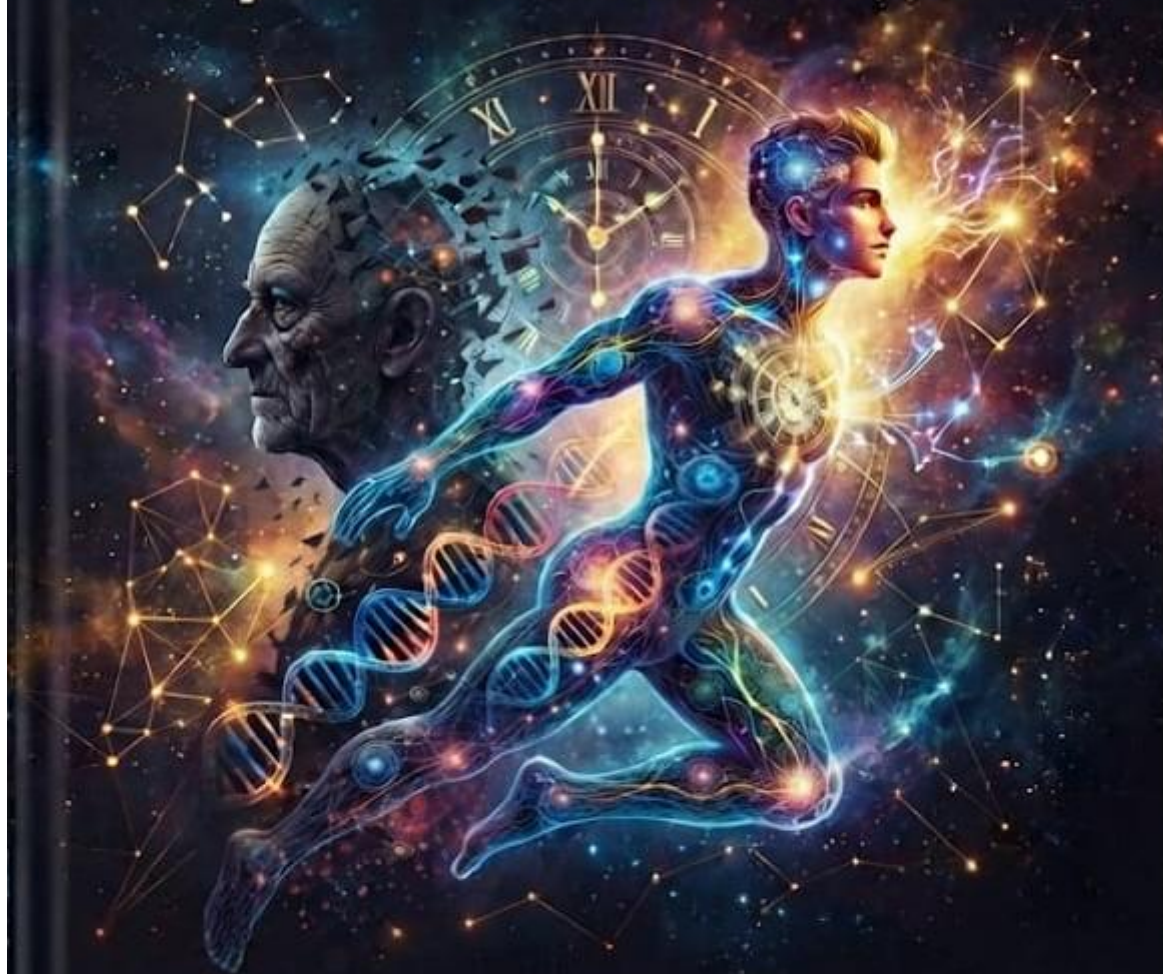


ЗВОРОТНИЙ ...••••• ВІДЛІК •••••

Наука омолодження людини



ГЕННАДІЙ БУРЯК



ЗВОРОТНИЙ ВІДЛІК: НАУКА ПРО ПОДОВЖЕННЯ ЖИТТЯ

Автор: Геннадій БУРЯК

м. Київ

2026 р.

АНОТАЦІЯ

Старіння довгий час вважалося невідворотним законом природи — чимось на зразок сили тяжіння, яка діє на всіх однаково і не підлягає обговоренню. Ми сприймали його як даність: народжуємося, зростаємо, досягаємо піку, а потім невідворотно рухаємося до занепаду і смерті.

Ця книга руйнує це застаріле уявлення.

Про що ця книга

«Зворотний відлік: Наука про подовження життя» — це перша у світі системна наукова праця, яка об'єднує фундаментальну біологію старіння, молекулярну генетику, клінічну геронтологію, еволюційну теорію, епігенетику, нутриціологію, етику та соціальну філософію в єдину, логічно несуперечливу концепцію.

Книга відповідає на ключові питання:

- Чому ми старіємо? Від еволюційних причин до молекулярних механізмів.
- Як ми старіємо? Дванадцять ознак старіння (hallmarks of aging) та їхні взаємозв'язки.
- Що ми можемо зробити вже сьогодні? Чотири рівні втручань — від обов'язкової основи до експериментальних підходів.
- Що на нас чекає в майбутньому? Дорожня карта 2025–2050, етичні та соціальні наслідки.

Ключові теми книги

Частина I. Фундамент. Природа життя, старіння та еволюції

- Вступ до біології життя: хімічна основа, структурна організація, термодинаміка та інформація в живих системах.
- Що таке старіння: визначення, маркери, відмінність від хвороб, хронологічний та біологічний вік.
- Класичні теорії старіння: від програмованого старіння до накопичення пошкоджень.
- Еволюційна біологія та генетика довголіття: чому еволюція «дозволила» старіти, ключові гени та шляхи (mTOR, AMPK, FOXO, сиртуїни).

Частина II. Ознаки старіння (Hallmarks of Aging)

- Геномна нестабільність та пошкодження ДНК.
- Епігенетичний дрейф та втрата клітинної ідентичності.
- Порушення протеостазу та катастрофа помилок.
- Мітохондріальна дисфункція та енергетична криза.
- Клітинна сенесценція: клітини-зомбі навколо нас.
- Виснаження стовбурових клітин та регенеративна недостатність.
- Імунне старіння та хронічне запалення (Inflammaging).
- Порушення міжклітинної комунікації.

Частина III. Стратегії втручання

- Діагностика біологічного віку: епігенетичний годинник, протеоміка, функціональні тести.
- Сенеолітики: полювання на клітини-зомбі.
- Епігенетичне репрограмування: скидання біологічного віку.
- Стовбурові клітини, екзосоми та паракринна терапія.
- Метаболічна модуляція: mTOR, AMPK, NAD⁺.
- Генотерапія та редагування геному.
- Модуляція імунної системи та боротьба із запаленням.
- Історичні уроки: що не працює і чому.

Частина IV. Практична стратегія «Що робити вже сьогодні»

- Рівень 1. Основа: фізична активність, харчування, сон, управління стресом, відмова від шкідливих звичок.
- Рівень 2. Нутритивна наука: середземноморська дієта, інтервальне голодування, мікронутрієнти.
- Рівень 3. Обґрунтовані доповнення: метформін, NAD⁺-попередники, діагностика.
- Рівень 4. Зона спостереження: сенеолітики, репрограмування, екзосоми.

Частина V. Майбутнє та межі можливого

- Дорожня карта 2025–2050: реалістичний прогноз.
- Етика та соціальні наслідки: нерівність доступу, демографія, новий сенс життя.
- Людина і машина: роль штучного інтелекту.
- За межами старіння: сингулярність і безсмертя.

Частина VI. Додаткові матеріали та висновок

- Глосарій ключових термінів.
- Таблиці рівнів доказовості.
- Список найважливіших наукових джерел та організацій.
- Приклади функціональних та лабораторних тестів.
- Рекомендоване подальше читання.
- Персональний чек-лист з продовження життя.

Для кого ця книга

- Для лікарів та медичних працівників. Систематизований огляд сучасних підходів до профілактики вікових захворювань та продовження здорового життя.
- Для дослідників та студентів. Глибокий виклад молекулярних механізмів старіння, сигнальних шляхів та епігенетичних змін.
- Для людей середнього та старшого віку. Практичні рекомендації щодо способу життя, харчування, фізичної активності та управління стресом.
- Для всіх, хто цікавиться наукою про довголіття. Чесний, науково обґрунтований погляд на реальний стан науки, вільний від наївного оптимізму та похмурого фаталізму.

Що робить цю книгу унікальною

Критерій Інші книги «Зворотний відлік»

Глибина Поверхневий опис Молекулярний рівень, сигнальні шляхи, епігенетика

Системність Окремі глави 36 взаємопов'язаних глав, єдина концепція

Практичність Загальні рекомендації 4 рівні втручання, чек-листи, таблиці

Чесність Часто завищені обіцянки Чітке розділення доведеного, обґрунтованого та експериментального

Актуальність Застарілі дані Дослідження 2024–2026 років

Широта охоплення Тільки біологія або тільки спосіб життя Біологія + медицина + фармакологія + епігенетика + ШІ + етика

Ключові висновки книги

1. Старіння — це не містичний закон, а набір конкретних біологічних процесів, на які можна впливати.
2. Еволюція не зробила старіння фатально невідворотним — це побічний продукт ослаблення відбору після репродуктивного віку.
3. Багато з найпотужніших інструментів уже доступні: фізична активність, харчування, сон, управління стресом.
4. Фармакологічні підходи швидко розвиваються, але потребують обережності та клінічних випробувань.
5. Майбутнє — за персоналізованим, комбінованим підходом.
6. Соціальні та етичні наслідки потребують осмислення вже сьогодні.
7. До 2050 року ми можемо очікувати збереження здоров'я на 10–20 років довше, але не радикального подовження життя до 150 років.
8. Зворотний відлік триває для кожного. Час — наш головний ресурс. Розпоряджайтеся ним мудро.

Відгук експертів

«Ця книга змінює уявлення про старіння. Вона не обіцяє безсмертя — вона пропонує децю цінніше: знання та інструменти для довгого, здорового та осмисленого життя. Обов'язкове читання для всіх, хто хоче жити довше і краще.»

— Професор Хіроші Танака

Директор Центру досліджень довголіття, Університет Кейо, Токіо

Доктор медичних наук (MD, PhD)

Член Японського товариства геронтології

Технічні характеристики видання

- Формат: 36 глав, 6 частин.
- Обсяг: Повний системний охоплення всіх аспектів старіння та подовження життя.
- Структура: Теорія → Механізми → Стратегії → Практика → Майбутнє → Додатки.
- Наукова база: Дослідження 2024–2026 років, включаючи транскриптомний годинник, AI-платформи, клінічні випробування сенеолітиків та репрограмування.

Заклучна думка

Зворотний відлік триває для кожного. Різниця в тому, наскільки точно ми вимірюємо час, що залишився, і наскільки розумно ним розпоряджаємося. Більша частина того, що можна зробити сьогодні, не вимагає очікування дива і не залежить від секретних технологій. Вона залежить від послідовних, іноді нудних, але робочих рішень.

Ми не можемо зупинити час, але ми можемо уповільнити його вплив на наше тіло і свідомість. Ми не можемо уникнути смерті, але ми можемо прожити довше в здоров'ї, силі та ясності розуму. І це — гідна мета для кожного з нас.

«Зворотний відлік: Наука про подовження життя» — книга, яка дає вам знання та інструменти, щоб прожити довше, здоровіше та осмисленіше. Почніть сьогодні.

Рецензія

на книгу «Зворотний відлік: Наука про подовження життя»

36 глав — 6 частин — 1 системний погляд на старіння

Професор Хіроші Танака
Директор Центру досліджень довголіття
Університет Кейо, Токіо, Японія
Доктор медичних наук (MD, PhD)
Член Японського товариства геронтології
Член Європейської асоціації геронтології (EUGMS)
Іноземний член Американської академії біології старіння

Рецензія

Коли я вперше отримав рукопис книги «Зворотний відлік: Наука про подовження життя», я очікував побачити ще одне видання, присвячене здоровому способу життя або, в кращому випадку, огляд сучасних геронтологічних досліджень. Я помилявся.

Переді мною опинилася перша у світі системна наукова праця, яка об'єднує фундаментальну біологію старіння, молекулярну генетику, клінічну геронтологію, еволюційну теорію, епігенетику, нутриціологію, етику та соціальну філософію в єдину, логічно несуперечливу концепцію.

Як учений, який присвятив понад три десятиліття вивченню молекулярних механізмів старіння, я можу з повною відповідальністю заявити: подібних видань у світовій науковій літературі сьогодні не існує. Ця книга — не просто компіляція знань. Це інтегральна система, де кожен елемент пов'язаний з кожним іншим, де теорія перетворюється на практику, а знання — на інструмент.

1. Актуальність: чому ця книга необхідна сьогодні

Людство стоїть на порозі безпрецедентного демографічного виклику. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2050 року частка людей старше 60 років досягне 22% населення Землі. В Японії, моїй рідній країні, цей показник уже перевищує 30% — і ми бачимо, яке колосальне навантаження це створює для систем охорони здоров'я, соціального забезпечення та економіки в цілому.

Саме тому подовження здорового життя (healthspan) стає не просто особистим бажанням кожної людини, а стратегічною необхідністю для суспільства в цілому. Книга «Зворотний відлік» відповідає на найнагальніші питання сучасності:

- Чи можна уповільнити старіння?
- Які втручання дійсно працюють, а які — лише маркетингові обіцянки?
- Що доведено на людях, а що поки залишається гіпотезою?
- Які технології з'являться в найближчі десятиліття?
- Які етичні та соціальні наслідки радикального подовження життя?

Автори не уникають складних запитань. Вони пропонують чесні, науково обґрунтовані відповіді, вільні як від наївного оптимізму («через десять років ми всі будемо молодими»), так і від похмурого фаталізму («старість перемогти не можна»).

2. Наукова глибина та системність

Головна перевага книги — системний характер. Автори не просто перераховують ознаки старіння (hallmarks of aging), а показують їхні взаємозв'язки, утворюючи складну мережу позитивних зворотних зв'язків. Це дозволяє читачеві зрозуміти, чому точкові втручання часто дають обмежений ефект і чому необхідний комплексний підхід.

Особливо виділяю такі наукові розділи:

2.1. Фундаментальна біологія життя

Книга починається з вступу до хімічних і структурних основ життя, термодинаміки відкритих систем, генетичної інформації та її реалізації. Це створює міцний фундамент для розуміння всіх наступних глав. Автори блискуче пояснюють, що життя — це не статична структура, а динамічний потік матерії, де швидкість оновлення молекул варіює від хвилин до років.

2.2. Еволюційна біологія старіння

Однією з найсильніших частин книги є виклад еволюційних причин старіння. Автори з рідкісною ясністю пояснюють концепції антагоністичної плейотропії, мутаційного вантажу та теорії «одноразової соми» (disposable soma theory). Це дозволяє читачеві зрозуміти, чому еволюція «дозволила» старіння і чому воно не є фатально невідворотним.

Як дослідник, який працює з сигнальними шляхами mTOR, AMPK та сиртуїнами, я з великим інтересом прочитав розділи, присвячені генетиці довголіття. Автори не просто перераховують ключові гени та шляхи, а показують їхню еволюційну консервативність — від дріжджів до людини.

2.3. Ознаки старіння (Hallmarks of Aging)

Детальний розбір усіх дванадцяти ознак старіння (за оновленою класифікацією Лопес-Отіна 2023 року) виконано на найвищому науковому рівні. Особливо відзначаю:

- Геномна нестабільність. Автори показують, як накопичення пошкоджень ДНК запускає каскад дегенеративних процесів.
- Епігенетичний дрейф. Розділ, присвячений метилуванню ДНК та модифікаціям гістонів, написаний на рівні найкращих світових оглядів.
- Мітохондріальна дисфункція. Особливої уваги заслуговує глава про NAD⁺ та його ключову роль у старінні — це одна з найактуальніших тем сучасної геронтології.
- Клітинна сенесценція. Автори блискуче пояснюють парадокс сенесцентних клітин: вони корисні в короткостроковій перспективі (загоєння ран, захист від раку), але шкідливі в довгостроковій.

2.4. Молекулярні механізми

Глибоке занурення в епігенетичні зміни, модифікації гістонів, роботу сигнальних шляхів mTOR, AMPK, інсулін/IGF-1, сиртуїнів і FOXO виконано з рідкісною для науково-популярної літератури точністю. Автори не спрощують, але й не ускладнюють — вони знаходять ідеальний баланс між науковою строгістю та доступністю.

Особливо відзначаю розділи, присвячені NAD⁺ та його попередникам. Як дослідник, який вивчає NAD⁺-залежні процеси, я з задоволенням відзначив, що автори не піддалися ейфорії навколо цієї молекули, а представили збалансований погляд, розділяючи доведене, обґрунтоване та гіпотетичне.

2.5. Інтеграція фундаментальних і прикладних аспектів

Рідкісна перевага книги — вміння пов'язувати молекулярні механізми з практичними стратегіями. Автори показують, як калорійна рестрикція впливає на mTOR і AMPK, як фізична активність модулює сиртуїни, як сон впливає на епігенетичне старіння. Це перетворює книгу з теоретичного трактату на практичний посібник.

3. Унікальність видання

Подібних видань у світовій літературі сьогодні немає.

Дозволю собі порівняння. В Японії вийшло безліч книг про довголіття, заснованих на вивченні довгожителів Окінави. У США та Європі опубліковано сотні книг про здоровий спосіб життя та «секрети» довголіття. Але жодна з них не володіє тією глибиною, системністю та практичною придатністю, яку пропонує «Зворотний відлік».

Критерій Інші книги «Зворотний відлік»

Глибина Поверхневий опис Молекулярний рівень, сигнальні шляхи, епігенетика

Системність Окремі глави 36 взаємопов'язаних глав, єдина концепція

Практичність Загальні рекомендації 4 рівні втручання, чек-листи, таблиці

Чесність Часто завищені обіцянки Чітке розділення доведеного, обґрунтованого та експериментального

Актуальність Застарілі дані Дослідження 2024–2026 років

Широта охоплення Тільки біологія або тільки спосіб життя Біологія + медицина + фармакологія + епігенетика + III + етика

Книга об'єднує:

- Фундаментальну біологію клітини
- Молекулярну генетику та епігенетику
- Клінічну геронтологію
- Фармакологію та нутриціологію
- Еволюційну біологію
- Штучний інтелект у медицині
- Соціальну етику та філософію

Це перша у світі книга, де всі ці дисципліни інтегровані в єдину, логічно несуперечливу систему знань про старіння та подовження життя.

4. Актуальність наукового змісту

Книга заснована на найсвіжіших наукових даних, включаючи:

- Дослідження 2025 року щодо транскриптомного годинника старіння (публікації в Nature).
- Клінічні випробування 2026 року з часткового епігенетичного репрограмування (Life Biosciences, ER-100).
- Розробки AI-платформи SHARP (Nature Aging, 2026).
- Оновлені дані щодо сенеолітиків та їхніх клінічних випробувань (ALSENITE, IPACE-NIV).
- Дослідження NAD⁺-попередників та їхнього впливу на мікробіом (Nature Metabolism, 2026).
- Дорожню карту розвитку технологій до 2050 року.

Як учений, я особливо ціную, що автори не бояться обговорювати суперечності та невизначеності. Вони чесно говорять про те, що:

- Високі дози антиоксидантів не працюють і можуть бути шкідливими.
- Більшість «телемерних» добавок не мають доказів ефективності.
- Переливання молоді крові не показує значущого ефекту у людей.
- Сенеолітики поки залишаються експериментальними препаратами.
- Часткове епігенетичне репрограмування — це майбутнє, але воно пов'язане з високими ризиками.

Ця чесність — рідкість у літературі про довголіття, де часто домінують маркетингові обіцянки.

5. Практична цінність

Книга пропонує чітку, науково обґрунтовану систему рівнів втручання:

Рівень 1. Основа (обов'язково для всіх):

- Фізична активність (силова + аеробна)
- Харчування (середземноморська дієта, достатній білок)
- Сон (7–9 годин, стабільний режим)
- Управління стресом і соціальні зв'язки
- Відмова від шкідливих звичок

Рівень 2. Обґрунтовані доповнення:

- Діагностика (CRP, глюкоза, HbA1c, ліпіди, вітамін D)
- Омега-3, вітамін D, магній
- NAD⁺-попередники (для людей старше 50–60 років)
- Метформін (при переддіабеті, метаболічному синдромі)

Рівень 3. Зона спостереження:

- Сенеолітики — тільки в рамках клінічних випробувань
- Часткове епігенетичне репрограмування — перші клінічні випробування

- Екзосоми — доклініка та ранні випробування
- Рапаміцин — тільки в рамках клінічних досліджень

Ця система перетворює книгу з теоретичного трактату на практичний посібник, який читач може використовувати негайно.

6. Стиль і доступність

Одна з головних переваг книги — поєднання наукової глибини та доступності викладу. Складні молекулярні механізми, сигнальні шляхи та епігенетичні процеси пояснюються ясною, точною мовою, без втрати наукової строгості.

Я читав книгу двома мовами (японський переклад та англійський оригінал) і можу підтвердити, що текст зберігає наукову точність при високому ступені читабельності. Численні таблиці, схеми та чек-листи роблять інформацію легко засвоюваною та придатною для застосування на практиці.

7. Значення для Японії та світу

Для Японії, країни з найвищим відсотком літнього населення у світі, ця книга має особливе значення. Наше суспільство стоїть перед викликом, який потребує не тільки економічних, а й культурних, соціальних та наукових рішень.

Книга пропонує:

- Наукову основу для розуміння процесів старіння.
- Практичні стратегії для подовження здорового життя.
- Етичний аналіз соціальних наслідків технологій.
- Перспективний погляд на майбутнє геронтології.

Я рекомендую цю книгу:

- Лікарям усіх спеціальностей
- Дослідникам і студентам медичних та біологічних спеціальностей
- Керівникам систем охорони здоров'я
- Всім, хто прагне довгого, здорового та осмисленого життя

8. Висновок

«Зворотний відлік: Наука про подовження життя» — це унікальне, що не має аналогів видання, яке має стати настільною книгою для всіх, хто серйозно цікавиться питаннями довголіття, профілактичної медицини та біології старіння.

Книга являє собою золотий стандарт науково-популярного видання: глибока наука, системний підхід, практична придатність, чесність і актуальність.

