

Сью Армстронг

ЗАЧЕМ МЫ

НАУКА
О
ДОЛГОЛЕТИИ:
КАК
ПРОДЛИТЬ МОЛОДОСТЬ

СТАРЕЕМ

Сью Армстронг — британская научная журналистка и писательница. Она работала в различных СМИ, включая New Scientist и BBC, участвовала в качестве автора, исследователя и ведущей в создании научно-популярных радиопередач о здоровье и медицине, с 1980-х годов регулярно писала обзоры и брошюры для Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ЮНЭЙДС, делала репортажи с передовой из таких непохожих стран, как Гаити, Папуа — Новая Гвинея, Уганда, Таиланд, Намибия, Сербия. Сью живет в Эдинбурге, Шотландия.

Сью Армстронг

ЗАЧЕМ МЫ СТАРЕЕМ

НАУКА О ДОЛГОЛЕТИИ:
КАК ПРОДЛИТЬ МОЛОДОСТЬ



УДК 612.67 + 616-053.9

ББК 28.703

A83

Sue Armstrong

Borrowed Time: The Science of How and Why We Age

Перевод публикуется с разрешения Bloomsbury Publishing Plc

Перевод с английского Тараса Ткаченко

Армстронг С.

A83 Зачем мы стареем. Наука о долголетию: как продлить молодость / Сью Армстронг ; пер. с англ. Т. Ткаченко. — М. : Колибри, Азбука-Аттикус, 2020. — 272 с.

ISBN 978-5-389-15492-6

В этой книге научный журналист Сью Армстронг доступным языком рассказывает о развитии геронтологии — науки о старении и о том, как продлить молодость. Это не сухое изложение теорий, а персонализированная история, результат множества научных командировок и интервью, которые автор взяла у самых авторитетных современных ученых в этой области. Теория свободных радикалов, клеточное старение, теломеры, стволовые клетки, генетика и эпигенетика, иммунная система, воздействие экологии и режима питания, болезнь Альцгеймера и другие возрастные изменения мозга — лишь небольшая часть того, в чем помогает разобраться Армстронг.

«Вопрос о том, зачем и почему живым существам (особенно нам) приходится стареть, волновал ученых столетиями, а до единого мнения все так же далеко. Выдвинута масса конкурирующих теорий: от встроенных механизмов саморазрушения и идеи, что старение — это обыкновенный износ тела вроде ржавления автомобиля или порчи палатки, которая много лет простояла под дождем и ветром, до теории теломер, которые (тик-так, тик-так...) отмечают отпущенный нашим клеткам срок, становясь все короче и короче. Есть также мнение, что старение и смерть запрограммированы и управляются на генетическом уровне. Все больше уважаемых ученых склоняются к мысли, что старение — болезнь, подлежащая терапевтическому контролю. Некоторые заходят еще дальше и считают, что от старения можно вылечить совсем — и тем самым открыть и нашему виду дорогу к вечной жизни». (Сью Армстронг)

УДК 612.67 + 616-053.9

ББК 28.703

ISBN 978-5-389-15492-6

© Sue Armstrong, 2019

© Ткаченко Т., перевод на русский язык, 2020

© Издание на русском языке, оформление.

ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус», 2020

Колибри®

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Предисловие</i>	9
1. Так что же такое — старение?	16
2. Жизнь на износ?	31
3. Теломеры — счетчики жизни клеток	41
4. Клеточное старение, или Как коптить небо	53
5. Состарившиеся до времени	68
6. Моллюск Мин и другие подопытные животные	81
7. Все дело в генах	96
8. Меньше ешь, дольше живешь?	112
9. Иммунная система: первая линия обороны	126
10. Иммунная система: за дело берутся специалисты	135
11. Микробы дают отпор	142
12. ВИЧ и СПИД: старение в ускоренном режиме	147
13. Эпигенетика и хронология: два лица времени	158
14. Стволовые клетки: назад к основам	166
15. Что-то в крови?	177

16. Сломанный мозг	188
17. Болезнь Альцгеймера: семья на службе науке	198
18. Болезнь Альцгеймера: амилоиду бросают вызов	208
19. Конечно, экология!	219
20. Лечите человека, а не болезнь	233
21. Исследования старения: из лабораторий в нашу жизнь	244
 <i>Благодарности</i>	 259
<i>Источники и литература</i>	261

Большая часть жизни каждого из нас — это время
взаймы, время, которое мачеха-природа не желала нам
отпускать.

Брайан Эппльярд

*Посвящается моим сестрам Джейн и Джули, которые
со мной с самого начала, и Фреду, присоединившемуся
на полпути*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Только представьте: гренландская акула может жить больше 400 лет и, насколько мы можем судить, до конца остается здоровой и способной к размножению. Или вот: в Средиземном море и в водах вокруг Японии водятся медузы, взрослые особи которых могут возвращаться в личиночную стадию, а потом снова вырасти бесчисленное количество раз. Другими словами, они биологически бессмертны. То же касается гидры, знакомой многим из нас по первым урокам биологии, когда мы рассматривали каплю прудовой воды под микроскопом. Ее тело целиком состоит из бессмертных стволовых клеток, и, если от нее отщипнуть любой маленький кусочек, может вырасти целая новая гидра. Эти два существа, похоже, наделены вечной молодостью и жизненной силой и никогда не умирают от старости.

Вопрос о том, зачем и почему живым существам (особенно нам) приходится стареть, волновал ученых столетиями, а до единого мнения все так же далеко. Выдвинута масса конкурирующих теорий: от встроенных механизмов саморазрушения теории одноразовой, или расходимой, сомы (согласно которой мы, в общем, не очень-то нужны

природе по окончании нашего репродуктивного возраста и потому она не позаботилась снабдить нас средствами починки и самовосстановления, которых хватило бы навсегда) и идеи, что старение — это обыкновенный износ тела вроде ржавления автомобиля или порчи палатки, которая много лет простояла под дождем и ветром, до теории теломер, которые (тик-так, тик-так...) отмечают отпущенный нашим клеткам срок, становясь все короче и короче. Есть также мнение, что старение и смерть запрограммированы и управляются на генетическом уровне. Все больше уважаемых ученых склоняются к мысли, что старение — болезнь, подлежащая терапевтическому контролю. Некоторые заходят еще дальше и считают, что от старения можно вылечить совсем — и тем самым открыть и нашему виду дорогу к вечной жизни.

Мне самой эта последняя мысль — погоня за бессмертием — показалась таким отчаянным нарциссизмом, что я чуть не махнула рукой на эту книгу раньше, чем начала ее писать. Но билет на самолет в Калифорнию (куда же еще?) был уже куплен, встречи с учеными уже назначены, поэтому я решила поехать вопреки всем сомнениям, насладиться поездкой, а с книгой определиться, когда переговорю с ведущими геронтологами (то есть специалистами по старению). Один из первых ученых, давших мне интервью, на вопрос, каково его мнение о некоторых коллегах, считающих, что они вот-вот продлят человеческую жизнь на 150, 500, 1000 лет и еще больше, ответил: «Что, интересно, они там курят?» На прощание он съязвил: «Отправьте мне открытку с земли обетованной!»

Я посмеялась, и это помогло мне вернуть веру в мой проект. Я с новыми силами взялась за работу. Мне довелось познакомиться с замечательными людьми, вовлеченными в интереснейшую научную дискуссию. Волей-неволей мне

пришлось расстаться с предубеждениями. Я, как, наверное, большинство людей, всегда принимала старение за данность и неизбежный жизненный факт, который нужно принять и терпеть, если уж не радоваться ему. Но только подумайте: для целого ряда проблем со здоровьем (потеря гибкости суставов и плотности костей, вялость, сердечная недостаточность, рак, инсульт, деменция, ухудшение зрения и слуха и т. д.) главный, а то и единственный фактор риска — пожилой возраст. Этот неоспоримый факт полностью оправдывает поиск ответов на вопрос, почему и как наши тела разрушаются и нельзя ли что-то с этим поделать, ведь старение населения Земли, наряду с изменением климата, в числе главных проблем человечества в XXI веке. Этот фактор сказывается абсолютно на всех аспектах жизни общества, от управления экономикой и обеспечения всех людей необходимыми им товарами и услугами до работы, политики, межпоколенческих отношений и семейной динамики.

Человечество постепенно одолело инфекционные и паразитические заболевания, от которых главным образом гибли в прежние времена, и ожидаемая продолжительность жизни в среднем по планете выросла с каких-то 48 лет в 1955 году до более чем 71 года сейчас (мы, конечно, помним об огромных различиях между странами и внутри стран). Впервые за всю историю человечества доля людей старше 65 лет вот-вот превысит долю тех, кому еще нет пяти, а к 2050 году ожидается, что их станет почти вдвое больше. Старейшие из стариков — самый быстрорастущий сегмент населения: с 2005 по 2030 год число тех, кому больше 85 лет, будет расти на 150% в год. Группа 65+ вырастет всего лишь на 104%, а доля всех, кто моложе, вообще поднимется только на 25%. К середине XXI века общее число людей, переваливших за столетний рубеж, будет в 10 раз выше, чем было в 2010-м.

Главный вопрос: какая жизнь ждет нас в таком почтенном возрасте? Как бы бодро и философски мы ни смотрели на вещи, приходится признать, что слишком для многих старость — это полоса препятствий. Сейчас в Великобритании девочка пяти лет может рассчитывать прожить до 80 с лишним. Но факты за то, что последние 19–20 лет этого срока она будет страдать от проблем со здоровьем. Для мальчика, которому сейчас пять, ожидаемая продолжительность жизнь составит чуть меньше 80 лет, из них здоровых — 63 года.

В провокационном эссе 2014 года американский онколог Эзекиль Эмануэль объясняет, почему предпочел бы умереть в 75 лет. После обзора результатов исследований он присоединяется к мнению геронтолога из Университета Южной Калифорнии Эйлин Кримминс: «За последние 50 лет медицина не столько замедлила старение, сколько растянула умирание».

Мое семидесятилетие не за горами, и я все еще с удовольствием плещусь в потоке жизненных радостей. Но скрип суставов, когда я встаю с постели по утрам или поднимаюсь из-за руля машины, напоминает, что дряхления не избежать. Я потягиваюсь, чтобы размять руки и ноги, и думаю, вот бы плеснуть масла в эти шестеренки! Если я не умру вдруг от какой-то напасти, то, скорее всего, повторю судьбу моей матери. Ей было уже за 90, а она по-прежнему сохраняла бодрость, гибкость, подвижность и интересовалась всем вокруг. Но потом, на девятом и десятом десятке, она у меня на глазах мало-помалу лишилась зрения, слуха, любимого спутника жизни, растеряла почти всех друзей, а в конце концов и ум. В ее последние годы я, бывало, сидела с ней просто так, за компанию, вместе с двумя моими сестрами, и ее некогда такой живой дух представлялся мне птичкой, запертой в разрушенном доме, мучительно бьющейся об

осыпающиеся стены, из которых нет выхода. «С меня хватит. Почему я никак не умру?» — горестно спрашивала она, когда ее сознание прояснялось. С годами этот вопрос преследует нас все чаще — предчувствие длительного угасания все труднее отгонять.

Но что, если существует какой-то общий механизм или целый ряд механизмов старческих болезней, в работу которых мы могли бы вмешаться и предотвратить или отсрочить этот упадок, чтобы оставаться здоровыми, активными, независимыми до самого конца? Вот что на самом деле обещает наука геронтология. Однако ее доводы не слышно за громкими заявлениями «иммортиалистов» и «трансгуманистов» (среди которых, надо сказать, есть и очень умные ученые), занятых поиском пределов долголетия или и вовсе победы над смертью. Пресса настолько падка до таких фантазий, что общественное обсуждение геронтологии (или, как эту область зовут по последней моде, геронауки*) обычно не заходит дальше перебора сенсаций. Подлинный прогресс в деле установления и управления причинами возрастных заболеваний упускают из виду, хотя кризис уже налицо: Национальная служба здравоохранения Великобритании (NHS) трещит по швам, и споры о том, кто и как должен платить за стариков, гремят всюду.

На конференции по вопросам старения, состоявшейся в Нью-Йорке в июне 2017 года, Ричард Фарагер, профессор биogerонтологии Брайтонского университета, поместил на экран весьма информативный слайд. «Это не проверка зрения», — пошутил он, указывая на график с пятью колонками. Они шли слева направо, как лесенка, — чем дальше, тем ниже. В самой высокой было написано: «175 млрд фунтов: бюджет Великобритании». В следующей: «106 млрд фун-

* Geroscience (англ). — Прим. ред.

тов: Национальная служба здравоохранения». В третьей: «42 млрд фунтов: расходы на людей старше 65 лет», а за ней шла колонка «10 млрд фунтов: ассигнования на науку». Последнюю колонку, больше похожую на точку, никто разглядеть не мог. «Это расходы на исследование биологии старения, — пояснил он. — 0,2 миллиарда. Хрен с маком». Иначе говоря, мы не тратим практически ничего на поиск общих причин тех самых болезней, которые обходятся государственной системе здравоохранения едва ли не в половину бюджета.

Но в этой книге я не стану заниматься политическими аспектами старения, а также буду держаться подальше от самых диких и шальных тем геронауки. Хороших книг на тему «Могли бы мы жить до 150, 500, 1000 лет и дольше... — и стоило бы?» уже написано достаточно. Здесь я займусь тем, что происходит в наших телах. Потому что я видела сжавшийся, дырчатый, как кружево, мозг старого человека под микроскопом; видела в огромном увеличении дряхлые клетки иммунной системы, растерявшие свои навигаторы и зигзагами носящиеся туда-сюда; видела на одной из выставок «Телесные миры» Гюнтера фон Хагенса изношенные кровяные сосуды, похожие на рваную тесемку. Вот как выглядит старость в глубине наших тел, и эти образы невозможно забыть. Но что за механизмы ведут к таким последствиям? По примеру фон Хагенса я собираюсь, так сказать, оголеть эту тайну и разобрать ее на жилы, мышцы, кости и органы, чтобы понять, почему и как наша кожа покрывается морщинами, волосы седеют, а раны зарастают гораздо медленнее, чем в детстве; почему в групповом велопробеге или походе мы откатываемся все дальше в задние ряды и почему в ключевой момент разговора слова вдруг ускользают от нас.

Учеными всегда будет двигать любопытство, страстная потребность объяснить вселенную вокруг и внутри, хотя

бы во имя знания как такового. Но многие геронтологи ощущают задачу более срочную. По словам Тома Кирквуда, работающего в этой области с начала 1970-х годов, старение — это «процесс фундаментальной важности, движущая сила одной из крупнейших общественных трансформаций на планете». Он и его коллеги убеждены, что их исследования — ключ к спасению общества от непосильных затрат на уход за теми, кто состарился, а каждого из нас — от долгих и унижительных мучений последних лет жизни.

«Я чувствую себя так, будто каждый день достаю людей из реки, — признается один врач, представитель Национальной службы здравоохранения Великобритании. — Я их спасаю, сколько могу, но все время тонут новые. Выбиваясь из сил. В конце концов хочется пройти вверх по реке и поймать ту сволочь, которая их туда бросает». Примерно такую задачу и ставит перед собой геронтология, и именно об этом моя книга. Правда, панорама здесь — шире не бывает, и материал каждой главы заслуживает отдельной книги. Я могу только крупными штрихами обрисовать часть наиболее увлекательных и важных тем в надежде привлечь читательский интерес к вполне реальной перспективе более здоровой старости. Уже сейчас в лабораториях по всему миру ученые умеют поворачивать время вспять, омолаживая отдельные стареющие ткани, и даже могут продлевать (иногда намного) жизнь целого ряда организмов. Биология ясно дает нам понять: мы можем сделать многое, чтобы отдалить и облегчить неизбежный приход старения.

ТАК ЧТО ЖЕ ТАКОЕ — СТАРЕНИЕ?

Жизнь никогда не останавливается. Наши тела постоянно меняются в ответ на сигналы изнутри и извне. «В результате этого непрерывного изменения, которое начинается с самого нашего зачатия, — говорит биолог Ричард Уолкер, — старение, зерно смерти, посеяно внутри каждого из нас в тот же день, когда нам дается жизнь». В книге «Понимание причин старения» (Why we Age: Insight into the Cause of Growing Old) Уолкер рассказывает, как выросл в Америке 1950–1960-х: восторженный хиппи в погоне за юношескими идеалами, свободой и радостью. Однако, в отличие от большинства сверстников, он испытывал глубокий страх, даже отвращение к пожилому возрасту. «Одно из величайших чудес юности, — пишет он, — в том, что вашему разуму кажется, будто возможностям нет предела. И вот однажды вечером за рулем моего кабриолета MG TF классической модели 1954 года, откинув верх, в самом расцвете молодости тела и духа, я принял решение: я найду лекарство от старости».

Но, как и тогда, сейчас перед нами стоит вопрос: в какой момент постоянные изменения в нашем теле перестают

быть конструктивными, приближающими ткани и органы к зрелому состоянию и оптимальному функционированию, а организмы в целом к гармонии со средой и становятся деструктивными? Иными словами, что такое старение?

«Старение — это универсальное, имманентное, прогрессирующее накопление вредных изменений», — говорит один геронтолог. «Старение — это постепенный выход из строя систем, поддерживающих здоровье в нашем теле», — заявляет другой. «Старение — это болезнь, или, если вам так больше нравится, патологический суперсиндром», — утверждает третий. Или: «По-моему, это естественный ущерб от времени — вот что такое старение на самом деле». Или: «Это умирание изнутри».

В отсутствие консенсуса или четкого общепринятого определения, в каком возрасте начинается старение, как оно случается и почему, ученые, изучающие его, словно стреляют в тумане по движущимся мишеням и пытаются установить правила игры, которая разворачивается у них перед глазами. Поэтому неудивительно, что исследования разрушительных последствий старения чаще всего сосредоточены на отдельных возрастных болезнях вроде рака, инфаркта миокарда или деменции, патологическая природа которых ни у кого не вызывает сомнений. Мало кто из врачей, а тем более широкой публики осознает, что проблемой может быть само старение, болезни же — только симптомы, эхо. И что, хотя старение — процесс естественный и настигает каждого, кто не умер ранней смертью, это еще не значит, что процесс этот здоровый... или неустрашимый.

Греческий философ и ученый Аристотель, живший в IV веке до н. э., считал старение следствием постепенного охлаждения внутренних органов, другими словами — затуханием некоего скрытого пламени. В Древнем Китае верили, что дело в расстройстве или потере жизненной энергии, ко-

торая хранится в почках и питает все телесные функции. Этой же идее следует и сегодняшняя традиционная китайская медицина с ее акупунктурой, особой диетой и травяными отварами для восстановления равновесия между инь и ян — пассивной и активной жизненными силами, — которое призвано поддержать здоровье и молодость. Самые разные популярные методы, такие как йога, медитация, массаж с ароматическими маслами и растительными эликсирами, уходят корнями в древние верования и обычаи Индии и других стран, направленные на предотвращение возрастных разрушений.

Первая современная теория старения была предложена в конце XIX века немецким биологом Августом Вейсманом, которого считают одним из основоположников теории эволюции. Вкратце: Вейсман предположил, что наш организм не в силах вечно выдерживать постоянный шквал нападений и ударов повседневной жизни и потому Природа решила, что выгоднее заменять изношенные тела новыми, неповрежденными. По концепции Вейсмана, наследование признаков — дело «бессмертных» половых клеток (сперматозоидов и яйцеклеток), а обычные клетки тела, известные как соматические клетки, принимают на себя все жизненные удары и имеют закономерно ограниченный срок службы. Как только организм достиг половой зрелости и произвел потомство, начинается процесс распада.

Поначалу Вейсман считал, что старение и смерть запрограммированы: смерть — это механизм естественного отбора, появившийся в ходе эволюции для избавления от поврежденных особей, уже исполнивших свое главное предназначение — передачу дара жизни. Таким образом предотвращается конкуренция с будущими поколениями за пространство и ресурсы. «Изношенные особи не только бесполезны для вида, — писал он в 1889 году, — но даже

вредны, потому что занимают место здоровых». Но, хотя теория намеренной, запрограммированной смерти всегда будет связана с его именем, в собственные преклонные годы Вейсман начал в ней сомневаться. Он изменил свои взгляды и стал утверждать, что старые особи — не утомительная обуза, но, скорее, имеют нейтральное значение для вида и что старение и смерть не обязательно должны быть запрограммированными, а могут быть результатом постепенного изнашивания тел, просто плавно сбавляющих темп.

Эволюционные идеи доминировали в этой области в ее ранние дни и сегодня продолжают задавать рамки многого происходящего в геронтологии. В 1952 году англичанин Питер Медавар (в 1960-м он получит Нобелевскую премию за работы об иммунной системе и отторжении трансплантатов) опубликовал свои идеи о том, почему наши тела ветшают с годами. По его словам, эволюция — результат случайных мутаций ДНК сперматозоидов и яйцеклеток. За сотни и тысячи лет те мутации, что повышают нашу способность к воспроизводству, удерживались, а мутации, делающие нас слабее, увеличивающие наши шансы умереть прежде достижения зрелости (или слишком рано по ее достижении, чтобы успеть произвести и вырастить много потомков), постепенно выбраковываются. Однако гены экспрессируются в разное время жизни, и Медавар предположил, что возможно появление мутаций, вред от которых даст о себе знать поздно, в том числе и по окончании детородного возраста. Чем позднее в жизни особи проявится мутация, тем меньше шансов у естественного отбора ее забраковать. Поэтому Медавар прозвал пострепродуктивный отрезок жизни «генетической помойкой». По его мнению, именно поздние вредные мутации, скапливающиеся в этой «помойке», и вызывают старение. Яркие примеры работы таких «мусорных» генов — болезнь Гентингтона и наследственная форма бо-

лезни Альцгеймера. Обе болезни вызывают фатальное разрушение тканей мозга, обычно развивающееся в старости.

Всего через пять лет после выхода статьи Медавара, в 1957 году, американский эволюционный биолог Джордж Уильямс предложил более тщательно разработанную версию этой теории. Один ген может давать разные проявления в организме, в зависимости от места и времени экспрессии, — это называется *плейотропией*. Такая многофункциональность генов помогает объяснить, каким образом сложные организмы вроде нас могут быть созданы всего из 20 000 генов — не намного больше, чем у микроскопического червя *Caenorhabditis elegans*, который широко известен в качестве модельного объекта в биологических лабораториях. Уильямс предположил, что генетическая мутация с полезными эффектами в ранний период жизни может иметь вредные последствия позднее. Он назвал это «антагонистической плейотропией» (увы, без этого не слишком изящного биологического жаргонизма нам здесь не обойтись, так как он то и дело встречается в геронтологических исследованиях). Как и в теории «накопления мутаций» Медавара, вредные эффекты мутации оказываются скрыты от естественного отбора, потому что они не ставят под угрозу продолжение рода. Или как выразился сам Уильямс: «Естественный отбор часто выбирает силу молодых за счет силы пожилых, отсюда постепенный упадок сил (старение) во взрослой жизни». Неудивительно, что его теорию остроумно прозвали «теорией отсроченного платежа».

Уильямс представил два наглядных примера своей идеи. Первый касается циркуляции кальция в вашей крови. Вам нужно его свободное обращение, когда вы молоды, чтобы строить и модифицировать скелет и быстро латать сломанные кости. Это было очень важно для выживания наших предков охотников-собирателей. Однако, если вы доживаете

лет до 65–70 (что в древние времена мало кому доводилось), весь этот кальций в крови начинает оседать на стенках сосудов, и вы получаете артериосклероз — затверждение стенок артерий, классическую болезнь преклонного возраста. Но для сил естественного отбора это уже не важно: к этому моменту у вас уже есть дети, ваша лепта в продолжение рода внесена.

Второй излюбленный пример Уильямса — тестостерон, половой гормон, отвечающий за рост простаты. Простата, или предстательная железа, качает жидкость для защиты и питания сперматозоидов. Генетические вариации, поощряющие обильное производство тестостерона, могут также вызывать чрезмерный рост простаты, что у молодых мужчин может повышать сексуальный аппетит и шансы оставить потомство — счастливый билет в лотерею естественного отбора. Но зачастую тем, кто постарше, простата доставляет беспокойство: обычно — проблемы с мочеиспусканием, потому что железа давит на мочевой пузырь и мочеиспускательный канал, и рак простаты, когда накапливаются ошибки в постоянно делящихся клетках.

Перемотаем на 20 лет вперед. Том Кирквуд, математик, участвовавший в медицинских исследованиях заболеваний крови, задумывался над одной из загадок деления клеток в лабораторных условиях: а именно, что после определенного периода времени клетки неминуемо стареют и умирают. Его любопытство подстегнула случайная встреча по работе с молекулярным биологом Робинот Холлидеем. Тот попросил его помочь построить модель накопления ошибок в копировании ДНК между одним поколением клеток и последующим. Может быть, именно здесь кроется разгадка нашего старения? Проблемы старения были далеко за пределами его исследований крови, и все же Кирквуд был живо заинтересован. Почитав на досуге литературу по этой теме,

он познакомился с идеями Августа Вейсмана — и развил теорию старения, основанную на вейсмановском различии между бессмертными половыми клетками и обреченными на гибель соматическими клетками тела. Он опубликовал свою теорию одноразовой сомы в 1977 году в журнале *Nature*.

Если вкратце: для организма, живущего в естественной среде со всеми ее опасностями, забота номер один — так сказать, биологический императив — прожить достаточно долго, чтобы успеть оставить потомство и взрастить его до самостоятельности. Поддержание постоянно делящихся клеток в порядке, чтобы процесс шел без ошибок, энергозатратно, и в среде с ограниченным количеством ресурсов имеет смысл заботиться прежде всего о половых клетках, через которые продолжается жизнь, чем о поддержании сомы (то есть тела), от которой требуется продержаться лишь до успешного запуска следующего поколения. Одним словом, делать все клетки бессмертными — очень дорого для организма с биологической точки зрения, да и зачем возиться с целыми организмами, когда они, скорее всего, рано или поздно станут жертвой несчастного случая, болезни или хищника — там, в совершенно безразличном мире? Естественный отбор интересуется только выживание видов, не особи. Так что, согласно Кирквуду, только наши половые клетки — сосуды жизни — бессмертны, в то время как наши тела — расходный материал. Они постепенно стареют — по той простой причине, что никто не вкладывался в их техобслуживание.

Я познакомилась с Томом Кирквудом в 1990-е годы, когда делала документальную передачу о старении для радио Би-би-си. И вот теперь, ясным февральским утром 2017 года, я отправилась на поезде из Эдинбурга, где живу, в Ньюкасл,

где живет и работает он, чтобы узнать больше о теории одноразовой сомы — как он до нее додумался и прошла ли она проверку временем.

Кирквуд — человек тихий, приковывающий внимание немигающим взглядом из-за очков в проволочной оправе и своей медленной, рассудительной речью. Он родился в ЮАР — там его дед за гроши копал золото в рудниках к востоку от Йоханнесбурга. Отец Кирквуда бросил школу в 14 лет и, как говорится, сделал себя сам. Его родители встретились во время Второй мировой войны: его мать, выросшая в Родезии, была медсестрой-волонтером в военном госпитале в Найроби, куда его отца, заболевшего малярией, отправили с египетского фронта. Выздоровев, много повидавший на войне Кирквуд-старший стал бороться с расизмом дома, в Южной Африке, и присоединился к движению сопротивления националистам, что пришли к власти в 1947 году, а через год объявили режим расовой сегрегации, известный как апартеид. В 1955-м он перевез семью в Англию, где был назначен почетным профессором по вопросу межрасовых отношений в Оксфордском университете.

«В 50-е Оксфорд был приятным местечком, — вспоминает Кирквуд. — Университет предоставил нам жилье — огромный старый дом священника, еще Викторианской эпохи. В семье было шестеро детей, и наши двери всегда были открыты. Нас посещали друзья и коллеги [отца] со всего света, но специализировался он на Африке, так что оттуда у нас была просто тьма гостей — люди, которые позже возглавили новые независимые страны, бывшие колонии Содружества. Так что это был гостеприимный дом, всегда открытый и полный обсуждений и идей».

Кирквуд получил диплом математика в Кембридже, но всегда увлекался биологией. Этот интерес был дальним отголоском детства на диких, открытых просторах Южной Аф-

рики. Неудивительно, что его привлекла тема старения — ведь математический и биологический подходы дополняют друг друга в разгадке его глубоких тайн. «Я могу очень ясно вспомнить, как вдруг понял значение работы, которой занимался последнюю пару лет [с Робинот Холлидеом], — говорит он, улыбаясь воспоминанию. — Это было в феврале 1977 года, холодным зимним вечером. Я лежал в ванне и размышлял об этом, когда меня вдруг осенило: *ну конечно же* — работа показала, что накопления ошибок можно избежать, потратив достаточно энергии на их подавление».

Еще раньше Кирквуд размышлял над идеями Августа Вейсмана о разнице между половыми и соматическими клетками. И тем февральским вечером в ванне ему вдруг открылась связь между этими двумя догадками. «Имеет смысл вкладываться [в хорошую систему подавления ошибок] на уровне зародышевой линии. В самом деле, ее просто *необходимо* было бы внедрить в первичных половых клетках... Если бы в ходе эволюции у нас не появилась такая система, нас бы сейчас здесь не было, — пояснил он. — Но для остальных клеток тела затраты, может быть, чересчур велики. Подавляющее большинство животных в природе гибнут молодыми. Мало кто из них доживает до возраста, когда старение само по себе становится проблемой, так что природа ограничивается тем, что поддерживает тело в приличном состоянии [до производства потомства]».

Так родилась концепция одноразовой сомы. Взволнованный Кирквуд вылез из ванны и нацарапал свою мысль на бумажке, чтобы не забыть в командировке в Швецию, куда отправлялся на следующий день. По возвращении он развил эту мысль, а потом оформил как статью для научного журнала, предлагая новую теорию. «Я в науке был совсем новичок и без положенной ученому подготовки, — объяснял Кирквуд. — Так что я решил сперва показать ее кое-кому,

кто не постеснялся бы сказать, что я полный дурак или что это всем давно известно!» Он поделился ею с Робинсом Холлидеем, Лесли Орджелом — британским химиком, известным своими теориями происхождения жизни, и Джоном Мэйнардом Смитом, которого Кирквуд уже немного знал и почитал как «величайшего биолога-эволюциониста своего времени».

«Им всем моя догадка понравилась, поэтому статья появилась в печати в 1977 году и вызвала довольно интересную реакцию, — продолжал Кирквуд. — Через пару лет я был на первой моей международной конференции по вопросам старения в Штатах. Один американский геронтолог там слегка набрался в баре, подошел ко мне, ткнул меня пальцем в грудь и сказал: “Том, та твоя статья в Nature — мы со студентами разбирали ее в нашем журнальном клубе пару месяцев назад. Давненько мы так не смеялись!” Так что, можно сказать, идея принялась не вдруг...»

Теория Кирквуда наводит на тривиальный вопрос: если старение и смерть — результат стратегии намеренного изнашивания, то есть нежелания природы вкладывать в поддержку клеток тела больше, чем нужно для более-менее удачного производства следующего поколения, то не тратятся ли долгоживущие виды на содержание своих тел серьезнее? В 1977 году такие вещи нельзя было проверить. Но технологии развивались стремительно, и сегодня ученые могут наблюдать, что творится в отдельно взятых клетках в реальном времени. Один из аспирантов Кирквуда по имени Панкадж Капани (которого мы еще встретим в этой книге) в 1999 году решил испытать теорию одноразовой сомы для своей диссертации. Взяв образцы кожи восьми видов млекопитающих с самой разной продолжительностью жизни, он вырастил их клетки в чашке Петри и обрушил на них самые разные напасти. Ожидалось, что клетки видов-долгожите-

лей будут успешнее противостоять этим бедам, чем клетки более короткоживущих организмов. Что Капаи и увидел.

«Теория была подтверждена наилучшим образом, — рассказывает Кирквуд с улыбкой. — Работа Капаи стала стандартом для целого ряда дальнейших исследований, которые со временем проверили эту теорию различными способами. Они раз за разом подтверждали существование фундаментального свойства — приобретение долголетия осуществляется за счет затрат на более качественные механизмы поддержания и починки».

В 2004 году группа исследователей эмбриональных стволовых клеток сделала очень интересное открытие, ставшее дополнительным доводом в пользу теории одноразовой сомы. Эмбриональные стволовые клетки можно запрограммировать на превращение в любой тип специализированных клеток, необходимый телу. Ученые обнаружили, что эти ранние родоначальники всех прочих клеток бессмертны подобно половым клеткам. Они тоже могут делиться неограниченное число раз. Но Кирквуд и сторонники теории одноразовой сомы больше всего вдохновились данными, что за считанные дни после запуска программы превращения в специализированную клетку (процесс известен как дифференциация) весь набор обслуживающих ее механизмов разрушается. Эти механизмы включают инструменты починки ДНК и антиоксидантную защиту, предохраняющую наши клетки от вредных побочных продуктов обмена веществ (сжигающего сахара для получения энергии). «Для меня это был чрезвычайно радостный момент, — говорит Кирквуд, — потому что в той первой статье о теории одноразовой сомы я предсказал, что энергосберегающая стратегия, ограничивающая вложения в механизм исправления ошибок, [должна включиться] где-то в начале дифференциации соматических клеток из зародышевой линии». Минуту он по-

молчал, вспоминая прошлое, и затем хихикнул: «Вы знаете, в науке очень редки случаи, когда ты можешь сказать: “Я же говорил!”»

Теория Кирквуда предлагает ответ и на другой интригующий вопрос: раз все животные образованы из одних и тех же клеток, из одинаковых кирпичиков, почему так велик разброс в продолжительности жизни среди видов? Согласно теории одноразовой сомы, размер вложений в поддержание тела любого существа, а значит, и в продолжительность его жизни зависит от среды обитания. Когда выживание дается туго, естественный отбор будет предпочитать варианты генов, форсирующие взросление и размножение, вариантам, замедляющим эти жизненно важные события. Так, мыши, которые очень уязвимы для хищников, в природе обычно живут лишь считанные месяцы, в то время как такие же крохотные нетопыри — летучие мыши, которые могут уклониться от хищников, выписывая в воздухе фигуры высшего пилотажа, — живут до 16 лет.

Хотя в этой дискуссионной области науки у теории Кирквуда по-прежнему есть свои оппоненты, его теория одноразовой сомы (с доработками и поправками, появившимися за прошедшие годы) дает убедительное объяснение, почему происходит старение, а также стала основой многих идей о его механизмах. В 2013 году ряд ученых, специализирующихся на самых разных аспектах геронтологии, договорились для ясности и в помощь всем исследователям составить список «критериев старости», то есть свойств пожилых тел, «являющих общие признаки старения организмов, прежде всего млекопитающих». Они последовали примеру двух онкологов, которые в 2000 году, устав от разброда, создали перечень из шести определяющих «признаков рака» (в 2011 году их стало 10), что дало важный импульс для развития их дисциплины.

Что касается признаков старости, то геронтологи во главе с Карлосом Лопесом-Отином из Университета Овьедо в Испании поставили три условия: признак должен проявляться при нормальном старении; усиленный в экспериментальных условиях, он должен ускорять нормальное старение; нейтрализованный экспериментально, должен, наоборот, замедлять нормальное старение и увеличивать продолжительность жизни.

Оказалось, что этим условиям соответствуют девять признаков:

1. **Нестабильность генома.** Причина — накопление генетических повреждений на протяжении всей жизни; вредные факторы могут быть самые разные, внутриклеточные и внеклеточные, например ошибки копирования ДНК при делении, действие токсичных отходов при производстве энергии в клетках или физические, химические и биологические воздействия извне.
2. **Изнашивание теломер.** Постепенное укорачивание теломер — защитных колпачков на концах хромосом, которые часто сравнивают с пластмассовыми наконечниками шнурков. Каждый раз при делении клетки и копировании хромосом теломеры теряют немного материала на концах и укорачиваются. Когда они становятся слишком короткими для стабильности хромосомы, клетка прекращает деление и ее природа и функции меняются.
3. **Эпигенетические изменения.** В каждой клетке содержится полный комплект генов нашей ДНК, но отдельные гены активируются только тогда и там, где для них есть работа. В остальное время они просто спокойно сидят в ДНК. Работа генов управляется

сложными химическими соединениями и белками, которые могут прикрепляться к ДНК и включать-выключать гены, а также регулировать их работу. Все вместе эти соединения и белки образуют эпигеном, который в течение жизни накапливает изъяны. Эти изъяны, в свою очередь, влияют на работу генов.

4. **Потеря протеостаза.** Клетки содержат огромное количество белков, являющихся продуктами активации генов и исполняющих почти все биологические функции в наших организмах. Протеостаз — процесс, которым клетка упорядочивает эту потенциально неуправляемую массу отдельных белков, каждый из которых в противном случае следовал бы собственным интересам.
5. **Разбалансировка распознавания питательных веществ.** В ходе эволюции клетки выработали изощренные механизмы для того, чтобы сделать максимальное количество питательных веществ доступными для получения энергии и в качестве материала для роста. Эти механизмы полагаются на датчики, постоянно подающие сигналы о текущем пищевом балансе организма.
6. **Митохондриальная дисфункция.** Митохондрии — «батарейки» клеток. Эти органеллы присутствуют в больших количествах во всех клетках млекопитающих, кроме зрелых красных кровяных телец. Они заняты в основном поглощением питательных веществ (сахаров и жиров) из клеток и расщеплением их для получения энергии.
7. **Клеточное старение.** После определенного числа делений клетки теряют эту способность, что измеряется сокращением теломер на концах их хромосом, и погружаются в стадию постоянного покоя, извест-

ную как старение (сенесценция). Кроме укорочения теломера, другие факторы, в частности необратимые повреждения ДНК или эпигенетические изменения, тоже способны приводить клетки к биологическому старению.

8. **Истощение запаса стволовых клеток.** Взрослые стволовые клетки — это недифференцированные клетки, хранящиеся в запасе для починки и поддержания функций тела. Они припрятаны в большинстве тканей и органов и могут быть запрограммированы на замену погибших или поврежденных клеток окружающей ткани. С годами эти резервы снижаются.
9. **Изменение коммуникации клеток тела.** Это главным образом результат хронического слабовыраженного воспаления тканей.

Перечисленные здесь признаки описывают распространенные универсальные свойства старения, и они снабжают исследователей четкими ориентирами, когда те, закатав рукава, приступают к исследованию. Но что все ученые, следующие по любому из этих путей, разделяют со своими коллегами, так это желание узнать, с чего начинается старение в целом и где искать «главный рубильник», которым природа запускает этот процесс.

Блестящий английский химик Лесли Орджел как-то заметил о поисках истоков жизни, чем сам занимался всю свою жизнь, что это «территория интеллектуального хаоса». Примерно то же можно сказать о старении. Но союз пламенных, а порой и гениальных умов и быстро развивающихся технологий приоткрывает нам кое-какие удивительные тайны процессов, происходящих глубоко внутри наших тел, и начинает приближать нас к пониманию великой загадки старения и смерти.

2

ЖИЗНЬ НА ИЗНОС?

Идея, что наши тела изнашиваются и сдаются перед силами энтропии, как и всё остальное вокруг — наши машины, дома, мебель, одежда, электроника, равно как и наши собаки, кошки, канарейки, цветы и деревья в садах, — кажется естественной и очевидной большинству из нас, тем, кто не учился специально исследовать такие вещи. Это представление в том или ином виде было господствующим в геронтологии со времен Августа Вейсмана и его теории старения 1880-х годов. Но как именно это происходит?

В 1954 году американский биохимик Дэнхем Харман задался этим вопросом. Его ответом стала теория свободных радикалов (известная также как теория окислительного повреждения, она же — теория оксидативного стресса). По этой теории, свободные радикалы — побочные продукты химических процессов внутри тел, в том числе обмена веществ, который отвечает за превращение пищи в энергию с участием кислорода, — ядовиты и буквально разрушают клетки. У нас есть крепкая защита от свободных радикалов. Большую их часть деактивируют или подбирают мусорщики-макрофаги, а поврежденные клетки умирают и уничто-

жаются. Но по мере снижения эффективности выработки энергии и нарушений системы вывода отходов свободные радикалы умножаются в числе и наносят все больший вред.

Харман родился в Сан-Франциско в 1916 году, выучился на химика и несколько лет проработал в лаборатории нефтяного концерна Shell. Однако он питал глубокий интерес к науке о жизни и в 33 года вернулся в университет изучать медицину. Особенно ему хотелось знать, почему все умирает. Подсказку дали последствия атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в августе 1945 года. Когда сбрасывали бомбы, почти ничего не было известно о действии смертельных доз радиации на человеческий организм. Так что по окончании Второй мировой войны Америка и Япония подписали соглашение об изучении эффектов облучения на переживших бомбардировку, в которой и через несколько месяцев после которой погибло порядка 130–230 тысяч японских граждан. США особенно интересовались, как защитить военных и штатских от последствий возможных будущих столкновений с применением атомного оружия.

Ученые выяснили, что организм лабораторных мышей после высоких доз радиации захлестнул поток свободных радикалов, прямо-таки затопивший нормальные механизмы защиты; отсюда и токсичные последствия облучения. Любопытным им показалось, что эти ядовитые частицы заодно и мигом состарили мышей. По работе в нефтяной отрасли Харману было известно, как влияют свободные радикалы на неорганические материалы. Занявшись их воздействием на живые существа, он пришел к выводу, что свободные радикалы, появляющиеся вследствие наших собственных нормальных биологических процессов, и вызывают старение. Идея была революционная: до того считалось, что свободные радикалы слишком токсичны, чтобы естественным образом встречаться внутри живых организмов.

Так что же они такое? Свободные радикалы — это атомы, которые потеряли сколько-то электронов в результате химических реакций, поддерживающих жизнь клеток. Из-за этого они стали крайне нестабильными. Атомы-хулиганы носятся по клеткам, пока не восстановят свое электромагнитное равновесие, вырвав электроны еще где-нибудь, что нередко вызывает цепную реакцию. Как выразился российский генетик Михаил Щепинов в интервью журналу *New Scientist*, свободные радикалы «горят как порох, пока не повредят сотни тысяч [атомов]». Они рушат мембраны и содержимое клеток. А из-за неправильного электрического заряда они как магнитом притягиваются к ДНК, липнут к ленте генетического материала и вызывают случайные мутации.

Это их влияние на ДНК — палка о двух концах. Свободные радикалы мешают работе генов и могут вызывать рак и прочие болезни. Но они также являются важнейшими агентами эволюции, потому что к изменениям окружающей среды мы приспосабливаемся с помощью естественного отбора среди мутаций. Свободные радикалы способствуют общению клеток, в определенных обстоятельствах защищают клетки от стресса и даже могут играть роль в борьбе с бактериями и вирусами. И все же в общем и целом вреда от них больше, чем пользы, и наши тела развили надежные механизмы защиты. Клетки-макрофаги иммунной системы сгребают почти все свободные радикалы. Причина старения, по Харману, — накопление ущерба от тех, кто все-таки ускользнул.

Свою гипотезу он подкрепил наглядным примером: он увеличивал продолжительность жизни лабораторных мышей на 30 %, вводя им противорадиационные препараты. Ему удавалось продлить им жизнь и с помощью антиоксидантов, хотя и не настолько. Сравнительно невысокая эф-

фективность антиоксидантов долгое время смущала Хармана. В итоге он заключил, что большая часть свободных радикалов образуется внутри митохондрий, «батареек» клетки, где сжигаются калории, чтобы получить из них энергию, и куда нет дороги введенным извне веществам. В 70-е годы Харман изменил свою теорию, предположив, что митохондрии могут быть тикающими часами клетки и что срок нашей жизни может зависеть от нагрузки на наши «батарейки» и степень их износа.

Его идеи медленно завоевывали сторонников, а Хармана раздражал фатализм, притуплявший интерес как ученых, так и широких масс к старению как к заслуживающему внимания биологическому феномену. В 1970 году он основал Американскую ассоциацию изучения старения (American Aging Association, AGE), чтобы подстегнуть серьезные исследования в этой области, а в 1985-м стал одним из учредителей Международной ассоциации биомедицинской геронтологии (International Association of Biomedical Gerontology, IABG). Мало-помалу научное сообщество поверило в перспективы изучения старения, очередные доводы в пользу хармановских идей поступали с внедрением все более сложных биотехнологий, теория повреждения свободными радикалами вышла на первый план и начала оказывать большое влияние на работу ученых (в том числе и в XXI веке).

Харман проникся тем, что узнал в лаборатории о здоровом старении: он никогда не курил, умеренно употреблял алкоголь, следил за весом и поддерживал физическую активность — пробегал 3,2 километра каждый день до 82 лет и перешел на ходьбу лишь после травмы спины. Он умер в 2014 году в возрасте 98 лет и успел увидеть свержение с пьедестала своей теории свободных радикалов.

«20 лет назад, когда я только пришел в эту область науки, впечатление было такое, что теория окислительного

повреждения — давно решенный вопрос, — рассказывает генетик Дэвид Джемс, которого я посетила в его кабинете в Университетском колледже Лондона, где он — профессор биогеронтологии. — Всем как будто казалось, что, раз про нее уже опубликовано столько статей, значит, мы все согласны, что так оно и есть. Но я подозреваю, что это сказки».

Джемс широко известен как посягатель на научные устои, равно как и обладатель яркой биографии (друзья рассказывают про бывшего панка, который работал на исландском рыбоперерабатывающем заводе, водился с сандинистами в Никарагуа, рыл могилы в Гватемале и бродяжничал где-то в СССР в 80-е). Он считает, что теория окислительного повреждения так упорно держалась потому, что в нее легко верится, она кажется интуитивно понятной, — примерно как столь долго господствовавшая идея, будто Солнце вращается вокруг Земли, ведь в противном случае нас вместе со всем содержимым Земли мотало бы в космосе вверх тормашками. «Только к XV веку разобрались, — поясняет Джемс. — Но так устроена наука. Начинаешь с очевидного и интуитивно понятного и, только поставив эксперименты, обнаруживаешь, что все эти очевидности, вообще говоря, неверны».

Джемс не отрицает теорию свободных радикалов на чисто, но утверждает, что с начала 2000-х лаборатории по всему миру, включая его собственную, «испытывали на прочность» эту теорию и ее предсказания и результаты не оправдали надежд. В поисках истины ученым пришлось пробиваться сквозь настоящую кутерьму данных, полученных на дрожжах, микроскопических червях, плодовых мушках и мышах (традиционных модельных объектах биологических исследований), у которых антиоксидантная защита была устранена или усилена с помощью медикаментов или генетических модификаций. «Главное, что, если вы варьи-

руете степени окислительного повреждения, вы должны видеть, как это отражается на старении и продолжительности жизни, — говорит Джемс. — И многие исследования не подтверждают такую теорию. В том числе исследования на людях... эксперименты с людьми, принимающими антиоксидантные добавки, и наблюдение уровня смертности, и разницы нет никакой. В некоторых случаях прием антиоксидантов даже слегка *повышал* смертность».

Многие данные, о которых идет речь, погребены в малоизвестных журналах, которые читают и понимают только узкие специалисты. Но одно исследование вызвало фурор в СМИ: в нем антиоксидант давали лабораторным червям, якобы с потрясающим эффектом. Написал об этом престижный журнал Science, а опыты проводили Гордон Литгоу и Саймон Мелов, в то время работавшие в Манчестере. С тех пор они успели перебраться в Калифорнию. Когда я навестила Литгоу в Институте Бака по изучению старения (современная постройка, сплошь воздух и свет, на лесистом холме неподалеку от Сан-Франциско), он стянул с полки толстую папку газетных вырезок и поведал мне о препарате, который удивительным образом продлял жизнь его червям.

«Приезжали с Би-би-си снять документальный фильм, приезжали с 4-го канала снять репортаж... Так продолжалось три или четыре года, СМИ постоянно интересовались, как там те ученые, которые нашли лекарство, продляющее жизнь, — рассказывает он. — Это был антиоксидант, он превращал свободные радикалы во что-то нейтральное. Мы считали, что происходил процесс детоксикации — эти черви были очень устойчивы к окислительному стрессу». Литгоу с коллегами мог опрыскать червей паракватом — это гербицид, чрезвычайно ядовитый окислитель, самое распространенное средство самоубийств среди обнищавших азиатских крестьян, — а червям хоть бы хны. Неудивительно, что

пресса и телевидение были под впечатлением: казалось, что ученые подобрали один из ключей к победе над старением, может, даже самый главный ключ, и замок открывался на удивление просто.

Коллеги-ученые тоже были заинтригованы, вспоминает Литгоу. «Мой друг Дэвид Джемс из Университетского колледжа Лондона спросил: “Можно нам попробовать ваши соединения? Хотим проверить одну гипотезу”. И мы такие: “Само собой! Вперед!” Через несколько месяцев он мне звонит и говорит: “Я не могу заставить их работать! У нас они не продлевают жизнь”». Литгоу был встревожен и расстроен. Несмотря на все героические усилия и мучительные переговоры лабораторий за последующую пару лет о том, как каждая группа проводит свои опыты, Джемс и прочие, кто также пробовал проверить антиоксидант Литгоу и Мелова, не смогли добиться увеличения срока жизни червей. Джемс даже решился размолоть червей в порошок, чтобы убедиться в том, что их организм вобрал лекарство, и измерить антиоксидантную активность экстракта, и она действительно оказалась выше нормы. Но на продолжительность жизни червей это не влияло, и в конце концов он обнаружил свои наблюдения.

Эти противоречия в результатах заставили ученых недоуменно почесать в затылке, но в конечном счете причина, как говорит Литгоу, в том, что «старение — хитрая штука. Старение — очень запутанная биология». С живыми существами всегда так: между причиной и следствием редко когда можно провести прямую линию, потому что обычно есть дублирующие системы или организм стремится компенсировать отказ одних механизмов другими. Теперь лаборатория Литгоу входит в проект по стандартизации исследований с червями. Испытания новых многообещающих веществ проводятся на трех далеко разнесенных площадках,

чтобы перед публикацией добиться максимально надежных результатов.

«Полтора года ушло у нас на то, чтобы стандартизировать протоколы, — сообщил мне Литгоу. — Мы устраивали томительные видеоконференции, рассказывали друг другу, как мы подцепляем червей и кладем их на чашку... Мы с самого начала решили обращать внимание на все мелочи. Решили, что надо всем купить инкубаторы одной и той же конструкции и модели, агар-агар для чашек взять общий, оптом, потом вырастить огромную партию червей и разделить между лабораториями. Мы стандартизировали все, что только в человеческих силах».

Пытаясь взять под контроль как можно больше переменных, Литгоу с коллегами недавно открыли особенность биологии червей, до которой сами никогда бы не додумались и которая, вполне вероятно, объясняет, почему Джемс и другие не смогли воспроизвести успех манчестерской группы с препаратом долголетия. Оказалось, что некоторые линии червей в одном случае жили долго, а в другом гораздо меньше, несмотря на одинаковые унаследованные гены и идентичные условия развития. Через какое-то время часть червей возвращалась в состояние долгожителей. Сбитые с толку ученые задавались вопросом, в чем причина таких странностей: может, фаза луны или время дня, когда велось наблюдение? Или дело в лаборантах, которые ухаживали за червяками? Но нет, все три лаборатории наблюдали один и тот же феномен — переключение длины жизни между короткой и длинной; любопытно, что средний срок не отмечался никогда. «Что-то во всех трех лабораториях такое происходит, что-то меняется. Может, это метаболизм червей. Мы понятия не имеем, — признается Литгоу. — Это просто темная материя какая-то! Мы знаем, что она есть, потому что влияет на остальную материю, но...»

Вообще говоря, неожиданные результаты опытов не воспроизводятся куда чаще, чем можно подумать по сообщениям СМИ о всяких «прорывах» (журналистам обычно неохота следить за сюжетом, когда начинаются сложности или появляются сомнения). Случай же с червями поучителен еще и в другом: неудача не обязательно происходит из-за тяп-ляп проведенных экспериментов или ошибок той или другой команды ученых. Просто наше понимание фундаментальных процессов все еще весьма ограничено. Стоит помнить и о том, что поиск универсальных законов в биологии часто натывается на подводные камни и миражи.

Теории окислительного повреждения/свободных радикалов был нанесен еще один серьезный удар в 2009 году. Исследователи из Оклахомского медицинского центра Арлан Ричардсон и Холли ван Реммен поменяли гены лабораторным мышам, чтобы их организм вырабатывал избыток антиоксидантов. Антиоксиданты отлично работали, «защищая» свободные радикалы, только вот мыши жить дольше не стали. Ученые провели и обратный опыт: взяли мышей, из ДНК которых были исключены гены, отвечающие за выработку двух главных антиоксидантов, и стали наблюдать. Как и ожидалось, клетки мышей сильно пострадали от свободных радикалов, но прожили мыши столько же, сколько и раньше, — по крайней мере те, кто избежал развития рака (как результата воздействия свободных радикалов).

После этого Арлан Ричардсон начал появляться на съездах геронтологов и во всеуслышание хоронить гипотезу окислительного стресса, вспоминает Литгоу. «Он старался их спровоцировать, но все как-то просто пожали плечами: “Значит, не в этом дело. Ну хорошо, мы можем изучать другие вещи”». Сообщество геронтологов еще долго цеплялось за основополагающую теорию причин старения, хотя возражений набиралось все больше и больше. И вдруг консен-

сус «лопнул как пузырь», говорит Дэвид Джемс. «Странное дело... 15 лет назад на конференциях о старении вы бы только и слышали, что доклады, как все объясняется окислительным повреждением. А сейчас вы приезжаете на съезд, и там почти что ни слова об этом».

Конечно, фактор износа не был совсем сброшен со счетов. Он был и остается одним из ключевых признаков старения. И Гордон Литгоу по-прежнему хочет узнать, как ему удалось так сильно продлить жизнь червей, сделав их устойчивыми к окислительному стрессу. Впоследствии он повторял этот эксперимент много раз под гораздо более строгим контролем, и всегда с положительным результатом. Но что является причиной, а что следствием старения? И насколько велика все же роль свободных радикалов? Мало кто из ученых сейчас придерживается мнения, что побочные продукты клеточных процессов, которые поддерживают в нас жизнь, и приближают нас неуклонно к могиле.

