возникнуть парадоксальная реакция усиления аппетита вместо его снижения, подобно тому, как в пожилом возрасте повышение уровня сахара в крови не тормозит, а иногда даже стимулирует секрецию гормона роста (см. гл. 4).

Таким образом, внешние факторы среды и эмоции могут ускорять формирование болезней компенсации, так как само приспособление организма к внешним воздействиям основывается на повышении активности гипоталамуса и тем самым повышении его порога к торможению. Так возникают болезни механизма защиты или адаптации, и это создает взаимосвязь между стрессом и старением, между старением и факторами, ограничивающими величину популяции при превышении ее размеров. Это в конечном итоге определяет ритм стандартного, ускоренного или замедленного старения и смерти в зависимости от условий среды или наслед-

ственно-конституциональных факторов. Графически данное явление можно изобразить, как это представлено на рис. 12, линией развития, которая стандартно, быстрее или замедленное достигает величины, когда наступают нарушения, принимающие облик болезней компенсации. Но все эти взаимоотношения с болезнями адаптации не лишают болезни компенсации их самостоятельного зна-

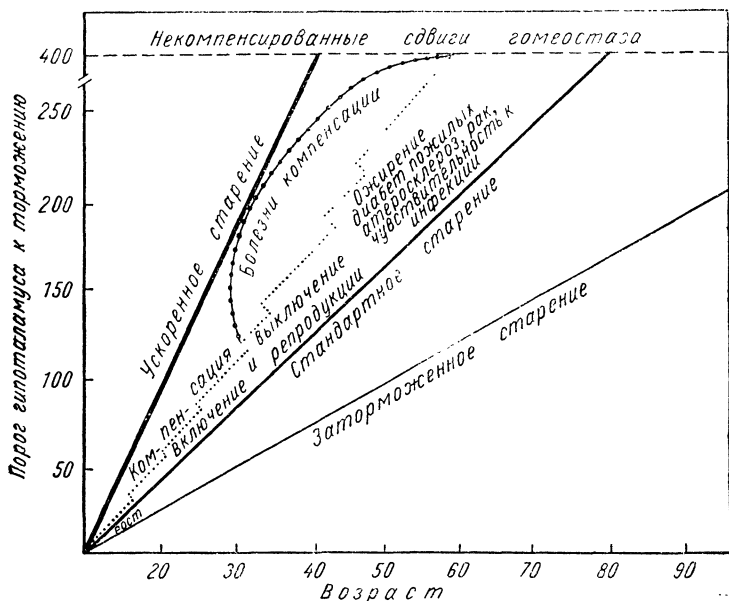


Рис. 12. Ускоренное, стандартное и заторможенное старение.

Схематически показано, как при повышении порога чувствительности гипоталамуса к торможению развиваются более выраженные явления компенсации и быстрее возникают сдвиги в гомеостазе, характеризующие старение и болезни компенсации.

чения. Оно определяется прежде всего тем, что, независимо от внешних условий, эти болезни компенсации закономерно развиваются с той или иной скоростью. Это принципиально отличает их от болезней адаптации, развитие которых обусловлено действием внешних или случайных факторов. Второе важное отличие заключается в том, что болезни адаптации охватывают меньшую группу явлений. Их возникновение связано с функционированием механизмов защиты, тогда как суть болез-

ней компенсации составляет разрегулирование кардинальных гомеостатических систем организма. Но обе эти группы объединены тем, что в основе их возникновения лежит общий универсальный механизм — повышение гипоталамического порога к торможению — механизм, который позволяет регулировать скорость старения и наступление смерти, т. е. общую длительность хода Больших Биологических Часов в зависимости от влияний внешней и внутренней среды. Это взаимодействие определяет и вид естественной смерти в пределах болезней компенсации.

Действительно, болезни компенсации — ожирение, атеросклероз, рак, гипертоническая болезнь, предиабет и сахарный диабет тучных, понижение сопротивляемости к инфекции — составляют основную причину смерти современного человека в среднем и пожилом возрасте. Наличие общего механизма в развитии этих болезней (см. гл. 4 и 5) объясняет, почему они часто сочетаются друг с другом у одного лица и почему при наличии, например, ожирения риск возникновения атеросклероза, диабета или рака становится выше. Все это является как бы одним общим комплексом, но симптомы болезней появляются с разной скоростью. Именно поэтому при всех указанных заболеваниях обнаруживается и недостаточное торможение гормона роста глюкозой, и понижение чувствительности к инсулину, и избыток инсулина в крови, и повышение жирных кислот, и понижение утилизации глюкозы, т. е. сумма обменных нарушений, развивающаяся в последовательности, характерной для старения (гл. 4). В этом отношении характерно, что многие проявления болезней компенсации свойственны заболеванию Иценко—Кушинга, при котором увеличение продукции защитных гормонов надпочечников возникает вследствие патологического, а не возрастного повышения порога гипоталамуса к торможению. Как уже отмечалось, у таких больных наблюдается ожирение с преимущественным расположением на лице и туловище при худых конечностях, сахарный диабет, гипертония, обеднение костей кальцием и их ломкость, повышенный риск рака, особенно тела матки. Эта болезнь является как бы сконцентрированным старением, и характерно, что в старости многие лица приобретают кушингоидные черты и по характеру обменных процессов, и по внеш-

нему виду. Все это служит иллюстрацией того, что болезни компенсации представляют собой единый комплекс, почти одно заболевание, но очень широкое по охвату, так как оно непосредственно вытекает из механизмов саморазвития основных гомеостатических систем организма<sup>1</sup>. Однако в пределах основных болезней этого комплекса многообразные факторы внешней среды в значительной степени определяют выбор одного из видов патологии и смерти. При наличии длительных эмоциональных потрясений увеличивается возможность возникновения гипертонической болезни. Избыточное питание, особенно углеводами и насыщенными жирами, способствует возникновению атеросклероза и некоторых форм рака. Канцерогенные агенты разного механизма действия определяют преобладание той или иной локализации рака. Факторы наследственности и национальные особенности питания также играют роль в определении характера возрастной патологии.

Так, из табл. 6, составленной на основании статистических данных Сеги, видно, что у японцев наблюдается наиболее низкая частота рака в репродуктивных органах и очень высокая заболеваемость раком желудка.

Такого рода особенности связаны как с наследственными факторами, которые определяют более благоприятный уровень работы некоторых эндокринных желез у японцев, так и с внешними еще невыясненными влияниями. О роли внешних факторов дают представление данные о снижении в некоторых странах смертности от рака желудка, несмотря на общий рост смертности от рака в целом. При этом особенно высокая смертность от рака желудка наблюдается у японцев, что видно из табл. 7. Происходит как бы своеобразное перераспределение смертности от рака, что указывает скорее на значение внешних факторов, оказывающих влияние на

---

<sup>1</sup> Многие другие проявления старения также, как видно, обусловлены компенсаторными процессами, хотя это не столь еще очевидно. Так, например, по данным Берга и соавт. (1962), ограничение пищевого рациона и связанное с этим снижение активности гипофиза приводят у крыс к увеличению максимальной продолжительности жизни и уменьшают частоту таких специфических для крыс возрастных заболеваний, как опухоли, пневмонии, нефрит. Гипофизэктомия или ограничение диеты, как показал Верцар (1963), снижает такое, казалось бы, местное проявление старения, как сшивку и полимеризацию коллагеновых волокон.

своеобразный «выбор» вида патологии и смерти, в то время как сама внутренняя причина — условия для возникновения рака, создаваемые болезнями компенсации, не исчезает. Однако некоторое увеличение смертности от

ТАБЛИЦА 6

**Сравнительная частота смертности от рака**  
(на 100 000 населения) за 1964—1965 гг.

Страна	Рак предстательной железы	Рак молочной железы	Рак яичников	Рак желудка (женщины)	Общая частота рака
Япония . . . . .	1,9	3,8	1,7	35,3	94,7
США . . . . .	12,7	21,8	7,33	4,7	104,5
Франция . . . . .	14,4	16,3	3,82	10,6	101,0
Дания . . . . .	15,6	23,7	11,1	13,4	138,8
Италия . . . . .	9,4	15,7	3,04	17,8	100,6
Австрия . . . . .	13,8	17,1	—	23,6	130,9

рака за последние годы может быть связано и с общим увеличением продолжительности жизни, в результате чего успевают развиваться типичные болезни компенсации.

ТАБЛИЦА 7

**Сопоставление смертности от рака желудка с общей смертностью от рака по некоторым странам на 100 000 населения у мужчин**  
(по данным Сеги, 1969)

	Частота рака по годам							Величина изменения	
	1950—1951	1952—1953	1954—1955	1956—1957	1958—1959	1960—1961	1962—1963		1964—1965
<b>Швеция</b>									
Все виды	...	117,9	115,4	119,4	122,6	128,4	131,4	127,5	+9,6
Рак желудка	...	31,4	30,8	29,4	27,3	26,1	24,8	22,0	-9,4
<b>США</b>									
Все виды	124,3	133,4	136,2	139,6	139,7	134,5	140,3	143,9	+19,6
Рак желудка	17,3	16,1	14,9	13,7	12,7	11,5	10,1	9,4	-7,9
<b>Япония</b>									
Все виды	109,5	115,4	121,3	127,6	133,1	135,3	137,0	130,2	+20,7
Рак желудка	64,4	67,1	68,3	69,3	70,6	64,5	63,0	68,6	+4,2



Выбор вида патологии и, в частности, рака в значительной мере, как видно, определяется взаимодействующим влиянием внутренних и внешних причин или ряда случайных факторов, изменяющих течение стандартного возрастного процесса. Так, Р. Климек отметил, что у женщин, болеющих раком шейки матки, имеются некоторые признаки понижения активности гипоталамуса. Этот вывод подтверждается также данными, полученными в нашей лаборатории, о снижении выделения гонадотропинов при этой патологии. Вместе с тем у больных раком шейки матки обнаруживаются и обычные симптомы повышения гипоталамической активности, в частности повышенное выделение неклассических эстрогенов (гл. 5), а по данным литературы — тенденция к понижению утилизации глюкозы. На основании указанных данных можно предполагать, что вмешательство внешних факторов (например, неблагоприятное течение родов, как показал Р. Климек) может создавать такого рода взаимодействие с процессами нормального старения, при котором возрастает вероятность возникновения того или иного вида патологии в пределах болезней компенсации, в данном случае именно рака шейки матки.

Особенности возрастной патологии определяются и половыми различиями, так как работа и выключение репродуктивного гомеостата происходит различно у женщины и у мужчины. Различно поэтому должны протекать возрастные процессы и в энергетическом гомеостате.

Эта особенность нуждается в специальном рассмотрении, так как известно, что продолжительность жизни женщин выше, чем мужчин. Как будет видно из следующей главы, это различие в пределах представлений о болезнях компенсации находит новое объяснение.

## 10

### Глава

---

#### *Она и Он.*

#### *Различия в механизме старения*

Мужчины умирают раньше женщин. В США в 1965 г. в возрасте до 4 лет было на 430 000 больше мальчиков, чем девочек, но от 80 лет и выше жило на 615 000 больше женщин, чем мужчин. У крыс также на-

блюдается подобное явление, и в среднем продолжительность жизни у мужских особей составляет, по данным Берг и сотр. (1962), 800 дней, а у женских — 1000,

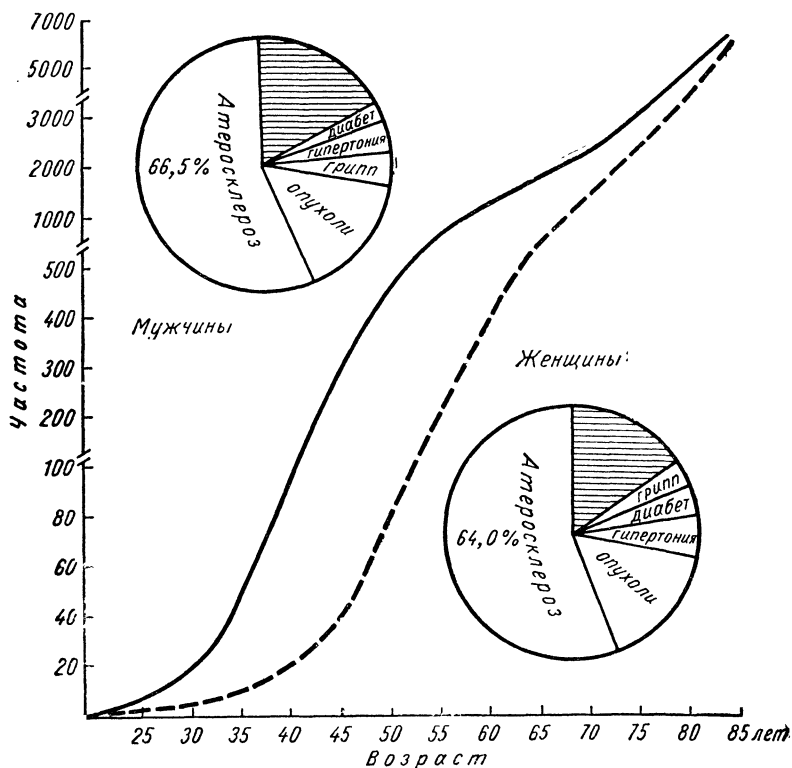


Рис. 13. Ускоренное развитие атеросклероза у мужчин (из данных Ежегодника мировой санитарной статистики за 1963 г.).

Сплошная линия показывает величину смертности от атеросклероза сердца у мужчин, пунктирная — у женщин в различные возрастные периоды. В возрасте 70—74 года 5 болезней компенсации являются прямой или косвенной причиной гибели каждых 82 мужчин и 85 женщин из 100 умирающих. В группу «гриппа» включена также пневмония. Заштрихованная часть круга — все остальные причины смерти.

Это указывает на решающее значение биологических внутренних факторов в формировании механизма старения и смерти. Действительно, частота атеросклероза нарастает по мере старения как у женщин, так и мужчин. Но у женщин этот процесс наступает почти на 10 лет

позже, как об этом можно судить на основании данных из рис. 13 о смертности от атеросклероза сердца. Это очень существенное различие в сроках появления болезненной компенсации и определяет 10-летнее преимущество женщин в продолжительности жизни, особенно в среднем возрасте, тогда как к 70—74 годам показатели смертности от болезней компенсации выравниваются (рис. 13). Но что же влияет замедляющим образом на скорость формирования возрастной патологии? Это влияние связано с признаком пола, и поэтому необходимо понять, отчего оно происходит, в чем биологическое различие полов.