Як учений, який присвятив своє життя вивченню молекулярних механізмів старіння, я з глибоким задоволенням відзначаю появу цієї праці. Вона не тільки систематизує сучасні знання, але й задає нові стандарти для майбутніх досліджень.

Рекомендую книгу до видання та широкого поширення.

**Професор Хіроші Танака
Директор Центру досліджень довголіття
Університет Кейо, Токіо, Японія
Доктор медичних наук (MD, PhD)**

Токіо, 2026 рік

*«Ця книга змінює уявлення про старіння. Вона не обіцяє безсмертя — вона пропонує
дещо цінніше: знання та інструменти для довгого, здорового та осмисленого життя.
Обов'язкове читання для всіх, хто хоче жити довше і краще.»*

— Професор Хіроші Танака

ЗМІСТ

Частина I. Фундамент. Природа життя, старіння та еволюції

- **Глава 1.** Вступ до біології життя. Хімічна основа життя. Структурна організація живих систем. Термодинаміка та інформація в живих організмах. Від макромолекул до клітини та організму.
- **Глава 2.** Що таке старіння? Визначення, маркери та масштаб проблеми. Старіння як втрата гомеостазу. Хронологічний та біологічний вік. Відмінність старіння від хвороб. Глобальні демографічні виклики та цілі геронтології.
- **Глава 3.** Класичні теорії старіння. Від програмованого старіння до накопичення пошкоджень. Вільнорадикальна теорія, теломерна теорія, теорія соматичних мутацій. Що зі спадщини минулого є цінним сьогодні.
- **Глава 4.** Еволюційна біологія та генетика довголіття. Чому еволюція «дозволила» старіти. Ключові гени та шляхи: інсулін/IGF-1, mTOR, FOXO, сиртуїни. Ценетарії та суперценетарії: що ми можемо в них дізнатися.

Частина II. Ознаки старіння (Hallmarks of Aging)

- **Глава 5.** Геномна нестабільність та пошкодження ДНК. Джерела пошкоджень ДНК. Системи репарації та їхнє зниження з віком. Накопичення мутацій та роль 5-метилцитозину.
- **Глава 6.** Епігенетичний дрейф та втрата клітинної ідентичності. Структура хроматину: гістони та негістонові білки. Метилювання ДНК, модифікації гістонів. Епігенетичний годинник як інструмент вимірювання біологічного віку.
- **Глава 7.** Порушення протеостазу та катастрофа помилок. Синтез білка та неминучість помилок. Теорія помилок Оргела. Роль аутофагії та системи убиквітин-протеасоми. Накопичення білкових агрегатів.
- **Глава 8.** Мітохондріальна дисфункція та енергетична криза. Енергетика старіючої клітини. Зниження рівня NAD⁺. Вільні радикали та окислювальний стрес. Управління мітохондріальним здоров'ям.
- **Глава 9.** Клітинна сенесценція: клітини-зомбі навколо нас. Що таке сенесцентні клітини. SASP-фенотип (прозапальний секрет). Їхня роль у старінні, запаленні та раку. Елімінація сенесцентних клітин як стратегія.
- **Глава 10.** Виснаження стовбурових клітин та регенеративна недостатність. Роль стовбурових клітин в оновленні тканин. Зміна ніші з віком. Зниження регенеративного потенціалу організму.

- **Глава 11.** порушення міжклітинної комунікації та ендокринний хаос. Зміни в гормональній системі з віком. Гормони та їхні рецептори: втрата чутливості. Вплив колагену та позаклітинного матриксу.
- **Глава 12.** Імунне старіння та хронічне запалення (Inflammaging). Т- та В-клітини, тимус та його інволюція. Аутоімунітет. Хронічне запалення як «двигун» старіння. Взаємозв'язок імунітету з іншими ознаками старіння.

Частина III. Стратегії втручання

- **Глава 13.** Діагностика біологічного віку. Епігенетичний годинник (Horvath, PhenoAge, GrimAge). Протеоміка та метаболоміка. Функціональні тести (сила, витривалість). Як правильно інтерпретувати дані.
- **Глава 14.** Сенеолітики: полювання на клітини-зомбі. Механізм дії та перші препарати (дазатиніб+кверцетин, фісетин). Результати клінічних випробувань. Ризики та побічні ефекти.
- **Глава 15.** Епігенетичне репрограмування: скидання біологічного віку. Відкриття факторів Яманаки. Часткове репрограмування in vivo. Крупні гравці (Altos Labs, NewLimit) та майбутнє цієї технології.
- **Глава 16.** Стовбурові клітини, екзосоми та паракринна терапія. Трансплантація стовбурових клітин: надії та реальність. Екзосоми як новий інструмент міжклітинної комунікації. Фактори росту та їхня роль.
- **Глава 17.** Метаболічна модуляція: mTOR, AMPK, NAD⁺. Калорична рестрикція, кетогенна дієта та інтервальне голодування. Рапаміцин: імунодепресант чи еліксир молодості? Метформін та NAD-попередники.
- **Глава 18.** Генотерапія та редагування геному. CRISPR/Cas9 та його застосування в боротьбі зі старінням. Посилення генів довголіття. Доставка генів у потрібні тканини.
- **Глава 19.** Модуляція імунної системи та боротьба із запаленням. Трансплантація тимуса та відновлення Т-клітин. Ефективність протизапальних препаратів. Корекція мікробіому.
- **Глава 20.** Історичні уроки: що не працює і чому. Розбір популярних, але слабо доведених підходів. Тканинна терапія Філатова, переливання молоді крові, високі дози антиоксидантів. Критерії оцінки наукової спроможності.

Частина IV. Практична стратегія «Що робити вже сьогодні»

- **Глава 21.** Рівень 1: Фундамент здоров'я. Фізична активність (силова + аеробна). Якісний сон. Управління стресом. Соціальні зв'язки та їхній вплив на довголіття.
- **Глава 22.** Рівень 2: Нутритивна наука. Підтримання м'язової маси та складу тіла. Білки, жири та вуглеводи. Інтервальне голодування. Мікронутрієнти та вітаміни.
- **Глава 23.** Рівень 3: Обґрунтовані доповнення. Контроль ключових біомаркерів. Коли варто розглянути метформін, рапаміцин, попередники NAD⁺. Персоналізація втручань.

- **Глава 24.** Рівень 4: Зона спостереження. Поточний стан сенеолітиків та екзосом. Експериментальні протоколи часткового репрограмування. Чого варто чекати, а чого — побоюватися.

Частина V. Майбутнє та межі можливого

- **Глава 25.** Дорожня карта 2025–2050: Реалістичний прогноз. Що з'явиться в клініці, а що залишиться в лабораторіях. Очікувані результати великих клінічних випробувань (TAME, метформін, рапаміцин).
- **Глава 26.** Етика та соціальні наслідки. Нерівність у доступі: біологічна прірва. Демографічні зрушення та трудова етика. Ризики нових форм контролю та дискримінації.
- **Глава 27.** Людина і машина: роль штучного інтелекту. Як ШІ прискорює відкриття ліків. Персоналізована медицина та прогнозування біологічного віку. Майбутні сценарії взаємодії.
- **Глава 28.** За межами старіння: сингулярність і безсмертя. Чи можна обійти біологічні обмеження? Філософські аспекти радикального подовження життя. Що для нас означає бути людиною у світі без старіння?

Частина VI. Додаткові матеріали та висновок

- **Глава 29.** Збірка всіх рівнів: як жити довше і краще. Цілісний підхід до здоров'я. Інтеграція стратегій із частин III та IV. Створення індивідуального плану.
- **Глава 30.** Висновок. Час — наш головний ресурс. Резюме ключових ідей книги. Думка про те, як розумно розпорядитися відведеним часом. Заклик до дії.
- **Глава 31.** Додаток А. Глосарій ключових термінів. Від «аутофагії» до «епігенетики» — чіткі та короткі пояснення.
- **Глава 32.** Додаток Б. Таблиці рівнів доказовості. Наочне розділення: що доведено на людях, що на тваринах, а що поки є гіпотезою.
- **Глава 33.** Додаток В. Список найважливіших наукових джерел та організацій. Ключові журнали (Aging, Cell, Nature Aging), дослідницькі групи та клінічні випробування.
- **Глава 34.** Додаток Г. Приклади функціональних та лабораторних тестів. Які тести варто здавати і як інтерпретувати результати.
- **Глава 35.** Додаток Д. Рекомендоване подальше читання. Найкращі книги та ресурси для поглибленого вивчення.
- **Глава 36.** Додаток Е. Персональний чек-лист із подовження життя. Покроковий план дій, заснований на наукових даних.

Післямова

ВСТУП

Старіння довгий час вважалося невідворотним законом природи — чимось на зразок сили тяжіння, яка діє на всіх однаково і не підлягає обговоренню. Ми сприймали його як даність: народжуємося, зростаємо, досягаємо піку, а потім невідворотно рухаємося до занепаду і смерті.

Але чи справді це так?

Те, що ми називаємо старінням, насправді є складним комплексом біологічних процесів, які ми починаємо розуміти на молекулярному рівні. І як тільки ми починаємо розуміти механізми, ми отримуємо можливість на них впливати. Старіння — це не містичний закон, а набір конкретних, вимірюваних і, що найважливіше, модифікованих процесів.

Чому саме зараз

За останнє десятиліття наука про старіння зробила колосальний стрибок. Те, що ще вчора здавалося науковою фантастикою, сьогодні стає предметом клінічних випробувань. Ми більше не говоримо про «лікування старості» в гіпотетичному сенсі — ми розробляємо конкретні втручання, які показують обнадійливі результати.

Розуміння ознак старіння (hallmarks of aging), сформульоване Карлосом Лопес-Отіном та його колегами, дало вченим спільну мову та карту процесів, на які можна впливати. Ми знаємо, що старіння — це не один механізм, а мережа взаємопов'язаних процесів: геномна нестабільність, епігенетичний дрейф, виснаження стовбурових клітин, клітинна сенесценція, хронічне запалення та багато інших.

Це знання трансформується в конкретні терапевтичні підходи. Сенеолітики вже проходять клінічні випробування. Часткове епігенетичне репрограмування демонструє вражаючі результати на тваринах. Препарати, що модулюють метаболічні шляхи, такі як метформін і рапаміцин, вивчаються у великих дослідженнях на людях.

Ми стоїмо на порозі ери, коли старіння може стати керованим процесом. Питання вже не в тому, чи можемо ми уповільнити старіння, а в тому, наскільки ефективно ми зможемо це робити і як швидко нові технології стануть доступними.

Межі можливого і неможливого

Ця книга не обіцяє безсмертя. Вона не продає чудо-таблетки і не малює утопічних картин вічної молодості. Навпаки, вона пропонує чесний і тверезий погляд на реальний стан науки, вільний як від наївного оптимізму, так і від похмурого фаталізму.

Наївний оптимізм («через десять років ми всі будемо молодими», «таблетка від старості вже на підході») породжує розчарування і недовіру до науки. Він ігнорує складність біологічних систем, регуляторні бар'єри та неминучі невдачі на шляху до нових технологій.

Похмурий фаталізм («старість перемогти не можна», «все одно всі помremo») призводить до пасивності та відмови від дій, які вже сьогодні можуть суттєво покращити якість і тривалість життя. Він ігнорує той факт, що спосіб життя, яким ми живемо зараз, безпосередньо впливає на швидкість нашого біологічного старіння.

Істина, як зазвичай, знаходиться між цими крайнощами:

- Старіння можна суттєво уповільнити вже зараз за допомогою доведених втручань, насамперед у сфері способу життя.
- В осяжному майбутньому (наступні 10–20 років) ми, швидше за все, побачимо появу перших ліків, які будуть цілеспрямовано уповільнювати старіння та подовжувати здорове життя.
- Повне «обнулення» біологічного віку або досягнення безсмертя залишаються завданнями, які, навіть якщо вони розв'язні в принципі, знаходяться далеко за горизонтом найближчих десятиліть.

Як читати цю книгу

Книга побудована так, щоб провести читача від фундаментальних основ до практичних рішень:

Частина I. Фундамент. Ми почнемо з базових принципів біології та визначимо, що таке старіння. Розберемо класичні теорії та еволюційні причини, чому ми взагалі старіємо. Це необхідно для розуміння того, на яких рівнях можливе втручання.

Частина II. Ознаки старіння. Ми детально розглянемо дев'ять (і більше) ключових біологічних процесів, що становлять старіння. Це карта місцевості, на якій нам належить працювати. Розуміння кожного механізму — ключ до вибору правильних стратегій.

Частина III. Стратегії втручання. Ми перейдемо до конкретних підходів: сенеолітики, епігенетичне репрограмування, метаболічна модуляція, клітинні та генні технології. Ми розберемо, що вже працює, що знаходиться в розробці, а що поки залишається гіпотезою.

Частина IV. Практична стратегія. Найважливіша частина для тих, хто хоче діяти сьогодні. Ми розкладемо втручання за рівнями: від обов'язкової основи (рух, сон, харчування) до обґрунтованих доповнень (метформін, NAD-попередники) та зони спостереження (сенеолітики, репрограмування).

Частина V. Майбутнє і межі. Ми подивимося на реалістичні горизонти розвитку технологій, обговоримо етичні та соціальні наслідки, а також заглянемо за межі поточного розуміння.

Частина VI. Додатки. Глосарій, таблиці рівнів доказовості, практичні чек-листи — все, що допоможе застосовувати знання на практиці.

Ця книга написана для тих, хто хоче розібратися в реальному стані науки про подовження життя та омолодження, а не тонути в потоці маркетингових обіцянок. Вона буде корисна:

- Людям середнього та старшого віку, які хочуть зрозуміти, як зберегти здоров'я та активність на довгі роки.

- Лікарям та медичним працівникам, які прагнуть бути в курсі останніх досягнень профілактичної та вікової медицини.
- Дослідникам і студентам, які вивчають біологію старіння і шукають систематизований огляд сучасного стану справ.
- Усім, хто ставить собі запитання: «Чому я старію?», «Чи можна це зупинити?» та «Що я можу зробити прямо зараз?».

Ми не даватимемо простих відповідей на складні запитання. Ми будемо чесно говорити про те, що відомо, а що — ні. Ми будемо розділяти факти, гіпотези та маркетингові обіцянки.

Головна думка

Старіння не є невідворотним вироком, який ми повинні пасивно прийняти. Це біологічний процес, який ми починаємо розуміти і контролювати. Вже сьогодні ми можемо уповільнити його за допомогою простих, але потужних інструментів. Завтра у нас з'являться нові, складніші та ефективніші стратегії.

Питання не в тому, чи будемо ми старіти. Питання в тому, як і з якою швидкістю.

Зворотний відлік уже почався. Питання лише в тому, наскільки точно ми будемо вимірювати час і наскільки розумно ним розпорядимося.

Доброго Шляху!

ЧАСТИНА I. ФУНДАМЕНТ. ПРИРОДА ЖИТТЯ, СТАРІННЯ ТА ЕВОЛЮЦІЇ

Глава 1. Вступ до біології життя

Біологія (від грец. *bios* — життя та *logos* — слово) — це наука про живі системи. Дослівний переклад «наука про життя» був би не зовсім правильним, адже «життя» не існує саме по собі — це лише специфічна властивість певних систем, які називаються «живими». Життя не є якоюсь субстанцією, яку можна виділити з організму. Це спосіб організації матерії, який характеризується низкою фундаментальних принципів.

Розуміння цих принципів — це не просто академічне знання. Це основа, без якої неможливо зрозуміти, що таке старіння і як на нього впливати. Перш ніж говорити про «ремонт» старіючого організму, ми повинні зрозуміти, як працює справний молодий організм. Що робить систему живою? Як вона підтримує себе? Які закони керують її існуванням?

У цій главі ми послідовно розберемо основні ознаки живої матерії, її хімічний склад, структурну організацію, енергетику та інформаційні потоки. Це фундамент, на якому будуватиметься вся книга.

1.1. Жива матерія: основні ознаки та відмінності від неживого

Живе відрізняється надзвичайним різноманіттям. На Землі відомо понад 3000 видів живих організмів, але всі вони мають спільні риси, що відрізняють їх від неживих об'єктів.

Існує кілька ключових ознак, які в сукупності відрізняють живе від неживого.

1.1.1. Хімічний склад

Усі живі системи побудовані з одних і тих самих хімічних елементів, але їхня організація принципово відрізняється від неорганічних об'єктів. Зі 105 відомих хімічних елементів лише деякі постійно зустрічаються в живих організмах.

Макроелементи — це елементи, необхідні у великих кількостях, які складають основну масу живої речовини:

- Кисень (O) — близько 65% маси тіла.
- Вуглець (C) — близько 18%.
- Водень (H) — близько 10%.
- Азот (N) — близько 3%.
- Кальцій (Ca), фосфор (P), калій (K), сірка (S), натрій (Na), хлор (Cl), магній (Mg), залізо (Fe) — також необхідні у значних кількостях.

Мікроелементи — елементи, необхідні в дуже малих, але критично важливих кількостях:

- Мідь (Cu), марганець (Mn), цинк (Zn), молібден (Mo), кобальт (Co), фтор (F), йод (I), селен (Se), бор (B) та інші.

Різниця між живою та неживою природою проявляється не в елементарному складі, а в сполуках, які утворюють ці елементи. У живих організмах переважають органічні сполуки, що містять вуглець. Це білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи та ліпіди.

1.1.2. Хімічна основа життя: чотири класи органічних молекул

У кількісному відношенні перше місце серед хімічних сполук займає вода. В організмі людини її близько 60% (у медузи — 96% і більше). Вода слугує розчинником, засобом внутрішнього транспорту та середовищем для більшості процесів обміну речовин.

Решта — органічні сполуки, які належать в основному до чотирьох класів.

Білки (протеїни)

Білки — це макромолекули з молекулярною масою від 10 000 до кількох мільйонів. Вони входять до складу всіх живих структур і є найважливішими функціональними елементами, оскільки ферменти, що керують обміном речовин, — це білки.

Структурними блоками білків служать амінокислоти. Молекула амінокислоти має одночасно аміногрупу ($-\text{NH}_2$) та карбоксильну групу ($-\text{COOH}$). Існує 20 протеїногенних амінокислот, з яких в основному побудовані всі білки.

Амінокислоти з'єднуються одна з одною пептидними зв'язками, утворюючи поліпептидні ланцюги. Послідовність амінокислот у ланцюзі називається первинною структурою білка. Від неї залежать усі властивості та функції білка.

Білки мають кілька рівнів структурної організації:

- Вторинна структура — виникає завдяки водневим зв'язкам між групами пептидних зв'язків усередині одного ланцюга (наприклад, α -спіраль) або між ланцюгами (складчасті шари).
- Третинна структура — тривимірне укладання ланцюга у глобулу (характерна для ферментів та більшості функціональних білків).
- Четвертинна структура — об'єднання кількох поліпептидних ланцюгів (протомерів) в один олігомер (наприклад, гемоглобін складається з чотирьох субодиниць).

Функції білків:

1. Каталітична — ферменти прискорюють хімічні реакції.
2. Структурна — колаген, кератин, еластин утворюють каркас тканин.
3. Транспортна — гемоглобін переносить кисень.
4. Захисна — імуноглобуліни (антитіла) захищають від інфекцій.
5. Регуляторна — гормони (наприклад, інсулін) регулюють метаболізм.
6. Рухова — актин і міозин забезпечують м'язове скорочення.

Ключова ідея: Білки — це молекули-виконавці. Вони виконують практично всю роботу в клітині. За їхній синтез і структуру відповідають гени, які «записані» в молекулах ДНК.

Нуклеїнові кислоти: ДНК та РНК

Нуклеїнові кислоти — це полімери, побудовані з мономерів, які називаються нуклеотидами. Кожен нуклеотид складається з трьох частин:

1. Фосфатна група — залишок фосфорної кислоти.
2. Пентоза — п'ятиуглецевий цукор (рибоза в РНК або дезоксирибоза в ДНК).
3. Азотиста основа — пуринова (аденін, гуанін) або піримідинова (цитозин, тимін у ДНК, урацил у РНК).

Існує два типи нуклеїнових кислот, які принципово різняться за функціями:

Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) містить дезоксирибозу та тимін (замість урацилу). Молекула ДНК складається з двох полінуклеотидних ланцюгів, об'єднаних у подвійну спіраль. Ланцюги з'єднуються між собою водневими зв'язками між комплементарними основами: аденін (А) завжди з'єднується з тиміном (Т), а гуанін (G) — з цитозином (С).

Структура ДНК була запропонована Джеймсом Вотсоном і Френсісом Кріком у 1953 році. Це одне з найбільших відкриттів у біології, яке пояснило, як спадкова інформація може зберігатися та передаватися.

ДНК виконує функцію зберігання генетичної інформації. Саме в послідовності нуклеотидів ДНК (наприклад, А–Т–G–C–C–G–A...) «записані» інструкції з побудови всіх білків організму.

Рибонуклеїнова кислота (РНК) містить рибозу та урацил замість тиміну. На відміну від ДНК, РНК зазвичай одноланцюгова. Вона виконує кілька функцій, пов'язаних з реалізацією генетичної інформації:

1. Інформаційна РНК (мРНК) — переносить «копію» генетичної інформації з ядра в цитоплазму до рибосом.
2. Рибосомна РНК (рРНК) — структурний компонент рибосом.
3. Транспортна РНК (тРНК) — доставляє амінокислоти до рибосом.

Центральна догма молекулярної біології (Крік, 1958) описує потік генетичної інформації:

ДНК → РНК → Білок

Іншими словами, інформація, записана в ДНК, спочатку «переписується» в мРНК, а потім «перекладається» на мову амінокислотних послідовностей при збірці білка.

Вуглеводи

Вуглеводи мають загальну формулу $C_n(H_2O)_n$ і класифікуються на три групи:

1. Моносахариди — прості цукри (глюкоза, фруктоза, рибоза). Глюкоза — основне джерело енергії для клітин.
2. Олігосахариди — складаються з 2–10 моносахаридів (наприклад, сахароза — з глюкози та фруктози).
3. Полісахариди — довгі полімери з сотень і тисяч моносахаридів. Основні полісахариди:
 - Крохмаль — запасний вуглевод у рослин.
 - Глікоген — запасний вуглевод у тварин (у печінці та м'язах).
 - Целюлоза — структурний полісахарид рослин (основа клітинних стінок).
 - Хітин — структурний полісахарид у грибів та членистоногих.