Обзорная статья 2009 года, написанная Джемсом вместе с его коллегой Ричардом Дунаном, вызывает в воображении образ грифов, хищно кружащихся над трупом теории окислительного повреждения. По мнению авторов, упадок этой теории «открывает для нас удивительный путь в неизведанное и отмечает новое начало для биogerонтологии. Пора начинать думать о старении по-новому».

«Кризис теории окислительного повреждения для меня был важным моментом, — вспоминал Дэвид Джемс позднее. — Я как будто освободился от необходимости мыслить исключительно в понятиях техобслуживания и ремонта». Так где же Джемс и другие теперь ищут ответы на вопрос, что заставляет нас стареть?

3

ТЕЛОМЕРЫ — СЧЕТЧИКИ ЖИЗНИ КЛЕТОК

Нет лучше примера того, как устоявшиеся взгляды владеют умами и мешают увидеть другие возможности (во всяком случае, в области геронтологии), чем история Леонарда Хейфлика и его открытия ограниченности срока жизни наших клеток.

Хейфлик изучал микробиологию в Пенсильванском университете. На пороге тридцатилетия он обосновался в Институте Уистара в Филадельфии, где его работой было выращивать клеточные культуры. Этим навыком Хейфлик овладел под началом виднейшего практикующего специалиста в стране Чарльза Померата. Институт Уистара на тот момент занимался главным образом изучением вирусов, прежде всего для создания вакцин от полиомиелита и других опасных болезней. Вирусы — величайшие паразиты, неспособные жить вне других живых клеток, чьи механизмы они взламывают, чтобы наделать копий самих себя. Задачей Хейфлика было поддерживать надлежащий запас клеток для выращивания этих чудовищ.

Ученые, разрабатывающие вакцины от полиомиелита, долгое время использовали для культивирования своих вирусов клетки почек обезьян. Но выбор этот оставлял желать

лучшего: вирусные культуры могли перепутаться с самой другой гадостью в обезьяньих клетках. Поэтому Хейфлик в поисках более безопасной альтернативы решил попробовать человеческие клетки, прежде всего эмбриональные. Такие клетки не подвергались воздействию внешнего мира и потому должны представлять собой более чистый материал. Эмбриональные ткани ему поставлял бывший коллега, перебравшийся к тому времени в Стокгольм, — в Швеции менее щепетильно, чем в США, относятся к абортам и использованию тканей зародышей в научных целях. Ткани (главным образом почек и легких) прибывали обычной авиапочтой в коробках со льдом. Хейфлик отделял тончайшие слои, которые погружал в ферменты, чтобы растворить соединительную ткань, и получал чистые клетки, которые оставалось вырастить на агаровом геле, обогащенном питательными веществами по его собственной оригинальной методике.

В инкубаторах, при температуре человеческого тела, они делились, пока не покрывали весь гель в колбах. Отсюда лаборанты переносили некоторую часть в другие колбы, и так получался материал для вирусологов. Также запечатанные ампулы с клетками отправлялись на глубокую заморозку — про запас и для распределения в другие лаборатории.

Выращивание клеток из такой нестабильной ткани было ужасно кропотливым занятием. Хейфлику это удавалось, и со временем его клеточные линии оказались чрезвычайно востребованными повсюду. Но, по мере того как углублялось его понимание клеточных процессов, Хейфлик начал понимать, что в какой-то момент клетки перестают делиться. Это событие можно было предсказать — деление всегда прекращалось примерно на 50-м удвоении популяции. Особенно его интриговало то, что клетки после этого не умирали. Обменные процессы внутри них продолжались, и они могли прожить так, без деления, еще год и больше.

То, что выращенные в лаборатории клетки в конце концов прекращают расти и делиться, было хорошо известно. Считалось, однако, что сами по себе клетки могут делиться бесконечно, а лишает их этой способности какая-то техническая ошибка — заражение, неправильное питание, ляпы лаборантов. В этом ученые следовали мнению Алексиса Карреля, французского хирурга, работавшего в Институте Рокфеллера и удостоенного в 1912 году Нобелевской премии за изобретение способа сшивания рассеченных кровяных сосудов. Каррель якобы продержал в колбе клетки сердца куриного эмбриона больше 20 лет, регулярно их подкармливая. Правда, после него никто не мог даже приблизиться к таким срокам, так что выдвигались самые разные объяснения, почему его культура прожила столько лет. Говорили, например, что лаборанты боялись возмездия за гибель драгоценных клеток именитого хирурга, о бессмертии которых он во всеуслышание заявил, и тихонько заменяли гибнущие клетки по ходу дела, тем самым подтверждая и укрепляя мощный научный миф!

И все же Хейфлик своими глазами видел, что клетки после известного числа делений перестают размножаться, и его взяло серьезное сомнение. Было похоже, что прекращение деления — внутренняя характеристика клеток, даже естественный процесс старения, а не результат какого-то воздействия среды. И он привлек цитогенетика Пола Мурхеда, чтобы проверить свою теорию. Вдвоем они должны были исключить возможность заражения микробами или прочие неизвестные свойства культуральной среды. Ученые могли различать мужские и женские клетки по хромосомам, так что они посадили некоторое количество женских клеток, уже прошедших 10 циклов деления, в колбу с мужскими клетками, которые прошли 40 циклов. Как и ожидал Хейфлик, они с Мурхедом обнаружили, что 20 циклов спустя

только женские клетки сохраняли жизнеспособность. Более старые мужские клетки находились в стадии покоя. Все клетки содержали в одних и тех же условиях, так что среда была явно ни при чем. Хейфлик и Мурхед представили свои наблюдения *Journal of Experimental Medicine* — «кадиллаку журналов» для клеточных биологов, как выразился Хейфлик.

Редактор журнала, вирусолог Пейтон Раус, сам был охотник низвергать кумиров в своей области, онкологии, потому и получил Нобелевскую премию (за открытие канцерогенных вирусов, поначалу у кур). Но теория Хейфлика была для Рауса уже чересчур. «Заключение, что смерть клеток вызывается “старением на клеточном уровне”, явно поспешно, — писал он в своем довольно высокомерном отказе. — Важнейшим наблюдением в результате выращивания клеточных культур за последние 50 лет является то, что способные от природы к размножению клетки продолжают делиться бесконечно при наличии соответствующих условий *in vitro*». В конце концов статью Хейфлика и Мурхеда напечатал (в декабре 1961 года) более скромный журнал *Experimental Cell Research* (стоит заметить, что статью приняли без поправок — редкий случай в научной прессе и доказательство отличного исполнения, вопреки критике Рауса).

Скептиков хватало, и Хейфлик предложил обеспечить каждого колбами с клетками, а также предсказать, когда по его расчетам они перестанут делиться. Предсказывал он точно, и это открыло многим исследователям глаза на то, что все время было у них под носом и что они списывали на технические погрешности. Установленный Хейфликом естественный лимит жизни клеток сегодня зовется пределом Хейфлика, и это одна из самых горячих тем современной геронтологии.

Для самого Хейфлика, однако, все сложилась весьма не просто. В своей книге «Торговцы бессмертием» (*Merchants*

of Immortality) Стивен С. Холл рассказывает об отчаянной борьбе Хейфлика за авторские права на открытие и свою самую важную клеточную линию, WI-38, с Институтом Уистара, по имени которого она названа (Wistar Institute, WI). Уходя в 1968 году из Уистара на другую работу, в Стэнфордский университет в Калифорнии, упрямый Хейфлик самовольно вынес сотни ампул «своих» клеток из лаборатории в громадной серой канистре жидкого азота. Канистра заняла почетное место на заднем сиденье машины между детьми Хейфлика — так вся семья и совершала свой долгий переезд на Запад через все Соединенные Штаты.

Хотя ему удалось организовать в Стэнфорде лабораторию, работающую с его клетками, последствия похищения еще десятилетия самым неприятным образом осложняли его карьеру и семейную жизнь. Разбирательство кончилось лишь в 1981 году; Хейфлик согласился уладить дело во внесудебном порядке в обмен на выплату от Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH). Он пытался засудить их за набег на лабораторию в Стэнфорде, когда NIH конфисковали запасы клеток; они же обвиняли Хейфлика в краже и торговле государственной собственностью. В итоге федеральное правительство США признало права Хейфлика на WI-38, как и на доходы от продажи клеток. Сегодня та бесценная канистра с клетками WI-38 все еще при нем — Хейфлик, как ни странно, держит ее в гараже. Рядом стоит другая канистра, с клетками из околоплодных вод, омывавших его дочь Сьюзен в материнской утробе, а также клетками опухоли простаты, от которой умер его бывший начальник и учитель Чарльз Померат.

Стивену Холлу удалось получить разрешение обозреть эти сокровища. Хейфлик, как он пишет, учтивый и дружелюбный, но непростой и довольно вспыльчивый тип, «главной отличительной приметой которого может быть

незаживающий шрам, практически открытая рана, горечи и негодования за то, как с ним обошлось научное сообщество». Один коллега ласково сказал про Хейфлика, что он «милейший старый ворчун, такой крутой, что, когда умрет, пойдет на армейскую тушенку».

Переворот, который произвело открытие Хейфлика в 1961 году, поставил перед учеными очевидный вопрос: как клетки узнают, что достигли своего предела? Как они измеряют, сколько им осталось? Еще раньше, в 30-е годы, американский ботаник и цитогенетик Барбара Макклиток сделала наблюдение, что хромосомы без кончиков «слипаются» и пристают друг к другу или распадаются. Она предположила, что у хромосом есть защитные колпачки, чтобы они держались раздельно и не путались. Эти гипотетические колпачки были названы теломерами (от греческих слов *τέλος* — «конец» и *μέρος* — «часть»). Название это дал другой ученый, Герман Мёллер, тоже заметивший, что укороченные хромосомы часто склеиваются друг с другом. Но прошло еще лет 20, прежде чем Фрэнсис Крик и Джеймс Уотсон углубились в рассмотрение удивительных картинок с рентгенокристаллографа Розалинд Франклин и разобрали строение ДНК, проложив путь более подробному изучению хромосом. Еще 25 лет понадобилось, чтобы природа теломер, гипотетических наконечников Макклиток, открылась Элизабет Блэкберн. В то время она работала в Йельском университете в Нью-Хейвене, штат Коннектикут.

Блэкберн родилась в Хобарте — столице острова Тасмания (Австралия), одной из семи детей в семье, которая с обеих сторон насчитывала несколько поколений врачей и ученых. Дом и сад ее родителей, сначала в городке Снаг на побережье под Хобартом, а позже в Лонсестоне на севере штата, всегда кишели большой и малой живностью от золотых ры-

бок и головастика в вонючих банках до попугайчиков, кур, кошек и собак. Маленькой девочкой она собирала по округе муравьев и медуз.

«Возможно, из-за увлечения животными биология в детстве казалось мне самой интересной из наук, — писала Блэкберн позднее, в 2009 году, для Нобелевского комитета, собиравшегося присудить ей премию по медицине за работу о теломерах. — Меня захватывали как наглядные результаты достижений науки, описанные в популярных книгах для детей, так и романтика и благородство самого научного поиска». Ее ранние впечатления от мира науки должны были только укрепить эти чувства. Получив диплом биохимика в Мельбурнском университете, она осталась учиться в магистратуре. О своем научном руководителе Блэкберн пишет: «Фрэнк Хирд научил всех лаборантов в своей группе радости и красоте исследовательского дела. Он говорил, что каждому опыту следует обладать красотой и простотой моцартовской сонаты. Под влиянием его сильной личности мы были очень сплоченным коллективом. Иногда мы выезжали в холмистую местность под Мельбурном, набившись все вместе в его машину. Моцарт громко звучал по радио, и мы закатывали пикники среди деревьев и полевых цветов».

В лаборатории британского биохимика Фреда Сенгера в Кембридже царила такая же свободная и неформальная атмосфера. Здесь Блэкберн защитила докторскую диссертацию. Сенгер изобрел метод определения последовательности ДНК, который усовершенствовал технологию и принес ему вторую Нобелевскую премию (за всю историю премии повторного награждения удостоились только четверо). Технику Сенгера применили в проекте «Геном человека» для расшифровки этой технической документации нашего биологического вида.

Именно с помощью умений, приобретенных в лаборатории Сенгера, Блэкберн смогла открыть природу теломер. В это время она уже работала в Йеле, где изучала крошечных одноклеточных, населяющих пресные водоемы. «Изучение организмов на молекулярном уровне полностью захватило меня. Так можно было быть уже не натуралистом, как в XIX веке, а забраться в самую глубину этих молекул, — рассказывала Блэкберн позже журналу *Discover*. — Мы знали, что хромосомы содержат генетический материал и что их кончики специально прикрыты. Но для чего? Мы понятия не имели. Это было все равно как смотреть с высоты 400 тысяч миль. Можно увидеть на земле какую-то точку, но никогда не узнаешь, что это кот». Изучать теломеры было особенно интересно, потому что, по словам Блэкберн, «молекулярно выражаясь, то была неисследованная территория».

Блэкберн обнаружила, что теломеры состоят из коротких последовательностей ДНК, повторяющихся определенное число раз. У одноклеточных из пруда эта последовательность повторялась 20–70 раз. Эта тесно сжатая часть ДНК была упакована в белковый кожух. Больше того, она заметила, что при делении ДНК теломеры не копировались вместе с остальной частью генетического кода, а добавлялись к хромосомам позднее. Блэкберн знала о теломерах уже несравненно больше, чем во времена гипотезы Макклинток, и в 1978 году она опубликовала свои открытия. И все же, как именно работают теломеры, оставалось тайной. Открыть ее она взялась вместе с Джеком Шостаком из Медицинской школы Гарварда, который пытался добиться ответов на схожие вопросы от других модельных объектов — дрожжей. Шостак наострил уши, услышав доклад Блэкберн о ее находках у пресноводных одноклеточных на конференции в 1980 году. Объединившись, двое ученых начали смешивать и взбалтывать геномы своих подопытных в чашках Петри

и наблюдать, что происходит после большого количества клеточных делений. Так они и узнали, что при воспроизведении ДНК в ходе деления теломеры на концах молекулы служат буферами для механизма копирования ДНК. После каждого деления кусочек теломеры сбивается, и, когда защитный колпачок съезживается настолько, что уже не может защитить хромосому, клетка перестает делиться и вступает в старческий период — дряхлеет.

Оставалось еще ответить на любопытный вопрос: откуда берутся теломеры, если не копируются вместе со всей ДНК? Эта часть головоломки встала на место лишь годы спустя, когда Блэкберн уже работала в собственной лаборатории при Калифорнийском университете в Беркли. Позже она рассказывала на YouTube-канале iBiology, что в науке рано или поздно наступает момент, когда ты пытаешься истолковать данные своих наблюдений в свете общепринятых принципов, «но решение просто не сходится. Никак не получается затолкать факты в старую коробку, и тогда приходится наконец сказать: ладно, поищем другие варианты».

Аспирантка Блэкберн по имени Кэрол Грейдер взялась исследовать для своей диссертации, откуда вообще берутся эти крошечные кусочки повторяющейся ДНК. Покрутившись в целом ряде тупиков, так хорошо знакомых исследователям, Грейдер с Блэкберн решили проверить догадку, что в клетках прячется какая-то неизвестная субстанция, задачей которой и является постройка защитных колпачков хромосом. Грейдер положила кусочки ДНК прудовых одноклеточных в пробирку вместе с набором наудачу взятых строительных материалов для теломер. В начале наблюдения все фрагменты ДНК были одной длины. Грейдер пометила радиоактивными маркерами строительные блоки теломер, чтобы следить за их судьбой.

На дворе стоял 1984 год, и любознательность Грейдер, а также ее преданность делу были, должно быть, необыкновенные, потому что она пошла проверять состояние эксперимента в Рождество. Оказалось, что строительные элементы выстроились по порядку, чтобы стать теломерами, и прикрепились к фрагментам ДНК, которые теперь были все разной длины. Это было первым признаком того, что неизвестное вещество и правда есть; вместе исследовательницы окрестили его теломеразой. Позднее стало ясно, что Блэкберн, Грейдер и Шостак на примере своих простейших модельных организмов открыли фундаментальные механизмы, работающие в огромном количестве живых существ, и нас в том числе. За это достижение все трое получили общую Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2009 году.

За годы исследования теломер стало известно, что их длина задана до некоторой степени генетически и варьируется от ткани к ткани и от органа к органу, как и частота деления клеток в разных тканях. Так, клетки кишечника делятся быстро и заменяются полностью — примерно раз в четыре дня — запасными стволовыми клетками, отвечающими за починку тканей тела. А клетки печени обновляются один раз в период от шести месяцев до года. Биологи также выяснили, что теломераза, создающая и восстанавливающая теломеры, активна все время только в наших «бессмертных» половых клетках (сперматозоидах и яйцеклетках), стволовых клетках и костном мозге, где производятся красные кровяные тельца. Практически во всех остальных тканях и клетках тела ее активность сильно снижена или отключена. Тем не менее теломераза может стать катализатором рака, если мутировавшим генам удастся опять ее включить, чтобы клетки могли, наплевав на состояние своей ДНК, избежать старческой спячки и начать безудержно делиться.

Так, может быть, именно теломеры — тикающие часы, отсчитывающие продолжительность жизни наших клеток, — и ответственны за наше старение? Известно, что укороченные теломеры и активность теломеразы так или иначе участвуют во многих распространенных старческих болезнях помимо рака, в том числе сердечно-сосудистых, легочных, диабете и деменции. А есть еще такая вещь, как врожденный дискератоз. Он вызывается мутациями генов теломеразы и иногда относится к прогериям, то есть синдромам преждевременного старения, потому что больные с самых юных лет страдают недостаточностью костного мозга, испытывают проблемы с легкими, мучаются остеопорозом, глухнут, их волосы седеют и выпадают, зубы портятся, не говоря уже о более обычных симптомах — старческой пигментации кожи и нарушении роста ногтей.

Износ теломер числится среди признаков старения, о которых шла речь в первой главе, и часто их длина может указывать на возраст человека. В конце 1990-х — начале 2000-х был большой ажиотаж в прессе вокруг идеи, что перенастройка теломеразы может лечить рак, возвращать бодрость дряхлым клеткам и продлевать жизнь. «Увлечение широкой публики теломерной моделью старения понятно — она устанавливает таймер для деления клеток, и в ней легко разобраться, — пишет геронтолог Ленни Гуаренте в книге «Бессмертный поиск» (Ageless Quest). — Я, однако, считаю, что выращенные в лабораторных условиях клетки — довольно неестественная система. Живой организм избавился бы от этих клеток прежде, чем укоротились бы их теломеры, и их заменили бы продукты дифференциации клеток-предшественниц, у которых теломераза *имеется*. Культуральные клетки отрезаны от этого источника обновления, они брошены на произвол судьбы».

Хотя кое-кто из специалистов был настроен скептически, идея теломеразной терапии так впечатлила американского

бунтаря-геронтолога Майкла Уэста, что он специально для этого основал фармацевтическую компанию Geron. Уэст был одним из первых исследователей стволовых клеток. В интервью журналу *The Translational Scientist* он рассказал чудесную историю про то, как пригласил Леонарда Хейфлика посетить его фирму. Ученый, открывший естественный предел жизни клеток, весьма критически относился к направлению, в котором работала фирма Geron, но согласился пожертвовать для эксперимента лоскут кожи со своей ноги. Вставив ген теломеразы в извлеченные из этого образца клетки, Уэст сумел перевести клетки через предел Хейфлика и заставить их размножаться дальше. «Хейфлик был убежден, что нам никогда не удастся ничего поделать с человеческим старением, однако именно его клетки стали первыми, достигшими бессмертия», — вспоминал Уэст.

То был замечательный научный прорыв, да еще и такой символический. Но, несмотря на этот и другие успешные опыты на животных (мышях и прочих), теломеразная терапия работала непостоянно, непредсказуемым образом, и истолковать ее результаты оказалось затруднительно. Геронтологи убедились наконец, что общая картина причин и процессов старения гораздо сложнее, чем сперва казалось. И сегодня изучение других сторон клеточного старения, помимо теломер, открывает новые удивительные факты о биологической природе возраста.

4

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ, ИЛИ КАК КОПТИТЬ НЕБО

По воспоминаниям Джуди Кампизи, сейчас одного из ведущих исследователей клеточного старения, ее первый доклад на эту тему в конце 1980-х в Калифорнийском университете в Беркли встретил едкий отпор «какого-то брюзгливого деда». «Барышня, — надменно заявил он, — то, о чем вы говорите, это артефакт клеточной культуры. К процессам *in vivo* он никакого отношения не имеет».

«Я его за одну “барышню” чуть не убила!» — вспоминает Кампизи со смехом. Но отношение брюзгливого деда не было необычным. «В конце 1980-х и начале 90-х многие сильно сомневались, что клеточное старение — что-то большее, чем артефакт клеточной культуры». Очень долгое время эта тема приводила к озлобленным перепалкам на съездах геронтологов. Общее мнение начало смягчаться только с появлением все новых и новых доказательств, что избавление от впавших в «старческое бессилие» клеток серьезно (до 30 %) продлевает жизнь целого ряда подопытных животных и избавляет от некоторых возрастных заболеваний.

По правде говоря, Кампизи сама не сразу поняла важность этого направления. Маленькая тихая женщина с грацией

балерины, Кампизи начала свой путь в науке с изучения рака — а именно «почему раковые клетки размножаются, когда не должны». Известный уже Хейфлику феномен клеточного старения интересовал онкологов как возможный механизм подавления опухолей, то есть способ природы нейтрализовать клетки, которые могут со временем накопить опасные мутации в неблагоприятных и переменчивых условиях жизни. Хейфлик сделал такое предположение, когда заметил, что, в отличие от его нормальных эмбриональных клеток, раковые клетки продолжают делиться беспредельно.

Как-то раз двое коллег, занимавшиеся вопросами старения, попросили Кампизи добавить свою фамилию и название научной темы к их заявке на грант. Им позарез был нужен кто-то третий. «Наверное, это всё фигня — клеточное старение, возраст, нет здесь никакой связи, но ты *напиши*, что, может, есть!» — так они ее просили. Кампизи охотно согласилась: любая возможность раздобыть денег для собственного исследования ее устраивала.

В статьях и отчетах о выведенных им культурах Хейфлик упоминал, что достигшие предела деления клетки выглядели «дряхлыми». Не разыгрывается ли в чашке Петри в миниатюре то же, что случается с нами, когда мы стареем, размышлял Хейфлик. Рассуждения эти были весьма субъективные (в конце концов, что конкретно значит «дряхлые?»), и мало кто из солидных ученых обратил на них внимание. Вчитались в эти слова только немногие чудачки. И все же при работе с клетками Кампизи находила подтверждение за подтверждением — клетки и правда дряхлели. Более того, она наблюдала не отдельный феномен, клеточное старение оказывалось тесно связано с ее основной темой — подавлением роста опухолей. По всему выходило, что рак и старение организма — две стороны одной медали, что старение — цена, которую мы платим за защиту от рака. Спустя определенное

время природа нажимает на тормоз для потенциально опасных клеток, лишая их способности размножаться.

Но не все так просто. Эта система защиты от рака полагается не только на теломеры для ограничения жизненного срока потенциально вредных клеток. Многие другие факторы — ультрафиолетовое излучение, окислительный стресс (те самые свободные радикалы), химикаты в окружающей среде, критически низкий уровень кислорода или питательных веществ, дефектные белки, забивающие клеточные механизмы, — могут причинять ущерб нашей ДНК, тем самым останавливая деление клеток. Организуется это с помощью общей системы тревоги, управляемой генами, которые зовутся опухолевыми супрессорами (то есть подавителями опухолей). Главный из таких супрессоров — ген *TP53*, присутствующий во всех наших клетках. Ген *TP53* кодирует белок под названием p53, основная роль которого — постоянная проверка наших клеток: растут ли они и делятся ли без серьезных ошибок? Если этот белок улавливает, что ДНК в делящейся клетке повреждена, он ментально останавливает деление и вызывает ремонтную бригаду. Если ущерб такой, что ремонту не подлежит, ген-супрессор приказывает клетке покончить с собой, запуская процесс апоптоза, или же отправляет ее навсегда в «дом престарелых», то есть вводит в состояние клеточного старения. За важность в деле сохранения целостности ДНК Дэвид Лейн из шотландского Университета Данди прозвал белок p53 «хранителем генома». Лейн был в числе четырех ученых, открывших опухолевый супрессор в 1979 году*. При

* Остальные — это Арнольд Левин из Принстонского университета в Нью-Джерси, США, Пьер Мэ из Института исследований рака в Вильжюифе, Франция, и Ллойд Олд из Мемориального онкологического центра Слоуна — Кеттеринга в Нью-Йорке, США. — *Прим. автора.*

правильной работе этого гена заболеть раком практически невозможно.

Старые (сенесцентные) клетки оказались, по словам Кампизи, исключительно стабильными — во всяком случае, в чашках Петри. «Говорят, в одной лаборатории в Техасе годами жила культура старых клеток, счастливых и довольных, пока одному лаборанту не надоело и он не отказался их кормить!» — добавляет она. Пока неизвестно ни насколько стабильны такие клетки в живых организмах, ни как долго они могут прожить. Однако ученые обнаружили их в телах людей всех возрастов, даже младенцев. Иммунной системе полагается опознавать и периодически устранять эти клетки. С возрастом, однако, стареет и наша иммунная система, и она все чаще пропускает одряхлевшие клетки, которых появляется все больше. Так с годами состарившиеся клетки накапливаются в наших тканях, особенно там, где развиваются обычные возрастные заболевания — кожные язвы, артрит суставов, забитые артерии.

«Дело вот какое, — рассказывает Ричард Фарагер (мы с ним уже встречались в предисловии этой книги, он изучает клеточное старение в Брайтонском университете). — Если вы 18-летний студент вроде тех, которых я учу, то, как только в вашем организме обнаруживается сенесцентная клетка, ее сразу “ба-бах” — и на вынос. А к моему возрасту это уже скорее “Вы позвонили в систему ликвидации старых клеток, ваш звонок очень важен для нас, представитель иммунной системы ответит вам через минуту, а пока послушайте музыку...”»

Так каким же образом эти клетки способствуют старению всего организма? Одряхлевшие клетки не мертвы, но не способны нормально функционировать. Так как в них продолжается обмен веществ, они выделяют в окружающую среду соединения, разъедающие коллаген — материал, который связывает наши клетки вместе. Коллагеновые волокна длин-

ные, эластичные и поддерживают упругость и молодость кожи; с разрушением коллагена появляются морщины, кожа становится дряблой. Там, где не синтезируется новый коллаген, появляется место для предраковых клеток, которым раньше не давали разыгаться плотные молодые ткани. Общее число клеток в тканях вообще держится на более-менее постоянном уровне, и есть теория, что толпа старых клеток, забивающих все свободное место, мешает починке и регенерации тканей стволовыми клетками, запас которых есть в организме. Другими словами, старые клетки как собаки на сене — просто не пускают новичков. Тот же результат, то есть упадок восстановительных механизмов, давало бы и старение самих стволовых клеток в результате повреждения ДНК.

Стволовые клетки распределены по крошечным карманам, или нишам, в разных тканях. Здесь они ждут, пока их не призовут для замены негодных клеток. Среда ниши должна быть правильной для поддержания стволовых клеток в бодром и здоровом состоянии. Есть свидетельства, что впавшие в старческое состояние стволовые клетки начинают портить эту среду и мешать функционированию соседей по нише. Старые клетки в стенках кровеносных сосудов иногда забывают, что они клетки сосудов, и превращаются в клетки костной ткани, выделяющие кальций, который оседает на стенках — отсюда артериосклероз и риск инсульта и инфаркта.

Одним из главных факторов дряхления организма, связанным с сенесцентными клетками, считается, однако, вызываемое ими хроническое воспаление тканей. Оно встречается так часто и так тесно связано со старением, что даже получило прозвище *inflammaging** (воспаление-старение). Выделения дисфункциональных старых клеток насыщены

* От *англ.* *inflammation* — «воспаление» и *ageing* — «старение». — *Прим. ред.*

маленькими молекулами, имя которым воспалительные цитокины. «Это нормальные и нужные белки, которые производятся при инфекции или травме, — поясняет Кампизи. — Их главная задача — привлечь в ткань другие молекулы, чтобы подчистить рану и истребить вторгшиеся бактерии. И к сожалению, в ходе работы эти молекулы вызывают окислительное повреждение тканей».

С таким диапазоном вреда напрашивается вопрос, почему белок p53, убедившись, что клетка ремонту не подлежит, не запускает каждый раз самоубийственный апоптоз? Почему автоматически не отправлять клетку на переработку вместо «дома престарелых»? «Вот именно! — воскликнула Кампизи, когда я посетила ее в Институте Бака в Калифорнии и задала между прочим такой вопрос. — Как раз это я и сама давно хотела узнать».

В литературе по теме она встречала намеки и предположения, что у дряхлых клеток могут быть и кое-какие полезные свойства. Кампизи с коллегами занялись ими вплотную. И обнаружили, что выделения старых клеток содержат не только вещества, разъедающие коллаген, и воспалительные цитокины, но и факторы роста — молекулы, способствующие починке и восстановлению тканей. Уже было известно, что для заживления раны нашему организму необходимо вызвать воспалительную реакцию (именно поэтому, если вы порежетесь, кожа вокруг пореза краснеет и нагревается). Для того чтобы проверить предположение об участии сенесцентных клеток в заживлении ран, группа Кампизи вывела трансгенную мышь. Старые клетки ее организма заставили выделять белок, вынуждавший их светиться, так что их легко было различить в общей массе. Затем таким мышам слегка порезали спины. Оказалось, что старые клетки собирались вокруг ран; когда эти клетки удалили, раны стали зарастать гораздо медленнее.

Другие ученые установили, какие именно факторы роста выделяют клетки вблизи порезов кожи. Эти исследователи на всякий случай убрали старые клетки вокруг ран у подопытных мышей, отметили, что раны зарастают с трудом и что им явно чего-то не хватает, а потом смазали раны тем же фактором роста, который обеспечили бы старые клетки. И тогда, по словам Кампизи, раны зажили вполне благополучно.

До сих пор ученые занимались сенесцентными клетками вокруг ран. Однако не все старые клетки одинаковые. Они различаются в зависимости от своего местонахождения в теле, от того, частью каких тканей или органов являются. Кампизи подозревает, что клетки, скажем, в печени или почках будут выделять вещества, важные для восстановления этих органов после травм. И кое-что говорит в пользу этой догадки. Так, исследователи Университетского колледжа Лондона под началом Максимины Юн занимались саламандрами — хотели узнать, как им удается отращивать целые отрубленные конечности. И они выяснили, что старые клетки накапливаются в зачатках отрастающих конечностей, но затем эффективно удаляются. По мнению этой группы ученых, сенесцентные клетки играют активную роль в процессе регенерации. Совсем недавно они обнаружили также, что эти клетки необходимы для нормального развития эмбрионов земноводных. Без «клеток-стариков» личинки рождаются с дефектами. То же самое стало известно о мышах: в ходе развития зародыша старые клетки помогают переформированию тканей. «Снова палка о двух концах», — говорит Кампизи. Похоже, что дряхлые клетки нужны для починки тканей и здорового развития, «только бы потом убрались».

Но в том-то и дело, что они *не* убираются с возрастом. Еще никто не знает, почему и надолго ли они остаются в теле, но это именно они вызывают хроническое слабовыраженное

воспаление своими выделениями — сигналами иммунной системе. «Видели вы когда-нибудь, как клетки иммунной системы проходят в ткани? — спросила меня Линн Кокс, доцент кафедры биохимии Оксфордского университета, такая же фанатка изучения сенесцентных клеток, что и Кампизи. — Иммунные клетки просто пробивают себе коридор. Если они пересекают, к примеру, кровеносный сосуд, они ломают его структуру и лезут напролом. Так прикольно!» В нормальных обстоятельствах белая кровяная клетка молодого организма самонаводит себя на травмированный участок и прибывает туда более-менее прямой дорогой, объяснила мне Кокс. Но ученые из Бирмингема (Великобритания) доказали, что у пожилых людей клетки иммунной системы теряют ориентацию и начинают петлять туда-сюда по телу, круша все на своем пути. «Поэтому у старого человека не только проблемы с постоянным воспалением из-за этих сенесцентных клеток, которые все время выделяют цитокины, но еще и клетки иммунной системы вредят организму, плутая в попытках добраться по адресу», — подытоживает Кокс.

Как и Джуди Кампизи в США, Линн Кокс до увлечения клеточным старением занималась изучением рака. Бурлящий поток энтузиазма маленькой и жизнерадостной Кокс увлекает собеседника. Наукой она интересовалась сколько себя помнит, сообщила она мне, когда я заехала к ней в Оксфорд. «Мама говорит, что я всегда устраивала “сперименты”, даже когда еще слово это не могла выговорить, — смеется она. — В начальной школе я посылала ее в магазин игрушек, купить хлорида кобальта, чтобы рисовать погодные картинки. Это такой синий реактив, а от влажности становится розовым. По картинкам можно было предсказывать погоду. Бог его знает, откуда я это взяла!» Еще она вспоминает взрыв и кучу битого стекла в гостиной родительского дома, где маленькой девочкой возилась с нашатырем.

Свою научную карьеру Кокс начала в лаборатории Дэвида Лейна в Данди. Там она занималась опухолевым супрессором p53, который Лейн с другими учеными открыл в 1979 году. Ее ранние исследования были посвящены вопросу, каким образом ген белка p53 «курирует» размножение клеток. Как выяснилось, p53 — коммутатор целой сигнальной сети. Получив тревожное сообщение поврежденной клетки, он подключает к делу вереницу других генов для исполнения рабочей программы. Кокс особенно интересовал ген, кодирующий белок p21, который отвечает за перевод клетки в режим прекращения деления вместо самоубийства. Если ДНК клетки не слишком повреждена, p53 ненадолго включает в ней p21, что позволяет клетке исправиться и вернуться к делению. При серьезных повреждениях p53 направляет мощный импульс активности p21, который навсегда обрекает клетку на бездетную старость.

Есть два подхода к тому, как предотвратить вред от старых клеток. Одна стратегия — это разработать специальные вещества-сенолитики, убивающие клетки и отправляющие их на переработку. Второй вариант — омолодить клетки так, чтобы они вновь вернулись к нормальному функционированию. У каждого из этих подходов есть достоинства и недостатки. За последние несколько лет ряд лабораторий в разных странах, в том числе лаборатория Джуди Кампизи в США, добились уничтожения сенесцентных клеток в различных частях тела подопытных мышей. «Ситуация болезни дает возможность показать, что, если заставить старые клетки умереть на ранней стадии заболевания, мыши болеют не в такой острой форме, — сообщила мне Кампизи. — В отдельных случаях, если уничтожить клетки, даже когда болезнь уже успела развиваться, состояние организма несколько улучшается. Всё зависит от типа ткани и от заболевания».

Лаборатория Кампизи наблюдала за воздействием истребления старых клеток на состояние пораженных артритом мышинных суставов. Ученые увидели, что спустя несколько недель или месяцев поврежденные суставы проявляют признаки восстановления и животные перестают хромать. В 2016 году исследователи из американской клиники Мэйо, у которых были свои мыши, также сообщили, что им удалось многократным введением сенолитических препаратов очистить, а в других случаях предотвратить накопление кальция в кровеносных сосудах, приводящее к сердечно-сосудистым болезням. Ученые выразили надежду, что результаты опытов лягут в основу лечения людей с атеросклерозом (от которого на сегодняшний день избавляет только хирургическое вмешательство).

Как рассказала мне Линн Кокс из Оксфордского университета, есть и другой способ избавиться от старых клеток — заставить их запустить программу саморазрушения, сломав механизм, который обычно не допускает их самоубийства. По ее словам, такие опыты проводились на мышах среднего возраста и результаты были поразительными. Но проблема со всеми сенолитиками в том, что никто не знает, как они действуют на по-настоящему старых животных (или людей), в телах которых дряхлых клеток видимо-невидимо. Сама мысль вызывает дрожь — такой подход может привести к катастрофе.

Также всегда остается опасность, что попытки снизить ущерб от старых клеток нарушат их полезные функции, многие из которых жизненно важны (а некоторые еще даже не открыты). Взять хотя бы клетки кожи. Они образуют покров наших тел и являются местом встречи с внешней средой, общение идет в обе стороны. Вот почему они повреждаются особенно часто и очень быстро делятся. Одна из причин, почему сигнализирующие об уроне клетки кожи обычно

направляются на покой, а не на расправу, в том, что мы не можем позволить себе потерять слишком много клеток оболочки, которая буквально удерживает весь организм вместе.

Тогда как насчет второго варианта, описанного Кокс: просто обратить вспять процесс клеточного старения, чтобы клетки вернулись к нормальной жизни? Исследователям удалось добиться этого от клеток человеческих тканей в лабораторных условиях. Они отключили гены, кодирующие белки p53 и p21, отвечающие не только за перевод клеток на покой, но и за поддержание их в этом состоянии. Управляя этими генами, ученые смогли преодолеть предел Хейфлика и дали возможность клеткам делиться с крайне короткими остатками теломер, пока в клетках не накопилось столько повреждений, что кризис стал неминуем. Но эта стратегия по большому счету сводится к отключению системы подавления опухолей, и велика опасность, что поврежденная клетка со снятыми ограничениями станет раковой.

С той же опасностью сопряжен и другой способ омоложения сенесцентных клеток — включением теломеразы (которая, как вы помните, в большинстве клеток тела неактивна). Теломераза отстроит укоротившиеся теломеры. Кокс, однако, этот подход «пугает до смерти»: «Если включить теломеразу у мышей среднего возраста, они и правда молодуют. Мышечная масса возрастает, состояние кишечника улучшается, по-моему, у них даже размер мозга увеличился [в ходе экспериментов]. Но если у мышей была предраковая опухоль, она очень быстро становилась агрессивной». Если учесть, что предраковые опухоли, сдерживаемые здоровыми тканями и эффективной иммунной системой, сплошь и рядом встречаются и у людей, недоверие Кокс к теломеразе вполне оправданно.

Кокс и ее команда занимаются радикально иным подходом к омоложению. Они вводят подопытным животным

препарат для воздействия на один важный элемент клеточной механики. Это фермент TOR (аббревиатура расшифровывается как *target of rapamycin* — мишень рапамицина), который способствует производству белков, выполняющих все физиологические задачи в теле, особенно в быстро делящихся клетках, которым он поставляет нужные белки перед делением. Когда TOR работает слишком долго или слишком усердно, он способствует старению клетки. Но, если TOR ингибировать, производство белков замедляется и включается программа чистки, которая отправляет на переработку все изношенные компоненты клетки, и в итоге, как утверждает Кокс, старые клетки делаются моложе. Этот метод ее группа тестирует на клетках в чашках Петри. «Кое-какие наши препараты способны придать клетке в глубокой старости молодой вид, и она опять ведет себя по-молодому и продолжает размножаться... У меня есть такие в инкубаторе, если желаете посмотреть», — предложила она.

Я, конечно, желала. Ничто так не помогает разобраться в сложной дискуссии, как наглядный пример, поэтому я последовала за Кокс по коридору, облачилась в халат и просмотрела в мощный микроскоп на серию предметных стекол, которую она достала из инкубатора. Там были нормальные клетки кожи молодого человека, а за ними шли старые клетки пожилого. Они и правда казались побитыми жизнью — их жалобный вид напомнил мне яйца с давно истекшим сроком годности, которые растекаются по сковородке вместо того, чтобы ровненько держать форму, как те, что только что из-под наседки. Дальше мне были показаны омоложенные клетки, чудесным образом воспрянувшие духом.

Группа Джуди Кампизи разработала специальную синюю краску для пометки старых клеток. Кокс и ее коллеги использовали ее, чтобы следить за судьбой своих старых клеток по мере подачи омолаживающего препарата. До начала осо-

бого питания 65 % клеток культуры окрашивались в синий, сигнализируя о своей старости. Неделью спустя только 15 % клеток оставались синими, а остальные вновь делились как тинейджеры. Любопытно, что после прекращения подачи препарата «старики» постепенно впадали обратно в дряхлое состояние. Больше того, ученые научились переводить их туда-сюда между молодостью и старостью и поддерживать деление на протяжении сотни поколений — далеко за положенным природой пределом.

Кокс и ее команда используют препарат, прославившийся среди геронтологов в 2009 году. Тогда ученые Национальных институтов здравоохранения США смогли с его помощью продлить жизнь мышам на 12% и значительно улучшить состояние их здоровья. Это рапамицин — известный иммуносупрессор, который обычно используется, чтобы подавлять отторжение пересаженных органов. Это вещество вырабатывается почвенной бактерией *Streptomyces hygroscopicus*, обнаруженной на острове Пасхи. Впервые оно было выделено в 1972 году. Поначалу им думали лечить грибковые заболевания; название «рапамицин» — от имени острова Пасхи на языке аборигенов, Рапа Нуи. Теперь воздействие рапамицина на процессы старения исследуется в лабораториях по всему миру.

Вот пример. В 2013 году ученые из Института Бака сообщили, что старые мыши, страдающие от знакомых пожилым людям проблем с сердцем (увеличенные сердца с утолщенными стенками, повышенное давление), заметно идут на поправку спустя всего три месяца рапамициновой терапии, причем улучшается не только сердечная функция, но и общее состояние организма. Мышам из контрольной группы за это время стало только хуже.

Недостаток рапамицина в том, что его действие сопровождается рядом довольно неприятных и серьезных побоч-

ных эффектов, от запора и отеков лодыжек до аномально высоких уровней холестерина и сахара в крови, а также повышенного риска диабета 2-го типа. Кроме того, он подавляет работу иммунной системы (чем и бывает полезен при трансплантации почек, например), а значит, пациент окажется уязвим для различных инфекций.

В 2013 году еще не было известно, как именно это вещество улучшает состояние сердечной мышцы, понятно было только, что рапамицин как-то влияет на сеть фермента TOR — того самого центрального элемента клеточной механики, который пыталась ослабить группа Кокс. Позднее выяснилось, что рапамицин подавляет или изменяет свойства выделений старых клеток, которые приносят столько проблем окружающим тканям. Также рапамицин, видимо, включает естественную программу переработки поврежденных клеток, аутофагию, которая разбирает «стариков» на запчасти для следующих клеточных поколений.

Кампизи и ее коллеги вместе с коллегами-геронтологами из Института Бака и других лабораторий в 2015 году обнаружили, что точный подбор дозы рапамицина и подача его время от времени, а не постоянно дают возможность блокировать именно ту составную часть выделений, из-за которой воспаляются ткани (всегда одна из главных проблем старения). При этом вещества, необходимые для заживления ран, остаются нетронутыми. Воспалительная реакция оказалась крайне сложным и запутанным процессом — настолько, что если этот процесс прерывается, то клетки еще нескоро могут собраться с силами, чтобы запустить воспаление заново. Отсюда эффективность периодической подачи препарата. Немаловажно, что прием по расписанию снижает опасность побочных эффектов. «Мы считаем, это может перевернуть все наши представления о лечении старческих болезней, в том числе рака, — сказала Кампизи после

объявления результатов исследования. — Представьте, что можно пить таблетки в течение нескольких дней или недель раз в несколько лет, а не каждый день всю оставшуюся жизнь, да еще с побочными эффектами. Это совершенно новый подход к лечению возрастных заболеваний».

В том же году ученые из Университета штата Вашингтон начали приглашать владельцев собак записывать своих питомцев на клиническое исследование действия рапамицина. Идея была в том, что шанс замедлить старение и восстановить здоровье лучшего друга человека увлечет воображение общественности больше любых опытов с мышами, мухами и червями и таким образом получится популяризировать исследования старения в целом. Для исследования были отобраны всего несколько крупных собак среднего возраста (большие псы обычно живут не так долго, как мелкие), задачей было убедиться, что препарат безопасен. Пока что результаты это подтверждают. На следующем этапе испытаний препарата будет проверяться его долгосрочная эффективность — насколько он помогает отсрочить многочисленные недуги старости.

Эксперименты на животных — червях, мухах, мышах, а теперь и собаках — открыли нам много нового о стареющих клетках и о том, как мы можем управлять ими. Ну а как насчет людей? Понять, как эти клетки влияют на работу человеческого организма, можно на примере пациентов, страдающих болезнями преждевременного старения.

СОСТАРИВШИЕСЯ ДО ВРЕМЕНИ

С Марком Джонсом* и его матерью Пэт мы встретились за чашкой чая холодным январским днем среди тяжеловатой роскоши старинного лондонского отеля. Марку сейчас под 40 — низенький мужчина с по-птичьим острыми чертами лица, мало чем примечательный, кроме разве что высокого хрипловатого голоса, как будто у него ларингит. Марк родился в срок, но с весом чуть больше полутора килограммов и потом, в годы полового созревания, так и не вырос, как сверстники. Сейчас его рост составляет 160 см. Всю жизнь у Марка были проблемы с кожей, сухожилия и суставы часто болят, иногда опухают так, что трудно встать с постели. «Я 15 лет проходил на костылях, и сейчас иногда то одна нога, то другая барахлит — не хочет гнуться и ходить. Очень-очень больно, приходится опять вставать на костыли», — рассказал он мне.

Для человека, всегда любившего спорт, это нелегко. Как только тело позволяет, Марк старается вернуться к нормаль-

* Имя изменено для защиты частной жизни Марка и его семьи. — *Прим. автора.*

ной жизни. В 31 год он второй раз бежал в лондонском марафоне, когда старое, прежде рвавшееся коленное сухожилие его подвело, и половину дистанции пришлось пройти. Ему удаляли катаракты с глаз, делали операцию по замене бедренного сустава, за состоянием кожи ему приходится следить постоянно, особенно на кистях и стопах, где она натянута и остро чувствует холод.

Много лет подряд Марк при обострении симптомов наведывался к терапевту. Иногда его отправляли на анализы к врачам-специалистам, но никаких конкретных причин его состояния найти не могли. Кто-то от нечего сказать предполагал, не спорт ли всему виной. Конечно, диагностика — искусство тонкое, а у Марка редкое заболевание, но проблема была еще и в том, что каждый врач рассматривал симптомы по отдельности. Только позже, в ходе обычного медицинского обследования на работе, нашелся доктор, сумевший отступить на шаг и увидеть общую картину состояния его здоровья. Марк рассказал мне, как его попросили перечислить все симптомы, с которыми он обращался за медицинской помощью. «Врач, которая меня обследовала, так заинтересовалась! “Здесь что-то такое есть, — сказала она. — Кто-нибудь пытался посмотреть на все это вместе?”» Его послали к ревматологу, который подробно изучил анамнез, тщательно обследовал Марка и предположил, что у пациента синдром Вернера. Марку посоветовали сделать анализ ДНК, проба крови отправилась на генетический анализ в Англию, а оттуда в Нидерланды на окончательную проверку. Это было в октябре 2015 года. В апреле 2016-го Марк наконец добился подтверждения диагноза: синдром Вернера, или преждевременное старение.

«Смешно даже, — размышляет вслух Марк. — Сначала ты думаешь: ладно, теперь они знают, как это называется. Выходит, могут и вылечить... Но потом начинаешь разби-

ратся в вопросе и видишь, все не так просто... Тут таблетки попить мало. Так что мы, конечно, волновались, но подумали, ладно, посмотрим, как оно дальше пойдет». Поиск информации о синдроме в интернете только растревожил Марка: средняя продолжительность жизни с этой болезнью составляет 46 лет, она часто сопровождается остеопорозом из-за потери плотности костей, проблемами с сердцем и сосудами, ранним развитием рака, атрофией кожи, мышц и сухожилий, а также заметно влияет на внешность. У больных с синдромом Вернера обычно рано седеют или выпадают волосы, черты лица съеживаются из-за потери подкожного жира, конечности худеют, а туловище, наоборот, разбухает. «Всегда смотришь на худший вариант развития событий, — говорит Марк. — Может быть, мне осталось всего лет восемь. И вот думаю: я же еще не был в Южной Америке, по Великой Китайской стене не прошел...»

«Один из главных признаков синдрома Вернера — резко сниженная способность клеток к воспроизводству, — рассказывает Ричард Фарагер, занимающийся этой болезнью в Брайтонском университете. — Леонард Хейфлик в 60-е годы доказал, что у нормальных клеток человека есть определенный предел размножения: популяция удваивается порядка 50 раз. При синдроме Вернера больше 90% клеток удваиваются лишь 20 раз или меньше. Разница колоссальная». Особенно если помнить, что общее количество клеток увеличивается в геометрической прогрессии. Объем клеточного резерва для починки и восстановления тканей равен двум в степени количества клеточных делений. «Для здоровых это значит 2 в 50-й степени, а для больных синдромом Вернера — 2 в 20-й. Огромная разница, — подчеркивает Фарагер. — Это вам не в два раза, это 30-я степень! Я подсчитал, что это примерно 1125 килограммов клеток за все время жизни».

По мнению Фарагера, все указывает на то, что большинство клинических проявлений синдрома Вернера обусловлено накоплением старых клеток, численность которых далеко превосходит возможности иммунной системы по их удалению, тем более что иммунная система сама с возрастом теряет эффективность.

Фарагер изучает синдром Вернера с начала 1990-х, когда защитил по этой теме диссертацию. На путь исследования причин старения он встал в шестилетнем возрасте, увидев по старому, еще черно-белому телевизору документальный фильм Би-би-си о пределе Хейфлика. «Тот фильм, — вспоминает он с улыбкой, — говорил то же, что все документалки: с одной стороны, ух как это все интересно, а с другой — спокойной ночи, детки, ученые разберутся, лекарство от рака не за горами, и так далее!» Фарагер был поражен и увлечен и с тех самых пор решил стать ученым. «Но я понимаю, что я и вообще по многим пунктам соответствую профилю кандидата в геронтологи, — добавляет он. — Потому что мои родители... мы остались без дома; мы жили у бабушки с дедушкой, а если живешь со стариками, то, как правило, знаешь, что они не какие-то перекореженные адские мутанты. Они настоящие, живые люди. И я был необыкновенно близок с бабушкой. Нам было очень, очень хорошо вместе».

В 80-е годы, когда Фарагер окончил Имперский колледж Лондона с дипломом биолога, геронтология только зарождалась. Научной литературы о биологической природе старения было раз-два и обчелся, лишь по отдельным темам. Однако как-то раз на полках прославленного магазина академической книги Foyles он откопал книжицу под названием «Биологические исследования 151: Старение» (*Studies in Biology 151: Ageing*). Фарагер впился в нее в междугородном автобусе — он отправлялся на побережье навестить друга. Там вкратце сообщалось о синдроме Хатчинсона —

Гилфорда — раннем старении малолетних детей — и о синдроме Вернера, который редко дает о себе знать до полового созревания. Особенно захватил воображение Фарагера тот факт, что и ту и другую болезнь, по мнению биологов, вызывала мутация одного-единственного гена, хотя никто не мог указать, какого именно. Как раз тогда ученые вовсю открывали генетические причины целого ряда тяжелых наследственных болезней вроде муковисцидоза и мышечной дистрофии Дюшенна. Открывать гены, отвечающие за то и за это, было очень модно, и Фарагер скоро определился, чем хочет заниматься: понять синдром Вернера и найти ген, из-за мутации которого «у людей возникают разные черты, чертовски напоминающие старость».

Его обошли. Фарагер закончил свою диссертацию в 1994 году, а в 1996-м ген синдрома Вернера был открыт Джорджем Мартином и коллегами из Вашингтонского университета в Сиэтле. Оказалось, что ген, названный просто WRN, кодирует фермент, разматывающий ДНК в ходе клеточного деления, когда копируется геном. Однако при подготовке к защите Фарагер тоже кое-что узнал: он обнаружил, что у клеток с синдромом Вернера такой укороченный жизненный цикл потому, что они в 3–5 раз чаще впадают в старческое состояние, чем нормальные человеческие клетки. В главе 3 мы рассказывали, как теломеры отмеряют предел Хейфлика, обычный срок жизни клеток, становясь с каждым делением все короче. Так вот, в клетках с «включенным» геном WRN теломеры почему-то сокращаются быстрее, а тревожные сигналы отправляют раньше (то есть будучи длиннее), чем положено.

Связь теломер, а значит, и теломеразы (фермента, который пополняет запас теломер в некоторых тканях) позволила разобраться с другой странностью синдрома Вернера: в отличие от обычного старения, преждевременное старе-

ние из-за синдрома Вернера развертывается не во всем теле. «Иммунная система и нейроны, похоже, не затронуты, — говорит Фарагер. — Так что получается интересная мозаика: одни ткани очень, очень серьезно поражены, а другие вообще нет. Ну так что, черт возьми, это значит? А то, что ткани, где теломераза включена, хорошо защищены от последствий Вернера, а ткани, где она выключена, — нет, и им обычно здорово достается».

Однако теломеры здесь — только половина дела. Ненормальное поведение этих защитных колпачков хромосом не вполне объясняет ускоренное дряхление клеток с синдромом Вернера. В предыдущей главе мы видели, что размножению клетки могут помешать повреждения ДНК, вызванные самыми разными причинами — от ультрафиолетового излучения до свободных радикалов и вредных химикатов. Как выяснили ученые, клетки с синдромом Вернера чувствительнее обычных к любым сигналам о повреждении ДНК и с готовностью «жмут на тормоза». Но почему?

Линн Кокс, та самая, что показывала мне стареющие клетки под микроскопом, открыла этот сложный кусочек головоломки по чистой случайности. С самого начала научной карьеры, еще когда она исследовала опухоли в шотландском Данди, ее занимал механизм клеточного деления и размножения. Точнее, ее интересовала одна особая деталь механизма деления — бегунок, скользящий вдоль ленты ДНК и организующий производство двух новых нитей, подзывая нужные белки для разных задач и избавляясь по пути от мусора.