Хотя обе стороны равноценно участвуют в явлении воспроизведения, эта идентичность относится к передаче генетической информации, но не к самому механизму обеспечения деторождения. Возможности оплодотворения лимитируются женским организмом, и именно тем, что яйцеклетки циклически поставляются для оплодотворения. Обеспечение этого процесса требует очень точной ритмической работы репродуктивного гомеостата. Поэтому его центральный регулятор в гипоталамусе должен обладать высокой чувствительностью к женским половым гормонам, которые, участвуя в механизме обратной связи, поддерживают строго ритмическую деятельность системы (гл. 5). Второе требование к системе заключается в сохранении ритмической деятельности как можно длительнее, так как ее нарушение сразу же приводит к прекращению выхода яйцеклетки и, следовательно, окончанию детородного периода. С 12 и почти до 50 лет продолжается у женщин ритмическая деятельность репродуктивного гомеостата, и это дает период стабильности, необходимой для размножения. Явление стабилизации распространяется и на энергетический гомеостат. Оно достигается влиянием репродуктивного гомеостата на энергетический обмен (гл. 6). Совершенно иную функцию в механизме размножения несет репродуктивный гомеостат мужского организма. Он обеспечивает непрерывность воспроизведения себе подобных, преодолевая ограничения, накладываемые циклическим поступлением яйцеклетки. Это достигается путем постоянной подготовки мужских половых клеток к размножению. Но для этого необходима не ритмичность женской системы, а постоянство сперматогенеза, т. е. созре-

вания мужских половых клеток. Тем самым обеспечивается возможность участия в брачном союзе со многими особями, готовность которых к размножению созревает неравномерно. Различия в функции систем породили и различия в свойствах женских и мужских половых гормонов. Мужские гормоны, к которым не предъявляется требования обеспечения ритмической работы репродуктивного гомеостата, не должны обладать и выраженным влиянием на гипоталамический регулятор. Наоборот, так как мужской гормон поддерживает постоянную потенцию организма, т. е. постоянную способность передавать мужские половые клетки, то чем больше мужского гормона, тем лучше обеспечивается преодоление неравномерности созревания женских половых клеток в пределах определенной популяции. Но если бы мужской гормон, подобно женскому, обладал выраженным влиянием на центральный регулятор, то это, тормозя «половой центр» гипоталамуса, препятствовало бы непрерывной работе мужской системы размножения. Учитывая это, можно объяснить, почему женские гормоны обладают способностью улучшать усвоение глюкозы, снижать возрастное повышение холестерина в крови, т. е. широко влияют на состояние энергетического гомеостата (гл. 6), а мужской гормон подобными свойствами не обладает. Более того, мужской гормон — тестостерон — не только плохой тормоз-ингибитор гипоталамического регулятора. Ему, как видно, принадлежит роль в выборе половых особенностей самого гипоталамуса. Как показали Бараклоу и сотр., если самкам крыс ввести в первые 7 дней жизни даже однократно мужской гормон, то у них, когда наступает возраст зрелости, гипоталамический «половой центр» не приобретает ритмичности, свойственной женскому репродуктивному гомеостату. Такие животные постоянно выделяют женский половой гормон подобно самцам с их неритмичной половой функцией. В результате постоянно происходит течка, но нет выхода яйцеклетки и нет способности к деторождению из-за утраты гомеостатической системой своего ритма женского типа. Такое влияние тестостерона может быть объяснено, если он повышает порог гипоталамуса к торможению, что ликвидирует преимущество в чувствительности гипоталамуса, которое определяет ритмический режим системы размножения в женском организме. По-

добная потеря ритма, по существу, эквивалентна преждевременному старению мужского организма по сравнению с женским. Это делает понятным, почему у самок крыс с «мужским типом» гипоталамуса после введения тестостерона наблюдается, по данным Курца и сотрудников, повышение секреции гормона роста, а в период зрелости, как выражение ускоренного старения, увеличивается, как это показали Ванге—Пертула и сотрудники, частота опухолей. Поэтому взаимодействие с энергетическим гомеостатом осуществляется и в мужском организме за счет женского, а не мужского гормона. У мужчины вырабатывается примерно  $\frac{2}{3}$  того количества женских гормонов, которое присуще женщине. Кроме того, один из продуктов обмена мужского гормона — андростерон, не обладающий сам выраженным влиянием на половую систему, почти как женский гормон, способен снижать уровень холестерина в крови, т. е. воздействовать на энергетический гомеостат.

По-иному в соответствии с биологической ролью происходит и старение в женском и мужском репродуктивном гомеостате. В женском организме длительно поддерживается нормальный ритм и длительно существует фаза стабилизации. Выключение наступает довольно остро в форме менопаузы, когда саморазвитие гомеостатической системы вследствие повышения гипоталамического порога разрывает механизм регуляции. Этим автоматически ограничивается процесс размножения уже в тот период, когда накопление возрастных изменений ухудшает состояние женского организма и увеличивает различные виды риска, связанные с беременностью и возрастным накоплением мутационных дефектов, опасных для потомства. В мужском организме, где нет нагрузки, связанной непосредственно с деторождением и лишь осуществляется передача мужской части генетической информации, ограничение этой передачи в старости автоматически создается постепенным снижением потенции, т. е. способности передачи информации. Сперматогенез, т. е. образование мужских половых клеток, продолжается до глубокой старости, и в этом отношении климакс у мужчин отличается от женского климакса, при котором аналогичный сперматогенезу процесс — выделение яйцеклеток — остро прекращается в менопаузе. Но год за годом у мужчин снижается секреция половых

гормонов, что и ограничивает потенцию, снижает мышечную силу, уменьшая вероятность достижения цели. В соответствии со снижением секреции мужского гормона падает влияние и его производного — андростерона — на энергетический гомеостат. Поэтому из-за постепенной возрастной убыли половых гормонов у мужчин быстрее, чем у женщин, возникает необходимость в компенсации возрастных изменений в энергетическом гомеостате за счет увеличения продукции инсулина. Соответственно этому реактивный уровень инсулина в крови между 20 и 49 годами у мужчин увеличивается в три раза интенсивнее, чем у женщин. Это хорошо видно из опубликованных Вельборном и его сотрудниками данных, представленных в табл. 8, об уровне инсулина в различных возрастных группах через час после приема внутрь глюкозы (табл. 8).

ТАБЛИЦА 8

**Возрастные изменения в уровне инсулина крови у мужчин и женщин**

Возраст в годах	Уровень инсулина в сыворотке ( $\log_{10}$ )		Уровень сахара крови в мг%	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
21—29	1,506	1,603	86	95
30—39	1,534	1,591	92	91
40—49	1,573	1,624	97	102
50—59	1,618	1,678	107	106
60—69	1,729	1,771	114	121
70+	1,750	1,816	131	138

Но чем быстрее нарастает содержание инсулина, тем выраженнее возрастные процессы, тем быстрее развиваются болезни компенсации (гл. 4). В этом отношении обращает внимание, что у мужчин параллельно с постепенным увеличением уровня инсулина последовательно увеличивается и уровень сахара в крови (как это и должно быть при диабете пожилых, при котором избыток инсулина является ключевым фактором патологического процесса, тогда как у женщин в фазе стабилизации (возрастная группа 30—39 лет) параллельно снижению уровня инсулина имеет место и снижение концен-

трации сахара в крови. Статистически все это и соответствует увеличенной мужской смертности в среднем и пожилом возрасте. К 70 годам суммарный возрастной прирост инсулина уже одинаков у мужчин и женщин, отражая в целом идентичность программы развития и окончание замедления хода Больших Биологических Часов, которое достигалось в фазе стабилизации у женщин. Так неритмический способ работы мужской репродуктивной системы, биологически целесообразный, делает биологически ненужной фазу стабилизации, необходимую в условиях ритмического принципа работы репродуктивной системы в женском организме. Это определяет ускоренное старение у мужчин и фазу стабилизации, временно тормозящую старение, у женщин. Когда же нарастающее старение сближает процессы в мужском и женском организме, отчетливо выявляются общие закономерности разрегулирования гомеостатических систем по мере увеличения возраста. Так, в частности, у женщин рак молочной железы, а у мужчин рак предстательной железы нарастают в частоте до глубокой старости, несмотря на то, что секреция классических половых гормонов, с действием которых связывают обычно эти виды рака, прогрессивно снижается. В отношении женского организма этот «парадокс ножниц» может быть расценен перераспределением изогормонов с преобладанием по мере старения качественно измененных гормонов, не определяемых стандартными методами, но, по-видимому, и оказывающих патологическое действие на репродуктивные органы (гл. 5).

Вероятно, и в мужском организме имеется еще не изученный аналогичный процесс качественных изменений в продукции гормонов, способствующий возникновению рака предстательной железы. Так, независимо от половых различий, постепенно проявляются общие закономерности запрограммированного развития болезней компенсации.

Но почему же все эти закономерности, включая само представление об универсальном значении возрастного повышения гипоталамического порога к торможению, о болезнях компенсации, об их единстве и взаимосвязи, начинают осознаваться лишь постепенно? Этот медленный прогресс обобщений, протяженный путь поисков тех конкретных механизмов, которые делают старение, бо-

лезни и смерть непосредственным исходом жизни, в значительной степени связаны с глубокой дифференцировкой медицинской науки.

Это настолько важно и для понимания целого и для разработки средств лечения, что требует специального рассмотрения.

## 11

### Глава

---

#### *Разделение наук и единство жизни*

По мере роста знаний происходили их дифференциация и постепенное разъединение. Из философии и медицины древних развились десятки медицинских дисциплин с последующим разделением внутри каждой специальности. В начале XX столетия и этого оказалось недостаточно, и стали появляться специалисты, знающие уже не всю отрасль, а еще более узкий раздел, например одно заболевание. Это нашло отражение в создании специализированных клиник, например клиники сахарного диабета. Но и диабет оказался слишком широкой сферой. Начали появляться монографии по диабету, написанные уже не одним широкообразованным, но узким специалистом, а целым коллективом первоклассных исследователей. Одна из таких монографий по диабету включает главы, подготовленные 51 автором.

Подобное происходило в каждой области медицинских знаний. В многообразии деталей постепенно утрачивалось целое. Но одновременно с дифференцированием и анализом все более возникала потребность в синтетических представлениях. Одним из первых синтезов общих закономерностей в развитии различных заболеваний стало представление о ведущей роли нарушений нервной системы в патологии. Классические работы И. П. Павлова, Л. А. Орбели и их последователей помогли выяснить участие нервной системы в большой группе заболеваний, выходящих за пределы непосредственных болезней нервной системы. Примерами могут служить гипертоническая и язвенная болезнь.

Исследования А. А. Богомольца и его школы внесли много нового в понимание значения в патологии другой



целостной системы организма — соединительной ткани. На основе такого рода фундаментальных исследований, очертивших роль целостных систем в развитии многообразной патологии, уже стали возможными поиски общего, но не морфологически, а на основе функциональных признаков различных по проявлениям заболеваний, независимо от границ какой-либо отдельной системы. Так, например, в гипоталамусе соединены гибридные свойства нервной ткани и эндокринной железы. Поэтому для понимания гипоталамической патологии имеет значение не столько классификация ее как нервного или эндокринного заболевания, сколько выяснение, с каким функциональным состоянием гипоталамуса (или его части) связано возникновение болезни. Это объединение по функциональному признаку через границы органов и систем явилось очень важным шагом в развитии медицинских знаний, так как именно характер функциональных сдвигов определяет сущность процесса и необходимые меры лечебного воздействия. В этом смысле представление Г. Ф. Ланга о гипертонической болезни как гипоталамической патологии было особенно ценным, что указывало на повышение реактивности гипоталамуса как на основной механизм развития заболевания. Другим важнейшим обобщением было представление Г. Селье о болезнях адаптации (см. гл. 2 и 3). Рассматривая реакцию организма на инфекцию и повреждения, Г. Селье обратил внимание не на то, что составляет особенность каждого заболевания и, например, отличает скарлатину от кори, а на те общие симптомы, которые свойственны любой выраженной инфекции. Наличие общих признаков у различных по происхождению заболеваний привело к мысли искать единые механизмы происхождения этих неспецифических реакций. Так постепенно стали выясняться принципы работы защитно-приспособительной реакции, которая возникает в ответ на любое чрезвычайное воздействие. Но сама защита, которая осуществляется за счет повышения активности гипоталамуса и таким путем достигает приспособления деятельности и поведения организма к внешним условиям, нарушает ритм работы гипоталамуса. За эту защиту организм расплачивается ценой болезнью адаптации. Они включают в себя большую группу различных по проявлениям заболеваний, объединенных единым механизмом

работы и нарушений приспособительных (адаптационных) систем организма.

Однако в настоящее время даже такое крупное функциональное деление представляется уже недостаточно полным. Весь организм в целом можно представить как систему, состоящую из двух основных гомеостатов, т. е. двух сверхсистем, которые определяют основные функции живого — систему энергетического и репродуктивного гомеостатов. Несмотря на бесчисленное количество деталей, входящее в каждую из систем, и, более того, несмотря на отсутствие полных сведений о многих деталях, выдвинутый мной общий принцип разрегулирования этих гомеостатических систем определяет общность принципа, по которому возникают и развиваются нарушения в их работе. Результатом таких нарушений и являются болезни компенсации, связанные с несравненно большими по объему нарушениями, чем какие-либо другие группы заболеваний. Они охватывают не какую-либо одну, даже очень важную систему, как, например, широкую систему защиты организма, а работу всего того, что составляет самую сущность жизни. Поэтому именно болезни компенсации стали основной причиной прекращения в старости существования индивида. Болезни компенсации представляют собою своеобразные сверхболезни не только в силу своей закономерности и решающего значения для жизни человека, но и вследствие того, что многие другие физиологические и патологические процессы являются составной частью этих сверхболезней. При любой инфекции или воспалении вовлекается энергетический гомеостат, любое общее нарушение в организме протекает на фоне какой-либо стадии возникновения болезней компенсации — пре-предиабета, стабилизации или предиабета (см. гл. 6). Даже такое внешне физиологическое явление, как климакс, — это также одна из линий в общем построении сверхболезней компенсации. В конечном итоге эти болезни оказываются неразрывно связанными с механизмами развития и старения организма, развертываясь во времени в течение всей жизни человека.

Все это и позволяет назвать болезни компенсации сверхболезнями, непосредственно отражающими физиологическое и патологическое, норму и старение, жизнь и смерть. Из разрозненных частей начинает проступать

единство, раздвигая границы отдельных специальностей, и мысль начинает вновь возвращаться к тому утраченному целому, которое существовало в античной медицине. Но на новом этапе этот синтез нелепы без слияния раздробленных отдельных дисциплин, превращающих человеческое тело в искусственную мозаику.

Однако, если допускать наличие «сверхболезней», то могут существовать и «сверхлекарства», т. е. такие средства воздействия, которые, влияя на основной элемент патологического процесса — порог гипоталамуса к торможению, смогут сразу оказывать действие на течение многих возрастных явлений. Представление о возможности существования таких сверхлекарств дает эффект ограничения пищевого рациона. Этим достигается, как показали недавно Берг и соавторы в эксперименте, значительное увеличение жизни животных, торможение их характерных возрастных болезней, а при патологии человека достигается благоприятное влияние на ожирение, диабет пожилых, атеросклероз, гипертонию, устойчивость к инфекции и, возможно, процессы канцерогенеза. Но рациональная диета мало изменяет сами механизмы старения, а лишь сдерживает неправильную работу этих механизмов. Однако прежде чем перейти к изложению данных о других возможных путях и средствах влияния на механизмы старения, следует установить тот идеал, к которому необходимо стремиться, т. е. дать определение, что есть норма в постоянно меняющемся организме.