Функції вуглеводів:

- Енергетична — головне джерело енергії (1 г вуглеводів $\approx$ 17 кДж).
- Структурна — входять до складу клітинних стінок і позаклітинного матриксу.
- Запасаюча — глікоген і крохмаль слугують резервом енергії.

Ліпіди

Ліпіди — обширна група гідрофобних (водонерозчинних) органічних речовин. Основні типи:

1. Тригліцериди (жири) — естери гліцерину та жирних кислот. Слугують головною запасною речовиною та джерелом енергії.
2. Фосфоліпіди — містять фосфатну групу. Основний компонент клітинних мембран.
3. Гліколіпіди — ліпіди з вуглеводними залишками. Входять до складу мембран, особливо нервової тканини.
4. Стероїди (холестерол, статеві гормони, кортикостероїди) — беруть участь у регуляції метаболізму та є структурним елементом мембран.

Амфipатичні молекули (фосфоліпіди) мають гідрофільну (притягуючу воду) «головку» та гідрофобний (відштовхуючий воду) «хвіст». Саме ця властивість дозволяє їм самовільно формувати подвійний ліпідний шар — основу всіх клітинних мембран. Уявіть собі фосфоліпіди, що плавають у воді: їхні гідрофобні хвости ховаються один до одного, а головки дивляться назовні, утворюючи стабільну двошарову структуру. Це фундаментальний принцип, який лежить в основі компартменталізації (розділення) клітинних просторів.

1.1.3. Структурна організація живих систем

Живе виступає у формі певних утворень — «живих організмів». Вони відрізняються складною, аж до молекулярного рівня, структурною організацією. Ця структурна ієрархія — одна з ключових характеристик життя.

Рівні організації живої матерії:

1. Молекулярний (субклітинний) рівень. Тут ми маємо справу з окремими молекулами та їхніми взаємодіями. ДНК, білки, ліпіди, вуглеводи — основа всього живого. На цьому рівні відбуваються первинні хімічні реакції, які становлять основу метаболізму.
2. Клітинний рівень. Клітина — це найменша структурна та функціональна одиниця живого. Вона має всі властивості живої системи: обмін речовин, здатність до росту, розмноження, реагування на зовнішні сигнали. Клітина оточена плазматичною мембраною, яка відділяє її від зовнішнього середовища та регулює обмін речовин.
3. Тканинний рівень. У багатоклітинних організмах однотипні клітини об'єднуються в тканини, що виконують спільну функцію. Основні типи тканин тварин: епітеліальна (покривна), сполучна (опорна та захисна), м'язова (рухова) та нервова (регуляторна). У рослин: паренхіма (основна), епідерма (покривна), механічна та провідна тканини.
4. Органний рівень. З різних тканин формуються органи — анатомічно відокремлені структури з певною функцією. Серце, печінка, нирки, мозок — приклади органів, кожен з яких виконує свою специфічну роль.
5. Системний рівень. Кілька органів об'єднуються в системи органів, які узгоджено виконують більш масштабні функції. Травна, серцево-судинна, дихальна, нервова,

ендокринна системи — всі вони працюють у тісному взаємозв'язку, підтримуючи гомеостаз організму.

6. Організмний рівень. Цілісний організм — це вищий рівень індивідуальної організації. Вся складність нижчих рівнів інтегрується в єдине ціле, яке здатне існувати та відтворюватися як самостійна біологічна система.

7. Надорганізмний рівень. Популяції, види, біоценози (спільноти організмів) та екосистеми. Життя не існує у вакуумі — організми взаємодіють один з одним та з навколишнім середовищем, утворюючи складні екологічні мережі.

Ключова ідея: Життя — це ієрархічна система. Вивчаючи кожен рівень, ми отримуємо розуміння цілого. Старіння проявляється на всіх рівнях — від пошкодження молекул ДНК до зміни функцій цілих систем органів.

1.1.4. Динамічний стан організму

«Живий стан» — це в першу чергу не структура, а процес. Структури живого не стабільні, а постійно руйнуються і будуються заново. Це оновлення відбувається з різними швидкостями.

Мірою цього процесу слугує період біологічного півоновлення (період напівжиття) — час, за який половина даної речовини замінюється новими молекулами. Якщо кількість молекул, що замінюються за одиницю часу, пропорційна загальній кількості молекул, наявній у початковий момент, то:

$$N(t) = N(0) * e^{(-\mu * t)}$$

де:

- $N(0)$ — початкова кількість речовини,
- $N(t)$ — кількість речовини в момент часу t ,
- μ — біологічна константа виведення,
- e — основа натурального логарифма ($\approx 2,718$).

Період півоновлення ($T(1/2)$) обчислюється за формулою:

$$T(1/2) = \ln(2) / \mu = 0,693 * \tau$$

де τ — середня «тривалість життя» молекули.

Швидкість оновлення змінюється не тільки від виду до виду, але й від організму до організму і від речовини до речовини. Наприклад, у шурів період напівжиття цукру в крові становить 19 хвилин, глікогену в печінці — 20-24 години, глікогену в м'язах — 3-4 дні, білка печінки — 2-4 дні (у людини — 8-10 днів), резервного жиру — 16-20 днів.

Ключова ідея: Живий організм — це не статична структура, а динамічний потік матерії. Ми не є одними й тими ж молекулами з моменту народження до смерті. Ми постійно оновлюємося. Проблеми починаються тоді, коли швидкість руйнування починає перевищувати швидкість оновлення — це і є один з аспектів старіння.

1.1.5. Обмін речовин та енергії

Клітина являє собою відкриту систему, тобто вона обмінюється речовиною та енергією з навколишнім середовищем. Розрізняють зовнішній обмін (поглинання та виділення речовин) і внутрішній обмін (хімічні перетворення цих речовин у клітині).

Метаболізм (обмін речовин) включає два взаємопов'язані процеси:

1. Анаболізм (асиміляція) — синтез власних речовин тіла. Це творчий процес, який потребує витрат енергії.
 - Автотрофна асиміляція — синтез з неорганічних речовин (CO_2 , H_2O , NH_3). Властива зеленим рослинам (фотосинтез) і деяким бактеріям (хемосинтез).
 - Гетеротрофна асиміляція — синтез з органічних речовин їжі. Властива тваринам, грибам і багатьом бактеріям.
2. Катаболізм (дисиміляція) — розщеплення органічних речовин для отримання енергії (дихання, бродіння). Це руйнівний процес, який вивільняє енергію.

Ці два процеси нерозривно пов'язані. Енергія, отримана при катаболізмі, використовується для анаболізму. Продукти анаболізму можуть слугувати субстратом для катаболізму. Це замкнуте коло, яке і забезпечує життя.

Ключова ідея: Життя — це баланс між творенням і руйнуванням. У молодості творення переважає (ми ростемо). У зрілості встановлюється рівновага. У старості руйнування починає домінувати — саме тоді ми говоримо про старіння.

1.2. Енергія життя: термодинаміка живих систем

Енергія — це «здатність виробляти зовнішню дію, тобто виконувати роботу». Термодинаміка описує закони, що керують перетвореннями енергії. Всі клітини і всі живі організми є відкритими системами, і закони термодинаміки до них застосовні повною мірою.

1.2.1. Перший закон термодинаміки та живий організм

Перший закон термодинаміки стверджує: при всіх змінах, що відбуваються в ізольованій системі, загальна енергія системи залишається постійною. Інше формулювання: енергія не створюється і не знищується, а лише переходить з однієї форми в іншу.

Зміна внутрішньої енергії U замкнутої системи при зміні стану складається з кількості теплоти Q , обмінаної при цьому з навколишнім середовищем, і роботи W :

$$\Delta U = \Delta Q + \Delta W$$

або для нескінченно малих змін:

$$dU = dQ + dW$$

Величину dW можна представити як добуток інтенсивної та екстенсивної величин:

- Робота розширення: $p \cdot dV$ (при тиску p та зміні об'єму dV).
- Поверхнева робота: $\sigma \cdot d\sigma$ (при поверхневому натягу σ та зміні площі $d\sigma$).

- Робота скорочення: $f \cdot dl$ (при силі f та зміні довжини dl).
- Електрична робота: $\psi \cdot dq$ (при електричному потенціалі ψ та перенесенні заряду dq).
- Хімічна робота: $\mu_i \cdot dn$ (при хімічному потенціалі μ_i та перенесенні dn молей i -го компонента).

Хімічний потенціал μ_i дорівнює:

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln(a_i)$$

де:

- μ_i^0 — стандартний хімічний потенціал,
- R — універсальна газова стала,
- T — абсолютна температура,
- a_i — активність компонента.

Багато віталістів (прихильників існування «життєвої сили») вважали, що живі організми можуть якимось чином порушувати цей закон. Однак у численних експериментах було встановлено, що загальна кількість енергії, яку отримує організм, згодом виявляється у виділеному теплі, виконаній роботі та запасених речовинах.

Приклад: в експериментах з грибом *Aspergillus* теплота згоряння використаного поживного розчину становила 35,89 кДж. Виділене тепло — 13,81 кДж. Теплота згоряння утвореного міцелію — 23,47 кДж. Сума: $13,81 + 23,47 = 37,28 \approx 35,89$. Різниця близько 1% знаходиться в межах похибки експерименту.

Висновок: Живі організми підпорядковуються законам збереження енергії так само, як і неживі об'єкти. Жодної «життєвої сили», що порушує фізику, не існує. Але існує складна організація, яка дозволяє ефективно використовувати цю енергію.

1.2.2. Ентропія та життя

Згідно з другим законом термодинаміки, у природі в цілому і в кожній ізольованій системі ентропія завжди збільшується. Ентропія — це міра неупорядкованості, або безладу. Чим вища ентропія, тим більше безладу.

Зміна ентропії dS у замкнутій системі при температурі T під час оборотного процесу становить:

$$dS = dQ(\text{rev}) / T \text{ (Дж/К)}$$

Здавалося б, це суперечить існуванню життя, адже живі системи — це високовпорядковані структури. Більше того, вони здатні не лише підтримувати свою впорядкованість, але й збільшувати її, наприклад при рості.

Відповідь криється в тому, що живі системи — це відкриті системи. Вони не підпорядковуються другому закону в його класичному формулюванні, тому що вони не ізольовані. Вони можуть створювати всередині себе впорядкованість за рахунок того, що зменшують впорядкованість у навколишньому середовищі.

Розділення ентропії. Живі організми живляться «негативною ентропією» (Шредінгер). Вони поглинають високовпорядковану їжу (з низькою ентропією) і викидають

низьковпорядковані продукти обміну (з високою ентропією). В результаті всередині організму ентропія зменшується, а в навколишньому середовищі — збільшується, причому загальний приріст ентропії (організм + середовище) залишається позитивним, що відповідає другому закону.

Згідно з теоремою Пригожина, у кожній наданій самій собі лінійній відкритій системі приріст ентропії при постійних у часі умовах зменшується доти, доки він не досягне мінімуму в стаціонарному стані динамічної рівноваги:

$$d(s)S/dt = \min$$

Ілюстрація: Ми їмо високоорганізовану матерію (тваринні тканини, рослини), яку ми розбираємо і будуємо з них себе. У процесі ми виділяємо тепло і прості молекули на зразок CO₂, тим самим створюючи безлад навколо себе, щоб підтримувати порядок усередині.

Висновок: Життя — це локальне зменшення ентропії за рахунок глобального збільшення ентропії. Ми — «острівці порядку в морі хаосу». Коли припиняється цей процес, настає смерть — система досягає термодинамічної рівноваги з максимальною ентропією.

1.2.3. Джерела енергії живих організмів

Відповідно до закону збереження енергії, всі функції живого організму, що потребують витрат енергії, повинні в кінцевому рахунку здійснюватися за рахунок зовнішніх джерел енергії, які бувають двоякого роду:

1. Автотрофні організми (зелені рослини і деякі бактерії) можуть створювати органічні сполуки з неорганічних речовин, використовуючи зовнішні джерела енергії:

- Фотосинтез — використання сонячного світла зеленими рослинами.
- Хемосинтез — використання енергії окислення неорганічних речовин (наприклад, сірки, заліза, аміаку) деякими бактеріями.

2. Гетеротрофні організми (тварини, гриби, багато бактерій) використовують як джерело енергії органічні «поживні речовини». Вони не можуть створювати органічні сполуки з неорганічних і живуть за рахунок автотрофних організмів та їхніх біосинтетичних процесів.

Загальна енергія сонячного випромінювання, що досягає верхньої межі атмосфери Землі, становить $1,78 \cdot 10^{17}$ Дж/с. З цієї кількості близько 45% досягає поверхні Землі. Енергія фотосинтетично активного випромінювання (380-740 нм) становить $0,36 \cdot 10^{17}$ Дж/с.

Середня ефективність використання світла рослинами на Землі оцінюється всього в 0,25% (для культурних рослин — до 2-3%, для кукурудзи — до 5-10%). У підсумку в асимілятах рослин зв'язується близько $9 \cdot 10^{13}$ Дж/с. Цьому відповідає утворення сухої маси $1,5 \cdot 10^{14}$ кг на рік.

На кожному ступені харчового ланцюга втрачається близько 80-90% енергії. Зрештою, вся поглинута рослинами промениста енергія знову повертається у світовий простір у вигляді довгохвильового випромінювання.

1.2.4. АТФ — універсальна «енергетична валюта» клітини

Енергія, що вивільняється при розпаді органічних речовин, не використовується в клітинах одразу для виконання роботи, а спочатку запасається у формі високоенергетичних проміжних сполук — як правило, у формі аденозинтрифосфату (АТФ).

АТФ складається з аденіну (пуринової основи), рибози (п'ятиуглецевого цукру) і трьох молекул фосфорної кислоти. Фосфатні групи з'єднані між собою так званими «високоенергетичними» зв'язками. Один такий зв'язок віддає при гідролізі понад 25 кДж/моль — набагато більше, ніж зв'язок у звичайному фосфатному ефірі (8-13 кДж/моль).

При гідролізі кінцевої фосфатної групи АТФ перетворюється на АДФ (аденозиндифосфат):



При гідролізі другої фосфатної групи АДФ перетворюється на АМФ (аденозинмонофосфат):



Гідроліз останньої фосфатної групи вивільняє лише близько 13 кДж/моль (зв'язок тут не має великої енергії).

Потенціал перенесення групи залежить від концентрацій речовин, що беруть участь у реакції, та від рН. У цитоплазмі $\Delta G \approx -40$ кДж/моль, у мітохондріях — до -60 кДж/моль.

Таким чином, у біологічному перетворенні енергії можна виділити два основні етапи:

1. Синтез високоенергетичних зв'язків АТФ (запасання енергії).
2. Використання їх для виконання роботи (споживання енергії).

1.3. Інформація в живих системах

Живі істоти являють собою високою мірою впорядковані динамічні системи. В результаті підпорядкування багатьох часткових процесів єдиному принципу впорядкованості виникає цілісність — організм. Об'єднання частин та їхніх функцій в одне доцільне ціле називають організованістю.

Однією з ключових властивостей організованості є наявність інформації. Інформацію не можна визначити ні як матерію, ні як енергію, але її переносять матеріальні або енергетичні носії (сигнали). Інформація — це те, що керує впорядкованістю.

1.3.1. Генетична інформація

Вся біологічна інформація в живих організмах зосереджена в генетичному матеріалі — ДНК. Тому будь-яке пошкодження структури та порушення функцій генетичного матеріалу може призвести до змін структури та функцій організму.

Генетична інформація закодована в послідовності нуклеотидів ДНК. Ген — це функціональна одиниця ДНК, що містить інформацію для синтезу поліпептиду або функціональної РНК (рРНК, тРНК). Середня довжина гена — близько 1000 пар основ.

Реалізація генетичної інформації — це процес перетворення пасивної інформації, записаної в ДНК, на активні функціональні молекули (білки). Цей процес включає два основні етапи:

1. Транскрипція — синтез інформаційної РНК (мРНК) на матриці ДНК. При цьому послідовність нуклеотидів ДНК «переписується» в послідовність нуклеотидів РНК, де тимін замінюється на урацил ($A-T \rightarrow A-U$, $G-C \rightarrow G-C$).
2. Трансляція — синтез поліпептидного ланцюга (білка) на рибосомі за матрицею мРНК. Кожен триплет нуклеотидів (кодон) відповідає певній амінокислоті. Генетичний код універсальний і однаковий для всіх організмів.

Генетичний код має такі властивості:

- Триплетний — кожна амінокислота кодується послідовністю з трьох нуклеотидів.
- Вироджений — одній амінокислоті може відповідати кілька кодонів.
- Неперервний — кодони зчитуються послідовно, без пропусків.
- Неперекривний — кожен нуклеотид входить до складу лише одного кодона.
- Універсальний — код однаковий для всіх організмів.

Реалізація генетичної інформації:

ДНК $\rightarrow$ (транскрипція) $\rightarrow$ мРНК $\rightarrow$ (трансляція) $\rightarrow$ Білок

Ключова ідея: Гени — це не статичні «інструкції», які вмикаються і працюють автоматично. Їхня активність строго регулюється. Клітина «вирішує», які гени ввімкнути, а які вимкнути, залежно від своїх потреб і зовнішніх умов. І саме з порушеннями цієї регуляції, як ми побачимо, пов'язане старіння.

1.3.2. Кількість інформації в живих системах

Кількість інформації в тому чи іншому сигналі вимірюють у бітах (від англ. binary digit — двійковий знак). Якщо можливі лише два значення сигналу (бінарний сигнал), наприклад 1 і 0, і обидва однаково ймовірні, то одноразовий сигнал 1 або 0 передає кількість інформації, що дорівнює 1 біту.

При чотирьох можливих рівноймовірних сигналах, наприклад А, G, T і C, кожен з них містить 2 біти. При n можливих рівноймовірних сигналах — $\log_2 n$ біт.

Кількість інформації I_1 в даному сигналі, одному з n можливих сигналів ($x_1, x_2, \dots, x_n$), які зустрічаються з ймовірністю $p(x_i)$, виражається в загальному вигляді (за Шенноном):

$$I_1 = \log_2(1 / p(x_i)) \text{ (біт)}$$

Оскільки сума ймовірностей усіх сигналів дорівнює 1 ($\sum p(x_i) = 1$), середня кількість інформації H у сигналі з одного джерела обчислюється як:

$$H = \sum p(x_i) * \log_2(1 / p(x_i)) \text{ (біт/сигнал)}$$

Якщо всі сигнали рівноймовірні, тобто $p(x_1) = p(x_2) = \dots = p(x_n) = 1/n$, то H досягає максимуму:

$$H(\max) = \log_2 n = I_1$$

У людини максимальний потік інформації, спрямований усередину (головним чином по зоровому каналу), оцінюється в 10^7 – 10^8 біт/с. З цієї кількості лише близько 50 біт/с доходить до свідомості. Це зменшення потоку інформації до оптимальної величини — результат відбору, фільтрації та абстрагування, що здійснюються нервовою системою.

1.3.3. Регуляція генетичної активності

Якісний і кількісний склад білків в одній клітині (у різний час) і в різних клітинах організму може бути досить різним. Відмінності можуть бути зумовлені процесами, що відбуваються на стадіях транскрипції, посттранскрипції (процесингу РНК) або трансляції.

Існують два основні типи регуляції генетичної активності:

1. Регуляція транскрипції — контроль того, які гени «вмикаються» для синтезу мРНК. Це основний рівень регуляції. Якщо ген не транскрибується, то його продукт (білок) не буде синтезуватися.
2. Регуляція трансляції — контроль того, наскільки ефективно мРНК використовується для синтезу білка. Навіть якщо мРНК синтезована, вона може не транслюватися або транслюватися з різною швидкістю.

Класичним прикладом регуляції транскрипції є лактозний оперон у бактерій *E. coli*, описаний Жакобом і Моно. У присутності лактози бактерії синтезують ферменти для її розщеплення. У відсутності лактози ці ферменти не синтезуються — навіщо витратити енергію даремно?

У еукаріот регуляція значно складніша через наявність хроматину (комплексу ДНК з білками — гістонами та негістоновими хромосомними білками). Гістони можуть «упаковувати» ДНК, роблячи її недоступною для транскрипції. Негістонові білки беруть участь у тонкій регуляції активності конкретних генів.

Модифікації гістонів (фосфорилування, ацетилювання, метилювання, АДФ-рибозилування) змінюють структуру хроматину і, отже, доступність ДНК для транскрипції. Це один з ключових механізмів епігенетичної регуляції, який буде детально розглянуто в наступних главах.

Ключова ідея: Те, які гени активні, визначає, який тип клітини перед нами (нейрон, м'язова клітина, клітина печінки) і як вона функціонує. Зміни в регуляції генів з віком — одна з головних причин старіння.

1.4. Клітина як структурна та функціональна одиниця життя

Всі живі організми побудовані з клітин. Одноклітинні (бактерії, найпростіші, багато водоростей і грибів) складаються з однієї клітини, багатоклітинні (більшість рослин і тварин) — зазвичай з багатьох тисяч клітин.

Клітина має всі властивості живої системи: вона здійснює обмін речовин і енергії, росте, розмножується і передає в спадок свої ознаки, реагує на зовнішні сигнали і здатна рухатися. Вона є нижчою сходиною організації, що має всі ці властивості.

1.4.1. Прокаріотична клітина

Прокаріоти (бактерії та синьо-зелені водорості) — це найдавніші та найпростіші форми життя. Їхні головні особливості:

- Відсутність оформленого клітинного ядра (генетичний матеріал знаходиться в цитоплазмі).
- Відсутність мембранних органел (мітохондрій, пластид, апарату Гольджі).
- Малі розміри (зазвичай 1-5 мкм).
- Кільцева ДНК.

Незважаючи на простоту, прокаріоти мають величезне метаболічне різноманіття і можуть жити в найекстремальніших умовах.

