

Глава 3



Освобождаване на остаряването от забулващата го тайнственост

Остаряването ни държи в задушаваша психологическа хватка, от- както сме осъзнали съществуването му и тази хватка продължава да ни държи и до днес. Във втора глава стана дума за въздействието на това върху готовността ни да мислим рационално за страховитото остаряване и аз обясних защо тази ирационалност е имала основателна психологическа база, когато не е съществувала надежда за справяне с остаряването и също така защо сега то е такава могъща пречка.

Има обаче едно усложнение. Казах ви, че неотдавна достигнахме етапа, в който сме в състояние да се заемем с рационалното сътворяване на терапии за справяне с остаряването; в по-голямата си част тази книга ще ви запознае с предпочитания от мен подход за това. Но за да може да прочетете настоящия разказ с отворено съзнание, преди това е необходимо да се справя с един особено коварен аспект на този транс в полза на остаряването: фактът, че повечето хора осъзнават, макар и дълбоко в сърцето си, че *има* вероятност остаряването в крайна сметка да бъде победено.

Защо това е проблем ли? На пръв поглед може да помислите, че улеснява работата ми, защото означава, че трансът в полза на остаряването не е особено дълбок. За жалост обаче поддържаните от самите нас заблуди не действат така. Както е рационално да бъдеш ирационален във връзка с *желателността* на остаряването, за да се помириш с него, така е рационално да бъдеш ирационален във връзка с *осъществимостта* на справянето със стареенето, макар вероятността това да се случи скоро да остава малка. Ако мислиш, че има дори 1% шанс остаряването да бъде победено, докато си още жив (или докато е жив някой обичан от теб човек), тази нищожна надежда ще прави трансa ти в полза на остаряването нестабилен, колкото и усилия да си положил да убедиш сам себе си, че остаряването в крайна сметка не е чак толкова лошо нещо. Затова пък, ако си непоклатимо убеден, че остаряването е неминуемо, ще можеш да спиш по-спокойно и непробудно.

Ключовата квалификация на току-що казаното е фразата „вероятността това да се случи скоро остава малка“. Веднъж щом тази вероятност стане значителна, по-добре ще е и вие да направите нещо, за да я увеличите – не само лабораторната работа, но и агитирането, придумването, помагането на другите (и не на последно място на онези, които имат влияние върху финансирането на изследванията), да се пробудят от своя транс в полза на остаряването. Ако пък шансът за побеждаване на остаряването е наистина незначителен, каквото и да правите, възможно е с изоставянето на зоната си на комфорт да наклоните везните в другата посока, в полза на прилагането на същата ирационалност към съществуването на такава възможност, както може би правите по отношение на остаряването.

Затова в тази глава ще обясня какво представлява остаряването в практическо отношение, за да го освободя от мистиката, с която е обградено. При този процес планирам да ви покажа, че популярното схващане за остаряването като за различен от всички останали здравословни състояния феномен, оставащ някак недосегаем дори за медицинските технологии, не може да бъде съгласувано с някакъв установен факт. Затова целта ми е към края на тази глава да ви поставя в неудобната позиция все още да *искате* да вярвате (заради покоя на

собствения си ум), че остаряването е нещо неизменно и следователно не си струва да се тревожим заради него, но да не бъдете в състояние повече да вярвате в това. От този момент нататък задачата ми ще бъде относително лесна: да обясня защо шансовете ни да победим остаряването в обозримо бъдеще не са равни на нула, а са достатъчно големи, за да оправдаят нарушаването на трансa ви в полза на остаряването. Оправдават го, защото, веднъж излезли от въпросния транс, вие – да, вие – може да дадете своя принос и да промените скоростта на справяне с остаряването. Удовлетворението, което ще ви донесат тези усилия, ще надхвърли многократно комфорта, който може би сте изпитвали в предишната си увереност, че остаряването никога не може да бъде победено.