В 1996 году на конференции по воспроизводству клеток в Лаборатории Колд-Спринг-Харбор, недалеко от Нью-Йорка, Кокс гуляла вдоль стены, на которой были представлены стендовые доклады. На одном из этих постеров сообщалось об открытии гена синдрома Вернера и приводилось

наблюдение, что люди с мутировавшим геном WRN быстро стареют. Никакого объяснения, никаких теорий, просто наблюдение. На крупных научных съездах такие постеры выставляются сотнями, и Кокс запросто могла пройти мимо. Однако стоило ей задержаться у этого стенда, как в голову пришли интересные мысли. Она наизусть знала нуклеотидные последовательности белков, входившие в ее бегунок, «дрезину» клеточного воспроизводства, и у WRN был похожий код. Что, если WRN — в числе белков, подхватываемых «дрезиной» для какой-то важной роли в процессе деления клеток?

Вернувшись к себе в Оксфорд, Кокс проверила эту догадку и убедилась, что была права. Вот в двух словах, как работает этот механизм: при нормальных условиях, когда «дрезина» клеточного воспроизводства катится вдоль ленты ДНК и натывается на поврежденный участок, она останавливается и посылает сигнал WRN, и тот прицепляется к платформе. WRN снабжен крошечными молекулярными ножницами, которыми он вырезает поврежденную часть пути, а затем отпадает, и «дрезина» едет себе дальше по ленте. Однако при нарушении структуры гена WRN он не отвечает на зов, и весь процесс останавливается — с катастрофическими последствиями для клетки.

Как объясняет Ричард Фарагер, платформы клеточного воспроизводства «похожи на велосипеды. В движении они очень устойчивы, но, если надолго остановятся, рушится весь механизм. Ремонтные ферменты ДНК приходят, чтобы расставить все по местам, и обычно дело кончается делецией — удалением кода. Так можно потерять большие куски генома». В результате клетки остаются с кучей мелких хромосомных повреждений и разными отклонениями, из-за которых противораковые механизмы бьют тревогу — и отправляют клетки в «дом престарелых».

Именно хроническое воспаление из-за этих клеток — причина болей в суставах, сухожилиях и пояснице у Марка Джонса, как и состояния его кожи. Воспаление связано и с диабетом (еще один диагноз, который Марку недавно поставили), и с большей частью других симптомов, знакомых Марку и другим пациентам с синдромом Вернера. Словом, тут настоящее буйство воспаления, и сравнительно небольшая группа геронтологов, изучающая синдром Вернера, считает это состояние прообразом человеческого старения в целом — только у нас такие процессы идут медленнее. Сейчас геронтологам уже известно, как хаос в клетках с синдромом Вернера запускает клеточное старение — как клетка сообщает о своей беде и как запускается серия процессов, останавливающих размножение окончательно, когда клетка идет вразнос. Направляет эти процессы белок с прозаическим названием р38 МАПК*. Он дирижирует всеми дальнейшими участниками событий и способствует выделению воспалительных цитокинов — молекул, от которых иммунная система бесится и продолжает бушевать в пораженной ткани, вызывая воспаление.

Что р38 МАПК участвует в болезнях, сопровождающихся воспалительной реакцией, таких как ревматоидный артрит, псориаз и болезнь Крона, известно уже давно, и несколько крупных фармацевтических компаний изо всех сил пытаются найти способ безопасно и надежно блокировать этот белок. Однако первыми учеными, кто сумел увидеть всю картину, были Дэвид Киплинг и его коллеги из Университета Кардиффа. Они поняли, что р38 МАПК не просто связан с воспалительным процессом, но играет одну из главных ролей во всем механизме стрессовых реакций, а следова-

* МАПК (МАРК) — митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase). — *Прим. ред.*

тельно, и в отключении размножения клеток, отправке их на покой. Во всяком случае, в этом причина синдрома Вернера и, скорее всего, дряхления клеток у всех нас.

Чтобы обосновать эту догадку, необходимо было начать работать с веществами, блокирующими р38 МАПК, и приглядеться к их действию.

Фармацевтические гиганты не любят раскрывать карты: у подобного лекарства огромный рыночный потенциал, ставки высоки. Так что фармкомпании в то время не стремились делиться наработками, и в итоге Киплинг обратился за помощью к Марку Бэгли, нынче профессору органической химии в Университете Сассекса.

«Одна из сложностей, — пояснил Бэгли, когда я навестила его в лаборатории, расположенной в зеленом университетском кампусе на окраине Брайтона, — в том, что нельзя просто выбросить белок р38 МАПК из системы — он абсолютно необходим для множества разных процессов. Дэвид как раз и хотел убедиться, что этот белок действительно нужен и вовлечен в патологию синдрома Вернера, а значит, и ускоренного старения. Главный вопрос был: могут ли и здоровые люди ускоренно стареть в некоторых обстоятельствах? И запускает ли стресс преждевременное дряхление клеток раньше износа теломер?» Это важный вопрос. Кто не удивлялся преображению известных людей вроде Тони Блэра и Барака Обамы, возглавивших британское и американское правительства живчиками со свежими лицами, а через несколько лет сдававших дела седыми, изнуренными и осунувшимися? Кто не гадал, не профессиональный ли стресс — причина таких метаморфоз?

«Я тогда работал в Кардиффе, и мединститут только что объединили с традиционным университетом, так что открылись новые возможности для сотрудничества, — продолжал рассказывать Бэгли, улыбчивый здоровяк с копной

путаных волос и бородищей. — Вдруг ни с того ни с сего мне по электронной почте приходит это письмо. И вот Дэвид и я встретились попить кофе... Когда ученые собираются вместе работать, очень важно поладить, найти общий язык, и мы сразу спелись!» Уговор был такой: если Киплинг найдет деньги, чтобы нанять достаточно лаборантов для Бэгли, тот займется исследованием блокаторов р38 МАПК.

Произвести химикат строго направленного действия, влияющий только на этот белок — глушащий лишь одну ноту в настоящей какофонии клеточных сообщений, — оказалось действительно трудной задачей. Из-за важности р38 МАПК для стольких процессов в клетках Бэгли и его команда не могли просто исключить белок из системы без огромного вреда. Клеток, пораженных синдромом Вернера, для опытов тоже было раз-два и обчелся, и были они на вес золота — а откуда им браться, ведь по всему миру было совсем немного больных с подтвержденным диагнозом. А клетки, которые они разводили в чашках Петри, были под жутким стрессом из-за сопутствующих процессов. Все они были на разной возрастной стадии. Генетически они тоже отличались, потому что брались у разных пациентов, так что не было двух штаммов, которые бы вели себя одинаково. В таких условиях цитологу было очень непросто понять, что происходит.

«Мы сделали где-то 8 или 10 разных химических ингибиторов, все они сначала были направлены на р38 МАПК. Потом мы перешли на следующие процессы по цепи, чтобы как-то избежать токсичных эффектов полного удаления этого белка. Затем попробовали переключиться на другие сигнальные пути, чтобы посмотреть, задействованы они тоже или нет. Поиск занял лет так 15», — вспоминает Бэгли.

Итогом этого долгого поиска стало заключение, что р38 МАПК, ключевой фактор стрессовых реакций, прямо

замешан в преждевременном старении больных синдромом Вернера. Также было обнаружено, что в определенных обстоятельствах стресс может ускорить старение клеток любого из нас — раньше, чем отмерят срок теломеры. Но, помимо того что он дает важные сведения о природе старения, этот совместный проект лабораторий Киплинга и Бэгли может быть прямо полезен тем, кто страдает от синдрома Вернера.

В Японии живет больше пациентов с синдромом Вернера, чем где бы то ни было на Земле. Ученые полагают, что виной тому — «мутация основателя», то есть мутация, введенная в популяцию одним человеком, который является общим предком большинства нынешних носителей мутантного гена. Ричард Фарагер тесно работал с группой японских медицинских работников, ухаживающих за больными синдромом Вернера. Он говорит: «Я поехал с ними, чтобы самому посмотреть, с чем сталкиваются эти ребята, и это довольно жутко. Продолжительность их жизни увеличилась, но качество жизни — так себе». Одна из главных проблем — что не заживают раны. У многих больных появляются язвы, обычно на стопах и лодыжках; из-за атрофии дермы (среднего из трех слоев кожи) кожа у них легко рвется. Язвы проедают мясо до кости. Попытки прикрыть их пересаженной со спины или с рук кожей — сама по себе весьма болезненная операция — обычно тщетны, поэтому в конце концов многим страдальцам ампутуют стопы, что обрекает их на жизнь в инвалидном кресле.

В ходе своих поисков Киплинг и Бэгли обнаружили, что кожные клетки с синдромом Вернера после обработки ингибиторами p38 МАПК возвращаются к норме. Их сверхчувствительность к повреждениям ДНК пропадает, и они проживают сколько положено. Фарагер хочет испытать эти вещества на язвах пациентов. К услугам врачей уже имеется

ряд ингибиторов p38 MAPK (в таблетках), разработанных крупными фармацевтическими компаниями. В клинических испытаниях на пациентах с ревматоидным артритом они показали свою эффективность. Но на полках аптек их еще нет, потому что у них обнаружались долговременные побочные эффекты — они токсичны для печени. Фарагер сотрудничает с одним из японских консультантов и хочет попробовать наносить один из ингибиторов p38 MAPK вокруг язв как мазь, а потом, как только язва закроется, сразу прекращать.

«Жду не дождусь, — говорит он. — По-моему, за 20 лет... пациенты нам помогли, и пора уже увидеть какие-то практические результаты. Мы ведь что делаем? Мы нормализуем клеточный рост. Мы наблюдаем [у больных синдромом Вернера] сбитый механизм клеточного старения, и я хочу его восстановить».

Стоит его спросить, однако, может ли повыситься способность кожных клеток с синдромом Вернера к воспроизводству, как он начинает злиться. «Всегда кто-нибудь спросит: “А если рак?” На это я хочу сказать: что вам больше нравится — ампутация обеих ног или *если рак?* Ваш выбор... Так что я очень надеюсь, что нам удастся уже добиться какой-то пользы».

На примере клеток в чашках Петри о старении можно узнать многое. Но рано или поздно теории приходится проверять на живых организмах, потому что в живой природе клетки постоянно общаются друг с другом и друг на друга влияют. Синдром Вернера и другие болезни преждевременного старения дают нам очень ценную информацию, огромный плюс которой — что под микроскопом человеческий организм, а не подопытные животные. И все же релевантность болезней преждевременного старения в этом смысле тоже

имеет пределы. Во-первых, их вызывают мутации отдельных генов, а нормальное старение вызывается работой множества генов, делающих то, что им положено. Во-вторых, ни один из синдромов преждевременного старения не затрагивает организм целиком.

Что касается именно синдрома Вернера в качестве модели старения, важно иметь в виду, что, конечно, не все клетки организма постоянно делятся. Некоторые, например клетки печени и почек, делятся изредка, когда нужно исправить ущерб органа. Другие, в том числе клетки сердца, красные кровяные тельца, клетки мозга и нервной системы в целом, считаются неделящимися. Поэтому клеточное дряхление не может быть единственной причиной старения, даже если бы у такого сложного феномена могла быть только одна причина. В следующих главах мы посмотрим на некоторые другие гипотезы и возможных кандидатов. Сейчас, однако, я хочу отдохнуть от работы сыщика и представить вам кое-каких очень важных действующих лиц геронтологической драмы. И это не люди.

МОЛЛЮСК МИН И ДРУГИЕ ПОДОПЫТНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

«Плодовые мушки? — с недоверием переспросил мой муж. — Вот эта мелочь, которая у нас вокруг мусорного ведра летает?» Я пыталась рассказать ему, как много удалось узнать о механизмах старения и старческих болезнях — от деменции, рака и сердечной недостаточности до диабета, воспаления и слепоты — на примере плодовых мушек (их научное название — *Drosophila melanogaster*). Но в самом деле, как биологам удастся работать с такими крошечными тварями, да еще с успехом выпытывать у них тайны жизни и смерти? Мне и самой было интересно узнать.

Биолог Мар Кармена занимается плодовыми мушками-дрозофилами уже почти 30 лет. В первую очередь ее интересует механизм клеточного деления — процесс, благодаря которому одна-единственная оплодотворенная клетка развивается в полноценную взрослую особь, следуя дьявольски сложной генетической программе. Кармена впервые встретилась с мушками в качестве подопытных животных еще студенткой у себя на родине, в Испании. За стипендию Независимого университета Мадрида она должна была помогать в лаборатории. «Это было прекрасное время, — рас-

сказывает она с мягким испанским акцентом. — На дворе был конец 1980-х, только что стало известно, что многие гены, определяющие устройство тела у мушек, сохранились и в человеческом организме. Оказалось, что биологические процессы [телесного развития] у обоих видов практически одинаковы».

После, уже защитив диссертацию, Кармена продолжила опыты над мушками в шотландском Данди, в лаборатории профессора Дэвида Гловера, одном из центров общемирового проекта по секвенированию генома дрозофилы. Сейчас она возглавляет исследования дрозофил в Университете Эдинбурга, где я ее и навестила, чтобы взять интервью. Из окон ее кабинета открывается потрясающий вид на Трон Артура — поросший травой потухший вулкан, что возвышается прямо в центре города.

Меня интересовали ее подопытные животные. Кармена с Эммой Пит, заведующей разведением и кормлением мушек, проводили меня в комнатку, где в сотнях запечатанных бутылок содержатся их подопечные, разделенные по поколениям и генетическим особенностям. В помещении без окон стоит кислый уксусный запах смеси дрожжей и сахара, которой кормят мушек. Дверной проем перекрывает сетка — на всякий случай, чтобы ни одна из генетически модифицированных мушек не выбралась на волю. В бутылках как будто бурлят крошечные железные стружки — такие нам показывали на школьных уроках физики, чтобы рассказать о магнетизме. Но под микроскопом, успокоенные углекислым газом и увеличенные в 50 раз, мушки раскрываются с потрясающей четкостью. Голова, грудь и брюшко ясно выделяются, можно разглядеть отдельные клетки в сложных оранжевых глазах, похожих на подушечки для булавок, волоски на корпусе и ногах стоят как колючки кактуса, видно, как работают внутренние органы, и можно даже определить му-

шиный пол. Но не менее поразительно — и особенно важно для ученых — и то, что ум смотрящего в микроскоп человека мало-помалу привыкает к размеру изображения и через некоторое время он уже может дотянуться и разрезать нужные органы специальными инструментами толщиной с волосок, как будто оперирует животное обычной величины.

Впервые использовать плодовую мушку в качестве модельного организма рекомендовал энтомолог Чарльз Вудворт. Он же первым начал разводить их в своей лаборатории в Гарварде. Но в научный мейнстрим мушек ввел Томас Хант Морган, эмбриолог, в 1908 году начавший изучать на дрозофилах механизмы наследственности. Мухи привлекли его как идеальный модельный организм благодаря стремительности размножения, короткому жизненному циклу, дешевизне и простоте в уходе.

Морган родился в 1866 году в Кентукки, в семье богатых плантаторов. Он приходился племянником генералу конфедератов и правнуком автору гимна Соединенных Штатов. Морган рос любителем природы, собирал птичьи яйца и ископаемые останки, наукой занялся в колледже в 16 лет, а в 24 года уже защитил диссертацию по зоологии в Университете Джонса Хопкинса.

В Колумбийском университете Нью-Йорка в начале XX века Морган устроил Мушиную комнату, прославившуюся на весь мир. Это помещение размером всего 5×7 метров вмещало 8 письменных столов, заставленных сотнями склянок с мухами, с потолка для них свешивалась гроздь перезрелых бананов и стоял дух брожения. Здесь Морган нашел подтверждение хромосомной теории наследственности, по которой гены — единицы наследственной информации, получившие имя совсем незадолго до того, — нанизаны на хромосомы, как бусины на нитку. Его книга под названием «Механизм менделевской наследственности»

(The Mechanism of Mendelian Heredity) вышла в 1915 году. В 1933-м Морган получил за нее Нобелевскую премию и вошел в историю как отец генетики, хотя этим титулом так же часто награждают Грегора Менделя, монаха-августинца и ученого, чью умозрительную теорию Морган доказал.

В 1856 году Менделю было позволено проводить исследования в большом опытном огороде его монастыря в Брно (тогда в составе Австрийской империи, а сейчас на территории Чехии). Мендель увлекался наукой со студенческих лет. В огороде он занялся горохом, скрещивая и перекрещивая десятки тысяч растений, чтобы добиться нужных признаков — высоты, цвета и так далее — и таким образом понять принципы наследственности. Свои наблюдения он описал и развил в теорию в двух лекциях, которые прочитал на заседании Общества естествоиспытателей Брно в 1865 году.

По иронии истории, Морган начинал свои опыты с мушками-скептиком. Он не верил в предложенные Менделем «невидимые силы», управляющие наследственностью, и отрицал теорию Чарльза Дарвина о естественном отборе как двигателе эволюции. Он хотел доказать несостоятельность этих двух гипотез. Но то, что он увидел в Мушиной комнате, дало четкие экспериментальные доказательства этих абстрактных идей и кардинально изменило взгляды Моргана. Должно быть, от новых открытий в том душном закутке голова шла кругом; Морган понял, что гены — общий ответ на три самых главных для него вопроса: что отвечает за передачу физических черт от одного поколения следующему, каков механизм эволюции и как яйцеклетка превращается в эмбрион, а потом во взрослую особь.

Мушинная комната существовала с 1910 по 1928 год и оказала огромное влияние на развитие биологии. Начатые здесь исследования превратили мушек в один из самых широко используемых модельных организмов и дали старт успеху

еще нескольких нобелевских лауреатов. Особо выделяется фигура американского генетика Германа Мёллера, который открыл мутагенный эффект радиации на ДНК, за что и получил Нобелевскую премию по медицине в 1946 году. К 2000 году геном дрозофилы был целиком расшифрован, и выяснилось, что он состоит из порядка 13 600 генов всего лишь на четырех хромосомах. В 2003 году, когда был расшифрован генетический код человека, оказалось, что 60% мушиных генов есть и у нас, что поразительно — ведь, значит, эти гены сохранились у обоих видов в течение бесчисленных веков и поколений от общего предка, который жил примерно 3,5 миллиарда лет назад. Сейчас мы знаем, что около 75% генов, участвующих в развитии человеческих болезней, есть и у дрозофил.

В относительно простой геном мушек легко вмешиваться, чтобы смоделировать нужные свойства в лабораторных условиях, к тому же они быстро и охотно размножаются, содержать их почти ничего не стоит и опыты над ними не вызывают возмущения защитников прав животных. Неудивительно, что дрозофилы привлекают биологов самых разных специальностей. За долгие годы опытов о плодовых мушках стало известно очень много и сложился целый арсенал манипуляций их геномом. В наши дни исследователи запросто выписывают готовые генетические линии мушек-мутантов почти любого сорта из центров разведения дрозофил в США и Европе, а на сайте FlyBase могут получить массу информации о биологических особенностях плодовых мушек и проведении опытов над ними.

Помимо прочего, мозг мушек удобен как упрощенная модель для исследований основных принципов функционирования этого органа и его болезней, а также для проверки теорий, ведь в нем всего 100 тысяч нейронов (в человеческом 100 миллиардов). Нейробиологи первыми обратились

к дрозофилам как упрощенным модельным организмам и обнаружили, что их мозг удивительно схож с мозгом млекопитающих, в том числе с нашим. Он имеет гематоэнцефалический барьер — защиту от вредных веществ, циркулирующих в остальном теле, а также сложную центральную нервную систему и другие черты организации, напоминающие наши.

При этом локализовать мушиный мозг отдельно от остального организма проще простого. На третьей личиночной стадии, объясняет Кармена, мушка представляет собой что-то вроде кулька жидкой плоти, большая часть которой будет отправлена на переработку при окукливании — подготовке к превращению во взрослую особь. Внутри этого кулька, однако, уже сформированы мозг и центральная нервная система. «То есть мы можем взять личинку и, скажем, обработать ее каким-нибудь противораковым препаратом и посмотреть на реакцию нервной системы... — рассказывает Кармена. — Понятно, что выводы, которые можно сделать таким образом, имеют свои ограничения, но по основным процессам деления и дифференциации клеток уже можно увидеть, будут ли проблемы».

Хотя мушки обычно не страдают старческим слабоумием, у дрозофил, как и у человека, есть ген, задействованный в наследственной разновидности болезни Альцгеймера. Ученые воспользовались этим, чтобы вывести трансгенных мух, в организме которых разыгрываются разные симптомы болезни Альцгеймера, в том числе накопление белковых бляшек в мозге с последующей потерей памяти (да, у мушек есть память, хотите верьте, хотите нет, — и со вполне измеримыми параметрами), трудности с передвижением, потеря способности к обучению, ранняя смерть. Эти трансгенные мушки, как и другие «дизайнерские» животные, созданные для изучения болезней мозга, помогли развить

наши представления о процессах нейродегенерации и дали ученым возможность испробовать разные методы лечения. У некоторых мутантов замечательно красноречивые имена. Мутант «жмурик», например, умирает прежде срока из-за деградации мозга. «Губка» страдает от патологии, очень напоминающей болезнь Крейтцфельда — Якоба (она же губчатая энцефалопатия, или коровье бешенство). «Швейцарский сыр» с возрастом развивает патологию, похожую на боковой амиотрофический склероз.

Можно многое прочесть по сложносоставным глазам мушек — это буквально окно в их мозг. Глаза состоят примерно из 800 отдельных элементов со множеством нервных клеток и быстро обнаруживают признаки деградации нервной системы: границы ячеек делаются грубее, сжимаются, теряется окраска клеток. В последнее время дрозофил «поставили под ружье» и исследователи сердца, которых интересует, как электромеханической сигнальной системе тела удастся точно поддерживать сердечный ритм на протяжении всей жизни и почему с возрастом у этого механизма начинаются сбои. Это один из наименее изученных аспектов работы сердца, ведь за ним приходится наблюдать на примере живых существ по мере их старения и подходящих модельных животных трудно подобрать. Так что мушки отправляются в очередной полет. Изучать их сердечный ритм позволяют новейшие технологии визуализации, показывающие в режиме реального времени, как колотится сердце и как муха стареет на протяжении дней, а не лет. Мне довелось посмотреть видеозапись, и она действительно производит впечатление, особенно когда припоминаешь мелюзгу, вьющуюся над тарелкой с фруктами.

Конечно, существует большая разница между сердцем мухи и млекопитающего. Мухи имеют незамкнутую кровеносную систему, это значит, что у них нет кровеносных со-

судов, вен и артерий и строение их сердца намного проще нашего. И все же опыты над ними помогли понять, что происходит в паузах между сердечными сокращениями и как это меняется с возрастом.

Другая рабочая лошадка биологических и генетических исследований — крошечный червь-нематода по имени *Caenorhabditis elegans*. Размером, как выразилась молекулярный биолог Синтия Кеньон, с запятую, он живет в земле, плавая в водяной пленке между комочками почвы. *C. elegans* стал первым животным, чей геном был полностью расшифрован. Это случилось в 1998 году, года за два до мушек и за пять лет до нас. Южноафриканский биолог Сидни Бреннер в 1963 году предложил использовать его в качестве модельного организма, потому что это одно из самых простых живых существ, имеющих нервную систему. К 1970-м годам Бреннер покинул ЮАР и собрал впечатляющую команду исследователей для изучения и разведения *C. elegans* в качестве модельного объекта — там и сям по углам лабораторий Кембриджского университета.

«История червя — это рассказ о всепоглощающей жажде знания, — пишет Эндрю Браун в прекрасной биографии этого крошечного создания «Вначале был червь» (In the Beginning was the Worm). — Людей, которые его изучали, не интересовали деньги или слава за пределами узкого круга. Они не были святыми. Они были амбициозны и состязались друг с другом, и неудачникам приходилось нелегко. Но их амбиции и состязательный дух, как и порой ревнивая любовь, были направлены на альтруистические цели. Они хотели понять этот мир. Они искали измеримых, конкретных истин». Хотели эти ученые славы или нет, но она так или иначе настигла их. В 2002 году Бреннер и двое его коллег, Джон Салстон и Роберт Хорвиц, получили Нобелевскую премию по медицине за работу о развитии органов и апо-

птозе (программируемой клеточной смерти) на примере *C. elegans*.

В анатомическом смысле червь — сама простота. У него, можно сказать, отсутствует мозг, нет и сердца, хотя мышцы глотки качают кровь, выполняя ту же функцию. У гермафродитов этого вида меньше 1000 клеток на особь, в том числе 302 нейрона. Червь прозрачный, поэтому развитие организма из яйца до взрослого состояния можно наблюдать в режиме реального времени. В отличие от мушки червь не возражает против заморозки и возвращается потом обратно к жизни, так что опыты с ним можно прервать в любое время, а подопытных отправить на хранение. Но способность выдерживать глубокий холод — лишь одна сторона его необыкновенной устойчивости к разнообразным стрессам. *C. elegans* стал одним из видов животных, отправленных в космос для экспериментальных целей, и в 2003 году пережил взрыв шаттла «Колумбия», на борту которого при возвращении погибли семеро астронавтов. В 2009 году ученые Ноттингемского университета вновь послали этого крохотного крепыша в заповедье — в лабораторию Международной космической станции, чтобы изучить влияние невесомости на развитие мышц. Их особенно интересовали генетические причины мышечной атрофии, установление которых весьма пригодилось бы, например, пациентам, прикованным к постели, диабетикам, пожилым.

Расшифровка генома червя в 1998 году показала, что у него плюс-минус 19 тысяч генов, расположенных на шести хромосомах. Представьте себе удивление биологов через несколько лет, когда выяснилось, что геном червя больше, чем у гораздо более сложного по строению вида, плодовых мушек (примерно 13 600 генов), и не слишком уступает нашему собственному генокоду, содержащему 20–24 тысячи

генов. Больше трети генов *C. elegans* имеют аналоги в геноме человека.

В 1986 году лаборатория Сидни Бреннера в Кембридже объявила о создании полной схемы нервной системы червя. Взяв пример с секвенирования генома, исследователи назвали ее «коннекто́м». Карту-схему составили по снимкам с электронного микроскопа, рассматривавшего тончайшие срезы предельно простого мозга нематоды. На ней видно, как каждый из 302 нейронов соединен с остальными. С полного картографирования нервной системы *C. elegans* началась новая дисциплина, коннектомика, цель которой составить такую же карту-схему нашей собственной нервной системы для всевозможных исследований принципов работы человеческого мозга и причин его упадка в старости.

Чтобы понять, насколько открытия тех или иных особенностей всех этих низших организмов (кроме мушек и червей, модельных животных еще масса, в том числе дрожжи, бактерии, вирусы и несколько видов рыб) могут пригодиться для решения проблем биологии человека, необходимы эксперименты на млекопитающих. Среди тех, на ком сейчас ставят опыты, дольше и чаще всего им подвергались мыши. В XVI веке английский врач Уильям Гарвей на примере мышей установил, каким образом кровь циркулирует по телу, гоняемая ударами сердца. В XVIII столетии мыши помогли понять работу органов дыхания. Есть и прелестная легенда, что Грегор Мендель начал изучение законов наследственности с мышей с разным цветом шкурок, которых он разводил в клетках у себя в келье. На горох он якобы перешел, когда строгий настоятель монастыря выразил недовольство «зловонным зверьем, которое еще и совокупляется».

Мыши — «звезды» и в геронтологии. Однако, по словам эволюционного биолога Стивена Остада, у них с мушками,

червями и большинством лабораторных животных есть один общий недостаток — они недолго живут. «Этим они и удобны для исследователей, — поясняет Остад. — Но, если смотреть только на тех, кто быстро умирает, мы можем упустить что-то очень важное. Говоря конкретно, раз мы сами живем долго, может оказаться, что наш организм уже воспользовался всеми механизмами, которые сейчас находят у червей, мушек и мышей. Так что я подумал, почему бы не посмотреть на кого-то, кто стареет лучше нашего?»

Остаду за 60, это худощавый человек с редющими рыжими волосами и усиками. У него неисправимо любопытный вид, как будто он в вечном поиске новых приключений и свежих идей. Неудивительно, что к научной карьере он пришел не найденной дорогой, а через грандиозные проекты и авантюры. «Когда-то я мечтал написать великий американский роман», — с усмешкой сообщил он мне в сторонке за чашкой кофе на геронтологическом конгрессе в Нью-Йорке. Остад закончил филологический факультет, а потом работал там и сям, сочиняя роман, которому не суждено было быть написанным.

«На одной халтуре я дрессировал львов для киношников, — сказал он и, смакуя мое удивление, продолжил: — Было это так... Я работал журналистом в Портленде, штат Орегон, и у одного моего друга было два африканских льва. Ему предложили снять их в кино, и нужен был кто-то, чтобы помочь их туда доставить. Ну, мы убрали заднее сиденье в машине, посадили туда льва и проехали 1600 километров до Голливуда. А когда добрались, продюсер предложил мне работу. Я говорю, я ничего об этом не знаю, а он говорит, у нас опытные дрессировщики, они покажут. Ну, я и согласился».

В Голливуде Остад провел три с половиной года и на пике успеха работал с 56 львами, иногда сразу по 25 животных

в одном фильме. «Нам пришлось заниматься их групповой динамикой, и это как-то пробудило мой интерес к науке, то есть он у меня уже был, ведь сначала я изучал в университете математику. И я решил пойти доучиться до докторской». У него было время обдумать это решение в больнице, куда он надолго угодил после того, как на мгновение отвлекся от льва и тот, почувствовав слабинку, бросился на него. Зверь успел серьезно потрепать ему ногу, прежде чем кто-то из сослуживцев заметил катающихся по полу Остада и льва и отогнал животное шумной струей огнетушителя. «Врач сказал, что я никогда не смогу нормально ходить, — вспоминает Остад. — Но, к моей огромной радости, он ошибался».

Диссертацию Остад написал по экологии и поведению животных, однако его надежды отправиться в Национальный парк Серенгети в Танзании и там изучать львов не оправдались, и в конце концов он оказался в Венесуэле с опоссумами. Здесь его внимание и привлек феномен старения. «По ходу проекта я каждый месяц отлавливал подопытных опоссумов для проверки, и оказалось, что они стареют с невероятной скоростью. Они стареют как мыши. Я тогда понятия не имел про темпы старения мышей, но я видел: оказывается, опоссумы стареют гораздо быстрее, чем можно ожидать. У них образуются катаракты, появляются паразиты, они теряют мышечную массу, и все за считанные месяцы».

Исследование причин старения показалось Остаду многообещающим направлением, когда пришла пора выбирать, в какую сторону профессионально развиваться дальше, ведь, по его словам, «все же видели, какая на планете демографическая ситуация». Сначала он занялся полевой работой с дикими мышами. Однако ему было любопытно, чего может не хватать экспериментам с короткоживущими

животными, и он выбрал другое направление. Сейчас он изучает самый долгоживущий вид из всех известных многоклеточных животных — *Arctica islandica*. Эти двустворчатые моллюски, известные также как океанические венусы, живут в холодных водах северной Атлантики, на илистом дне у английских и ирландских берегов, а также в Балтийском море и у побережья США к северу от мыса Код.

Все началось с телефонного звонка от морских биологов из Великобритании. Как рассказал мне Остад в Нью-Йорке, эти люди прослышали о его увлечении проблемой старения и предложили ему поучаствовать в изучении долгоживущих моллюсков. «Я спрашиваю: “Что значит долгоживущих?” Они отвечают: “400 лет”. Я просто обалдел! — смеется он. — Я даже вроде переспросил: “Мне показалось, вы сказали — 400 лет?” Они говорят: “Ну да”». Морские биологи занимались климатом древних эпох, и Остад с радостью ухватился за возможность поработать с их древними моллюсками.

Как у деревьев, возраст моллюсков считается по росту колец на раковине. Большинству моллюсков, которых новые товарищи Остада вылавливали из океана, было 100–200 лет, только несколько оказались старше, до 400 лет. Этот возраст считался пределом долголетия до появления в 2006 году моллюска Мина. Сначала ему насчитали лет так 405, и Мин (названный в честь династии, правившей в Китае, когда он родился) стал звездой новостей и Книги рекордов Гиннесса. Однако в 2013 году появился более точный метод подсчета, и Мину прибавили целое столетие — ему оказалось 507 лет. Этот мягкотелый и сегодня вполне мог бы жить да жить, но точный возраст моллюска можно определить, только если его убить и удалить раковину, чтобы рассмотреть место соединения створок. Так что Мин был заморожен до смерти своими первооткрывателями прямо на борту исследовательского судна.

Однако что мы можем узнать от этих древних моллюсков о секрете исключительного долголетия? Ученые искали разгадку в разных физиологических процессах — в дыхании, в обмене веществ, и самым замечательным свойством моллюсков (и нескольких других долгоживущих организмов) кажется удивительная стабильность их белков — продуктов генов, выполняющих практически всю работу в живом организме. «Белки, чтобы правильно выполнять свои функции, должны быть особым образом свернуты, очень *точно* свернуты, как оригами, — объясняет Остад. — Так вот со временем ваши белки в некоторых клетках, особенно в тех, что долго живут, постепенно сворачиваются неправильно и портятся, из-за этого они могут стать ядовитыми и перестают служить по назначению».

Неправильно свернутые белки могут слипаться в комки, от которых нашему организму нелегко избавиться. Классический пример — болезнь Альцгеймера: белок под названием бета-амилоид образует вязкие бляшки в мозге, вызывающие смерть нервных клеток (о чем мы подробнее поговорим в одной из следующих глав). Забавно, но океанические венусы, существа безмозглые, могут подсказать нам, как избежать накопления липких белков слабоумия или очистить от них наш мозг. Чтобы узнать, могут ли моллюски стабилизировать белки других организмов, биологи поместили немного бета-амилоида в «сок» моллюсков, то есть выжимку содержимого их мышечных клеток. В этой среде амилоид оказался не в состоянии слипаться. «У них есть какой-то механизм для стабилизации всех белков, даже человеческих, — предполагает Остад. — Так что мы думаем, моллюски могут иметь терапевтическую ценность для лечения болезни Альцгеймера и других подобных».

Ученым пока не удастся отследить чудодейственный компонент «сока» из моллюсков. По-настоящему продви-

нуться, считает Остад, можно будет только после анализа генов этого вида. Сейчас готов только простейший черновик генома. Как только появится приемлемая «дорожная карта», можно будет искать общие у людей и моллюсков гены, которые, однако, работают у них результативнее, чем у нас. Совсем недавно этот подход уже позволил ответить на другой давно увлекавший ученых вопрос: почему слоны не чаще людей болеют раком, несмотря на гораздо большее количество делящихся клеток у них в организме? Как выяснилось, у слонов 20 копий гена опухолевого супрессора p53, о котором мы уже говорили и который отвечает за устранение поврежденных при делении клеток. У людей и прочих млекопитающих всего одна копия. Более того, по словам Остада, слоновья версия p53 чувствительнее нашей. «Если их ДНК повреждена самую чуточку, слоновьи клетки чаще наших запускают программу самоубийства. Что-то в этом роде мы надеемся найти в этих стабилизирующих белки молекулах *Arctica islandica*».

Геронтологи ищут в ДНК ответы на самые разные вопросы о старении: почему оно происходит, какие механизмы в нем задействованы, как нам избежать болезней и неудобств от износа наших тел. И им многое открывается. Так кто же эти исследователи и что именно им известно?

ВСЕ ДЕЛО В ГЕНАХ

В 1993 году червь *C. elegans* попал на первые полосы газет, что подстегнуло изучение старения. Синтия Кеньон, сейчас вице-президент по исследованию старения фирмы Calico Life Sciences в Сан-Франциско, обнаружила, что мутация одного-единственного гена под названием *daf-2* может вдвое увеличить продолжительность жизни маленького червя. Это послужило доказательством, что процесс старения каким-то образом контролируется в организме, а не просто является следствием постепенного износа наших тел. В следующие годы лаборатория под началом Кеньон, так и эдак повозившись с геном *daf-2*, сумела продлить срок жизни червя в шесть раз, а позже другой лаборатории удалось увеличить его жизнь в десять раз. «Смотришь на этих червяков и думаешь: господи, они же давно должны быть мертвыми. А они живут, — рассказывала она автору научно-популярных книг Биллу О'Нилу в 2004 году. — Они там ползают... Как только привыкнешь к этой мысли... понимаешь, что продолжительность жизни можно изменять, что она растяжима. И кто знает, где предел?»

Потрясающие научные открытия — почти всегда результат долгой и упорной работы множества ученых за лабо-

раторными столами, и Кеньон стояла на плечах гигантов. Первым о различной продолжительности жизни мутантов *C. elegans* написал в 1983 году Майкл Класс. Однако он считал, что мутация косвенным образом влияет на пищевое поведение червей. Затем, в 1988 году, Том Джонсон и Дэвид Фридмен из Колорадского университета в Боулдере выяснили, что отвечают за эту особенность сами мутировавшие гены, в особенности ген, названный ими *age-1*. Носители мутировавшей версии оставались в живых на 40–65 % дольше среднего. Впервые в истории был открыт ген, удлиняющий срок жизни представителей какого-либо биологического вида. Однако ценой долголетия червей Джонсона и Фридмена была слабость половой функции и низкая фертильность. А вот черви Синтии Кеньон с мутацией *daf-2* просто медленнее старели, но оставались такими же здоровыми, бодрыми и фертильными, как нормальные особи.

В 2011 году Кеньон выступила с рассказом о своей работе на конференции популяризаторов TED. Включив видео на большом экране, она комментирует: «Обычные черви стареют через две недели. Вон там головка внизу двигается. Но все остальное замерло. Червяк, очевидно, уже в доме престарелых. И если посмотреть на ткани тела, то они тоже распадаются... — Она включает другой видеоролик. — А вот мутант *daf-2*. Мы изменили всего один ген из 20 000. Он такого же возраста [что и нормальные черви], но он не в доме престарелых. Он едет кататься на лыжах». Аудитория смеется.

В геронтологии это большая веха, поэтому давайте посмотрим, с чего все начиналось. Когда в 1980-е Майкл Класс, Том Джонсон и их коллеги начали искать гены, отвечающие за старение, в глазах ученых это было безумием. «В то время, — пишет Синтия Кеньон в своих воспоминаниях об открытии долгоживущих мутантов, — старение считалось

безнадежной проблемой, его не было смысла изучать. Мы просто изнашиваемся, только и всего».

Те специалисты, что все-таки исследовали старение, обычно не считали нужным искать причины в ДНК, ведь стареть начинают после размножения, когда факторы естественного отбора уже сыграли свою роль. Таким образом, считалось, что процесс распада не имеет отношения к генам, где запрограммирована жизнь, а не смерть. Открытие Джонсона, однако, пробило брешь в этой догме, и Кеньон была взволнована открывшимися перспективами. «Разбор механизмов старения показался мне фантастической возможностью углубиться в неизведанное и, возможно, открыть нечто новое и ценное», — пишет она.

На съездах геронтологов и исследователей червей в Калифорнии ей довелось услышать доклад Тома Джонсона о его червях с мутацией в гене *age-1*. Особенно любопытным показалось ей его предположение, что продление жизни было связано с ослабленной фертильностью. Это вполне соответствовало теории одноразовой сомы: при ограниченном бюджете жизненных ресурсов мутанты, частично освобожденные от затрат на воспроизводство, могли тратить больше на содержание в порядке своих тел, потому и жили дольше. Но может ли все быть так просто, связь — такой однозначной?

Кеньон решила разобраться. Она поручила одному аспиранту у себя в лаборатории, Рамону Табтянгу, стрелять из лазерного микроскопа по зарождающимся яйцеклеткам только что вылупившихся особей *C. elegans*, чтобы подавить в них способность к размножению — и посмотреть, как это повлияет на срок их жизни. Не влияло никак. Очевидно, между воспроизводством и продолжительностью жизни нет просто обратного отношения. Но *что* же тогда происходило? Какой механизм запускался или подавлялся мутиро-

вавшим геном, чтобы черви жили дольше? Она непременно должна была это выяснить.

Впервые старение как научный феномен привлекло внимание Кеньон, когда она, защитив диссертацию, работала в лаборатории Сидни Бреннера («отца нематодологии», как вы помните по предыдущей главе) в Кембридже в начале 1980-х. Как-то раз она оставила чашку с червями в инкубаторе и занялась другой работой. Спустя несколько дней, достав чашку, она с удивлением обнаружила, что черви явно состарились. «Идея, что черви стареют, меня поразила, — вспоминает она. — Я сидела там, и мне было их немножко жалко, и потом я подумала: а вдруг есть гены, управляющие старением, и как бы их отыскать?»

Позднее, уже в Калифорнии, она занялась старением, но эту область, по ее словам, «многие молекулярные биологи все еще считали бесплодной территорией». Один из коллег даже предупредил Кеньон, что она «потратит свою жизнь напрасно», если возьмется за эту тему. Но ее с Табтянгом было не разубедить, и им удивительно повезло. Не желая вторгаться на чужую территорию, сразу после испытания связи между сроком жизни и размножением на примере гена *age-1* Джонсона и Фридмена они начали искать своих собственных мутантов-долгожителей. Скрупулезный отбор червей с подходящими характеристиками на удивление быстро позволил выделить один штамм, который жил дольше всех остальных, с мутацией гена, впоследствии названного *daf-2*. «Я в жизни не видела ничего интереснее мутантов *daf-2*, — пишет Кеньон в своих воспоминаниях. — Они были активны и здоровы и жили в два с лишним раза дольше обычного. Это было какое-то волшебство, но и страшновато тоже — вот, им давно пора умирать, а они ползают себе».

Так как работает этот ген? Оказывается, он — часть так называемой сети распознавания питательных веществ, кото-

рая, как несложно догадаться, присматривает за тем, чтобы организм получал достаточно питания для поддержки жизненно важных функций. Ген *daf-2* кодирует определенную структуру на поверхности клеток, рецепторную молекулу, через которую в клетку поступают важные гормоны — инсулин и факторы роста. Инсулин позволяет тканям поглощать питательные вещества и превращать сахар в энергию, а факторы роста способствуют производству белков для роста организма, его поддержки-починки и многих других задач. Мутировавший ген *daf-2* строит неправильные рецепторы, которые ограничивают количество поступающих в клетку гормонов, что запускает систему тревоги внутри клеток. Организму кажется, будто поступающих веществ не хватает на его нужды и что нужно принять ответные меры. Система тревоги будит обычно дремлющий ген-бригадир FOXO, тащит его в клеточное ядро с плотно упакованной ДНК, и там он включает еще массу генов. У этих генов разные задачи: защищать клетки от окислительного повреждения (свободных радикалов), чинить или отправлять в утиль поврежденные элементы, следить за правильным складыванием и работой других белков. Этот процесс, в общем, был понятен исследователям, ведь уже давно известно, что постепенное разрушение «системы техподдержки» наших тел — одна из главных (если не единственная) причина старения. Главный вопрос был в том, насколько репрезентативны эти механизмы, найденные у червей. Распространяются ли их черты на другие виды, а в особенности на нас?

«Биология — очень редуccionистская наука, — говорит Дэвид Джемс, с которым мы уже встречались в главе 2, где он критиковал теорию окислительного повреждения. — Смотрите, функция генов, то есть то, как они работают, была открыта не на примере человеческих генов. Это узнали по опытам с бактериями, даже бактериальными вирусами. Идея в том, чтобы

начать с чего-то простого и потом усложнять. Если в простом организме удастся разобраться, у вас появляется отличная стартовая площадка, чтобы посмотреть на других. Я по-прежнему считаю, что это работает. *C. elegans* — животное с нервной системой, эмбриональным развитием, половым размножением, мышцами и всяким таким прочим, и мы на его примере узнали кучу нового о фундаментальных принципах старения».

Джемс увлекся биологией старения в начале 1980-х, когда учился в Сассекском университете, под сильным впечатлением от книг Томаса Куна, американского физика и философа. Кун писал, что революции в науке производят воображение и концептуальные скачки, «смены парадигмы», а не медленное и постепенное накопление фактов. Джемс хотел туда, где можно было ждать революций, где оставались важные вопросы. Получив диплом, он отправился посмотреть на мир: два года путешествовал, работал, участвовал в политических революциях в Латинской Америке. В конце 1980-х он вернулся в Великобританию и защитил диссертацию по генетике в Университете Глазго. Геронтологии он посвятил себя только в середине 1990-х — засучив рукава занялся червяками в Университете Миссури в США.

Выбирая свой путь в науке, Джемс искал чего-то такого интересного, что мотивировало и увлекало бы его всю жизнь. Старение было как раз такой темой. «Главная причина болезней на свете! Разве это не самая важная тема в биологии вообще? — спрашивает он. — Ну ладно, может, еще природа сознания. Но в границах медицины нет ничего важнее, и жуть как странно, что этим не занимались. Я понял: господа, вот огромная тема, которую вообще не замечают! Потрясающе».

Вернувшись в 1997 году Великобританию и начав работу в Университетском колледже Лондона, Джемс сосредоточился на запутанном наборе генов (как оказалось, их там тысячи),

которыми управляет ген-бригадир FOXO в сети распознавания питательных веществ *C. elegans*. Джемс надеялся понять, каким образом эта система производит изменения клеток, тканей и целых организмов, которые мы видим как старение. «Я хотел найти гены старения и тогда понять, что это такое. Но это оказалось ой как непросто», — смеется он, протягивая мне лист бумаги, испещренный каракулями, похожими на схему соединений большой телефонной станции. Это взаимодействия генов, в которых он пытается разобраться.

По соседству с Дэвидом Джемсом в Университетском колледже Лондона трудится Линда Партридж, директор Института здорового старения при этом вузе. В то время как Джемс занимается поиском связанных со старением генов у червей, Партридж выбрала в качестве подопытного животного плодую мушку-дрозофилу. Задумчивая и тихая женщина за 60 в оригинальных, по-совиному круглых очках, Партридж увлеклась наукой еще в школе. «Мне было интересно, как все работает, как люди пытаются вырвать у природы ее тайны... — рассказала она мне. — Я тогда читала несколько не то чтобы целых биографий ученых, скорее рассказов, как они жили и как открывали разные вещи, и весь этот процесс, сила воли, которая им была нужна, изобретательность... Я ими просто восхищалась».

Партридж росла на пороге больших перемен в обществе, когда замужество и материнство были еще судьбой, если не мечтой, столько девочек, и никогда не думала, что сама станет ученым. Но у нее был острый ум, ее семья была широких взглядов и поддерживала ее, и она поступила в Оксфордский университет. Сегодня Линда Партридж — самообытный исследователь и весьма авторитетная фигура среди геронтологов. Она делит свое время между Университетским колледжем Лондона и Институтом Макса Планка в Кёльне, где стала одним из директоров-учредителей Института биологии старения.

По образованию Партридж — эволюционный генетик. «Старение с эволюционной точки зрения очень странная штука, потому что явно не способствует выживанию, — размышляет она. — Вот организм, который сконструирован так, чтобы развиваться в строгом порядке до взрослой особи, а потом он раз — и разваливается. Разве не проще поддерживать организм в рабочем состоянии, чем строить с нуля? Так почему же происходит этот процесс упадка и смерти?»

Когда в конце 1990-х была открыта роль сети распознавания питательных веществ у *C. elegans*, Линда Партридж и Дэвид Джемс начали задаваться вопросом, нет ли связи между этой сетью и долголетием у подопытных дрозофил Партридж. Она в это не особо верила. Но им с Джемсом представилась возможность проверить эту догадку, когда их коллега Салли Ливерс, занимавшаяся механизмами клеточного роста и деления при раке, углубилась в функции сети распознавания питательных веществ у мух и совершенно случайно обнаружила один крайне важный для роста организма ген: при его мутации рождались мушки-карлики.

Из-за того что открытие Ливерс пролило свет на внутреннее устройство раковых опухолей, ученые, по словам Партридж, «так и бросились выделять другие гены того же пути». Однако никто не следил, живут ли мушки-мутанты дольше обычного. «По-моему, никому дела не было — эта область считалась отстойником в науке!» — смеется Партридж. Тем не менее биологи охотно делились своими линиями мутантов с исследователями из Университетского колледжа Лондона, и те вскоре выделили ген, при мутации или полном удалении которого продолжительность жизни мух возрастала на 48%. Ген называли *chico*^{*}, потому что из-за него рождались карликовые мушки. Результаты ра-

^{*} Малыш (исп.). — Прим. ред.

боты были опубликованы в журнале Science в 2001 году. Как и *daf-2*, *chico* работает с самыми сложными механизмами сети распознавания питательных веществ. Он запускает в организме тот же каскад процессов, приводящий к пробуждению гена-бригадира FOXO, который отправляется к ядру клетки и активирует там набор защитных генов.

«Когда занимаешься эволюционной генетикой, то не сомневаешься, что в старении должно участвовать много разных генов, — говорит Партридж. — Так что я была очень заинтригована, когда появились эти долгоживущие мутанты с одним измененным геном. Мы были к этому неготовы». Мало кто был готов, и открытие *age-1*, *daf-2*, а следом *chico*, действовавших с помощью одной и той же основной сигнальной сети у самых разных животных, произвело нечто вроде революции и камня на камне не оставило от многих общепринятых представлений. Напрашивался вопрос: как далеко по иерархии видов распространяется этот феномен, обнаруженный у беспозвоночных?

Этот вопрос волновал всех, и спустя два года появилась научная публикация уже о мышах, срок жизни которых был увеличен на 18% благодаря удалению гена, кодирующего рецептор инсулина жировых клеток. Вскоре после этого выяснилось, что мутации ряда других генов — участников сети распознавания питательных веществ прибавляют мышам еще несколько месяцев жизни. Но гораздо важнее дополнительного времени на Земле было открытие, что «большинство симптомов старения у мутантов развиваются гораздо медленнее», как заявила Партридж в 2016 году на симпозиуме Molecular Frontiers в Швеции.

Для подтверждения своего тезиса генетик показала на большом экране слайд с изображением двух мышей из одного выводка. Одна из них была генетически модифицирована так, чтобы выключить рецептор инсулина. Мышам было чуть

больше двух лет, и нормальная мышь выглядела определенно старой, со сбившейся шерсткой, начинающейся катарактой, горбом остеопороза и нетвердыми лапами. Другая выглядела молодой и бодрой. Защита от болезней в таком широком диапазоне тканей и систем организма, вроде бы не связанных друг с другом, особенно интересна, отметила Партридж. Это заставляет предположить, «что мы и правда открыли какой-то фундаментальный принцип старения», говорит она.

Но как же люди? Имеет ли все это какое-либо отношение к нам? Очевидно, проверять нужно было, сосредоточившись на сети распознавания питательных веществ человека и испытывая гены-аналоги тех, что влияют на срок жизни подопытных животных. У беспозвоночных только один ген FOXO, у человека и прочих млекопитающих таких четыре. И что вы думаете? В 2008 году вышла статья группы ученых из научного института в Гонолулу (Гавайи) под руководством Брэдли Уилкокса, в которой сообщалось, что между одной естественной мутацией гена FOXO3 и долголетием определенно есть связь. Эта группа изучила 213 мужчин-американцев японского происхождения старше 95 лет. Их данные сравнили с контрольной группой из 402 жителей того же города, никто из которых не прожил дольше 81 года. Из пяти генов-кандидатов самые значимые различия между двумя группами обнаружили именно по этому варианту — FOXO3A. Для тех, кто унаследовал этот ген, есть и другие хорошие новости: обладавшие им участники реже болели раком, страдали от сердечно-сосудистых заболеваний и слабоумия, чем контрольная группа, были физически сильнее и крепче держались на ногах, хотя и были в среднем на 11 лет старше.

С появления той первой статьи Уилкокса и его коллег все новые исследования среди разных популяций — китайцев-ханьцев, евреев-ашкенази, калифорнийцев, немцев, итальянцев, датчан — открывают свидетельства пользы FOXO3A

для здоровья и продолжительности жизни. Ученые, которые изучали нью-йоркских евреев-ашкенази, доживших до ста лет, также подметили связь между их исключительным долголетием и мутациями одного конкретного рецептора на поверхности клеток — рецептора инсулина и гормона роста. Звучит знакомо? Да, это человеческая версия признака, который группа Кеньон заметила у червей с мутациями *daf-2*.

Вроде бы само собой разумеется, что тот, кто дожил до глубокой старости, должен и дольше сохранить здоровье. Однако эмпирические данные по связи здорового старения и продолжительности жизни удивляют и заставляют задуматься. Например, в одном исследовании бостонских ученых рассматривались анамнезы почти 1500 человек, проживших 100 лет и больше, из них 534 исключительных долгожителя, от 105 до 119 лет. Эту группу сравнили с двумя другими — в одной было 343 анамнеза людей 97–99 лет, в другой, контрольной, 436 участников 47–96 лет. Как оказалось, чем старше был умерший, тем позднее в жизни в среднем он сталкивался с первым серьезным возрастным заболеванием (из списка: рак, сердечно-сосудистые болезни, хроническая дисфункция легких, диабет, деменция и инсульт) и тем меньшую часть жизни ему приходилось доживать хилым беспомощным стариком.

В среднем получается, что умершие в возрасте под сто лет проводят 9,4% своей жизни в состоянии недееспособности, прожившие 100–104 года — 9%, прожившие 105–109 лет — 8,9%, а долгожители-рекордсмены 110–119 лет — только 5,2%. Фактически 10 из 104 участников, которым перевалило за сто, избегали серьезных проблем со здоровьем до последних трех месяцев своей жизни. С другой стороны, члены контрольной группы, чья продолжительность жизни была более обычной, страдали от хронических заболеваний в среднем 17,9% своей жизни.

Но вернемся к генетике. Здесь я хочу сделать предупреждение: никто не утверждает, что свойства генов, распознающих питательные вещества (а сделанные открытия распространяются, по-видимому, на все организмы на Земле, от скромнейших до самых сложных), являются «ключом» к старению или его выключателем. Все указывает на то, что одного-единственного такого выключателя не существует. Гены вроде *age-1*, *daf-2*, *chico*, *FOXO* и их эквиваленты у других видов — это, судя по всему, только верхушка айсберга. Поиск многочисленных движущих сил процесса старения продолжается. К середине 2017 года ученым стало известно 2152 гена, влияющих на продолжительность жизни (а значит, и старости) у подопытных животных, и 307 — у человека. На данный момент ученые полагают, что 20–30% нашего естественного срока жизни определяют унаследованные гены, а остальное — работа факторов среды. Интересно, что ряд генов долголетия у животных и человека связаны с другим важным элементом сети распознавания питательных веществ — сигнальной системой TOR, о которой мы уже говорили в главе 4, когда речь шла про клеточное старение.