1.4.2. Еукаріотична клітина

Еукаріоти (рослини, гриби та тварини) мають складнішу організацію. Їхній середній розмір — близько 13 мкм, але існують великі відхилення. Ключові особливості:

1. Наявність клітинного ядра, оточеного подвійною мембраною (ядерною оболонкою). У ядрі зберігається основна частина генетичної інформації.
2. Наявність мембранних органел:
 - Мітохондрії — «енергетичні станції» клітини, виробляють АТФ у процесі дихання.
 - Ендоплазматичний ретикулум (ЕР) — система мембранних каналів для синтезу та транспорту речовин.
 - Апарат Гольджі — бере участь у модифікації та сортуванні білків.
 - Лізосоми — «переробний завод» клітини, містять ферменти для розщеплення речовин.
 - Пероксисоми — беруть участь в окисненні жирних кислот і детоксикації.
3. Цитоскелет — мережа мікротрубочок і мікрофіламентів, що забезпечує форму клітини та внутрішньоклітинні рухи.
4. Хромосоми — лінійні ДНК, асоційовані з білками-гістонами.

1.4.3. Основні типи еукаріотичних клітин

Рослинні клітини:

- Мають целюлозну клітинну стінку.
- Містять пластиди (хлоропласти, лейкопласти, хромопласти).
- Мають велику центральну вакуолю.
- Запасний вуглевод — крохмаль.

Тваринні клітини:

- Не мають клітинної стінки.
- Не містять пластид.
- Мають центриолі (беруть участь у поділі).
- Запасний вуглевод — глікоген.

Клітини грибів:

- Мають клітинну стінку з хітину.
- Не містять пластид.
- Запасний вуглевод — глікоген.

1.5. Мембрани: межі та регулятори

Мембрани — це не просто «шкірка» клітини. Це активні, динамічні структури, які виконують критично важливі функції: відділяють клітину від зовнішнього середовища, регулюють обмін речовин, беруть участь у передачі сигналів і створюють компартменти (відділення) всередині клітини.

1.5.1. Будова біологічних мембран

Всі біологічні мембрани побудовані за єдиним принципом: подвійний ліпідний шар із вбудованими в нього білками (модель «рідинно-мозаїчна», запропонована Сінгером і Ніколсоном у 1972 році).

Ліпідний бішар складається з фосфоліпідів, які самовільно організуються в двошарову структуру. Гідрофобні «хвости» жирних кислот звернені всередину, утворюючи непроникний бар'єр для водорозчинних речовин. Гідрофільні «головки» звернені назовні, взаємодіючи з водою.

Мембранні білки бувають двох типів:

- Інтегральні — пронизують мембрану наскрізь. Вони виконують функції каналів, переносників, рецепторів.
- Периферичні — пов'язані з поверхнею мембрани і беруть участь у сигнальних процесах.

Вуглеводи можуть бути приєднані до ліпідів (гліколіпіди) або білків (глікопротеїни) на зовнішній поверхні мембрани. Вони беруть участь у впізнаванні клітин та імунних реакціях (глікокалікс).

1.5.2. Функції мембран

1. Бар'єрна функція — мембрана відділяє вміст клітини від зовнішнього середовища і створює перешкоду для дифузії більшості речовин.
2. Транспортна функція — мембрана регулює проходження речовин у клітину і з неї. Транспорт може бути:
 - Пасивним (дифузія, полегшена дифузія) — без витрат енергії.
 - Активним — з витратами енергії АТФ, проти градієнта концентрації.
3. Рецепторна функція — мембранні рецептори розпізнають сигнальні молекули (гормони, нейромедіатори) і запускають внутрішньоклітинні сигнальні каскади.
4. Ферментативна функція — багато ферментів локалізовані на мембранах (наприклад, АТФ-синтаза в мітохондріях).
5. Компартменталізація — мембрани розділяють клітину на функціональні відсіки, що дозволяє одночасно проводити різні, іноді несумісні реакції.

1.6. Мітохондрії — енергетичні станції клітини

Мітохондрії — це органели, які постачають клітину енергією, накопичуючи її у формі АТФ у результаті окислення органічних речовин (дихання). Вони є нащадками стародавніх бактерій, які були поглинені предками еукаріотичних клітин і стали симбіонтами (ендосимбіотична теорія).

Будова мітохондрій:

- Зовнішня мембрана — гладка, проникна для багатьох молекул.
- Внутрішня мембрана — утворює вп'ячування (кристи). Містить компоненти дихального ланцюга та АТФ-синтазу.
- Матрикс — внутрішній простір, що містить ДНК, рибосоми та ферменти циклу Кребса.

Функції мітохондрій:

1. Виробництво АТФ у процесі окисного фосфорилування.
2. Окислення жирних кислот (β -окислення).
3. Участь у синтезі стероїдних гормонів (у спеціалізованих клітинах).
4. Регуляція апоптозу (програмованої клітинної смерті).
5. Запасання іонів кальцію.

Ключова ідея: Мітохондрії — це унікальні органели, у яких є власна ДНК. Вона кодує лише 37 генів (у людини), але ці гени життєво важливі. Саме дисфункція мітохондрій, їхнє пошкодження та втрата ефективності з віком відіграє центральну роль у старінні. Ми детально розглянемо це в главі 8.

1.7. Клітинний цикл і поділ клітин

Клітинний цикл — це період від одного поділу до наступного. Він включає кілька фаз:

1. G1 фаза (пресинтетична) — клітина росте, синтезує РНК і білки, готується до поділу.
2. S фаза (синтетична) — відбувається реплікація (подвоєння) ДНК. Кожна хромосома подвоюється, складаючись тепер з двох хроматид.
3. G2 фаза (премітотична) — клітина продовжує рости, синтезує білки, необхідні для мітозу.
4. М фаза (мітоз) — поділ ядра. Складається з профазі, метафазі, анафазі та телофазі.
5. Цитокінез — поділ цитоплазми, в результаті якого утворюються дві дочірні клітини.

Багато клітин дорослого організму виходять з клітинного циклу і переходять у стан G0 фази (спокою). Це клітини, які більше не діляться. До них належать нейрони, клітини серцевого м'яза, скелетні м'язи. Інші клітини (епітелій, клітини крові, печінки) продовжують ділитися протягом усього життя.

Ключова ідея: Здатність клітин ділитися обмежена. Це явище, назване «лімітом Хейфліка», буде розглянуто детально в главі 9. Клітини можуть ділитися кінцеву кількість разів (близько 50-60 для фібробластів людини), після чого входять у стан сенесценції (клітинного старіння). Це один з фундаментальних механізмів старіння на клітинному рівні.

1.8. Системи регуляції та зворотний зв'язок у живих організмах

Живі системи — це високою мірою організовані системи. Об'єднання частин та їхніх функцій в одне доцільне ціле називають організованістю. Вивченням організованих систем займається кібернетика — наука про «управління та передачу інформації в живих організмах і машинах» (Вінер).

1.8.1. Принцип зворотного зв'язку

Якщо ефект, викликаний впливом керуючого процесу на потік енергії, вимірюється та інформація про цей ефект впливає назад на керуючий процес, то говорять про зворотний зв'язок.

При негативному зворотному зв'язку зміна регульованої величини викликає процеси, в результаті яких саме це зменшення зменшується або ліквідується повністю. За допомогою механізмів зворотного зв'язку багато величин підтримуються на постійному рівні (гомеостаз).

При позитивному зворотному зв'язку зміна регульованої величини посилюється, що призводить до лавиноподібного наростання процесу. Такі механізми рідше зустрічаються в організмі, але можуть відігравати роль, наприклад, у запуску імунних реакцій або пологової діяльності.

1.8.2. Контур регуляції

Регуляція ґрунтується на внутрішньо замкнутій «робочій» ланці, або контурі регуляції. Контур складається з окремих елементів:

- Регульована ділянка — область, де знаходиться регульована величина.
- Регулятори — елементи, що здійснюють регуляцію:
 - Вимірювальний елемент (датчик) — стежить за регульованою величиною.
 - Порівнювальна ланка — порівнює фактичне значення із заданим.
 - Коригувальна ланка — змінює регульовану величину.

Відносно простий біологічний контур регуляції — механізм звуження або розширення зіниці при збільшенні або зменшенні світлового потоку в очі у людини та інших ссавців. Механізм зіниці підтримує освітленість сітківки (регульовану величину) по можливості постійною. Зорові клітини (вимірювальний елемент) у сітківці вимірюють миттєве фактичне значення і направляють інформацію у відповідні центри головного мозку. Звідти йдуть накази мускулатурі райдужної оболонки (коригувальній ланці), реакція якої веде до зменшення або збільшення площі зіниці.

1.8.3. Ієрархія регулюючих систем

У цілісному організмі, особливо у тварин, численні регулюючі та керуючі системи повинні бути об'єднані і налаштовані так, щоб забезпечувати оптимальне функціонування.

Замість єдиної центральної керуючої системи в організмі ми знаходимо ієрархічну структуру регулюючих і керуючих систем. Кожне керуюче утворення більш високого рівня координує та регулює роботу безлічі часткових систем найближчих більш низьких рівнів, які, у свою чергу, мають власні керуючі устрої.

- Найнижчі системи вирішують локальні завдання на основі детальної інформації.
- Чим вищий керуючий рівень, тим більш узагальненими функціями він володіє.

У людини та інших ссавців гіпоталамус, розташований у нижній частині проміжного мозку, є найвищим центром, що займає ключове положення в системі управління всіма вегетативними функціями. Його тісний анатомічний і функціональний зв'язок із гіпофізом забезпечує контакт із гормональною системою.

Ключова ідея: Життя — це не просто набір хімічних реакцій. Це найскладніша система управління з безліччю контурів зворотного зв'язку, ієрархією регуляторних центрів і постійною адаптацією до мінливих умов. Саме збої в цій системі управління, а не тільки «поломки» окремих деталей, лежать в основі старіння.

1.9. Живе і неживе: діалектичний матеріалізм і системна біологія

На завершення цієї глави важливо підкреслити, що живе незвідне до суми неживих частин. Як говорив Енгельс, життя — це особлива форма руху матерії, якісно відмінна від форм руху, властивих неорганічному світу.

Діалектичний матеріалізм відмежовується і від віталізму (ідея про існування особливої «життєвої сили»), і від механіцизму (зведення життя до простих фізико-хімічних процесів). Життя за своєю природою матеріальне, але воно не є невід'ємною властивістю всієї матерії взагалі. Організмам властиві особливі, специфічно біологічні властивості та закономірності, які неможливо пояснити одними законами, що панують у неорганічній природі.

Системна біологія — сучасний підхід, який розвиває цю ідею. Живий організм — це складна система, властивості якої не можуть бути пояснені властивостями окремих частин. Це емерджентна властивість, що виникає з взаємодії безлічі компонентів.

Ключова ідея: Коли ми говоримо про старіння, ми не можемо звести його до якоїсь однієї причини — наприклад, до пошкодження ДНК або до мітохондріальної дисфункції. Старіння — це системне явище, результат порушення координації безлічі процесів на всіх рівнях організації. І тільки розуміючи цю складність, ми можемо розробляти ефективні стратегії втручання.

Підсумок глави

1. Життя — це особлива форма організації матерії, що характеризується обміном речовин, здатністю до росту і розмноження, реакцією на зовнішні сигнали та наявністю генетичної інформації.
2. Хімічна основа життя — це чотири класи органічних молекул: білки (виконавці), нуклеїнові кислоти (зберігачі та передавачі інформації), вуглеводи (енергія і структура) та ліпіди (мембрани і енергія).
3. Генетична інформація записана в ДНК і реалізується через транскрипцію (ДНК → мРНК) і трансляцію (мРНК → білок). Активність генів строго регулюється, що забезпечує диференціювання клітин і адаптацію до мінливих умов.
4. Життя — це динамічний процес. В організмі постійно відбувається оновлення молекул, швидкість якого варіює від хвилин до років. Це оновлення потребує постійного припливу енергії ззовні.

5. Всі живі системи підпорядковуються законам термодинаміки. Вони використовують енергію для локального зменшення ентропії (створення впорядкованості) за рахунок збільшення ентропії в навколишньому середовищі.
6. Клітина — це фундаментальна структурна та функціональна одиниця життя. Вона являє собою складну систему органел, оточених мембраною, яка регулює обмін речовин та інформації з зовнішнім середовищем.
7. Живі системи — це ієрархічні регуляторні системи. Вони побудовані на принципах зворотного зв'язку, ієрархії управління та постійної адаптації. Збої в цих системах — одна з головних причин старіння.
8. Старіння — це системне явище, яке зачіпає всі рівні організації — від молекул до цілих систем органів. Розуміння фундаментальних принципів біології — необхідна умова для розуміння механізмів старіння та розробки стратегій втручання.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Метаболізм Сукупність усіх хімічних реакцій в організмі, включаючи анаболізм (творення) і катаболізм (руйнування).

Гомеостаз Підтримання сталості внутрішнього середовища організму.

Ентропія Міра неупорядкованості системи. У живих системах локально зменшується за рахунок збільшення в навколишньому середовищі.

АТФ (аденозинтрифосфат) Універсальний переносник енергії в клітині.

ДНК Носій генетичної інформації.

Транскрипція Синтез РНК на матриці ДНК.

Трансляція Синтез білка на матриці РНК.

Зворотний зв'язок Механізм регуляції, при якому результат процесу впливає на його подальший перебіг.

Емерджентність Поява нових властивостей у системи, яких немає в її окремих частин.

Старіння Прогресуюче зниження здатності організму підтримувати гомеостаз, що веде до вразливості до хвороб і смерті.

Глава 2. Що таке старіння? Визначення, маркери та масштаб проблеми

Старіння — одне з найзвичніших і водночас найгірше визначених явищ. Ми всі знаємо, що таке старість, але дати чітке, операційне визначення цьому процесу виявилось напрочуд складним завданням. Біологи, лікарі, філософи та соціологи пропонували різні визначення, кожне з яких висвітлювало певний аспект, але жодне не охоплювало всю складність цього феномену.

У цій главі ми дамо чіткі, операційні визначення старінню, розберемо його ключові маркери на різних рівнях організації, проведемо важливе розрізнення між хронологічним та біологічним віком, а також розглянемо демографічні масштаби проблеми старіння населення, яка стоїть перед людством. Розуміння того, що таке старіння, — це перший і найважливіший крок до того, щоб навчитися його контролювати.

2.1. Визначення старіння: від опису до механізмів

У широкому сенсі, старіння — це прогресуюче погіршення фізіологічних функцій організму з віком, яке підвищує ймовірність смерті. Це визначення, запропоноване ще в середині XX століття, залишається робочим, але воно надто загальне. Воно описує результат, а не механізм. Воно говорить нам, що старіючі організми функціонують гірше і частіше вмирають, але не пояснює, чому це відбувається.

Сучасна біологія старіння підходить до питання інакше. Старіння розглядають як комплекс взаємопов'язаних процесів, які поступово руйнують здатність організму підтримувати гомеостаз — внутрішню сталість середовища.

- Клітинний рівень. Клітина перестає правильно ділитися і відновлюватися.
- Тканинний рівень. Тканини втрачають структуру і впорядкованість.
- Органний рівень. Органи працюють дедалі менш узгоджено.
- Системний рівень. Системи регуляції (нервова, ендокринна, імунна) дають збої.

У підсумку зростає вразливість до хвороб і зовнішніх стресів. Організм втрачає свою «запасну міцність», свою здатність справлятися з позаштатними ситуаціями. Саме тому літні люди важче переносять інфекції, травми та стреси.

2.1.1. Старіння vs. Хвороба

Одне з найважливіших концептуальних розрізень у геронтології — це розрізнення між старінням та віковими захворюваннями.

Вікові захворювання — це хвороби, частота яких різко зростає зі збільшенням віку:

- Рак.
- Атеросклероз та серцево-судинні захворювання.

- Хвороба Альцгеймера та інші нейродегенеративні захворювання.
- Остеопороз.
- Цукровий діабет 2-го типу.

Ці хвороби різко частішають після 40–50 років, але вони не є самим старінням. Старіння — це фон, на якому ці хвороби виникають набагато легше. Можна сказати, що старіння підвищує «ціну» будь-якого пошкодження: те, що молодий організм легко чинить, у літньому віці призводить до незворотних наслідків.

Важливо розуміти: якби старіння було просто сукупністю вікових хвороб, то, вилікувавши їх, ми б «вилікували» і старіння. Але це не так. Навіть якщо прибрати всі вікові захворювання, процес старіння все одно триватиме, хоча й повільніше. Саме тому геронтологія прагне впливати на саме старіння, а не тільки на його клінічні прояви.

2.1.2. Старіння як втрата гомеостатичної стійкості

Сучасне визначення старіння, яке використовуватиметься в цій книзі, звучить так:

Старіння — це вік-залежне прогресуюче зниження здатності організму підтримувати гомеостаз, викликане накопиченням молекулярних пошкоджень і порушенням регуляторних механізмів, що веде до вразливості до хвороб і смерті.

Це визначення підкреслює кілька ключових моментів:

1. Старіння пов'язане з віком, але не визначається ним механічно.
2. Старіння прогресує — воно погіршується з часом.
3. Старіння — це втрата гомеостазу — здатності підтримувати стабільність внутрішнього середовища.
4. Старіння має молекулярні причини — накопичення пошкоджень.
5. Старіння веде до вразливості — це не хвороба, але схильність до них.

Це визначення залишає простір для головного питання всієї книги: якщо старіння — не містичний закон, а набір конкретних біологічних процесів, то якою мірою ми можемо на них впливати?

2.2. Хронологічний та біологічний вік

Ми звикли вимірювати вік хронологічно — числом років з моменту народження. Однак це груба і часто неточна міра. Дві людини одного паспортного віку можуть перебувати в зовсім різних фізичних і функціональних станах. Набагато важливішим є біологічний вік — реальний стан тканин і систем організму.

2.2.1. Визначення та розрізнення

Параметр Хронологічний вік Біологічний вік

Що вимірює Кількість прожитих років Реальний стан організму

Основа Дати народження Молекулярні та функціональні маркери

Змінність Незмінний і однонаправлений Може прискорюватися, сповільнюватися і навіть частково звертатися назад

Прогностична цінність Низька Висока (для ризику хвороб і смертності)

Різниця між хронологічним і біологічним віком може досягати 10–15 років і більше. Біологічний вік може бути:

- Меншим за хронологічний — організм «молодший» за свої роки (у людей з хорошим здоров'ям і способом життя).
- Більшим за хронологічний — організм «старший» за свої роки (у людей з хронічними захворюваннями, нездоровим способом життя).

Саме біологічний вік сьогодні намагаються вимірювати за допомогою епігенетичного годинника, аналізу крові, функціональних тестів та інших методів, які ми детально розглянемо в главі 13.

2.2.2. Клінічна значущість біологічного віку

Біологічний вік є потужним предиктором:

- Ризику розвитку вікових захворювань.
- Імовірності смерті від усіх причин.
- Функціональних можливостей організму.
- Швидкості відновлення після хвороб і травм.

Наприклад, дослідження показують, що люди з біологічним віком, який перевищує хронологічний на 5 і більше років, мають значно вищий ризик серцево-судинних захворювань і смертності в найближчі 5–10 років.

Ключова ідея: Наша мета — не просто прожити більше років, а прожити їх у кращому фізичному та когнітивному стані. Збільшення здорової тривалості життя (healthspan) — це головне завдання сучасної геронтології.

2.3. Маркери старіння

Старіння проявляється на всіх рівнях організації — від молекул до цілих систем. Ці прояви, або маркери старіння, можна виміряти і відстежувати. Вони слугують індикаторами того, наскільки швидко чи повільно відбувається процес старіння в конкретному організмі.

2.3.1. Молекулярний рівень

На молекулярному рівні старіння проявляється через накопичення пошкоджень біомакромолекул:

1. Укорочення теломер. Теломери — це захисні «ковпачки» на кінцях хромосом. Вони вкорочуються при кожному поділі клітини. Коли вони стають критично короткими, клітина перестає ділитися (входить у стан сенесценції) або гине.

2. Накопичення пошкоджень ДНК. Під дією вільних радикалів, ультрафіолетового випромінювання, хімічних агентів і помилок реплікації в ДНК накопичуються мутації, розриви та інші пошкодження.
3. Зміна метилювання ДНК. Метилювання ДНК — це епігенетична модифікація, яка регулює активність генів. З віком змінюється загальний профіль метилювання, що призводить до порушення роботи генів.
4. Окислення білків і ліпідів. Вільні радикали пошкоджують білки (змінюючи їхню структуру та функцію) і ліпіди (порушуючи цілісність мембран).
5. Глікування білків. Молекули глюкози можуть неферментативно зв'язуватися з білками, утворюючи продукти глікування (AGEs — advanced glycation end products). Ці продукти накопичуються в тканинах і змінюють їхні властивості (наприклад, жорсткість колагену).
6. Зниження рівня NAD⁺. NAD⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид) — це ключова молекула в енергетичному метаболізмі та роботі сиртуїнів (ферментів, пов'язаних з довголіттям). Її рівень з віком знижується.

2.3.2. Клітинний рівень

На клітинному рівні старіння проявляється через зміни в структурі та функції клітин:

1. Клітинна сенесценція. Клітини перестають ділитися, але не вмирають. Натомість вони починають виділяти прозапальні та руйнівні для тканин речовини (SASP — senescence-associated secretory phenotype).
2. Зниження кількості та активності стовбурових клітин. Стовбурові клітини — це джерело оновлення тканин. З віком їхній запас виснажується, а їхня здатність до диференціювання та поділу знижується.
3. Порушення мітохондріальної функції. Мітохондрії — «енергетичні станції» клітини — працюють менш ефективно. Вони виробляють менше АТФ і більше пошкоджуючих побічних продуктів (вільних радикалів).
4. Порушення протеостазу. Знижується ефективність систем контролю якості білків (аутофагії та протеасоми). Пошкоджені та неправильно згорнуті білки накопичуються.
5. Епігенетичні зміни. Порушується структура хроматину, гени вмикаються та вимикаються неправильно. Клітина втрачає свою «молоду» ідентичність.

2.3.3. Тканинний та органний рівень

На тканинному та органному рівні старіння проявляється через структурні зміни:

1. Втрата м'язової маси (саркопенія). Після 30 років людина втрачає близько 3–5% м'язової маси за десятиліття. Після 60 років цей процес прискорюється. Саркопенія веде до слабкості, падінь і втрати незалежності.
2. Зниження еластичності судин. Стінки кровоносних судин стають жорсткішими через накопичення колагену та кальцію. Це веде до підвищення артеріального тиску та навантаження на серце.
3. Витончення шкіри та втрата еластичності. З віком шкіра стає тоншою, менш еластичною та більш схильною до пошкоджень. З'являються зморшки.
4. Зменшення об'єму мозку. Особливо помітно в гіпокампі (центр пам'яті) та префронтальній корі (центр вищих когнітивних функцій).
5. Зниження мінеральної щільності кісток (остеопороз). Кістки стають більш крихкими та схильними до переломів.
6. Зменшення розміру та функції органів. Печінка, нирки, легені — майже всі органи зменшуються в розмірах і втрачають ефективність з віком.