Илюзорната граница между остаряване и болест

Някога хората умираха от старост, но ако вярвате на написаното на смъртните актове, напоследък това се случва рядко. Фразата „по естествени причини“ беше общоприетият термин, когато смъртта настъпваше в напреднала възраст и при липса на ясно определена патология. Напоследък обаче тази информация се смята за неадекватна и съдебните лекари се насърчават да представят някакви по-определени факти.¹

Но, както знаем, в действителност съвсем малко хора умират по този начин – не от инфаркт, от пневмония или грип, не от рак или дори от инсулт, а си отиват тихо и кротко, често в съня си, просто защото сърцето им спира да работи. Тези относително щастливи люде безспорно умират от старост.

Това ме принуждава да се заема с неприятната задача да изложa сериозното изкривяване на фактите – често неумишлено – от голям брой изследователи в сферата на биogerонтологията, изучаваща как действа остаряването. Това изкривяване вече се приема почти повсеместно за ужасна грешка, но съкрушителните последиствия за тази област от науката все още се усещат и вероятно ще се усещат още дълги години. През 50-те, 60-те и 70-те години на 20. век, ко-

гато геронтологията се бореше за признание като имаща право на съществуване самостоятелна биологична дисциплина, реториката стана причина свързаните с остаряването недъзи да бъдат разделени на два типа феномени: от една страна, възрастови болести и от друга – „самото остаряване“. Това разграничение бе *защитавано* публично главно на следната база – остаряват всички, но никоя от свързаните с остаряването болести не е универсална. *Мотивацията* за това разграничение, от друга страна, беше чисто прагматична – като ограничиха тази сфера интелектуално, геронтолозите се надяваха да я присвоят и финансово.

И го постигнаха, най-вече със създаването (докато президентът Никсън обръщаше ограничено внимание, както някои казват) на Националния институт по остаряването.² Това обаче не беше достатъчно добро постижение. Както знаят добре всички геронтолози, не е случайно, че възрастовите заболявания са свързани с остаряването: те се появяват в напреднала възраст или, казано другояче, остаряването не е нито повече, нито по-малко от *сборните ранни етапи* на различни възрастови болести. Геронтолозите го знаеха още тогава. Следователно още тогава трябваше да видят, че като тръбяха „остаряването не е болест“, те издигаха огромна пречка за самите себе си в дългосрочен план – отговора на политиките бе, че щом не е болест, няма защо да се харчат пари за борба с него. Ерата на тази отрицателна реакция започна преди десетилетия и не се виждат признаци за нейното приключване. Напоследък геронтолозите повтарят неуморно, че ако намерим начин да отложим остаряването дори малко, ползата за здравето би била много по-голяма, отколкото дори при най-решителния пробив в борбата с определена болест, но онези, от които зависи финансирането, с не по-малко постоянство не успяват да проумеят посланието.³ Според мен, най-вече неточната реторика на геронтолозите, довела до неправилната им политика от предишните десетилетия, стана причина за подобна упорита съпротива срещу една проста, очевидна и приета (сред съответните научни кръгове) с универсално съгласие истина за потенциалната значимост от забавянето на остаряването.

Както стана дума, възрастовите заболявания са просто следствия от остаряването, а сега ще обясня откъде знаем това. Ще обясня също така защо остаряването се движи в познатата ни скорост – при отделния индивид, между индивидите, и също така между видовете.

Защо остаряването не се нуждае от „таймер“

Фактът, че голям процент от хората умират от „естествени причини“, а не от конкретна болест, на пръв поглед може да наведе на мисълта, че остаряването е независим от болестите процес – нещо, което увеличава *уязвимостта* от болести, като прави болестите по-често срещано явление сред възрастните хора и което ни убива сами по себе си, ако не го стори преди това някоя болест. Това е вярно само отчасти. Възрастните хора действително са по-уязвими от инфекциозни заболявания, защото един от аспектите на старостта е влошаването на имунната защита. Повечето болести на старостта обаче нямат никаква или имат съвсем малка инфекциозна компонента. Да вземем например рака. Няколко типа рак засягат млади хора, но повечето не могат да бъдат диагностицирани при хора под 40 години (освен при хора с много рядък вроден дефицит на възстановяване на ДНК). Някои видове рак се причиняват от вирусни инфекции – най-известният сред тях е ракът на шийката на матката, причиняван от човешкия папилома вирус. Но главната причина за рака е натрупването с времето на мутации в хромозомите. Мутациите са неизбежни – те са страничен ефект от биологичните процеси. Стават най-често при репликацията на ДНК на нашите хромозоми по време на процеса на клетъчно делене. Следователно акумулирането на мутации е част от стареенето и ракът е предимно следствие от остаряването... или, ако предпочитате, част от по-късните етапи от остаряването.