Вывод из всей этой исследовательской работы генетиков, как сказал Дэвид Джемс в интервью *The Naked Scientists*, в том, что «старение пластично. Оно не задано раз и навсегда. Оно поддается изменению». И это открытие, по словам Джемса, «очень, очень важно. Оно изменило множество представлений в этой области науки». Наконец-то появились намеки на ответы, как уменьшить бремя и муки старости.

Появилось множество новых идей, среди которых и тезис, что многострадальная теория окислительного повреждения (по которой старение вызывают отходы обмена веществ — свободные радикалы, образующиеся в ходе сжигания клетками сахарного топлива) всегда смотрела на проблему слишком узко. Критики говорят, что нормальные

обменные процессы, из-за которых возникают свободные радикалы, поддерживают работу внутреннего двигателя каждого живого существа и что защита от побочных продуктов сжигания сахаров встроена в систему, как топливные фильтры в автомобильный мотор.

Однако этому мотору угрожает много случайных и непредсказуемых опасностей, с которыми телу приходится разбираться всеми подручными средствами по мере возникновения. Эти опасности приходят из среды нашего обитания, в их числе пища, которую мы едим, и химические вещества, с которыми соприкасаемся. Нейтрализовывать эти внешние (ксенобиотические, как их называют ученые) факторы риска для клеток куда труднее, чем справляться со свободными радикалами. Их вредное влияние удастся преодолеть не всегда, и с годами повреждения накапливаются.

Этот довод звучит убедительно, и сегодня ученые, еще в какой-то мере приверженные теории изнашивания, рассматривают гораздо более широкий спектр разрушительных процессов. Однако Джемс и Партридж изучили генетические данные и предложили гораздо более радикальное и даже революционное толкование. Что, если данные указывают не на постепенный упадок систем починки и накопление повреждений, а на прямо противоположное? Что, если старение вызывается не *слабостью* поддерживающих систем организма, а их излишним усердием? Другими словами: может быть, старение происходит оттого, что естественные процессы жизнедеятельности просто работают слишком долго?

Эту теорию, известную как теория гиперфункционирования, впервые выдвинул в 2008 году биолог и онколог Михаил Благосклонный. Центральное ее положение следующее: старение вызывают не мутировавшие гены, а нормальные (на научном жаргоне — гены дикого типа), те же,

что руководят нашим развитием из зародыша во взрослого. Эти гены продолжают трудиться, когда программа развития, для которой они были отобраны, уже закончилась, но в пострепродуктивный период они выскальзывают из-под контроля эволюции и их деятельность, в другие периоды жизни полезная и необходимая, в конце концов вызывает болезни и смерть.

«С биологической точки зрения, — поясняет Джемс, — это гены дикого типа вызывают патологии. Благодаря этим генам вы появляетесь на свет, они ведут вас к взрослому состоянию и продолжают работать и дальше, и вот вам патологии». С этой точки зрения само старение *и есть* болезнь, а разные очевидные проблемы, которые мы считаем возрастными заболеваниями, вроде рака, сердечно-сосудистых нарушений, болезней мозга и прочих, — не столько отдельные феномены, отклонения от нормы, сколько самые неприятные моменты единого патологического процесса.

Ничего не скажешь, идея интересная. Так какие же есть свидетельства в пользу теории гиперфункционирования? Джемс и Партридж указывают на то, что многие классические старческие патологии связаны с неудержимым ростом или чрезмерным укрупнением клеток, а не упадком и разрушением. Так обстоит дело с раком, болезнями сердечно-сосудистой системы, диабетом, болезнью Альцгеймера. Той же причиной часто обусловлены и проблемы с простатой, от которых страдают многие пожилые мужчины, — из-за чрезмерного роста клеток предстательной железы пережимается мочеиспускательный канал. И даже истончение костей при остеопорозе может вызываться ненормальной активностью остеокластов (клеток, отвечающих за разрушение старой костной ткани в ходе формирования скелета), которые выбиваются из ровного ритма с создающими костную ткань клетками-остеобластами.

Наш маленький червь *C. elegans* тоже дает пример гиперфункционирования. Поскольку эти животные — гермафродиты, один и тот же организм производит и сперматозоиды, и яйцеклетки. От первых ко вторым он переключается в начале взрослой фазы развития, готовясь самооплодотвориться. Когда ограниченный запас сперматозоидов иссякает, наступает конец и размножению, но «кран» питательного желтка для яйцеклеток продолжает течь, и он накапливается до токсичных уровней. «Червь заполняется такими масляными пузырьками желтка, это как ожирение, — рассказывает Джемс. — Нам известно, что за производство желтка отвечают гены дикого типа, так что можно сказать, что они просто продолжают работать, хотя это уже не нужно, отсюда возникают эти избыточные запасы желтка. Это как кран, который течет и течет. Никаких нарушений не было, просто этот механизм продолжает выполнять свою функцию. У червей все эти старческие болезни развиваются очень-очень быстро, потому что они долго не живут, так что картина попроще. Но у высших животных не все так ясно. То есть у червей, может быть, желток хлещет как из прорвавшегося крана, и вот ему скоро смерть приходит. Но у животных сложных он, скорее, капает совсем понемногу, накапливаются изменения, а дальше — эффект домино». Небезынтересно, что черви с мутацией *daf-2* не накапливают желток и живут очень долго.

Ну а какова с точки зрения сторонников теории гиперфункционирования роль износа? Дэвид Джемс считает, что повреждения на молекулярном уровне тоже играют роль в процессе старения, но обычно они выступают его следствием или триггером, но не движущей силой. Представим себе, что ручная граната разносит комнату на куски, говорит он. Здесь молекулярные повреждения являются чекой, а активность генов дикого типа — тротиловым зарядом.

«Если спросить, из-за чего был взрыв — из-за того, что выдернули чеку, или из-за тротила, то приходится сказать, что главная причина все же — тротил», — поясняет Джемс. Особенно хорошо аналогия просматривается в случае с раком: начинается он с повреждения ДНК, но умирают люди из-за бесконтрольного роста ненормальных клеток.

Линда Партридж представляет тот же довод под углом антагонистической плеiotропии (помните, из главы 1? Это когда полезный для юных, развивающихся организмов ген в дальнейшем вызывает вредные последствия). «Сеть распознавания питательных веществ очень важна для роста и размножения, то есть для молодого организма, — объясняет Партридж. — Но, судя по всему, она установлена на работу в режиме, который перенапрягает клетки, когда они уже немолоды. Может, у них где-то повреждена ДНК, может, протеостаз [регуляция белков] начал сдавать, и вдруг по сигнальной сети приходит команда: “Запустить все, начинаем производство!” Клетка этого не выдерживает и терпит больше урона, чем было бы с функциональной, молодой клеткой».

Среди способов управления сетью распознавания питательных веществ есть и такой подход, уже некоторое время увлекающий ученых и популярный в довольно узком кругу взятых искателей бессмертия: более или менее радикально урезать рацион. Эта стратегия зовется ограничением калорий или диетическим ограничением, и у нее увлекательная история.

МЕНЬШЕ ЕШЬ, ДОЛЬШЕ ЖИВЕШЬ?

Давным-давно, в 1935 году, ученые из Корнеллского университета в городе Итака, штат Нью-Йорк, поставили на место очень важную часть сложной головоломки старения, хотя ее значение в общей картине было широко признано только полвека спустя. Клив Маккей, американский биохимик и диетолог, и его коллеги пытались понять связь между скоростью роста организма, его телосложением и продолжительностью жизни на примере лабораторных крыс.

Им уже было известно, что крысы, из рациона которых исключены определенные важные питательные вещества, не только развиваются медленнее и никогда не вырастают как следует, но еще и чаще болеют, и раньше умирают. Но, подумали ученые, что, если давать крысам все необходимое для полноценного развития, но только урезать количество калорий, чтобы затормозить процесс? Достигнут ли подопытные животные в конце концов той же величины, что и крысы, которым разрешили лопать сколько влезет? И будет ли иметь влияние скорость их развития, вне зависимости от достигнутого предела, на продолжительность крысиной жизни?

За четыре года исследований на 72 грызунах, разбитых на две группы с разным уровнем ограничения калорийности, по 32 крысы в каждой (плюс контрольная группа из 34 крыс, которым пища предоставлялась в любом количестве), биологи увидели громадную разницу в продолжительности жизни. Некоторые крысы в самой «суровой» группе прожили в два с лишним раза дольше контрольных. В целом разница проявилась гораздо заметнее у самцов, чем у самок (к этому я еще вернусь).

Маккей был профессором животноводства в Корнеллском университете, и его лаборатория занималась главным образом повышением производительности американского мясного и молочного скота. Самого Маккея, однако, давно занимала биологическая природа старения, и он ясно понимал, что опыт с крысами может не только быть полезен животноводческой отрасли, но и проложить прекрасный новый путь ко второй его теме. В статье 1939 года он написал довольно сухим слогом: «Замедление роста с помощью введения полноценного, но низкокалорийного рациона дает возможность получения животных-долгожителей для изучения природы старения».

В 2010 году Роджер Макдональд и Джон Рамзи из Ветеринарной школы Калифорнийского университета в Дэвисе опубликовали обзор исследований ограничения калорий за предыдущие 75 лет. В обзоре они довольно смело заявили, что этот способ «больше всех других опытных подходов расширил общее понимание биологических процессов старения и долголетия», и даже назвали его «одним из крупнейших когда-либо сделанных открытий в биологии или медицине». Так это или нет, но идея ограничения калорий пробивалась к признанию ужасно долго: только лет через 40 после выхода статьи Маккея в *The Journal of Nutrition* ученые подметили ценность его экспериментов с крысами

для геронтологии и продолжили изучение этого феномена. Среди новообращенных был и Рой Уолфорд, эксцентричный профессор патологии Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, ставший главным представителем метода ограничения калорий в глазах широкой общественности.

Прежде всего Уолфорд воспользовался этим методом для получения группы старых, но здоровых мышей, над иммунной системой которых можно было ставить опыты. Его лаборатория и несколько других в 1970–1980-е годы доказали, что ограничение калорий (среди фанатов более известное как ОК) не только продлевает грызунам жизнь, но также отдаляет — в некоторых случаях очень значительно — приход старческой дряхлости и других патологий, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета и нейродегенерации. Другими словами, крысы и мыши живут еще несколько лет бодрыми и здоровыми — настолько, что, по словам некоторых исследователей, часто трудно понять, отчего вообще умирает «низкокалорийная» мышь. У грызуна просто как будто кончается завод: сегодня он прекрасно себя чувствует, а на следующий день он мертв без каких-либо заметных патологических изменений.

Когда Уолфорд начинал исследовать ОК, считалось, что диета продляет срок жизни животных, только если начинать с раннего возраста. И действительно, ученые, пытавшиеся резко снизить калорийность корма взрослых мышей, добились только того, что те заболели и умерли. Однако Уолфорд и его аспирант Рик Вайндрух попробовали снижать калорийность диеты взрослых мышей постепенно, в течение трех месяцев, и получили увеличение срока их жизни на 20%. С этого момента Уолфорд не сомневался: если метод помогает крысам и мышам (а также, судя по всему, водяным блохам!), значит, должен сработать и на людях. В 1984 году он сам перешел на низкокалорийную диету. Вообще мужчи-

нам рекомендуется потреблять порядка 2500 ккал в сутки, Уолфорд же разработал для себя тщательно сбалансированную диету всего на 1600 ккал.

«Я хочу дожить до 120 лет как минимум», — заявлял он репортерам, заинтригованным этим ученым оригиналом с бритым черепом и моржовыми усами, любителем мотоциклов и периодических исчезновений из лаборатории в поисках приключений. Уолфорд пешком путешествовал по Африке, а однажды пересек Индию в набедренной повязке, «измеряя ректальную температуру святых отшельников», как не преминули вспомнить впоследствии авторы его многочисленных некрологов. Разъясняя свою «теорию жизненных вех», Уолфорд поделился с Los Angeles Times, что годы корпения за лабораторным столом, даже если их результатом станет Нобелевская премия, пролетят незаметно. Так что он находит «более продуктивным перемежать их опасными и эксцентричными поступками».

Самым нашумевшим из таких поступков было его участие в опыте восьмерых добровольцев (четырех мужчин и стольких же женщин), которые в 1991 году во имя науки закрылись на два года в человеческом террариуме в знойной аризонской пустыне. Уолфорд был врачом группы. Террариум назывался «Биосфера 2» и должен был служить прототипом космической станции для проверки способности людей долго жить на других планетах. «Биосфера 1» — это наша Земля. «Биосфера 2» была закрытой экосистемой площадью 12 700 м² под стеклянным куполом, где умещались пять биомов: тропический лес, саванна, пустыня, океан и болото, а также сельскохозяйственная станция и дом. Оборудование для поддержания работы всей этой системы располагалось в подвале. «Биосфера 2» должна была быть автономной средой, с перерабатываемым воздухом, водой и органическими материалами и едой с собственной

фермы. Но осуществить проект оказалось труднее, чем задумать, и за два года команда псевдокосмостанции потеряла больше 20% из 3800 видов животных (включая насекомых), которых прихватила с собой. Содержание кислорода в воздухе также опустилось до 14,2% от нормального уровня. Но вернемся к нашей теме: производить достаточное количество еды для себя экспериментаторам оказалось нелегко, и тогда Уолфорд, как ответственный за здоровье команды, вынужден был посадить всех на суровую диету. Ему удалось составить план питания, включавший все необходимые для жизни вещества, в пределах 1800 ккал в сутки.

Без сомнения, то было тяжелое время постоянного грызущего голода, добавлявшего остроты конфликтам, которые возникли между обитателями «Биосферы 2». В итоге все сильно похудели, но Уолфорд был счастлив отметить, что в организме участников проявились некоторые важные физиологические улучшения из отмеченных у грызунов на диете с ограничением калорий. Среди прочего удивительно снизились кровяное давление и уровень холестерина, улучшился метаболизм глюкозы. И никто не заболел, хотя, как выяснилось впоследствии, ОК подавляет работу иммунной системы и делает организм более уязвимым для вирусов и менее способным залечивать раны.

Данные, полученные в результате эксперимента с «Биосферой 2», укрепили веру Уолфорда в то, что ОК — путь к долгой жизни и здоровой старости. Голод, по его мнению, был невеликой платой за множество преимуществ диеты, которые он сам отмечал. В интервью репортеру Би-би-си Питеру Боуэсу, навестившему его несколько лет спустя в его доме в Санта-Монике, Калифорния, Уолфорд рассказывал, что после десятка с лишним лет на диете чувствует себя здоровее. По его словам, он меньше нуждался во сне, ум его был живее, и он чувствовал себя лучше и бодрее прежнего.

«Если вы готовы все это отдать ради того, чтобы есть торты, тогда, пожалуйста, ешьте торты», — подытожил он.

И все же Рой Уолфорд так и не пожал плодов своего потрясающего самоконтроля. Он умер в 2004 году в возрасте 79 лет от бокового амиотрофического склероза (он сохранил веру в ОК до самого конца и считал, что диета замедлила ход заболевания и дала ему несколько лишних месяцев жизни). Тем не менее его заботами ОК навсегда вошло в программу геронтологических исследований, а его многочисленные книги на эту тему вдохновили миллионы людей, мечтавших жить дольше, если не вечно. Многие последовали его примеру и переняли тот же спартанский образ жизни. Эти люди зовут себя КООПами («калорийное ограничение, оптимальное питание»), и сегодня порядка 7000 из них составляют международное Общество ОК со штаб-квартирой в США. Эта организация снабжает исследователей диеты массой полезных опытных данных.

Дин Померло присоединился к КООПам в 2000 году. «Когда я начинал, в почтовой рассылке Общества ОК состояло активное, растущее на глазах сообщество. Очень интересное время было, — рассказал он мне по Skype из своего дома в Филадельфии. — Мы рассчитывали, что ОК добавит к жизни 20 или 30 лет, по аналогии с самыми ранними опытами на грызунах, и это многих из нас здорово привлекало. Что-то вроде научной диеты... Мы, можно сказать, разведывали новые территории, применяли последние открытия, сделанные на низших животных, к людям в надежде на большую отдачу в будущем. — Здесь он усмехнулся. — Нас совсем не смущало, что вознаграждение не будет сиюминутным. Собственно, чем позднее, тем лучше!»

В то время Померло был амбициозным предпринимателем со своей hi-tech компанией и играл заметную роль в первых попытках создания беспилотных автомобилей.

Программист по образованию, он защитил в Университете Карнеги — Меллона диссертацию по нейронным сетям и тому, как они могут обрабатывать информацию о ситуации на дороге. Эта технология нашла применение в устройствах для предотвращения столкновений. В 1995 году Померло и его коллега Тодд Йохем вывели свой примитивный беспилотник Navlab на дорогу и заставили его проехать 4500 километров от одного побережья до другого; эту экспедицию они назвали «Через Америку без рук». Померло — большой фанат техники, и видение будущего, которое она сулит, отчасти и побудило его освоить ОК. «Я видел на горизонте много всего интересного и не хотел ничего упустить, — смеется он. — Хотел застать разные научные чудеса и технологии, которые, я думал, появятся через 30–40 лет, так что решил заняться здоровьем».

Когда он перешел на диету, один худющий и причудливо бородатый бунтарь-геронтолог по имени Обри де Грей, сооснователь фонда «Мафусаил», всю пропандировал идею «космической скорости долголетия». Она, в общем, сводилась к тому, что можно продлевать срок жизни быстрее, чем проходит время, и таким образом перегнать смерть. «Я не просто надеялся прожить с этой новой диетой лишние 10 лет — речь шла о том, что этот метод может перевести вас через тот роковой рубеж, после которого можно прожить еще бог знает сколько! — вспоминает Померло. — Тогда, и до самого недавнего времени, я надеялся именно на это. И многие, кто увлеклись ОК, тоже».

Сейчас Померло ест один раз в день, совсем ранним утром. Он питается фруктами, овощами, орехами и семенами, иногда добавляет лакомство вроде головки чеснока и уже не помнит, что такое голод. «Я много лет не чувствую голода, — говорит он. — Мне кажется, у тела потрясающие резервы выносливости, оно приспосабливается к любому режиму.

Я на диете так долго, что голод махнул на меня рукой! Он отказался от попыток!»

Дин Померло — очаровательный, открытый и приятный в общении человек, всегда готовый посмеяться над своими причудами. Он признает, что кое на чем зациклен. Наука завораживает его. Изучив множество данных экспериментов на животных, он заключил, что низкие температуры усиливают действие ОК и способствуют образованию бурого жира, который помогает сжигать калории. Поэтому в своем кабинете в подвале дома он устанавливает температуру примерно на 5,5 °C ниже комфортной и работает в рубашке с короткими рукавами. Время от времени он надевает жилет, наполненный льдом, — его личная программа борьбы со временем жестче той, что советуют ученые.

Мне было любопытно, как влияет его определенно необычный образ жизни на его общественную и семейную жизнь. «Что правда, то правда: когда я только начинал ограничивать калории, первые год-два, я был как проповедник. Я пытался убедить всех, до кого мог докричаться, хотели они слушать или нет! — смеется он. — Но я быстро понял, что так испортишь отношения с людьми в семье, на работе и везде, так что я снизил обороты, и стало гораздо легче».

Но вернемся в лаборатории. За прошедшие десятилетия биологи изучили воздействие ОК на целый ряд животных помимо грызунов, в том числе на наших старых знакомых, червей и мушек, которые проживают свою жизнь очень быстро и потому хорошо подходят для исследования механизмов, лежащих в основе ОК. (Также проводились опыты на макаках-резусах как более близких к нам, людям, модельных организмах, чтобы узнать, подарит ли этот метод и нам дополнительные годы жизни и здоровья. Но о них позже.)

Задача перед учеными стоит сложная. Во-первых, надо отдельно рассматривать все переменные факторы в диете,

а вернее, во многих разных диетах, использовавшихся разными лабораториями. Во-вторых, все системы организма подвержены влиянию пищевых продуктов и распорядка приема пищи, и найти логику в пересечениях причинно-следственных связей не проще, чем горную дорогу в тумане. Панкадж Капаи и его коллеги в Институте Бака в Калифорнии одними из первых обратили внимание на сеть распознавания питательных веществ, а точнее, на каскад событий, запускаемый сигналами, которые говорят клеткам, какая пища доступна и как организм должен распределять ресурсы — направить ли их на защитные меры вроде уничтожения изношенных элементов, починки и сопротивления стрессу или на потенциально опасные процессы роста.

В центре сети распознавания питательных веществ расположен знакомый нам по главе 4 TOR, мишень рапамицина, — помните, я узнала о нем, посмотрев в микроскоп Линн Кокс на волшебным образом помолодевшие старые клетки. Капаи объясняет: «Каждый раз, когда вы что-нибудь едите, организму нужно превратить пищу в белковую массу или еще что-то, так? Этим занимается та самая молекула, TOR. Если в этом сигнальном пути есть мутировавший элемент, животные оказываются меньше ростом. И как ни удивительно, этот путь сохраняется у всех, от растений до человека, так что это очень важный сенсор для контроля роста. Когда я был постдокторантом, я подумал: ну, если это такой важный сенсор, может, мы будем жить дольше, если его немного приглушить? Так и оказалось... Нам удалось продемонстрировать, что, когда вы урезаете питание мушек, в механизме, отвечающем за увеличение их продолжительности жизни, участвует TOR. Теперь выясняется, что и у многих других видов это так».

Линда Партридж из Университетского колледжа Лондона говорит и о еще одном факторе, важном для эффекта ОК:

«Организму не приходится принимать караван питательных веществ, которые через него проходят, оставляют продукты обмена веществ и так далее, все это организму не нужно, но приходится отвечать — избавляться, выводить токсины. Практически наверняка тут дело в том, что входящий поток разных материалов становится меньше».

По ее мнению, имеет значение и то, какие материалы, собственно, поступают. Партридж проводила опыты на мышках в Университетском колледже Лондона, а другие лаборатории в последние годы делали нечто похожее с мышами, и похоже, что влияние диеты на продолжительность жизни объясняется не только количеством калорий, как все давно считают. Принято было думать, что состав смеси питательных веществ не имеет значения, лишь бы животное получало все необходимое для здорового развития и жизнедеятельности. Однако ученые теперь умеют не только урезать калории, но и варьировать подаваемые в пищу вещества, что дополнительно воздействует на продолжительность жизни. Мышки Линды Партридж, например, жили дольше, если им сокращали дозу дрожжей (белковой части рациона), а не сахара, при равном количестве калорий. Хотя вопрос калорий и питательных веществ все еще подлечит доскональному изучению и остается в какой-то степени спорной темой, большинство геронтологов сегодня предпочитают более общее название «диетическое ограничение» (ДО), а не «ограничение калорий».

Вернемся к незаконченному рассказу из начала этой главы — про то, что в эксперименте Маккея в 1935 году самцы и самки крыс в разной степени реагировали на ОК. Это важный момент, потому что заставляет нас обратить внимание на фактор пола при анализе результатов исследований, а со временем и при разработке лекарств и разных методов антиэйдж-терапии. Партридж изучала этот вопрос

на мушках. Она быстро заметила, что у мушек результаты были противоположные полученным Маккеем на крысах: ДО гораздо больше прибавляло к продолжительности жизни самок, чем самцов. Так в чем же было дело? Партридж поручила разобраться в этом двум своим постдокторантам — Дженни Рейган и Мобине Хериче.

Сначала они обратили внимание на то, как стареют отдельные ткани мушек за несколько недель их короткой жизни. Бросалось в глаза, как сильно различается у самок и самцов состояние кишечника. Под микроскопом было видно, что строгие соты клеток оболочки кишечника у самок с возрастом расползаются в хаотичную мешанину из дыр, микроопухолей и шрамов от заживших ран. Кишечник старых самок стал дырявым и начал протекать. Рейган и Херича добавили в мушиный корм краску и увидели, что у молодых самок она без проблем проходит через весь кишечник, но с возрастом все больше начинает распространяться по другим частям тела. У самцов же кишечник в течение этих недель почти не менялся, эпителий кишечника сохранял целостность, в конце жизни не сильно уступал эпителию молодых самок, и протечек не было. «Скорее всего, во многом это объясняется тем, что самки мушек едят не в пример больше, — предположила Партридж на симпозиуме по вопросам здорового старения в Гетеборге, Швеция, в августе 2016 года. — Самки — это, можно сказать, машины для производства яиц. Им надо очень много есть, чтобы откладывать яйца, поэтому кишечнику приходится обрабатывать намного больше питательных веществ».

У самок, посаженных на ДО, Рейган и Херича обнаружили кишечник в гораздо более пристойном состоянии — даже в старости, — чем у тех, которым разрешалось бесконтрольно питаться. Похоже, ученые были на правильном пути: состояние кишечника объясняло разницу в продол-

жительности жизни между голодающими и предающимися чревоугодию мушками. Но на всякий случай они устроили любопытный эксперимент, возможный только из-за оригинальной физиологии их микроскопических подопытных. У плодовых мушек нет половых гормонов, и пол определяется хромосомным набором каждой клетки, которая в ходе дифференциации направляется в тот или другой лагерь. Поэтому с помощью ловких генетических манипуляций можно вырастить мушек смешанного пола — в данном случае это были самцы с женским кишечником. И это еще не конец. У мушиного кишечника имеются отделы, и ученые оставили верхний отдел кишечника мутантов без изменений — для контроля. Этот отдел должен был работать как обычный мужской кишечник. Таким образом, все различия в остальном органе должны были быть обусловлены исключительно средой, а не нарушением функционирования кишечника из-за анатомических манипуляций.

Как и ожидалось, с возрастом контрольная секция кишечника у самцов оставалась в целости, а феминизированная часть изнашивалась, как у обычных самок, и так же протекала. Любопытно то, что преобразованные самцы продолжали питаться по-мужски, то есть гораздо скромнее, и все же у них развилась женская кишечная патология. «Это показывает, что что-то в женском кишечнике заранее приспособлено к получению массы пищи, патология не является прямым следствием рациона», — прокомментировала Линда Парtridge.

В природе самцы мух живут меньше самок, а эти модифицированные самцы умерли еще раньше. У самцов иммунная система слабее, чем у самок, и Парtridge считает, что измененные самцы не могут, в отличие от самок, выдержать разрушение своего феминизированного кишечника — это для них двойной удар. Однако ДО дает мухам смешанного пола

те же преимущества, что и самкам: их кишечник изнашивается не так быстро и они живут на несколько дней дольше.

Отличные эксперименты, конечно, но что они значат для нас? «По мне, так этот опыт, как часто бывает, больше вызывает вопросов, чем дает ответов! — говорит Парtridge. — Объясняет ли состояние кишечника разную реакцию представителей мужского и женского пола на другие методы антиэйдж-терапии? Есть ли половые различия в старении кишечника мышей и человека (ведь на кишечник и роль его тканей в процессе старения обращали на удивление мало внимания)? И важна ли роль этих половых различий в эффективности борьбы со старением в целом, даже у животных без полового диморфизма*? Я думаю, здесь еще предстоит поработать, особенно на мышах, и приглядеться к кишечнику».

На фоне всего этого две группы американских ученых в последние годы объявили о результатах экспериментов с ДО на макаках-резусах, начатых еще десятилетия назад (старение приматов вообще трудно изучать, обезьяны обычно живут 35–40 лет). Одна группа сообщила, что диета не повлияла на продолжительность жизни, другая — что повлияла. «Но в обоих исследованиях очень четко отмечается, что практически во всех отношениях улучшилось функционирование организма в старости и что обезьяны практически не болели», — отметила Парtridge.

Тем временем наш подопытный примат Дин Померло, чтобы не отставать от науки, подкорректировал свой режим питания с учетом обезьяньих результатов — сделал его несколько менее суровым. «Исследования последних лет не обнадеживают в том, что и у высших млекопитающих с по-

* То есть у тех, которые не обнаруживают анатомических различий между самцами и самками. — *Прим. ред.*

мощью диеты можно добиться такого же потрясающего prolongation жизни, как у грызунов, — объясняет он. — И даже по грызунам есть данные, что достаточно избегать ожирения — просто немного урезать калории, — и это дает почти все те же плюсы, что и страшное голодание. Но настоящим звонком для меня были опыты на приматах. Я из них сделал вывод, что не нужно, наверное, так напирать на диету, чтобы оздоровиться». А оздоровиться, дать людям возможность прожить последние годы намного лучше — это и есть заветная цель и предел мечтаний большинства традиционных геронтологов. Теперь они ищут лекарства, которые смогут воспроизвести эффект диетического ограничения без многолетних мучений и неудобств в общественной жизни, когда человек вынужден фанатично считать калории и беспрерывно думать о еде.

ИММУННАЯ СИСТЕМА: ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ОБОРОНЫ

Как мы уже упоминали, воспаление — один из самых частых спутников всех старческих болезней: от рака, диабета, забитых артерий и артрита до слепоты, проблем с легкими и деменции. Это не то воспаление, которое нам всем знакомо, — с горячей покрасневшей кожей, вздутием и гноем, — а воспаление хроническое, тихое и малозаметное, и отчасти его вызывает наша же иммунная система, когда ей не удается как следует отдохнуть между ее героическими подвигами. Хроническое воспаление так активно участвует в разладе биологических механизмов, что в 2000 году итальянский иммунолог Клаудио Франчески окрестил его «воспалением-старением» (inflammaging). Термин обрел популярность — и за этим явлением уже прочно закрепилась репутация тихого убийцы.

«Воспалению-старению» способствует многое. Старые клетки требуют от иммунной системы, чтобы она пришла и удалила их, и по мере накопления дряхлых клеток в организме эти звонки раздаются все чаще. А вот другая причина. Обычно мы живем в мире и согласии с миллиардами микробов, населяющих наш кишечник и помогающих нам перева-

ривать и усваивать пищу, особенно крахмал. Но с возрастом стенки кишечника слабеют, в них появляются прорехи (как у мушек в предыдущей главе), и микроорганизмы попадают в кровь. Эти бродячие микробы, по мнению многих ученых, заставляют иммунную систему работать вхолостую и постоянно быть настороже. Держат ее в напряжении и отходы жизнедеятельности — свободные радикалы и прочий шлак обмена веществ. С годами, по мере снижения эффективности очистных механизмов, мусор накапливается.

Большую часть свободных радикалов производят митохондрии — клеточные «батарейки», производящие энергию для организма. Но ученые предъявляют этим «батареикам» и другое интересное обвинение. Считается, что митохондрии произошли от бактерий, которые в незапамятные времена поглотила и не смогла переварить клетка, дышавшая кислородом. Попавшая в ловушку митохондрия начала перерабатывать пищу в клеточном веществе (цитоплазме) организма-хозяина и производить массу энергии, и постепенно образовался взаимовыгодный союз между бактерией и клеткой-хозяином: оба получали все необходимое и процветали. Сейчас митохондрии уже настолько встроены в работу клеток, что иммунная система признает их за своих. Однако, когда они вырываются из лопнувших клеток или сами терпят ущерб из-за возраста и жизненных перипетий, то выпускают молекулы, похожие на выделения доисторических бактерий, и эти вещества тревожат иммунную систему словно вторжение извне.

Жировые ткани также вызывают хроническое воспаление, и это одна из причин, почему лишний вес вреден для здоровья. Но даже вроде бы стройные люди к среднему возрасту начинают накапливать жир, как утверждает иммунолог Джанет Лорд, директор Института воспаления и старения в Бирмингеме, Великобритания. «С возрастом

стволовые клетки чаще становятся жировыми, — объясняет она. — Так что вы можете казаться худым, но по всему телу будет разбросана жировая ткань. Видимо, рецепторы на поверхности некоторых клеток изменяются и уже не принимают сигналы типа “сделай мышечную клетку” или “сделай клетку вилочковой железы”, а программа по умолчанию у них — “сделай жировую клетку”».

Многие клетки организма способны производить цитокины — крошечные сигнальные молекулы, переносящие туда-сюда межклеточные сообщения. Воспалительные цитокины отвечают за коммуникацию между иммунной системой и остальным организмом. Один из главных отправителей этих сообщений — скелетная мускулатура, просто потому, что ее в нашем теле очень много. И здесь, говорит Джанет Лорд, должен сохраняться своего рода баланс: неактивные группы мышц качают цитокины, вызывающие воспаление, а те мышцы, что движутся, производят другие цитокины, противовоспалительные. «Поэтому-то физкультура полезна, и поэтому сидеть вообще вредно, — поясняет Лорд. — Независимые исследования показывают, что просиженное вами время — это отдельный фактор риска [для здоровья]. Так что имеет смысл выходить по утрам на пробежку, как делаю я. Но если я потом сижу на стуле 10 часов, то можно было и не заморачиваться. Это сидение отменяет все плюсы утренней физической нагрузки...»

На основании всех этих научных доказательств Джанет Лорд купила себе конторку — стояние дает нагрузку мышцам и поддерживает их в тонусе, тогда как в сидячем положении они особо не заняты. Никому пока точно не известно, где искать здоровую точку равновесия между активностью и пассивностью мышц, и бирмингемская команда Лорд пытается нащупать ее опытным путем. Ученые работают с жителями дома престарелых, которые обычно просиживают

дни напролет. Некоторых из них попросили подниматься каждый час на 10 минут, даже просто постоять на ходунках. Воспалительные маркеры этой группы сопоставляются с показателями других пациентов того же учреждения, сидящих как всегда.

Иммунологи также занимаются с группой здоровых и активных пожилых людей. Их они просят сидеть час, два, четыре часа, затем смотрят, в какой момент нарушается равновесие про- и противовоспалительных сигналов и начинается воспаление. «Пока что медицина советует только меньше сидеть, потому что более точных знаний у нас нет, — объясняет Лорд. — Необходимо больше исследований, чтобы мы могли говорить конкретнее, например: “поднимайтесь каждый час” или “не сидите больше двух часов”. Но администраторам домов престарелых мы уже сейчас определенно можем посоветовать: не позволяйте старикам сидеть на месте весь день».

Иммунная система не только вызывает «воспаление-старение» тем, что никогда не выключается и всегда продолжает работать в фоновом режиме, — она сама ветшает. Если говорить просто, то задача защитных систем нашего тела — замечать и убивать вредоносные бактерии и вирусы, производить антитела — специальное оружие против часто встречающихся и знакомых патогенов (это называется иммунной памятью), а также избавляться от поврежденных и ненормальных клеток, к примеру раковых. Факты показывают, что с течением времени иммунная система сдает на всех направлениях и хуже выполняет свою работу.

В этой главе мы посмотрим на первую линию обороны при травме или инфекции — так сказать, на скорую помощь иммунной системы. Заметную роль, роль часовых, в этой системе играют дендритные клетки. Их посты прямо под кожей и слизистыми оболочками, там, где наше тело ближе

всего соприкасается с угрожающим внешним миром, и поручено им прежде всего поднимать тревогу и сообщать о вторжении более специализированным клеткам иммунной системы. О дендритных клетках я расскажу подробнее в следующей главе.

Здесь я хочу заострить внимание на важнейшем типе белых кровяных телец (лейкоцитов) «первой линии обороны» — нейтрофилах. Они слетаются к месту травмы или инфекции и знают несколько методов нейтрализации патогенов. Можно проглотить патогены (это называется фагоцитозом), а потом прикончить всосанные бактерии ядовитыми выделениями. Те, что остались рядом непроглоченными, нейтрофил добывает специальными антибактериальными молекулами, а потом вызывает подкрепления иммунной системы. И он выбрасывает вязкие НВЛ (нейтрофильные внеклеточные ловушки) из нитей ДНК, предназначенных для ловли патогенов, прежде чем они разнесут инфекцию. «НВЛ уравнивают шансы — как паучьи сети, они дают возможность сравнительно медлительным клеткам иммунной системы схватить подвижные или циркулирующие туда-сюда микроорганизмы. Нейтрофилы расставляют западни и ждут, чтобы туда попала добыча», — пишут Крэг Дженн и Пол Кьюбес из Университета Калгари, Канада.

У пожилых людей нейтрофилы уже не так эффективно глотают и убивают чужаков и не так эффективно бросают сети ДНК. Но, как упоминалось в главе 4, одна из главных проблем этих иммунных клеток в том, что они теряют ориентацию в пространстве. Отвечая на провоспалительный сигнал, старые нейтрофилы мотаются в направлении места травмы, как машина скорой помощи со сломанным навигатором, и все крушат на своем пути. Группа исследователей под началом Джанет Лорд в Бирмингеме занималась траекториями движения нейтрофилов и их последствиями для

тканей и обнаружила, что «организму даже здоровых пожилых людей нейтрофилы, бродящие по телу в поисках инфекций, причиняют вдвое больше вреда, чем молодому организму». Так в каком же возрасте начинается эта беда? «Мы замечаем признаки у большинства 40–50-летних, — отвечает Лорд. — Но к 60–70 годам все уже действительно плохо. Трудно найти нейтрофил, который двигался бы в нужную сторону правильным путем».

Бродячие нейтрофилы нескоро добираются до места. Отчасти поэтому раны с возрастом затягиваются много медленнее, чем в детстве, когда болячки на разбитых локтях и коленках заживали так быстро. Отчасти поэтому же старики легче поддаются инфекциям. В тяжелых случаях вроде пневмонии нейтрофилы пожилых еще сильнее сбиты с толку, чем обычно, и намного больше причиненный их блужданиями урон — до пятикратного по сравнению с молодыми, что вносит немалую лепту в общую старческую уязвимость. Когда серьезно болеет молодежь, нейтрофилы тоже несколько смущены, но быстро возвращаются к своей эффективности до болезни, а нейтрофилы стариков не могут сбросить настройки своих навигаторов и подвергают хоз-язев опасности рецидивов инфекции.

Проблемы с одряхлевшими нейтрофилами, однако, не сводятся только к их путям-дорогам и ослабевшей способности уничтожать патогены. В организме пожилого человека эти клетки часто вообще очень вяло реагируют на проводящие сигналы. Почему? Дело в том, что из-за хронического вялотекущего воспаления нейтрофилы уже постоянно возбуждены и не способны на фоне всего этого шума «расслышать» новые призывы. Поняв это, лаборатория Лорд пришла к интересному решению. Она и ее коллеги уже нашли путь между сигналом и клеточным ответом, и им было известно, что существуют медикаменты, воздействующие

на этот коммуникационный канал. Это статины, которые принимают миллионы людей, чтобы снизить уровень холестерина и предотвратить сердечно-сосудистые заболевания. Как выяснили Лорд и ее товарищи, эти препараты также улучшают способность нейтрофилов «ориентироваться на местности». И ученые решили попробовать прервать с помощью статинов постоянную активацию нейтрофилов в старом организме и хотя бы в какой-то мере восстановить их способность к ориентации в пространстве. Смогут ли тогда нейтрофилы эффективнее отвечать на серьезные новые инфекции?

На нейтрофилах, выращенных в лаборатории, этот подход сработал. Тогда они попробовали его на небольшой группе здоровых пожилых людей и обнаружили, что всего через две недели приема статинов способность нейтрофилов к ориентации в пространстве стала не хуже, чем у молодых. Нейтрофилы пожилых пациентов, больных пневмонией, отреагировали так же. А что же люди, уже пьющие эти лекарства для других целей? Джанет Лорд и ее коллегу Лиз Сэйпи интересовало, не влияет ли прием статинов на выживаемость при пневмонии, и узнать это было довольно просто. Их лаборатория является частью основанной в 2010 году Больницы имени королевы Елизаветы в Бирмингеме — крупного медицинского учреждения, принимающего около миллиона пациентов в год. Документооборот в больнице исключительно электронный, все сведения о пациентах записываются на планшеты iPad в ногах каждой кровати. Всего через несколько дней посланный Лорд студент вернулся с известиями, что да, пожилые больные с пневмонией, принимающие статины, реже умирают от инфекции.

«Мы давно уже знали: то, насколько статины снижают уровень холестерина, не очень-то объясняет улучшение состояния людей, которые их пьют, — говорит Лорд. — У не-

которых, если им прописать статины, холестерин остается почти как был, у других уровень сильно падает, но всем лекарство идет на пользу. Мы теперь считаем, что тут скорее играет роль иммунная система, потому что статины помогают снять воспаление, улучшают работу нейтрофилов и [более специализированных] Т-клеток». Готовятся масштабные клинические исследования, чтобы определить, стоит ли рекомендовать статины пациентам именно для повышения иммунитета, а не только для сердечно-сосудистой системы.

Переломы костей неприятны в любом возрасте, но для старого человека это может оказаться в буквальном смысле смерти подобно: примерно четверть тех, кто ломает шейку бедра, умирают в течение года. Бирмингемская команда Джанет Лорд решила выяснить, почему так происходит. Как можно ожидать по всем тем причинам, которые мы уже обсуждали в этой книге, стареющие иммунные клетки не слишком эффективно отвечают на травму, но сверх того иммунный ответ еще подавляется действием гормонов стресса. Первое, что случается с любым из нас при переломе кости, — это выброс в кровь гормона кортизола. Его задача — подготовить организм к реакции на чрезвычайную ситуацию, это часть реакции «бей или беги», и он подавляет все второстепенные функции, включая иммунную систему. Вскоре после всплеска кортизола механизмы стрессовой реакции подкачивают улучшающий работу иммунной системы гормон под названием ДЭАС (дегидроэпиандростерон-сульфат), чтобы тот восстановил равновесие. У молодых так и происходит, но не у старых: производство ДЭАС в организме достигает пика лет в 30, а потом идет на спад; у пожилых пациентов с переломом шейки бедра иммунное равновесие не восстанавливается. Это оставляет их уязвимыми для инфекций — таких, как воспаление легких, инфекции мочевыводящих

путей или какая-нибудь зараза, которую так легко подхватить в больницах.

Однако исследование Лорд показало, что по-настоящему виновен в таком положении дел не только дисбаланс кортизола и ДЭАС, но и клиническая депрессия. От нее страдало более трети участвовавших в исследовании пациентов с переломами шейки бедра. Сама по себе депрессия, возможно, тоже результат дисбаланса гормонов, ведь известно, что он влияет на настроение. После проверки нейтрофильной активности всех пациентов ученые выяснили, что у каждого из них эти крошечные, но важные бойцы невидимого фронта все еще были в состоянии находить и проглатывать бактерии. Но у больных в депрессии нейтрофилы были неспособны прикончить проглоченных врагов. Как ни странно, у пациентов, которые депрессии не поддались, не была настолько подавлена и иммунная система, хотя все, депрессивные и нет, в целом ослабили после перелома.

Но что, если травма имеет скорее психологическую природу, чем физическую? Лорд и ее коллеги наблюдали за активностью нейтрофилов пожилых людей, у которых умер кто-то из близких, и отметили, что «горе утраты выступает таким же сильным источником стресса, как и перелом шейки бедра, с длительным эффектом... Мы следили за состоянием скорбящих людей пожилого возраста в течение года, и их иммунная система оставалась подавленной». Вспоминая в этой связи рассказы о парах, которые были женаты 40 лет и после смерти одного партнера вскоре умирал и другой, Лорд замечает: «Они гибнут от инфекций. Почти всегда это воспаление легких. Так что, как я говорю, люди умирают не от разбитого сердца, а от разбитой иммунной системы».

ИММУННАЯ СИСТЕМА: ЗА ДЕЛО БЕРУТСЯ СПЕЦИАЛИСТЫ

До сих пор речь у нас шла о *врожденной иммунной системе*, которая первая является на место происшествия и принимает меры общего характера. Теперь пора посмотреть на другую, более «умную» ветвь обороны нашего организма, *адаптивную иммунную систему*, которая наращивает сопротивляемость часто встречающимся опасным факторам, и на то, какая судьба постигает с возрастом ее. Этот тип иммунной системы встречается только у позвоночных, как объясняет профессор иммунобиологии Аризонского университета (США) Янко Николич-Зугич. «Эта система развилась специально, чтобы защищать сложные многоклеточные организмы, и она очень специфична к микроорганизмам. Она наводится точно, как лазерный луч, и ликвидирует микробов чрезвычайно аккуратно». Для этого адаптивная иммунная система разрабатывает специализированное оружие, которое опознает и нейтрализует каждый конкретный тип микроорганизмов, попадающих в организм.

Клетки адаптивной иммунной системы — В-лимфоциты, образующиеся в костном мозге, и Т-лимфоциты, произво-

димые вилочковой железой (тимусом). В-лимфоциты создают антитела — индивидуальное специализированное оружие — в ответ на вторжение конкретных микробов. Антитела циркулируют в кровотоке и лимфатической системе, готовые отразить следующее нападение микробов, когда и если те вернутся. Т-лимфоциты же, когда их вызывают на бой (обычно с вирусами, проникающими внутрь клеток), превращают часть своих наивных, еще не специализировавшихся клеток в тяжеловооруженных киллеров, которые умеют делиться в огромных количествах, плодя сотни тысяч своих копий. Эти киллеры мощным потоком устремляются на поле боя и убивают клетки, зараженные вирусом. После победы большая часть этих сил специального назначения отмирает, но кое-кто остается жить и возвращается в «казармы», помня о том, с кем воевал. Эти Т-клетки памяти, как их называют, готовы вернуться в бой, стоит им только почуять угрозу повторного вторжения знакомого вируса, и снова штамповать миллионные легионы специализированных киллеров.

На этом механизме основаны наш иммунитет и вакцинация. Адаптивная иммунная система действует до того ловко, что повторных вторжений мы даже не замечаем. Точнее — не замечаем, пока не состаримся. Потому что, как уже говорилось, все средства защиты нашего организма изнашиваются с возрастом и мелкие нарушения копятся по всей вертикали управления, пока не приведут к серьезному ослаблению иммунитета.

В предыдущей главе я упоминала дендритные клетки — это часовые, которые моментально активируют адаптивную иммунную систему в случае вторжения. Для этого дендритные клетки берут пробы организмов-захватчиков и передают их В- и Т-лимфоцитам — пехоте адаптивной иммунной системы, ждущей своего часа в «казармах» лимфатических

узлов. Тогда В- и Т-лимфоциты конструируют свое специализированное вооружение.

Николич-Зугич в своей аризонской лаборатории изучает взаимодействие часовых с клетками адаптивной иммунной системы. С возрастом, отмечает он, «дендритные клетки, если на них внимательно посмотреть, забирают меньше материала микробов. Из-за этого подготовка Т-клеток очень слаба: дендритные клетки не были по-настоящему активированы, чтобы обеспечить Т-клетки достаточным количеством молекул захватчика. И они также не производят достаточно прочих полноценных факторов и молекул, которые Т-клеткам нужно увидеть, чтобы ринуться в бой».

Таким образом, клетки-часовые старых людей довольно плохо справляются с разведкой. В свою очередь, численность адаптивных иммунных клеток (и В, и Т) после долгих лет страдает от многократной стимуляции и размножения, их теломеры укорачиваются, и в конце концов клетки погружаются в дряхлое забытие. В «казармах» остается не так много наивных, необученных клеток, готовых реагировать на новые опасности. Вяло стимулируемые и стареющие В-клетки производят скверные антитела, а пожилые Т-клетки с трудом собирают под знамена обученных солдат. В то же время небольшие резервы специализированных Т-клеток в «казармах» начинают терять память, что делает нас все более уязвимыми для захватчиков. Иногда старые враги пользуются возможностью реванша, и я узнала это на собственном опыте.

Мне было девять лет, когда родители взяли в аренду фургон, чтобы всей семьей провести каникулы, путешествуя по Ирландии. То было нелегкое для нас время: мой отец, врач-специалист по тропическим заболеваниям, ждал очередной командировки. Мы только недавно вернулись из Борнео, где прожили три года, и не знали, куда нас занесет его сле-

дующее назначение. У отца на шее выскочил сердитого вида фурункул, а через два дня моя младшая сестра с ног до головы покрылась мокнущей сыпью. Та же участь через пару дней постигла и нас со старшей сестрой. Это была ветрянка. Смутно помню, как в фургоне теснились четверо больных людей и один измученный здоровый, и две недели подряд лил дождь, — каникулы получились так себе.

Перемотаем на 40 с лишним лет вперед: я в самолете, лечу в Белград, где должна представить отчет о ВИЧ/СПИД для ВОЗ — Всемирной организации здравоохранения. Мне беспокойно и неудобно — странная, нервная боль в районе талии, высыпали пузырьки, кожа раздражена. Это опоясывающий лишай.

Что общего у этих двух болезней, так далеко отстоящих друг от друга во времени? Вирус ветряной оспы (*Varicella zoster*), причина ветрянки, способный оставаться в нервных клетках после первоначального заражения, спящий там и сдерживаемый здоровой молодой иммунной системой. Когда с годами или из-за стресса эта система слабеет, никнет и иммунный надзор, и тогда вирус вырывается из клеток и добирается до нервных окончаний в коже, — отсюда и опоясывающий лишай.

Однако есть гораздо более предсказуемые угрозы для пожилых людей — такие, как сезонный грипп. Вирус гриппа стреляет с двух рук: старики не только особенно легко подхватывают эту заразу, но зачастую еще и слабо реагируют на вакцинацию, которая подготовила бы адаптивную иммунную систему к вторжению и научила бы ее разработке нужного вооружения. Да и защитное действие вакцины в старом теле длится не так долго, как в молодом, из-за угасающей памяти лимфоцитов. Когда вирус в очередной раз выходит на сцену, люди старше 75 лет заражаются им почти вдвое чаще тех, кому меньше 65, и каждый третий

из них попадает в больницу с осложнениями, опасными для жизни. «Только в США каждый год от гриппа умирают 30–40 тысяч человек, — приводит статистику Николич-Зугич. — И это только одна инфекция, которая особо угрожает пожилым, притом что 95 % жертв гриппа — это те, кому за 65».

Правда, люди моложе 65 лет редко оказываются из-за гриппа на больничной койке или умирают — если только они не практикуют ограничение калорий, добавляет Линда Партридж из Университетского колледжа Лондона, которую мы уже встречали в главе 7. Один из минусов этого диетического режима, который таким удивительным и загадочным образом замедляет старение стольких видов, включая наш, — то, что он глушит иммунную систему. А в реальном мире, вне контролируемых и обеззараженных лабораторий, это может быть смертельно опасно. «Животные в режиме ДО обычно хуже справляются с вирусами, — говорит Партридж. — Особенно хорошо изучен в этом плане грипп. И то же самое с людьми, которые добровольно ограничивают питание. Если они подхватят грипп, им не позавидуешь». К тому же, говорит она, у сторонников ДО не так быстро заживают раны. «Если есть риск травмы или инфекции, им обязательно нужно отъесться».

К счастью, мы можем замедлить упадок наших защитных систем. Здесь крайне важен образ жизни. Джанет Лорд и ее бирмингемская группа пригласили к участию в новом опыте людей 55–80 лет из числа заядлых велосипедистов — «не просто тех, кто садится на велосипед, чтобы доехать до магазина, а того типа, которые все выходные гоняют в велокостюмах», подчеркивает она. За три дня в лаборатории их всесторонне обследовали. Измерялось все, от работы сердца, легких, когнитивных и иммунных

механизмов до мышечной массы, плотности костей и притока крови к мозгу. Результаты показали, что мышцы и кости состарились незначительно, — правда, сердце и легкие с годами работают все же несколько хуже. Но главное — воздействие этих регулярных интенсивных тренировок на адаптивную иммунную систему оказалось просто замечательным.

Т-клетки, как все прочие клетки иммунной системы, рождаются в запасниках стволовых клеток костного мозга, а затем их отправляют в вилочковую железу (она же тимус) «учиться» на специалистов-защитников. Эта железа размером со сливу расположена прямо над сердцем и особенно велика в детстве, когда вовсю штампует солдат для борьбы с вторжениями. После полового созревания она начинает уменьшаться и все больше замещается жировой тканью. Производство новых специализированных Т-лимфоцитов, соответственно, тоже все снижается — но не у велосипедистов из исследования Джанет Лорд. «У них оказался просто отличный уровень новых Т-лимфоцитов, — говорит Лорд. — Не хуже, чем у 20-летних». Она видит причину в том, что мышцы велосипедистов гораздо эффективнее мышц менее активных сверстников производят гормоны роста, которые и поддерживают работу вилочковой железы.

Для участия в ее исследовании участники-мужчины должны были быть в состоянии проехать 100 км за 6,5 часов, а женщины — 60 км за 5,5 часов, причем тем и другим необходимо было показать эти результаты как минимум трижды за последние полмесяца. Но нужно ли, в самом деле, тренироваться так усердно, чтобы иммунная система работала как молодая? Команда Лорд изучила показатели еще 200 человек, из которых часть следовала текущим рекомендациям Национальной службы здравоохранения Великобритании

по части физической нагрузки, а другие больше лежали на диване. У активной группы хроническое воспаление было гораздо менее выражено, хотя вилочковые железы с годами съежились у всех. «Похоже, для защиты вилочковой железы нужно тренироваться довольно серьезно», — отмечает Лорд. Но для поддержания равновесия между про- и противовоспалительными сигналами мышц, говорит она, «основной эффект вы получите, если просто перестанете сидеть сиднем и начнете немного двигаться».

МИКРОБЫ ДАЮТ ОТПОР

Очевидно, неумолимый упадок иммунной системы с возрастом — ключевой фактор в развитии старческих заболеваний. А наоборот? Взять болезни, не связанные с возрастом: ускоряют ли они старение организма тем, что утомляют иммунную систему? Рассмотрим здесь пример цитомегаловируса (ЦМВ). ЦМВ — это вирус герпеса, представитель одного семейства с уже знакомым нам вирусом, вызывающим ветрянку и опоясывающий лишай. Он невероятно распространен во всем мире: до 90 % людей к старости успевают им заразиться. Вирус передается через телесные жидкости: слюну, кровь, мочу, сперму, вагинальные выделения, грудное молоко. «Если заразиться ЦМВ в утробе, это очень серьезно», — говорит Янко Николич-Зугич. ЦМВ в таком случае может привести к глухоте, слепоте, слабоумию и детскому церебральному параличу. Большинство из нас, однако, подхватывают этот вирус, когда возятся с другими детьми на игровой площадке или попозже, начиная половую жизнь. Десять шансов к одному, что мы этого никогда не узнаем, потому что у здорового человека он никак себя не проявляет. Тем не менее это серьезный вирус — заразившись однажды,

мы носим его в себе всю жизнь, а с возрастом он заметно мешает работе иммунной системы, увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, некоторых видов рака и усиливая общую слабость организма.