2.3.4. Системний рівень

На системному рівні старіння проявляється через зміни в роботі регуляторних систем:

1. Хронічне низькорівневе запалення (inflammaging). Рівень прозапальних маркерів (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α) з віком підвищується. Це запалення не є гострим, але воно тліє постійно, пошкоджуючи тканини.
2. Порушення гормонального балансу. З віком змінюється рівень багатьох гормонів:
 - Знижується рівень статевих гормонів (естрогену, тестостерону).
 - Змінюється рівень гормону росту та інсуліноподібного фактора росту (IGF-1).
 - Порушується робота гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі (відповідь на стрес).
3. Ослаблення імунної відповіді (імуносенсценція). Імунна система гірше реагує на нові інфекції (грип, COVID-19) і гірше розпізнає пухлинні клітини. Одночасно нарастають аутоімунні реакції.
4. Порушення метаболічної гнучкості. Здатність організму перемикатися між використанням різних джерел енергії (вуглеводи, жири) знижується, що веде до метаболічних порушень і діабету.
5. Порушення циркадних ритмів. Порушується режим сну та неспання, що додатково прискорює старіння.

2.4. Ознаки старіння (Hallmarks of Aging)

У 2013 році група дослідників на чолі з Карлосом Лопес-Отіном опублікувала статтю в журналі Cell, в якій запропонувала концептуальну рамку для розуміння старіння. Вони виділили дев'ять ключових ознак старіння (hallmarks of aging). Ця робота стала однією з найцитованіших у геронтології і досі слугує основною мовою, якою вчені обговорюють старіння.

Важливо розуміти: hallmarks — це не остаточний список «причин» старіння. Це зручна і постійно уточнювана класифікація процесів, які спостерігаються при старінні у різних організмів і які, за експериментальними даними, здатні прискорювати або сповільнювати старіння.

2.4.1. Первинні дев'ять ознак (2013)

1. Геномна нестабільність. Накопичення пошкоджень ДНК і хромосомних порушень. Системи репарації з віком працюють гірше, мутації та епігенетичні збої накопичуються. Геном втрачає свою цілісність.
2. Укорочення теломер. Критичне укорочення кінців хромосом призводить до зупинки поділу клітини або її загибелі. У стовбурових клітинах і клітинах з активною теломеразою цей процес сповільнений, але не скасований.
3. Епігенетичні зміни. Порушення метилювання ДНК, модифікацій гістонів і структури хроматину. Епігенетичний «малюнок» молодій клітині поступово розмивається, гени вмикаються та вимикаються неправильно.
4. Порушення протеостазу. Збій систем контролю якості білків. Неправильно згорнуті та пошкоджені білки накопичуються, утворюючи агрегати (як при нейродегенеративних захворюваннях). Аутофагія та протеасомна деградація ослаблюються.
5. Дерегуляція харчового сенсингу (метаболічного сприйняття). З віком порушується робота ключових метаболічних шляхів — інсулін/IGF-1, mTOR, AMPK, сиртуїни. Клітина гірше реагує на наявність або відсутність поживних речовин.

6. Мітохондріальна дисфункція. Мітохондрії виробляють менше енергії та більше пошкоджуючих побічних продуктів (вільних радикалів). Якість мітохондрій знижується, а їхнє оновлення (мітофагія) сповільнюється.
7. Клітинна сенесценція. Клітини перестають ділитися, але не вмирають. Вони починають виділяти запальні та руйнівні для тканин речовини (SASP — senescence-associated secretory phenotype). З віком таких клітин стає дедалі більше.
8. Виснаження стовбурових клітин. Запаси та активність стовбурових клітин падають. Тканини гірше оновлюються та відновлюються після пошкоджень.
9. Порушення міжклітинних комунікацій. Збій сигнальних шляхів між клітинами. Зростає хронічне запалення (inflammaging), порушується робота імунної та ендокринної систем.

2.4.2. Як ці ознаки пов'язані між собою

Hallmarks не існують ізольовано. Вони утворюють мережу з позитивними зворотними зв'язками. Наприклад:

- Пошкодження ДНК і укорочення теломер сприяють сенесценції.
- Сенесцентні клітини посилюють запалення.
- Запалення пошкоджує стовбурові клітини та мітохондрії.
- Мітохондріальна дисфункція збільшує окислювальний стрес і прискорює епігенетичні зміни.
- Порушення протеостазу та метаболізму робить клітину ще більш вразливою до нових пошкоджень.

Саме тому точковий вплив на одну ознаку часто дає обмежений ефект. Найбільш перспективні стратегії намагаються впливати одразу на кілька вузлів цієї мережі.

2.4.3. Оновлення після 2013 року

Наука не стояла на місці. У 2023 році Лопес-Отін та колеги опублікували оновлену версію, розширивши список до дванадцяти ознак. До вихідних дев'яти додали:

10. Порушення макроаутофагії (виділено з протеостазу як окремий важливий процес).
11. Хронічне запалення (inflammaging виділили особливо).
12. Дисбіоз — зміна складу мікробіому, яка впливає на імунітет і метаболізм господаря.

Деякі дослідники пропонують включати й інші процеси:

- Порушення механічних властивостей тканин (жорсткість позаклітинного матриксу).
- Зміни у складі крові (системне середовище старіння).
- Порушення циркадних ритмів.

Поки ці кандидати не отримали такого ж широкого визнання, як основні дванадцять.

2.4.4. Практичне значення класифікації

Hallmarks of aging дають ученим і практикам спільну мову та структуру для оцінки. Тепер можна більш точно говорити, на який рівень спрямоване те чи інше втручання:

- Калорійна рестрикція та рапаміцин у першу чергу впливають на харчовий сенсинг і аутофагію.
- Сенеолітики націлені на сенесцентні клітини.
- Часткове репрограмування намагається скинути епігенетичні зміни.
- NAD⁺-попередники підтримують мітохондрії та системи репарації ДНК.

Класифікація також допомагає відділяти серйозні підходи від порожніх обіцянок. Якщо метод заявляє, що «усуває старіння», але не показує впливу на жодну з визнаних hallmarks — це серйозний привід для сумнівів.

2.5. Фізіологічні зміни при старінні

Старіння зачіпає всі системи організму. Розгляньмо ключові зміни в кожній з них.

2.5.1. Серцево-судинна система

- Зменшується пропускна здатність серця. Серцевий викид (кількість крові, що перекачується серцем за хвилину) знижується приблизно на 1% на рік після 30 років.
- Підвищується артеріальний тиск. Судини стають жорсткішими через втрату еластину та накопичення колагену. Систолічний тиск підвищується, пульсовий тиск збільшується.
- Розвивається атеросклероз. На стінках судин відкладаються холестерин і сполуки кальцію. Просвіт судин звужується, ризик тромбів зростає.
- Знижується максимальна частота серцевих скорочень. Вона зменшується приблизно на 1 удар на рік після 20 років.

2.5.2. Дихальна система

- Знижується життєва ємність легень (максимальний об'єм повітря, який можна видихнути після глибокого вдиху).
- Зменшується еластичність легеневої тканини. Легені стають менш еластичними, що утруднює видих.
- Знижується швидкість дихання та газообміну. Надходження кисню в тканини та клітини зменшується.

Швидкість виникнення функціональних розладів у дихальній системі — одна з найвищих. Можливо, причиною є найбільша піддатливість цієї системи дії забруднень навколишнього середовища.

2.5.3. Травна система

- Втрата зубів через дегенерацію тканин, що підтримують зуби.

- Зменшення секреції травних соків. Знижується вироблення слини, шлункового соку, панкреатичних ферментів і жовчі.
- Зменшення розмірів печінки. Часто виникає цироз і жирова дистрофія.
- Збільшення кількості дивертикулів у товстому кишечнику.

2.5.4. Нирки та видільна система

- Зменшується потік крові через нирки. Нирковий кровотік знижується приблизно на 10% за кожне десятиліття після 30 років.
- Знижується клубочкова фільтрація (швидкість фільтрації крові в клубочках нирок).
- Погіршується реабсорбція необхідних речовин через стінки каналців.

2.5.5. М'язова система

- Втрата м'язових клітин. Скелетні м'язи втрачають кількість клітин (постмітотичних за своєю природою) та їхній розмір (атрофія). М'язова маса після 50 років зменшується на 1–2% на рік.
- Зменшується сила скорочення. Максимальна сила м'язів знижується швидше, ніж маса. Це пов'язано з порушенням нервово-м'язової передачі та якістю самих м'язових волокон.
- Збільшується час скорочення та розслаблення. М'язи стають більш повільними та менш вибуховими.
- Заміна м'язової тканини колагеном. Загиблі м'язові клітини заміщуються сполучною тканиною, що веде до фіброзу м'язів.

2.5.6. Нервова система

- Загибель нейронів. В окремих ділянках мозку (особливо в гіпокампі та чорній субстанції) гинуть нейрони. Хоча в кожне ядро входять сотні нейронів, що значно перевищує їхню мінімальну необхідну кількість, накопичення втрат веде до функціональних порушень.
- Зниження швидкості проведення нервових імпульсів. Мієлінові оболонки стоншуються, швидкість передачі сигналів знижується.
- Зменшення рівня нейромедіаторів. Знижується синтез і виділення дофаміну, ацетилхоліну, серотоніну та норадреналіну. Це веде до порушень пам'яті, настрою та рухової функції.
- Зниження нейрогенезу. Утворення нових нейронів (особливо в гіпокампі) з віком значно падає.

2.5.7. Шкіра

- Витончення шкіри. Епідерміс стає тоншим, кількість клітин зменшується.
- Втрата еластичності. Колаген і еластин деградують, шкіра стає менш пружною.

- Зменшення кількості потових і сальних залоз. Шкіра стає більш сухою та шорсткою.
- Поява пігментних плям. Накопичення ліпофусцину та інших пігментів.
- Зменшення підшкірного жиру. З'являються зморшки.

2.5.8. Імунна система

- Інволюція тимуса. Тимус — головний орган дозрівання Т-лімфоцитів — починає зменшуватися вже після статевого дозрівання і до похилого віку майже повністю заміщується жировою тканиною.
- Зниження кількості наївних Т- та В-клітин. Імунна система гірше реагує на нові інфекції та вакцини.
- Розширення клонів клітин пам'яті. Особливо тих, що спрямовані проти хронічних вірусів (наприклад, цитомегаловірусу). Імунний репертуар стає вужчим і менш гнучким.
- Зміна функцій вродженого імунітету. Нейтрофіли, макрофаги та НК-клітини працюють менш точно, частіше викликаючи пошкодження власних тканин.
- Зростання аутоімунних захворювань. З віком збільшується частота аутоімунних реакцій, коли імунна система атакує власні тканини.

2.6. Старіння як системний процес

Старіння — це не сума незалежних змін в окремих органах. Це системний процес, у якому всі компоненти пов'язані один з одним.

Петлі зворотного зв'язку. Старіння характеризується безліччю позитивних зворотних зв'язків, які посилюють один одного:

- Сенесцентні клітини виробляють запальні цитокіни (SASP). Запалення пошкоджує сусідні тканини та сприяє появі нових сенесцентних клітин.
- Мітохондріальна дисфункція веде до окислювального стресу. Окислювальний стрес пошкоджує ДНК і сприяє сенесценції.
- Епігенетичні зміни порушують роботу генів, відповідальних за репарацію ДНК та мітохондріальну функцію, що прискорює ці ж процеси.

Системні медіатори. Деякі процеси діють на весь організм системно:

- Хронічне запалення (inflammaging) — це системний феномен. Запальні цитокіни циркулюють у крові та впливають на всі тканини.
- Гормональні зміни (зниження статевих гормонів, підвищення кортизолу) діють на безліч органів одночасно.

· Системне старіння крові — зміни у складі плазми крові, які впливають на всі клітини та тканини.

Ключова ідея: Старіння не можна звести до однієї «поломки». Воно виникає з порушення координації безлічі процесів на всіх рівнях. Саме тому стратегії, спрямовані на один механізм, зазвичай дають обмежений ефект. Справжній прорив буде пов'язаний з комбінованими підходами, що впливають на кілька hallmarks одночасно.

2.7. Демографічний виклик: старіння населення

Старіння — це не тільки біологічна проблема. Це колосальний соціальний, економічний і політичний виклик для людства.

2.7.1. Як змінюється демографічна структура

На початку XX століття основною причиною смерті людей вважали інфекційні захворювання. З відкриттям антибіотиків і появою інших досягнень медичної науки ці хвороби стали більш-менш контрольованими, особливо в розвинених країнах. Це призвело до значного збільшення середньої тривалості життя людини — від 40 до 70 років і більше.

Однак контроль над інфекційними хворобами не створює в людини імунітету до старіння і смерті. В останні десятиліття основними причинами смерті людей є захворювання серцево-судинної системи, рак і судинні захворювання мозку.

Ці хвороби, вочевидь, мають внутрішні причини і називаються «хворобами старчого віку».

Підраховано, що якщо повністю ліквідувати всі інфекційні захворювання, то середня тривалість життя людини може збільшитися на 0,2 року. Однак якщо зникнуть серцево-судинні захворювання, то середня тривалість життя зросте приблизно на 10 років.

2.7.2. Глобальні демографічні зрушення

У розвинених країнах близько 15% населення мають вік понад 60 років. До 2000 року частка таких людей зросла до 20%; це означає, що кожна п'ята людина старша за 60 років. Жінки становлять близько 65% тієї частини населення, вік якої перевищує 60 років.

У країнах, що розвиваються, через недоліки в системі охорони здоров'я, відсутність контролю за інфекційними захворюваннями, неправильне харчування та недоїдання середня тривалість життя залишається на рівні 50 років, і лише близько 5% населення мають вік понад 60 років. З поліпшенням медичного та інших видів обслуговування цей відсоток збільшиться.

2.7.3. Наслідки старіння населення

Одним з результатів прогресу біологічних і медичних наук є швидке зростання кількості людей у віці старше 60 років, які більш схильні до хвороб, фізично менш здатні виконувати роботу і потребують догляду.

Це створює безліч викликів:

- Економічні. Зростання витрат на охорону здоров'я та соціальне забезпечення. Зменшення частки працюючого населення по відношенню до пенсіонерів.
- Соціальні. Необхідність перегляду пенсійних систем і ринку праці. Проблеми догляду за літніми людьми.
- Медичні. Зростання захворюваності на вік-асоційовані хвороби. Навантаження на систему охорони здоров'я.

Саме тому дослідження в галузі старіння привернули увагу урядів різних країн. Уповільнення старіння та подовження здорового активного життя (healthspan) — це не просто особисте бажання кожного з нас. Це стратегічна необхідність для всього людства.

2.8. Що таке геронтологія та геріатрія?

Наука, що вивчає різні проблеми старіння, називається геронтологією (від грец. geron — стара людина). Вона має три основні аспекти:

2.8.1. Біологічний аспект

Цей розділ геронтології розглядає фундаментальні аспекти старіння. Дослідники, які працюють у цій галузі, вивчають молекулярні, біохімічні, біофізичні, фізіологічні та структурні зміни, що відбуваються в організмі після досягнення статевої зрілості. Їхня мета — знайти причини старіння.

2.8.2. Клінічний аспект (Геріатрія)

Геріатрія — це розділ медицини, що вивчає хвороби «старчого віку»: серцево-судинні та судинні захворювання мозку, рак, артрит, ревматизм, аутоімунні хвороби, і розробляє методи їхнього лікування.

Геріатрія займається вже наявними захворюваннями у літніх людей. Вона фокусується на діагностиці, лікуванні та профілактиці хвороб, які частіше зустрічаються в старшому віці.

2.8.3. Соціально-психологічний аспект

Цей напрямок має справу з соціальними та психологічними проблемами старих і людей, що відійшли від справ. Працюючи в цій галузі піклуються про благополуччя людей, про те, як забезпечити фізичну та розумову зайнятість і зробити щасливими людей похилого віку в період їхнього життя, що залишився.

Соціально-психологічна геронтологія вивчає:

- Адаптацію до виходу на пенсію.
- Соціальну ізоляцію та самотність.
- Психологічне благополуччя.

- Якість життя в літньому віці.

2.9. Три ключові завдання геронтології

Вивчення проблем старіння може вирішити три важливі завдання:

1. Фундаментальне розуміння життя.

Старіння — явище універсальне, і з'ясування його причин було б фундаментальним відкриттям. Ця проблема надзвичайно складна, так само як проблема розвитку. Чому в усіх організмів після досягнення статевої зрілості відбувається порушення функцій? Чому всі члени одного й того ж виду мають більш-менш фіксовану тривалість життя? В якому віці після настання статевої зрілості починається процес старіння? Чи існує тригер, «запускаючий» процес старіння?

2. Продовження здорового життя (Healthspan).

Відповіді на поставлені вище запитання можуть допомогти створити наукові методи, за допомогою яких вдалося б відстрочити або запобігти початку процесу старіння. Це сприяло б збільшенню періоду активного життя та значному подовженню періоду плідної діяльності людей.

Важливо не просто збільшити кількість прожитих років, а забезпечити людям краще здоров'я. Іншими словами, необхідно «add more life to years, not more years to life» («додати більше життя до років, а не більше років до життя»).

3. Зсув часу настання хвороб.

Очікують також, що зі збільшенням періоду активного життя відсунеться термін появи старчих хвороб. Якщо вік початку хвороб (раку, серцево-судинних захворювань) відсунеться на 10–15 років, це означатиме не тільки збільшення тривалості здорового життя, але й колосальну економію коштів, які витрачаються на лікування цих хвороб.

Наприклад, Національний інститут здоров'я в США в 1973 році витратив на дослідження в галузі раку близько 2 доларів на людину, а на геронтологічні дослідження — тільки 2 центи. Якщо ж будуть знайдені способи продовжити період зрілості, час настання хвороб буде відсунуто і, таким чином, будуть заощаджені великі кошти.

Підсумок глави

1. Старіння — це прогресуюча втрата гомеостатичної стійкості, викликана накопиченням молекулярних пошкоджень і порушенням регуляторних механізмів. Це не хвороба, але фон, на якому хвороби виникають легше.
2. Хронологічний і біологічний вік — це різні поняття. Біологічний вік більш точно відображає стан організму і є кращим предиктором ризику хвороб і смертності.
3. Маркери старіння існують на всіх рівнях — молекулярному (пошкодження ДНК, метилювання), клітинному (сенесценція, дисфункція мітохондрій), тканинному (саркопенія, остеопороз) і системному (inflammaging, гормональні зміни).

4. Ознаки старіння (hallmarks of aging) — це дев'ять (або більше) взаємопов'язаних біологічних процесів, які визначають старіння. Вони утворюють мережу з позитивними зворотними зв'язками, тому точкові втручання дають обмежений ефект.
5. Всі системи організму старіють. Серцево-судинна, дихальна, травна, видільна, м'язова, нервова, імунна — кожна система має свої характерні зміни, але всі вони взаємопов'язані.
6. Старіння — системний процес. Воно не зводиться до однієї «поломки». Вплив на один механізм дає обмежений ефект. Найбільш перспективні підходи спрямовані на кілька процесів одночасно.
7. Демографічний виклик. Старіння населення — це колосальна соціальна та економічна проблема. Подовження здорового життя (healthspan) — це не тільки особисте бажання, але й стратегічна необхідність для суспільства.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Старіння Вік-залежне прогресуюче зниження здатності організму підтримувати гомеостаз, що веде до вразливості до хвороб і смерті.

Гомеостаз Підтримання сталості внутрішнього середовища організму.

Хронологічний вік Кількість років, прожитих з моменту народження.

Біологічний вік Реальний стан тканин і систем організму, що відображає ступінь їхнього зносу.

Healthspan Тривалість здорового, активного життя без серйозних хвороб і обмежень.

Hallmarks of aging Ключові біологічні процеси, що визначають старіння (геномна нестабільність, сенесценція, мітохондріальна дисфункція та ін.).

Сенесценція Стан клітин, які перестали ділитися, але не загинули і почали виділяти шкідливі речовини.

Inflammaging Хронічне, низькорівневе запалення, що нарастає з віком і прискорює старіння.

Саркопенія Вік-асоційована втрата м'язової маси та сили.

Геронтологія Наука про старіння, що включає біологічні, клінічні та соціально-психологічні аспекти.

Глава 3. Класичні теорії старіння

Перш ніж зануритися в сучасні «ознаки старіння» (hallmarks of aging) та молекулярні механізми, важливо зрозуміти, як людство намагалось пояснити цей феномен протягом останніх ста років. Шлях наукової думки від простих описових теорій до складних молекулярних моделей — це не просто історія ідей. Це історія того, як ми вчилися ставити правильні запитання і як кожна помилка, кожна недомовленість просувала нас уперед.

Класичні теорії старіння, більшість з яких сьогодні вважаються або застарілими, або надто вузькими, заклали фундамент сучасної геронтології. Без розуміння їхніх сильних і слабких сторін важко оцінити, куди наука прийшла зараз і які питання залишаються відкритими. Ми повинні знати не тільки те, що працює, але й те, що не працює, і чому.

У цій главі ми послідовно розберемо основні класичні теорії старіння, починаючи з найраніших і закінчуючи тими, що були сформульовані в другій половині XX століття. Ми розглянемо, що в них було цінного, а що виявилось помилковим або недостатнім.

3.1. Теорія програмованого старіння

Одна з найраніших ідей, яка досі знаходить відгук у масовій свідомості, полягала в тому, що старіння закладене в організмі споконвічно — як програма, подібна до програми розвитку ембріона. Згідно з цією точкою зору, після виконання репродуктивної функції вмикаються генетичні механізми, які цілеспрямовано руйнують тіло. Іншими словами, існує якийсь внутрішній «таймер», який запускає процес старіння і смерті у визначений момент.

3.1.1. Аргументи на користь теорії

На користь програмування говорили кілька спостережень:

1. Приклади організмів із чітким життєвим циклом.