Звучи съвсем простичко, нали? Въпреки това преобладава схващането, споделяно дори от някои биолози, че остаряването е мистериозен феномен, качествено различаващ се от болестите – нещо, което се е изплъзнало и може би ще се изплъзва вечно. Съществуват няколко главни причини за това предположение и аз ще ги опиша накратко заедно с обясненията защо са погрешни.

Първата е, че остаряването е много по-бавен процес от болестите. Толкова бавен, че почти не забелязваме напредъка му, а в същото време осезаемо усещаме бързото развитие на състояния като рак или диабет. Тази очевидна причина всъщност съвпада с очакванията ни, защото остаряването представлява низходяща спирала. Колкото повече остаряваме, толкова повече отслабват самовъзстановяващите се функции, следователно тялото губи все повече способността си да преустанови остаряването и ние остаряваме все по-бързо и по-бързо. Затова се очаква през късните етапи на стареенето болестите да се развиват по-бързо, отколкото при ранните му етапи.

Друго нещо, свързано с остаряването, което обърква хората, е, че то се осъществява с различна бързина при различните видове, но с подобна скорост при всички представители на един вид. Това би могло да наведе на мисълта, че процесът се ръководи от нещо като вътрешен часовник, настроен на различна скорост за различните видове. Изводът е, че този часовник не може да бъде повлиян с биомедицинска намеса, защото за промяната на скоростта му ще се наложи да престанем да бъдем хора. Но това също не е вярно, поради две причини. Първо, дори да имаше такъв таймер, принципно бихме могли да отложим във времето по-късните етапи на остаряването, без да променяме скоростта на самия таймер – повече на тази тема ще кажа по-нататък. И второ, ако такъв часовник съществуваше, защо да не може да му се повлияе с биомедицински средства? Тенденцията организмите от един вид да остаряват с еднаква скорост е само едно от следствията от генетичното им подобие. Но в никакъв случай не говори какво би могло да се промени чрез биомедицински технологии.

Може би най-разпространената причина за вярването, че има „часовник на остаряването“, е следната – различните следствия от остаряването (включително болестите на възрастта) обикновено се появяват приблизително на една и съща възраст при различните индивиди в даден вид. Това не означава ли, че действително съществува един централен часовник на остаряването, който е тиктакал достатъчно дълго, за да се задействат въпросните болести? Не... и отново, главните причини за това са две.

Първо, би могло да се очаква именно това, ако характерната за старостта немощ беше просто по-късен етап от многостранен упадъчен процес, стига системата да има една ключова характеристика, а именно висока степен на *взаимосвързаност* между различните причинно-следствени връзки. Ако през живота много неща не протичат правилно тихомълком и акумулирането им ги захранва *едни други*, което води до ускоряването им, те по необходимост ще протичат повече или по-малко със същата скорост и всички ще „достигат критичната точка“ (ще „експлодират“ в поддаваща се на клинично идентифициране болест) приблизително на същата възраст. А тази взаимосвързаност несъмнено присъства при остаряването.

Второ, ако за момент се замислим за еволюционната основа на остаряването, лесно ще видим, че дори *без* особено голяма взаимовръзка между веригите от събития, водещи до различните възрастови болести, пак ще очакваме да се проявят горе-долу на същата възраст. Ако имахме гени, защитаващи ни от определена причина за смърт толкова добре, че всички да умират от друго, преди да умрат от въпросната причина, тези гени нямаше да бъдат запазени от еволюционния подбор. Те щяха да акумулират произволни, леки мутации от едно поколение към друго. Следователно, с времето (в еволюционен мащаб) качеството на тези гени щеше да спадне дотолкова, че болестта, от която са ни защитавали, ще започне да възниква по същото време като всички други възрастови болести.