При первичном заражении ЦМВ иммунная система набрасывается на него всеми силами. Вирус прячется внутри стволовых клеток крови — предшественников всех специализированных клеток иммунной системы, а заодно заражает и часть клеток-специалистов. Таким образом, ЦМВ пускает корни в самой сердцевине нашей системы обороны до конца наших дней. Однако вирусу это обходится недешево. «Около 90% (или даже больше) ДНК цитомегаловируса уходит на поддержание очень зыбкого равновесия с организмом-хозяином», — отмечает Николич-Зугич. Нам тоже приходится отводить массу иммунных ресурсов на блокаду вируса, собирать армии Т-лимфоцитов каждый раз, как он поднимает голову, при этом в системе набирается все больше ветеранов цитомегаловирусных войн, готовых чуть что дать ответ вирусу. Со временем оборона от ЦМВ становится главной заботой иммунной системы, порядка 10% всех Т-лимфоцитов отряжаются на подавление только этого вируса. У некоторых пожилых людей до половины всех иммунных клеток памяти «помнят» только про ЦМВ — так называемая инфляция памяти, из-за которой меньше ресурсов остается на борьбу с другими инфекциями.

Помимо клеток крови, ЦМВ в ходе своего вторжения проникает также в стенки крупных кровеносных сосудов. Там нарастают жировые бляшки атеросклероза, обычного возрастного недуга, и там же часто встречается ЦМВ. Однако выяснить, что тут причина, а что следствие, нелегко: способствует ли вирус образованию опасных для жизни отложений на стенках артерий? Или туда его всего лишь заносят клетки иммунной системы, бегущие на вызов к месту вос-

паления, — те самые клетки, в которых, как мы только что узнали, и прячется в первую очередь враг? Иными словами, вредят ли эти клетки артериям, или они просто случайные свидетели? Этот вопрос остается одной из главных загадок ЦМВ и его возможного участия в процессах старения.

Есть и другие. Что, к примеру, заставляет дремлющий вирус пробудиться? Какие-то изменения в организме хозяина или что-то в самом вирусе? Бывает ли ЦМВ вообще по-настоящему латентным, так что воспаление начинается только при его реактивации? Или же он всегда тихо тлеет, испуская вирусные частицы, которые способствуют постоянному фоновому воспалению, «воспалению-старению»?

Ни на один из этих вопросов пока нет однозначных ответов, отчасти потому, что отсутствуют подходящие модельные животные, на примере которых можно было бы изучать заражение людей ЦМВ. Вирус видоспецифичен, он самым детальным образом подстраивается под хозяина, так что нельзя заразить мышь, мартышку или шимпанзе человеческим штаммом и наоборот. Хорошо, правда, то, что ЦМВ ведет себя в организмах разных животных очень схожим образом. Хуже, что обычные причины пробуждения вируса у человека, например стресс, трудно достоверно воспроизвести у животных, чтобы проверить разные гипотезы. «Мы уже давно смотрим на ЦМВ и старение у мышей, — говорит Николич-Зугич. — Но мы пришли к выводу, что проблема с мышами вот в чем: они и так постоянно испытывают стресс, просто от жизни в лаборатории и от того, как мы с ними обращаемся. Одна из самых стрессовых ситуаций [для мышей] — это когда аспирант врывается в комнату и хватает их за хвост! С людьми-то мы знаем, даже смогли измерить, что каждый раз, когда в организм попадает еще какая-то мелкая инфекция или когда вы чем-то расстроены, ЦМВ в какой-то степени пробуждается». Теперь ученые пы-

таются воспроизвести похожие результаты у мышей, которых держат в гораздо более «человеческих» условиях, когда можно варьировать уровень стресса.

И все равно трудно сказать, много ли открытий на мышах будет применимо к людям. Однако если читать между строк, то есть недавнее исследование близнецов, проведенное группой из Стэнфордского университета в Калифорнии. Приводятся интересные доводы в пользу того, что ЦМВ — не просто вездесущая и надоедливая зараза, а активно способствует процессу старения, влияя на иммунную систему.

Это исследование, новый виток нескончаемого увлекательного спора про роль природы и среды, было посвящено не старению как таковому. Ученые хотели знать, насколько наши гены влияют на качество работы иммунной системы. Среди 105 пар близнецов от 8 до 82 лет были отобраны 78 пар однояйцевых — идеальных подопытных, потому что такие люди развиваются из одной яйцеклетки и все обнаруженные различия между ними точно объясняются воздействием среды. Всего исследователи проверяли 204 переменные — 204 элемента мощной машины иммунной системы, включая численность некоторых типов иммунных клеток, а также состояние сигнальных и других значимых белков в крови. Выяснилось, что функционирование практически всех элементов из списка определяется прежде всего факторами среды, а не наследственностью. Больше того, чем старше были близнецы, тем большую роль в состоянии иммунной системы играла среда и тем меньшую — гены. Ученые пришли к заключению, что основное воздействие среды — это сумма воздействий всяческих микробов (бактерий, вирусов, грибов и прочего), проникших за годы жизни внутрь организма. Естественно, с возрастом их должно набираться все больше, что объясняет, почему генетическое

наследие близнецов значило все меньше и меньше с продвижением по возрастной шкале.

Один вирус стал особенно ярким примером. «Среди близнецов были такие пары, где один был заражен ЦМВ, а другой нет, и разница там оказалась просто потрясающая, — рассказывает Николич-Зугич. — Наличие в организме ЦМВ влияло более чем на 50 % всех параметров иммунной системы, которые мы измеряли. Это огромный, колоссальный фактор, воздействующий на все, что происходит с организмом».

И все же (как будто нарочно, чтобы опровергнуть все предыдущие открытия и напомнить ученым, что в науке мало незыблемых истин) появляются данные, свидетельствующие о пользе ЦМВ в некоторых случаях. «Он даже может улучшать иммунный ответ против других инфекций, а также реакцию на вакцинацию у взрослых, — говорит Николич-Зугич. — Важно разобраться в тонкостях этого танца вируса с нашим организмом, чтобы научиться влиять на старение иммунной системы».

Многим из нас, разумеется, невдомек, сидит ли в нас ЦМВ и ведет ли наша иммунная система постоянную невидимую войну с вирусом, который, возможно, приближает наше дряхление. Однако все обстоит иначе с ВИЧ. Этот вирус заявляет о себе даже слишком явным образом, когда громит защитные системы организма или обрекает человека на пожизненный прием сильнодействующих лекарств, которые держат вирус в узде. Что же делает вирус иммунодефицита с больными, когда они начинают стареть?

ВИЧ И СПИД: СТАРЕНИЕ В УСКОРЕННОМ РЕЖИМЕ

У меня глубокий личный интерес к СПИДу. Я писала отчет по заданию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Женеве, когда появилось первое упоминание о странном и загадочном для врачей феномене: группа здоровых молодых геев в Сан-Франциско слегла с редким типом пневмонии, которым обычно страдают только старики и другие люди с ослабленной иммунной системой. Сухо рассказал об этом небольшой еженедельник под названием *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), который сводится, в общем, к изложению статистики по заболеваемости и смертности и печатается Центрами по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) в Атланте, США. На дворе стоял 1981 год, мне заказали короткую статью про таинственную болезнь для одного из журналов ВОЗ. Тогда никто еще понятия не имел о том, что мы имеем дело с опустошительной эпидемией, которая захватит планету, о распространении вируса, который станет смертным приговором для любого заразившегося.

Следующие 20 лет я писала о пандемии СПИДа* с переломом, главным образом из Африки, но и из других стран и континентов — вирус распространялся, как лесной пожар. Я помню деревни на берегах озера Виктория в Танзании и Уганде, где больше всего работы было у гробовщиков — по колени в опилках в своих мелких мастерских на обочинах дорог. Я помню свежие могилы — словно свежие раны среди банановых пальм на заднем дворе каждого дома. Порой умирали пять, шесть или еще больше человек в семье, целое поколение молодых мужчин и женщин, оставляя детей на попечение стариков, о которых некому было позаботиться.

И я помню героические усилия ученых разобраться в том, что это за вирус, и разработать средства против него, которые привели со временем к торжеству антиретровирусной терапии, так что теперь с ВИЧ можно жить, а не умирать (тем, кому достаточно повезло, чтобы иметь доступ к лекарствам). Сейчас больше 60 % больных ВИЧ в Сан-Франциско и больше половины в Нью-Йорке — это люди за 50, пережившие пандемию, которая уничтожила их среду обитания, направо и налево убивала их любимых и друзей. В Великобритании из общего числа пациентов с ВИЧ, получающих лечение, порядка 34 % — старше 50 лет. Только в 2015 году у тысячи с лишним людей в стране старше 50 был диагностирован ВИЧ. Но еще одна горькая деталь в историях уцелевших — то, что вирус, судя по всему, ускоряет старение.

* Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает ВИЧ-инфекцию — заболевание, при котором постепенно разрушается иммунная система. Синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) — это финальная стадия развития ВИЧ-инфекции. ВИЧ переходит в СПИД через 2–15 лет после инфицирования, но благодаря современным лекарственным препаратам многие ВИЧ-инфицированные пациенты никогда не сталкиваются со СПИДом. — *Прим. ред.*

ВИЧ-инфицированные, даже если вирус жестко контролируется медикаментозной терапией, на 15–20 лет раньше своих незараженных ровесников начинают страдать от старческих болезней.

Питер Хант, исследователь СПИДа в Калифорнийском университете в Сан-Франциско, заинтересовался ВИЧ, будучи студентом-медиком в Йеле в середине 1990-х. К тому времени вирус, впервые замеченный в Калифорнии, распространился по всему земному шару, истребляя население многих стран Тропической Африки и Юго-Восточной Азии, и уже погубил больше американцев, чем корейская и вьетнамская войны вместе взятые. Это был пример болезни с общественными, психологическими, политическими аспектами, а также интереснейшей с биологической точки зрения — увлекательная загадка для молодого врача. Хант и увлекся. Кроме того, ко времени его поступления в университет в руки практикующих медиков начали попадать антиретровирусные препараты (АРВ) первого поколения — мощнейшие лекарства, дающие надежду спасти тех, кто еще недавно был обречен.

Получив диплом, Хант перебрался в Калифорнию и сосредоточился на лечении пациентов с ВИЧ и СПИДом, но его все больше притягивала научная сторона проблемы. Почему, задавался он вопросом, иммунная система пациентов не восстанавливалась должным образом, даже когда вирус удавалось подавить комплексом препаратов? Сейчас он проводит большую часть времени в лаборатории, но продолжает принимать пациентов и свидетельствует, что методы лечения развились настолько, что «для многих пациентов сегодня ВИЧ — просто хроническое недомогание вроде гипертонии». Однако в последние годы он и его коллеги стали замечать кое-что новое: люди, успешно защищенные от вируса с помощью антиретровирусной терапии, прояв-

ляют признаки преждевременного старения. Они приходят в клинику Ханта с жалобами на проблемы сердечно-сосудистой системы, диабет и остеопороз, болезни легких, печени, почек и снижение умственных способностей куда раньше своих ровесников без ВИЧ.

Обратили внимание на эту тенденцию и другие. Долгое время опасность раннего развития этих возрастных симптомов объясняли токсичностью сильнодействующих АРВ. Много сил ушло на разработку более безопасных и прицельно действующих лекарств. Затем, в 2002 году, международный союз ученых организовал клинические испытания под названием SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy, Стратегии управления антиретровирусной терапией). Их целью было узнать, нельзя ли уменьшить масштаб побочных эффектов, устраивая периодические перерывы в лечении по мере улучшения состояния иммунной системы. Врачей интересовали прежде всего проблемы сердечно-сосудистой системы и обмена веществ, в том числе нетипичное распределение жира в организме и повышенный риск диабета у принимающих АРВ. «Идея была в том, чтобы принимать лекарства, только когда без них не обойтись, — объясняет Хант. — Раз они настолько токсичны, может, нам удастся придумать экономный режим, при котором иммунной системе все еще будет оказываться достаточно поддержки».

Решения о методах лечения принимаются на основании оценки иммунного статуса пациента. Измеряется количество Т-лимфоцитов CD 4 на кубический миллиметр крови — так называемое «число CD 4» пациента. Значение от 460 до 1600 считается нормой. Во время испытаний SMART американские врачи обычно рекомендовали пациентам с ВИЧ начинать прием препаратов, если их число CD 4-клеток оказывалось ниже 250.

Для тестов было набрано 5472 ВИЧ-положительных участника из 318 мест в 33 странах. Одни уже принимали АРВ, другие нет, но условием участия было число CD4-клеток выше 350 на момент начала эксперимента. Затем всех участников случайным образом разделили на две группы. Пациенты в одной группе начали или продолжили прием АРВ и должны были принимать их постоянно, как обычно и делается. Во второй группе участники должны были прекратить прием АРВ, если прежде принимали, или отложить начало лечения до тех пор, пока число CD4 у них не упадет ниже 250, а затем приступить или вернуться к их приему. Принимать АРВ им следовало, пока число CD4 не поднимется — но не выше 350, а потом устроить перерыв. Этот перерыв должен был длиться, пока число CD4 не опустится опять ниже 250, и так далее. Таким образом, одна группа принимала АРВ все время, другая то начинала, то переставала по состоянию иммунной системы. В ходе испытаний те, кто лечился в прерывистом режиме, употребили треть объема АРВ от использованного другой группой.

На тот момент все данные указывали, что число CD4 250 — безопасное пороговое значение. При таком показателе иммунная система человека еще способна не допускать развития СПИДа. Результаты исследований даже давали основания полагать, что болезнь и смерть ВИЧ-инфицированных с числом CD4 выше 250 обычно вызываются самими препаратами или еще какими-то посторонними факторами. Поэтому ученые, отвечавшие за испытания во всех этих странах, рассчитывали, что прием токсичных препаратов время от времени не просто улучшит качество жизни пациентов, но и избавит их от части заболеваний, вызывавшихся, как предполагалось, самими препаратами.

«Но потом испытания показали прямо противоположное, — продолжает рассказ Хант. — Те, кто устраивал пере-

рывы в лечении, чаще страдали от рака, болезней сердца, печени, почек. Так что вдруг всех специалистов осенило: “Ух ты, а вирус-то вреднее, чем лекарства!”» Сам Хант, вплотную занимавшийся тогда антиретровирусной терапией в калифорнийских больницах, не удивился: «Я сомневался, что виной всему лекарства: мы регулярно получали информацию о токсичных эффектах, появлялись новые препараты, и мы переводили пациентов на менее опасные. Я и сам так делал, но этого было мало... Явно имелась еще какая-то причина этих осложнений, — вспоминает он. — С тех пор [как провели SMART] вышла масса работ по каждому возрастному осложнению, исследований, чаще ли они происходят на фоне ВИЧ, и со многими так и есть. Не со всеми, но многие случаются чаще. Сейчас мы пытаемся понять, какие биологические механизмы это объясняют».

И снова обвиняющий перст указывает на воспаление. В случае людей, живущих с ВИЧ, похоже, действуют два особых обстоятельства. «Во-первых, действует сам ВИЧ, он продолжает просачиваться из зараженных клеток, — говорит Хант. — Все наши лекарства блокируют новые вспышки репликации вируса, но не препятствуют его выделению из зараженных клеток, которое продолжается». Даже когда вирусная нагрузка в крови не определяется, ВИЧ все еще может выбрасывать частички в ткани лимфатической системы — там он и оседает на неопределенный срок, далеко за пределами доступа АРВ.

Во-вторых, дырявый кишечник. Как мы уже видели, эта проблема считается одной из причин воспаления и при нормальном старении — там и сям частички микробов просачиваются в кровь, покидая свое законное место, кишечник. Но у носителей ВИЧ проблема стоит ребром и ее связь со старением очевидна, потому что в любом возрасте одно из первых последствий заражения — повреждение слизистой

оболочки кишечника. «Мы сейчас узнаём много нового о том, как ВИЧ организует начальное заражение и обостряется в человеческом организме надолго, — отмечает Хант. — Один из главных моментов здесь — что, как бы вы ни заразились, половым путем или внутривенно, вирус пробирается в кишечник, и здесь-то все и начинается». ВИЧ развил особые механизмы для выхода на клетки кишечника, где его принимают особенно радушно, и там готовит первый массовый выброс своих копий по всему организму. «Это одна из главных черт патогенеза ВИЧ, — говорит Хант. — После этого остаются повреждения, которые медицина не в силах полностью исправить».

Помимо изучения причин раннего старения пациентов с ВИЧ и роли, которую здесь играет воспаление, Хант занимается последствиями ущерба, наносимого вирусом иммунной системе. В первую очередь его интересуют Т-лимфоциты CD8, или Т-киллеры. В нормальных условиях эти клетки, призванные на бой с каким-нибудь вирусом, начинают бешено размножаться и дифференцироваться и штампуют армию киллеров-специалистов. С возрастом запас свежих, необученных клеток CD8 сокращается, в системе начинают преобладать уже готовые специалисты, которым сложнее отвечать на новые вызовы. У ВИЧ-инфицированных, однако, киллеры застревают на полпути дифференциации из наивных курсантов в специализированных солдат и не размножаются.

Хант и его коллеги хотят выяснить, какова функция этих недоразвитых клеток. Пока ответ ускользает, но уже установлено, что присутствие множества таких «заторможенных» клеток в организме ВИЧ-инфицированных извещает о скором развитии старческих болезней и во многих случаях предсказывает смертельный исход. «Мы полагаем, здесь проявляется принципиальное различие между ускоренным старением

при заражении ВИЧ и нормальной старостью, — говорит Хант. — В обоих случаях, похоже, налицо дефект иммунной системы, но прибывают на эту станцию разными путями».

Итак, если вирус действительно является причиной раннего старения пациентов с ВИЧ, а мощные препараты, так долго бывшие под подозрением, не виноваты, когда же зараженному лучше всего начать лечение? Этот вопрос пришлось задать, когда стали известны результаты испытаний SMART. На тот момент ВОЗ рекомендовала начинать лечение, как только число CD4 опустится ниже 200. Такой показатель означает, что иммунной системе уже очень тяжело отбиваться от инфекций и болезней, характеризующих СПИД, хотя и при более высоких значениях они иногда прорываются. На самом деле и такой стандарт был взят весьма смело. В начале 2000-х я писала о попытках организовать снабжение антиретровирусными препаратами наиболее пострадавших стран Африки и Азии и видела, что больные часто были в шаге от смерти с числом CD4 ниже 10 и уже со СПИДом, прежде чем им удавалось получить лекарства. Действие лекарств часто казалось чудом: прикованные к постели и потерявшие надежду люди могли вернуться к обычной жизни.

Сегодня, однако, как раз эти ВИЧ-инфицированные, начавшие прием АРВ в тот момент, когда их иммунная система уже почти отказала, чаще всего страдают от различных возрастных болезней, — и это при том, что вирус под контролем, а число CD4 восстановлено. Это они приходят к врачам по всему миру с жалобами на проблемы с сердцем и сосудами, на болезни легких, почек и печени, на диабет и рак на годы раньше среднестатистических ожиданий. В свете этого рекомендации и методы работы в ВИЧ-клиниках постепенно изменились. Во многих местах пороговое значение числа CD4, при котором следует начинать прием АРВ, теперь поднялось

до 350, но рекомендации медицинских учреждений непоследовательны и основаны в основном на шатком фундаменте отдельных наблюдений. Так что в 2009 году международная сеть исследователей запустила долгосрочное исследование START (Strategic Timing of Antiretroviral Therapy, Стратегическое хронометрирование антиретровирусной терапии). В ходе этих испытаний должны были быть систематически измерены плюсы и минусы начала лечения незамедлительно после диагноза ВИЧ с числом CD4 от 500 и выше по сравнению с отсрочкой лечения до тех пор, пока число CD4 не опустится до 350. Результат исследования имеет огромное значение для каждого больного, ведь на АРВ приходится оставаться до конца жизни и с ними все еще сопряжен ряд неприятных, в той или иной степени серьезных побочных эффектов (не считая опасных для жизни), например, ненормальное распределение жира в организме.

В START приняли участие 4685 человек 29–44 лет с диагнозом ВИЧ, еще не начавшие лечения. Испытания проводились на базе 215 клиник в 35 странах. У всех участников число CD4 вначале было выше 500. Их разделили примерно поровну на две группы для оценки каждого из подходов. Шесть лет спустя почти половина «отсроченной» группы и практически вся «безотлагательно принимавшая» были на АРВ. К моменту начала приема лекарств вирусная нагрузка, то есть число вирусных частиц в кубическом миллиметре крови, у «отсроченных» была втрое с лишним больше, чем у «незамедлительных», что неудивительно, поскольку защитные механизмы тела у первых успели сильно ослабнуть. Прошел год, и активность вируса оказалась полностью подавлена у всех участников — он был практически неопределим в крови, вне зависимости от уровня на момент начала лечения.

Подавление вируса — это одно, но ученые наблюдали за участниками исследования в среднем по три года, и скоро

стало ясно, что имеются убедительные доводы в пользу начала лечения сразу же. К началу 2015 года в два с лишним раза больше пациентов из «отсроченной» группы столкнулись с тем или иным тяжелым заболеванием, иногда в спектре СПИДа (обычно это туберкулез, саркома Капоши или неходжкинская лимфома), иногда за его пределами (чаще всего какой-то иной тип рака, инфаркт, были и случаи смерти от других болезней). Если смотреть только на болезни, связанные со СПИДом, то у сразу начавших лечиться риск заболеть чем-то из этого списка был на 70% ниже. С такими недвусмысленными выводами испытания прекратили на 18 месяцев раньше срока, чтобы дать возможность еще не начавшим лечение участникам приступить без промедления.

Хант вынес из этого исследования и собственной практики урок: «При ВИЧ имеет огромное значение, в какой момент развития болезни вы начинаете курс лечения. Тут есть что-то вроде точки невозврата. Если начать принимать АРВ поздно, число CD4 может восстановиться, но ваш риск заболеть целым набором болезней будет гораздо выше. Даже на очень ранних стадиях инфекции небольшая отсрочка лечения уже имеет значение».

В свете результатов исследования START ВОЗ изменила свои рекомендации: теперь советуют начинать лечение с числа CD4 от 500 и ниже. Но польза от любой смены подхода даст о себе знать еще очень нескоро. На конец 2016 года лишь немногим больше половины ВИЧ-инфицированных на планете принимали антиретровирусные препараты, огромное число людей заражены, но не знают об этом, а подавляющее большинство принимающих АРВ начали делать это на поздних стадиях заражения, когда их иммунная система уже успела сильно пострадать.

Не все специалисты верят в преждевременное старение ВИЧ-инфицированных. Некоторые ученые и активисты счи-

тают, что серьезность проблемы преувеличивают или даже что дело в чем-то другом. Практически нереально, утверждают они, отделить вредные последствия вируса от воздействия образа жизни. Однако, как говорит Хант, «в последнее время появилось немало очень тщательно проведенных исследований, где ученые пытались сопоставить состояние пациентов с ВИЧ с состоянием здоровых в аналогичных условиях, то есть курящих с курящими, по числу половых партнеров, по использованию наркотиков и алкоголя, по всем статьям. И по некоторым из этих исследований, если внимательно учитывать все эти факторы, получается, что воспаление у ВИЧ-положительных не так масштабно, как можно подумать по проектам, где контроль велся не так тщательно. Но даже здесь по исходу заболеваний — то есть развиваются ли болезни сердца, рак и т. д., — похоже, что ВИЧ-положительные люди больше рискуют. А если посмотреть на [признаки старения в более общем виде], по множеству биомаркеров, то получается большая разница, *значительная* разница между пациентами с ВИЧ и даже самими тщательно подобранными контрольными группами».

Как во многих вопросах здоровья, замечает Хант, водораздел между больными ВИЧ по всему миру проходит между богатыми и бедными, имущими и неимущими: «Недавно было много разговоров про то, что продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных уже почти как у здоровых, и это правда для тех, кто начал лечение очень рано, как только заразился. Но для огромного большинства людей на планете это не так. Они начали лечиться на поздних стадиях, и сейчас они стареют с ВИЧ. И для них ожидаемая продолжительность жизни часто короче лет на 20». Не следует и забывать, что качество жизни человека, живущего с этим смертельным вирусом, всегда будет ниже, вне зависимости от того, сколько лет ему отпущено.

ЭПИГЕНЕТИКА И ХРОНОЛОГИЯ: ДВА ЛИЦА ВРЕМЕНИ

Что мы имеем в виду под преждевременным старением? Кроме совсем вопиющих случаев, смысл этого понятия туманен, ведь, когда человек вырастает, все труднее становится по одному только его виду определить, сколько ему лет. Внешность каждого из нас по-своему сохраняет следы уникального жизненного опыта. Вопрос в том, продолжает ли наша биология следовать за хронологией, когда программа развития организма завершена? И если да, то происходит ли это на уровне отдельных клеток, тканей или всего тела? И насколько предсказуемы эти изменения?

Увлекательные догадки стоит поискать в области эпигенетики — одного из новейших направлений в исследованиях старения. Термин «эпигенетика» означает «помимо генов» или «над генами», и изучаются здесь химические переключатели, прикрепленные к нашей ДНК и управляющие активностью генов, включая-выключая их по необходимости и изменяя тональность их работы. Как все живые существа, мы, люди, снабжены основным эпигеномом — «руководством по эксплуатации» генов. Следуя инструкциям в нем, огромное множество самых разных клеток произво-

дится из одинаковых ленточек ДНК, которые мы получаем после встречи яйцеклетки и сперматозоида в самом начале нашей жизни и которые сохраняются во всех клетках.

Но это не все. Эпигеном — это также «недостающее звено» между генами и средой, потому что исходное руководство подлежит постоянной правке. В ответ на самые разные сигналы к нему прикрепляются и из него исключаются химические переключатели, что позволяет живым существам, и нам в том числе, приспосабливаться к изменениям обстановки — быстро и, может быть, лишь временно, без изменений самой ДНК. Другими словами, нам не приходится ждать, пока беспредельно медленный естественный отбор подгонит нас к условиям нашего мира более основательным образом.

Вот несколько поразительных примеров из мира природы. Один вид саранчи развивается без функциональных крыльев, когда в среде, куда саранча вылупляется, много пищи и не нужно особо за нее бороться. Но если внутри яйца саранча получает сигналы, что местность плотно заселена и соревноваться придется серьезно, то у насекомого будут крылья, чтобы далеко летать за кормом. У этих вариантов строения организма один и тот же набор генов, но внешне они так отличаются, что биологи долгое время записывали их в разные виды. Тот же механизм имеется у медоносных пчел: они еще в личиночном состоянии «решают», стать им пчелиной маткой или рабочей пчелой, смотря по динамике численности колонии и вероятной роли, которую им придется играть. А один вид серых полевок появляется на свет зимой с более толстой шубкой, чем летом, что указывает на скрытую модуляцию работы генов по условиям среды.

Вот как в общих чертах работает этот механизм. ДНК представляет собой сверхтонкую ленту генетического материала знаменитой спиралевидной формы — эту «двойную спираль» обнаружили Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик

в 1963 году на основании фотографий Розалинд Франклин. В каждой из миллиардов клеток нашего организма, кроме особо устроенных красных кровяных телец, содержится примерно по 1,8 метра ленты ДНК. Чтобы дать понятие, насколько тонка эта пленка, приведем пример: один фанат подсчитал, что ДНК всех клеток одного человека, если развернуть ее, дотянулась бы до Луны и вернулась на Землю больше 3000 раз.

Чтобы ее упаковать, лента ДНК клетки наматывается на ряд белков, гистонов, как нитки на катушки. Эти мотки ДНК вокруг гистонов зовутся нуклеосомами. Они подвешены рядом, словно бусины, и свернуты в структуру под названием хроматин; он плотно сжат, чтобы уместиться в ядре клетки. Эпигенетические метки-переключатели прикрепляются непосредственно к ДНК между бусинами нуклеосом или к катушкам-гистонам и обладают способностью расслаблять сжатую ДНК так, что отдельные гены могут быть прочитаны и активированы, или, наоборот, усиливать сжатие, из-за чего гены становятся недоступными для системы генетического копирования и остаются молчащими.

Из эпигенетических механизмов лучше всего изучен процесс метилирования ДНК. В ходе него химические метки, метиловые группы, прикрепляются к ДНК и подавляют действие тех или иных генов. Эти метиловые метки могут устраняться особыми ферментами, и при развитии организма из зародыша во взрослую особь метилирование ДНК идет полным ходом, метки постоянно добавляются и убираются для организации генов по пути нормального роста и дифференциации клеток.

У взрослых людей метилом (то есть установившийся порядок метилирования ДНК в клетках) гораздо более стабилен. Однако ученые открывают все новые неочевидные способы, которыми на наш эпигеном может влиять среда,

а конкретнее — наша еда, физическая нагрузка, уровень загрязнения, курение, употребление алкоголя и наркотиков. Уже давно известно, что старение также влияет на эпигеном. Помимо прочего, стареющий организм постепенно утрачивает метиловые метки и обзаводится новыми, и некоторые из них явно связаны с определенными заболеваниями. Например, если новая метка появляется на ДНК рядом с важным геном-супрессором опухолей и глушит его, возрастает опасность развития рака.

Но, при всей видимой пластичности и чувствительности эпигенома к великому множеству сигналов снаружи и изнутри организма, имеются убедительные и любопытные свидетельства в пользу существования какого-то более глубокого неуклонного процесса, который отражается в устройстве наших эпигеномов. В 2013 году Стив Хорват, математик на кафедре генетики Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, рассчитал модель так называемых эпигенетических часов, соотносящих биологический возраст широкого спектра клеток и тканей всего тела с нашим хронологическим возрастом точнее любого другого известного биомаркера.

Для этого потребовалось долгая и дотошная обработка данных и построение моделей на основе схем метилирования 8000 образцов тканей людей с известным хронологическим возрастом, взятых из 82 общедоступных банков ДНК. В нашей ДНК есть миллионы потенциальных точек метилирования, но Хорват выделил 353 точки, перемены в которых достаточно последовательно отражают возраст, причем эти точки — общие для 51 типа здоровых тканей и клеток. Он также обратил внимание на схемы метилирования 20 видов раковых опухолей, чтобы понять, как рак может влиять на скорость старения клеток и тканей, то есть на скорость «тиканья» эпигенетических часов.

Хорват добился впечатляющих результатов: его биологические часы оказались способны предсказывать хронологический возраст человека со средней точностью плюс-минус 3,6 года. Но точность была даже больше для отдельных типов клеток: по слюне, например, можно узнать возраст в диапазоне 2,7 года, по некоторым белым кровяным тельцам — 1,9 года, по клеткам мозга — 1,5 года. Как и ожидалось, эпигенетические часы показывали почти ноль у эмбриональных стволовых клеток. Зато у раковых клеток разница между биологическим и хронологическим возрастом была огромной — раковые клетки оказались в среднем на 36 лет старше людей, у которых их взяли. Однако между 20 видами опухолей, проверенных Хорватом, наблюдалась значительная разница. Наименьшее расхождение (или наибольшее соответствие) между биологией и хронологией показывали опухоли, связанные с мутациями ключевых генов — таких, как ген супрессора опухолей p53. Это любопытное наблюдение послужило дополнительным доводом в пользу теории Хорвата о движущих механизмах эпигенетических часов.

В статье 2013 года, опубликованной в журнале *Genome Biology*, Хорват описывает, как часы быстро тикают в период бурного превращения зародыша во взрослую особь, а потом, по достижении зрелости, их ход замедляется, выравнивается. По его мнению, это отражает затраты энергии на поддержание эпигенома в стабильном состоянии, когда точное управление отвечающими за развитие генами весьма важно, а клеточные системы испытывают наибольший стресс. Стоит организму повзрослеть, необходимость показывать класс на прежнем уровне отпадает, и тело урезает затраты на поддержание эпигенетической формы (слышите эхо теории одноразовой сомы Тома Кирквуда?).

Каким же образом поддерживает эту теорию непостоянная скорость часов в раковых тканях? По мнению Хорвата,

одна из реакций организма на рак, а скорее всего, и другие нарушения клеточных механизмов — это усиление поддержки эпигенома в надежде крепким эпигенетическим контролем вернуть отбившиеся гены в строй. Когда же не работают сами гены-супрессоры опухолей, которые должны сообщать организму о необходимости такой реакции, укрепления поддержки эпигенома не происходит и часы продолжают тикать почти так же, как и в нормальных клетках тела.

Без сомнения, эпигенетические часы Хорвата — оригинальный и полезный новый инструмент для врачей и ученых-медиков. С их помощью можно обнаружить ткани и органы, проявляющие признаки ускоренного старения, что может означать рак и другие серьезные заболевания, например повреждение печени вследствие алкоголизма. Джанет Лорд и ее коллеги в Бирмингеме уже применяют этот метод для изучения влияния физических и психологических травм. Люди, пережившие травму, часто бывают ослабленными и нередко умирают раньше. Не идут ли биологические часы таких людей быстрее обычного после усилий, которые организм предпринимает, чтобы вернуться к нормальной жизни? Не стареют ли они быстрее, чем должны были бы? «У меня пока нет ответа, — говорит Лорд. — Мы еще анализируем данные. Но если [наша догадка] подтвердится, то что, спросят, с того? Ну, тогда можно попробовать вмешаться. Сейчас появляется столько противовозрастных препаратов, можно попробовать дать их жертвам травм и посмотреть, не повысит ли это их продолжительность жизни». Ее доводы логичны: последние исследования Хорвата и коллег показывают, что ускоренный ход биологических часов действительно повышает риск преждевременной смерти.

Эпигенетические часы заставляют ученых задуматься и над куда более фундаментальными вопросами. Например,

является ли стоящий за ними механизм всего лишь отражением процесса старения, которым движут другие силы, или эпигеном *сам* старит? Другими словами, нельзя ли обратить процесс старения вспять, манипулируя естественными переключателями наших генов? «Думаю, с научной точки зрения это суперинтересно... — говорит Вольф Рейк, возглавляющий эпигенетическую программу в Бабрахамском институте в Кембридже. — Вызываются ли эти черты или сами вызывают? Вот, по-моему, центральный вопрос».

Чтобы отвечать на такие вопросы, нужно научиться влиять на механизмы эпигенетики, тогда мы узнаем, влияет ли это на темп старения. «Такой эксперимент невозможно провести на людях — и по этическим, и по практическим причинам», — считает Рейк. Поэтому они с коллегами в поисках подходящего модельного организма разработали мышиную версию эпигенетических часов. Как и в версии Хорвата, их модель ориентируется на происходящие со временем изменения в схемах метилирования ДНК, но в 329 других точках мышинного генома.

Кембриджская команда доказала, что часы работают, когда выяснила, что они «тикают» быстрее, если перевести мышей на образ жизни, который, как уже известно, эту жизнь укорачивает: например, давать им жирный корм и удалять самкам яичники, что расстраивает их гормональную систему. И наоборот, у мышей, генетически запрограммированных на карликовый рост, часы «тикали» медленнее (мышы-карлики живут дольше). Теперь команда Рейка пытается узнать, как именно эпигеном отвечает на такие изменения образа жизни и нельзя ли подобрать молекулы, воспроизводящие природные эффекты, или даже научиться редактировать эпигеном напрямую. «Это должно показать, происходит ли старение под действием схем метилирования ДНК, или старение — это считывание уже записанного в на-

шем геноме сообщения», — пишут Рейк и его коллега Оливер Стегл в статье о работе своей научной группы.

Каким бы ни оказался ответ, Рейк определенно верит в возможность перевести стрелки часов старения назад. «О, наверняка!» — заявляет он. Ученые уже умеют создавать из обычных клеток взрослого человека индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), то есть стволовые клетки, способные превращаться практически в любые специализированные клетки. «Это уже хорошее начало, — говорит Рейк. — Такие эксперименты показывают, что поворот процесса старения вспять — абсолютно реальная возможность».

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ: НАЗАД К ОСНОВАМ

Индукцированными плюрипотентными стволовыми клетками мы обязаны японскому биологу по имени Синъя Яманака. Его работа с исходным веществом жизненных процессов произвела переворот в науке и удостоилась в 2012 году Нобелевской премии. Яманака родился в 1962 году в Осаке в семье инженера. У отца была небольшая фирма по изготовлению деталей машин. Синъя вспоминает, что с детских лет хотел знать, как все работает, разбирал часы и радиоприемники (собирал их обратно, правда, реже). Еще он рассказывает, как получил взбучку от матери за то, что поджег одеяло, развлекаясь с набором для опытов, который шел в комплекте с научно-популярным журналом для младших школьников. Яманака был хрупким мальчиком (тощим, считал отец) и решительно взялся за дзюдо. Однако через несколько лет травма вынудила его оставить занятия, и он обратился к музыке, гитаре и пению в фолк-группе, которую организовал вместе с одноклассниками.

В плане учебы математика и физика давались ему лучше всего. После школы Яманака не пошел по стопам отца-инженера, выбрал профессией медицину и выучился на хирурга-

ортопеда. Освоить хирургию, однако, оказалось не так просто. Начав терять веру в свои способности, Яманака остро ощущал, как часто медицина не в силах помочь пациенту, даже если тот в руках самого умелого врача. «В больнице я повидал много такого, чего не забуду никогда, и в конце концов решил пойти другим путем: стать не хирургом, который помогает избавиться от боли, а ученым, который найдет способ истребить эти болезни на корню — изучит механизм их действия, а когда-нибудь и способы их излечения», — рассказал Яманака в своей речи на церемонии вручения Нобелевской премии.

Несколько лет он постигал в США основы молекулярной биологии, а потом вернулся в Японию и сосредоточился на стволовых клетках, свойства которых увлекли его во время работы с генетически модифицированными мышами. До середины XX века ученые считали, что стволовая клетка, начавшая превращаться во взрослую клетку определенного типа (клетку печени, сердца, мозга, крови и т. д.), уже не может вернуть себе прежний облик. Дифференциация, по общему представлению того времени, была дорогой в один конец. Считалось, что починка и восстановление тканей черпают из запаса незрелых стволовых клеток и у каждой ткани имеется свой пул стволовых клеток на полпути к нужному состоянию. Ученым был известен только один вид стволовых клеток, способных превращаться практически во что угодно (то есть плюрипотентных), — эмбриональный. Чем больше биологи узнавали об этих клетках, тем более волнующие перспективы создания новых методов лечения им открывались. Однако идея собирать клетки человеческих эмбрионов сразу же натолкнулась на сильное сопротивление властей и общественности, так что ученым пришлось поломать головы.

В декабре 1999 года Яманака обзавелся собственной лабораторией в Научно-техническом институте Нары (НТИИН)

и поставил себе и своей команде задачу создать стволовые клетки с безграничным потенциалом из взрослых, а не эмбриональных, клеток. Другими словами, им предстояло научиться разворачивать процесс развития назад, к отправной точке. «Однако я знал, что сделать из соматических клеток плюрипотентные будет крайне сложно, и, приступая к этому проекту с моей командой в НТИИН, не был уверен, что эта цель достижима в течение жизни одного поколения», — поведал Яманака членам и гостям Нобелевского комитета.

Всеобщее убеждение, что дифференциация клеток — это дорога в один конец, было опровергнуто еще в 1962 году (по символическому совпадению, в год рождения Яманаки). Джон Гердон, биолог из Оксфордского университета, с которым японский ученый через столько лет, в 2012 году, разделит Нобелевскую премию, работал с лягушками. Гердон удалял ядро яйцеклеток (где находится ДНК), заменял ядром взрослой клетки кишечника, а дальше яйцеклетки развивались, как положено, в головастиков. То было клонирование; практически тем же методом в Шотландии в 1996 году создали овечку Долли. Его успех показал, что взрослую ДНК можно освободить от специальных инструкций и перепрограммировать.

Новые доказательства того, что развитие клеток может быть развернуто в противоположную сторону, появились в 2001 году. Такаси Тада из Киотского университета сообщил, что ему удалось перепрограммировать клетки вилочковой железы у мышей, смешав их с эмбриональными стволовыми клетками. Яманака задумался о значении этого опыта и понял, что стволовые клетки должны снабжаться какими-то факторами, поддерживающими их плюрипотентность, ведь всякая оплодотворенная яйцеклетка начинает отсчет эпигенетического времени с нуля (и лишь совсем немного эпигенетической «памяти» передается от ДНК

родителей^{*}). А вдруг эти факторы можно выделить и ввести их в клетку вместо того, чтобы переносить целые ядра, что ужасно сложно и ненадежно? Яманака поставил перед своей лабораторией задачу узнать, что это за факторы и какие гены отвечают за их производство. Параллельно тем же занимались и другие лаборатории, и к 2004 году вместе им удалось выделить 24 гена-кандидата, с наибольшей вероятностью задействованных в плюрипотентности.

В следующем, 2005 году команда Яманаки смогла вывести схожие с эмбриональными стволовые клетки из взрослых клеток мышей, используя всего четыре гена. Гены внедрились в ДНК взрослых клеток, посадив на спину специально подготовленным вирусам. Эти четыре гена, как заметили ученые, должны были активно действовать в клетке, чтобы привести к плюрипотентности. Предположительно, они убрали эпигенетические переключатели, определившие жизненный путь клетки. Но эксперимент вышел настолько проще, чем ожидал Яманака, что он засомневался в результатах. Другие ученые тоже сперва отнеслись скептически, когда он представил итоги работы на международной конференции, посвященной стволовым клеткам, в Торонто, Канада. То было в июне 2006 года. Немногом раньше один корейский ученый объявил о создании эмбриональных стволовых клеток человека путем клонирования, что оказалось ложью и кончилось скандалом. Яманака помнил об этом и заставил свою команду повторять опыт снова и снова. Только полностью удостоверившись в своих результатах, исследователи опубликовали их в журнале *Cell* в ноябре 2006 года. Созда-

^{*} Я говорю, что эпигенетической памяти передается совсем немного, в свете последних открытий, что результаты временных влияний окружающей среды все же могут наследоваться потомством. Изучение этого — среди новых увлекательнейших направлений генетики и эпигенетики. — *Прим. автора.*

ваемые клетки были названы ИПСК — индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками.

Яманака хотел поскорее применить то, чему научился на мышах, к клеткам человека и в 2004 году перебрался в Институт передовых медицинских исследований при Киотском университете. В Японии только этот институт имеет разрешение на проведение подобных экспериментов. Через год после появления статьи в *Cell* его новой лаборатории удалось создать уже знакомыми методами ИПСК человека из клеток кожи с лица 36-летней женщины и клеток соединительной ткани 69-летнего мужчины. Более того, ученые смогли перепрограммировать эти искусственно созданные стволовые клетки и сделать из них нейроны и клетки сердца, которые даже начали пульсировать! Это был хороший знак: сброс времени на эпигенетических часах не лишил клетки возможности стать чем-то новым. Но у команды Яманаки не было времени почитать на лаврах: еще две лаборатории шли за ними по пятам, и группа Яманаки трудилась днем и ночью, чтобы первыми представить полноценные выводы. В итоге он и его коллеги напечатали свою статью в *Cell* в ноябре 2007 года, на считанные недели раньше конкурентов.

Теперь факторы Яманаки, как называют четыре гена, ответственные за перепрограммирование, повсеместно задействуются во все более изощренных методах получения ИПСК для лабораторных исследований, хотя пока и не для выращивания новых тканей, органов и конечностей пациентам. В 2007 году казалось, что до этого рукой подать, но, как и можно было ожидать, на этом пути не обошлось и до сих пор не обходится без затруднений. В частности, один из этих факторов, ген Мус, имеет склонность вызывать рак. Другая сложность в том, что ИПСК каким-то образом сохраняют тень воспоминаний о своей прошлой жизни в качестве взрослых клеток. Предположительно, виной тому остатки

трудноудаляемых эпигенетических меток. И все же довольно скоро ученые начали примерять результаты из чашек Петри к более масштабным задачам. Что произойдет, если попробовать с помощью факторов Яманаки развернуть ход часов развития у целых организмов?

Ряд лабораторий попробовали такие опыты на мышах, но в 2013 и 2014 годах пара исследовательских групп из Испании и Японии отчиталась о катастрофических последствиях. Мыши быстро умирали — либо от рака, когда у них развивалось сразу множество опухолей в потерявших контрольные механизмы клетках, либо от отказа органов, потому что недифференцированные клетки больше не могли выполнять свою работу. Затем наступил 2016 год, и ученые из Института Солка в Ла-Хойе, Калифорния, сообщили миру про удивительные результаты экспериментов на мышах. Новости о них разлетелись по СМИ всего мира.

Эту группу возглавлял Хуан Карлос Исписуа Бельмонте, спокойный улыбчивый испанец (сейчас ему под 60) с репутацией бесстрашного первооткрывателя, всегда готового раздвигать границы известного науке, а часто и позволенного медицинской этикой в поисках секретов природы. В первую очередь его интересовало, как организмы всех сортов растут, развиваются и восстанавливаются. Его имя связано, например, с такими неоднозначными проектами, как создание эмбрионов с тремя родителями или выращивание человеческих органов у свиней. Исписуа Бельмонте преподает в Институте Солка с 1993 года и помог организовать Центр регенеративной медицины в Барселоне, Испания, в 2004 году, он также известен потрясающим интеллектом и серьезным подходом к работе. В его расписании, как он сообщил репортеру STAT News, «науке отводится 25 часов в день».

Исписуа Бельмонте родился в бедной крестьянской семье в испанской глубинке, родители его были малограмотными людьми. Ему пришлось оставить школу в восемь лет ради работы в поле, но он смог вернуться к учебе в 16 лет и поступить в университет, а там и доучиться до докторской степени. Первое его знакомство с тайнами эмбрионального развития состоялось в бытность лаборантом в Гейдельберге, Германия. С тех пор способность стволовых клеток порождать практически безграничное разнообразие жизненных форм не переставала его увлекать. Его лаборатория быстро включилась в эксперименты с ИПСК и с помощью факторов Яманаки перепрограммировала клетки разных типов. Этот процесс Исписуа Бельмонте называет глобальным эпигенетическим ремоделированием. Он экспериментировал с человеческими клетками, взятыми у столетних долгожителей и у пациентов с синдромом Хатчинсона — Гилфорда — детской прогерией, при которой в раннем возрасте быстро развиваются некоторые (но не все) признаки дряхления. В обоих случаях перепрограммированием удалось восстановить длину теломера, экспрессию генов и уровень окислительного повреждения.

От чашек Петри — к живым существам: команда Исписуа Бельмонте вырастила генетически модифицированных мышей с аналогом синдрома Хатчинсона — Гилфорда. У этих мышей с повышенной скоростью развивались некоторые патологии, присущие обычному старению, чтобы исследователи могли сразу понять, возможно ли омолодить целый организм средствами перепрограммирования. Страшная судьба мышей из ранних опытов не забылась, к тому же перепрограммирование — это, похоже, процесс постепенный, так что этот коллектив ученых начал активировать факторы Яманаки у мышей время от времени и ненадолго, добавляя в их питьевую воду особое вещество. Таким образом, наде-

ялись геронтологи, можно будет управлять «машиной времени» клеток и избежать как бурного роста рака, так и «растворения» органов из-за полного стирания эпигенетической памяти клеток.

Это был правильный ход: стратегия с частичным перепрограммированием смогла замедлить старение ряда тканей и органов, в том числе кожи, почек, желудка и мышц подопытных мышей с прогерией. Животные даже прожили в среднем на 30 % дольше контрольной группы. «Мыши, которым вводили эти факторы, были здоровее, их ткани выглядели лучше, и они не накапливали разных признаков старения, — рассказал Прадип Редди, член исследовательской группы, после публикации результатов. — Все это вместе способствовало увеличению их продолжительности жизни».

Ученых также интересовало, можно ли тем же способом обратить вспять ухудшение состояния обычных, но уже пожилых мышей. Они попробовали, и успешно: восстановились, помимо прочего, истощенные запасы здоровых и работоспособных стволовых клеток, а также состояние поджелудочной железы (проблемы с которой играют такую важную роль в развитии диабета) и способность мышц восстанавливаться после травм. «Производит впечатление! — говорит Вольф Рейк. — Очень интересная стратегия. Мы здесь ясно видим, что [гены плюрипотентности] меняют все. И если можно ИПСК создавать понемногу, то метод получается многообещающий». Эти опыты также говорят в пользу теории, что эпигенетические механизмы находятся в числе непосредственных причин, запускающих старение, а не просто отражают возраст.

«Понятно, что мыши не люди и омолодить человека будет гораздо сложнее, — прокомментировал Исписуа Бельмонте, когда Институт Солка объявил об итогах работы его группы. — Но это исследование показывает, что старе-

ние — очень динамичный и пластичный процесс и что оно в гораздо большей степени поддается терапевтическим вмешательствам, чем считалось ранее».

Теперь ученые перешли к поискам химических веществ, препаратов, которые смогут выполнять работу факторов Яманаки и включать-выключать процесс омоложения у лабораторных мышей. «Я полагаю, что такой подход будет гораздо безопаснее, надежнее и позволит нам изучить, насколько этот процесс применим к людям», — заметил Исписуа Бельмонте.

Технология ИПСК может быть полезна для преодоления старения и иначе. Как мы уже упоминали, практически у всех тканей есть запас готовых стволовых клеток для замены и починки. Однако по ряду причин с возрастом эти клетки теряют эффективность. В их ДНК после многократного деления накапливаются мутации. Их эпигеномы отягощаются множеством меток и плохо направляют экспрессию генов. «И нам также известно, что одна из причин [потери эффективности] в том, что старые клетки выделяют вещества, которые мешают размножению и дифференциации стволовых клеток, — указывает Джуди Кампизи из Института Бака, с которой мы познакомились в главе 4. — В этом случае, избавившись от сенесцентных клеток, есть шанс омолодить ткань. Но в других случаях запас стволовых клеток просто сходит на нет, и тогда устранением дряхлых клеток ничего не достичь».

Когда кончаются материалы для починки, это называется истощением стволовых клеток, и оно выступает одним из классических признаков старения. Хороший пример — случай Хендрике ван Андел-Схиппер, голландки, умершей в 2005 году в возрасте 115 лет. В течение года до смерти она считалась старейшим человеком на Земле и, за исключе-

нием некоторой слабости, сохраняла на удивление крепкое здоровье. У нее все еще был ясный ум, она интересовалась текущими делами и хранила массу ярких воспоминаний за три века. Так в чем же был секрет ее долгой и здоровой жизни? К радости ученых, ван Андел-Схиппер согласилась завещать свое тело науке. Хенне Хольстеге, генетик из Медицинского центра Амстердамского свободного университета, возглавляла группу биологов, проводивших анализ ее крови; они с удивлением обнаружили, что подавляющее большинство белых кровяных телец ван Андел-Схиппер произошли всего от двух специализированных стволовых клеток (так называемых гемопоэтических, то есть кроветворных, стволовых клеток — от них происходят важнейшие клетки иммунной системы).

При рождении у нас, людей, по 10–20 тысяч таких специализированных клеток, большая их часть прячется в костном мозге, из них ежедневно около 1300 заступают на смену для пополнения системы. Но подробный анализ крови ван Андел-Схиппер показал, что к моменту ее смерти запас гемопоэтических стволовых клеток практически исчерпался. «По распределению мутаций во всех клетках ее крови было ясно, что все они произошли от двух кроветворных стволовых клеток», — рассказала Хольстеге журналу *The Scientist*. Она и ее коллеги нашли причину истощения запаса гемопоэтических стволовых клеток у ван Андел-Схиппер: теломеры ее кровяных клеток оказались исключительно короткими, гораздо короче, чем у клеток других ее тканей. Таким образом, эти две клетки приближались к концу своего «репродуктивного периода». Предположительно, остальные 19 998 их товарок уже сошли с дистанции.

По словам Кампизи, когда заканчиваются стволовые клетки, а следовательно, и материалы для восстановления тканей, единственное решение — создавать новые. Самый

многообещающий метод здесь — это пересадка. «Делаем маленькую биопсию кожи; мы берем ваши собственные клетки и делаем их плюрипотентными, чтобы не было иммунного ответа, так? А потом мы заново дифференцируем их в нервные стволовые клетки или, скажем, мышечные стволовые и имплантируем вам обратно». Вопрос в том, как доставить клетки по адресу. «Если нам нужно всего сколько-то стволовых клеток, чтобы отрастить хрящ у вас в коленном суставе, то это не проблема. А что делать, если они кончаются у вас во всех длинных мышцах? Как нам направить все эти клетки [по назначению]?» Правда, отдельные популяции стволовых клеток лучше умеют пробираться туда, где требуется восстановление тканей, но почему, никто еще не знает, как и что делать, чтобы сдвинуть с места популяции ленивые. К тому же, как напоминает Кампизи, над всеми манипуляциями со стволовыми клетками для омоложения маячит тень рака: «Каждый раз, когда клетка делится, есть риск, что она станет раковой. Это будет главной проблемой метода».

И все же способность наших тел к самовосстановлению определяется не только количеством и качеством стволовых клеток. Она зависит также и от состояния крови, с которой этим клеткам поступают факторы роста и другие необходимые для работы химические вещества. Откуда нам это известно? Следующая глава не для слабонервных, потому что речь там пойдет о сращивании живых мышей бок к боку, чтобы обеспечить общую циркуляцию, смешать их кровь. Это называется парабиозом.

ЧТО-ТО В КРОВИ?

Парабиоз (от *греч.* «жизнь рядом» или «жизнь бок о бок») был впервые осуществлен в 1864 году французским физиологом и политиком Полем Бером, которому просто было любопытно, начнут ли сшитые через кожу звери пользоваться общей системой кровотока. Испробовал он эту операцию на крысах, соединив их бока; предположение его подтвердилось, за что Бер удостоился в 1866 году премии по экспериментальной физиологии Французской академии наук. Принципиальная возможность, таким образом, была доказана, однако научному сообществу парабиоз в качестве исследовательского инструмента оставался малоинтересен до начала следующего века, когда начали сшивать самых разных животных, не только грызунов, но и лягушек и насекомых. Все это помогло изучить множество биологических феноменов, нормальных и патологических.