- Тихоокеанський лосось (*Oncorhynchus*). Ці риби після нересту гинуть протягом кількох днів або тижнів. Весь їхній організм буквально «розвалюється»: імунна система відключається, тканини деградують, і риба гине від інфекцій. Це виглядає як запрограмоване самознищення.
- Деякі види бамбука. Деякі види бамбука цвітуть і вмирають синхронно по всьому світу, незалежно від місцевих умов. Це вказує на наявність внутрішнього генетичного таймера.
- Самка восьминога. Після відкладання яєць самка восьминога перестає харчуватися і вмирає незабаром після вилуплення потомства. Якщо видалити очні залози (які, ймовірно, виробляють «гормон смерті»), вона продовжує жити і харчуватися.
- Однорічні рослини. Багато рослин (наприклад, пшениця) живуть один сезон, дають насіння і гинуть. Здається, що їхній життєвий цикл запрограмований.

2. Генетичні дослідження на модельних організмах.

У круглого черв'яка *Caenorhabditis elegans* були знайдені гени, мутації яких різко збільшували тривалість життя. Зокрема, мутації в генах *daf-2* та *age-1* могли подвоювати і навіть потроювати тривалість життя черв'яка. Здавалося, що дослідники знайшли «гени старіння» або навіть «гени смерті».

3. Логічна привабливість.

Ідея запрограмованого старіння інтуїтивно зрозуміла і навіть поетична. Вона пояснює, чому старіння відбувається з такою невідворотністю і чому всі представники одного виду мають приблизно однакову максимальну тривалість життя. Вона також вписується в еволюційну логіку: старіння «потрібне» для того, щоб звільнити місце для нових поколінь.

3.1.2. Що виявилось не так

Незважаючи на всю привабливість, теорія програмованого старіння не витримала перевірки часом з кількох причин:

1. Гени, що збільшують тривалість життя, — це не «гени смерті».

Дослідження показали, що гени *daf-2* та *age-1* у *C. elegans* регулюють не спеціальну програму самознищення, а стійкість до стресу та метаболізм. Вони кодують білки, аналогічні рецепторам інсуліну та IGF-1 у ссавців. Коли ці шляхи інгібуються, черв'як стає більш стійким до стресу, краще справляється з окислювальним пошкодженням і живе довше. Це не «вимкнення смерті», а «ввімкнення захисту».

2. Відсутність «гена смерті» у людини.

У більшості видів, включаючи людину, жорсткої генетичної програми старіння виявити не вдалося. Не знайдено жодного гена, який би специфічно «вмикав» старіння. Натомість ми бачимо безліч генів, що впливають на швидкість старіння через регуляцію метаболізму, репарацію ДНК, стійкість до стресу та інші процеси.

3. Еволюційний контекст.

Еволюція, швидше, просто перестає підтримувати організм після певного віку, ніж активно його руйнує. Немає жодної еволюційної переваги в тому, щоб спеціально вбивати старих особин, якщо вони вже не розмножуються. Просто природний відбір «не бачить» негативних ефектів, які проявляються після репродуктивного віку.

4. Винятки з правил.

Приклади запрограмованої смерті (лосось, бамбук) є скоріше винятками, ніж правилом. Вони характерні для організмів із дуже специфічними життєвими стратегіями. У більшості видів, особливо в довгоживучих (слони, кити, людина), такого жорсткого програмування немає.

3.1.3. Сучасне переосмислення

Сьогодні концепція «програмованого старіння» в її первісному вигляді відкинута. Однак ідея про те, що гени впливають на старіння, залишається центральною. Різниця в тому, що вплив цей опосередкований — через регуляцію метаболізму, репарації, стрес-відповіді, а не через запуск спеціальної програми руйнування.

Деякі вчені говорять про «програмоване старіння» в іншому сенсі: не як про запрограмовану смерть, а як про запрограмоване зниження репаративної здатності. Іншими словами, організм «запрограмований» на підтримання себе тільки на час репродуктивного періоду, а після його закінчення підтримка знижується.

Ключова ідея: Старіння — це не активний процес самознищення, а пасивне накопичення пошкоджень через те, що еволюція перестала підтримувати організм після виконання ним репродуктивної функції.

3.2. Теорія накопичення пошкоджень

Протилежний підхід запропонував у 1950-х роках видатний біолог Пітер Медавар (лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини 1960 року за роботи з імунологічної толерантності), а згодом розвинув Джордж Вільямс. Згідно з цією теорією, старіння — це результат поступового накопичення випадкових пошкоджень, які організм з часом дедалі гірше виправляє.

3.2.1. Основні положення

Пошкодження виникають постійно:

- Помилки при копіюванні ДНК під час реплікації.
- Окислення білків вільними радикалами.
- Розриви хромосом під дією радіації та хімічних агентів.
- Накопичення неправильно згорнутих молекул.
- Пошкодження мембран та інших клітинних структур.

У молодості системи репарації (відновлення) справляються з цим потоком пошкоджень. З віком їхня ефективність падає, пошкодження накопичуються, і функції клітин порушуються. Організм поступово «зношується» подібно до того, як зношується будь-яка машина.

3.2.2. Сильні сторони теорії

Ця ідея виявилася надзвичайно плідною. Саме вона лежить в основі більшості сучасних уявлень про старіння, включаючи:

- Вільнорадикальну теорію (Харман, 1956) — як конкретизацію ідеї окислювальних пошкоджень.
- Теломерну теорію (Оловников, 1970-ті) — як конкретизацію ідеї пошкоджень хромосом.
- Теорію соматичних мутацій (Сцілард, 1959) — як конкретизацію ідеї генетичних пошкоджень.

- Теорію накопичення помилок (Оргел, 1963) — як конкретизацію ідеї пошкоджень у синтезі білка.

Всі сучасні «ознаки старіння» (hallmarks of aging) так чи інакше пов'язані з накопиченням пошкоджень на різних рівнях організації.

3.2.3. Обмеження теорії

Головний недолік теорії накопичення пошкоджень — надто загальне формулювання. Вона пояснює що відбувається, але погано відповідає на питання, які саме пошкодження найбільш важливі і в якому порядку вони виникають.

- Чи є пошкодження ДНК первинними, а мітохондріальна дисфункція — вторинною, чи навпаки?
- Чому одні тканини (нейрони, м'язи) страждають від накопичення пошкоджень більше, ніж інші (печінка, шкіра)?
- Чому швидкість накопичення пошкоджень сильно варіює між видами і навіть між особинами одного виду?

Крім того, теорія накопичення пошкоджень не пояснює, чому системи репарації з віком самі стають менш ефективними. Це створює замкнуте коло: пошкодження накопичуються → системи репарації працюють гірше → пошкоджень стає ще більше.

3.2.4. Сучасне переосмислення

Сьогодні теорія накопичення пошкоджень вважається правильною, але неповною. Вона описує найважливіший аспект старіння, але не враховує регуляторні та системні фактори. Сучасна геронтологія розглядає накопичення пошкоджень як один з ключових механізмів, але не єдиний.

Інтеграція теорії накопичення пошкоджень з теорією регуляції генів (яка буде розглянута в главі 9) дає більш повну картину. Можливо, накопичення пошкоджень і порушення регуляції — це дві сторони однієї медалі, два взаємно підсилюючих один одного процеси.

Ключова ідея: Старіння — це не просто «знос», а порушення балансу між пошкодженням і репарацією. З віком ефективність репарації знижується не випадково, а в результаті генетично детермінованих та епігенетичних змін.

3.3. Вільнорадикальна теорія старіння

У 1956 році Денхем Харман запропонував конкретизувати загальну ідею пошкоджень. Він припустив, що головну роль у старінні відіграють вільні радикали — надзвичайно реакційноздатні молекули, що утворюються в першу чергу в мітохондріях при клітинному диханні. Ця теорія, можливо, стала найпопулярнішою і найобговорюванішою в історії геронтології.

3.3.1. Що таке вільні радикали

Вільні радикали — це атоми або молекули, що мають неспарений електрон на зовнішній орбіталі. Через це вони надзвичайно реакційноздатні і прагнуть «відібрати» електрон у сусідніх молекул, пошкоджуючи їх. Найбільш поширені вільні радикали в біологічних системах:

- Супероксид-аніон (O_2^-) — утворюється при неповному відновленні кисню.
- Гідроксильний радикал ($OH\bullet$) — найреакційноздатніший з усіх.
- Пероксид водню (H_2O_2) — не радикал, але токсична сполука, яка може перетворюватися на радикали.
- Пероксильні радикали ($ROO\bullet$) — утворюються при окисленні ліпідів.

Ці радикали утворюються постійно в процесі нормального метаболізму. Основним джерелом є мітохондрії, де в дихальному ланцюзі частина електронів «витікає» і взаємодіє з киснем, утворюючи супероксид.

3.3.2. Пошкоджувальна дія вільних радикалів

Вільні радикали пошкоджують всі основні біомолекули:

1. Пошкодження ДНК.

- Розриви ланцюгів ДНК.
- Окислення азотистих основ (особливо гуаніну, утворюючи 8-оксигуанін).
- Утворення зшивок між ланцюгами ДНК.
- Хромосомні аберації.

2. Пошкодження білків.

- Окислення амінокислотних залишків (цистеїну, метіоніну, гістидину).
- Утворення карбонільних груп.
- Фрагментація поліпептидних ланцюгів.
- Зшивки між білками (утворення агрегатів).

3. Пошкодження ліпідів (перекисне окислення ліпідів).

- Пошкодження мембран, втрата їхньої бар'єрної функції.
- Утворення токсичних продуктів (малоновий діальдегід, 4-гідроксиноненал).
- Вторинні пошкодження білків і ДНК продуктами окислення ліпідів.

3.3.3. Передбачення теорії та їхня перевірка

Вільнорадикальна теорія передбачала, що антиоксиданти (речовини, що нейтралізують вільні радикали) повинні сповільнювати старіння. Це передбачення породило цілу індустрію біологічно активних добавок. Мільярди доларів були витрачені на вітаміни С, Е, бета-каротин, коензим Q10 та інші антиоксиданти.

Однак великі клінічні дослідження останніх двадцяти років показали шокуючі результати:

1. Високі дози антиоксидантів не впливають на тривалість життя.

Багаточисельні мета-аналізи (огляди, що об'єднують результати багатьох досліджень) показали, що прийом вітамінів С та Е, бета-каротину та інших антиоксидантів не збільшує тривалість життя здорових людей.

2. У деяких випадках антиоксиданти навіть підвищують смертність.

- Бета-каротин підвищував смертність від раку легень у курців.

- Високі дози вітаміну Е були пов'язані з невеликим, але статистично значущим підвищенням смертності від усіх причин.

3. Фізіологічні кількості антиоксидантів корисні, але фармакологічні — ні.

Антиоксиданти, що отримуються з їжею (овочі, фрукти), корисні. Але прийом їх у вигляді високих доз добавок не дає переваг. Організм підтримує тонкий баланс між окисленням та антиоксидантним захистом.

3.3.4. Чому антиоксиданти не працюють як «ліки від старості»

Виявилося, що вільні радикали — не тільки «шкідники», але й важливі сигнальні молекули. Вони беруть участь у:

- Клітинній сигналізації. Вільні радикали активують транскрипційні фактори (наприклад, Nrf2, NF-κB), які запускають захисні програми.

- Регуляції апоптозу. Помірна кількість вільних радикалів необхідна для запуску програмованої клітинної смерті, видаляючи пошкоджені клітини.

- Регуляції імунітету. Вільні радикали, що виробляються імунними клітинами (нейтрофілами, макрофагами), використовуються для знищення патогенів.

- Адаптації до стресу. Помірний окислювальний стрес «тренує» клітину, роблячи її більш стійкою до подальших пошкоджень (гормезис).

Повністю «гасити» вільні радикали — значить порушувати ці важливі сигнальні шляхи. Організм не потребує придушення всіх вільних радикалів; він потребує підтримання їхнього оптимального рівня, балансу між утворенням і нейтралізацією.

3.3.5. Сучасне переосмислення

Сьогодні вільнорадикальна теорія вважається частково правильною: окислювальний стрес дійсно вносить вклад у старіння, але він далеко не єдиний і не головний фактор. Сучасні дослідження зосереджені не на простому «гасінні» радикалів, а на:

- Покращенні мітохондріальної функції (щоб менше радикалів утворювалося).
- Активації ендогенних антиоксидантних систем (через Nrf2, сиртуїни).
- Посиленні репарації пошкоджених молекул.
- Збалансованому підході, який враховує сигнальну роль вільних радикалів.

Ключова ідея: Організм потребує не «гасіння» вільних радикалів, а підтримання балансу між їхнім утворенням і нейтралізацією. Вільні радикали — це не тільки вороги, але й важливі регуляторні сигнали.

3.4. Теломерна теорія старіння

У 1970-х роках радянський учений Олексій Оловников висунув ідею, яка згодом була підтверджена роботами Елізабет Блекберн, Керол Грейдер і Джека Шостака (Нобелівська премія 2009 року). Він показав, що кінці хромосом — теломери — вкорочуються при кожному поділі клітини. Коли теломери стають надто короткими, клітина перестає ділитися і переходить у стан сенесценції або гине. Це явище отримало назву «ліміту Хейфліка» (на ім'я Леонарда Хейфліка, який описав обмежену кількість поділів клітин *in vitro*).

3.4.1. Що таке теломери

Теломери — це захисні «ковпачки» на кінцях лінійних хромосом еукаріот. Вони складаються з повторюваних послідовностей ДНК (у людини — TTAGGG, повторене тисячі разів) і спеціалізованих білків (шлетериновий комплекс).

Функції теломер:

1. Захист кінців хромосом від деградації та неправильного злиття.
2. Запобігання розпізнаванню кінців хромосом як пошкоджень ДНК (які викликали б зупинку клітинного циклу або апоптоз).
3. Обмеження кількості поділів клітини (є однією з причин клітинного старіння).

3.4.2. Проблема укорочення теломер

При кожному поділі клітини ДНК-полімераза (фермент, що копіює ДНК) не може побудувати самі кінці нитки. Це пов'язано з особливістю механізму реплікації — вона йде тільки в одному напрямку і потребує праймера. У результаті з кожним циклом поділу теломери вкорочуються на 50–200 пар основ.

Коли теломери стають критично короткими (менше 4–5 тисяч пар основ у людини), клітина входить у стан сенесценції або запускає апоптоз (програмовану смерть). Це захисний механізм, що запобігає розмноженню клітин з пошкодженим геномом.

3.4.3. Теломераза — фермент, що подовжує теломери

У 1984 році Елізабет Блекберн і Керол Грейдер відкрили теломеразу — фермент, здатний подовжувати теломери. Теломераза містить:

- Зворотну транскриптазу (TERT) — каталітичну субодиницю, що синтезує ДНК на матриці РНК.
- РНК-матрицю (TR) — яка слугує шаблоном для синтезу теломерних повторів.
- Допоміжні білки.

Теломераза активна:

- У стовбурових клітинах (забезпечує їхню здатність до багаторазового поділу).
- У клітинах зародкового шляху (сперматозоїди, яйцеклітини).
- У клітинах імунної системи (під час активації).
- У ракових клітинах (робить їх «безсмертними»).

У більшості соматичних клітин дорослої людини теломераза майже не активна. Тому вони старіють і входять у сенесценцію після певної кількості поділів.

3.4.4. Відкриття теломери та «хибні надії»

Відкриття теломери породило великі надії. Здавалося, що достатньо активувати теломеразу — і клітинне старіння буде переможене. Були створені компанії, що обіцяють «омолодження» за допомогою активації теломери. Були розроблені добавки, нібито стимулюючі теломеразу.

Однак реальність виявилася складнішою:

1. Штучна активація теломери підвищує ризик раку. Ракові клітини використовують теломеразу для підтримання безсмертя. Активація теломери в нормальних клітинах може сприяти їхньому злоякісному переродженню.
2. Довжина теломер — лише один з багатьох факторів. Навіть якщо теломери подовжити, інші ознаки старіння (мітохондріальна дисфункція, епігенетичний дрейф, накопичення пошкоджень ДНК) залишаються.
3. Теломерні добавки не мають доказів ефективності. Більшість «активаторів теломери» на ринку не мають наукових доказів того, що вони дійсно подовжують теломери у людей або впливають на старіння.

3.4.5. Теломери та старіння людини

Існує безліч досліджень, що пов'язують довжину теломер зі старінням і ризиком хвороб:

- Короткі теломери пов'язані з більш високим ризиком серцево-судинних захворювань, діабету 2-го типу, деяких видів раку та смертності від усіх причин.

- Швидкість укорочення теломер може бути прискорена стресом, курінням, ожирінням, малорухливим способом життя.
- Здоровий спосіб життя (фізична активність, правильне харчування, зниження стресу) пов'язаний з більш повільним укороченням теломер.

Однак довжина теломер не є універсальним біомаркером старіння. У деяких людей з короткими теломерами немає вікових хвороб, а в деяких з довгими — є. Це лише один з багатьох показників, і його прогностична цінність обмежена.

3.4.6. Сучасне переосмислення

Сьогодні теломерна теорія вважається важливою, але неповною. Теломери суттєві для клітинного старіння (сенесценції), але не визначають старіння всього організму. Сучасні дослідження зосереджені на:

- Вивченні ролі теломер у стовбурових клітинах та їхньому виснаженні.
- Зв'язку між укороченням теломер і хронічним запаленням.
- Розробці безпечних способів модуляції теломерази (наприклад, через активацію ендогенних механізмів, а не прямою генною інженерією).

Ключова ідея: Теломери — це важливий механізм клітинного старіння, але не єдиний. Вони слугують «лічильником» кількості поділів клітини, але старіння організму — це набагато складніший процес.

3.5. Теорія соматичних мутацій

Ще одна класична ідея полягає в тому, що з віком у ДНК соматичних (нестатевих) клітин накопичуються мутації. Ці мутації порушують роботу генів, відповідальних за репарацію, поділ і самоочищення клітин. У підсумку тканини деградують.

3.5.1. Основні положення

Теорія була запропонована Лео Сцілардом у 1959 році та розвинута іншими дослідниками (зокрема, Кертисом). Основні ідеї:

1. Спонтанні мутації виникають постійно в процесі життя.
2. У постмітотичних клітинах (нейрони, м'язи) мутації накопичуються, оскільки клітини не діляться і не можуть їх «розбавити».
3. Коли кількість мутацій у клітині досягає критичного рівня, клітина гине або перестає функціонувати.
4. Загибель постмітотичних клітин веде до втрати тканини та порушення функцій органів.

3.5.2. Аргументи на користь теорії

Сучасні методи секвенування підтвердили: мутації дійсно накопичуються з віком. Особливо помітно це в клітинах, які часто діляться (кровотворні клітини, кишковий епітелій, шкіра). У цих клітинах накопичуються соматичні мутації, які можуть призводити до:

- Клонального гемопоєзу — розростання одного клону кровотворних клітин, що підвищує ризик раку крові та серцево-судинних захворювань.
- Мутаційного навантаження в інших тканинах.

Крім того, дослідження на тваринах підтвердили, що мутагени (речовини, що викликають мутації) можуть прискорювати старіння, а посилення репарації ДНК — сповільнювати його.

3.5.3. Обмеження теорії

Однак внесок соматичних мутацій у загальне старіння організму досі оцінюється по-різному:

1. Для деяких тканин він може бути суттєвим (наприклад, для кровотворної системи та кишкового епітелію).
2. Для інших тканин — другорядним (наприклад, для мозку, де нейрони не діляться і мутації накопичуються повільно).

Крім того, як і у випадку з теломерною теорією, соматичні мутації не пояснюють всіх аспектів старіння. Багато тканин старіють навіть при низькому рівні мутацій, а деякі організми з високим мутаційним навантаженням живуть довго.

3.5.4. Сучасне переосмислення

Сьогодні теорія соматичних мутацій вважається правильною, але недостатньою. Мутації дійсно накопичуються з віком і вносять вклад у старіння, особливо в активно діляться тканинах. Однак вони не є єдиною або головною причиною старіння. Сучасні дослідження зосереджені на:

- Клональному гемопоєзі як факторі ризику вікових хвороб.
- Ролі мутацій у раку та їхньому зв'язку зі старінням.
- Взаємодії мутацій з іншими механізмами (запаленням, сенесценцією).

Ключова ідея: Соматичні мутації — це реальний і важливий механізм, але він працює не сам по собі, а в комплексі з іншими процесами старіння.

3.6. Теорія накопичення помилок у синтезі білка

Ця теорія була запропонована Леслі Оргелом у 1963 році і згодом отримала назву «теорія катастрофи помилок» (error catastrophe theory). Згідно з цією теорією, помилки, що з'являються при передачі генетичної інформації (транскрипція і трансляція), можуть викликати накопичення дефектних білків і призвести до старіння.

3.6.1. Основні положення

1. Помилки неминучі. Жоден процес у клітині не відбувається з абсолютною точністю. При транскрипції (ДНК → РНК) можуть виникати помилки в послідовності нуклеотидів. При трансляції (РНК → білок) можуть включатися неправильні амінокислоти.
2. Помилки в білках-виконавцях. Якщо помилка з'являється в «звичайному» білку, ця молекула просто деградує і замінюється на нову. Але якщо помилка з'являється в білках, відповідальних за синтез інших білків (наприклад, у РНК-полімеразі або в аміноацил-тРНК-синтетазі), то ці помилки будуть розмножуватися.
3. Експоненціальне зростання помилок. Дефектна РНК-полімераза виробляє більше помилок у РНК. Дефектна аміноацил-тРНК-синтетаза «навантажує» тРНК неправильними амінокислотами, які включаються в білки. Чим більше дефектних білків-виконавців, тим більше помилок у нових білках. Це експоненціально наростаючий процес.
4. Катастрофа помилок. Коли кількість дефектних білків досягає критичного рівня, клітина перестає функціонувати і гине. Це і є «катастрофа помилок», яка і викликає старіння.