## 12

### Глава

---

#### *Что есть норма?*

Недостаточно быть здоровым — надо быть нормальным. Часто можно видеть на лыжах и на пляже спортивного вида человека средних лет. Он ходит на лыжах быстрее, чем многие молодые люди. Он ловко делает сложные упражнения на берегу. Он сильнее и здоровее стройных нетренированных юношей, вяло лежащих на песке. Но если взглянуть внимательно, то сильное лицо спортсмена средних лет и его туловище несколько тяжеловесны, жировые отложения проступают сквозь кон-

туры мышц, а ноги несколько непропорционально тоньше, чем, казалось, необходимо сильному торсу. Состояние здоровья незаметно переходит в возрастную патологию. Так, частота смерти от атеросклероза коронарных сосудов возрастает по статистическим данным в 140 раз между возрастной группой 21—29 и 50—59 лет. Это результат того же постепенного разрегулирования гомеостатических систем организма. Из этого следует очень важный вывод, что понятие о норме должно быть единым для всех возрастов и должно быть ограничено пределами, которые достигаются к завершению нормального развития, когда минимальна вероятность смерти от атеросклероза или рака. Тот факт, что показатели работы основных гомеостатов организма все время увеличиваются и это увеличение наблюдается с той или иной скоростью у всех, не должно служить доводом, что это нормальное явление. Напротив, именно потому, что эти изменения происходят у всех, они и опасны для всех. Между тем в медицине приняты различные по величине нормы для различных возрастов. Так, например, после 50 лет считается правильным в некоторых странах увеличивать пределы нормы сахара крови через 2 часа после глюкозной нагрузки на 15—18 мг% каждые 10 лет жизни. Существуют также поднимающиеся вверх возрастные нормы для артериального давления, для холестерина крови, для веса тела. Соответствующие таблицы возрастных норм широко публикуются в популярной печати. Так возникает заблуждение о допустимости «подвижной» нормы. Между тем, по данным *М. Олбринк*, достаточно весу тела увеличиться на 2,2 кг от идеального веса, чтобы по уровню нейтрального жира (триглицеридов) в крови перейти в опасную атеросклеротическую зону.

Неверное представление о динамической норме возникло из-за непонимания, что между старением и возрастной патологией грани нет, что любое отклонение от индивидуальной, свойственной каждому нормы в период максимального развития организма уже является путем, закономерно приводящим к возрастной патологии.

Важность нормализации обменных показателей для противодействия возрастной патологии со всей отчетливостью проявилась на примере пересадки сердца. Док-

тор Блайберг, которому была произведена пересадка сердца молодого человека, погиб, как об этом сообщил профессор Томсон в «Lancet», при выраженных явлениях атеросклероза сердца. Таким образом, менее чем за 2 года в условиях постоянной гиперхолестеринемии (и измененной иммунологической реактивности) возник исключительный по своей выраженности атеросклеротический процесс в прежде здоровом сердце донора. Вот как велико значение сохранения нормы и как опасно отклонение от нее!

Поэтому естественно, что у тех лиц, у которых развивается раньше возрастная патология, и возрастные изменения происходят более интенсивно, опережая свойственные определенной возрастной группе показатели. Но свидетельство того, что кто-то опережает свой возраст, отнюдь не доказывает, что это нормальный процесс. Это — переход от нормы к патологии. Кажущаяся простота таких конечных показателей обмена, как утилизация глюкозы после нагрузки сахаром, уровень холестерина, веса тела и т. д., не должна вводить в заблуждение, так как они суммарно отображают работу и регулирование основного гомеостата организма — системы регуляции энергии. Величина этих показателей для каждого может быть различной даже вначале, и поэтому необходимо стремиться к сохранению не статистической нормы, а индивидуальной, т. е. величины, которая устанавливалась в 20—25 лет. Но, если говорить о будущем, то необходимо научиться улавливать и более ранние изменения, в тот период, когда величина конечных показателей обмена еще не растет, а только лишь сглажена ритмичность функционирования основных гомеостатических систем. Данный вопрос непосредственно связан с определением так называемого биологического возраста человека. Хорошо известно, что «паспортный возраст» и физиологическое состояние могут значительно отличаться у разных индивидуумов. Раньше говорили: об истинном возрасте человека следует судить не по «возрасту», а по состоянию его артерий. Это верно в той мере, в какой степень атеросклероза определяет интенсивность физиологического старения (гл. 9). Но наличие такого симптома, как атеросклероз, — это уже существенное отклонение от нормального состояния. Поэтому необходимо стремиться к уста-

новлению все более и более ранних показателей возрастных процессов. Если исходить из развиваемых в данных очерках представлений о болезнях компенсации и атеросклерозе как об одном из проявлений этих болезней, то в общем виде последовательность эндокрино-обменных изменений, предшествующих атеросклерозу как заболеванию, может быть представлена следующим рядом: 1) резистентность гипоталамуса к торможению; 2) утрата физиологического ритма в работе гомеостатической системы; 3) изменение показателя, непосредственно вызывающего патологический процесс; 4) клинические проявления патологического процесса. Применительно к атеросклерозу этим четырем этапам соответствовало бы: наличие резистентности к торможению секреции гормона роста глюкозой; утрата ритмических изменений в суточной секреции гормона роста; повышение уровня холестерина в крови; клинические показатели атеросклероза (включая «возраст» артерий).

Таким образом, ни «возраст артерий», ни уровень холестерина в крови, который в настоящее время признается основным фактором риска в отношении развития атеросклероза, не являются достаточно ранними критериями для определения биологического возраста. Изложенные в книге представления позволяют по крайней мере на два этапа раньше определить начало перехода возрастных физиологических процессов в специфическую возрастную патологию.

Наличие резистентности к торможению дает информацию, однако, лишь о том, произошла ли «утрата нормы», но не может в настоящее время охарактеризовать степень самого нарушения, т. е. как далеко зашло развитие процесса на пути от первичного регуляторного нарушения до клинического проявления болезни.

Вместе с тем сигнал об «утрате нормы» является наиболее ранним показателем к проведению лечения.

При оценке состояния физиологической нормы оценка должна проводиться в отношении основных гомеостатических систем. В настоящее время для энергетического гомеостата такая оценка может быть произведена в пробе с торможением уровня гормона глюкозой; для механизма адаптации — в пробе с торможением функции надпочечников дексаметазоном; для репродуктивного гомеостата — в пробе с торможением секреции

гонадотропинов эстрогенными или гипоталамическими ингибиторами; для системы иммунологической защиты — в пробе с определением гиперчувствительности замедленного типа. Можно полагать, что эти четыре пробы могут наиболее простым и точным для настоящего времени способом отразить степень «гомеостатической недостаточности» организма, т. е. оценить биологический возраст человека, или, точнее, факт наличия или утраты физиологической нормы. В практическом плане, доступном уже в любых условиях, указанным четырем показателям, как видно, наиболее соответствуют данные о весе тела, концентрации холестерина в крови, уровня сахара в крови через 2 часа после глюкозной нагрузки и величине так называемого основного обмена. Сумма всех этих показателей, определенная в возрасте 20—25 лет, должна оставаться стабильной, если иметь в виду сохранение физиологической нормы, или подвергаться терапевтической коррекции, как только будет обнаруживаться тенденция к отклонению от исходных величин. Несомненно, важная проблема определения понятия физиологической нормы не может быть изложена здесь достаточно подробно. Но необходимо отметить, что в связи с возрастным повышением гипоталамического порога к торможению в гомеостатических системах возникают два основных вида нарушений. В системах, регулируемых по механизму отрицательной обратной связи, развивается резистентность к торможению, что обнаруживается, как рассматривалось выше, по результатам «пробы с торможением». С другой стороны, в системах, регулируемых положительным механизмом обратной связи, в этих условиях наблюдается повышенная реактивность. Эта повышенная реактивность в системах с положительной обратной связью зависит также от ослабления «тормоза», осуществляемого механизмом отрицательной обратной связи. Так, например, некоторыми исследователями было отмечено, что у больных раком молочной железы, с одной стороны, имеется недостаточное торможение секреции гормона роста глюкозой (поломка механизма отрицательной обратной связи) и, с другой стороны, введение инсулина приводит к чрезмерному увеличению секреции гормона роста (поломка механизма положительной обратной связи). Поэтому в дальнейшем для нахождения степени «гомеостатической

недостаточности», т. е. ранних признаков возрастной патологии, будут находить все большее применение как пробы с торможением, так и пробы со стимуляцией основных гомеостатических систем.

Необходимо подчеркнуть, что механизм элевации охватывает не только внутренние биологические процессы старения. Стрессорные факторы, как рассматривалось в главе 9, в конечном итоге вызывают те же изменения в гомеостатических системах, что и процесс нормального физиологического старения. Поэтому «биологический возраст» и характеризует как скорость течения нормальных возрастных процессов, так и влияние многообразных факторов внешней среды на видовой, стандартный темп старения. Но в целом это и есть та действительность существования индивида, которая подлежит медицинской оценке с целью регистрации доступного для определения перехода нормального развития в патологию старения.

Итак, недостаточно быть здоровым, а надо быть нормальным, ибо здоровье — миф, если произошли хотя бы минимальные отклонения от индивидуальной нормы. Норма едина. Это единство касается не только необходимости соблюдения максимальной стабильности функций во времени, но и внутренней взаимосвязанности всех тех показателей, которые характеризуют нормальное состояние. Так, например, избыточный вес тела повышает возможность возникновения любой из болезней компенсации.

Но как может быть сохранена норма, если само нарушение ее следует из принципа работы саморегулирующихся систем, вся деятельность которых, направленная на поддержание постоянства внутренней среды в развивающемся организме, неизбежно приводит к утрате нормы. Стабилизация может быть достигнута лишь путем воздействия извне. Именно потому, что возникновение стабилизирующих гомеостатических систем явилось ответом природы на разрушающее влияние внешних факторов, эти системы обладают для профилактической и лечебной медицины ценнейшей способностью реагировать на целый ряд определенных воздействий. Таким образом, сам механизм старения (саморазвития) гомеостатических систем организма открывает путь для противодействия старению и возрастной патологии.



*Пути и средства воздействия  
на механизмы старения,  
возможные в ближайшем будущем,  
и так, как это представляет автор*

Заранее никто не сможет сказать, насколько увеличится длительность жизни, если замедлить или устранить развитие основных болезней компенсации. Но именно такой путь воздействия на старение торможением возрастной патологии вытекает из всей изложенной в книге концепции и является наиболее универсальным, а следовательно, и перспективным. Именно болезни компенсации составляют основную причину смерти. Они же вызывают нефизиологически раннюю потерю работоспособности больших групп населения, в особенности мужчин. Наконец, сами болезни компенсации не являются чем-то принесенным извне, а неразрывно связаны с возрастным саморазвитием гомеостатических систем организма. Поэтому, воздействуя на конечный результат этого развития — болезни компенсации — или препятствуя их возникновению, можно через русло болезней проникнуть терапевтическими средствами в сами механизмы старения. Иными словами, то обстоятельство, что возрастная патология является следствием перехода программы развития в программу старения, делает доступным осуществление воздействия на физиологические основы старения. Этот вывод из нашего взгляда на единство гипоталамического механизма развития, старения и возрастной патологии должен быть использован в практической медицине.

Основная задача заключается в восстановлении ритма работы гомеостатических систем путем восстановления нормальной чувствительности гипоталамического регулятора. К сожалению, до настоящего времени перед фармакологией не ставилась задача поисков средств, которые обладали бы свойством снижать порог гипоталамуса к торможению. В медицине часто бывает, что средства отсутствуют до тех пор, пока не названа цель и не сформулирована задача — в данном случае задача вос-

становления гомеостатических ритмов путем снижения гипоталамического порога.

Эта задача трудная, но некоторые факты указывают, что осуществить необходимое воздействие на гипоталамический порог можно. Так, в частности, введение тестостерона животным в первые дни жизни и в связи с этим развивающиеся симптомы, которые можно рассматривать как преждевременное старение (гл. 10), невольно выдвигают вопрос, не являются ли эти симптомы следствием повышения резистентности гипоталамического порога к торможению. В этом отношении очень большой интерес представляют данные Курца о том, что у таких животных происходит увеличение содержания в гипофизе гормона роста и уменьшение пролактина и что у крыс с частично удаленной поджелудочной железой, как показали Фоглия и сотрудники, сахарный диабет развивается у самок только в том случае, если им в первые дни жизни вводился тестостерон, т. е. если гипоталамус переводился на «мужской», неритмический ритм работы (см. гл. 10). Указанные опыты служат, таким образом, указанием принципиальной возможности воздействия на гипоталамический порог, возможно, не только ускоряющим старение образом, но в других условиях и тормозящим. В мужском организме необходимо создать прежде всего фазу стабилизации, подобно тому периоду равновесия, которое наступает в женском организме (гл. 6).

Вслед за возрастным повышением гипоталамического порога может наступить повышение активности или функции гипоталамуса, т. е. то конкретное следствие измененного порога, при котором гипоталамус, не сдерживаемый механизмом отрицательной обратной связи, начинает, как в хроническом стрессе, приводить к избыточной активации вегетативно-нервную и эндокринную системы.

За предыдущие годы накопилось очень много данных, свидетельствующих о значении в развитии патологических процессов возрастного повышения деятельности гипоталамуса. Соответствующие данные были суммированы мною в трех монографиях (1958, 1961, 1968), где, в частности, отражено, как постепенно увеличивается число гипоталамо-гипофизарных ингибиторов, т. е. лекарственных средств, обладающих способностью тормо-

зять повышенную гипоталамо-гипофизарную активность. Для этой цели могут быть использованы гормоны рабочих периферических эндокринных желез, так как они являются естественными тормозными агентами для гипоталамического регулятора, и прежде всего эстрогены.

Эстрогены — женские рабочие гормоны репродуктивного гомеостата — подготавливают всю систему к деторождению. Они обладают в соответствии с этим свойством широкого гипоталамического ингибитора, участвуя в ритме репродуктивного цикла и одновременно, как уже отмечалось выше, создавая фазу стабилизации в обмене путем влияния на энергетический гомеостат. Этим может быть объяснено улучшение под влиянием эстрогенов симптомов предиабета пожилых, снижение холестерина в крови, а по некоторым данным и уменьшение частоты повторных инфарктов миокарда, исчезновение приливов и других климактерических симптомов, возникновение ремиссии при раке предстательной железы и молочной железы пожилых. Особенно поразительно действие эстрогенов при раке молочной железы пожилых, так как при раке в молодом возрасте приостановка процесса — ремиссия — достигается, наоборот, устранением эстрогенов путем кастрации. Данный пример показывает, как по мере старения в возникновении рака молочной железы все большую роль играет повышение гипоталамической активности и способность эстрогенов тормозить эту активность делает их лечебным фактором, превышая собственно неблагоприятное влияние эстрогенов, которое существует при раке молочной железы молодых. Из этого мы сделали еще в 1961 г. заключение о том, что эстрогены могут явиться средством профилактики возрастного нарастания частоты рака в противовес тому выводу, который сложился в экспериментальной онкологии об эстрогенах как канцерогенных агентах. Если логически продолжить выводы, естественным следствием должно быть использование эстрогенов и других аналогичных средств для нормализации нейроэндокринных взаимоотношений и, тем самым, профилактики рака. Ответственность этого вывода делает необходимой его самую тщательную проверку. Но хотя имеются трудности, они не должны стать препятствием на пути разрешения столь важного для медицины вопроса.