Соединять животных для исследования старения впервые пришлось в голову Клайву Маккею в 1956 году. Маккея мы уже встречали в главе 8 за опытами с ограничением калорий на службе американскому животноводству. Как вы помните, Маккея очень заботила тема старения. Желая узнать,

не станет ли молодая кровь эликсиром молодости для пожилых, он сшил 69 пар крыс во всевозможных возрастных сочетаниях. Но техники еще не были отработаны, что привело крыс к ужасному концу: одни соединенные твари перегрызлились между собой, в других парах одно из животных умерло, были и крысы, погибшие от загадочной парабиотической болезни — вероятно, иммунной реакции, идущей от места, где начинает развиваться общая сосудистая система.

Однако у тех пожилых животных, которым удалось уцелеть в паре с молодыми, проявились признаки омоложения. К примеру, у них значительно возросла плотность костей. А когда Маккей подключил мышь, сидевшую на низкокалорийной диете, к другой, имевшей возможность есть сколько ей вздумается, то в какой-то степени, по его наблюдениям, возросла и продолжительность жизни. Однако данных у Маккея, при всем интересе, который они представляли, было крайне мало, и в основном бессистемных. Только в 1970-е годы другие исследователи, сшивая старых мышей с гораздо более молодыми, получили явные доказательства продления срока жизни. Пришитые «старички» жили на четыре-пять месяцев дольше контрольной группы.

Следующий большой шаг для парабиоза* и геронтологии был сделан в 1999 году. Биолог — специалист по стволовым

* В наши дни прилагаются все усилия, чтобы по возможности минимизировать мучения для сшиваемых животных. Все описанные здесь опыты проводились согласно Руководству по содержанию и использованию лабораторных животных Национальных институтов здравоохранения США. Мыши обычно живут в одной клетке не меньше двух недель перед операцией, чтобы привыкнуть друг к другу, операцию проводят в стерильных условиях, под наркозом, при выздоровлении животные лежат на теплых грелках, перед операцией и в дальнейшем получают сильнодействующие болеутоляющие, их ежедневно обследуют и проверяют их состояние, корм и вода держатся рядом, чтобы мышам не напрягаться и не страдать зря; все то же самое предоставляется им и при обратной операции. — *Прим. автора.*

клеткам Эми Уэйджерс, в то время работавшая в Стэнфордском университете в Калифорнии, искала способ исследовать, что происходит со стволовыми клетками костного мозга, циркулирующими в крови. Тогда многие ученые ошибочно полагали, что стволовые клетки костного мозга обладают почти такой же способностью к превращениям, как эмбриональные. Уэйджерс после защиты диссертации работала в лаборатории Ирвинга Вайсмана, который уже много лет применял парабиоз для изучения регенерации у асцидий — мелких беспозвоночных, населяющих океанское дно. Вайсман посоветовал Уэйджерс использовать ту же процедуру, что она и сделала — и в результате доказала, что стволовые клетки костного мозга, поддерживающие иммунную систему, не в состоянии производить новые специализированные клетки, и уж точно не мозговые нейроны, как некоторые ученые предполагали раньше. Ее эксперименты вдохновили многих других специалистов по биологии стволовых клеток. Среди них особо выделяются Ирина и Майк Конбой, цитологи, вместе работающие на кафедре биоинженерии Калифорнийского университета в Беркли.

Жарким воскресным утром в августе 2016 года я навестила чету Конбой в их рабочем кабинете в университетском городке. Ирина только что вернулась из бассейна и еще вытирала волосы. Майк, в свободной клетчатой рубашке, брюках и сандалиях, присоединился к нам чуть позже, как раз когда Ирина рассказывала, как уехала из России на учебу в США и втянулась в исследования проблем старения. Этой темой она увлеклась очень рано, еще в детстве. «Я помню этот момент так четко, словно это было вчера», — сказала она мне. Ей было шесть лет. Глядя на свою бабушку, она обратила внимание на морщинистую кожу у нее на руках, так непохожую на ее собственную, юную и упругую. «Ее руки были такие старые-старые, и я поняла, что со мной тоже так одна-

жды будет, потому что я расту, я меняюсь и в итоге должна стать как бабушка». Она поняла и то, что старушка приближается к смерти, и от этого впечатления ее стали еще острее. «Мне стало так грустно, я хотела что-нибудь сделать, чтобы бабушка не умерла, и родители тоже, конечно». Так желание понять и победить старение стало еще одной заветной мечтой Ирины. «Я еще хотела стать принцессой, гимнасткой, золотой медалисткой... всё на свете!» — смеется она.

Закончив вуз, Ирина в начале 1990-х перебралась в США в поисках лучшего образования. Она защитила диссертацию в Стэнфорде и сосредоточилась на мышечных стволовых клетках — в особенности ей хотелось знать, почему с возрастом они делаются вялыми. Изначально она намеревалась вернуться на родину, но вскоре по прибытии в США познакомилась с коллегой-ученым, Майком, вышла за него замуж, так что планы изменились. С тех пор эта пара прославилась на весь мир своими исследованиями крови, в которой кроется часть ответов на загадку старения.

В Стэнфорде после защиты Ирина и Майк оказались в одной и той же лаборатории, под началом Тома Рэндо. Их задачей было брать образцы мышечных стволовых клеток старых и молодых мышей и пытаться разводить их в чашках Петри с плазмой, тоже взятой у молодых и старых мышей, в разных сочетаниях. Получались интересные результаты: плазма старых мышей подавляла активность стволовых клеток молодых мышей, а молодая плазма, наоборот, подстегивала стволовые клетки старых. Когда они погружали клетки в смесь молодой и старой плазмы, пополам, старая плазма верховенствовала и угнетала деятельность любых стволовых клеток. Естественно, ученые захотели выяснить, как аналогичные процессы идут в живых организмах.

Конбоев занимали и другие вопросы. Почему, например, старение идет сразу во всем теле и столько разных тканей

сдают одновременно? У Ирины уже была своя оригинальная теория причины ослабления наших способностей к регенерации с возрастом. Она предполагала, что не стволовые клетки стареют, но беднеет их жизненная среда, так что они постепенно лишаются нужной для работы стимуляции. Может быть, в кровеносной системе есть что-то, что координирует работу стволовых клеток?

Затем дело было так: в 2002 году Ирина на встрече журнального клуба своей кафедры представляла статью Эми Уэйджерс о стволовых клетках костного мозга. Она пересказывала эксперименты Уэйджерс с парабиозом, в ходе которых пары молодых мышей обменивались кровью. В этот момент Майка, молча сидевшего в заднем ряду, осенило. После встречи он поймал жену и заведующего лабораторией Тома Рэндо и предложил: почему бы нам не сделать то же самое, но соединить молодых мышей со старыми? «Этого никогда еще не делали ни для изучения биологии стволовых клеток, ни для регенеративной медицины», — объясняет мне Ирина. Ей и Рэндо идея сразу приглянулась.

Они заручились помощью Эми Уэйджерс, и она сшила большую часть животных для начальных опытов в лаборатории Рэндо, а также научила этому Майка Конбоя на будущее. Через неделю-другую у их сшитых мышей (подопытные были в парах смешанного возраста, контрольные — одного) установилась общая циркуляция крови. Через пять недель ученые умертвили животных, чтобы посмотреть на ткани мозга, мышц и печени. Эти ткани представляют три зародышевых листка (эктодерму, мезодерму и энтодерму), формирующихся на ранних стадиях развития эмбриона и дающих начало всем тканям организма.

«Во всех случаях налицо было значительное омоложение стволовых клеток и способности к восстановлению у старых мышей, — говорит Ирина. — И заметный упадок

у молодых». Группа опубликовала свои находки в журнале Nature в 2005 году. «Но все были в таком восторге от омоложения и не очень-то в восторге от преждевременного старения молодого участника, — отмечает Ирина, — из-за этого и в названии, и в описании статьи был, пожалуй, перекося в сторону омоложения». В ходе опытов ученые использовали хитроумные средства из арсенала генетики, чтобы убедиться, что восстановлением тканей они обязаны именно стволовым клеткам старой мыши, а не приплывшим по кровотоку из организма молодой.

Однако почему омоложение старой мыши оказалось гораздо более явно выражено, чем преждевременное дряхление молодой, в то время как по экспериментам с клетками можно было ожидать прямо противоположного? Дело в том, объясняет Ирина, что у соединенных животных общей становится не только кровеносная система. «Подключено целое молодое животное, не просто пакет с кровью». К услугам старой мыши — крепкие молодые печень и почки, способные выводить из крови все лишнее, что накапливается с возрастом, и многое другое. «Даже кровяное давление нормализуется. С молодыми легкими и насыщение кислородом улучшается, и баланс глюкозы и инсулина, — говорит Ирина. — Зато теперь страдает уже молодое животное, ведь ему приходится поддерживать на плаву организм с патологиями и воспалительными процессами».

Среди прочего мусора в крови дряхлых особей циркулируют, например, молекулы воспаления, выделяемые старыми клетками, как мы уже знаем по предыдущим главам. Но опыты с парабиозом дали Конбоям возможность в скором времени обнаружить и другой вредоносный элемент в старой крови: трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor beta, TGFβ). Это молекулы, которых организм мыши (и человека) с возрастом начинает

производить слишком много. Больше того, клетки, получающие сигналы TGF β , готовят больше рецепторов для этой сигнальной молекулы, что еще осложняет проблему перепроизводства. TGF β угнетает процесс восстановления тканей, особенно мышц и мозга.

Исследователям удалось также выделить один из омолаживающих факторов в молодой крови — окситоцин, гормон, вырабатываемый в головном мозге и широко известный тем, что вызывает сокращения матки во время родов. «Окситоцин непосредственно воздействует на мышечные стволовые клетки, — поясняет Ирина. — На мышечных стволовых клетках есть рецепторы для него, и без окситоцина мышцы плоховато заживают, плоховато работают и заменяются жиром. С возрастом содержание окситоцина в крови снижается раза в три, а окситоциновых рецепторов становится меньше».

Ученая чета выяснила, что, если привести в норму уровень TGF β в организме старых мышей или добавить в кровь другие факторы роста или окситоцин, можно «перезагрузить систему», так что, по словам Майка, «стволовые клетки просыпаются, снова начинают делиться и восстанавливать что положено» — как и предполагала Ирина раньше в своей смелой гипотезе. «Если то, что мы сделали с мышами, можно применить к человеку, то это очень обнадеживает. Это может быть очень ценным методом в медицине, в дополнение к хирургии, например, или после несчастного случая или травмы». Ингибиторы TGF β , окситоцин и ряд факторов роста уже используются врачами против разных болезней, но перенос их открытий в клиническую практику — не главная забота Конбоев. Их интересуют беззвучные, непрерывные и незримые процессы, идущие в глубине наших тел. «Мы делаем опыты, публикуем результаты и надеемся, что кто-то еще прочитает и сообразит что-то такое для терапии», — говорит Майк.

Дальше на сцене появляется Тони Уисс-Корэй, нейробиолог, чья лаборатория в Стэнфордском университете расположена этажом ниже рэндовской. Команда Рэндо изучила ткань мозга соединенных животных и была впечатлена восстановлением нейронов в гиппокампе — хранилище воспоминаний — старых мышей, а также тем, как сжалась эта часть мозга у молодых. В статье 2005 года про это не стали упоминать, чтобы не откладывать публикацию (у рецензентов возникло слишком много дополнительных вопросов по исследованию тканей мозга). Но Уисс-Корэй узнал об этих находках и взялся за дело. Он устроил собственные опыты с парабиозом, подтвердившие наблюдения группы Рэндо, и пришел к убеждению, что те наткнулись на что-то важное. Дальше он выяснил, что плазма крови сама по себе действует так же, то есть приводит в форму мозг сонных старых мышей, чтобы они снова начали формировать новые воспоминания (мышам приходилось улепетывать от страшной мигалки по полю с норами, где только одна вела на свободу).

В своей лекции на TED в июне 2015 года Уисс-Корэй сравнил этот эксперимент с «поиском машины на парковке, когда вы весь день провели за покупками» — заурядная повседневная задача, становящаяся удручающе сложной для людей на грани старческой деменции. Результаты опытов явно вселили в ученого оптимизм. «Не думаю, что мы будем жить вечно, — сказал он слушателям. — Но, может быть, мы обнаружили, что источник молодости находится у нас внутри и он просто пересох... Если удастся снова запустить его, хоть чуть-чуть, то, возможно, мы сможем найти факторы, которые влияют на эти эффекты, синтезировать их и лечить старческие болезни вроде болезни Альцгеймера и других видов деменции».

Чтобы испытать теорию, что и у людей в крови есть факторы, способствующие омоложению, Уисс-Корэй ввел подо-

пытным мышам плазму молодой человеческой крови. Результаты оказались настолько обнадеживающими, что еще за год до того выступления на TED он основал собственную небольшую компанию, Alkahest, в Сан-Карлосе, штат Калифорния. Стартовый капитал предоставила богатая семья из Гонконга, много поколений которой страдали от болезни Альцгеймера. Этого хватило, чтобы провести скромных масштабов испытания на людях.

Заведовала испытаниями стэнфордский нейробиолог Шэрон Ша. В них приняли участие 18 человек 54–85 лет с болезнью Альцгеймера на разных стадиях, от начальной до средней. Раз в неделю на протяжении месяца они получали уколы плазмы добровольцев-доноров 18–30 лет, а контрольная группа — просто соляной раствор-плацебо. По окончании процедур им сделали сканирование головного мозга и провели тесты когнитивных способностей, а людей, ухаживающих за ними, попросили оценить, не лучше ли их подопечные справляются с простыми повседневными задачами вроде одевания, готовки или покупки в магазинах. Объявленные в ноябре 2016 года результаты сильно разочаровали ученых. Несколько участников выбыли из исследования, не закончив его, у остальных не было замечено улучшения когнитивных способностей, а те, кто ухаживал за больными, сообщили лишь о незначительном улучшении навыков.

Ирина Конбой отозвалась об этом исследовании довольно пренебрежительно. «Для таких испытаний просто нет научной базы», — заявила она Nature News. Пока никому не известно, какие клеточные механизмы включают полезные факторы плазмы. Кроме того, опыты вроде проведенных Уисс-Корэем — с мышами, мигалкой и лабиринтом нор для проверки воздействия молодой крови на функции мозга — не воспроизводились другими учеными. «И никто

еще не устраивал экспериментов с мышинным аналогом болезни Альцгеймера», — добавила она.

Конбои продолжили изучать вопросы, которые поставили их исследования с парабиозом. Итоги работы были опубликованы в один месяц с отчетом Уисса-Корэя об испытаниях на людях (что, наверное, объясняет раздраженную реакцию Ирины). Прежде всего Конбои хотели установить, насколько замеченные при парабиозе изменения могут быть следствием воздействия факторов в крови, а не работы общих для двух животных органов и систем. Чтобы узнать это, они соорудили устройство, в которое под управлением компьютера накачивалась кровь. С его помощью можно было устроить точно рассчитанный обмен крови между животными, не сшитыми вместе. Снова они устроили пары молодых и старых мышей, снова пары однолеток выступали в качестве контрольной группы, и затем опять изучили состояние тех же тканей, что и прежде, — мозга, мышц и печени.

Результаты оказались крайне интересными. Как и при парабиозе, молодая кровь помогла старым мышам починить поврежденные мышцы, а старая кровь заметно ослабила мышцы молодых животных. И опять старая печень несколько омолодилась, а молодая постарела раньше срока. Но сильнее всего удивила проверка состояния мозга. «Молодая кровь ни при каких обстоятельствах не способствовала нейрогенезу, — сказала Конбой. — Похоже, в старой крови есть вещества, вредные для здоровья и тормозящие рост клеток мозга. Чтобы улучшить память пациентов, нам нужно установить, что это за вещества, и научиться их устранять».

Результат этих экспериментов оказался гораздо ближе к тому, что Конбои видели в своих опытах с клеточными культурами в чашках Петри, до парабиоза: старая кровь сильнее подавляет молодые клетки, чем молодая кровь

омолаживает старые. В заявлении для прессы Ирина Конбой сказала: «Наше исследование показывает, что молодая кровь сама по себе вряд ли будет эффективным лекарством. Правильнее будет сказать, что в старой крови есть вещества-ингибиторы, которые мы должны нейтрализовать, чтобы обратить процесс старения вспять».

В свете этих находок эксперимент Уисса-Корэя с молодой плазмой как средством от болезни Альцгеймера кажется преждевременной и обреченной попыткой — одной из многих неудачных попыток разделаться с этой сложнейшей и до сих пор еще довольно таинственной болезнью мозга.

СЛОМАННЫЙ МОЗГ

25 ноября 1901 года во Франкфурте-на-Майне один муж, расстроенный все более странным поведением супруги, привез ее на осмотр к психиатру. Августе Детер исполнился 51 год, и она начала терять рассудок: без всяких причин яростно ревновать мужа и закатываться в истерику от страха, будто ее хотят убить. Ее мучили галлюцинации, потеря памяти, она с трудом ориентировалась даже в собственном доме. Детер поместили в психиатрическую лечебницу Франкфурта, на попечение психиатра по имени Алоис Альцгеймер — того самого, к которому муж привез ее на консультацию. Врача так заинтриговал ее необычный набор симптомов, что он продолжал наблюдать больную до самой ее смерти, последовавшей пять лет спустя. К тому времени Альцгеймера перевели в клинику в Мюнхене, но после вскрытия директор франкфуртской больницы отправил ему мозг Августы Детер для исследования.

Под микроскопом Альцгеймер увидел и впервые в истории описал твердые комочки белка, которыми, словно морскими ракушками, обросли тела нейронов. Внутри же нейронов он разглядел, что микротрубочки, образующие каркас и коммуникационную сеть нейрона и его отростков, спутаны

и смяты. Это были те самые бляшки и клубки, которые сегодня выступают отличительным признаком болезни, названной в его честь. Из всех разновидностей деменции (это общий термин для развивающихся с возрастом тяжелых когнитивных нарушений) болезнь Альцгеймера самая распространенная, особенно у людей старше 65 лет — на них приходится 75% всех случаев. Сам Альцгеймер, однако, назвал «свою» болезнь предстарческим слабоумием (пресенильной деменцией) из-за сравнительной молодости пациентки, с которой имел дело. Ни он, ни кто-либо другой из тогдашних врачей не связывал такие случаи с тем, что наблюдалось у стариков. «Старческое слабоумие» возводили к отвердению стенок артерий и повсеместно считали нормальной частью старения (поразительное для нас сегодня отсутствие любопытства!).

Полвека болезнь Альцгеймера считалась редким недугом, о котором врачи знали по учебникам, но редко ожидали встретить в клинике, и еще реже кто-либо изъявлял желание ею заниматься. Те, которые все же занимались, хотели главным образом научиться отличать ее от других типов слабоумия, встречающихся у относительно молодых людей.

Затем, в 1968 году, трое британских ученых опубликовали статью, где подвергли критике сомнительные представления о причинах деменции у стариков. В то время в ходу были фрейдистские идеи, и ментальные расстройства часто объясняли психологическими травмами в детстве. Однако Мартин Рот, профессор психиатрии в Ньюкаслском университете, пошел против общего мнения: его интересовали биологические механизмы и причины болезней психики. Рот уговорил коллегу по университету, профессора патологии Бернарда Томлинсона, приглядеться к мозгу стариков, умерших от деменции. Они привлекли Гэри Блесседа, ведущего врача отделения неврологии, и тот обследовал пожилых пациентов в палатах постоянного пребывания мест-

ной психиатрической больницы. В качестве контрольной группы были обследованы старики без деменции в больнице общего профиля. Блессед также добился разрешения на посмертное вскрытие тел обеих групп пациентов, чтобы Томлинсон мог изучить их мозг.

Для этого начального проекта Томлинсон исследовал мозг 78 человек, большинству из которых было за 70. Вопреки ожиданиям у большинства страдавших от деменции обнаружили вязкие бляшки и клубки, описанные Альцгеймером больше чем за полвека до того. Томлинсон также подметил, что степень повреждения мозга соответствовала степени слабоумия из описаний, собранных Ротом и Блесседом. За революционную работу по болезни Альцгеймера Томлинсона кое-где называют отцом нейропатологии; как вспоминали коллеги в некрологе, он был человек степенный, старой закалки, но открытый новым идеям и не лишенный чувства юмора (умер он в мае 2017 года, 96 лет от роду). Однако укоренившиеся представления не так просто опровергнуть, и доводы трех ученых из Ньюкасла о причинах старческого слабоумия еще не скоро удостоились общего признания, и не сразу были сделаны выводы, что старческая деменция — это не какое-то неизбежное возрастное ухудшение, а настоящая болезнь, поражающая миллионы людей на планете и угрожающая еще миллионам. Очевидно, болезнь Альцгеймера заслуживала серьезного внимания. С тех пор ученые посвятили массу усилий выяснению природы и причин процессов, происходящих в мозге больного деменцией.

Ученые первой волны искали нарушения передачи сигналов между клетками мозга, надеясь разработать лекарства, которые смогли бы восполнить недостаток. Здесь я сделаю небольшое отступление, чтобы вы могли лучше представить себе картину событий. До того как Томлинсон и компания обнаружили распространенность патологии Альц-

геймера, среди нейробиологов велись постоянные бурные, а то и злобные дебаты о том, как именно взаимодействуют нейроны. На одной стороне были сторонники «теории искры», считавшие, что сигналы передают электрические импульсы, другая сторона стояла за «теорию супа» — они верили в химическую передачу. Хотя идея химической передачи в периферической нервной системе, то есть по нервам, что разбегаются по всему нашему телу от головного и спинного мозга, была уже общепринятой, насчет центральной нервной системы продолжали ломать копья. «Теория искры» в головном и спинном мозге имела много сторонников. Любой, кто на конференциях нейробиологов выдвигал доводы в пользу химической передачи в «командном центре» организма, обычно подвергался насмешкам, если на него вообще обращали внимание.

Так случилось и с Арвидом Карлссоном, нейробиологом из Швеции, который по счастливой случайности открыл в конце 1950-х годов механизм работы нейромедиатора дофамина. Карлссон ставил опыты на кроликах и обнаружил, что подавление этого вещества в мозге лабораторных животных вызывало мышечное оцепенение и дрожь, как при болезни Паркинсона. Он также обнаружил, что симптомы можно облегчить, если вводить кроликам L-диоксифенилаланин (L-ДОФА), предшественник дофамина. В 2000 году Карлссон за свою работу по химической передаче сигналов в мозге получил Нобелевскую премию. Но в 1960 году на международном симпозиуме в Лондоне его доклад об опытах с дофамином был встречен «почти единодушным недоверием». Одна из делегатов потрясла головой и заявила, что его взгляды «долго не продержатся». А когда председатель, закрывая конференцию, попытожил, что никто из выступавших не представил гипотез возможного действия химических нейромедиаторов в мозге (хотя Карлссон докладывал как раз про это), «то мне ясно

дали понять, что я — никто!», вспоминал Карлссон в своей речи перед Нобелевским комитетом 40 лет спустя.

Однако в течение последующих пяти лет произошел слом парадигмы. Многие молодые ученые включились в изучение нейромедиаторов, и появлялось все больше доказательств ключевой роли нейромедиаторов в работе центральной нервной системы. История с L-диоксифенилаланином привлекла внимание и врачей. Отдельные медики в таких разных странах, как Австрия, Канада и Япония, начали пробовать это вещество на пациентах с болезнью Паркинсона. К 1967 году они выработали эффективную схему приема, и L-диоксифенилаланин, помогающий сдерживать дрожь и снимающий ригидность мышц, под именем леводопа стал основным препаратом для лечения паркинсонизма. Блестящий успех этого средства от одного из нейродегенеративных заболеваний вдохновил ученых, занявшихся болезнью Альцгеймера, когда примерно в это же время ей наконец начали уделять внимание.

В течение следующего десятилетия это направление поиска дало лишь два вида препаратов из тех, что сейчас используются для лечения болезни Альцгеймера, и оба действуют на нейромедиаторы. Лекарства первого типа, до сих пор самые ходовые, поднимают уровень сигнального вещества ацетилхолина для компенсации постепенной потери клеток мозга, которые используют его для поддержания связи. Многие из этих клеток вовлечены в процессы памяти. Другой вид препаратов, наоборот, глушит нейромедиатор глутамат, который при болезни Альцгеймера выплескивается из поврежденных нейронов в ненормальных количествах и сам тоже наносит вред.

Ну а что же бляшки и клубки, характерные признаки болезни Альцгеймера? Впервые их рассмотрели под электронным микроскопом в 1960-е годы. Выяснилось, что бляшки — это плотные скопления тонких нитей белка, а клубки состоят

главным образом из парных, штопорообразно закрученных волокон, среди которых попадаются и прямые. Только в середине 1980-х годов ученые разобрались в строении этих разрушительных образований. Крученые волокна в клубках, как оказалось, состоят из так называемого тау-белка, важная роль которого в сборке и поддержании микротрубочек, образующих каркас и систему связи нейронов, стала известна в 1975 году. Разновидность тау-белка, найденная в середине 1980-х в клубках, явно имела неправильную структуру, из-за чего каркас и «рельсы» коммуникационной системы клеток приходили в негодность. Под микроскопом, по словам одного из ученых, клубки тау-белка «похожи на засор из волос в умывальнике».

Что представляют из себя липкие бляшки, узнали в 1984 году двое ученых из Калифорнийского университета в Сан-Диего, Джордж Гленнер и Кэйн Вонг. Бляшки состоят из белка под названием бета-амилоид. Но вызывают ли болезнь Альцгеймера оба белка — тау-белок и бета-амилоид, — или только один из них, или эти белки вообще не причина болезни, а лишь ее следствие? У ученых были некоторые основания полагать, что бета-амилоид как минимум участвует в болезнетворном процессе. Например, было известно, что у людей с синдромом Дауна часто развивается деменция, часто еще в молодости. В тот год, когда Гленнер с Вонгом распознали в бляшках бета-амилоид, они обнаружили его же в мозге пациента с синдромом Дауна. То было первым свидетельством о возможной связи между двумя синдромами. Тогда Гленнер, еще без всяких доказательств, предположил, что корень проблемы — ген, производящий амилоид. Если так, то искать этот ген следовало в 21-й хромосоме, потому что у людей с синдромом Дауна на одну такую хромосому больше. Хотя то была всего лишь догадка, исследователи болезни Альцгеймера подхватили эту идею,

и началась гонка, кто первый отыщет проблемный ген и опубликует научную статью о нем.

Ряд лабораторий взяли за основу рецепт белка, который выявили Гленнер и Вонг, и сумели через три года клонировать кодирующий его ген. Этот ген, APP (amyloid precursor protein, белок — предшественник амилоида), действительно располагается на хромосоме 21. Объяснения природы болезни Альцгеймера это не давало, потому что оставалось неизвестным, каким образом обычный ген может «сбиться с пути истинного» и начать бедокурить, так что однозначно винить во всем APP было нельзя. И все же бета-амилоид оставался под подозрением. В тот же год, когда удалось клонировать APP, группа голландских врачей сообщила об отложениях этого белка на стенках сосудов мозга больных с другой, наследственной, формой деменции, приводящей к мозговому кровоотечению и инсульту*.

Здесь на сцену выходят люди, оказавшие огромное влияние на изучение болезни Альцгеймера: Джон Харди, его коллега Мартин Россор и семья Дженнингс. Харди, обаятельный, растрепанный, небритый мужчина, сейчас лет 60-ти с небольшим, учился на нейрохимика в Университете Лидса в Великобритании и посвятил молодые годы изучению тканей мозга после вскрытия в поисках причин болезней типа Альцгеймера. Затем, в 1983 году, в журнале *Nature* появилась статья команды американских ученых из Гарварда во главе с генетиком Джеймсом Гуселлой. Там говорилось об их открытии гена, вызывающего болезнь Гентингтона. Из-за этого заболевания, к примеру, американский фолк-музыкант Вуди Гатри оказался в психиатрической клинике в 44 года и умер в 55. «Для меня та статья стала откровением, — рас-

* Под сложным названием «наследственная церебральная геморрагия с амилоидозом голландского типа» (HCHWA-D). — *Прим. автора.*

сказал мне Харди в своей лаборатории в Университетском колледже Лондона. — Она навела меня на мысль сменить специальность. Если искать причины болезней, то в генах». Он решил вернуться из США, где проработал последние 15 лет, и подать заявку на вакансию в лондонской Больнице святой Марии. Там он стал изучать молекулярную генетику, а со временем начал исследовательскую программу — поиск генетических причин болезни Альцгеймера.

Когда Гленнер и Вонг поведали миру, из чего состоят липкие бляшки, Харди и его команда вместе со всеми бросились искать способ клонировать ген, предположительно вызывающий болезнь, через обратное проектирование — кропотливо разбирая белок бляшек, чтобы выяснить его рецепт. Но выяснилось, что они много месяцев шли по ложному следу. Правда, параллельно с попытками клонирования и они, и другие исследовательские группы все расширяли и расширяли поиск генов-кандидатов — устраивали проверки так называемого сцепленного наследования, позволяющие выйти на отдельные гены болезни, идентифицировав их расположение на хромосомах. В данном случае ученые приглашали для исследований семьи с историей раннего развития болезни Альцгеймера.

Вскоре после успешного обнаружения гена болезни Гентингтона лаборатория Гуселлы провела масштабное исследование сцепленного наследования для болезни Альцгеймера. Диапазон возможных генов-кандидатов сузился, они определенно находились на хромосоме 21, той самой, что связана с синдромом Дауна. Но сцепленное наследование привело группу Гуселлы к другой части хромосомы, не к той, где находится амилоидный ген APP, из-за чего они пришли к мнению, что на этой хромосоме может быть какой-то другой ген (или несколько генов) болезни Альцгеймера, и это в какой-то мере сбilo их со следа амилоида.

Тут-то на сцену и выходит Мартин Россор — невролог, занимающийся как непосредственным приемом пациентов, так и научно-исследовательской работой. Россор — высокий, худощавый, немногословный человек — вместе с Харди подыскивал семьи с ранним началом болезни Альцгеймера для исследования сцепленного наследования. «Мы дали объявления через новостную рассылку Общества болезни Альцгеймера, которое как раз недавно было организовано, и начали собирать семьи, — рассказывает он. — Мы взяли в свою команду медсестру, приходили к людям домой, обследовали, брали кровь. Я как практикующий врач должен был подыскивать эти семьи, проверять, точно ли у них болезнь Альцгеймера, следить, чтобы они участвовали дальше. А Джон колдовал в лаборатории».

Харди, Россор и команда ученых с взаимодополняющими навыками под их началом сперва двигались наугад. Амилоидный ген клонировали только в тот год, когда им разрешили изучать сцепленное наследование, и какое-то время у них не выходило найти ничего примечательного. В то время, вспоминает Россор, анализ сцепления генов был «феноменально кропотливым занятием». Сейчас-то можно секвенировать ген за несколько часов. Но тогда приходилось разбивать геном на кусочки, проверять каждый, все мельче и мельче, пока не найдется мутация отдельного гена, связанная с наследованием конкретной болезни. «Эта работа занимала многие месяцы», — говорит Россор.

А потом — прорыв: Харди попала на глаза «интереснейшая» статья голландцев о пациентах с инсультами и отложениями бета-амилоида в сосудах головного мозга. Он тотчас же связался с той группой и попросил разрешения посмотреть на ДНК семей, привлеченных к исследованию. Скоро он уже летел в Лейден, Нидерланды. Там он встретился с бельгийской коллегой, молекулярным биологом Кристиной ван

Брукховен, и они вместе начали брать кровь у несчастных семейств в Антверпене, примерно в 130 километрах от Лейдена. Анализ сцепленного наследования на 21-й хромосоме привел их прямо к гену APP. Но другие команды ученых продолжали дышать Харди и его товарищам буквально в спину. Секвенировали ген APP и нашли мутацию они точь-в-точь тогда же, когда и другая группа, из Нью-Йоркского университета. Публикации двух коллективов появились рядом в одном и том же выпуске журнала Science в 1990 году.

Так у болезни Альцгеймера появилась официально признанная конкретная причина, а у Харди и Россора с их командой — понимание, в какую сторону дальше вести поиски в анализе сцепленного наследования. Они поняли, однако, что нужно изменить подход. У лондонской группы к исследованиям было привлечено больше 15 семей. Предположив, что генетический изъян у них всех один и тот же, они сливали кровь вместе для изучения. Это было ошибкой. Со временем оказалось, что за наследственную болезнь Альцгеймера отвечают три разных гена, а за ту разновидность, что встречается спорадически, намного больше. Объединенный материал давал такое количество комбинаций и фонового шума, что сравнительный анализ не позволял установить никаких закономерностей. Очевидно, именно поэтому они топтались на месте. Решено было изучать семьи отдельно. Что им было нужно, так это достаточно материала — большая семья, в которой болезнь передавалась бы из поколения в поколение, с тетками, дядьями, двоюродными братьями и сестрами.

Дальше не обошлось без удачи — ученых выручила Кэрол Дженнингс и ее клан. Повезло и мне: я совершенно случайно узнала, что Джон, сын Кэрол, работает школьным учителем в Эдинбурге, где я сама живу. Он согласился встретиться и рассказать мне историю своей семьи.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: СЕМЬЯ НА СЛУЖБЕ НАУКЕ

Вклад обычных граждан в борьбу с болезнями редко оценивают по достоинству. Однако зачастую к научным прорывам приводит именно желание тех, кто больше всех страдает, узнать причины, их упорство и готовность пойти навстречу исследователям. Так, во всяком случае, обстояло дело с семейством Дженнингс.

У Кэрл, матери Джона, не было братьев и сестер, но у ее отца Уолтера их было 14, и семь из них дожили до взрослого возраста. Уолтер рос у бедных родителей, бывали дни, когда семья голодала. В 13 лет он начал работать разносчиком молока и дорос до «кредитного агента местного кооператива, он ходил по домам и собирал плату за стиральные машины и прочее», как рассказывает его внук. У Уолтера были «амбиции», и, когда правительство Маргарет Тэтчер разрешило живущим на государственной жилплощади выкупать дома, он воспользовался этой возможностью и первым в большой семье стал домовладельцем.

В возрасте около 55 лет у Уолтера начались проблемы со здоровьем. В его всегда безупречных записях на службе у кооператива стала появляться путаница, порой он забы-

вал, какой сейчас день недели. Отправившись за покупками с женой, он мог уйти бродить по супермаркету, нагружая свою тележку, а иногда чужие корзины странными товарами. «У меня есть фотография со свадьбы моих родителей, они поженились в 1979 году, — вспоминает Джон. — Рассказывали, что дедушка тогда уже не мог продеть пуговицу в петлю, терял перчатки и все такое. Но диагноз ему поставили только года через два». Сам Джон родился в 1985 году и знал деда только дряхлым стариком, который уже не мог говорить и передвигался только с посторонней помощью. К тому времени у четырех братьев и сестер Уолтера тоже обнаружили деменцию. «Все они попали в одно отделение больницы в Ноттингеме, — говорит Джон. — Моей двоюродной бабушке диагноз поставили, кажется, в 48 лет, и она сдала очень быстро. Умерла в 55».

Мать Джона Кэрол вспомнила, что у ее деда по отцовской линии были такие же симптомы в молодом еще возрасте. Ей стало любопытно, что происходит, и она нарисовала генеалогическое древо, на котором выделила тех, у кого развилась деменция. «Тогда, в 80-е, это казалось, наверное, чем-то вроде чумы, — говорит ее сын. — Должно быть, так — как-то было, когда у всех ее тетя и дядя были слабоумие...» Дед Кэрол воевал в Первую мировую, и его странности всегда относили на счет психологической травмы или ядовитого газа в окопах, — никто особо не удивлялся. Однако чем шире оказывался круг родных с проявлениями деменции, тем больше Кэрол — школьной учительнице и социально активной женщине — хотелось узнать причину и рассказать о своей семье кому-то, кто заинтересуется и разберется.

«Мама писала горы писем, — рассказывает Джон. — Она писала в Ноттингемский университет, потому что мы жили рядом, и [также писала] в другие университеты и больницы, спрашивала: “Вас интересует наш случай? Мы готовы [принять

участие в исследованиях]”. Но тогда считалось, что генетической причины у деменции нет, поэтому ей обычно отказывали, а часто не отвечали. — С минуту Джон помолчал. — Странно как-то, почему никто не удивился, что у нас такое происходит».

Затем, в 1987 году, Кэрол услышала об исследовательском проекте в Больнице святой Марии в Лондоне и написала Россору и Харди. На этот раз ей не отказали и не проигнорировали: эту команду ученых интересовали именно такие случаи, как у нее. Когда в 1990 году они решили анализировать гены разных семей по отдельности, Дженнингсы оказались идеальным объектом для изучения. Кэрол подключила к сдаче крови столько родственников со стороны отца, сколько смогла — еще живых дядюшек и тетюшек, двоюродных и троюродных братьев и сестер.

В 1991 году Харди, Россору и их команде улыбнулась удача: аномалия во взятых образцах ДНК проявлялась на 21-й хромосоме и указывала на ген APP. Ученые расшифровали генетическую последовательность APP и обнаружили мутацию. «Мы опубликовали наши данные 6 февраля 1991 года... Видите, такая важная дата, я даже помню день! — с улыбкой вспоминает Харди. — Я знал, что это историческое событие, и так и вышло». Их статья появилась в журнале *Nature*, ведущим автором была указана нейробиолог Элисон Гоат. Эта статья стала самой цитируемой публикацией на темы биомедицины в том году. Сайт *Science Watch*, анализирующий тренды в науке, назвал изучение APP «самым горячим местом в биологии». (Впоследствии анализ APP увяз в страшно запутанной, желчной и дорогостоящей тяжбе из-за авторских прав. Лондонская команда разбежалась, многие, включая Харди и Гоат, уехали из Великобритании в Штаты. Но это уже другая история.)

В том же году было обнаружено еще два случая семейной болезни Альцгеймера с мутациями APP. Вместе эти три

открытия стали основой так называемой «гипотезы амилоидного каскада». По откровенным воспоминаниям Харди о тех бурных годах, когда им приходилось соревноваться со всеми, полученные данные имели такой очевидный смысл, что они с коллегой, Дэвидом Олсопом, сели и сочинили эту гипотезу, «особо не размышляя». «Для меня генетика всегда была независимым способом проверить предположения о наличии причинно-следственной связи, — пишет Харди. — В объяснении болезни Альцгеймера выдвигались разные теории, и я просто рассчитывал, что генетика позволит выбрать одну из них. Генетический анализ показал, что амилоид был причиной болезни Альцгеймера у этих семей и у людей с синдромом Дауна».

Гипотеза амилоидного каскада, представленная Харди и Олсопом, по сей день остается главной теорией происхождения болезни Альцгеймера, она имела огромное влияние на исследования в этой области. Суть ее такова: к болезни приводит накопление бета-амилоида в коре головного мозга, том самом морщинистом верхнем слое, состоящем из серого вещества. Белок слипается в бляшки между нейронами, вызывающие воспаление и постепенно нарушающие передачу сигналов по мере вовлечения глиальных клеток, «мусорщиков» иммунной системы мозга. Амилоидные бляшки приводят к распространению клубков тау-белка (которые могли и до этого присутствовать в небольших количествах в базальных отделах переднего мозга, не вызывая яркой симптоматики) по всему мозгу в характерном порядке. Для этого амилоид прикрепляет особые метки к тау-генам, и те перепроизводят тау-белки. Чем больше собирается этих бляшек и клубков, тем больше нервных клеток умирает, тем сильнее страдает передача сигналов в мозге, и итогом становится деменция.

Впервые гипотеза амилоидного каскада была выдвинута в 1992 году. Тогда же ученые из США на основе ана-

лиза сцепленного наследования у семей с ранним развитием болезни Альцгеймера нашли кое-что интересное и на 14-й хромосоме. В 1995 году неисправный ген на этой хромосоме удалось вычислить — его назвали пресенилином-1, потому что почти сразу у наследственной разновидности болезни обнаружился еще один ген-виновник, пресенилин-2. Этот, правда, был расположен в другом месте — на 1-й хромосоме. Его нашли через анализ сцепленного наследования у семьи потомков немцев Поволжья, происходящих из двух деревень на западном берегу Волги. Они переехали в США в 1870–1920 годах. Как и Дженнингсы, немцы Поволжья были превосходными кандидатами для этого расследования — у всех них были общие предки, так что высокая распространенность болезни Альцгеймера в этой семье почти наверняка объяснялась наследственной генетической мутацией. Как и APP, оба пресенилина участвуют в производстве и накоплении бета-амилоида, но на других стадиях. При нормальной работе эти гены отвечают за разбивку белка — предшественника бета-амилоида на отдельные функциональные формы.

Из трех мутаций генов, вызывающих наследственную болезнь Альцгеймера, первая найденная мутация, положившая начало гипотезе амилоидного каскада, то есть мутация APP, встречается гораздо реже двух других. Однако она продолжает губить членов семьи Дженнингс. Кэрол сейчас около 65, у нее болезнь Альцгеймера, и, как сообщает ее сын, «она практически не может разговаривать». Семья заметила первые изменения в ее поведении и начало инвалидности около 2004 года. Джон поступил в колледж, его родители собрались переезжать из дома в Ланкастере в Уорвикшир, где его отец Стюарт, пастор методистской церкви, получил место университетского капеллана. Семья уже много раз переезжала из-за работы Стюарта и давно привыкла. Но

в этот раз было по-другому. «Папа подумал, мама какая-то странная, — вспоминает Джон. — Обычно у нее все было по местам, все коробки подписаны. А тогда грузовик приехал, а ничего толком не уложено, все как-то разбросано. Это был вроде как первый знак».

Хотя в семье несколько поколений страдали от деменции, никто не был готов к тому, что эта судьба постигнет Кэрол — и она сама тоже. Даже сдавая кровь для исследований, она не спрашивала о результатах. Как-то она призналась журналисту, что боится «просто рухнуть», если узнает наверняка, что у нее этот ген. «Мама всегда говорила, мол, любого же завтра может и автобус переехать. Твердила как заклинание, — вспоминает сын. — У нее уже развивались симптомы, а она все не хотела их замечать. Просто отказывалась, так что мы все эту тему обходили стороной».

Правда, это запрет распространялся не на все упоминания болезни Альцгеймера. О болезни часто говорили, Джон даже помнит, как писал про нее стихи в начальной школе. Но речь всегда велась в абстрактном, отстраненном ключе. «Для меня это была вообще абстракция, я же не видел, как нормальный, здоровый человек превратился в деда, которого я знал. Я не видел своими глазами, как развивается болезнь, так что я и представить не мог, что такое и правда может случиться. Я понял, что происходит, только когда у мамы начались симптомы и я сам уже был взрослый».

Только однажды Джон с матерью заговорили о проблеме по-настоящему. Когда он и его сестра были детьми, родители каждое лето снимали домик в Нортумберленде, и Джон продолжал приезжать туда к ним, даже когда вырос и покинул дом. «Знаете про сов и жаворонков? Мы с мамой точно совы. Папа ложился спать, а мы еще долго сидели и разговаривали. Мы так делали, еще когда я был подростком, ну и теперь тоже, с бокалом вина. Поговорили о том,

что у нас обоих, наверно, есть этот ген и на что это похоже [когда теряешь рассудок]. Мама сказала, что это, наверно, как когда телеэкран начинает рябить и что бывают вещи и похуже, пока есть кому за тобой присмотреть. Необычно так для нее, — продолжает вспоминать Джон. — Мы никогда раньше не обсуждали, что *мы* можем заболеть. И после этого мы больше на эту тему не разговаривали. Только один такой случай».

Как и мать, Джон предпочитает не знать, что сообщает анализ его собственной крови, однако интуитивно чувствует, что ген-мутант у него есть. Он деятельный участник международной исследовательской программы DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network, Сеть по изучению доминантно наследуемой болезни Альцгеймера). Каждые два года он отправляется на череду тестов — спинномозговая пункция, анализы крови, МРТ и компьютерная томография и прочие. Как и его мать и несколько других родственников, он намерен завещать свой мозг науке. Исследователи DIAN также смогли следить за развитием болезни у Кэрол Дженнингс: с 1991 года, когда была открыта мутация гена APP, Харди, Россор и их команда ежегодно делают Кэрол МРТ.

«Благодаря проекту DIAN они узнали, к примеру, что отложение амилоида начинается намного, намного раньше симптомов — на десятки лет раньше, — рассказывает Джон. — То есть если у меня есть этот ген, со мной это уже происходит». Большие фармацевтические компании, стремящиеся разработать лекарства от болезни Альцгеймера, в основном сосредоточились на борьбе с амилоидом. Они ищут способы очистить от него мозг или не дать ему образовывать бляшки. Джон Дженнингс следит за поисками лекарства с острым интересом, но и с чувством обреченности. «Я вроде как принял уже, что у меня все будет хуже и хуже, и весь сказ, — извиняющимся голосом говорит он и сме-

ется. — Хуже и хуже, и еще быстрее пойдет, а потом все. Полное забвение. Даже если правда, что можно остановить болезнь, если остановить амилоид, для меня уже слишком поздно. Мама всегда говорила, наука развивается так быстро, но по срокам человеческой жизни ой как медленно!»

Говоря откровенно, клинические испытания препаратов, нацеленных на амилоид, раз за разом терпят фиаско. Или лекарство оказывается небезопасным, или оно просто не работает. Из-за этого Харди в обзоре исследований по болезни Альцгеймера, приуроченному к сотой годовщине знаменательной лекции немецкого психиатра, заключил: «Живи Августа Д. сегодня, ее печальный прогноз был бы практически тем же, что и в 1906 году».

Однако это замечание — не признание поражения, а просто возмущенный отклик на тот факт, что после всего, что стало известно о болезни после первой встречи любопытного психиатра с Августой Детер, этот крепкий орешек по-прежнему не по зубам современной науке. Много важных вопросов остается без ответов. Как, например, умирают нейроны, когда сжимается мозг? Их убивают клубки тау-белка, амилоидные бляшки или что-то совсем другое? На эту тему вовсю продолжаются споры между «тауистами» и «БАПТистами» (по английскому сокращению ВАРТ — *beta-amyloid protein theory*, теория бета-амилоидного белка); и не зря их так прозвали, потому что спор и правда похож на священную войну двух школ с конкурирующими представлениями о том, что важнее для фармацевтики.

Другой большой вопрос, пока остающийся без ответа: чем занимается белок — предшественник амилоида — продукт гена APP — в нормальном, немутировавшем состоянии? «Вы знаете, мы понятия не имеем! — виновато смеется Харди. — Нам известно, что он как-то связан с контактами

синапсов, но стыдно, насколько мало мы понимаем про него. Этот ген нам знаком уже 30 лет, и мы до сих пор не можем точно сказать, зачем нужен кодируемый им белок».

Вопрос номер три: почему мозг некоторых людей, проживших свою жизнь без признаков деменции, после смерти и вскрытия оказывается полон амилоидных бляшек? Знаменитый пример — сестра Мэри, участница продолжительной исследовательской программы в США. Американские ученые с 1986 года изучали монахинь одного ордена Римско-католической церкви. «Исследование монашек», как его называли, организовал Дэвид Сноудон из Миннесотского университета, в надежде проследить за началом и развитием болезни Альцгеймера. Сноудон и его коллеги набрали 678 сестер одного ордена. Расчет был на то, что относительно однородная группа, где у всех похожий образ жизни, даст меньше случайных переменных, из-за которых трудно будет сделать определенные выводы. Согласно отчету Сноудона, до самой своей смерти в 1993 году в возрасте 101 года сестра Мэри показывала отличные результаты в тестах на умственные способности. Между тем посмертное вскрытие показало, что ее мозг полон клубков и бляшек.

Этот случай стал одним из главных возражений против амилоидной гипотезы, его обожают вспоминать ее критики. И объяснения ему пока нет. «Такие случаи сбивают с нас спесь, — говорит Россор. — Напоминают нам, что не все так просто. В биологии или в медицине редко бывают ясные и однозначные связи». По его словам, многие факторы скорее вероятностной природы, как с курением и раком легких, высоким уровнем холестерина и инфарктами, ожирением и диабетом. Мы все знаем исключения из правил, но причинно-следственная связь остается. «Столько разных показателей всегда отличаются, так что однозначно предсказать нельзя, но в общей картине связь есть». Хотя история сестры

Мэри и многих других вроде нее заставляют задуматься, приходится признать, говорит Россор, «что с мутацией гена APP у вас в конце концов проявляется полный набор изменений, которые мы зовем болезнью Альцгеймера».

Эти наблевшие вопросы напоминают, что наши знания о болезни Альцгеймера получены главным образом из изучения ее наследственной разновидности, при которой связь между генетическим фактором риска и последствиями довольно прямая. На наследственную форму, однако, приходится всего 2–3 % случаев болезни Альцгеймера. Огромное большинство пациентов страдают от «спорадической», то есть гораздо менее предсказуемой, формы, при которой случай, время, образ жизни играют не меньшую роль, чем гены. Так что же известно об этой самой распространенной версии болезни?

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: АМИЛОИДУ БРОСАЮТ ВЫЗОВ

В 2016 году Аллен Роузес, бунтарь-нейробиолог из Университета Дьюка в Северной Каролине, упал замертво в Международном аэропорту имени Джона Кеннеди по пути на медицинскую конференцию в Греции. Сердечный приступ. Ему было 73 года, из них последние 23 он был врагом номер один для гипотезы амилоидного каскада.

Роузес родился в Патерсоне, штат Нью-Джерси, в 1943 году, в семье польских евреев, бежавших от холокоста. Его отец Моррис, владелец магазина канцелярских товаров, скончался, когда Аллену было 13 лет, и мальчику пришлось поддерживать семью случайными подработками. Он брал, к примеру, ставки для полумафиозных букмекеров. Сварливый и неуживчивый, Роузес также любил поспорить и, как вспоминали коллеги, друзья и родня, повеселиться. «Аллен был большой оригинал и обожал вставать на защиту мнений, противоположных общепринятым, — писал Джон Харди в некрологе для медицинского журнала *The Lancet*. — В результате он часто ошибался, но иногда эта его роль овода приносила плоды в виде значимых открытий».

Среди этих открытий главное — обнаружение Роузесом в 1993 году гена, участвующего в развитии спорадической (иначе говорят «поздней») болезни Альцгеймера — АроЕ е4. Рассказывают, что произошло это так: в 1991 году Уоррен Штриттматтер, занимавшийся этой болезнью в лаборатории Роузеса в Дьюке, искал в спинномозговой жидкости, омывающей мозг, белки, которые могли бы образовывать связи с бета-амилоидом, веществом, из которого состоят злосчастные бляшки. Обнаружился один такой белок, крепко-накрепко сцепившийся с белком из бляшки в пробирке, и эти любопытные результаты он представил завлабу. «Меня как громом поразило», — вспоминал Роузес много лет спустя. Ген АроЕ располагался на хромосоме 19, которую группа Роузеса уже выделила, изучая сцепленное наследование у семей со спорадической формой болезни.

Однако Роузес не смог заставить своих постдокторантов заниматься этим геном — все они увлеченно копались в бета-амилоиде, который, по их мнению, и был разгадкой. Поэтому он обратился к своей жене Энн Сондерс, тоже генетику со всеми нужными для проверки АроЕ знаниями, но на тот момент в декретном отпуске: мол, если она пойдет в лабораторию, он присмотрит за ребенком. Три недели спустя в распоряжении Сондерс были данные, явно свидетельствующие, что АроЕ е4 играет роль в спорадической болезни Альцгеймера. Теперь присутствие этого проблемного варианта гена считается главным генетическим фактором риска для болезни Альцгеймера, его находят более чем у половины всех больных. Несколько лет назад Харди написал, что Штриттматтер и Роузес «открыли, вполне возможно, важнейшую из опасных аллелей* во всем геноме человека».

* Ал л е л ь — вариант гена. — *Прим. автора.*

У людей встречаются три распространенных варианта ApoE — аполипопротеина E, белка, функция которого упаковывать холестерин и другие жиры и транспортировать их куда нужно по организму. Эти варианты — e2, e3 и e4 — обладают разной эффективностью и по-разному влияют на мозг, мембраны клеток которого состоят главным образом из жиров. Все зависит от того, какое сочетание двух копий-аллелей гена вы унаследуете от папы с мамой. Похоже, что ApoE e2 защищает от деменции. Но если унаследовать копию ApoE e4 в сочетании с другим типом, то опасность развития болезни Альцгеймера в два-три раза выше обычной, а с двумя аллелями ApoE e4 она возрастает примерно в 12 раз; в этом случае болезнь обычно и развивается раньше, часто под конец седьмого десятка. Из трех вариантов ApoE e3 встречается намного чаще прочих — где-то в пять раз чаще подлого e4 и примерно в 10 раз чаще защитного e2.

Обычно дается примерно такая статистика рисков. Однако, если копнуть чуть глубже, картина усложняется: пол и раса, судя по всему, тоже имеют значение. Так, в 2014 году группа ученых из Стэнфордского университета в Калифорнии заинтересовалась одной старой статьей, опубликованной еще в середине 1990-х, в которой говорилось о влиянии на эффект ApoE e4 фактора пола. Потом о ней все забыли, и вот теперь решено было проверить гипотезу. На самом деле сканирование мозга и раньше указывало, что разница есть: среди здоровых женщин без признаков деменции конфигурация нейронных связей, «проводка» мозга, отличается в зависимости от присутствия-отсутствия гена ApoE e4. Мозг мужчин на снимках томографа почти не отличается.

Для нового исследования стэнфордский коллектив во главе с нейробиологом Майклом Грейшиусом изучил боль-

шой массив данных, собранных в американских центрах по лечению деменции, где пациенты наблюдались в течение семилетнего периода, с ежегодными замерами когнитивных способностей, до 2013 года. Для анализа было взято около 8000 участников в возрасте от 60 лет. У трети из них в начале исследования отмечались «легкие когнитивные нарушения» (ЛКН), у прочих симптомов не было. Ученые обнаружили, что в группе изначально здоровых у женщин с геном ApoE e4 к концу срока почти вдвое чаще развивались симптомы, чем у женщин без него, а у мужчин разницы не наблюдалось. Зато для всех, кто демонстрировал симптомы ЛКН с самого начала, наличие дурного гена указывало на опасность развития болезни Альцгеймера, равную для мужчин и женщин. Любопытно, что группой наименьшего риска по развитию симптомов снижения умственных способностей оказались здоровые женщины без ApoE e4 — а это значит, что у мужчин чаще развивались формы деменции, не имеющие отношения к гену ApoE.