Друга разпространена, но неправилна причина да се мисли, че остаряването е нещо специално, е неговата „универсалност“ – то сполетява всички. Е, да – ако живеете достатъчно дълго, ще се проявят признаци на остаряване. Но това е само извод от вече казаното за скоростта – че остаряването е наистина бавно в сравнение с възрастовите болести. Тъй като възрастовите болести прогресират доста бързо от момента на диагностицирането до смъртта, мнозина умират от една от тези болести преди появата на другите или поне докато са в прекалено ранен стадий, за да бъдат диагностицирани. Но ако не бяха сполетени от болестта, тези хора щяха да живеят достатъчно дълго, за да се разболеят от нещо друго. Всъщност *всички* възрастови болести са универсални – те определено ще ви споходят, ако не бъдат изпреварени от нещо друго.

Приключвам този раздел с надеждата, че съм ви убедил в следното – на остаряването не е присъща приписваната му тайнственост, която да го прави неразбираемо за нас. То не е тиктакаща бомба със закъснител, а просто акумулиране на увреждания. Също като остаряването на автомобила или къщата, остаряването на тялото е просто проблем на поддържането. И, разбира се, има стогодишни автомобили и хилядолетни сгради (поне в Европа), които функционират и досега така добре, както и непосредствено след построяването им... макар да не са били предназначени да издържат и част от това време. Прецедентът на автомобилите и сградите дава повод поне за предпазлив оптимизъм, че остаряването може да бъде отлагано посредством достатъчно старателно и често поддържане.

Изводът, пренебрегван от повечето специалисти

Всичко, което обясних дотук, е добре известно на биogerонтолозите – хората, изучаващи остаряването. Но ако съдите по начина, по който повечето биogerонтолози проучват как да отложат остаряването, може да помислите, че не са чували за него. Посветилите се на борбата с дадена болест учени изследват начина ѝ на прогресиране и търсят как да го нарушат. В геронтологията обаче преобладаващият метод на действие при търсенето на начини за намеса е сравняването на организми, остаряващи с различна скорост – различни видове или индивиди от същия вид в различно състояние – с цел да се намери начин за копиране или екстраполиране на тези разлики, така че процесът на остаряването да се забави. Това всъщност е капитулация априори, като дори не се прави опит процесът да се изследва критически и да се преустанови; той се третира по-скоро като черна кутия. Това става още по-изненадващо, като се има предвид, че биogerонтолозите полагат големи усилия за анализиране на процеса на остаряване, за да го разберат... но не и за да го победят. За жалост тези две цели мотивират различен тип анализиране. А най-обещаващите начини за отлагане на остаряването включват разрушаване на лежащите в основата му механизми, както правим с болестите. Тъй като остаряването

е просто акумулиране на увреждания, би трябвало да търсим начини за намаляване на въпросното акумулиране. Ще се върна към това в следващата и в други глави.

Защо коригирането на остаряването е ПО-ЛЕСНО от коригирането на машини с подобна сложност

Нека подходим към друга причина, която хората често изтъкват, за да се вкопчат във вярването, че остаряването е недостъпно за биомедицинска интервенция. Ако остаряването е просто увреждане, а тялото – само сложна машина, би било логично да можем да прилагаме същите принципи за облекчаване на уврежданията от остаряването като справянето с повредите на машините. Но хората понякога отчитат, че в тялото се извършват много процеси за самоподдържане и поправка, каквито машините обикновено нямат, от което следва, че ние съвсем не сме машини. Следователно, заключават те, възможността за поддържане на машините не е база за увереност, че тялото принципно може да бъде поддържано по подобен начин.

Подканвам ви да се замислите над тази логика. Ние разполагаме с „вграден“ механизъм за поправки и поддържане. Защо, за Бога, това би *затруднило* поддържането на телата ни в добра работна форма? Истината определено е противоположно твърдение – ако телата ни вършат повечето работа автоматично, ще разчитаме на биомедицинските технологии за *по-малко* неща.

Държа да подчертая, че не искам да кажа, че задачата е лесна. Тялото е несравнимо по-сложно от която и да е създадена от човека машина... и, нещо повече – ние не сме го измислили, следователно трябва да открием как работи, за да го разберем достатъчно добре и да можем да го поддържаме във форма. Но това не променя гореспоненатата логика: естествената способност да възстановяваме уврежданията на тялото си, с която се раждаме, е наш *съюзник* в борбата с остаряването, а не наш враг.