Действительно, как показали наблюдения Вильсона, длительное (в среднем в течение 7 лет) искусственное воспроизведение менструальных циклов путем ритмического назначения женских половых гормонов (эстрогенов и прогестинов) более чем у 300 женщин не только не дало увеличения числа опухолей, но, наоборот, за этот период рак в репродуктивной системе не наблюдался ни разу, тогда как соответственно статистической вероятности для этой группы он должен был бы развиться у 20 женщин. Подобные результаты сравнительно недавно были опубликованы и тремя другими исследователями.

Таким образом, для нормализации возрастных изменений в репродуктивном и энергетическом гомеостате могут быть использованы эстрогены, а у мужчин также и андростерон, который обладает способностью снижать возрастной избыток холестерина в крови (гл. 10). Но обоснование и поэтому способ применения этих средств совершенно иные, чем прежнее представление о необходимости заместительного лечения половыми гормонами в старости. Еще Ш. Броун-Секар путем введения себе вытяжки из половых желез, а затем доктор В. А. Воронов путем перевязки семенных протоков привлекли внимание к необходимости восполнять до нормального утрачиваемый с возрастом уровень половых гормонов. Но их попытки не дали практических результатов не только потому, что в тот период еще не было активных гормонов, но и потому, что в действительности необходимо не просто довести уровень гормонов до нормы, а затормозить все повышающуюся с возрастом гипоталамическую активность; кроме того, по мотивам, изложенным нами в 10-й главе, мужские половые гормоны для этой цели совершенно не подходят, а между тем Ш. Броун-Секар и В. А. Воронов работали именно в этом направлении. Но, прежде всего, существующая при старении резистентность гипоталамуса к торможению не может быть преодолена восполнением уровня половых гормонов в организме до обычной, физиологической концентрации. Для нормализации регуляции необходимо воздействие большего, чем нормальное, количества половых гормонов. Но избыток половых гормонов оказывает неблагоприятное воздействие на ткани-мишени, т. е. на чувствительные к ним органы. Так, у мужчин наблю-

дается увеличение молочных желез при длительном применении женских гормонов. Выход из этого положения надо искать в самом принципе, на котором должно быть основано применение при болезнях компенсации гормонов периферических желез. Ведь если необходимо тормозящее влияние этих гормонов на гипоталамический регулятор, то, значит, следует искать такие препараты, которые обладали бы только одним этим свойством, но не влияли бы на периферические ткани-мишени. Такие препараты получили наименование гипоталамо-гипофизарных ингибиторов. Их еще крайне мало, и они еще не использовались с целью влияния на процессы старения, а лишь при некоторых видах возрастной патологии. По существу, это то же самое, что и влияние на процесс старения, учитывая особенности перехода возрастных процессов в патологические. Так, в частности, в нашей лаборатории было показано, что одно из синтетических производных женского гормона — сигетин, не обладающий влиянием на периферические репродуктивные органы, в частности на матку, т. е. не имеющий эстрогенного эффекта, способен как гипоталамический ингибитор, вызывать остановку климактерических кровотечений, действуя в этом отношении подобно эстрогенам. Имеется также сообщение, что сигетин противодействует в эксперименте развитию атеросклероза. Существуют данные и о некоторых других гипоталамических ингибиторах, но все они еще недостаточно совершенны, так как полное разделение гипоталамического и периферического действия еще не достигнуто.

Но если подавление активности гипоталамуса необходимо, то на него можно воздействовать не только гормонами и их производными, но и специальными средствами, действующими на гипоталамус, как на нервную ткань. Наиболее известными в этом отношении являются резерпин и аминазин. Первоначально резерпин был введен для лечения гипертонической болезни, а аминазин использовался в хирургической и психиатрической практике. Но в том и заключается единство нормы и болезней компенсации, что эти лекарства оказались полезными при климаксе, сахарном диабете пожилых, возрастном повышении холестерина в крови, неврозах, базедовой болезни, болезни Иценко—Кушинга, т. е. при большой группе заболеваний, механизм развития которых совпа-

дает с болезнями компенсации (см. гл. 9). Более того, аминазин и резерпин предотвращают, как сообщал Христиан, увеличение смертности у животных при возрастании размеров замкнутой популяции. Поэтому если некоторые недостатки, свойственные данным препаратам, будут преодолены, то такого рода нейротропные средства займут важное место в лечении и профилактике возрастной патологии.

Это единство возрастных патологических процессов и их связь с повышением гипоталамической активности еще ярче выявились на примере противосудорожных (антиэпилептических) средств. Эпилепсия включает в себя много различных форм, для которых характерно остро наступающее повышение активности определенных участков мозга, часто гипоталамуса. Этим можно объяснить, что люминал — одно из основных средств при больших судорожных припадках — применяется и при гипертонической болезни и при болезни Иценко—Кушинга — синдроме, который напоминает сконцентрированное старение (гл. 4). Дифенин (дилантин) — другой противосудорожный препарат, как это установлено в ряде исследований, еще сильнее тормозит функцию надпочечников. Кроме того, дифенин также воздействует на синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты — важнейшего участника в синтезе белка, улучшая таким путем, по данным Гордона (1969), течение возрастных процессов. По данным, полученным в нашей лаборатории, дифенин также снижает выделение гонадотропинов, понижает уровень в крови холестерина. Это делает целесообразным исследование лечебных возможностей дифенина при ряде опухолей, где менее опасны некоторые его отрицательные эффекты. Свойством торможения функции надпочечников обладает, как известно, и другой противосудорожный препарат — элиптен. В нашей лаборатории мы обнаружили также, что элиптен значительно снижает выделение гонадотропинов.

Однако следует еще раз подчеркнуть, что снижение активности гипоталамуса не равноценно восстановлению ритма его работы. В этом отношении показателен пример с акромегалией — доброкачественной опухолью гипофиза, производящей повышенное количество гормона роста. При этом заболевании концентрация этого гормона чаще всего повышена и нередко в 10 раз превы-

шает норму. Но акромегалия бывает и при нормальном уровне гормона роста. Однако, в отличие от нормы, этот уровень не тормозится, как обычно, глюкозой. Таким образом, для развития болезни достаточно утраты ритма, т. е. основного признака старения (гл. 4 и 5). Поэтому, хотя снижение гипоталамической активности очень полезно, оно может и не дать полного терапевтического эффекта.

Вероятно, способностью снижать порог гипоталамуса к гомеостатическому торможению обладает эпифиз, хотя обычно считается, что он выделяет вещества, лишь непосредственно ингибирующие гипоталамус. Однако значительно проще дать объяснение многим фактам о функции эпифиза, если предположить, что эпифиз, понижая гипоталамический порог к торможению, облегчает действие обычных гомеостатических влияний, к примеру, гормонов. В свете такого представления можно объяснить многообразное воздействие эпифиза на специализированную эндокринную систему при относительно небольшом числе гормональных эпифизарных факторов, которых намного меньше, чем в самой гипоталамо-гипофизарной системе, которую они регулируют. С возрастом эпифиз подвергается значительной инволюции, и как это явление связано с механизмом старения — еще не выяснено.

Третьим направлением может быть нейтрализация гормонов, уже циркулирующих в крови. Примером осуществления таких влияний является настой из травы воробейника, применявшийся в народной медицине индейцев как противозачаточное средство. В последние годы выяснилось, что при этом происходит нейтрализация в крови не только гонадотропинов, но и многих других белковых гормонов, в частности, как установлено в нашей лаборатории, меланофорного гормона. Возможна также и иммунологическая нейтрализация белковых гормонов, подобно чужеродным антигенам — микробам — с помощью ряда методов (см. В. М. Дильман, 1968), или связывание циркулирующих в крови гормонов, например белком-носителем.

Четвертым направлением является уменьшение компенсаторной реакции периферических желез — этого важнейшего этапа в развитии болезней компенсации. Особенно опасен компенсаторный избыток инсулина, замы-

кающий цепь нарушений, ведущих к развитию ожирения и избытку холестерина — важнейшего фактора в развитии атеросклероза и рака (гл. 4). Все это привело нас к мысли применить антидиабетический препарат — бутамид — для снижения уровня холестерина в крови у опухолевых больных, исходя из данных, имеющихся в литературе, что этот препарат обладает способностью противодействовать диабетогенному влиянию гормона роста.

Как видно из рис. 14, такой эффект удалось получить после месячного курса. В нашей лаборатории было также показано, что эстрогены в больших дозах обладают антагонистичным эффектом в отношении гормона роста, в частности препятствуют его жиромобилизующему действию. Этим может быть объяснено влияние эстрогенов на связанные со старением патологические процессы, например их способность повышать чувствительность к инсулину, улучшать усвоение глюкозы и снижать возрастную гиперхолестеринемию. Но еще более эффективным антихолестеринемическим средством является (как это показано в ряде исследований и, в частности, наших) другой тип антидиабетических препаратов — фенформин. В отличие от бутамида он способствует проникновению глюкозы в ткани и поэтому ликвидирует потребность в компенсаторном избытке инсулина. В результате уровень инсулина снижается, и соответственно уменьшаются концентрация холестерина и вес тела.

Несомненно, препараты типа фенформина более предпочтительны, чем препараты сульфамидной группы типа бутамида, в отношении которых имеются опасения, что они, вызывая гиперсекрецию инсулина, могут способ-

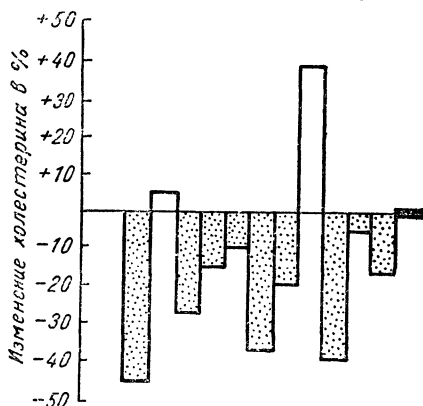


Рис. 14. Снижение холестерина в крови под влиянием антидиабетического препарата бутамида у больных раком тела матки и молочной железы.

Объяснение в тексте.



ствовать развитию атеросклероза. Поэтому фенформин должен быть исследован в отношении профилактики не только атеросклероза, но и некоторых видов рака.

Теоретически можно представить также химическое разрушение компенсирующих желез, например препаратами типа аллоксана — повреждение инсулярной части поджелудочной железы. В этом случае возникал бы диабет молодых, требующий дозированной заместительной терапии инсулином, но не предрасполагающий ни к атеросклерозу, ни к раку. Крайне необходимы такие ингибиторы секреции защитных гормонов надпочечников — глюкокортикоидов, уровень которых в старости относительно возрастает.

Наконец, имеется еще пятое направление — противодействовать влиянию гормона на ткани-мишени. В последние годы появился ряд таких препаратов, в частности антиандрогены, антиэстрогены и т. д.

Таким образом, в соответствии с программой механизма старения и болезней компенсации имеется несколько направлений воздействий: 1) на порог гипоталамуса к торможению; 2) на повышение гипоталамо-гипофизарной активности; 3) на гормоны, циркулирующие в крови; 4) на компенсаторное усиление функции периферических эндокринных желез; 5) на ткани-мишени. Несомненно, поиски во всех этих направлениях будут продолжаться. Одним из примеров такого поиска являются анагормоны. Этим термином мною были обозначены дериваты белковых гормонов, у которых химическим воздействием гормональная активность устранена, но сохраняется одно из трех свойств белковой молекулы: 1) способность накапливаться в ткани-мишени; 2) антигенность, 3) способность участвовать в механизме гормональной саморегуляции. Схематически это показано на рис. 15.

Такие препараты должны быть исследованы во всех направлениях: 1) для конкуренции с исходным гормоном за ткань-мишень подобно антимераболитам; 2) для иммунизации гормонально неактивным анагормоном против исходного активного гормона, подобно анатоксинам; 3) для подавления синтеза или выхода гормона подобно гипоталамическим ингибиторам. На рис. 16 показано три типа возможных анагормонов. На их основе могут быть также получены анагормоны — проводники для других лекарственных группировок, а также своеобразные ана-

гормоны-химеры, которыми можно осуществить более широкое воздействие как на эндокринные железы, так и на различные ткани, например опухолей.

Многое из изложенного, прежде чем получить право на лечебное и профилактическое применение, еще нуждается в тщательной экспериментальной и клинической проверке. Но важно знать, что уже имеются широкие

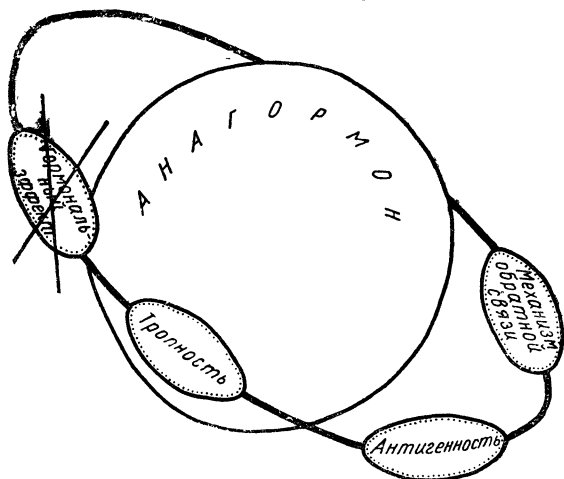


Рис. 15. Принцип получения анагормонов.

Искусственное химическое воздействие приводит к утрате гормональной активности, но сохраняет другие свойства белковой молекулы. Новый препарат способен противодействовать гормональным эффектам исходного гормона.

предпосылки для получения средств, воздействующих на изложенные мною механизмы старения и возрастной патологии.

Но и в настоящее время существуют различные методы воздействия с использованием антидиабетических препаратов, эстрогенов, как правило, в комбинации со вторым женским гормоном — прогестероном и особенно его производными (у мужчин вместо эстрогенов — андростерона); анаболических средств, улучшающих белковый баланс; препаратов щитовидной железы, учитывая закономерное снижение ее функции по мере старения, а также рациональной диеты (с ограничением общей калорийности и углеводов, увеличенным количеством белка и кальция, высоким содержанием растительных масел).

Подлежат разработке ритм питания, последовательность поступления в организм углеводов, белков и жиров, а также изучение, насколько целесообразна еда перед сном с тем, чтобы уменьшить повышение секреции гормона роста в ночные часы.

Особенно заманчивым представляется поиск средств воздействия, основанный на представлениях А. Лабори (1970). Так, в частности, его данные об особенностях об-

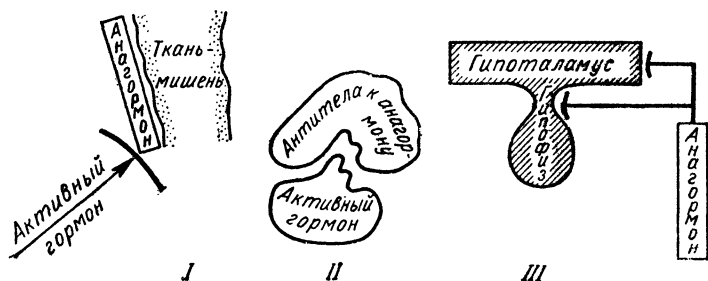


Рис. 16. Три типа анагормонов.