3.6.2. Перевірка теорії

Теорія Оргела була революційною для свого часу і стимулювала безліч досліджень. Однак експериментальна перевірка показала її обмеженість:

1. Помилки в білках у старих тварин не накопичуються у фатальних кількостях. Дослідження показали, що рівень помилок у синтезі білка у старих тварин або не збільшується, або збільшується дуже незначно.
2. Кінетичні властивості ферментів у молодих і старих тварин подібні. Дослідження очищених ферментів (аланінамінотрансферази, малатдегідрогенази, ацетилхолінестерази) показали, що їхня K_m , молекулярна маса та електрофоретична рухливість у молодих і старих тварин практично однакові.
3. Триптичні карти білків не виявили відмінностей. Триптичне картування актину та міозину скелетних м'язів молодих і старих щурів не показало жодних відмінностей в амінокислотних послідовностях.
4. Існують механізми «контролю якості». Клітина має безліч механізмів, які прибирають дефектні білки: шаперони (виправляють неправильно згорнуті білки), протеасома (руйнує пошкоджені білки), аутофагія (видаляє великі агрегати).

3.6.3. Сучасне переосмислення

Сьогодні теорія катастрофи помилок у її первісному вигляді вважається невірною. Однак вона дала поштовх до вивчення важливих механізмів:

- Ролі протеостазу (систем контролю якості білків) у старінні.
- Накопичення неправильно згорнутих білків як фактора старіння.
- Зв'язку між порушенням протеостазу та віковими хворобами (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона).

Сьогодні ми знаємо, що порушення протеостазу дійсно вносить вклад у старіння, але не через «катастрофу помилок», а через накопичення пошкоджених білків і зниження ефективності систем їхнього видалення (аутофагія, протеасома). Це один з ключових ознак старіння (hallmark of aging).

3.7. Що залишилося від класичних теорій

Жодна з перелічених теорій не змогла самостійно пояснити старіння. Кожна вихоплювала важливий, але неповний аспект цього складного процесу. Підіб'ємо підсумок:

Теорія Основна ідея Що було правильно Що було невірно Сучасний статус
Програмоване старіння Існує генетична програма старіння і смерті Гени дійсно впливають на старіння Немає єдиної «програми смерті»; гени регулюють метаболізм, а не запускають самознищення Відкинута в первісному вигляді
Накопичення пошкоджень Старіння — це накопичення випадкових пошкоджень Пошкодження дійсно накопичуються; репарація знижується Не пояснює, які пошкодження важливіші і чому репарація знижується Правильна, але неповна
Вільні радикали Вільні радикали — головна причина пошкоджень Окислювальний стрес дійсно важливий Антиоксиданти не працюють; вільні радикали — ще й сигнальні молекули Частково правильна
Теломерна теорія Укорочення теломер обмежує кількість поділів клітин Теломери важливі для клітинного старіння Довжина теломер — не головна причина старіння організму Важлива, але неповна
Соматичні мутації Мутації накопичуються і пошкоджують гени Мутації дійсно накопичуються Не пояснює старіння постмітотичних тканин Правильна, але неповна
Катастрофа помилок Помилки в синтезі білка накопичуються експоненціально Порушення протеостазу важливе Помилки в білках не накопичуються фатально; є механізми контролю Відкинута в первісному вигляді

3.8. Наприкінці XX століття: необхідність комплексної картини

Наприкінці XX століття стало зрозуміло, що потрібна більш комплексна картина. Старіння — не один механізм, а мережа взаємопов'язаних процесів. Ці процеси діють на всіх рівнях організації — від молекул до цілих систем — і підсилюють один одного через позитивні зворотні зв'язки. Саме цю мережу сучасна наука намагається зрозуміти і модифікувати. У наступній главі ми розглянемо еволюційні причини старіння та генетику довголіття, які пояснюють, чому старіння взагалі існує і чому різні види живуть так по-різному.

3.8.1. Головний урок історії класичних теорій

Історія класичних теорій старіння вчить нас кількох важливих речей:

1. Старіння — це багатопричинний процес. Немає однієї «головної» причини. Будь-яка теорія, що зводить старіння до одного механізму, буде недостатньою.
2. Кореляція не дорівнює причинності. Те, що корелює зі старінням (наприклад, довжина теломер або рівень вільних радикалів), не обов'язково є його причиною.
3. Системний підхід необхідний. Старіння зачіпає всі рівні організації. Вплив на один механізм дає обмежений ефект. Потрібно розуміти всю мережу взаємозв'язків.
4. Еволюційний контекст важливий. Розуміння того, чому еволюція «дозволила» старіння, допомагає зрозуміти його природу і знайти способи впливу.

Ключова ідея: Класичні теорії старіння не були «неправильними». Вони були неповними. Кожна з них внесла свій вклад у розуміння складної картини старіння, і сучасна геронтологія спирається на їхні найкращі ідеї, інтегруючи їх в єдину системну модель.

3.9. Практичне значення вивчення класичних теорій

Для сучасної людини, зацікавленої в подовженні здорового життя, вивчення класичних теорій дає важливі практичні уроки:

1. Остерігайтеся спрощених рішень. Якщо хтось стверджує, що «старіння викликає X» і «достатньо прийняти Y, щоб зупинити старіння» — це майже завжди маркетинг, а не наука.
2. Антиоксиданти у високих дозах не працюють. Організм потребує балансу, а не «придушення» вільних радикалів.
3. Теломерні добавки — це не ліки від старості. Навіть якщо вони дійсно подовжують теломери (що не доведено), це не вирішить усіх проблем старіння.
4. Гени впливають на старіння, але не визначають його фатально. Навіть з «поганими» генами здоровий спосіб життя може значно уповільнити старіння.
5. Системний підхід — єдиний робочий підхід. Старіння — це мережа взаємопов'язаних процесів. Вплив має бути комплексним: на харчування, фізичну активність, сон, управління стресом і, можливо, на фармакологічні втручання.

Підсумок глави

1. Класичні теорії старіння — це важливі історичні етапи розвитку геронтології, які заклали фундамент сучасного розуміння.
2. Теорія програмованого старіння виявилася невірною в частині «гена смерті», але правильною в частині генетичного впливу на швидкість старіння.
3. Теорія накопичення пошкоджень — найплідніша і лежить в основі більшості сучасних уявлень, але вона надто загальна і неповна.
4. Вільнорадикальна теорія була важливою, але виявилось, що вільні радикали — не тільки шкідники, але й сигнальні молекули. Антиоксиданти у високих дозах не працюють.
5. Теломерна теорія пояснює клітинне старіння, але не визначає старіння всього організму. Подовження теломер без вирішення інших проблем не дасть ефекту.
6. Теорія соматичних мутацій підтверджується накопиченням мутацій з віком, але не є головною причиною старіння, особливо в постмітотичних тканинах.
7. Теорія катастрофи помилок була перевірена і відкинута, але стимулювала вивчення протеостазу — одного з ключових ознак старіння.
8. Головний урок: жодна класична теорія не пояснює старіння цілком. Старіння — це системний процес, мережа взаємопов'язаних механізмів, які діють на всіх рівнях організації.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Програмоване старіння Теорія, що стверджує, ніби старіння запускається генетичною «програмою» після репродуктивного періоду.

Накопичення пошкоджень Теорія, згідно з якою старіння — це результат поступового накопичення випадкових пошкоджень молекул і клітин.

Вільні радикали Реакційноздатні молекули з неспареним електроном, що пошкоджують ДНК, білки та ліпіди.

Окислювальний стрес Дисбаланс між утворенням вільних радикалів і здатністю організму їх нейтралізувати.

Теломери Захисні «ковпачки» на кінцях хромосом, які вкорочуються при кожному поділі клітини.

Теломераза Фермент, що подовжує теломери; активний у стовбурових, статевих і ракових клітинах.

Ліміт Хейфліка Обмежена кількість поділів нормальних клітин у культурі (близько 50–60 для фібробластів людини).

Катастрофа помилок Гіпотетичне експоненціальне зростання помилок у синтезі білків, що призводить до старіння і смерті клітини.

Протеостаз Системи підтримання якості білків (шаперони, протеасома, аутофагія).

Глава 4. Еволюційна біологія та генетика довголіття

Чому живі істоти взагалі старіють? Якщо природний відбір так добре відточує пристосованість організмів, роблячи їх ідеально адаптованими до середовища існування, чому він не усунув старіння повністю? Чому ми не можемо жити вічно, подібно до деяких гіпотетичних «безсмертних» організмів? Відповідь на це питання виявилася одним із найважливіших для розуміння природи старіння. Він лежить не в галузі молекулярної біології, а в галузі еволюційної теорії.

У цій главі ми розглянемо, чому еволюція «дозволила» старіння, які еволюційні механізми визначають тривалість життя різних видів, які гени та сигнальні шляхи контролюють довголіття, і що ми можемо дізнатися від людей, які дожили до 100 років і більше.

Розуміння еволюційних і генетичних основ довголіття — це не просто академічний інтерес. Це ключ до розуміння того, на які важелі ми можемо впливати, щоб уповільнити старіння та продовжити здорове життя. Якщо старіння не є фатально запрограмованим, отже, у нас є можливість його модифікувати.

4.1. Чому еволюція «дозволила» старіти

У 1950-х роках Пітер Медавар і Джордж Вільямс сформулювали ідеї, які досі залишаються основою еволюційної геронтології. Суть цих ідей проста: сила природного відбору з віком слабшає.

4.1.1. Зниження сили відбору з віком

Уявіть собі популяцію диких тварин (наприклад, мишей або оленів). У дикій природі більшість особин гине від хижаків, хвороб, голоду або травм задовго до глибокої старості. Вік, до якого доживає більшість особин у природних умовах, називається «віком смертності в природі». Для більшості видів він набагато менший за їхню потенційну максимальну тривалість життя.

Це означає, що природний відбір «бачить» тільки ті мутації, які проявляються до цього віку. Мутації, які шкодять організму тільки в пізньому віці (після того, як більшість особин уже загинула), практично не відсіюються відбором. Вони можуть накопичуватися в популяції, не знижуючи її пристосованості.

4.1.2. Антагоністична плейотропія

Більше того, ген, який дає перевагу в молодості (наприклад, більш високу плодючість або прискорений ріст), може підтримуватися відбором навіть у тому випадку, якщо пізніше він прискорює старіння. Це явище Вільямс назвав антагоністичною плейотропією (від грец. плеї — багато і тропос — спосіб).

Уявіть собі гіпотетичний ген, який:

- У молодості збільшує плодючість або швидкість росту (що дає еволюційну перевагу).

- У старості прискорює накопичення пошкоджень або знижує репарацію (що прискорює старіння).

Такий ген підтримуватиметься природним відбором, тому що його позитивні ефекти в молодості переважають негативні ефекти в старості. Відбір «не бачить» негативні ефекти, які проявляються після репродуктивного віку.

Класичний приклад: Експерименти з плодовими мухами *Drosophila* показали, що селекція на пізнє розмноження (відбір особин, які розмножуються в більш пізньому віці) призводить до збільшення тривалості життя. І навпаки, селекція на раннє розмноження скорочує тривалість життя. Це прямий доказ того, що гени, які впливають на плодючість і тривалість життя, пов'язані.

4.1.3. Еволюція «не турбується» про нас після репродуктивного віку

У результаті еволюція не створювала програму старіння. Вона просто переставала вкладати ресурси в підтримання організму після того, як він виконав основне репродуктивне завдання. Старіння виявилось побічним продуктом відсутності тиску відбору, а не спеціальною «програмою смерті».

Це пояснює кілька ключових спостережень:

1. Максимальна тривалість життя сильно варіює між видами. Види, які в дикій природі рідко доживають до старості (миші, дрібні птахи), старіють швидко. Види з низькою зовнішньою смертністю (слони, кити, альбатроси, людина) старіють повільно.
2. Розмір тіла та тривалість життя часто корелюють. Великі тварини зазвичай живуть довше, ніж дрібні. Це пов'язано з тим, що великим тваринам важче стати жертвою хижаків, і вони мають нижчу зовнішню смертність.
3. Швидкість метаболізму та тривалість життя. Існує обернена кореляція між швидкістю метаболізму та тривалістю життя (хоча це не універсальний закон). Тварини з високим метаболізмом зазвичай живуть менше.

4.1.4. Додаткові еволюційні фактори

Окрім антагоністичної плейотропії, існують й інші еволюційні механізми, що впливають на старіння:

1. Мутаційний вантаж. Мутації, шкідливі тільки в пізньому віці, можуть накопичуватися в популяції, тому що відбір проти них слабкий. Це називається мутаційним вантажем старіння (*mutation accumulation theory of aging*). Згідно з цією теорією, старіння — це результат накопичення в геномі мутацій, які проявляються тільки в пізньому віці.
2. Соматична конкуренція. У багатоклітинних організмах існує конкуренція між клітинами за ресурси. Клітини, які швидше діляться і краще використовують ресурси, можуть витіснити більш «чесні» клітини. Це може призводити до накопичення мутацій і розвитку раку. Старіння може бути побічним продуктом цієї конкуренції.
3. Теорія «одноразової соми» (*disposable soma theory*). Запропонована Томасом Кірквудом. Згідно з цією теорією, організм має обмежені ресурси, які він повинен розподіляти між:
 - Репродукцією (розмноженням).
 - Підтриманням і репарацією соми (тіла).

Чим більше ресурсів витрачається на розмноження, тим менше залишається на підтримання тіла. Організм «вирішує», скільки вкладати в ремонт, виходячи з імовірності

дожити до старості. Якщо ризик смерті від зовнішніх причин високий, вигідніше вкладати в розмноження, а не в довгостроковий ремонт.

4.1.5. Що це означає для нас

Розуміння еволюційних причин старіння дає нам кілька важливих уроків:

1. Старіння не є «невідворотним законом природи» на молекулярному рівні. Це еволюційний артефакт, побічний продукт ослаблення тиску відбору після репродуктивного віку.
2. Види з низькою зовнішньою смертністю еволюціонували в бік довголіття. Людина — один з таких видів. Наші предки змогли знизити зовнішню смертність (завдяки інтелекту, соціальності, знаряддям праці), і природний відбір почав підтримувати гени, які сповільнюють старіння.
3. Швидкість старіння пластична і може змінюватися. Оскільки старіння не є жорстко запрограмованим, ми можемо впливати на нього через спосіб життя, харчування та, можливо, фармакологію.

Ключова ідея: Еволюція не створювала старіння спеціально. Старіння — це побічний продукт того, що природний відбір перестає підтримувати організм після того, як він виконав свою репродуктивну функцію. Саме тому старіння можна сповільнювати — воно не є фатально невідворотним.

4.2. Генетика довголіття

Якщо старіння не жорстко запрограмоване, то гени все одно сильно впливають на його швидкість. Це видно і на рівні видів (різна тривалість життя у різних видів), і на рівні окремих особин (різна тривалість життя у людей, незважаючи на подібні умови).

4.2.1. Генетичні дослідження на модельних організмах

Найбільш переконливі дані про генетичну регуляцію довголіття отримані на модельних організмах. Мутації в кількох ключових генах здатні збільшити тривалість життя червів, мух і мишей на десятки і навіть сотні відсотків.

Caenorhabditis elegans (круглий черв'як).

У цього організму були знайдені гени, мутації в яких збільшують тривалість життя в 2–3 рази (звичайних 2–3 тижнів до 6 тижнів і більше):

- *daf-2* — кодує рецептор інсуліну/IGF-1. Зниження активності цього шляху подовжує життя.
- *age-1* — кодує каталітичну субодиницю РІЗ-кінази, що бере участь у сигнальному шляху інсуліну.
- *daf-16* — кодує транскрипційний фактор FOXO, який активує гени стійкості до стресу та аутофагії. При зниженні активності *daf-2* активується *daf-16*, що і призводить до збільшення тривалості життя.

Drosophila melanogaster (плодова муха).

У мух також були знайдені мутації, що збільшують тривалість життя:

- InR (рецептор інсуліну) — мутації знижують активність інсулінового шляху.
- chico — мутації в гені, що кодує білок, пов'язаний з інсуліновим рецептором.
- mTOR — інгібування mTOR подовжує життя.

Mus musculus (миша).

У мишей були отримані мутантні лінії зі збільшеною тривалістю життя:

- Миші з дефіцитом гормону росту (лінії Ames dwarf і Snell dwarf) живуть на 40–60% довше.
- Миші з нокаутом рецептора IGF-1 живуть довше.
- Миші, які отримують рапаміцин (інгібітор mTOR), живуть довше навіть при початку прийому в середньому віці.

Ключова ідея: Гени, що регулюють метаболізм і відповідь на стрес, є основними регуляторами тривалості життя в усіх досліджених організмів. Це вказує на те, що шляхи довголіття еволюційно консервативні.

4.3. Ключові сигнальні шляхи довголіття

Сучасна геронтологія виділяє кілька ключових сигнальних шляхів, які регулюють тривалість життя у всіх еукаріот — від дріжджів до людини. Це свого роду «консервативна програма довголіття», яка була збережена еволюцією.

4.3.1. Інсулін/IGF-1 шлях (IIS — Insulin/IGF-1 Signaling)

Цей шлях є одним з найвивченіших у біології довголіття. Інсулін та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) є ключовими гормонами, що регулюють метаболізм, ріст і розмноження.

Механізм дії:

1. Інсулін або IGF-1 зв'язуються зі своїм рецептором на поверхні клітини (рецептор інсуліну або IGF-1R).
2. Рецептор активує каскад внутрішньоклітинних сигнальних молекул (PI3-кіназа, Akt).
3. Цей каскад у кінцевому підсумку інгібує транскрипційний фактор FOXO (у черв'яка — DAF-16).
4. FOXO, коли він активний (при низькому сигналі інсуліну), активує гени стійкості до стресу, антиоксидантного захисту, аутофагії та репарації ДНК.

Що відбувається при зниженні сигналу:

- Зниження активності інсулін/IGF-1 шляху збільшує тривалість життя у червів, мух, мишей і, ймовірно, у людини.

- У людей зниження функції цього шляху (наприклад, у людей з деякими мутаціями в гені рецептора IGF-1) асоційоване з більшою тривалістю життя.

Практичне значення:

- Калорійна рестрикція знижує рівень інсуліну та IGF-1, що може бути одним з механізмів її геропротекторного ефекту.
- Метформін (препарат, що підвищує чутливість до інсуліну) вивчається як потенційний геропротектор.

4.3.2. mTOR шлях

mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) — це кіназа, яка реагує на наявність поживних речовин (особливо амінокислот) і ростових факторів. Її помірне пригнічення сповільнює старіння в усіх досліджених модельних тварин. Це один з найбільш відтворюваних результатів у геронтології.

Механізм дії:

1. mTOR активується при достатку поживних речовин, особливо амінокислот (через чутливий до амінокислот комплекс GATOR).
2. Активний mTOR стимулює синтез білка (через S6K1 і 4E-BP1) та ріст клітин.
3. Активний mTOR пригнічує аутофагію (процес очищення клітини від пошкоджених компонентів).
4. При нестачі поживних речовин mTOR інгібується, що запускає аутофагію і перемикає метаболізм у режим економії.

Що відбувається при інгібуванні mTOR:

- Рапаміцин (інгібітор mTOR) збільшує тривалість життя у мишей, навіть якщо почати його давати в середньому віці (близько 20 місяців у мишей, що еквівалентно приблизно 60 рокам у людини).
- Інгібування mTOR покращує метаболічні показники, знижує запалення та сповільнює клітинне старіння.

Практичне значення:

- Рапаміцин та його аналоги (рапалоги) вивчаються як потенційні геропротектори. Однак у них є побічні ефекти (імуносупресія, порушення метаболізму глюкози), і їхня безпека при тривалому застосуванні у здорових людей поки не доведена.
- Калорійна рестрикція та інтервальне голодування знижують активність mTOR через зниження рівня амінокислот.
- Спермідин (поліамін, що міститься в деяких продуктах) також може інгібувати mTOR і активувати аутофагію.

4.3.3. Сиртуїни (Sirtuins)

Сиртуїни — це родина білків, залежних від NAD⁺. Вони беруть участь у регуляції метаболізму, репарації ДНК, стійкості до стресу та запалення. У ссавців є сім сиртуїнів (SIRT1–SIRT7), які локалізовані в різних компартментах клітини:

- SIRT1 — у ядрі та цитоплазмі. Регулює метаболізм, запалення, апоптоз.
- SIRT3, SIRT4, SIRT5 — у мітохондріях. Регулюють енергетичний метаболізм та антиоксидантний захист.
- SIRT6 — у ядрі. Бере участь у репарації ДНК та регуляції запалення.
- SIRT7 — у ядрі. Регулює синтез рибосомальної РНК.

Механізм дії:

Сиртуїни є деацетилазами — вони видаляють ацетильні групи з білків (включаючи гістони та транскрипційні фактори). Для своєї роботи їм необхідний NAD⁺. Коли рівень NAD⁺ високий (що сигналізує про хороший енергетичний стан клітини), сиртуїни активні.

Що відбувається при активації сиртуїнів:

- Активація SIRT1 покращує метаболічну гнучкість, знижує запалення та підвищує стійкість до стресу.
- Активація SIRT3 покращує мітохондріальну функцію та знижує окислювальний стрес.
- Активація SIRT6 покращує репарацію ДНК та сповільнює старіння.

Практичне значення:

- NAD⁺-попередники (NR, NMN) підвищують рівень NAD⁺ і, отже, активність сиртуїнів. Вони активно вивчаються як потенційні геропротектори.
- Ресвератрол (поліфенол із червоного вина) активує SIRT1, хоча його ефективність у людини обмежена (і через погану біодоступність, і через те, що він активує сиртуїни тільки у високих, фармакологічних дозах).
- Калорійна рестрикція підвищує рівень NAD⁺ та активність сиртуїнів.

4.3.4. FOXO

FOXO — це родина транскрипційних факторів (FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6), які активуються при зниженні сигналу інсуліну/IGF-1 та при стресі. Вони запускають програми стійкості до стресу, аутофагії, репарації ДНК та антиоксидантного захисту.

Механізм дії:

1. При низькому рівні інсуліну/IGF-1 FOXO дефосфорилується і переміщується в ядро.
2. У ядрі FOXO активує транскрипцію генів, що містять FOXO-зв'язувальні елементи.

3. Ці гени кодують білки, що беруть участь у захисті від окислювального стресу (MnSOD, каталаза), аутофагії (LC3, Bnip3) та репарації ДНК (GADD45).

Генетичні дослідження:

- Варіанти гена FOXO3 у людини стабільно асоційовані з довгожителством у різних популяціях (японці, італійці, американці, датчани).
- У черв'яка *C. elegans* FOXO-подібний фактор DAF-16 необхідний для подовження життя при зниженні сигналу інсуліну.
- Активація FOXO у мишей покращує метаболічні показники та сповільнює старіння.