Отлагане на остаряването в лабораторията: това вече не е само теория

Вероятно вече съм удовлетворил някои читатели, че остаряването всъщност не е тайнствен феномен, непостижим за обикновените, хм... смъртни. Напълно наясно съм обаче, че за мнозина теоретичните доводи не са особено убедителни, дори в тях да не се забелязват пропуски. Тези хора – сред които може би сте и вие – приемат много по-естествено едно заключение, ако се опира на неопровержими доказателства. В такъв случай ще ви бъде приятно да откриете, че от няколко десетилетия учените откриват начини да удължат живота на различни организми в лабораторни условия. А най-хубавото е, че са го постигнали не като удължават периода на упадък на силите в края на живота на тези организми, нито като ги поддържат по-дълго време незрели, а посредством удължаване периода на върхово здраве и сила между зрелостта и упадъка на силите.

Една изключително мощна технология за удължаване на живота е открита преди повече от 20 години от младия канадски изследовател Майкъл Роуз, който сега е професор в Калифорнийския университет „Ървайн“. Роуз е еволюционен биолог и по онова време вече е притежавал значителни познания за начините, по които еволюцията оптимизира дълголетието на даден вид за неговата екологична ниша. Той осъзнава, че е възможно да *отгледа* дълголетни организми, подобни на семействата Хауърд в „Поредицата за Лазарус Лонг“ на Робърт Хайнлайн, като ги поддържа поколения наред и позволява само на онези от тях, които живеят по-дълго (ако искаме да бъдем съвсем точни – които имат най-дълъг репродуктивен живот) да участват в създаването на следващото поколение. Биха били нужни много повече поколения, отколкото е описал Хайнлайн, но Роуз работи с плодни мушици, които достигат зрелост едва седмица, след като са били заченати. И резултатът е забележителен – Роуз успява да увеличи средната продължителност на живота им два пъти в сравнение с продължителността на живота на плодните мушици, с които започва изследването и които дават началото на въпросната популация.⁴

Този подход, колкото и да е впечатляващ, има едно фундаментално практическо ограничение, което вероятно не ви е убягнало. А именно – той не може да бъде приложен за вас, а само за вашите прапра-пра... правнуци. Роуз също го е знаел, разбира се, и в последно време работи усилено върху идентифицирането на генетичната, а следователно – на молекулярната основа за това удължаване на живота, така че евентуално да бъде използвана за разработването на терапии, които ще бъдат от полза за нас, имащите нещастieto вече да сме се родили. Но засега единственото, с което разполага, са дълголетни *далечни потомци* на по-кратко живеещите мухи.

За щастие други лабораторни успехи за удължаване на живота нямат този недостатък. Първият и най-добре познат лабораторен начин за отлагане на остаряването е открит още през трийсетте години на 20. век от Клайв Маккей, работил с лабораторни мишки.⁵ Наречен е „калорийна рестрикция“ или понякога – „ограничение на хранителния режим“, „енергийно ограничение“ или „ограничение на храната“. Концепцията е изключително простичка – ако давате на гризачи (или голям брой други животни) малко по-малко храна, отколкото им се иска, те обикновено живеят по-дълго, отколкото ако ядат колкото искат. И не просто защото тези животни имат склонност да преяждат, когато им се удаде възможност, и да затлъстяват. Животните, които „се хранят разумно“ и поддържат постоянно тегло през по-голямата част от живота си, пак живеят по-малко от животните, които получават по-малко храна.