*I* — конкурирующий анагормон, препятствующий проникновению активного гормона в рецепторы ткани — мишени; *II* — анагормон-антиген: при иммунизации им возникают антитела, способные нейтрализовать действие активного гормона; *III* — анагормон-ингибитор, вызывающий торможение выделения из железы соответствующего активного гормона.

мена в различных образованиях нервной ткани ставят задачу поиска средств, которые путем целенаправленного сдвига метаболических процессов в гипоталамусе могли бы изменить течение процессов, которые определяют само повышение гипоталамического порога.

Нетрудно предвидеть возражение, что при таком подходе лечение должно проводиться, по существу, в течение всей жизни, с момента потери нормальных гомеостатических ритмов (гл. 12). На это можно ответить: простое лечение диетой, которое по праву завоевывает все больше сторонников, точно так же рассчитано на всю жизнь. Однако диета может ограничить дефекты, порожденные нарушением гомеостатической регуляции, но не ликвидировать их до конца. Кстати, это хорошо иллюстрируют некоторые литературные данные, свидетельствующие о том, что снижение веса тела вследствие ограничения рациона уменьшает уровень инсулина в крови, но не доводит его, как правило, до нормы. При

этом сохраняется весь путь свойственных старению обменных процессов, хотя нарушения и развиваются медленнее. Так, в эксперименте Берга и сотрудников ограничение у крыс диеты на 46% увеличивало длительность жизни на 30%. Следует отметить, что при этом замедляется развитие как типичных признаков старения, так и специфической возрастной патологии, хотя ее возникновение полностью не предотвращается. Все происходит как бы в замедленном темпе, и это в конечном итоге повышает продолжительность жизни. Весьма интересно, что ограничение пищевого рациона увеличивает длительность жизни даже простейших организмов. Насколько же большего можно достигнуть, если одновременно с диетой нормализовать и работу гомеостатических систем организма! В дальнейшем такими нормализаторами могут стать не только лекарства, но и другие средства воздействия.

Из всех областей современной медицины, независимо от их сегодняшнего размежевания, постепенно приходят средства, пригодные для воздействия на процесс старения. Никого не должно смущать, что лекарства из области патологии переносятся в область физиологии, ибо болезни компенсации являются продолжением развития и старения в той же мере, как старение и смерть — продолжением жизни. «Жить значит умирать» (Энгельс)<sup>1</sup>, но для конкретных целей биолога и врача необходимо понимание путей, которые связывают жизнь и смерть, и наличия средств, отодвигающих окончание жизни. Значение всей этой проблемы возросло благодаря развитию цивилизации, которая, раздвигая границы жизни, одновременно создала условия и для активизации внутренних причин старения и болезней. В это противоречивое влияние цивилизации необходимо вмешаться без излишнего опасения противоестественности такого эксперимента. Ведь уже в течение столетия природа ставит свой эксперимент, связанный с увеличением длительности жизни, достигнутый благодаря цивилизации. Но в эти отвоеванные у смерти годы многие люди несут бремя болезней, и только вмешательство медицины может затормозить процессы формирования возрастной патологии, раздвигая границы видовых пределов жизни.

<sup>1</sup> Ф. Энгельс. Диалектика природы. К. Маркс и Ф. Энгельс. Сочинения. Т. 20. Изд. 2-е. М., 1961, 611.

### Последствия

Естественно, возникает вопрос: каковы возможные последствия увеличения продолжительности жизни, и целесообразны ли они вообще? Этот вопрос имеет очень много ответов, и лишь некоторые из них доступны оценке. В живой природе смена поколений целесообразна. В простом биологическом смысле, чем раньше закончился процесс размножения, тем оптимальнее потомство, так как с возрастом нарастает частота мутаций. Большинство мутаций неблагоприятно для вида, хотя мутации лежат в основе эволюции.

Наличие механизмов, прекращающих индивидуальное существование после выполнения основной биологической задачи — репродукции, соответствует потребности эволюции. Но социальные факторы в этот естественный процесс биологически оптимальных сроков смены поколений вносят очень существенную поправку. Вряд ли можно сомневаться в том, что человеческий разум 2000 лет тому назад был столь же высок, что и сейчас. Гераклит, Гиппократ, Архимед, Пифагор, Эвклид, Сократ, Плутарх, Эврипид, Аристотель и многие другие умы древности были бы украшением и новейшей эпохи. И все же цивилизация развивалась очень медленно, если сравнить ее с темпами последнего времени. За 150 или 200 лет накопление знаний и обобщений достигло большего, чем за всю предыдущую историю человеческого общества. Несомненно, основную роль в этом играли естественные смены общественных формаций. Но и в пределах последних двух формаций завершилось уже несколько научно-технических революций. Очевидно, в этом процессе есть доля влияния того, что общая продолжительность жизни народов возросла с 20 до 70 и более лет. Отдельные открытия и умы не могли бы играть всей своей роли, пока средняя продолжительность жизни не выходила за пределы юности нынешних поколений. В таких условиях была затруднена передача опыта и ограничены условия для быстрого роста цивилизации.

Но рост цивилизации с ее напряженным укладом жизни, токсическими факторами, неправильным ритмом,

неправильным питанием способствовал распространению большой группы так называемых болезней цивилизации. Среди них ожирение, сахарный диабет тучных, атеросклероз и рак составляют основные внутренние причины смерти современного человека, неизмеримо ускоряемые влияниями извне. Определенные возрастные группы — между 50 и 60 годами — подвержены особенному риску. Следовательно, изучение механизмов старения и противодействие им насущно необходимо.

Однако, если даже представить вариант идеальный — полное противодействие современным причинам естественной смерти — болезням компенсации, то все же нельзя исключить, что вследствие этого противодействия закономерностям высокоорганизованной живой природы не возвратятся другие, филогенетически более древние причины смерти, которые в настоящее время остаются скрытыми.

Очень важен для оценки всего вопроса тот способ, которым будет достигнуто продление жизни. Наиболее правильным оказалось бы создание условий для сохранения ритма работы основных гомеостатических систем на уровне, которого они достигают к завершению развития организма. Чем ниже гипоталамический порог к торможению, тем подвижнее внутренние ритмы, тем не только более легко достигается адаптация к меняющимся факторам внешней среды, но, что еще важнее, тем легче осуществляется переход от одного уровня адаптации к другому, т. е. от одного состояния устойчивости к новому состоянию устойчивости при внезапном или резком изменении условий существования организма. Поэтому ритмичность работы гомеостатических механизмов необходима не только для сохранения стабильности и нормальности, но и для максимального проявления адаптационной способности. Норма как показатель стабильности и адаптация как возможность осуществления динамических изменений параметров нормы являются функцией одного и того же — ритмических колебаний в гомеостатических системах. Вот, в частности, почему, чем моложе организм, тем выше его способность к адаптации. С этой точки зрения путь и средства, тормозящие элевационный механизм старения, должны явиться и средствами, увеличивающими приспособление организма к давлению внешней среды. Это имело бы

очень существенное значение для освоения космоса, так как замедление хода Больших Биологических Часов и удлинение, тем самым, пределов адаптации и жизни здесь необходимы особенно. При встрече с неизвестными влияниями уровень риска для организма всегда тем меньше, чем совершеннее ритм работы гомеостатических систем и, следовательно, совершеннее адаптация. Примером, подобным космосу, является радиация, которая ускоряет процессы старения, причем образом, к естественному старению настолько близким, что некоторые физики, склонные рассматривать идеальные, а не биологические модели и любую вероятную гипотезу рассматривать как реальность, выдвинули идею, что старение приходит к нам из мирового пространства с космическими лучами. Не вступая в полемику, можно только сказать, что сохранение ритма гомеостатов жизни будет препятствовать некоторым аспектам и неблагоприятного для организма воздействия радиации, равно как и других разрушающих факторов внешнего мира. Вот почему, не предрешая конечных выводов, путем целенаправленных воздействий мы должны стремиться к достижению для каждого видового предела жизни, за которым начнется новый этап в изучении эволюции Природы.

## 15

### Глава

---

#### *Заключение*

Почему мы умираем? Почему в нормальных условиях смерти предшествует старение? Почему различна скорость старения и, следовательно, индивидуально различен возраст наступления смерти? Как измерить степень старения каждого отдельного человека, интенсивность этого процесса и, если противодействие возможно, то чем нужно воздействовать, имеются ли необходимые средства и как узнать, что настало время лечения? Да и можно ли вообще лечить старость? Разве старость, которая наступает всегда, не ошибочно называть болезнью, т. е. тем, что необходимо или возможно исправлять лечением?

Все эти вопросы, быть может, в такой, а иногда и в другой форме нередко возникают не только перед врачом и биологом, но и перед каждым. Эти вопросы и послужили основанием к написанию данных очерков о старении и смерти. Однако в какой степени на такого рода вопросы может быть дан ответ? Ведь в течение столетий вопросы о жизни и смерти потому и возникают так часто, что нет удовлетворительных ответов. Такая же участь может постигнуть и ответы, суммированные в этой книге, из-за ограниченности современных знаний и ограниченности трактовки этих знаний, доступной автору. Но, если это так, что же послужило основанием для написания книги? Таким основанием явилось, во-первых, то, что ответы, приведенные в ней, отличаются от тех, которые давались раньше. Несмотря на отсутствие многих деталей, уже и сейчас можно видеть общую картину, тот общий план, по которому происходит развитие и старение организма. Во-вторых, многие из ответов могут практически использоваться или в настоящее время, или в ближайшем будущем, если они привлекут внимание. Эти ответы, в-третьих, можно подвергнуть проверке и анализу, а в науке, после извлечения из нее непосредственной пользы, имеет смысл лишь то, что побуждает к дальнейшим поискам и вопросам. И, наконец, лично автора поражает то, что все многообразие вопросов и ответов о старении и смерти высокоорганизованных специализированных организмов можно изложить в одной системе представлений и свести к одному основному явлению. Описание этого явления дается мною в заключении сначала в общей, а затем в конкретной форме.

#### 1. Ответ в общей форме.

Жизнь возможна при поддержании в определенных пределах постоянства внутренней среды организма. У одноклеточных организмов пределы этого постоянства очень ограничены и поддерживаются в основном законами саморегуляции биохимических реакций. Поэтому на ранних стадиях эволюции живой природы основной, если не единственной, причиной смерти была смерть по внешним причинам — из-за разрушения, идущего извне. Этот вид смерти свойствен одноклеточным организмам. Он играл и играет существенную роль и в смерти человека, видоизменяясь по мере развития цивилизации, определяя социальную историю смерти (гл. I). Смерть



от внутренней причины стала доминирующей при переходе одноклеточного организма в многоклеточную специализированную организацию. Этот переход обеспечил создание специализированных систем для поддержания постоянства внутренней среды. Это снизило влияние на организм внешних причин смерти. Однако сам переход ввел в живую природу противоречие, создающее смерть от внутренней причины. Это связано с тем, что в условиях развивающегося многоклеточного организма системы поддержания постоянства могут выполнять свою функцию, если они сами развиваются во времени. Только принцип саморазвития стабилизирующих систем может обеспечить постоянство в движущейся системе. Но от этого принципа неотделимо условие, приводящее к гибели самой системы. Бесперывно развиваясь, системы сохранения постоянства внутренней среды начинают разрушать постоянство организма, когда развитие заканчивается. Таким образом, возникновение в процессе эволюции систем поддержания равновесия, уменьшив влияние на организм внешних причин смерти, сделало старение и смерть от внутренней причины непосредственным продолжением жизни. Закономерность внутренних причин смерти обусловлена закономерностью утраты постоянства внутренней среды организма. Эти отклонения постепенно и неизбежно принимают черты специфической возрастной патологии, так как любое стойкое отклонение от постоянства состава тела есть болезнь. Эти болезни приводят закономерно, даже без участия внешних факторов, к прекращению индивидуального существования организма. Однако именно механизм старения и смерти от внутренних причин делает жизнь открытой для влияния извне. Именно потому, что внутренний механизм смерти возник как ответ природы на разрушающее влияние внешних факторов среды, эти внутренние механизмы, несмотря на свое автономное саморазвитие, всегда сохраняют способность реагировать на внешние факторы. Все те средства, которые снижают скорость саморазвития гомеостатических систем, должны тормозить скорость старения, увеличивая продолжительность жизни. Напротив, все то, что увеличивает скорость саморазвития гомеостатических систем, — ускоряет старение, делая невозможным достижение видовых пределов жизни. Это допускает осуществление тормозящих влия-

ний на скорость старения и возрастной патологии и тем самым на механизмы развития и старения с целью увеличения видовых пределов жизни.

## 2. Ответ в конкретной форме.

Системы поддержания постоянства внутренней среды в высокоразвитом специализированном организме построены по иерархическому принципу. Это создает оптимальные условия для обеспечения постоянства за счет работы механизма обратной связи. Высшим органом, в котором объединены все системы поддержания стабильности организма, является гипоталамус, в который поступает вся информация из внутреннего мира организма (гл. 2). Сигналами этой информации являются гормоны периферических эндокринных желез и нервные сигналы. Они обладают способностью тормозить по механизму отрицательной обратной связи деятельность гипоталамуса. С другой стороны, гипоталамус обладает способностью стимулировать деятельность эндокринных желез. Когда содержание гормонов увеличивается выше нормального предела, происходит торможение активности гипоталамуса, снижается стимуляция эндокринной железы и система приходит в равновесие. Напротив, когда количество рабочего гормона снижается, то уменьшается тормозящее влияние на гипоталамус и его функция усиливается до тех пор, пока вновь не наступает равновесие.

Это создает постоянную ритмическую деятельность гомеостатических систем и тем самым обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гл. 2, 3). Одновременно через органы чувств и центральную нервную систему гипоталамус получает информацию из внешнего мира и приспособливает поведение и деятельность организма к факторам внешней среды (гл. 3). В гипоталамусе происходит, таким образом, интеграция внутреннего и внешнего мира организма.

В любом организме существуют две основные гомеостатические системы — система регуляции размножения и система регуляции энергии. Этими двумя свойствами живое отличается от неживого. Вся совокупность участвующих в этих системах единиц, которые обеспечивают состояние стабильности и ритмической деятельности, образует репродуктивный и энергетический гомеостат. Общий принцип саморазвития гомеостатических

систем определяется в этих основных гомеостатах явлением возрастного увеличения порога чувствительности гипоталамуса к воздействию.