Что касается расы, данные указывают на то, что все опасные для белых варианты гена ApoE меньше значат для американцев африканского происхождения и латиноамериканцев, а опаснее всего для тех, у кого японские корни. Японец с двумя копиями e4 рискует заболеть болезнью Альцгеймера в два с лишним раза чаще, чем представитель европеоидной расы с такой же парой. Между прочим, несколько исследований в Нигерии показали, что нигерийцы с e4, даже с двумя копиями, болеют не чаще остальных. Почему? К этим загадкам мы еще вернемся.

Стоило его лаборатории найти опасный ген, как Роузес бросил вызов гипотезе амилоидного каскада. Он утверждал, что бляшки — ложный след и не причина, а результат гибели нейронов. В своих лекциях он любил приводить срав-

нение с кладбищем: надгробия показывают места, где лежат тела. Никто ведь не думает, что эти камни убили тех, кто под ними зарыт, убеждал он. Вот так и бляшки, по словам Роузеса, «всегда дают основания поставить диагноз болезни Альцгеймера. Но это не значит, что они ее вызывают».

Поначалу у Роузеса не было наготове альтернативного объяснения. Его критика амилоида, вполне вероятно, сказала на приеме, который открытию АроЕ е4 устроили в научных кругах. «Когда Аллен Роузес заявил, что этот ген — главный виновник, никто не обратил внимания, уж слишком это шло вразрез с привычной картиной», — вспоминает Рам Рао, специалист по болезни Альцгеймера из калифорнийского Института Бака. Я навестила его в светлом, современном здании исследовательского центра на вершине холма, чтобы взять интервью. «Это звучало недостаточно секси (простите уж за это слово). Тогда тем, кто писал про АроЕ е4, грантов не давали. Если на конференции вы не говорили про а-бета и тау, на вас никто внимания не обращал. Вас просто не слушали...»

Роузес пытался получить финансирование для дальнейших исследований, но на каждом шагу его ждали неудачи. В конце концов он вложил собственные деньги — с полмиллиона долларов, по некоторым источникам. Затем, в 1997 году, разочарованный Роузес отказался от академической карьеры, чтобы продолжить работу над АроЕ в фармацевтической фирме, которая теперь называется GlaxoSmithKline. 10 лет спустя он вернулся в Дьюк, чтобы руководить там программой по поиску новых лекарственных препаратов.

Многое о том, как именно работает АроЕ (чья основная задача, как уже говорилось, рассылать жиры по всему организму) и как он влияет на восприимчивость к болезни Альцгеймера, все еще остается неизвестным. Однако со времен

пробиорок Штрийтматтера открылись новые подробности связи этого гена с амилоидом. Похоже, белки АроЕ оказывают решающее влияние на судьбу амилоида между нейронами — превратится ли он в тот тип, который собирается в липкие нити, а затем в бляшки, или будет спокойно вычищен из мозга вместе с прочим мусором. При этом разные варианты АроЕ влияют на этот процесс по-разному. Вкратце: е4, похоже, способствует накоплению бета-амилоида, е2 — его удалению, а е3 остается более-менее в стороне. АроЕ воздействует на ход болезни и по-другому, например этот ген участвует в создании и поддержке синапсов — контактов между нейронами, через которые передаются сигналы, — а также имеет отношение к воспалительным процессам в мозге.

По одной из выдвинутых теорий, аллель е4 приводит к гибели мозговых клеток потому, что мешает митохондриям — «батарейкам» клеток — перерабатывать глюкозу, и нейроны погибают без энергоснабжения. Эта идея называется гипотезой митохондриальной дисфункции. Согласно ей, клетки мозга при стрессе вырабатывают белок АроЕ, лишь порченный вариант которого имеет обыкновение разламываться на кусочки, попадающие в ядро и повреждающие «батарейки». Исследования Рама Рао в Институте Бака показали, что способность АроЕ е4 проникать в ядро (где хранится ДНК и где АроЕ вообще-то не место) также является ключом к пониманию причин формирования клубков тау-белка.

Как объясняет Рао, «При болезни Альцгеймера тау-белок подвергается фосфорилированию». К нему прикрепляется небольшая «метка» остатка фосфорной кислоты, которая изменяет его поведение. «Чем плотнее белок фосфорилируется — мы называем это гиперфосфорилированием, — тем сильнее эффект». В этих условиях тау-белок, держащий вме-

сте «рельсы» микротрубочек, транспортной сети мозга, слабеет, и «рельсы» рушатся. Обычно накопившиеся молекулы фосфатов на тау-белке периодически удаляет особый фермент, поясняет Рао. «Но мы теперь знаем, что ApoE e4 прямо воздействует на этот фермент-чистильщик, и он больше не работает, он аберрантен. На тау-белке копится все больше фосфатов, и микротрубочки распадаются». Рао также обнаружил, что после прорыва в ядро ApoE e4 прикрепляется к ДНК и захватывает переключатели множества других генов, не только тау-белка, задействованных при болезни Альцгеймера. В их числе гены, контролирующие уровень эстрогена, из-за чего, возможно, женщины чаще страдают деменцией.

Но при всей громадности усилий, при всей возне с пробирками, трансгенными мышами и пробами, взятыми у людей, ничего еще не ясно, и никто не может сказать, какой или какие механизмы служат основной причиной болезни. Ученые не могут даже прийти к согласию в вопросе, какова роль ApoE e4: то ли он *не* делает чего-то, что должен, то ли *делает* что-то, чего не должен, как выходит по результатам Рао и некоторых других исследователей. (А некоторые ученые, занимающиеся болезнью Альцгеймера, отбрасывают саму возможность прорыва ApoE e4 в «батарейки» клетки. «Безумная идея, — фыркнул один исследователь, когда я упомянула эту гипотезу. — По-моему, они там [в Калифорнии] слишком много курят!») И эти разногласия — не какие-то мелочные придирки. Необходимо определиться, активную роль играет ApoE e4 или пассивную, чтобы разработать эффективные лекарства. Поэтому-то тема так и распаляет ученых.

В 2009 году группа Роузеса в Дьюке открыла еще один ген, ТОММ40, сидящий бок о бок с ApoE на хромосоме 19. По утверждению ученых, он тоже играет роль в развитии бо-

лезни Альцгеймера, иногда вместе с АроЕ, иногда сам по себе. Ген кодирует белок, отвечающий за создание каналов во внешней мембране митохондрий, чтобы туда попадали молекулы, жизненно важные для клеточных «батареек». Есть варианты ТОММ40, с которыми этот процесс нарушается, и митохондриям тогда трудно производить энергию — довод в пользу гипотезы митохондриальной дисфункции.

Лаборатория Роузеса установила также, что определенные аллели ТОММ40 влияют на возраст, в котором развивается болезнь, взаимодействуя с АроЕ е3 — да-да, той самой версией АроЕ, которая считается мало влияющей на риск болезни Альцгеймера. Не все, правда, согласны. Другие лаборатории, в том числе лаборатория Элисон Гоат (она, как вы помните по предыдущей главе, участвовала в обнаружении гена APP у семьи Дженнингс), не смогли воспроизвести результаты Роузеса и не верят в значение ТОММ40. Зато в конце 2017 года участники совместного проекта Университета Южной Калифорнии и Манчестерского университета обнаружили, что некоторые варианты гена ТОММ40 могут быть факторами риска для пожилых людей — риска потери памяти. Пресс-релиз Университета Южной Калифорнии о результатах этих исследований «Ген болезни Альцгеймера: главарь или шестерка?» был, вероятно, неспроста назван столь провокативно — мнения ученых о ТОММ40 все еще диаметрально противоположные.

В поисках генов, связанных с памятью, ученые воспользовались богатым источником данных, собиравшихся 20 лет, до 2012 года, в рамках двух больших долгосрочных проектов — американского Исследования здоровья пенсионеров и английского Лонгитюдного исследования старения. Участникам обоих проектов давали вербальные тесты для оценки их способности к немедленному и отсроченному припоминанию. Тесты проводились каждые два года, за-

одно со сбором прочих данных, и генетический профиль каждого участника тоже был в базе. Ученые из Калифорнии и Манчестера отобрали кандидатов нужного возраста, пола и расы (главным образом европейского происхождения, чтобы раса меньше влияла на результаты). Остались досье почти 14 500 человек, которым было не меньше 50 лет на момент начала сбора данных. Исследователи сопоставили результаты проверок памяти с 1,2 миллиона всевозможных вариантов генов.

Хотя присутствие ApoE e4 в ДНК оказалось статистически значимым как отдельно, так и вместе с ТОММ40, все же в этом огромном массиве данных именно для ТОММ40 прослеживалась самая сильная связь с состоянием памяти. «Наши исследования показывают, что ТОММ40 играет важную роль, особенно в снижении способности к вербальному обучению после 60 лет, — писали ученые в своем отчете. — Больше того, ТОММ40 оказывает и особое, не связанное с ApoE e4, воздействие на способность к отсроченному припоминанию до 60 лет и немедленному припоминанию после 60 лет».

Кэрол Прескотт из Университета Южной Калифорнии, одна из 70 ученых, принимавших участие в этой программе, прокомментировала: «Итоги этих исследований подтверждают, что снижения памяти сложнее, чем мы думали. А также заставляют задаться вопросом, сколько других исследований отнесли на счет ApoE e4 эффекты ТОММ40 или сочетания ТОММ40 и ApoE e4».

Как бы то ни было, ApoE и ТОММ40 лишь два из все большего числа генов, которые ученые связывают с риском деменции. Для одной болезни Альцгеймера таких уже 25–30. Развитие технологий делает их поиск все проще. Сегодня сотни индивидуальных геномов можно секвенировать и сравнить за

несколько месяцев. Лаборатория Харди в Лондоне — одна из множества лабораторий по всему миру, посвященных выявлению всей полноты генетических факторов деменции. И пока Харди с коллегами-генетиками идентифицирует опасные гены, другие пытаются понять, как они работают. В ход идут модельные организмы всех масштабов, от отдельных нейронов до плодовых мушек, а совсем недавно начали выращивать и мини-мозги — комки мозговой ткани, созданные из перепрограммированных клеток кожи.

Как говорит Харди, пока что большинство генов, связанных со спорадической болезнью Альцгеймера, — это гены-чистильщики. «Они напрямую участвуют в активации клеток микроглии — маленьких клеток в мозге, которые убирают мусор, все ущербные нейроны». Некоторые мутации мешают работе этих генов, и тогда, по словам Харди, «у людей с такими вариантами генов мусор не убирается так эффективно, как должен бы».

Но насколько опасны эти теоретически вредные гены для каждого из нас? Стоит ли волноваться, если после анализа ДНК (который люди, похоже, делают все чаще) мы узнаем, что являемся носителями одного или нескольких таких вариантов? Эффект каждого из них в отдельности ничтожен, убеждает Харди. Даже плохой ген номер один, ApoE e4, гораздо менее страшен, чем три гена, вызывающие наследственную разновидность болезни Альцгеймера. Харди так расставляет акценты: «С аллелью ApoE e4 ваши шансы заболеть втрое выше обычного. С мутацией амилоида вы заболите точно. Но все равно большинство тех, кто болеет, может винить прежде всего ApoE, потому что у 15 % населения встречается аллель e4. А те мутации APP днем с огнем не найти».

Ряд ученых из американских университетов вместе с коллегами в Швеции пожелали дать более точную количест-

венную оценку риска наследования спорадической формы болезни Альцгеймера. Этим проектом руководила профессор Маргарет Гатц из Университета Южной Калифорнии. Исследователи прибегли к классическому способу отделить константы наследственности от жизненных переменных — взяли близнецов. В близнецовых исследованиях сравнивают данные людей, у которых ДНК совпадает на 100 %, как у однояйцевых близнецов, или на 50 %, как у разнояйцевых. Затем можно вывести статистику, как часто второй близнец заболевает, если заболел первый.

Для болезни Альцгеймера ученые обратились к Шведскому реестру близнецов — громадной базе данных, собиравшейся многие годы, где приводится также подробная информация о факторах среды, общих и разных для членов пар близнецов. Было выбрано почти 12 000 пар старше 65 лет. Результаты исследования появились в 2006 году. Среди участников гены на 58–79 % обуславливали развитие болезни Альцгеймера, для мужчин и женщин одинаково. Также выяснилось, что гены имеют значение для возраста, когда деменция проявит себя: если болели оба близнеца, то заболевали они, как правило, примерно в одно время.

Надо сказать, что шведское исследование близнецов — не последнее слово в вопросе наследуемости болезни Альцгеймера. Другие работы ученых показывают, что наследственность менее важна. Но каков бы ни был риск в процентах, вывод ясен: за исключением редких случаев, наши гены *не* приговор. Какие же еще есть факторы риска?

КОНЕЧНО, ЭКОЛОГИЯ!

«Я подозреваю, что где-то в половине случаев в болезни Альцгеймера участвует среда», — говорит Калев Финч, профессор нейронаук Университета Южной Калифорнии в Лос-Анджелесе. Финч по прозвищу «Так» — титан, ветеран и первопроходец нейробиологии старения. В 1965 году, когда он вступил на эту территорию, это были практически дикие земли, рассказывал он мне за обедом в университете, где проработал большую часть жизни. Студентом в Йеле в 1959 году Финч подумывал заняться биологией развития — достаточно новым тогда научным направлением с большими перспективами. Но один его наставник в Йеле, Карл Вёзе (микробиолог, которому предстояло перерисовать эволюционное древо — он открыл группу микробов, архей, образующих его третью ветвь), предположил, что изучать другой конец жизни может быть интереснее. «Если ты правда хочешь начать новое направление, почему бы тебе не заняться старением? Так он сказал», — вспоминает Финч.

«В аспирантуре, — продолжает он, — я написал диссертацию о старении и пришел к выводу, что мозг должен играть

тут большую роль... Тогда, в 1965 году, я и определился со своей концепцией. Решил посвятить этому жизнь». И с тех пор ничто не подорвало его решимости, даже критические замечания крупного вирусолога Пейтона Рауса, который, как вы помните, вылил ушат холодной воды и на Леонарда Хейфлика с его знаменательным открытием предела деления клеток. После лекции Финча об исследованиях старения мозга Раус заявил, что Финч зря тратит время, всем ведь известно, что старость — это про сердечно-сосудистые заболевания да про рак.

Сейчас Финчу под 80. Он высок, худощав, слегка сутулится, лысоват, с пышной седой бородой и живым, любопытным умом. «Он похож на господ бога, — высказался один из его выпускников для заметки в журнале Science. — Как будто спустился с Аппалачей на прошлой неделе». Вполне может быть, ведь Финч в свободное время играет на народной скрипке и когда-то состоял в группе Iron Mountain String Band, которую основал в 1963 году вместе со своим другом Эриком Дэвидсоном, специалистом по биологии развития. В начальной школе его учили играть на трубе, а в 22 года он сам освоил традиционную для Аппалачей скрипку.

До их знакомства в аспирантуре в Нью-Йорке Дэвидсон собирал традиционные мелодии в Северной Каролине и на юго-западе Вирджинии для Смитсоновской библиотеки Конгресса. Финч к нему присоединился, и они неделю-другую ежегодно проводили в поле, записывая народные песни на старый бобинный магнитофон. «Мы приезжали в какой-нибудь городок, шли в парикмахерскую или в скобяную лавку и спрашивали: “Кто у вас тут из стариков играет на скрипке или на банджо?” Находили знатоков, шли к ним в гости, записывали, — вспоминает Финч. — Вот такую музыку мы хотели играть, хотели быть как традиционные струнные ансамбли с юга Аппалачей, которые были до блю-

грасса». Мало кто из людей, встреченных ими в этих экспедициях, знал, чем эти двое зарабатывают на жизнь. Финч со смехом вспоминает те времена, сидя в университетском кафе в тени огромного узловатого фикуса и уплетая свой гамбургер с картошкой фри.

Для ученого Финч смотрит на предмет своих исследований весьма широко. «Я занимаюсь тем, что набрасываю очертания области, на которую почти никто из моих коллег по биомедицинской геронтологии не обращает внимания: как среда влияет на старение, — объясняет он. — А среда, я считаю, для людей гораздо важнее, чем разброс генов. — Фактор экологии, по его мнению, пока что чаще упускали из виду. — Потому что попробуй ее изучи. Нужны совсем другие посылки и подход, который отставил бы классический редукционизм биохимии и молекулярной биологии. Для них те методы годятся прекрасно, но передний край нашей науки, я считаю, здесь».

Самого Финча учили иначе. В студенческие годы в Йеле его определили лаборантом на только что основанную кафедру биофизики, где, по его словам, «работала группа блестящих физиков, которые начали заниматься биологией. Они задавали вопросы, которые до них никому в голову не приходили. Так что я с этого начал. У меня были отличные наставники в самом начале, они меня научили не бояться задавать неудобные вопросы: “Ну и что, если раньше таким никто не занимался. Все равно на тему стоит посмотреть... Оставь ты свои бумаги. Давай посмотрим шире — чем вообще живые системы отличаются от физических?” — так меня учили», вспоминает он.

Сейчас Финча интересует, как изменились старческие болезни за последние 200 лет с увеличением продолжительности жизни. В первую очередь он хочет знать, не способствует ли современная среда обитания патологиям, кото-

рые в доиндустриальную эпоху встречались, может быть, относительно редко. Он собрал группу исследователей разных дисциплин, антропологов и биомедиков, и изучает цимане — народность боливийской Амазонии, представители которой до недавнего времени жили как в древности — занимались охотой, рыболовством, собирательством и примитивным сельским хозяйством, вдали от современной медицины и прочих удобств. «У них у всех высокий уровень воспаления в организме, — говорит Финч. — У них у всех есть паразиты. У них туберкулез, работа по хозяйству тяжелая, они часто болеют. И поскольку воспаление — причина развития множества болезней, у них и инфарктов тоже должно быть много, — но нет».

Эта программа, Проект по исследованию здоровья и истории жизни цимане, продолжается уже не один год. Кардиологи в составе команды сделали компьютерные томограммы (КТ) и электрокардиограммы (ЭКГ) сотен представителей цимане. Открылось, что обызвествление (кальциноз) артерий у цимане с возрастом идет гораздо медленнее, чем у цивилизованных людей. Мужчина-цимане 80 лет обычно может похвастаться артериями как у 55-летнего американца. «Их мозг мы тоже сканировали, — добавляет Финч. — Серое вещество у них убывает с возрастом как минимум на 50% медленнее, чем у [жителей] Северной Америки и Европы».

За много лет удалось собрать массу данных и о состоянии когнитивных функций представителей этого амазонского племени, и здесь начало открываться очень интересное взаимодействие генов и среды. Среди цимане ген ApoE e4 (как мы видели, главный фактор риска болезни Альцгеймера в индустриальных странах) каким-то образом защищает мозг тех, чей организм захвачен паразитарными болезнями. Больше того, этот эффект дает о себе знать очень рано: дети племени с копией ApoE e4 обычно умнее тех,

у кого этот вариант гена отсутствует. Это открытие соответствует находкам других исследовательских групп, которые изучают детей бедняков Мехико и Бразилии, особенно уязвимых для инфекций, и среди них носители аллели АроЕ е4, похоже, умнее среднего.

Однако расстановку сил между паразитами, генами и влиянием на мозг понять непросто. Бесконтрольная паразитарная инфекция сама по себе вредит мозгу, поэтому цимане всех возрастов, лишённые защитной аллели АроЕ е4, более уязвимы. У тех немногих, кто каким-то образом смог избежать паразитов и обладает геном АроЕ е4, эта аллель, похоже, действует так же, как в остальном мире, то есть способствует развитию деменции. Эти факты, по словам Финча, объясняют довольно убедительно, почему такой опасный вариант гена удержался в человеческом геноме и не был вычищен оттуда естественным отбором: он полезен тем, кто живет, как мы все жили много тысяч лет до промышленной революции, в тесном взаимодействии с целым ансамблем паразитических организмов. Те же наблюдения помогают и понять, почему АроЕ е4 по-разному ведет себя у разных рас.

Нейробиолог Рам Рао, занимающийся АроЕ в Институте Бака, согласен с версией Финча, что опасный вариант е4 достался нам в наследство от каменного века. «Все сходится! — восклицает он с энтузиазмом. — АроЕ вызывает воспаление. А пещерный человек всегда искал что поесть. Он не носил башмаков, носков и сандалий. Он ходил босиком по земле, карабкался по деревьям, приходилось проходить по много миль, чтобы удачно поохотиться и принести семье хорошую добычу. И вот он заражался тем и этим, у него были кровавые порезы и ссадины, а иногда приходилось подолгу голодать, если не везло на охоте. Тут приходилось пошевеливаться — и АроЕ заставлял его пошевеливаться. Так что

АроЕ — он за добро... Он мешал инфекциям, попадавшим внутрь через раны, распространяться по всему организму. А потом пришло время, когда этот пещерный человек получил к своим услугам медицину, стал жить больше 45–50 лет, надел туфли, брюки, рубашки, начал есть разную вредную пищу, и АроЕ е4 по-прежнему в системе, а что делать — не знает. Он совсем растерялся. Тут как в истории доктора Джекила и мистера Хайда — теперь ген стал показываться в форме Хайда. Тот же самый АроЕ е4 теперь вызывает воспаление. В начале воспаление было полезно, но теперь, когда мы стареем, вызывает проблемы».

Но что творится с генами и паразитами, что происходит на клеточном уровне в мозгах амазонских аборигенов? Так и этак сопоставив данные, которых экспедиции в джунгли собрали массу, ученые остановились на двух гипотезах, каким образом АроЕ е4 защищает цимане: или этот ген нейтрализует и устраняет паразитов, или он изменяет метаболизм холестерина в мозге и таким образом облегчает симптомы заражения. Но гипотезы — это только начало. Ученым предстоит проделать огромную работу, чтобы их подтвердить или опровергнуть и детально описать, какие механизмы задействованы.

Это изучение доиндустриальных племен дает интереснейшие свидетельства той роли, какую в старении мозга играет среда. Но что же современный мир, где от паразитов и микробов выстроено столько защитных стен? Какие опасности представляет среда обитания здесь? По словам Финча, потенциальных факторов риска масса, однако в данный момент его интересует прежде всего загрязнение воздуха. Не какой-нибудь там мусор, а сверхмелкие частицы, максимум 2,5 микрона в диаметре (это раз в 30 меньше диаметра человеческого волоса). Эти так называемые мелкодисперсные взвешенные частицы PM_{2,5} (от *англ.* particulate matter 2,5)

образуются при сгорании ископаемого топлива и попадают в атмосферу прежде всего с дымом электростанций и выхлопных труб автомобилей. В их составе масса гадости: сульфаты, нитраты, углеводороды, тяжелые металлы вроде свинца, никеля и ртути. Появляется все больше и больше доказательств, что загрязнение воздуха опасно для мозга.

Например, в начале 2000-х группа ученых из Мехико, который ВОЗ называет одним из самых задымленных мест планеты, взялась проследить за действием загрязненного воздуха на домашних собак (у которых, очевидно, общая среда обитания с их хозяевами). По словам руководителя этого исследования доктора Лилиан Кальдерон-Гарсидуэньяс, жители районов, где проводились наблюдения, стали сообщать о неуравновешенном поведении своих псов, например бессоннице и беспричинном лае. Некоторые владельцы рассказали, что питомцы порой их не узнают. После смерти собак, за которыми проводили наблюдения, ученые исследовали их мозг — и обнаружили в нем скопления бета-амилоида, бляшки и прочие патологические признаки, схожие с болезнью Альцгеймера у людей, вплоть до гибели нейронов. В заключительном абзаце отчета этой группы, опубликованного в 2003 году в журнале *Toxicologic Pathology*, говорится: «Эти наблюдения за собаками достаточно представительны и клинически значимы, чтобы говорить об опасности ускоренного развития подобной патологии у населения крупных городов или людей, подвергающихся значительному воздействию мелкодисперсных взвешенных частиц, например вследствие пожаров, аварий и военных действий. Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, могут быть связаны с воздействием загрязнения воздуха».

Снижение умственных способностей пожилых людей связывают с присутствием в воздухе мелкодисперсных взвешенных частиц и несколько совсем недавних исследова-

ний, проведенных в США и других странах. Для того чтобы подтвердить косвенные свидетельства в пользу этой гипотезы, доказать причинно-следственную связь, Финч с коллегами работают над проектом, объединяющим эпидемиологические исследования на людях и лабораторные опыты на мышах и клеточных культурах. Они хотят получить ответы на три основных вопроса: чаще ли пожилые люди, живущие в местах с большим количеством мелкодисперсных взвешенных частиц PM_{2,5} в воздухе, страдают деменцией; чувствительнее ли к этому виду загрязнения носители гена ApoE e4; и, наконец, можно ли результаты наблюдений за людьми воспроизвести в контролируемых лабораторных условиях с генетически модифицированными мышами — носителями разных вариантов гена ApoE? Если это так, то ученые рассчитывают, что «будет пролит свет на возможные механизмы, стоящие за процессами в человеческом мозге».

Для статистической части проекта, анализа эпидемиологических данных, полученных на людях, Финч и его коллега из Университета Южной Калифорнии эпидемиолог Цзю-Чуань Чэнь связались с коллективом исследователей Медицинской школы Университета Уэйк Форест в Северной Каролине. Те занимаются проектом под названием «Инициатива по изучению здоровья и памяти женщин» (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS). Из предоставленной им базы данных Финч и Чэнь отобрали 3647 женщин, за здоровьем которых наблюдали с конца 1990-х. В начале наблюдений им было 65–79 лет и они не страдали нарушениями психических функций. Все женщины были американками, со всех концов США. База данных «Инициативы» содержала подробные сведения об их физических характеристиках, медицинском анамнезе, стиле жизни и поведении, а также генетический профиль каждой, в том числе какой у них вари-

ант гена АроЕ. Команда Университета Южной Калифорнии сопоставила эти данные с информацией о качестве воздуха, предоставляемой Агентством по охране окружающей среды США, и разработала математическую модель. С помощью модели ученым удалось вычислить примерное содержание мелкодисперсных взвешенных частиц РМ_{2,5} в воздухе в разных частях страны на протяжении десятилетнего периода, с 2000 по 2010 год, а значит, и вероятную подверженность женщин воздействию этих вредных частиц.

По мере того как части этой головоломки вставляли на свои места, становилось понятно, что жительницы мест, где уровень загрязнения воздуха часто превышал допустимые в стране максимумы, намного быстрее теряли умственные способности, чем жившие в более экологически благополучных точках, и почти вдвое чаще среднего заболели какой-либо формой деменции, включая болезнь Альцгеймера. Кроме того, для носительниц гена АроЕ е4 риск заболеть был в два-три раза выше, чем с другими аллелями. «Если наши выводы можно распространить на население в целом, то загрязнение воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами, вероятно, вызывает примерно каждый пятый случай деменции», — прокомментировал Финч.

Ну а в лаборатории он с командой подверг мышей с «подсаженными» вариантами человеческого гена АроЕ воздействию точно отмеренных доз мелкодисперсных взвешенных частиц РМ_{2,5}, собранных в воздухе загруженного шоссе неподалеку от кампуса. Константинос Сиутас из Инженерной школы того же университета придумал сложный агрегат из шлангов и фильтров, чтобы всасывать выхлопные газы и запасать их как жидкую взвесь. Затем их можно было снова превратить в аэрозоль, которым дают дышать мышам. «Гораздо лучше, чем ставить клетки на обочине, так?» — говорит Финч.

В течение 15 недель половину мышей окуривали выхлопами в среднем по пять часов в день, три дня в неделю. Другой половине — контрольной группе — позволили дышать чистым воздухом. Потом всех мышей принесли в жертву науке, а их мозги извлекли и сравнили. Исследователи обнаружили следы серьезного воспаления, вызванного микроглияльными клетками, «мусорщиками» иммунной системы мозга, которым приходилось постоянно бороться с пылинками извне. Также в большом количестве нашлись воспалительные молекулы, вырабатываемые микроглияльными клетками под названием ФНО-альфа (фактор некроза опухоли альфа). Обычно таких молекул много в мозге больных Альцгеймером, их связывают с потерей памяти. Как и у мексиканских собак Лилиан Кальдерон-Гарсидуэньяс, у мышей Финча появилось множество бета-амилоидных бляшек. Чтобы точнее узнать, что творится на молекулярном уровне, ученые вырастили иммунные клетки мышинного мозга в чашках Петри и также подвергли их воздействию выхлопных газов.

«Теперь мы понимаем, что частицы, выделяющиеся при сгорании ископаемого топлива, попадают в мозг напрямую через нос, а также через легкие и кровеносную систему, — заявил Финч в университетском пресс-релизе. — Они накапливаются и вызывают воспалительные реакции, которые увеличивают риск болезни Альцгеймера и ускоряют ее ход». Он продолжил рассказывать про опыты с трансгенными мышами: «Мы определенно доказали, что вдыхание загрязненного воздуха способствует накоплению в мозгу амилоида, особенно у мышей с человеческим геном — фактором риска, ApoE e4».

Наш мозг защищен от микробов и прочего вредного хлама, который плавает в крови, так называемым гематоэнцефалическим барьером — плотным полупроницаемым

слоем эндотелиальных клеток, выстилающим стенки сосудов мозга. Однако, по словам Финча, известно, что у носителей гена ApoE e4 этот барьер рыхлее обычного и сверхмелким частицам легче проникнуть в мозг этим путем. Та пыль, что проходит прямо через нос, следует вдоль обонятельного нерва, который соединяется, помимо прочих частей мозга, с гиппокампом — нашим центром памяти. Обонятельный нерв, который идет от самой носовой полости, — единственный естественный проход в гематоэнцефалическом барьере. Это и понятно, ведь от способности мгновенно улавливать запахи и все, что они сообщают о среде, во многом зависит выживание вида. Нюх собак куда острее нашего, и Кальдерон-Гарсидуэньяс в Мехико обнаружила, что в мозгах ее собак вся обонятельная система, от носа до мозга, была в значительной мере повреждена. Любопытно, что неспособность различать отдельные запахи недавно была выделена в качестве раннего признака болезни Альцгеймера. Причиной тому, похоже, накопление бета-амилоида, убивающего обонятельные нейроны.

Финч в Университете Южной Калифорнии также очень хочет узнать, как на общую схему загрязнения воздуха и его последствий накладываются эффекты курения. Здесь стоит сделать небольшое отступление. Давно известно, что табак повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака, но до 2010 года шли бурные споры о связи курения и деменции. Одни исследования показывали, что курение повышает риск деменции, другие — что нет или даже что курение снижает риск. Затем, в 2010 году, Джанин Кательдо и ее коллеги из Университета Сан-Франциско опубликовали метаанализ — статью о том, как они планомерно проанализировали план, метод и выводы 43 оригинальных международных исследовательских проектов с 1984 по 2009 год,

авторы которых желали ответить на этот вопрос. Что немаловажно, команда Кательдо также учла, кто финансировал эти проекты и на кого работали ученые, чтобы принять во внимание потенциальный конфликт интересов. До тех пор, как ни странно, научные журналы, публиковавшие эти работы, не обращали внимания на такие подробности. Однако никого, кто знал, как отчаянно табачная промышленность еще раньше пыталась отрицать связь курения и рака, не могло удивить, что следы крупнейших табачных компаний нашлись буквально во всех исследованиях, касающихся болезни Альцгеймера.

Разобраться, какие проекты каких ученых спонсировала табачная индустрия, было задачей, достойной настоящих детективов. Аналитикам пришлось перерывать гору прежде секретных циркуляров Библиотеки архивных документов табачной отрасли — этому цифровому архиву пришлось открыть свои закрома, когда разгневанные курильщики пригрозили ему судом за вред здоровью и жизни. Выяснилось, что 11 из 43 исследовательских проектов проводились учеными, связанными с крупными табачными компаниями, при этом только в трех случаях об этой связи было открыто сказано. Из 11 исследований ни одно не обнаружило, что курение способствует развитию болезни Альцгеймера, а восемь заключали, что оно *снижает* риск деменции. Кательдо и ее коллеги приняли во внимание предвзятость мнений спонсированных проектов, а также некоторые другие факторы (такие как изъяны в дизайне исследований) и сделали вывод: «Курение не защищает от болезни Альцгеймера». Наоборот, имеющиеся данные показывают, что оно «является значимым и существенным фактором риска развития болезни Альцгеймера».

Что это значит для курильщиков? Это зависит от того, сколько сигарет человек выкуривает в день, от стажа ку-

рильщика, генов и многих других переменных. Тем не менее информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения от 2014 года утверждает, со ссылкой на ряд исследований, проведенных в разных странах, что риск возрастает на 59–79 %. Более того, ВОЗ также считает, что около 14 % случаев болезни Альцгеймера на планете могут быть признаны следствием употребления табака.

Табак, по словам Финча, многими различными путями повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака или ускоряет их. Ну а что же мозг? Финч сейчас занимается проблемой наложения эффектов курения на действие загрязнения воздуха, пытается разобраться, насколько похожи их механизмы и не усиливают ли эти две летучие заразы друг друга — не подстегивают ли они вместе развитие болезни Альцгеймера еще больше. По доступным на сегодня данным, говорит он, «создается впечатление, что есть еще какой-то вредный фактор в этом сочетании, на который до сих пор не обращали внимания — и мы пока не знаем, как его найти. Тут ведь как посмотреть... В развитых странах курение снизилось до 10–15 % взрослых. Но большинство курильщиков живут с кем-то, так что суммарный уровень пассивного курения может достигать 40–50 % семей. Поэтому даже некурящие в семье получают двойной удар, если им “повезло” — как трети людей на планете — жить в сильно загрязненной зоне».

Среди прочих вредных факторов жизни в современном мире загрязнение воздуха (табачным дымом, смогом или еще чем-то, с чем в легкие попадают наночастицы) — это новый, малоизученный аспект болезни Альцгеймера, говорит Финч. Его собственные исследования поставили важные вопросы, на которые он стремится найти ответы. На-

пример, загрязненный воздух *вызывает* болезнь или просто ускоряет ее ход? И верны ли для мужчин выводы, полученные на женской статистике?

Деменция на сегодняшний день — один из самых пугающих аспектов старения. Она, кажется, поражает без разбора, не знает жалости, и ее наступление — трагедия для всех, кто знал больного. Но как далеко продвинулась медицина в деле ее лечения через сто с лишним лет после первого визита Августы Детер к психиатру? «Я считаю, у нас есть все шансы радикально снизить бремя деменции в планетарном масштабе», — заявляет нейробиолог Дейл Бредесен, один из основателей и экс-директор Института Бака, практикующий врач. Откуда такой оптимизм? В следующих главах я расскажу о перспективах лечения болезни Альцгеймера, которые есть на сегодняшний день. Я также представлю практические результаты исследований других аспектов старения, от укорочения теломер, старения клеток и нарушений иммунной системы до двуликих, в духе Джекила и Хайда, генов и разрушений, причиняемых свободными радикалами. Можно ли уже сегодня замедлить или хотя бы значительно облегчить старение человека?

ЛЕЧИТЕ ЧЕЛОВЕКА, А НЕ БОЛЕЗНЬ

«Мы начинаем понимать биологические причины, и нужно верить, что через понимание биологических причин мы однажды доберемся и до лечения, — грустновато замечает Джон Харди. — Но мне тут недавно сказали: “Вы, ученые, уже так давно нас завтраками кормите”. И это правда». Мы сидим в его кабинете в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе. Всего несколько дней назад фармацевтический гигант Eli Lilly объявил о провале клинических испытаний соланезумаба, их нового противоамилоидного препарата, — очередное горькое разочарование для пациентов и исследователей. За два с лишним десятка лет почти ничего не вышло из всех попыток научиться лечить или предотвращать болезнь Альцгеймера, воздействуя на амилоид. Да, появлялись лекарства, призванные помочь иммунной системе вычищать липкий мусор из мозгов или останавливать его накопление, но, увы, те, которые не забросили на ранних стадиях испытаний из-за побочных эффектов, оказались по большей части бесполезны.

Так, может, провал соланезумаба означает, что фармацевтические компании поставили не на ту лошадку, что дело не в амилоиде? «Кто-то так и скажет. Но я считаю, они позд-

новато делали ставки!» — парирует Харди. Дело в том, что неисправный белок начинает копиться за годы, даже десятилетия до появления первых симптомов деменции. «Я подозреваю, соланезумаб не сработал, потому что его начали давать слишком поздно, — говорит Харди. — Вот мое мнение». Так, Финч тоже не считает, что постоянные неудачи противоамилоидных препаратов опровергают теорию центральной роли бляшек и клубков. Скорее, говорит он, это показывает, какие огромные технические трудности стоят на пути «от понимания биохимической природы болезни до работающего лекарства».

Другая формула, воздействующая на амилоид, препарат кренезумаб, все еще проходит испытания в сельской части Колумбии, где его пробуют на членах большой разветвленной семьи бедных крестьян. Среди них ген раннего начала болезни Альцгеймера, пресенилин 1, распространяется уже больше 300 лет. В клане 5 с лишним тысяч человек — это самая большая группа носителей семейной формы этой болезни, известная на сегодня науке. У носителей рокового гена первые признаки снижения умственных способностей появляются лет в 45, а к 50 годам они уже потеряны в бессловесном тумане деменции. Испытания лекарства, дающего несчастным семьям надежду избежать болезни, которая у них называется *la bobera*, «глупость», сводятся к введению кренезумаба или плацебо тем их членам, кто унаследовал опасный ген, но еще годы не почувствует симптомов. Клинические исследования будут продолжаться пять лет, до 2021 года*. Но на альцгеймеровском «кладбище надежды»

* В январе 2019 года фармкомпания Roche объявила о досрочном прекращении исследований CREAD 1 и CREAD 2 — третьей фазы клинических испытаний препарата кренезумаб, так как промежуточные результаты не дали достаточных доказательств его эффективности в терапии болезни Альцгеймера. — *Прим. ред.*

похоронено уже столько противоамилоидных лекарств, что в 2017 году фармацевтический гигант Pfizer заявил, что прекращает исследования деменции (и тем самым лишает работы тысячи специалистов по нейронаукам), чтобы вкладывать деньги в проекты с более светлыми перспективами.

Пока фармгиганты пытались создать лекарство от болезни Альцгеймера, кто-то искал альтернативных решений. «Это болезнь сложной природы, — с истовой убежденностью говорит мне Рам Рао. — Нельзя придумать таблетку, одну пилюльку, от хронического заболевания мозга такого рода... Никто на свете не придумает от нее таблетку. А как раз в это Национальные институты здравоохранения вбухивают все деньги. Стоит вам заговорить про какой-нибудь другой подход, как начинается: “Это не сработает. Это не традиционная западная медицина”».

Рао родился и вырос в Индии, там же защитил диссертацию по нейронаукам, а потом получил грант и перебрался в США, где стал постдокторантом в Медицинской школе клиники Мэйо. Там он продолжил работать с нейромедиаторами, сигнальными химическими веществами мозга, затем стал одним из первых ученых в штате только что образованного Института Бака в Калифорнии. Его назначил первый президент Института, нейробиолог Дейл Бредесен. В какой-то момент жена Рао начала страдать от множества проблем со здоровьем, которым не находилось решения. Утратив веру в «западную» медицину, она решила найти аюрведического врача — специалиста по традиционной индийской медицине с древними корнями. Ее представители исповедуют холистический, целостный подход к лечению — занимаются всем пациентом, его телом, разумом, духом и чувствами, а не отдельными органами или частями тела.

Прежде чем повести жену на первую консультацию, Рао вместе с ней отправился в Сакраменто, чтобы познако-

миться с врачом в одной из немногих аюрведических больниц, которые были в США в начале 2000-х. Как следует поговорив с парой, доктор предложил Рао самому научиться аюрведе. «Я сказал, нет-нет... Я человек западный, я биохимик. Никакой аюрведы!» — вспоминает он. Но, когда учебная программа по аюрведе открылась в Сан-Франциско, неподалеку от Института Бака, его уговорили походить на вводный курс, и это изменило его жизнь.

Рао остается стопроцентным ученым, в лаборатории он углубляется в тонкости механизмов болезни Альцгеймера, в клеточные процессы. Но сегодня он также практикует аюрведу и, как Так Финч, верит, что нужно уметь видеть общую картину — что происходит с человеком в целом, когда у него развивается деменция. «Вот, к примеру, есть у меня АроЕ e4, одна маленькая молекула, — поясняет он. — Но надо отступить на шаг и спросить себя: как мне повлиять на все эти ее эффекты?»

Его главное поле деятельности — хроническое воспаление мозга, и здесь его особенно интересует роль кишечника. Дырявый кишечник, из которого полезная вообще-то микрофлора попадает в кровь и будоражит иммунную систему, вредит, по его мнению, мозгу не меньше, чем остальному организму. Ослабить стенки кишечника может многое — нездоровый рацион, беспорядочные пищевые привычки, стресс. Особенно вредно сочетание этих трех факторов, говорит Рао, потому что оно нарушает работу пищеварительной системы и это сказывается на биохимии мозга. Таким образом, что, когда и как мы едим, очень важно для здоровья этого органа. «Я не гадаю на кофейной гуще и не тыкаю пальцем в небо, — убеждает Рао. — Просто складываю два плюс два и подтверждаю опытными данными... Я знаю идеи аюрведы, знаю западные идеи и знаю, что они сочетаются. Но чтобы представить это другим, мне нужна доказательная

база — результаты научных исследований. Этим-то я и занимаюсь».

Его положение на стыке двух систем позволяет ему заметить, что современная наука подтверждает некоторые основные посылки традиционной индийской медицины. Помимо пристального внимания к пищевым привычкам, чтобы сохранить в порядке кишечник, аюрведа включает методы йоги и медитации, помогающие избавиться от стресса. В аюрведе также важна прямая доставка лекарств в организм через дыхание (это называется «насья»). Аюрведические врачи использовали этот способ введения веществ напрямую в мозг без научного обоснования, говорит Рао, «а теперь крупные фармацевтические компании подумывают о том, чтобы начать впрыскивать отдельные молекулы лекарств в мозг через нос».

Статья 2012 года группы ученых из Вашингтонского университета в Сиэтле во главе с Сюзанной Крафт рассказывает, как они испытывали этот способ введения инсулина пациентам на ранних стадиях болезни Альцгеймера или с легким расстройством когнитивных функций (что считается шагом на пути к деменции). Болезнь Альцгеймера иногда называют «мозговым диабетом», потому что ее часто сопровождают нехватка инсулина или инсулиновая резистентность, вследствие которых глюкоза не может эффективно перерабатываться и питать клетки энергией. Но вводить инсулин обычным способом, через инъекции, пожилым людям без диабета не рекомендуется, это чревато серьезными побочными эффектами из-за резкого падения уровня сахара в крови. Если же доставлять инсулин к изголодавшимся нейронам напрямую через нос, то он значительно улучшает память, мышление и способность к обучению — у всех участников эксперимента. В то же время мозг членов контрольной группы, получавших плацебо, продол-

жил разрушаться. То было одно из первых клинических испытаний на людях. Ободренные ученые предложили этот метод в качестве эффективной стратегии стабилизации или замедления хода болезни Альцгеймера — ведь это отличная возможность улучшить снабжение клеток мозга энергией прежде, чем начнется их массовая гибель.

Дейл Бредесен стоит во главе усилий изменить принципиальный подход к деменции, чтобы потеснить ее в планетарном масштабе. Врач-невролог по образованию, он также исследователь, широко известный изучением работы мозга на самом фундаментальном уровне в поисках ответа на вопрос, где и как могут ломаться его механизмы. Бредесен с 2012 года изменил подход к пациентам. Теперь он берет за основу предположение, что, хотя характерные признаки Альцгеймера, бляшки и клубки, имеют решающее значение, они ни в коем случае не причина болезни, а защитный ответ мозга на какие-то вредные условия. Может быть, мозгу недостает жизненно важных питательных веществ, или его наводнили микробы, или он подвергается воздействию токсичных веществ, или же имеет место какое-то сочетание этих факторов.

У бета-амилоида, который десятилетиями записывали в злодеи, в последние годы, по словам Бредесена, обнаружались противомикробные свойства. При болезни Альцгеймера, утверждает он, мозг с помощью амилоида пытается защититься от вредных воздействий. «Бета-амилоид чем-то похож на напалм, — говорит Бредесен. — Когда через границу наступает враг, надо его прикончить. Но при этом вы разбрызгаете яд, истощающий землю, так что страна станет меньше». Пример нарочно взят шокирующий: Бредесен считает, что мозг пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, «сократил свою сеть, пытаясь противостоять вторжению». Часть мозга, таким образом, в ходе этой оборонительной войны превратилась в руины.

Если так, то, просто избавившись от вооружений — амилоида или тау-белка, «напалма» этой войны, — проблему не решить. Необходимо определить и разобраться с источником бед, с тем, что вызвало такой ответ мозга. Поэтому первое, что Бредесен предлагает пациенту, это пройти серию разнообразных обследований. Он берет кровь на анализ и кладет человека под всякие томографы, чтобы составить представление, как себя чувствуют главные системы его организма. Проверяется состояние пищеварительной системы, микробиома (колоний бактерий в кишечнике и носоглотке, с которыми человек живет в более-менее гармоничном симбиозе), ДНК (особенно какой у них вариант гена АроЕ), подверженность токсичному воздействию окружающей среды (курит ли пациент, каково качество воздуха и т. д.), маркеры воспаления, гормональный баланс. В общей сложности, сказал Бредесен на презентации своей программы Института здоровья Кремниевой долины, «есть больше сотни разных факторов, потому что полезно знать, в каком состоянии вообще человек. В особенности надо узнать про ген АроЕ, чтобы понять, как себя вести с пациентом».

В обычной практике почти никто из тех, кто приходит на прием к врачу с опасениями за свой рассудок, не удостоивается такого всестороннего обследования. «Неврологи уверены, что болезнь Альцгеймера существует сама по себе и никак не связана с остальным организмом — чистое безумие, по-моему», — заявил Бредесен. Ему же эта череда тестов дает такое количество информации, что приходится пользоваться компьютером, чтобы проанализировать данные, понять, что происходит, и индивидуально подобрать курс лечения для каждого пациента, чтобы вернуть организм к норме везде, где необходимо. Бредесен сравнивает этот всесторонний подход с заделкой дыр в крыше. Нужно

закрыть все, чтобы дождь не проникал внутрь. «Если уж лечиться... Если принимать таблетку от Альцгеймера, она только одну дырку закрывает. Прекрасно закрывает, но всего одну. Мы хотим закрыть все, и я рад сообщить, что мы можем закрыть их все», — сообщил он своим слушателям из Кремниевой долины.

Если по-простому, то для Бредесена болезнь Альцгеймера вызывается дисбалансом двух противоположных процессов, которые дают мозгу его пластичность, то есть способность изменять связи и постоянно перенастраиваться, всю жизнь, по мере перехода от детства к взрослой жизни и дальше. У каждого нейрона взрослого мозга по 10–15 тысяч синапсов — подключений к другим нейронам. Эти связи постоянно строятся и чинятся и, наоборот, подрезаются и перекраиваются, и отвечают за все это противоположные синаптобластические и синаптокластические процессы, дополняющие друг друга. Терапевтическая программа, которую Бредесен подбирает пациенту, призвана отладить мириады задействованных здесь факторов. Пациенту предписывается, например, что есть (много фруктов и овощей, рыбы, только не с рыбных ферм), а чего всеми силами избегать (глютена, рафинированной пшеничной муки, сахара, полуфабрикатов, красного мяса); необходимо принимать кучу витаминов и прочих пищевых добавок; нужна регулярная физическая нагрузка; спать следует 7–8 часов в сутки; между приемами пищи должно проходить достаточно времени (ужинать нужно не позднее чем за три часа до сна и за 12 часов до завтрака); рекомендуются снимающие стресс занятия вроде йоги и медитации; мозг следует стимулировать интеллектуальными задачами и играми.

Бредесен признает: такой режим требует немалой самоотдачи и готовности серьезно изменить образ жизни, а также пить изрядное количество таблеток, и его непросто

соблюдать. Но некоторые пациенты, те, кто сумел придерживаться большей части правил, добились под его руководством замечательных успехов. Он вспоминает случай 67-летней женщины («нулевой пациент», его первый клиент), мать которой заболела болезнью Альцгеймера на середине седьмого десятка и умерла от этой болезни. Сама пациентка начала замечать, что память ускользает, врач-терапевт сказал ей, что ее ждет та же участь. Она теряла ориентацию за рулем и часто не могла вспомнить, где съехать с шоссе даже на знакомых маршрутах, путала имена своих домашних животных, забывала, на какой стене выключатели. И она быстро теряла способность справляться со своей работой, а работа у нее была сложная: она собирала и анализировала данные для правительственных служб, часто ездила в командировки за границу, писала отчеты. «Она просто больше не могла обрабатывать все эти цифры», — вспоминает Бредесен. До визита в его клинику она подумывала о самоубийстве. Но всего через три месяца нового режима она позвонила сказать, что чувствует себя так хорошо, как не чувствовала уже много лет, вернулась к работе на полную ставку и справляется прекрасно. Другая пациентка, которой до начала программы казалось, что рассудок покидает ее, позже сообщила ему, что позволила себе снова начать говорить с внуками о будущем.

У Бредесена наготове много таких примеров, но, как признает и он сам, и Так Финч, пока что твердых доказательств эффективности его подхода нет. Явно необходимо провести масштабные и тщательно спланированные исследования, которые дали бы объективные данные вроде снимков мозга с амилоидом и тау-белком «до и после» и многое другое. Финч, однако, гораздо охотнее принимает неортодоксальные идеи, чем большинство ученых. Бредесен встречает упорное сопротивление многих более традиционно мыс-

лящих коллег-нейробиологов. «Я состоял в Национальном совете по проблемам старения, мы напечатали больше 220 статей, у нас были гранты на миллионы долларов, — рассказал он мне. — Но как только мы позволили себе отклониться от партийной линии и что-то начали делать на пользу людям... Боже мой, мне гранта стало в жизни не получить! Все думают, мы психи. А ведь единственные положительные результаты пока есть только у нас».

Предложения Бредесена принимаются в штыки, считает он, потому что «мы правда полностью меняем подход к проблеме и говорим: ребята, *вы ошибаетесь*. Тут дело не в выработке токсичного пептида, бета-амилоида. Тут идет реакция на разные другие проблемы». Сам он решил изменить подход потому, что в ситуации с болезнью Альцгеймера прогресс медицины ползет со скоростью улитки. Долгие десятилетия за лабораторным столом помогли открыть генетические корни деменции, выяснились ее характерные признаки, но между причиной и следствием до сих пор зияет пустота незнания. В стремлении заполнить эту бездну Бредесен, как и Рам Рао, начал видеть мудрость в древних традициях аюрведы и китайской медицины с их целостным подходом к болезням — в противовес редукционизму молекулярной биологии.

«По-моему, момент истины настал, когда мы смотрели [у меня в лаборатории] на белок — предшественник амилоида, его сигнальные пути и увидели, что он работает как молекулярный переключатель — можно его толкнуть в одну сторону, можно в другую... — рассказывает Бредесен. — То есть для создания синапсов, перераспределения синапсов. Тогда мы и поняли, что надо посмотреть на *все*, что его толкает туда и сюда». Бредесен осознал, что именно этот подход лежит в основе аюрведы. «В медицинской школе я думал, что такими штуками занимались тысячи лет назад, потому

что ничего лучше у них не было, что это все так, для видимости, — признался он мне. — Но теперь я понимаю, что нет, этот подход еще как работает! Они были на правильном пути». Теперь задача, по его словам, «убедить наших неврологов и нейробиологов, что эти нейродегенеративные болезни — системные проблемы, а патологии нервной системы — симптомы, а не отдельные проблемы мозга».

В данный момент проводятся два небольших клинических испытания, которые должны это показать и опровергнуть общее мнение, что в настоящее время мы ничего или почти ничего не можем сделать для людей, которым грозит деменция.

Мы уделили много внимания болезни Альцгеймера — одному из самых пугающих проявлений старости. Ученые продолжают искать способы взять под контроль и многие другие неприятности, связанные с пожилым возрастом. Но в последней главе давайте сделаем шаг назад и посмотрим на проблему в широкой перспективе, — на главную проблему, которую пытается в конечном счете решить геронтология: как вылечить саму старость.

ИССЛЕДОВАНИЯ СТАРЕНИЯ: ИЗ ЛАБОРАТОРИЙ В НАШУ ЖИЗНЬ

Вы наверняка слышали, что горький шоколад полезен и что красное вино — разгадка «французского парадокса» — ответ на вопрос, почему у французов, при всей их любви к богатому столу, так редко бывают сердечные болезни. «Волшебный» ингредиент, стоящий за всеми этими мифами и легендами, — ресвератрол, соединение, которое вырабатывают многие растения, особенно красный виноград, черника, шелковица и арахис (встречается оно даже в корнях такого назойливого сорняка, как рейнутрия японская). Ресвератрол защищает растения от микробных вторжений и грибков. Истории про ресвератрол и шоколад с вином — это мифы, потому что для мало-мальски заметного эффекта пришлось бы потреблять совершенно нездоровое количество этого добра. Тем не менее ресвератрол применяется в традиционной китайской и японской медицине. Ученые заинтересовались им в начале 1990-х, когда два ботаника из Корнеллского университета в США выдвинули гипотезу, что, возможно, именно ресвератрол сохраняет здоровыми сердца французов. Тогда же журналисты раздули из этого новость, что лакомства тоже могут быть полезны.