Следващият изследовател (без да броим Роуз), дал сериозен тласък в изследванията за отлагането на остаряването, е генетик и работи с трети, почти също толкова широко изследван организъм – нематодния червей *Caenorhabditis elegans*. Името му е Том Джонсън. Ако трябва да бъдем точни, той не е откривателят на феномена, който ще опиша тук – тази чест се пада на един от неговите колеги, – но води работата по него в продължение на няколко години и поради тази причина откритието се свързва с неговото име, затова за момента ще се фокусирам върху него. Онова, което Джонсън и неговите колеги откриват и изследват, е мутация на един идентифициран ген, който *самостоятелно* – без постоянния селективен натиск, използван

от Роуз, – увеличава поне с 50% продължителността на „младежка“ зрялост от живота на своите червеи.⁶ Това е огромен пробив, защото отделните гени могат да бъдат модифицирани в епруветката и после вкарани в тялото посредством *генна терапия*: или герминативна генна терапия, която се отразява само върху потомците на реципиента, или соматична генна терапия, въздействаща на организма, станал обект на третирането. Соматичната генна терапия за хора прави първите си бебешки стъпчици, но съществува почти всеобщо убеждение, че в крайна сметка нещата ще се получат добре. А човешката герминативна генна терапия повдига етични въпроси (макар да има технически подход за забавянето им). Като принципно доказателство, забавянето на остаряването посредством определена генетична промяна е много по-близо до клиничното приложение, отколкото нещо, постигнато чрез подбор поколение след поколение и засягащо неизвестен брой гени.

Може би заради това и също така отчасти поради използването на експерименталните методи, резултатът на Джонсън поражда вълна от опити за идентифициране при лабораторни животни на генетични промени, които биха могли да забавят остаряването им. Вълната всъщност настъпва няколко години по-късно, когато втора лаборатория (на Синтия Кениън от Калифорнийския университет в Сан Франциско) идентифицира мутация в друг ген, също при нематоди, която удължава живота им дори повече, отколкото мутацията на Джонсън и това се превръща в една от най-горещите теми в света на биологията.⁷ Оттогава Кениън и други от най-добрите изследователи биогеронтолози успяват да публикуват почти всичките си най-добри трудове в няколкото научни списания, в които учените в повечето сфери се смятат за щастливци, ако успеят да публикуват нещо свое дори два пъти в цялата си кариера.

Мутациите на Джонсън и на Кениън са при различни гени, но тези гени участват в един тип метаболитни процеси. В частност те спомагат за осъществяване на алтернативна траектория на развитие, която нормалните нематоди не-мутанти могат да следват, наречена *стадий диапауза**. Когато навлезе в стадий диапауза, ларвата на не-

* Временна физиологична пауза в развитието и размножаването на животните, в ориг. текст *dauer*. – Бел. ред.

матода спира развитието си за период, който може да трае много по-дълго от целия живот на нематода, следващ нормалния, не съдържащ диapaуза. Каква е причината да направи точно този избор, може би ще попитате вие. И какво „рестартира“ развитието и възобновяването на пътя към нормалната зрялост на нематода? Ами, обичайният импулс за преминаване към диapaуза е гладът, а излизането от нея се стимулира от присъствието на храна. С други думи, диapaузата не е нито повече, нито по-малко екстреман вариант при нематоди на наблюдаваната при гризачи реакция за ограничаване разхода на калории.

След направените от Джонсън и от Кениън пробиви, са открити много други мутанти – не само при нематодите, но и при плодови мушици и мишки, – които удължават продължителността на живота, и почти всички тези мутации също разстройват генетичния механизъм, който способства за усещането или метаболизма на хранителните съставки. Принципно мутациите предизвикват забавяне на остаряването, което може да бъде постигнато посредством ограничаване приема на калории.⁸ През последните няколко години се появиха публикации, съобщаващи за удължаване живота на мишки чрез намаляване на *оксидативния стрес*,⁹⁻¹¹ но засега не е ясно доколко тези открития могат да бъдат възпроизведени, защото голям брой други опити в лабораторни условия за отлагане остаряването на мишки по този начин претърпяха провал.

Тук обаче мога да посоча един изключително привлекателен довод в подкрепа на опитите за намеси в остаряването. *Принципно* би трябвало да сме в състояние да забавим остаряването в значителна степен; нещо повече, *вече сме го постигнали* в лабораторията. Това определено е причина за оптимизъм, че ще го направим и в клинични условия в не толкова далечно бъдеще.

Нали?

Е, надали щях да напиша тази книга, ако аз самият не бях достигнал до това заключение. Но преди да приключи тази глава, трябва да обясня защо ограничаването на калориите и генетичният му аналог всъщност не посочват най-обещаващия път за справяне с остаряването при хората.