Когда рождается организм, гипоталамический регулятор находится на начальных этапах своего саморазвития и обладает высокой начальной чувствительностью к гомеостатическому торможению. Поэтому того небольшого количества половых гормонов, которое уже вырабатывается в незрелом организме, достаточно для того, чтобы подавить «половой центр гипоталамуса». Это задерживает половое развитие до завершения развития тела. Саморазвитие гомеостатической системы, повышая постепенно порог гипоталамуса к торможению, освобождает «половой центр» от постоянного подавления. Гипоталамус, освобожденный от тормоза, начинает стимулировать развитие половых желез, и в результате устанавливается ритмическая деятельность репродуктивной системы, необходимая для размножения. Однако и после включения механизма репродукции увеличение гипоталамического порога продолжается (гл. 5). Это постепенно уменьшает тормозящее влияние рабочих гормонов на гипоталамус, и яичники подвергаются все более сильной стимуляции со стороны гипоталамо-гипофизарного регулятора. Такое компенсаторное увеличение функции яичников позволяет сохранять в течение многих лет ритмическую деятельность системы в условиях все повышающегося гипоталамического порога. Однако компенсаторные возможности яичников ограничены, и в конечном итоге наступает выключение репродуктивного цикла, так как происходит разрыв механизма обратной связи. Вследствие постоянной гиперстимуляции в период компенсации система репродуктивного гомеостата работает во все более и более высоком режиме, и в результате на ткани-мишени действует избыток как центральных, так и рабочих гормонов. Это создает ряд нарушений, включающих условия для возникновения опухолей в репродуктивных органах.

Таким образом, сама компенсация, необходимая для поддержания равновесия в развивающемся организме, одновременно формирует и возрастную патологию. Это стирает грани между нормой и патологией, между возрастом и болезнью, и патологический процесс становится прямым следствием саморазвития гомеостатиче-

ских систем (гл. 9). Несколько иной характер имеют возрастные изменения у мужчин вследствие неритмичной работы у них репродуктивного гомеостата (см. ниже).

Аналогичные изменения происходят и в энергетическом гомеостате (гл. 4). Основным элементом этого гомеостата являются гормон роста, глюкоза и инсулин. Когда организм голодает, то усиливается выделение гормона роста, который мобилизует из жировых депо жирные кислоты, служащие источником энергии. Напротив, поступив в организм, глюкоза тормозит через гипоталамус секрецию гормона роста, так как энергетический материал поступает извне и нет необходимости в мобилизации жирных кислот. Работа этой гомеостатической системы постепенно нарушается по мере старения. Стандартная доза глюкозы у пожилых лиц уже не оказывает тормозящего влияния на секрецию гормона роста, что свидетельствует о наличии резистентности гипоталамуса к гомеостатическому торможению.

Наличия одной лишь этой причины, одного лишь первоначального изменения, а именно — повышения порога гипоталамуса к торможению — достаточно для того, чтобы привести к серии последовательных изменений, которые создают условия для возникновения ожирения, предиабета и диабета тучных, атеросклероза и рака (гл. 4 и 9). Избыток гормона роста затрудняет утилизацию глюкозы в мышечной ткани путем прямого контраинсулярного действия, мобилизации жирных кислот и интенсификации связывания инсулина с белком. Это направляет поток глюкозы преимущественно в жировую ткань. Так возникает возрастное нарастание веса тела и понижение использования углеводов в мышцах. Снижение утилизации глюкозы приводит к компенсаторному усилению секреции инсулина. Это обеспечивает пополнение жировых депо, из которых гормон роста черпает жирные кислоты. Так возникает «порочный круг в обмене», при котором постоянная мобилизация жирных кислот с избытком восполняется их синтезом в жировой ткани. Углеводы не сгорают в пламени жиров, и, наряду с избыточным окислением жирных кислот, это приводит к повышенному синтезу холестерина. Так закономерно происходит возрастное повышение уровня холестерина в крови, что является ведущим фактором в развитии

атеросклероза. Одновременно избыток холестерина и нарушения обмена создают условия для роста опухолей (гл. 4).

Таким образом, специфические признаки возрастной патологии возникают вследствие процесса компенсации. Эта компенсация происходит главным образом за счет инсулина, концентрация которого повышается в ответ на избыток гормона роста. По подобному же плану происходят возрастные изменения в других частях энергетического гомеостата, в частности изменения регуляции аппетита и в защитной системе гипофиз — надпочечники. Все это позволяет рассматривать возрастное ожирение, предиабет, гиперхолестеринемия и атеросклероз, а также условия, способствующие возрастному нарастанию частоты рака, как болезни компенсации, закономерность развития которых связана с закономерностью саморазвития основных гомеостатических систем организма (гл. 9). В этих условиях вследствие перенапряженной компенсаторной деятельности эндокринных желез в кровотоки начинают поступать качественно измененные полупродукты гормонов, что вносит новый элемент в развитие патологии (гл. 5 и 7).

Болезни компенсации формируются постепенно в течение всей жизни. Однако вследствие взаимодействия репродуктивного и энергетического гомеостатов имеют место очень важные особенности в развитии возрастной патологии, схематическое изображение которых представлено на рис. 17.

Непрерывная линия рисунка отражает возрастные изменения в энергетическом гомеостате (цифры в скобках указывают концентрацию жирных кислот). Пунктирная линия — изменения в репродуктивном гомеостате. Можно видеть, что в раннем детстве (до 8 лет), когда репродуктивный гомеостат еще не включен, и в старости, когда он уже выключен (в стадии болезней компенсации), наблюдается высокий уровень жирных кислот. В соответствии с этим до полового созревания, так же как и в старости, понижена толерантность к углеводам. Это позволяет сделать вывод, что в детстве и в старости существуют аналогичные изменения в энергетическом гомеостате, а именно наблюдается избыточное действие гормона роста и компенсаторное усиление секреции инсулина, т. е. те условия, которые характеризуют болезни

**Болезни компенсации:**  
 нарастающее с возрастом беса тела, метаболическое ожирение (78), возрастное гиперхолестеринемия и атеросклероз (66), сниженная толерантность к глюкозе, диабет повышенной (62), рак молочной железы (60), рак эндометрия (59), рак яичников (60), менопауза и сниженная резистентность к инфекциям

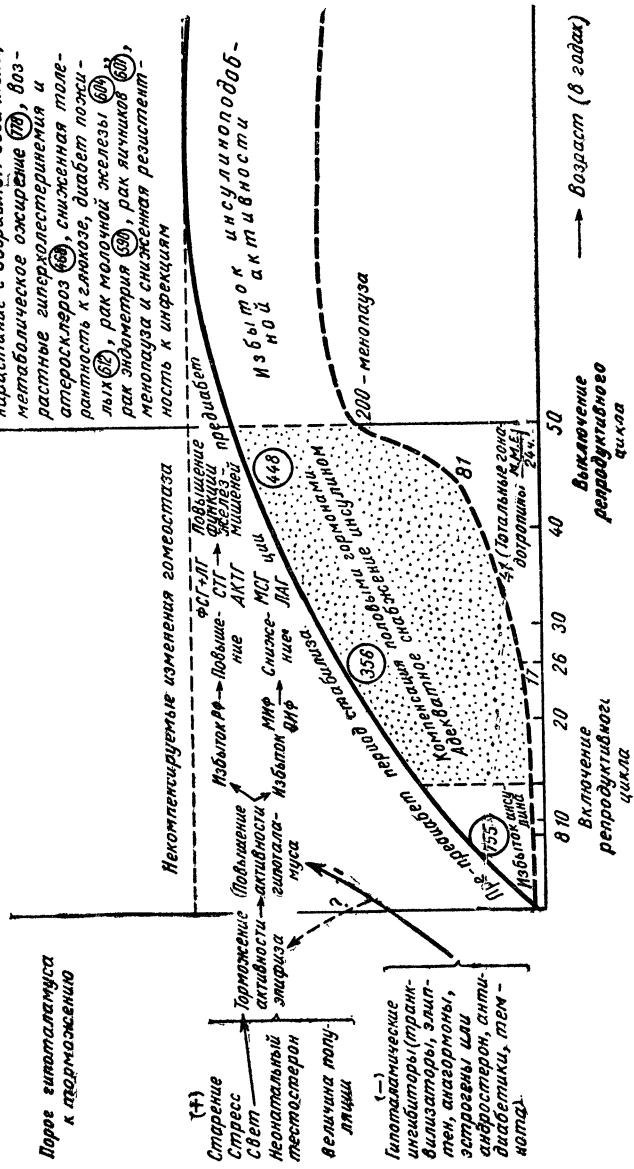


Рис. 17. Программа развития, старения и болезни компенсации. Объяснение в тексте.

компенсации. Применительно к пожилому возрасту аналогичное явление получило название предиабета, и поэтому сходные изменения, возникающие в детстве, могут быть обозначены как пре-предиабет (гл. 6).

Включение полового цикла устраняет явление пре-предиабета за счет действия эстрогенов (см. снижение уровня жирных кислот в периоде зрелости). Это свойство эстрогенов связано с тем, что они принимают участие в обеспечении ритмической деятельности репродуктивного гомеостата в женском организме и поэтому одновременно обеспечивают стабилизацию, необходимую для размножения.

Включение репродуктивного гомеостата угнетает также трансплантационный иммунитет путем торможения тимуса половыми гормонами. Это необходимо для противодействия иммунологической несовместимости плода и матери, но может способствовать развитию определенных патологических процессов (гл. 7).

В мужском организме репродуктивный гомеостат работает неритмически, что создает условия для непрерывности воспроизведения путем преодоления ограничений, накладываемых циклическим поступлением женской яйцеклетки. Неритмический, постоянный тип секреции мужского гормона сделал целесообразным, чтобы он обладал лишь слабым влиянием на гипоталамический регулятор. В противном случае тестостерон, если бы он обладал теми же ингибиторными свойствами, что и женские половые гормоны, приводил бы к постоянному торможению активности соответствующих отделов гипоталамуса, особенно учитывая, что тестостерон как рабочий половой анаболический гормон секретруется в значительных количествах. Поэтому мужской гормон не обеспечивает замены компенсации инсулином, подобно тому как это делают женские гормоны. Соответственно уровень инсулина интенсивнее возрастает по мере старения у мужчин, чем у женщин, как это можно видеть из работы Вельборна и сотрудников (гл. 10). Но чем быстрее происходит возрастное увеличение концентрации инсулина, тем быстрее развиваются болезни компенсации. Это соответствует увеличенной мужской смертности в среднем и пожилом возрасте (гл. 10).

Выключение репродуктивного гомеостата у женщин происходит относительно остро в форме менопаузы, ко-

гда резко уменьшается продукция классических эстрогенов, а у мужчин возрастное снижение продукции половых гормонов — андрогенов — происходит постепенно, начиная с 30—35 лет. Но в конечном итоге оба эти явления, значительно уменьшая влияние половых гормонов на энергетический гомеостат, делают необходимым осуществление компенсации возрастных гипоталамических изменений за счет увеличения секреции инсулина. Заключается фаза стабилизации в женском организме, интенсифицируются нарушения — в мужском, и человек вступает в период предиабета, когда интенсивно формируются болезни компенсации. Так одинаковые по направлению изменения в энергетическом и репродуктивном гомеостате — возрастание (элевация) порога гипоталамуса к торможению — приводят к тому, что одно и то же непрерывно развивающееся явление определяет три различных периода в развитии человека: период роста и созревания (пре-предиабет), период стабилизации и период утраты постоянства внутренней среды (предиабет), приводящий постепенно к несовместимым с жизнью изменениям в виде специфической возрастной патологии — болезней компенсации.

Эта специфическая группа болезней обозначена мною как болезни компенсации, потому что, как удалось установить, сами компенсаторные физиологические процессы, которые необходимы для поддержания постоянства внутренней среды в развивающемся организме, одновременно формируют и патологический процесс. Следует отметить и другие важные черты болезней компенсации: возникновение качественных изменений в гормонообразовании вследствие компенсаторной гиперстимуляции эндокринных желез; усиление активности в системах, регулируемых положительным механизмом обратной связи; отсутствие строгой этиологической специфичности, т. е. возможность возникновения болезней компенсации под влиянием не только возрастных процессов, но и других факторов, повышающих гипоталамический порог и тем самым ускоряющих развитие этих болезней, наконец, зависимость их от влияний внешней среды (см. ниже).

Все изложенное и является ответом на вопрос, «почему наступает смерть» и почему в нормальных условиях старение предшествует смерти. Скорость этих явле-



ний определяется при прочих равных условиях скоростью нарастания процессов компенсации. Она может быть измерена величиной утраты ритма в гомеостатических системах (гл. 8). Именно утрата ритма, а не сам ритм являются Большими Биологическими Часами, измеряющими пределы жизни. Чем меньший эффект торможения достигается гомеостатическим воздействием, тем ближе конечное время, т. е. полная утрата ритма — атрибут старости и возрастной патологии. Значительно более грубо о состоянии Больших Биологических Часов можно судить по изменению конечных показателей работы гомеостатов. Так, чем выше вес тела, концентрация сахара, инсулина в крови, тем выше, например, риск возникновения проявлений атеросклероза. Из этого следует очень важный вывод о необходимости максимально стабилизировать понятие нормы (гл. 11). В практических целях норма должна быть ограничена пределами, которые достигаются к завершению нормального развития, когда минимальна вероятность смерти от атеросклероза или рака. Это дает ответ на вопрос — когда начинать вмешиваться. Необходимо сохранить норму на том уровне, который достигается к окончанию развития. Отклонение от свойственной каждому индивидуальной нормы, которое неизбежно наступает, является уже путем, приводящим к возрастной патологии (гл. 11). Длительность хода Больших Биологических Часов, т. е. видовые пределы жизни, уже давно установлена эволюцией. Она определяется величиной периода, за который Большие Часы утрачивают возможность ритма, и временем, в ходе которого нарушение гомеостатической регуляции вызывает конкретные нарушения в функции органов и систем.

В продолжение всего времени жизни в ход Больших Часов постоянно врываются внешние стрессорные влияния. Активация гипоталамуса в условиях стресса создает сам механизм защиты (гл. 3). Но одновременно эта активация вызывает ту резистентность гипоталамуса к торможению, которая, обеспечивая длительность защиты, приводит к утрате ритма, нарушению постоянства внутренней среды, т. е. к болезни. Так, под влиянием внешнего стрессорного воздействия возникает тот же процесс, который свойствен нормальному старению (гл. 9). Различен лишь порядок явлений: в процессе старения воз-

растание порога ведет к повышению гипоталамической активности, а при стрессе, наоборот, вначале возникает усиление деятельности гипоталамуса и как следствие — резистентность его к торможению. Внешние и внутренние причины старения и смерти в конечном итоге сливаются в едином механизме, и в само явление старости неотделимо входит группа болезней компенсации.

Регулирование размеров замкнутой популяции в зависимости от ее размеров также в значительной мере осуществляется через повышение активности в системе гипоталамус — надпочечники, что тормозит репродуктивный цикл и увеличивает смертность за счет понижения сопротивляемости к инфекции (гл. 9). Такое понижение характерно и для старости.