Несмотря на шумиху, ученые правильно сделали, что обратили внимание на ресвератрол. Лаборатории разных стран углубились в его изучение, и скоро выяснилось, что он продлевает жизнь подопытных животных — от дрожжей, плодовых мушек и червей до мышей и рыб. Вещество это тщательно изучили, надеясь обнаружить противораковые и антиоксидантные свойства, которые были бы полезны для человеческого организма, а также воздействие на обмен веществ, мозговое кровообращение и, конечно, на сердце. Один ученый преисполнился такого энтузиазма после опытов на дрожжах, что стал принимать пищевые добавки с ресвератролом, начал давать их своей семье и в 2004 году основал небольшую биотехнологическую фирму, чтобы разрабатывать лекарства на основе ресвератрола. Они должны были предотвращать массу возрастных болезней, а то и продлевать людям жизнь. Эту компанию, Sirtris, в 2008 году приобрел фармацевтический гигант GlaxoSmithKline, но в 2013 году закрыл — дело не продвигалось, появились сомнения насчет механизма действия ресвератрола, как и насчет его безопасности (у некоторых участников клинических испытаний начались рвота, понос и проблемы с почками).

Интерес к теме не угас вместе с фирмой. Провал Sirtris стал для ученых уроком, что предстоит еще поработать, чтобы понять, как на самом деле работает ресвератрол и как обрабатывать ингредиенты. В 2017 году Лорна Харрис, доцент факультета молекулярной генетики Эксетерского университета в Великобритании, в сотрудничестве с Ричардом Фарагером, профессором биогеронтологии Брайтонского университета, и Лиззи Остлер, главой химического факультета Брайтонского университета, сообщили о результатах своих экспериментов с тщательно разработанными производными «грубого» ресвератрола. С их помощью им уда-

лось вернуть старые клетки к нормальному состоянию. Ученые занимались так называемыми факторами сплайсинга РНК — кусочками белка в клетках, которые, будто крошечные ножницы, кроят ленту инструкций от активированного гена клеточным механизмам, чтобы выпустить соответствующий заданию белок. Факторы сплайсинга с возрастом редактируют ленту все более небрежно, и указания, попадающие к механизмам изготовления белков, становятся все менее точными, отчего страдает работа генов, а значит, и клеток. Предполагается, что это одна из причин ослабления организма пожилых людей и развития возрастных болезней.

Снижение эффективности, а то и вообще утрата некоторых факторов сплайсинга РНК по мере расстройств работы производящих их генов — характерная особенность сенесцентных клеток. Ученые хотели узнать, можно ли восполнить эту нехватку и каков будет результат. Ресвератрол влияет на множество различных клеточных процессов, в том числе и на сплайсинг РНК, так что исследователи придумали состав на основе природного продукта для воздействия на этот механизм. Они ввели его в культуру сенесцентных клеток. Результаты поражали. «Я глазам своим не верила, — вспоминала Ева Латорре, которая отвечала за большую часть лабораторной работы в Эксетерском университете. — Эти старые клетки выглядели как молодые. Было похоже на волшебство». Для надежности Латорре повторила эксперименты еще несколько раз, но все было верно. За считанные часы дряблые клетки подтянулись, укороченные теломеры отросли, и клетки вновь начали делиться.

«Это первый шаг к тому, чтобы люди жили столько же, сколько сейчас, но при этом всю жизнь оставались здоровыми, — заявила Лорна Харрис. — Наше исследование показывает, что включение химическими веществами [генов

сплайсинга РНК], отключившихся с возрастом, способно восстанавливать функционирование старых клеток». Но от чудесных лабораторных результатов до лекарства в аптечке, которое мы могли бы принимать для сохранения здоровья или улучшения самочувствия, лежит невероятно длинный и тернистый путь. Так, согласно журналу Королевского фармацевтического общества, в ходе разработки, а потом одобрения новых лекарств «из 25 000 веществ, опробованных в лаборатории, 25 испытываются на людях, 5 выходят на рынок и только одно окупает вложения». Отрезвляющие цифры. Процент отсева также велик в США, где правила и стандарты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) с каждым годом становились только строже. К середине 1990-х годов, например, среднестатистический новый препарат должен был быть испытан почти на 5000 участников в 60 с лишним разных программах, чтобы удостоиться разрешения; в 1980 году достаточно было 30 клинических испытаний на 1500 человек. Из тысячи веществ, показавших какой-то потенциал в лабораторных условиях, одно-единственное вообще получает добро на начало испытаний.

Один из способов обойти этот крайне медленный и ненадежный процесс вывода нового лекарства на рынок — это приглядеться к препаратам уже одобренным и выпущенным, не найдется ли им более широкого применения, чем написано в инструкции по применению. Есть замечательные случаи перепрофилирования лекарств. Например, препарат зидовудин создавался в середине 1960-х как противораковый. Потом, в 1985 году, когда ученые искали способы остановить эпидемию ВИЧ, у зидовудина обнаружились антиретровирусные свойства. Он стал первым лицензированным лекарством для лечения ВИЧ и СПИДа и в рекордные сроки под давлением отчаянных активистов оказался на

рынке (в 1987 году под названием AZT, или азидотимидин). Виагра, которую сейчас миллионы мужчин по всему миру принимают, чтобы улучшить качество своей сексуальной жизни, вначале была лекарством от стенокардии и других проблем с сердцем. Этот препарат быстро перепрофилировали, когда от участников клинических испытаний стали поступать сообщения о побочном эффекте в виде мощной и длительной эрекции (говорят, некоторые участники даже отказались вернуть оставшиеся таблетки, когда испытания закончились!).

Можно вспомнить еще талидомид. Лекарство для беременных от утренней тошноты, из-за которого в конце 1950-х — начале 1960-х на свет появлялись дети с серьезными дефектами развития, изначально задумывалось как транквилизатор и снотворное. Несмотря на трагическую историю искореженных жизней и судебных баталий, талидомид и сейчас под разными именами используется для лечения осложнения лепры (проказы), лепрозной узловатой эритемы, симптомы которой крупные болезненные фурункулы и сильное воспаление. Про эффективность талидомида от этой болезни узнали по чистой случайности. В статье для журнала *Nature* об альтернативном использовании лекарств Тед Ашберн и Карл Тор рассказывают, как в 1964 году французский врач Жакоб Шескин искал, что прописать пациенту с лепрозной узловатой эритемой. Из-за сильнейших болей тот не спал несколько недель. Наткнувшись на талидомид, он дал ему дозу и с изумлением обнаружил, что тот не только сумел выспаться, но и его язвы сошли. Позднее Шескин устроил двойное слепое испытание талидомида на пациентах с лепрозной эритемой, и эффект подтвердился. Позднее, в середине 1990-х, обнаружилось, что это лекарство тормозит ангиогенез (рост кровеносных сосудов), так что теперь им лечат некоторые виды злокачественных опухолей — те,

которые нуждаются в собственном притоке крови. Так как талидомид уже был испытан и применялся для лечения больных проказой, получить разрешение FDA на его применение от множественной миеломы (рака белых кровяных клеток) в 2012 году было легко — это стоило, по разным оценкам, всего 40–80 миллионов долларов. Вывести на рынок новое лекарство обычно стоит от двух миллиардов.

За последние десять лет перепрофилирование лекарств, уже добравшихся до аптечных прилавков, расцвело буйным цветом. Эту тактику хотят применить и в первой, пока единственной программе испытаний лекарства от старения как такового, которое не лечило бы те или иные возрастные болезни, а ударило бы по корням самого процесса. Идея этой программы, получившей известность под названием TAME (Targeting Aging with Metformin, Направленное применение метформина против старения), в 2013 году явилась в ходе мозгового штурма геронтологам, съехавшимся в средневековый замок в испанской глубинке, превращенный в гостиницу, чтобы обсудить, как превратить их исследования во что-то клинически пригодное. В настоящее время эти ученые усердно собирают деньги на плацебо-контролируемые испытания метформина, популярнейшего лекарства от диабета. В этих испытаниях примет участие примерно 3000 человек 65–79 лет. Проведены они будут в 14 научных центрах в США и продлятся шесть лет. Половине участников будут давать настоящий метформин, остальным — плацебо.

За проектом TAME стоит внушительная команда геронтологов, возглавляет которую Нир Барзилай, директор Института изучения старения при Медицинском колледже имени Альберта Эйнштейна в Нью-Йорке. Между прочим, именно он изучил генетический код сверхдолгожителей среди евреев-ашкенази в Бронксе — мы об этом говорили в главе 7. Барзилай, крепкий коротыш с шапкой седых волос и вечно

прищуренными в улыбке глазами за стеклами толстых очков, родился в Хайфе в 1955 году и вырос в Израиле. Он излучает энтузиазм, добродушие и уверенность — последнее качество, по его словам, он приобрел в израильской армии, где служил полевым врачом. В июле 1976 года он в составе спецназа участвовал в эффектной операции в угандийском аэропорту Энтеббе. Тогда были спасены 102 пассажира-израильтянина, взятые в заложники двумя палестинцами и двумя немцами из леворадикальной террористической группировки на самолете Air France, выполнявшем рейс Тель-Авив — Париж. Позже Барзилай некоторое время был главным врачом Израильских вооруженных сил и то и дело облетал части на вертолете. Такой жизненный опыт учит массу вещей, сказал он журналу Science. «Главное, понимаешь, сколько всего ты можешь сделать! Если не бояться, можно очень многое».

Старением Барзилай интересовался с детства. Он рассказал об этом при встрече, когда мне удалось наконец поговорить с этим ходячим генератором энергии на конференции геронтологов в Нью-Йорке. «В 13 лет я гулял с дедушкой... Мы с ним гуляли по утрам каждую субботу, он мне рассказывал про свою молодость. А я думал: "Про что это он вообще? Он же еле ноги передвигает!" — засмеялся Барзилай. — Говорят, что у молодых есть воображение, и так и есть, наверно. Но, когда вы смотрите на бабушку с дедушкой, вы не думаете, что это и ваша судьба, ведь правда? Вы думаете что-то вроде: они, наверно, всегда такими были, а мы-то отличаемся».

Хотя возраст пациентов всегда учитывался врачами, в студенческие годы Барзилая старение почти не изучали. Поэтому, когда в конце 1980-х он получил научную стипендию в Йельском университете, США, он сосредоточился на обмене веществ — системе, которая, как было известно, радикально меняется с возрастом. Среди препаратов, эффективность

которых для контроля уровня сахара в крови он изучал, оказался метформин. Тогда он понятия не имел, какую важную роль в геронтологии это лекарство будет играть через 30 лет.

Метформин выделен из растения *Galega officinalis*, известного как козлятник лекарственный или козья рута. Родом с Ближнего Востока, он распространился в Европе и на западе Азии, а в США считается инвазивным сорняком. Растение веками использовали в народной медицине, в том числе как средство от избыточного мочеиспускания (типичный симптом диабета). В 1920-е годы у его производного — метформина — обнаружилось свойство снижать уровень сахара в крови в экспериментах на кроликах. Первым, кто испробовал метформин на людях, был Жан Стерн, французский врач-диабетолог. В 1957 году он опубликовал впечатляющие результаты испытаний метформина. На следующий год препарат был разрешен в Великобритании, а потом и в других странах. В США его одобрили только в 1994 году. Сейчас по всему миру это главный препарат для контроля уровня сахара в крови при диабете 2-го типа. Метформин — дженерик*, доза стоит копейки, ежегодно выпускаются десятки тысяч тонн таблеток, в основном на индийских фармацевтических заводах.

В последние годы метформин начал показывать, что диапазон его возможностей не ограничивается одним диабетом. Ученые обнаружили, что он не только значительно продлевает жизнь подопытных животных — от червей до

* Д ж е н е р и к — лекарственное средство, идентичное фирменному запатентованному препарату по химическому составу, дозировке, силе действия, способу приема, качеству, эффективности и назначению, но без торговой марки. Дженерики выводятся на рынок после истечения срока действия патента и монополии компании — первоначального разработчика лекарства — и обычно стоят гораздо дешевле, чем брендовый препарат. — Прим. ред.

мышей и крыс, — но и улучшает их здоровье и жизненный тонус. В 2014 году ретроспективное исследование в Великобритании показало, что он может действовать схожим образом на людей. Первоначальной целью этого исследования было сравнить эффективность метформина с другим ходовым лекарством от диабета. Ученые проанализировали большой массив данных Национальной службы здравоохранения Великобритании по клиническому применению этих лекарств в 2000 году. Там были данные по выживаемости среди 78 000 диабетиков, которым давали метформин, 12 000 пациентов на другом препарате плюс тщательно подобранная контрольная группа из 90 500 людей без диабета. К удивлению ученых, пациенты, принимавшие метформин, не только умирали куда реже, чем с другим лекарством, но их выживаемость была заметно выше, чем в контрольной группе. Сложилось впечатление, что метформин защищает вообще от всего, что приносит время.

О механизме работы метформина еще многое предстоит узнать, но главным образом он, похоже, способствует действию клеточного фермента, тормозящего процесс сжигания глюкозы ради производства энергии. То есть делает то же, что калорийное ограничение, со всеми вытекающими плюсами — снижением окислительного повреждения и воспалительных процессов и т. д. Некоторые наблюдения показывают, что метформин предотвращает или помогает сдерживать рост опухолей, и онкологи уже запустили множество клинических испытаний этого лекарства. А теперь, в рамках исследования TAME, метформин выступит на еще более широкой сцене — борьбы со старением.

Но не метформином единым. Стивен Остад, член той же исследовательской группы (укротитель львов и специалист по долгожителям вроде моллюска Мина, которого мы уже встречали в предыдущих главах), выступал за рапамицин, «потому

что с животными результаты потрясающие». Так сказал он в интервью Science. Но метформин, хотя во многом и скромнее рапамицина, давно изучен и считается безопасным, а рапамицин, которым Линн Кокс и Джуди Кампизи омолодили дряхлые клеточные культуры, имеет довольно серьезные побочные эффекты. «Нир сказал, нельзя при первых же испытаниях кого-то убить, — продолжал Остад. — И я подумал: стратегически мыслит!» Стратегия здесь и правда значит много, потому что проверка способности препарата отдалять старение — не главная цель проекта TAME.

Какова же эта цель? Как видно по всему, что вы уже прочитали, геронтологи продвинулись очень далеко в понимании того, что творится с нашими телами, когда мы стареем. Но им весьма непросто воплотить свои знания в какие-либо медицинские препараты, потому что в глазах большинства (и уж точно регуляторов фармацевтики и страховых компаний) старение само по себе не болезнь, а значит, нечего его и лечить. Без ясного представления о целевой аудитории большим фармацевтическим компаниям, у которых, по сути, только и есть влияние, нет смысла разрабатывать лекарства. Барзилай и его товарищи посчитали, что из этой тупиковой ситуации можно выйти, если регулятор официально признает старение заболеванием, на которое можно повлиять и тем самым отсрочить наступление старческих бед — и сопутствующих им огромных трат бюджетных денег. В одной статье, опубликованной в 2013 в журнале Health Affairs, утверждалось, что одни только США могли бы сэкономить 7,1 триллиона долларов в течение 50 лет (и заодно прикупить гражданам лишних 2,2 года жизни), начав заниматься самим процессом старения.

«В этом подходе самое лучшее — что [не нужно] без конца тщетно пытаться лечить возрастные болезни, — уверен Дэвид Джемс, генетик из Университетского колледжа

Лондона, которого мы встретили в главе 2 этой книги. — Во-первых, когда эти болезни уже оформились, их пойди вылечи, но, кроме того, они в некотором смысле образуют синдром. Моя мама — хороший пример, до чего малоэффективна вся эта борьба с [отдельными] болезнями. Ее здоровье под старость совсем сдало. Она едва не умерла от сердечно-сосудистых проблем, врачи только-только смогли подобрать ей лекарства, вернули ее с самого края. Какое-то время она была в порядке, а потом — рак груди и деменция. Доктора просто убирают один симптом, и его тут же сменяют другие. Но, если заняться глубинными причинами всего спектра патологий, можно пойти в наступление по всему фронту, как мы видим в экспериментах на животных».

В 2015 году представители проекта TAME, среди них Барзилай и Остад, отправились в Сильвер Спрингс, штат Мэриленд, недалеко от Вашингтона, чтобы убедить FDA, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, в необходимости своих клинических испытаний. Метформин, безвредный и знакомый всем присутствующим, был у них вроде тарана — подходящее средство для исследования, которое принципиально подтвердило бы саму идею, что старением стоит заниматься. Встреча с FDA была до того важна, что все делегаты (сплошь из академических кругов, никого от крупных фармацевтических компаний) заранее тщательно отрепетировали свои речи в гостинице. Их группа терзалась, как лучше описать, чего они хотят от метформина, уж больно много мошенников и продавцов бессмертия привлекает наука о старении, к тому же обычные люди, как правило, так боятся старости, что инстинктивно предпочитают вообще о ней не думать, в том числе и о связанных с ней болезнях.

Правильным, решили они, будет не упоминать старения как основной патологии, которую предполагается лечить,

а говорить о «сопутствующих заболеваниях», то есть представить старение как синдром, состоящий из ряда болезней, которые обычно начинаются в поздние годы жизни. В этом ключе делегаты решили убеждать FDA, что исследование TAME будет заниматься оценкой темпов развития у участников тех или иных возрастных болезней (болезней сердца, рака, деменции), если они вообще у тех разовьются, а также как рано или поздно люди будут умирать в период испытаний. «Даже для нас, даже для меня старение не болезнь, — заверил Барзилай журнал Science вскоре после этой встречи. — Это, знаете, часть человеческой жизни! Рождаешься, умираешь, посередине стареешь... Для меня главное — как это ни называй, надо попробовать это отсрочить».

Аудиенция прошла на удивление гладко. Слушать презентацию TAME собралось много высоких чинов, и на них она явно произвела впечатление. Ученые покинули здание полтора часа спустя с благословением испытаний и их целей, но вопрос об официальном признании старения «показанием к лечению», болезнью (за которую платили бы службы здравоохранения и страховые компании) был отложен до получения результатов программы. Когда это последнее препятствие будет наконец преодолено, большие фармацевтические компании смогут вступить в дело, и тогда перспективы для них будут весьма радужные. Как сказал заместитель директора FDA Роберт Темпл после презентации TAME: «Если правда можно что-то поделать со старением, то целевая аудитория — это все. Если им такое удастся, это, конечно, будет революция».

Революция революцией, и все же... Одному универсальному эликсиру молодости не бывать, ведь организм каждого человека по-своему реагирует на лекарства, в зависимости от

биологических особенностей, унаследованных генов и экологических факторов. Что прекрасно подходит для одних, может хуже работать для других, а то и вовсе ничего не даст. Такой урок можно вынести из запутанных перипетий и приключений науки о старении, которые были представлены в этой книге, если смотреть трезво, шире, чем предлагают броские заголовки.

Вернемся на минуту в Институт Бака в Калифорнии и в главу 8, в кабинет Панкаджа Капаи летним днем 2016 года. Мы говорили с ним тогда об ограничении калорий, или диетическом ограничении (ДО), и о том, как удивительно — вдвое-втрое — оно продлевает жизнь лабораторным мушкам. Большая прибавка к продолжительности жизни — главный результат опытов с ДО. Ну а если приглядеться? Капаи подвел меня к стене, на которой висела пара крупных постеров, сплошь в синих и красных точках. Они представляли итоги экспериментов с ДО на дикоживущих мушках, пойманных на местном рынке. Собралось 200 разных генетических линий, с самыми разнообразными генами. Каждая точка — одна мушка. «Красным» разрешалось есть сколько угодно, а «синие» сидели на скромной диете. Ни «красные», ни «синие» не образовывали на графике скоплений, а были разбросаны по всему полю, выше и ниже черты среднего срока жизни.

«Если вы одна из этих, — указал Капаи на синие точки там и тут, — жизнь прекрасна! ДО вам ее удвоило, а то и утроило. Но если вы мушка из этих, — он ткнул в облачко ниже линии, — то жизнь стала короче. Синие здесь опустились. Вот, все эти опустились! И так будет везде, [с любым медицинским вмешательством], так? На людях такой эксперимент не проведешь, но у нас есть мушки, и мы видим, что разброс генетических вариантов колоссальный». Он шагнул к другому плакату. На этом отображался эффект ДО на уро-

вень энергии каждой мушки. Его измеряли, перетряхивая пробирки с мушками и замеряя, насколько выше и дольше среднего они прыгали. Здесь тоже не было единой картины. Даже среди мушек-долгожителей отмечались различия, что показывает, до какой степени индивидуальная конституция животного влияет на результаты любого метода. В их экспериментах долгая жизнь подопытных не всегда шла рука об руку с юношеской резвостью. Здесь дьявол действительно в деталях! А вывод из этого такой: антиэйдж-терапия, как и все сложные процедуры современного здравоохранения, может развить свой потенциал только при «персонализированной медицине» — только если лекарства и методы подбираются специально для каждого.

Так когда же мы, обычные жители планеты, сможем воспользоваться открытиями геронтологов? Этот вопрос я задала коллеге Капаи по Институту Бака, Гордону Литгоу, придумавшему году в 2006-м термин «геронаука». Он следил за ходом истории с передовой, из лабораторий по обе стороны Атлантики. «Я всегда привожу пример инфекционных болезней, — отвечал Литгоу. — Мы где-то на той же стадии, на какой был Флеминг, когда открыл пенициллин. Он открыл, стал ездить на конференции, говорить об этом, народ подтянулся, подумал, что это интересно. А потом между открытием пенициллина и началом выпуска лекарства был промежуток лет в 10». Прорыв стал возможен тогда, когда сделалось ясно, что у заразных болезней общая причина — микробы и что по ним можно ударить общей стратегией. Это был момент слома парадигмы в биомедицине, по словам Литгоу, «и тогда изменилось все».

Вот в таком же месте нашей истории находимся и мы. Наступил очередной «момент Флеминга», когда открылось, что у возрастзависимых болезней есть общие причины и что старение само по себе — не непреложный приговор челове-

чества. Теперь, говорит Литгоу, пора разбудить политиков, чиновников, раскатать службы здравоохранения и страховые компании, чтобы они заметили эти открытия. «Люди не обречены на болезнь Альцгеймера. Люди не обречены болеть раком и умирать от инфаркта, — подчеркивает он. — Если вложиться в эту область науки, у нас есть шанс на другое будущее, чем то, что нам светит сейчас, когда придется строить больницы и дома престарелых, лечить симптомы, мириться с ужасными болезнями...» Это практически то же самое, что строить лечебницы для туберкулезных больных, изобретать железные легкие, говорит Литгоу. Те меры остались в прошлом, потому что в век вакцин и противомикробных препаратов мы больше не нуждаемся в них. «И здесь тоже мы можем пойти другим путем, без железных легких и лечебниц для престарелых, — мы можем предотвращать эту болезнь».

О том же говорит Нир Барзилай, который также проводит параллели с инфекционными заболеваниями. «Сегодня возможность прожить дольше и здоровее — это не научная фантастика, а наука, — пишет он в блоге TEDMED*. — Клинические испытания метформина заложат фундамент важнейшего направления современной медицины после открытия антибиотиков — появится новая категории лекарств, которые прибавят нам годы здоровой жизни».

В заключение он пишет: «Целенаправленные, координируемые усилия общественного, частного сектора и филантропии позволят нам вывести науку о старении из лабораторий к людям».

* Ежегодная научно-просветительская конференция, посвященная здоровью и медицине. — *Прим. ред.*

БЛАГОДАРНОСТИ

Когда я пишу на научные темы, то всегда помню, что исследованиями, суть которых я берусь изложить, занимаются не только те, у кого я взяла интервью, но и множество других ученых. Имя им — легион; здесь я хочу отдать должное этим людям в целом и извиниться перед теми, чей личный вклад остался в книге без признания, и теми, чьей важной работы я даже не коснулась на этой обзорной прогулке по такому огромному полю. В любом случае ваши публикации значительно обогатили мой рассказ, за что я глубоко благодарна.

Я также желаю от души поблагодарить всех тех, с кем я беседовала в ходе написания книги. Их рассказы и знания дали мне взглянуть на наше путешествие длиною в жизнь совсем по-новому и заставили о многом задуматься. Особо хочу выделить Ричарда Фарагера за его постоянную готовность отвечать на мои вопросы, за слова поддержки, энтузиазм и дерзкий скепсис (мне так полезно было иногда посмеяться); мою дорогую подругу Сюзанну Черни, лучшего из редакторов, за то, что внимательно читала рукопись и делала резонные замечания (хотя пару прекрасных шотландских словечек я все же в тексте оставила!); моих издателя

и редактора в Bloomsbury Джима Мартина и Анну Макдиармид, а также моего агента Дональда Винчестера из Watson Little Ltd, за теплые слова и поддержку, и Лиз Дрюитт, выпускающего редактора в Bloomsbury, за скрупулезное внимание к деталям и ценные советы.

Многие ученые особенно охотно уделяли мне время, делились опытом и новостями-восторгами с передовой геронтологии. Вот их имена в алфавитном порядке: Питер Адамс, Джули Андерсон, Нир Барзилай, Марк Блэкстер, Дейл Бредесен, Марк Бэгли, Дэвид Джемс, Томас фон Зглиници, Джуди Кампизи, Панкадж Капай, Мар Кармена, Брайан Кеннеди, Линн Кокс, Ирина Конбой, Майк Конбой, Том Кирквуд, Гордон Литгоу, Джанет Лорд, Янко Николич-Зугич, Стив Остад, Линда Партридж, Эмма Пит, Вольф Рейк, Рам Рао, Мартин Россор, Калев Финч, Питер Хант, Джон Харди, Генри Яспер.

Отдельного упоминания заслуживает Крис Ребийо, директор пресс-службы Института Бака, за суперэффективное планирование моего визита в Калифорнию и теплый прием.

Наконец, особую благодарность я хочу высказать Марку Джонсу и его матери Пэт Джонс, как и Джону Дженнингсу. Их рассказы о жизни в тени серьезной болезни — пронзительное напоминание, что поиск причин и природы старения дело и важное, и срочное и может дать нам средства лечить или предотвращать самые мрачные проявления этого процесса. Особой благодарности заслуживает и Дин Померло, многолетний адепт и фанат науки, за то, что поделился со мной своим опытом жизни на крайне скудной диете.

ИСТОЧНИКИ И ЛИТЕРАТУРА

Сведения и идеи для этой книги я почерпнула из множества книг, журналов и мультимедийных презентаций ученых и про ученых. Здесь я привожу только основные источники для каждой главы. Вот те, что были полезны во время всей работы над книгой, а не только для отдельных глав:

Appleyard Bryan. How to Live Forever or Die Trying. London: Simon & Schuster, 2007.

Austad Stephen N. Why We Age: What Science Is Discovering about the Body's Journey through Life. N.Y.: John Wiley & Sons Ltd, 1997.

Guarente Lenny. Ageless Quest. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003.

Hall Stephen S. Merchants of Immortality. N.Y.: Houghton Mifflin Company, 2003.

Kirkwood Tom. Time of our Lives. London: Weidenfeld & Nicholson, 1999.

Magnusson Sally. Where the Memories Go. London: Hodder & Stoughton Ltd, 2014.

Olshansky S. Jay, Carnes Bruce A. The Quest for Immortality: Science at the Frontiers of Aging. N.Y.: W. W. Norton & Co., 2001.

Walker Richard F. Why We Age: Insight into the Cause of Growing Old. Dove Medical Press, 2013.

Предисловие

Статья Эзекиля Эмануэля *Why I hope to die at 75* опубликована в журнале *The Atlantic*, 10.2014. URL: <https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2014/10/why-i-hope-to-die-at-75/379329/>

Слова врача, работающего в Национальной службе здравоохранения Великобритании (NHS), взяты из раздела комментариев журнала *New Scientist*, 16.12.2017.

Глава 1

Вступительный абзац этой главы взят из книги *Walker R.F. Why We Age: Insight into the Cause of Growing Old*. Dove Medical Press, 2013.

Признаки старения взяты из статьи *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The Hallmarks of Aging* // *Cell*. 153. 2013. P.1194–1217. URL: www.cell.com/fulltext/S0092-8674%2813%2900645-4

Информацию об истории теорий старения я взяла из многих источников, среди них:

Evolution of Aging — Antagonistic Pleiotropy Theory Of Aging (“Pay Later” Theory) // *The Online Medicine Encyclopedia*. URL: <https://medicine.jrank.org/pages/609/Evolution-Aging-Antagonistic-pleiotropy-theory-aging-pay-later-theory.html>

Weismann’s Programmed Death Theory // *Programmed Aging*. URL: www.programmed-aging.org/theories/weismann_programmed_death.html

Aristotle On Old Age, запись профессора Камилло ди Чикко в блоге *Science 2.0* от 26.04.2008. URL: www.science20.com/scientist/blog/aristotle_old_age-27964

Skulachev Vladimir, Bogachev Alexander V., Kasparinsky Felix O. Principles of Bioenergetics. Springer, 2013.

Глава 2

Ключевым источником сведений о свободных радикалах была статья: *Hamzelou Jessica. Pill of super-protective «heavy» fat may be key to eternal youth* // *New Scientist*. 16.05.2015. URL: <https://www.newscientist.com/article/mg22630214-900-pill-of-super-protective-heavy-fat-may-be-key-to-eternal-youth/>

В конце главы процитирован обзор *Gems David, Doonan Ryan. Antioxidant defense and aging in C. elegans*. *Cell Cycle* 8(11): 1681–1687 (2009). URL: www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cc.8.11.8595?needAccess=true

Обзорная статья: *Cabreiro F., Ackerman D., Doonan R., Araiz C., Back P., Papp D., Braeckman B.P., Gems D. Increased life span from overexpression of superoxide dismutase in *Caenorhabditis elegans* is not caused by decreased oxidative damage* // *Free Radical Biology & Medicine*. № 51. 2011. P. 1575–1582. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584911004734?via%3Dihub>

Глава 3

Ключевым источником для этой главы, откуда также взяты истории о Леонарде Хейфлике, послужила книга: *Hall Stephen S. Merchants of Immortality*. N.Y.: Houghton Mifflin Company, 2003.

Письмо редактора Пейтона Пауса с отказом Хейфлику можно прочитать здесь: www.michaelwest.org/aging-under-glass.htm

Другим важным источником стал архив Фонда Нобеля, присудившего премию по физиологии и медицине Барбаре Макклинток в 1983 году. URL: <https://>

www.nobelprize.org/prizes/medicine/1983/summary/ Премию в этой же номинации в 2009 году получила Элизабет Блэкберн. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2009/summary/>

Другие цитаты Блэкберн взяты из статьи *Marsa Linda*. Scientist of the Year Notable: Elizabeth Blackburn. Discover. 6.12. 2007. URL: www.discovermagazine.com/2007/dec/blackburn; а также из лекции Блэкберн на канале iBiology на YouTube. URL: www.youtube.com/watch?v=OzfpfD_ILFO

Guarente Lenny. Ageless Quest. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003.

Майкл Уэст рассказывает свою историю в журнале The Translational Scientist, 11.2016. URL: www.thetranslationalscientist.com/issues/0816/lessons-learned-with-michael-west

Глава 4

Ключевым источником послужила лекция Ричарда Фарагера в Лондонском королевском обществе 7 июня 2016 года. Его выступление состоялось в рамках ежегодной конференции «Успешное долголетие», организованной European Dana Alliance for the Brain и Университетом третьего возраста (University of the Third Age). Видеозапись доступна на YouTube: www.youtube.com/watch?v=_prg77TVOQQ

Сведения о работе Максимины Юн с саламандрами взяты главным образом из ее статьи: *Davaapil Hongorzul, Brockes Jeremy P., Yun Maximina H.* Conserved and novel functions of programmed cellular senescence during vertebrate development // Development. 144(1): 106–114 (2017). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27888193

Глава 6

Ключевыми источниками по дрозофилам стали:

Архив Фонда Нобеля, наградившего Томаса Ханта Моргана премией по физиологии и медицине в 1933 году. URL: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1933/morgan-article.html

Chamary J. V. Modern Biology Began in the New York “Fly Room” // Forbes. 18.03.2016. URL: <https://www.forbes.com/sites/jvchamary/2016/03/18/the-fly-room/#3c068cfa306d>

Fruit flies in the laboratory // Your Genome. URL: www.yourgenome.org/stories/fruit-flies-in-the-laboratory

Сведения о *C. elegans* и первых ученых, начавших его изучать, я почерпнула из великолепной «биографии» червя: *Brown Andrew*. In the Beginning Was the Worm: Finding the Secrets of Life in a Tiny Hermaphrodite. Simon & Schuster, 2003.

Глава 7

Ключевые источники:

O'Neill Bill. In Methuselah's Mould // PLOS Biology. 2(1): e12 (2004). URL: doi.org/10.1371/journal.pbio.0020012

Klass Michael J. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results // *Mechanisms of Ageing and Development*. 22(3–4): 279–286 (1983).

Johnson Thomas. A personal retrospective on the genetics of aging // *Biogerontology*. 3: 7–12 (2002). URL: link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1015270322517.

Выступление Синтии Кеньон на TED Global в июле 2011 года под названием *Experiments that hint of longer lives* доступно по адресу: www.ted.com/talks/cynthia_kenyon_experiments_that_hint_of_longer_lives

Kenyon Cynthia. The first long-lived mutants: discovery of the insulin/IGF-1 pathway for ageing // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 366: 9–16 (2011). URL: rspb.royalsocietypublishing.org/content/366/1561/9

Willcox Bradley et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(37): 13987–13992 (2008). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544566

Martins Rute, Lithgow Gordon J., Link Wolfgang. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity // *Aging Cell*. 15(2): 196–207 (2016). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783344

Clancy D. J., Gems D., Harshman L. G., Oldham S., Stocker H., Hafen E., Leevers S. J., Partridge L. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein // *Science* 292: 104–106 (2001). URL: pdfs.semanticscholar.org/1fe7/57bae7bf7c56e605e336896661728c86c5f7.pdf

Информация о бостонском проекте изучения долгожителей взята из статьи: *Andersen Stacy L., Sebastiani Paola, Dworkis Daniel A., Feldman Lori, Perls Thomas T.* Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span, опубликованной в специальном выпуске об экстремальном долголетии *Journals of Gerontology A, Biological Sciences and Medical Sciences* 67A(4): 395–405 (2012).

С Дэвидом Джемсом беседовала Кэт Арни для подкаста *The Naked Scientists* в августе 2014 года. URL: www.thenakedscientists.com/articles/interviews/prof-david-gems-healthy-ageing

Линда Партридж и Дэвид Джемс делятся соображениями о «теории гиперфункционирования» в статье *Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts* // *Annual Review of Physiology*. 75: 621–644 (2013). URL: www.ucl.ac.uk/~ucbtadg/Gems_2013.pdf

Глава 8

Ключевые источники:

McDonald Roger B., Ramsey Jon J. Honoring Clive McCay and 75 years of calorie restriction research // *The Journal of Nutrition*. 140(7): 1205–1210 (2010). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2884327

Hansel William. Clive McCay: a man before his time // *Endocrinology & Metabolic Syndrome*. 5(3): 236 (2016). URL: <https://www.longdom.org/open-access/clive-mckay-a-man-before-his-time-2161-1017-1000236.pdf>

Некрологи Роя Уолфорда — особенно содержательны были появившиеся в газетах Independent: www.independent.co.uk/news/world/americas/diet-guru-who-tried-to-live-for-everbequeaths-spartan-regime-58978.html, Chicago Tribune: <http://www.chicagotribune.com/news/ct-xpm-2004-05-03-0405030078-story.html> и Los Angeles Times: articles.latimes.com/2004/may/01/local/me-walford1

Walford Roy L., Bechtel R., MacCullum T., Paglia D.E., Weber L.J. “Biospheric Medicine” as viewed from the two-year first closure of Biosphere 2 // *Aviation Space Environmental Medicine*. 67: 609–617 (1996).

Bowes Peter. Can extreme calorie counting make you live longer? // BBC News. 11.02.2013. URL: www.bbc.co.uk/news/magazine-21125016

Лекция Линды Партридж Manipulating nutrient-sensing signalling to improve health during ageing на симпозиуме Molecular Frontiers в Гётеборге, Швеция, в августе 2016 года. Видеозапись: www.youtube.com/watch?v=cJhiNNyXBC0

Глава 9

Ключевые источники:

Franceschi Claudio, Campisi Judith. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *The Journals of Gerontology: Series A*. 69 (Suppl 1): 4–9 (2014). URL: doi.org/10.1093/gerona/glu057

Jenne Craig, Kubes Paul. Virus-induced NETs — critical component of host defense or pathogenic mediator? // *PLOS Pathogens*. 11(1): e1004546 (2015). URL: journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004546

Глава 10

Массу информации и цитаты для этой главы я взяла из лекции Янко Николича-Зугича «Старение иммунной системы», которую он прочитал для SENS Research Foundation в Калифорнии 15.02.2014 г. Видеозапись: www.youtube.com/watch?v=VVbGGA7ze1c

Глава 11

Помимо интервью, которые мне дал Янко Николич-Зугич, многое в этой главе было взято из статьи: *Nikolich-Zugich J., Goodrum F., Knox K., Smithey M. J.* Known unknowns: how might the persistent herpesvirome shape immunity and aging? // *Current Opinion in Immunology*. 48: 23–30 (2017). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780492

Глава 12

Ценным источником информации для этой главы послужила обзорная статья: *Pathai Sophia, Bajillan Hendren, Landay Alan L., High Kevin P.* Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? // *Journals of Gerontology A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 69(7): 833–842 (2014). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158766

Исторические сведения взяты из отчета Всемирной организации здравоохранения AIDS: Images of the Epidemic, опубликованного в 1994 году, ISBN 9241561637.

Информация про испытания SMART взята из статьи: *The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group*. CD 4+ count — guided interruption of antiretroviral treatment // New England Journal of Medicine, 355: 2283–2296 (2006). URL: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa062360

Информация про испытания START взята из статьи: *The INSIGHT START Study Group*. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection // New England Journal of Medicine. 373: 795–807 (2015). URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506816>

Глава 13

Ключевые источники по эпигенетическим часам включают статью Стива Хорвата, с которой все началось: *Horvath Steve*. DNA methylation age of human tissues and cell types // Genome Biology 14(10): R 115 (2013), URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015143; а также очерк *Gibbs W. Wayt*. Biomarkers and ageing: The clockwatcher // Nature. 08.04.2014, URL: www.nature.com/news/biomarkers-and-ageing-the-clock-watcher-1.15014

Общие сведения о мышиных эпигенетических часах Вольфа Рейка и Оливера Стегла взяты из статьи: *Reik Wolf, Stegle Oliver*. How epigenetics may help us slow down the ageing clock // The Conversation. 10.05. 2017 URL: www.theconversation.com/how-epigenetics-may-help-us-slow-down-the-ageing-clock-76878

Глава 14

В архиве Фонда Нобеля нашлась масса полезных сведений о Синъе Яманаке, получившем в 2012 году премию по физиологии или медицине. URL: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/yamanaka-bio.html

Другим ценным источником для этой главы послужила новостная статья: *Scudellari Megan*. How iPS cells changed the world // Nature. 15.06.2016. URL: www.nature.com/news/how-ips-cells-changed-the-world-1.20079

Также я использовала две статьи научной группы Яманак:

Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // Cell 126(4): 663–676 (2006).

Takahashi Kazutoshi, Tanabe Koji, Ohnuki Mari, Narita Megumi, Ichisaka Tomoko, Tomoda Kiichiro, Yamanaka Shinya. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // Cell 131: 861–872 (2007). URL: [www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(07\)01471-7.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(07)01471-7.pdf)

За сведениями о Хуане Карлосе Исписуа Бельмонте и его работе я обращалась к следующим источникам: *McFarling Usha Lee*. The creator of the pig-human chimera keeps proving other scientists wrong // STAT. 08.08.2017. URL: www.statnews.com/2017/08/07/pig-human-chimera-izpisua-belmonte; к первой статье группы Исписуа Бельмонте: *Ocampo Alejandro et al*. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. Cell 167: 1719–1733 (2016).

URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679279. Пресс-релиз по их исследованию можно прочитать здесь: www.salk.edu/news-release/turning-back-time-salk-scientists-reversesigns-aging

Информацию о Хендрикье ван Андел-Схиппер я черпала главным образом из двух источников: *Coghlan Andy*. Blood of world's oldest woman hints at limits of life // New Scientist. 23.04.2014. URL: www.newscientist.com/article/dn25458-blood-of-worlds-oldest-woman-hints-at-limits-of-life; *Akst Jef*. In Old Blood // The Scientist. 01.08.2014. URL: www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40567/title/In-Old-Blood

Глава 15

Историю парабиоза я взяла в первую очередь из статьи *Conboy Michael J., Conboy Irina M., Rando Thomas A.* Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity // Aging Cell 12(3): 525–530 (2013). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072458

Другим очень ценным источником послужила статья *Scudellari Megan*. Ageing research: Blood to blood // Nature News. 21.01.2015. URL: www.nature.com/news/ageing-research-blood-to-blood-1.16762

Я также воспользовалась отличной лекцией Тони Уисс-Корэя на TEDGlobal под названием How young blood might help reverse aging. Yes, really, прочитанной в июне 2015 года. URL: www.ted.com/talks/tony_wyss_coray_how_young_blood_might_help_reverse_aging_yes_really

Пригодилась и статья-отчет: *Abbott Alison*. Infusions of young blood tested in patients with dementia» // Nature News. 03.11.2017. URL: www.nature.com/news/infusions-of-young-blood-tested-in-patients-with-dementia-1.22930

Полезные сведения нашлись в пресс-релизе Калифорнийского университета в Беркли: Young blood does not reverse aging in old mice // Science Daily. 22.11.2016. URL: www.sciencedaily.com/releases/2016/11/161122123102.htm

Информация для сноски о парабиозе взята из публикации: *Kamra Paniz, Sereti Konstantina-Ioanna, Zhao Peng, Ali Shah R., Weissman Irving L., Ardehali Reza*. Parabiosis in mice: a detailed protocol // Journal of Visualized Experiments. 80: 50556 (2013). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3938334

Глава 16

Здесь богатым источником сведений стала статья: *Hardy John*. A hundred years of Alzheimer's disease research // Neuron. 52(1): 3–13 (2006). URL: [www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(06\)00723-9](http://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(06)00723-9)

Также полезна была статья: *Maurer Konrad, Volk Stephan, Gerbaldo Hecror*. Augusta D and Alzheimer's disease // The Lancet. 349: 1546–1549 (1997). URL: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)10203-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)10203-8/fulltext)

Многое об истории болезни Альцгеймера рассказано в книге *Concepts of Alzheimer Disease: Biological, Clinical, and Cultural Perspectives* / eds. Peter J. Whitehouse, Konrad Maurer, Jesse F. Ballenger. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2003.

Другие важные источники:

Некролог Мартина Рота, написанный Клодом М. Уишиком и опубликованный в *Independent*, 18.10.2006. URL: www.independent.co.uk/news/obituaries/professor-sir-martin-roth-420652.html

Некролог Father of AD Neuropathology Sir Bernard Tomlinson dies at 96 // *Alzforum*. 16.06.2017. URL: www.alzforum.org/news/community-news/father-ad-neuropathology-sir-bernard-tomlinson-dies-96

Информация об Арвиде Карлссоне и его конфликте с нейробиологическим сообществом взята из Нобелевской речи Карлссона, прочитанной в декабре 2000 года. Ее можно найти в архиве Фонда Нобеля. URL: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/carlsson-lecture.html

Глава 17

Помимо большого интервью, которое я взяла у Джона Дженнинга, для этой главы я использовала видеоинтервью с Кэрол Дженнингс со страницы информационно-образовательной программы о деменции Университетского колледжа Лондона *The Many Faces of Dementia* на сайте FutureLearn. URL: www.futurelearn.com/courses/faces-of-dementia/0/steps/12922

Как и для предыдущей главы, мне очень пригодилась статья *Hardy John*. *A hundred years of Alzheimer's disease research* // *Neuron*. 52(1): 3–13 (2006). URL: [www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(06\)00723-9](http://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(06)00723-9)

История сестры Мэри и ее загадочного мозга, полного амилоидных бляшек, взята из статьи *Snowdon David A*. *Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study* // *The Gerontologist*. 37(2): 150–156 (1997). URL: academic.oup.com/gerontologist/article/37/2/150/616995

Глава 18

Об Аллене Роузесе отлично рассказано в некрологе: *Roberts Sam*. *Allen Roses, Who Upset Common Wisdom on Cause of Alzheimer's, Dies at 73* // *The New York Times*. 05.10.2016. URL: www.nytimes.com/2016/10/06/science/allenroses-who-upset-common-wisdom-on-cause-of-alzheimers-dies-at-73.html. Также я взяла сведения из другого некролога: *Snyder Alison*. *Allen Roses [Obituary]* // *The Lancet*. 388: 2232 (2016). URL: [www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)32081-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)32081-5.pdf)

Ключевым источником для этой главы была новостная статья: *Spinney Laura*. *Alzheimer's disease: the forgetting gene* // *Nature*. 510 (7503): 26–28 (2014). URL: www.nature.com/news/alzheimer-s-disease-the-forgetting-gene-1.15342

Еще очень пригодилась научная статья: *Kanekiyo Takahisa, Xu Huaxi, Bu Guojun*. *ApoE and Ab in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners?* // *Neuron*. 81(4): 740–754 (2014). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983361

О половых различиях в контексте ApoE я взяла материалы из статьи: *Altmann Andre, Tian Lu, Henderson Victor W., Greicius Michael D*. *Sex modifies the ApoE-related risk of developing Alzheimer's disease* // *Annals of Neurology* 75(4): 563–573 (2014). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117990/

Также был полезен пресс-релиз Медицинского центра Стэнфордского университета: Gene variant puts women at higher risk of Alzheimer's than it does men, study finds // ScienceDaily. 14.04.2014. URL: www.sciencedaily.com/releases/2014/04/140414191451.htm

Интересный портрет Аллена Роузеса я нашла в отчете о ежегодной встрече Нейробиологического общества: *Finn Robert*. Neuroscience Meeting To Feature Feisty Debate On Alzheimer's Etiology // The Scientist. 16.10.1995. URL: www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/17606/title/Neuroscience-Meeting-To-Feature-Feisty-Debate-On-Alzheimer-s-Etiology

Пресс-релиз Университета Южной Калифорнии рассказывает о взаимосвязи ApoEε4 и TOMM40: Is the Alzheimer's gene the ring leader or the sidekick? // EurekAlert! 14.09.2017. URL: www.eurekalert.org/pub_releases/2017-09/uoscit091417.php

Источником информации об исследовании близнецов послужила статья: Gatz Margaret, Reynolds Chandra A., Fratiglioni Laura, Johansson Boo, Mortimer James A., Berg Stig, Fiske Amy, Pedersen Nancy L. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease // Archives of General Psychiatry 63: 168–174 (2006). URL: jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209307

Глава 19

Помимо моего интервью с Каледом Финчем я использовала информацию из биографической статьи: *Chen Ingfei*. Listening to the Song of Senescence // Science. 05.02.2003 года. URL: www.sciencemag.org/careers/2003/02/listening-song-senescence

Информация про исследования племени цимане взята из статей:

Kaplan Hillard et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study // The Lancet. 389: 1730–1739 (2017). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320601

Kaplan Hillard, Gurven Michael, Finch Caleb E., Beheim Bret, Allayee Hooman, Blackwell Aaron D., Stieglitz Jonathan, Trumble Benjamin C. Apolipoprotein E4 is associated with improved cognitive function in Amazonian forager-horticulturalists with a high parasite burden // FASEB Journal. 31(4): 1508–1515 (2017). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349792

Kennedy Pagan. An Ancient Cure for Alzheimer's? // The New York Times. 14.07.2017. URL: www.nytimes.com/2017/07/14/opinion/sunday/alzheimers-cure-south-america.html

Прочие ключевые источники для этой главы:

Reuben Aaron. The Terrifying Truth About Air Pollution and Dementia // Mother Jones. 24.06.2015. URL: www.motherjones.com/environment/2015/06/air-pollution-dementia-alzheimers-brain

Underwood Emily. The Polluted Brain // Science. 26.01.2017. URL: www.sciencemag.org/news/2017/01/brain-pollution-evidence-builds-dirty-air-causes-alzheimer-s-dementia

Finch Caleb, Chen Jiu Chiuan. This is the link between air pollution and dementia // The Conversation. 06.03.2017. URL: www.weforum.org/agenda/2017/03/this-is-the-link-between-air-pollution-and-dementia

Cataldo Janine K., Prochaska Judith J., Glantz Stanton A. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: An analysis controlling for tobacco industry affiliation // *Journal of Alzheimer's Disease*. 19(2): 465–480 (2010). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2906761

Информация о мексиканском исследовании собак взята из статьи: *Calderón-Garcidueñas Lilian et al.* DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration // *Toxicologic Pathology*. 31: 524–538 (2003). URL: journals.sagepub.com/doi/abs/10.1080/01926230390226645

Слова Дейла Бредесена взяты из интервью, которое он дал Крису Крессеру для *Revolution Health Radio* 14.07.2016, под названием RHR: Prevention and Treatment of Alzheimer's from a Functional Perspective — With Dr. Dale Bredesen. URL: chriskresser.com/prevention-and-treatment-of-alzheimers-from-a-functional-perspective-with-dr-dale-bredesen

Глава 20

Ценным источником по наследственной форме болезни Альцгеймера у колумбийской семьи послужила статья: *Belluck Pam.* New Drug Trial Seeks to Stop Alzheimer's Before It Starts // *The New York Times*. 15.05.2012. URL: www.nytimes.com/2012/05/16/health/research/prevention-is-goal-of-alzheimers-drug-trial.html

О подходе Дейла Бредесена к лечению болезни Альцгеймера рассказал мне он сам, также я опиралась на следующие источники: его доклад перед Институтом здравоохранения Кремниевой долины *Reversing Alzheimer's Disease*, прочитанный 17.11.2016. URL: www.youtube.com/watch?v=6D5aA_-3Ip8&t=156s; и его же статья *Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program* // *Aging (Albany NY)*. 6(9): 707–717 (2014). URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221920

Глава 21

Сведения об испытаниях ресвератрола взяты из статьи: *Faragher Richard, Ostler Lizzy, Harries Lorna.* Compound found in berries and red wine can rejuvenate cells, suggests new study // *The Conversation*. 14.11.2017. URL: theconversation.com/compound-found-in-berries-and-red-wine-can-rejuvenate-cells-suggests-new-study-86945. Цитаты об этом исследовании взяты из пресс-релиза Экстерского университета *Old human cells rejuvenated in breakthrough discovery on ageing*. URL: www.exeter.ac.uk/news/featurednews/title_620529_en.html

Статистика Королевского фармацевтического общества Великобритании взята из статьи: *Torjesen Ingrid.* Drug development: the journey of a medicine from lab to shelf // *The Pharmaceutical Journal*. 12.05.2015. URL: www.pharmaceutical-journal.com/publications/tomorrows-pharmacist/drug-development-the-journey-of-a-medicine-from-lab-to-shelf/20068196.article Аналогичные сведения о США взяты из отчета *FDAReview.org*, проекта Независимого института, под названием *The Drug Development and Approval Process*. URL: www.fdareview.org/03_drug_development.php

Ключевые источники по перепрофилированию лекарств: *Ashburn Ted T., Thor Karl B.* Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs // *Nature Reviews*. 3: 673–683 (2004). URL: www.nature.com/articles/nrd1468; *Azvolinsky Anna.* Repurposing Existing Drugs for New Indications // *The Scientist*. 01.01.2017. URL: www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/47744/title/Repurposing-Existing-Drugs-for-New-Indications

Помимо моего собственного интервью многое о прежних занятиях, образе мысли и научных интересах Нира Барзилая, а также общую информацию о проекте TAME я взяла из очерка: *Hall Stephen S.* The man who wants to beat back aging // *Science*. 16.09.2015. URL: www.sciencemag.org/news/2015/09/feature-man-who-wants-beat-back-aging

Про испытания метформина в Великобритании я писала по материалам основной статьи проекта: *Bannister C.A. et al.* Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 16: 1165–1173 (2014). URL: www.gwern.net/docs/longevity/2014-bannister.pdf

Много источников были полезны по теме исследования TAME, но особенно: *Barzilai Nir, Cradall Jill P., Kritchevsky Stephen B., Espeland Mark A.* Metformin as a tool to target aging // *Cell Metabolism* 23: 1060–1065 (2016), URL: [www.cell.com/cellmetabolism/pdf/S1550-4131\(16\)30229-7.pdf](http://www.cell.com/cellmetabolism/pdf/S1550-4131(16)30229-7.pdf); интервью с Барзилаем, опубликованное в марте 2015 года в бюллетене Healthspan Campaign, URL: www.healthspancampaign.org/2015/04/28/dr-nir-barzilai-on-the-tame-study; и его статья в блоге TEDMED под названием Metformin and the TAME Trial: Magic Pill or Monumental Tool, опубликованная 29.08.2017. URL: blog.tedmed.com/metformin-tame-trial-magic-pill-monumental-tool

Научно-популярное издание

Сью Армстронг

ЗАЧЕМ МЫ СТАРЕЕМ

Наука о долголети:
как продлить молодость

Редактор Д. Рыбина

Научный редактор А. Константинова

Художественный редактор Н. Данильченко

Технический редактор Л. Синицына

Корректоры Е. Туманова, Т. Дмитриева

Верстка Т. Коровенковой

В оформлении обложки использована иллюстрация
Shutterstock.com ©korkeng

ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус» —
обладатель товарного знака «КоЛибри»
115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, эт. 2, пом. III, ком. № 1
Тел. (495) 933-76-01, факс (495) 933-76-19
E-mail: sales@atticus-group.ru

Филиал ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус» в г. Санкт-Петербурге
191123, Санкт-Петербург, Воскресенская набережная, д. 12, лит. А
Тел. (812) 327-04-55
E-mail: trade@azbooka.spb.ru

ЧП «Издательство «Махаон-Украина»
Тел./факс (044) 490-99-01
e-mail: sale@machaon.kiev.ua

www.azbooka.ru; www.atticus-group.ru

Знак информационной продукции
(Федеральный закон № 436-ФЗ от 29.12.2010 г.)



Подписано в печать 24.09.2020. Формат 60×90 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура «Charter».

Печать офсетная. Усл. печ. л. 17,0.

Тираж 3000 экз. В-SCI-23871-01-R. Заказ № .

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами
в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область,
Промышленная зона Боровлево-1, комплекс № 3А
www.pareto-print.ru