Таким образом, одно лишь явление — возрастное повышение порога гипоталамуса к торможению — позволяет объединить в одном процессе эндокринные механизмы развития: возрастное включение и выключение репродуктивного цикла; взаимоотношения между энергетическим и репродуктивным гомеостатом в процессе развития организма; регулирование скорости старения и величины популяции в зависимости от условий внешней среды, а также закономерное развитие тех нарушений гомеостаза, которые, проявляясь в виде болезней компенсации, приводят в старости к прекращению существования индивида. Вряд ли пока возможно назвать какой-либо другой конкретный механизм, который одним явлением мог бы обеспечить все эти условия, хотя параллельно и независимо могут действовать другие филогенетически более ранние факторы старения, например на уровне специализации тканей. Эти факторы старения в обычных условиях не оказывают, вероятно, решающего влияния, так как в сложном высокоспециализированном организме разрегулирование гомеостатических систем наступает быстрее, чем может проявиться действие филогенетически более ранних механизмов старения и запрограммированной смерти. Эта запрограммированность может быть связана с другими, чем описанные в данной книге, механизмами, так как она существует и в живых системах, лишенных не только гипоталамуса, но и сложной иерархии функций, например у растений. Но по мере усложнения строения и функции организмов принцип поддержания постоянства внутренней среды и си-

стемы регуляции этого постоянства (даже на этапах до формирования современной структуры гипоталамуса) стал принципом, который может быть осуществлен, как я думаю, в условиях лишь *саморазвития гомеостатических систем*. С этого периода начали формироваться современные причины старения и смерти, непосредственно связанные со способом действия конкретных гомеостатических систем у различных видов специализированных животных организмов. Это дало мне основание назвать данный механизм элевационным механизмом старения (от слова «элевация» — повышение), так как повышение гипоталамического порога является общим и единым механизмом для всех этих явлений. Развитие и старение, количество и качество, жизнь и смерть, т. е. то единство противоположностей, которое является единственным критерием единства, обеспечивается в высокоорганизованном интегрированном организме элевационным механизмом. Однако, если успешно противодействовать саморазвитию этого механизма, например искусственно затормозив элевацию (повышение) гипоталамического порога, то должны будут проявиться другие филогенетически более древние или еще не известные, параллельно протекающие процессы развития и старения.

В настоящее время, несомненно, важнейшей задачей является создание средств и разработка методик их применения с тем, чтобы сохранить режим работы регулирующих систем на уровне, который достигается к завершению развития организма. Действительно, в главе 5 было показано, что у женщин между 25 и 45 годами происходит почти шестикратное увеличение выделения гонадотропинов и что это явление, нарастая по мере увеличения возраста, приводит не только к возрастному выключению репродуктивного цикла, но и обуславливает избыточную стимуляцию половых желез, способствуя тем самым возникновению ряда опухолей. Между тем, совершенно очевидно, что тот уровень работы системы, который в нормальных условиях достигается к 25 годам, вполне достаточен для осуществления воспроизведения потомства и все дальнейшее повышение режима функционирования системы таит в себе отмеченные выше опасности. Следовательно, необходимо стабилизировать работу системы. Можно предположить, что в этих условиях она могла бы функционировать

в правильном режиме в течение многих лет, не вызывая нарастания болезней, которые свойственны нормальному климактерическому периоду.

Указанные соображения применимы и к любой другой системе и прежде всего к системам, регулирующим энергетические и защитные процессы в организме.

Решение этих задач, т. е., по существу, возможность противодействия развитию современной возрастной патологии, зависит от нескольких факторов: 1) от того, насколько возможно затормозить возрастную утрату ритма в деятельности регулирующих систем; 2) от доступности критериев, которыми следует руководствоваться при проведении лечения; 3) от обоснованности вмешательства в реализацию механизма старения; 4) от наличия необходимых средств воздействия; и, наконец, 5) от удельного веса элевационного механизма старения во всей совокупности возрастных изменений.

Рассмотрим кратко каждый из указанных вопросов.

1. Повышение порога чувствительности гипоталамических центров к регулирующим воздействиям лежит в основе возрастной утраты ритма в деятельности организма. Можно было бы опасаться, что это изменение гипоталамического порога необратимо, так как оно играет столь важную роль в формировании возрастной патологии и внутренних причин смерти. Однако некоторые наблюдения показывают, что в основе гипоталамических изменений лежат не органические, а функциональные причины. Действительно, как, например, показано в главе 4, уровень гормона роста при некоторых возрастных процессах не только не снижается в ответ на нагрузку глюкозой (что характеризует повышение гипоталамического порога к торможению), а, напротив, концентрация его в крови возрастает. Это парадоксальное возрастание показывает, что гипоталамические центры не претерпели необратимых возрастных нарушений, а находятся в особом функциональном состоянии, при котором глюкоза действует по механизму не отрицательной (тормозящей), а положительной (стимулирующей) обратной связи. Иными словами, нельзя исключить, что возрастные гипоталамические нарушения в определенных, специально созданных условиях могут быть устранены. Более того, необходимо выяснить, не происходит ли в старческом возрасте опреде-

ленного снижения активности в некоторых гипоталамических системах вследствие их «истощения» как ткани, подвергавшейся длительной избыточной нагрузке.

2. Критерии, на основании которых может быть сделана оценка состояния организма, очень важны. Действительно, хорошо известно, что хронологический и биологический возрасты индивида могут значительно отличаться. Так, при одинаковом «паспортном» возрасте тот более стар, у кого более выражен «фактор риска» в отношении атеросклероза, — например, более повышено содержание холестерина в крови. Вместе с тем, на основании представлений об элевационном механизме возникновения возрастной патологии начало болезни может быть установлено на два этапа раньше, чем при использовании «фактора риска». На примере атеросклероза эти этапы выражаются в отсутствии торможения секреции гормона роста при нагрузке глюкозой и в изменении динамики суточных колебаний кортизола в крови. В настоящее время теоретически реальны следующие критерии для оценки состояния четырех основных гомеостатических систем организма: а) для энергетического гомеостата — торможение глюкозой секреции гормона роста; б) для репродуктивного гомеостата — торможение секреции гонадотропинов эстрогенами или гипоталамическими ингибиторами; в) для системы адаптации — торможение функции надпочечников дексаметазоном; г) для системы иммунологической защиты — определение гиперчувствительности замедленного типа. В практическом отношении уже и в настоящее время следовало бы в 20—25 лет определять четыре «фактора риска» — вес тела, концентрацию холестерина в крови, уровень сахара в крови через два часа после глюкозной нагрузки и основной обмен. Отклонение от этих индивидуально установленных показателей могло бы служить сигналом к началу лечения.

3. Степень зависимости возрастной патологии от обменных нарушений, несомненно, неодинакова. Для таких процессов, как атеросклероз, обменные нарушения играют решающее значение. Для развития опухолевого процесса нарушение гормональной регуляции скорее определяется ролью гормона как дерепрессора в геноме, измененном, например, включением генетической информации вируса, или определяется влиянием гормона на

систему иммунологической защиты. Но как в том, так и в другом примере патологического процесса восстановление равновесия внутренней среды целесообразно. Трудность, однако, заключается в следующем. Для получения должного эффекта необходимо снижение величины повышенного показателя до индивидуальной нормы, зафиксированной в возрасте 20—25 лет, причем даже минимальное отклонение от нормы может быть опасно, не предотвращая наступления болезни. В этом отношении поучителен следующий пример. Известно, что у женщин, страдающих скрытым сахарным диабетом, средний вес детей при рождении выше, чем в норме. Это связано с тем, что под влиянием повышения сахара в крови у матери поджелудочная железа плода во время беременности выделяет избыток инсулина, который и вызывает избыточный рост плода. Как было отмечено в нашей лаборатории, у женщин, болеющих некоторыми видами рака после 50 лет, например раком толстой кишки, в 50% случаев наблюдалось рождение крупных плодов. Следовательно, за 20—25 лет до проявления болезни у них уже, как видно, имелся скрытый предиабет, выявляемый в условиях беременности. Вот как велико значение минимальных отклонений от нормы. Если этот пример отнести к проблеме возрастного нарастания частоты атеросклероза, то уровень холестерина в крови в течение всей жизни не должен превышать 180 мг%. Все это требует специальных врачебных вмешательств у еще практически здоровых лиц.

4. Представления об едином элевационном механизме развития и старения позволяют сформулировать план поисков средств для противодействия старению и связанной с ним патологии. Старость как болезнь становится объектом лечебных воздействий (гл. 13). В идеале необходимые средства должны обладать способностью восстанавливать ритмическую работу гомеостатических систем путем снижения гипоталамического порога к гомеостатическому торможению. Можно думать, что эпифизу свойственно именно такое действие, и следовательно, возможно найти и другие средства. Однако в настоящее время пока нет еще надежных регуляторов деятельности гипоталамуса, должны быть исследованы лечебные возможности уже известных препаратов, которые могут влиять на различные этапы формирования

возрастной патологии (гл. 13). К таким средствам, привлекающим внимание, относятся эстрогены, прогестины, сигетин, андростерон, *l*- и *d*-тироксин, фенформин, атромид, рациональная диета, ряд нейротропных и анаболических средств, а также некоторые антиэпилептические препараты, в частности люминал<sup>1</sup>, элиптен, дифенин и антиоксиданты, разрабатываемые в последние годы применительно к старению и возрастной патологии (Н. М. Эмануэль, Д. Харман). Однако некоторые из указанных препаратов обладают недостатками, требующими особого контроля при их длительном применении. Вместе с тем наиболее вероятна необходимость сочетанного применения ряда препаратов. Кроме того, необходим точный контроль для выяснения, как нормализация обменных процессов повлияет на показатель смертности за длительный период времени.

Представляет интерес дальнейшее изучение анагормонов, действующих факторов эпифиза и гипоталамуса, изогормонов типа этиохоланолона и андростерона (см. их роль, описанную Бальбруком и сотрудниками в течении рака молочной железы), а также любых других средств, которые, действуя на порог гипоталамуса к торможению в системах энергетического и репродуктивного гомеостата или снижая компенсаторные реак-

---

<sup>1</sup> Такие препараты, как аминазин, тормозят секрецию гонадотропинов, но стимулируют выделение пролактина и МСГ. Аналогично действует и непрерывное освещение (см. рис. 17). Это связано с особенностью регуляции этих двух гормонов через «ингибирующие гипоталамические факторы». Поэтому, если с возрастом активность гипоталамуса увеличивается тотально, подобно реакции на свет, то можно ожидать, что по мере старения секреции МСГ и пролактина будет не увеличиваться, а снижаться. Это представило бы интерес как в отношении объяснения снижения частоты меланом после 50 лет и особенностей рака молочной железы пожилых, так и в отношении возможной роли эпифиза в механизмах старения, подобно тому, как он трансформирует влияние света в двойственные эффекты гипоталамуса (см. рис. 17). Этому механизму соответствует значительная частота при прогерии атеросклероза и рака, но отсутствие рака кожи и меланом, как об этом сообщил Линх. Если по мере старения происходит снижение уровня гипофизарных гормонов, регулируемых гипоталамическими ингибирующими факторами, в отличие от возрастного повышения гормонов, регулируемых стимулирующими гипоталамическими факторами, то это является дополнительным доводом в пользу важной роли эпифиза в механизме старения и обоснованном исследовании *l*-допы для лечения меланомы и рака молочной железы молодых.

ции, могут тем самым способствовать замедлению реализации генетической программы развития, старения и сцепленной с ними патологии.

5. Несмотря на разнообразие оттенков, существуют две основные теории старения. Согласно первой, старение связано с прогрессивной утратой или функциональной дезорганизацией неделящихся клеток, прежде всего мозговых клеток. Однако многие регуляторные изменения не могут быть объяснены утратой клеток. К таким изменениям, в частности, относится единообразный механизм, которым в процессе развития организма вначале включается, а затем выключается репродуктивный цикл.

Согласно второй теории старение связано с накоплением ошибочных копий, возникающих в процессе деления клеток или вследствие ошибок, вызванных мутациями. Однако с позиций данной теории невозможно объяснить, почему всегда одни и те же изменения, например повышение в крови холестерина, развиваются закономерно у всех по мере увеличения возраста (гл. 4—5). В последние годы получил распространение взгляд, что стрессорные воздействия являются основными причинами не только возрастной патологии, но и старения. Но не требует доказательств, что старение будет развиваться, хотя и более замедленно, и в идеальной, внестрессорной обстановке. Стресс лишь интенсифицирует этот процесс, причем активируя систему элевационного механизма старения (гл. 9). Поскольку в ряде случаев невозможно уменьшить давление стрессорных факторов, необходимо добиваться нормализации гипоталамической активности, так как возрастная утрата ритма в гомеостатических системах уменьшает адаптационные возможности организма.

В настоящее время трудно решить, насколько полно элевационный механизм охватывает весь комплекс возрастных изменений. Но наиболее важно то, что в пределах представлений об элевационном механизме старения и специфической возрастной патологии возможно уже в настоящее время наметить стратегию и тактику действия, чтобы в конечном итоге увеличить возрастные пределы жизни, не обремененной свойственной современному человеку преждевременной возрастной патологией.



## Словарь терминов

**Адаптация** — приспособление.

**Адреналин** — гормон надпочечников, выделение которого особенно усиливается при реакциях напряжения или защиты.

**Аминазин** — один из наиболее сильных успокаивающих препаратов-транквилизаторов; понижает активность некоторых центров гипоталамуса.

**Андростерон** — гормон надпочечников и продукт превращения тестостерона; не обладает выраженными свойствами мужского гормона, но существенным влиянием на обмен.

**Андрогены** — группа гормонов, обладающих свойствами мужского полового гормона — тестостерона.

**Анаболические препараты** — вещества, способствующие накоплению белка в организме.

**Анагормоны** — производные гормонов, у которых устранены основные гормональные свойства, но сохранены или исходная антигенность, или тропность к ткани-мишени, или способность участвовать в гормональной саморегуляции. Поэтому анагормоны можно использовать для противодействия влиянию исходных гормонов.

**Антиген** — чужеродный для организма белок (реже другой продукт), вызывающий образование защитных антител, способных обезвредить чужеродное вещество.

**Антидиабетические препараты** — вещества, отличные от инсулина, но обладающие способностью улучшать усвоение глюкозы тканями организма или стимулировать секрецию инсулина.

**Аутоиммунные процессы** — иммунологические реакции к собственным антигенам тела, возникающие в связи с качественным изменением строения белка, в результате которого «свой» белок становится «чужим», или в связи с нарушением иммунологических механизмов, или вследствие поступления в русло крови собственного белка, который в нормальных условиях в кровь не поступает и поэтому к нему могут возникнуть антитела. В настоящее время с аутоиммунными процессами связывают большую группу различных заболеваний.

**Болезни адаптации** — заболевания, возникающие вследствие длительного нарушения постоянства внутренней среды организма при стрессе. Физиологически такое нарушение создает сам механизм защиты от стрессорных влияний, но в тех случаях, когда это отклонение значительно или длительно, оно вызывает патологические процессы в виде болезней адаптации.

**Болезни компенсации** — в данной работе — заболевания, обусловленные повышением порога гипоталамуса к гомеостатическому торможению. Это понятие о болезнях компенсации следует четко ограничивать от общепринятых представлений о компенсации как процессе лишь полезном, направленном на устранение того или иного дефекта. В данной работе показано, что хотя компенсаторные явления закономерно и физиологически возникают в ответ на возрастные изменения гипоталамического порога, ком-

пенсаторные изменения одновременно формируют группу болезней компенсации.

Гиперчувствительность замедленного типа — реакция, отражающая клеточную иммунологическую реактивность.

Гиперхолестеринемия — повышение уровня холестерина в крови.

Гипоталамус — отдел мозга, обладающий также свойствами эндокринной железы. В гипоталамус поступает вся информация из внутренних органов и из внешней среды. Деятельность гипоталамуса обеспечивает постоянство внутренней среды организма и приспособительные реакции.

Гипоталамический порог чувствительности — характеристика величины воздействия, вызывающего торможение гипоталамической активности. В большинстве случаев порог определяется косвенно по снижению под влиянием определенных нагрузок деятельности систем, регулируемых гипоталамусом.

Гипоталамические центры — определенные анатомо-физиологические структуры гипоталамуса, обладающие специфическими функциями регуляторов, — центр аппетита, терморегуляции, дыхания, сосудистого тонуса и т. д. Некоторые центры вырабатывают гормоны, например гипофизотропные гормоны, которые контролируют секрецию отдельных гормонов гипофиза.

Гипофиз — эндокринная железа, расположенная у основания головного мозга. Основные гормоны гипофиза: роста, кортикотропин, гонадотропины, тиреотропин, пролактин, меланотропин. Гипофиз регулирует деятельность многих эндокринных периферических желез. В свою очередь выделение гипофизарных гормонов регулируется гипоталамусом.

Гомеостаз — относительное динамическое постоянство внутренней среды и основных физиологических функций организма.

Гомеостат — система, обеспечивающая определенную стабильность какого-либо явления или процесса в организме. Гомеостатические системы обладают способностью саморегуляции по механизму обратной связи.

Гонадотропины — гормоны гипофиза, контролирующие деятельность половых желез, секреция регулируется гипоталамусом.

Диабет молодых — заболевание, связанное с абсолютной недостаточностью инсулина в организме.

Диабет пожилых — заболевание, связанное с относительной недостаточностью инсулина; уровень инсулина в крови в начале заболевания чаще даже повышен, но его действие на мышечную ткань подавлено контринсулярными факторами, а действие на жировую ткань сохранено. Поэтому диабет пожилых или тучных часто сочетается с ожирением и атеросклерозом. При длительном течении заболевания наступает и абсолютная недостаточность инсулина вследствие истощения поджелудочной железы.

Желтое тело — часть фолликула яичника, в котором после овуляции вырабатывается прогестерон.

- Жирные кислоты** — составная часть нейтрального жира, который состоит из глицерина и жирных кислот. Являются важным энергетическим материалом для мышц и печени; мобилизуются из жировых депо под влиянием жиромобилизирующих гормонов; тормозят усвоение углеводов тканями.
- Иерархический принцип регуляции** — последовательная подчиненность функции от низшей к высшей (эндокринные железы — гипофиз — гипоталамус — кора больших полушарий).
- Изогормоны** — группы структурно и биологически близких гормонов, отличающихся друг от друга условиями, при которых осуществляется их действие, или наличием некоторых особенностей в самом гормональном действии.
- Ингибитор** — вещество, замедляющее протекание биологических реакций или прекращающее их.
- Инсулин** — гормон поджелудочной железы. Стимулирует усвоение глюкозы мышечной и жировой тканью, превращение углеводов в жиры, препятствует мобилизации жира из депо и т. д.
- Иценко—Кушинга болезнь** — совокупность признаков в виде ожирения, склонности к гнойным инфекциям, гипертонии, ухудшения усвоения глюкозы, нарушения обмена веществ, обусловленных повышением активности гипоталамуса и надпочечников.
- Канцерогенез** — процесс возникновения и развития раковой опухоли.
- Канцероген** — фактор, вызывающий рак.
- Классические эстрогены** — женские половые гормоны. Вырабатываются половыми железами под влиянием гонадотропинов и надпочечниками под влиянием кортикотропина. Главный представитель — эстрадиол.
- Климакс** — в данной работе — механизм возрастного прекращения детородной функции.
- Контринсулярное действие** — способность тормозить стимулирующее влияние инсулина на утилизацию глюкозы в мышечной ткани.
- Кортизол** — гормон коры надпочечников, выделение регулируется кортикотропином, играет важную роль в защите от стрессорных факторов и в регуляции иммунитета. Многие производные — кортизон, преднизолон и др. широко применяются в медицине.
- Кортикотропин** (адренкортикотропный гормон, АКТГ) — гипофизарный гормон, регулируемый гипоталамусом. Контролирует деятельность коры надпочечников играет важную роль в механизмах защиты и стресса.
- Лактогенный гормон, или пролактин**, — вырабатывается в гипофизе и регулирует главным образом функцию молочных желез, контролируется гипоталамусом через пролактин-ингибирующий фактор (ПИФ).
- Лютеинизирующий гонадотропин (ЛГ)** — один из гонадотропинов, стимулирующий секрецию эстрогенов, андрогенов и неклассических фенолстероидов, играет ведущую роль в механизме овуляции.
- Меланотропный гормон (МСГ)** — вырабатывается в гипофизе, регулируется гипоталамусом, который выделяет меланотропин-ингибирующий фактор (МИФ).

- Менопауза** — возрастное прекращение детородной функции у женщин.
- Механизм обратной связи** — система саморегуляции, в которой активность регулятора тормозится действием периферического фактора или сигнала, когда он достигает определенной величины, и, напротив, уменьшение величины действия периферического сигнала приводит к активации регулятора и соответственно к стимуляции периферического звена цепи. Благодаря такой взаимной (обратной) связи поддерживается равновесие в системе.
- Надпочечники** — эндокринная железа, состоящая из двух отдельных желез — мозговой слой (главный гормон адреналин) и корковый слой, где вырабатываются гормон защиты — кортизол, а также эстрогены и андрогены, и гормоны, регулирующие обмен натрия и калия; регулируется кортикотропином.
- Неклассические фенолстероиды** — группа эстрогеноподобных гормонов, секреция усиливается при повышенной стимуляции половых желез и надпочечников.
- Овуляция** — выход созревшей и подготовленной к оплодотворению яйцеклетки из яичника.
- Патогенное действие** — болезнетворное действие, вызывающее патологию, болезнь.
- Постоянство внутренней среды** — закон, определяющий возможность существования вида лишь в определенных пределах состава внутренней среды организма. Стойкое отклонение от этих пределов вызывает болезни, нарушающие жизнедеятельность.
- Популяция** — совокупность особей организмов, занимающих определенное жизненное пространство.
- Предиабет** — раннее нарушение обмена, при котором в крови повышен уровень инсулина и жирных кислот, но клинически нарушение углеводного обмена еще не проявляется. Рассматривается в данной работе как закономерный возрастной процесс.
- Пре-предиабет** — в данной работе — явление, аналогичное предиабету, но в отличие от него закономерно возникающее в детстве; исчезает при нормальном включении половой функции.
- Прогерия** — синдром ярко выраженного преждевременного старения, при котором даже такие явления, как инфаркт миокарда, могут наблюдаться в возрасте 12—15 лет.
- Прогестерон** — гормон, необходимый для сохранения беременности, вырабатывается желтым телом яичников и в надпочечниках (как продукт для синтеза ряда гормонов).
- Резерпин** — вещество из многолетнего кустарника раувольфии, обладающее успокаивающим влиянием на центральную нервную систему, особенно на высшие вегетативные центры и гипоталамус.
- Резистентность к гомеостатическому торможению** — относительная величина устойчивости регулятора, например гипоталамуса, к действию регулирующих факторов (чем выше резистентность к торможению, тем большее усилие должно быть приложено для приведения системы в равновесное состояние).

Репродукция — воспроизведение, деторождение.

Роста гормон, или соматотропин, — вырабатывается гипофизом, регулирует процессы роста, обмена белков, углеводов, жиров, кальция и фосфора, обладает выраженным жиромобилизирующим действием, тормозит усвоение глюкозы мышцами, стимулирует секрецию инсулина и т. д.

Секреция — продукция и выделение определенных веществ, например гормонов, вырабатываемых железами.

Синдром — совокупность симптомов (признаков болезни) объединенных общей причиной.

Стресс — состояние, вызываемое различными факторами (холод, эмоции, тепло, инфекции, наркоз, избыточная физическая нагрузка и т. д.), требующими повышения работы организма. Под влиянием стрессорных факторов происходит активация гипоталамуса, что создает механизм защиты (адаптации).

Тестостерон — основной мужской половой гормон, секреция контролируется лютеинизирующим гонадотропином.

Тимус (вилочковая железа) — расположена в грудной полости вблизи аорты. Играет важную роль в создании клеточного иммунитета, обучая лимфоциты крови различать «свой» и «чужой» белок. Деятельность тимуса стимулируется гормоном роста и тормозится половыми гормонами и кортизолом.

Тиреотропин — гипофизарный гормон, регулирующий функцию щитовидной железы, контролируется гипоталамусом.

Тироксин — один из основных гормонов щитовидной железы, обладающий способностью увеличивать интенсивность многих обменных процессов в организме.

Толерантность к глюкозе — чувствительность к глюкозе, характеризующая скорость усвоения глюкозы тканями организма. Понижение толерантности к глюкозе закономерно наблюдается по мере старения, являясь одним из ранних проявлений диабета пожилых или тучных.

Транквилизаторы — препараты, оказывающие успокаивающее влияние на нервную систему (аминазин, резерпин, мепробамат и т. д.).

Тропность — способность определенного вещества избирательно накапливаться в определенной ткани и вызывать соответствующее действие.

Фолликулостимулирующий гормон, ФСГ — один из гонадотропинов гипофиза, регулирующий созревание мужской и женской половой клетки, секреция контролируется гипоталамусом.

Хорионический гонадотропин — гонадотропный гормон, вырабатываемый плацентой во время беременности.

Эпифиз — нейро-эндокринная железа, непосредственно связанная с вегетативными центрами мозга. Выделяет ряд веществ, тормозящих активность гипоталамуса.

## Литература

- Богомолец А. А. Загадка смерти. М., 1927.
- Васюкова Е. А. Секреты долголетия. М., 1966.
- Дильман В. М. Клиническое применение половых гормонов и их аналогов. Вильнюс, 1961.
- Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л., 1968.
- Ежегодник мировой санитарной статистики. Женева, 1967.
- Комфорт А. Биология старения. М., 1967.
- Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л., 1950.
- Лабори А. Регуляция обменных процессов. Л., 1970.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
- Фролькис В. В. Природа старения. М., 1969.
- Чеботарев Д. Ф., Фролькис В. В. Сердечно-сосудистая система при старении. Л., 1967.
- Adlersberg D., Schaefer L. E., Steinberg A. G. JAMA, 1956, 162, 619.
- Berg B. N., Simms H. S. In: N. W. Shock, Biological aspects of aging. New York, 1962.
- Bulbrook R. D., Hayward I. L., Thomas B. S. Lancet, 1964, 1, 145.
- Charters A. C., Odell W. D., Thompson J. C. J. Clin. Endocrin., 1969, 29, 63.
- Christian J. J. Collog. Internat. Centr. Nation. Recherche Scientif., Paris, 1968, 173, 289.
- Comfort A. Lancet, 1969, 2, 1411.
- Donovan B. T., Van der Werff Ten Bosch. J. Physiol., 1959, 147, 78.
- Glick S. M., Roth J., Yellow R. S., Berson S. A. Recent Progr. Horm. Res., 1965, 21, 241.
- Dorn H. F. In: Chronic diseases and Public Health. New York, 1969.
- Hohlweg W., Dehrn M. Klin. Wschr., 1932, 11, 233.
- Klimek R., Paradysz A. Gin. Pol., 1969, XL, 1251.
- Kushima K., Kamio K., Okuda J. Tohoku J. Exp. Med., 1961, 74, 113.
- Lynch T. H. Cancer, 1969, 24, 277.
- McCann S. M. Physiolog. Control and Regulation, New York, 1965.
- Mayberry W. E. J. Annal. intern. Med. 1971, 4, 471.
- Pickens J. M., Burkerholder J. N., Womack W. N. Diabetes, 1967, 16, 11.
- Randle P. J. In: On the nature and treatment of diabetes. Amsterdam, 1965, 361.
- Robertson O. H. Proc. Nat. Acad. Sci., 1961, 47, 609.
- Segi M. Cancer mortality, 1969, 5.
- Stamler J. Atheroscler. Vascular Diseases, New York, 1967.
- Vanha-Perttula T. et. al. Acta path. microbiol. scand., 1965, 64, 286.
- Verzar P. Lectures on experimental gerontology. Springf., 1963.
- Weilborn T. A., Stenhouse N. S., Johnstone C. G. Diabetologia, 1969, 5, 263.
- Wexler B. C., Kittinger G. W., J. Atheroscl. Res., 1965, 5, 317.
- Wilson R. A. JAMA, 1962, 182, 327.

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

*Предисловие*

**3**

*Глава 1. История смерти*

**9**

*Глава 2. Человек как кибернетическая система.  
Иерархия тела*

**21**

*Глава 3. Ритмы жизни*

**34**

*Глава 4. Пища, энергия, рост и старость.  
Возрастная утрата ритма  
в энергетическом гомеостате*

**41**

*Глава 5. Воспроизведение и старость.  
Возрастная динамика ритма  
и его утрата в репродуктивном гомеостате*

**55**

*Глава 6. Единство механизма развития и старения.  
„Стар как млад“*

**70**

*Глава 7. Влияние энергетического  
и репродуктивного гомеостата  
на иммунологическую защиту.  
Количество и качество.  
„Свое“ и „чужое“*

**75**

*Глава 8. Пределы жизни.  
Большие Биологические Часы*

**82**

**158**

**Глава 9. Старость как болезнь компенсации,  
Роль среды и эмоций**

**86**

**Глава 10. Она и Он.  
Различия в механизме старения**

**104**

**Глава 11. Разделение наук  
и единство жизни**

**111**

**Глава 12. Что есть норма?**

**114**

**Глава 13. Пути и средства воздействия  
на механизмы старения,  
возможные в ближайшем будущем,  
и так, как это представляет автор**

**120**

**Глава 14. Последствия**

**132**

**Глава 15. Заключение**

**134**

**Словарь терминов**

**152**

**Литература**

**157**



*Владимир Михайлович Дильман*

---

**Почему  
наступает  
смерть**

*Редактор Т. И. Грекова  
Литературный редактор И. Л. Андроников  
Обложка художника Н. В. Нефедов  
Художественный редактор А. И. Прийма  
Технический редактор Т. И. Бугрова  
Корректор Т. В. Сафронова*

Сдано в набор 8/XII 1971 г. Подписано к печати 14/IV 1972 г.  
Формат бумаги 84×108<sup>1/32</sup>. Бум. л. 2,5. Печ. л. 5,0.  
Условных л. 8,4. Учетно-изд. л. 8,52. ЛМ-81.  
Тираж 50 000 экз. М-18025. Заказ № 532.  
Цена 31 коп.  
Бумага типографская № 1.

Издательство „Медицина“. Ленинградское отделение.  
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10.  
Ордена Трудового Красного Знамени  
типография им. Володарского, Ленвздата. Ленинград,  
Фонтанка, 57.

31 коп.

МЕДИЦИНА - 1972