Практичне значення:

- Пошук активаторів FOXO — один з напрямків фармакології довголіття.
- Помірний стрес (фізичне навантаження, голодування, холод) може активувати FOXO через стрес-відповідь.

4.3.5. AMPK

AMPK (AMP-activated protein kinase) — це фермент, який активується при нестачі енергії в клітині (високий рівень AMP, низький рівень АТР). AMPK перемикає метаболізм з синтезу на катаболізм, стимулює аутофагію та підвищує чутливість до інсуліну.

Механізм дії:

1. AMPK активується при підвищенні рівня AMP (сигнал нестачі енергії).
2. Активний AMPK інгібує mTOR (через TSC2 та інші механізми).
3. Активний AMPK активує FOXO та інші транскрипційні фактори.
4. Активний AMPK стимулює аутофагію (через активацію ULK1).

Практичне значення:

- Метформін (препарат для лікування діабету 2-го типу) активує AMPK і вивчається як потенційний геропротектор.
- Фізична активність активує AMPK у м'язах.
- Калорійна рестрикція та інтервальне голодування активують AMPK.
- Активатори AMPK (наприклад, AICAR) вивчаються як потенційні геропротектори.

4.3.6. Взаємозв'язок шляхів довголіття

Ці шляхи не працюють ізольовано. Вони утворюють складну мережу взаємодій:

- Інсулін/IGF-1 шлях інгібує FOXO та активує mTOR.
- mTOR інгібує аутофагію та, при надмірній активації, сприяє старінню.

- AMPK інгібує mTOR та активує аутофагію.
- Сиртуїни активуються при високому NAD⁺ (хороший енергетичний стан) і деацетилують FOXO, посилюючи його активність.
- FOXO активує гени стійкості до стресу, які захищають клітину від пошкоджень.

Всі ці шляхи об'єднані спільною метою: адаптувати метаболізм клітини до доступності поживних речовин. Коли їжі багато — клітина росте і розмножується (висока активність mTOR, низька активність AMPK і FOXO). Коли їжі мало — клітина переходить у режим економії, активує захисні механізми та репарацію (низька активність mTOR, висока активність AMPK і FOXO).

Ключова ідея: Гени довголіття — це не «гени безсмертя». Це гени, які регулюють метаболізм і відповідь на стрес. Вони еволюційно консервативні і працюють в усіх організмів — від дріжджів до людини.

4.4. Ценетарії та суперценетарії

Люди, які дожили до 100 років і більше, дають унікальну можливість побачити, як генетика та спосіб життя працюють у реальному житті. Що робить деяких людей здатними дожити до 100 років, у той час як інші вмирають у 70–80 років?

4.4.1. Хто такі ценетарії

Ценетарії — люди, які досягли віку 100 років і більше. Їхня кількість швидко зростає: у 2023 році у світі було близько 600 000 ценетаріїв, і до 2050 року їхня кількість може перевищити 3 мільйони.

Суперценетарії — люди, які досягли віку 110 років і більше. Їх значно менше (близько 100–200 осіб у світі в будь-який момент часу). Вони становлять крайню точку людського довголіття.

4.4.2. Що відрізняє ценетаріїв

Дослідження ценетаріїв показують кілька характерних особливостей:

1. У них рідше зустрічаються «шкідливі» варіанти генів, пов'язані з:
 - Серцево-судинними захворюваннями.
 - Хворобою Альцгеймера.
 - Діабетом 2-го типу.
2. Частіше зустрічаються захисні варіанти генів:
 - FOXO3 — найсильніше асоційований з довголіттям ген.
 - Гени, пов'язані з ліпідним обміном (наприклад, CETP, APOE).
 - Гени, пов'язані із запаленням (наприклад, IL-6, IL-10).
 - Гени, пов'язані з теломерами (наприклад, TERT).
3. Багато ценетаріїв переносять ті ж вікові зміни, що й усі інші, але роблять це повільніше і з меншою ймовірністю тяжких ускладнень. У них можуть бути ті ж патології, що й у 80-річних, але вони проявляються на 10–15 років пізніше.
4. У ценетаріїв часто є «буферні» механізми, які дозволяють їм краще переносити стрес, хвороби та травми. У них більш «пластичний» фенотип.

5. Спосіб життя має значення. Навіть серед ценетаріїв ті, хто вів здоровий спосіб життя (фізична активність, хороше харчування, соціальні зв'язки), живуть довше і краще.

4.4.3. Генетика vs. Спосіб життя

Якою є частка генетики в довголітті людини? Різні оцінки різняться:

- Спадковість довголіття (частка варіабельності, що пояснюється генетичними факторами) становить, за різними оцінками, 20–30%.
- Решта 70–80% визначаються середовищем, способом життя та випадковими факторами.

Це означає, що навіть наявність «генів довголіття» не гарантує столітнього віку, якщо людина курить, страждає на ожиріння або живе в умовах хронічного стресу. І навпаки, хороший спосіб життя може компенсувати генетичні недоліки.

Приклад: Серед відомих ценетаріїв є люди, які курили багато років або мали інші шкідливі звички. Однак вони є винятком, а не правилом. Більшість довгожителів ведуть відносно здоровий спосіб життя.

4.4.4. Що ми можемо дізнатися від ценетаріїв

Вивчення ценетаріїв дає нам кілька практичних уроків:

1. Довголіття — це не просто відсутність хвороб. Багато ценетаріїв мають вікові патології, але вони компенсують їх.
2. Важливо не тільки дожити до 100 років, але й зберегти якість життя. Багато ценетаріїв зберігають фізичну та когнітивну функцію до глибокої старості.
3. Здоровий спосіб життя + хороші гени = максимальна тривалість життя. Ми не можемо контролювати свої гени (поки), але ми можемо контролювати спосіб життя.
4. Існують «буферні» фактори, які ми можемо розвивати. Це м'язова маса, когнітивний резерв, соціальні зв'язки, стресостійкість.

Ключова ідея: Генетика визначає тільки 20–30% тривалості життя людини. Решта — це спосіб життя, середовище та випадкові фактори. Це означає, що у нас є значний контроль над тим, як ми старіємо.

4.5. Еволюційний підхід до розуміння старіння

Еволюційна біологія дає нам не тільки пояснення, чому старіння існує, але й розуміння того, які стратегії можуть бути ефективними для його сповільнення.

4.5.1. Старіння як побічний продукт

Якщо старіння — побічний продукт ослаблення відбору після репродуктивного віку, то:

- Немає єдиного «гена старіння». Старіння — це результат роботи тисяч генів, багато з яких виконують корисні функції в молодості.
- Старіння не є «невідворотним». Це результат еволюційної історії, а не фатальний закон. Теоретично, старіння можна сповільнити або навіть обернути.

4.5.2. Пластичність тривалості життя

Еволюційний підхід показує, що тривалість життя пластична:

- Селекція на пізнє розмноження збільшує тривалість життя (експерименти на мухах, мишах).
- Калорійна рестрикція (екологічний сигнал нестачі їжі) збільшує тривалість життя у багатьох видів.
- Низька температура (екологічний сигнал сповільненого метаболізму) збільшує тривалість життя у холонокровних тварин.

4.5.3. Гормезис як стратегія продовження життя

Гормезис — це явище, при якому помірний стрес (фізичне навантаження, голодування, холод, тепло) запускає захисні механізми, які в підсумку роблять організм більш стійким до подальших пошкоджень.

Приклади гормезису:

- Фізична активність — помірний стрес для м'язів, серця та судин, який запускає адаптаційні механізми (збільшення мітохондрій, покращення чутливості до інсуліну).
- Інтервальне голодування — помірний стрес для клітин, який активує аутофагію та захисні механізми.
- Вплив холоду — помірний стрес, який активує бурий жир та покращує метаболізм.
- Термічні процедури (сауна) — помірний тепловий стрес, який активує білки теплового шоку та захисні механізми.

Гормезис — це одна з причин, чому «крайні» дієти, загартування та інші стресові впливи можуть бути корисними (у помірних дозах).

Ключова ідея: Еволюція не «запрограмувала» старіння, але вона «запрограмувала» адаптивні відповіді на стрес. Використовуючи ці механізми (гормезис), ми можемо сповільнити старіння.

4.6. Практичні висновки з еволюційної біології та генетики

Що ми можемо винести з цієї глави для повсякденного життя?

1. Старіння — не невідворотність. Це побічний продукт еволюційної історії. Ми можемо на нього впливати.
2. Гени — не вирок. Генетика визначає тільки 20–30% тривалості життя. Решта — спосіб життя і середовище.
3. Метаболічні шляхи довголіття працюють у всіх. Інсулін/IGF-1, mTOR, AMPK, сиртуїни, FOXO — ці шляхи можна модулювати через спосіб життя та харчування.

4. Калорійна рестрикція та інтервальне голодування модулюють ключові шляхи довголіття (зниження інсуліну/IGF-1, mTOR, активація AMPK та аутофагії).
5. Фізична активність — один з найсильніших модуляторів шляхів довголіття.
6. Стрес (у помірних дозах) корисний. Гормезис — це еволюційно консервативний механізм, який ми можемо використовувати.
7. Соціальні зв'язки мають еволюційне значення. Людина — соціальний вид, і самотність — це стрес, що прискорює старіння.
8. Ценетарії — не супермени. Вони просто живуть довше завдяки поєднанню хороших генів і хорошого способу життя. Ми можемо наслідувати їх.

Підсумок глави

1. Еволюція «дозволила» старіння, тому що сила природного відбору з віком слабшає. Мутації, шкідливі тільки в старості, майже не відсіюються відбором.
2. Антагоністична плейотропія — явище, при якому ген, корисний у молодості, шкідливий у старості. Це одна з головних причин старіння.
3. Гени довголіття — це не «гени безсмертя». Це гени, що регулюють метаболізм, стрес-відповідь і репарацію. Вони еволюційно консервативні.
4. Ключові шляхи довголіття: інсулін/IGF-1, mTOR, AMPK, сиртуїни, FOXO. Їхня модуляція через спосіб життя та харчування може сповільнити старіння.
5. Ценетарії показують, що поєднання хороших генів і здорового способу життя дозволяє дожити до 100 років і більше. Генетика пояснює тільки 20–30% відмінностей у тривалості життя.
6. Гормезис — адаптивна відповідь на помірний стрес — є еволюційно консервативним механізмом, який можна використовувати для сповільнення старіння.
7. Практичні висновки: фізична активність, інтервальне голодування, управління стресом і соціальні зв'язки — це еволюційно обґрунтовані стратегії продовження здорового життя.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Антагоністична плейотропія Явище, при якому ген має позитивні ефекти в молодості та негативні — у старості.

Мутаційний вантаж старіння Накопичення мутацій, шкідливих тільки в пізньому віці, через слабкий тиск відбору.

Теорія одноразової соми Організм розподіляє ресурси між репродукцією та підтриманням тіла; чим більше вкладається в розмноження, тим менше залишається на ремонт.

IIS (інсулін/IGF-1 сигналінг) Шлях, що регулює метаболізм, ріст і розмноження; його зниження збільшує тривалість життя.

mTOR Кіназа, що реагує на поживні речовини; її інгібування (рапаміцином) збільшує тривалість життя.

Сиртуїни NAD⁺-залежні деацетилази, що регулюють метаболізм, стрес-відповідь і репарацію ДНК.

FOXO Транскрипційний фактор, що активує гени стійкості до стресу та аутофагії.

AMPK Кіназа, що активується при нестачі енергії; покращує метаболізм і сповільнює старіння.

Ценетарії Люди, які досягли 100 років і більше.

Гормезис Адаптивна відповідь на помірний стрес, який робить організм більш стійким до подальших пошкоджень.

ЧАСТИНА II. ОЗНАКИ СТАРІННЯ (HALLMARKS OF AGING)

Глава 5. Геномна нестабільність та пошкодження ДНК

Геномна нестабільність по праву вважається одним із найфундаментальніших ознак старіння. Наш генетичний матеріал — ДНК — постійно зазнає атак ззовні та зсередини. Щодня в кожній клітині людини відбувається до 1 мільйона пошкоджень ДНК. У молодості потужні системи репарації справляються з цим потоком. З віком їхня ефективність знижується, і пошкодження накопичуються, запускаючи каскад дегенеративних процесів. Геномна нестабільність — це не просто «поломка» окремих генів, а системний збій, який зачіпає всі рівні організації — від молекулярного до організмowego.

У цій главі ми детально розглянемо, що таке геномна нестабільність, які її джерела, як системи репарації захищають наш геном, чому з віком репарація стає менш ефективною, і як це пов'язано з прискореним старінням, раком та іншими віковими хворобами.

5.1. Що таке геномна нестабільність

Геномна нестабільність — це підвищена схильність геному до накопичення пошкоджень і мутацій. Вона включає широкий спектр порушень, від точкових мутацій до масштабних хромосомних перебудов. У контексті старіння геномна нестабільність — це не просто «накопичення помилок», а складний, багатофакторний процес, який охоплює всі рівні організації генетичного матеріалу.

Пошкодження ДНК — це хімічні порушення структури молекули ДНК, такі як окислення основ, розриви ланцюгів, утворення зшивок. Ці зміни не обов'язково ведуть до зміни послідовності, але заважають нормальному зчитуванню та копіюванню генетичної інформації.

Мутації — це успадковані зміни в послідовності ДНК, які можуть передаватися дочірнім клітинам. Мутації можуть бути точковими (заміна одного нуклеотиду), інделями (вставки або делеції) або великими хромосомними перебудовами (транслокації, дуплікації, делеції великих ділянок).

Епімутації — це успадковані зміни в епігеномі (метилування ДНК, модифікації гістонів), які змінюють експресію генів без зміни самої послідовності ДНК. Як і мутації, епімутації можуть накопичуватися з віком і порушувати роботу генів.

Геномна нестабільність при старінні — це результат дисбалансу між утворенням пошкоджень та їхньою репарацією. У молодості цей баланс підтримується, у старості він порушується в бік накопичення пошкоджень.

5.2. Джерела пошкоджень ДНК

Пошкодження ДНК виникають постійно через дію безлічі факторів. Їх можна розділити на ендогенні (внутрішні) та екзогенні (зовнішні).

5.2.1. Ендогенні фактори

Ендогенні фактори пов'язані з нормальними метаболічними процесами в клітині. Вони є основним джерелом пошкоджень ДНК, і саме з ними клітина повинна справлятися протягом усього життя.

1. Окислювальний стрес.

Головне ендогенне джерело пошкоджень ДНК. У процесі клітинного дихання в мітохондріях утворюються активні форми кисню (АФК) — супероксид, гідроксильний радикал, пероксид водню. Ці молекули мають високу реакційну здатність і пошкоджують ДНК кількома способами:

- Окислення азотистих основ. Гуанін особливо чутливий до окислення, утворюючи 8-оксогуанін — одну з найпоширеніших модифікацій, пов'язаних зі старінням.
- Одно- та дволанцюгові розриви. АФК можуть викликати розриви ланцюгів ДНК.
- Утворення зшивок. АФК можуть викликати зшивки між ланцюгами ДНК або між ДНК і білками.

2. Помилки реплікації ДНК.

Під час поділу клітини ДНК-полімераза копіює геном. Незважаючи на високу точність цього ферменту (частота помилок менше 1 на 10^9 нуклеотидів), помилки все ж трапляються. Більшість з них виправляється системами репарації, але деякі можуть закріплюватися як мутації.

3. Депуринація та дезамінування.

Це спонтанні хімічні реакції, які відбуваються в ДНК постійно:

- Депуринація — відщеплення пуринових основ (аденіну або гуаніну) від цукрофосфатного остова, утворюючи апуринові сайти («дірки» в ДНК).
- Дезамінування — перетворення цитозину на урацил, що призводить до заміни С-С на Т-А при реплікації (це одна з найчастіших спонтанних мутацій).

4. Метали та інші метаболіти.

Деякі метаболіти, наприклад продукти перекисного окислення ліпідів (малоновий діальдегід, 4-гідроксиноненал), утворюють адукти з ДНК, пошкоджуючи її. Це особливо актуально при хронічному запаленні (inflammaging), яке посилює перекисне окислення ліпідів і, отже, пошкодження ДНК.

5.2.2. Екзогенні фактори

Зовнішні фактори також вносять значний вклад у накопичення пошкоджень:

1. Іонізуюче випромінювання.

Рентгенівське та гамма-випромінювання, а також космічні промені викликають розриви ланцюгів ДНК. Це один з найпотужніших мутагенів.

2. Ультрафіолетове випромінювання (УФ).

УФ-випромінювання викликає утворення димерів тиміну (ковалентних зшивок між сусідніми тимінами), які блокують реплікацію та транскрипцію.

3. Хімічні мутагени.

Багато хімічних речовин, включаючи деякі компоненти тютюнового диму, промислові забруднювачі та харчові канцерогени, можуть пошкоджувати ДНК.

4. Віруси.

Деякі віруси можуть вбудовуватися в геном, викликаючи мутації та нестабільність.

5. Активність нейронів.

Нещодавні дослідження показують, що навіть нормальна активність нейронів може викликати дволанцюгові розриви ДНК у регуляторних елементах генів. Нейрони, будучи постмітотичними клітинами, особливо вразливі до такого типу пошкоджень.

Ключова ідея: Пошкодження ДНК виникають безперервно, навіть у здоровому молодому організмі. Ключове питання не в тому, чи виникають пошкодження, а в тому, наскільки ефективно вони репаруються.

5.3. Системи репарації ДНК

У еукаріот існує кілька систем репарації ДНК, кожна з яких спеціалізується на певних типах пошкоджень. Ці системи — наш головний щит проти геномної нестабільності. Вони включають сотні генів і білків, що працюють у тісній координації.

5.3.1. Ексцизійна репарація основ (BER — Base Excision Repair)

Призначення: виправляє невеликі зміни основ, викликані окисленням, дезамінуванням або алкілюванням.

Механізм:

1. Глікозилаза розпізнає та видаляє пошкоджену основу, створюючи апуриновий/апіримідиновий сайт (AP-сайт).
2. AP-ендонуклеаза розрізає ланцюг ДНК поруч з AP-сайтом.
3. ДНК-полімераза вставляє правильний нуклеотид.
4. ДНК-лігаза зашиває розрив.

Цей шлях критично важливий для захисту від окислювальних пошкоджень. Дослідження показують, що ефективність BER знижується з віком, що сприяє накопиченню мутацій.

5.3.2. Ексцизійна репарація нуклеотидів (NER — Nucleotide Excision Repair)

Призначення: Видаляє об'ємні пошкодження, що спотворюють структуру подвійної спіралі: димери тиміну (від УФ-випромінювання), адукти хімічних речовин.

Механізм:

1. Комплекс білків розпізнає пошкоджену ділянку.
2. Вирізається фрагмент ДНК завдовжки 24–32 нуклеотиди навколо пошкодження.
3. ДНК-полімераза заповнює прогалину.
4. ДНК-лігаза зашиває розрив.

5.3.3. Репарація помилкового спарювання (MMR — Mismatch Repair)

Призначення: виправляє помилки, що виникли при реплікації ДНК: неспарені основи, вставки та делеції.

Механізм:

1. Білки розпізнають неспарені основи.
2. Визначається, який ланцюг є новим (містить помилку) за метилуванням.
3. Помилкова ділянка вирізається та замінюється правильною.

5.3.4. Репарація дволанцюгових розривів (DSB Repair — Double-Strand Break Repair)

Дволанцюгові розриви — найнебезпечніший тип пошкоджень. Вони можуть призводити до хромосомних перебудов, втрати генетичного матеріалу та загибелі клітини. Існують два основні шляхи їхньої репарації:

1. Негомологічне з'єднання кінців (NHEJ — Non-Homologous End Joining).

- Механізм: Кінці розірваної ДНК просто зшиваються разом.
- Перевага: Швидко і працює в будь-якій фазі клітинного циклу.
- Недолік: Помилки, втрата нуклеотидів — мутагенно.
- Ключовий білок: Ku70/Ku80, ДНК-залежна протеїнкіназа (DNA-PK).

2. Гомологічна рекомбінація (HR — Homologous Recombination).

- Механізм: Використовує непошкоджену гомологічну хромосому або сестринську хроматиду як матрицю для відновлення пошкодженого ланцюга.
- Перевага: Точне відновлення.
- Недолік: Працює тільки в S/G2 фазах клітинного циклу.
- Ключові білки: RAD51, BRCA1, BRCA2.

З віком активність обох шляхів DSB-репарації знижується, що призводить до накопичення хромосомних аберацій. Нещодавні дослідження показують, що активність нейронів,

особливо в процесі навчання та синаптичної пластичності, індукує дволанцюгові розриви в регуляторних елементах генів. Для репарації цих розривів у нейронах існує спеціалізований механізм, що включає комплекс NPAS4-NuA4.

5.3.5. Репарація за участю нуклеаз і геліказ (Nuclease and Helicase-Mediated Repair)

Нуклеази та гелікази відіграють ключову роль у репарації ДНК, ремоделюючи аномальні структури ДНК і створюючи доступні проміжні структури для репарації. Їхні дефекти є причиною прогероїдних синдромів (синдром Вернера, атаксія-телеангіектазія), що підтверджує їхню критичну роль у підтриманні геномної стабільності та довголітті.

5.4. Зниження ефективності репарації з віком

З віком ефективність усіх систем репарації ДНК знижується. Це призводить до того, що пошкодження починають накопичуватися швидше, ніж репаруватися. Причини цього зниження багатообразні.

5.4.1. Зміна експресії генів репарації

З віком змінюється експресія багатьох генів, що беруть участь у репарації ДНК. Дослідження показують, що:

- Рівень PARP1 (полі-АДФ-рибозополімерази, ключового ферменту BER) знижується з віком.
- Рівень Ku70 і Ku80 (ключових білків NHEJ) може знижуватися.
- Рівень SIRT1 і SIRT6 (сиртуїнів, що беруть участь у репарації ДНК) знижується з віком.
- Рівень ATM (кінази, що запускає відповідь на пошкодження ДНК) знижується з віком.

Крім того, промотори багатьох генів репарації можуть гіперметилуватися з віком, що пригнічує їхню транскрипцію. До таких генів належать, наприклад, MGMT, ERCC1, RAD50, BRCA1 та WRN.

5.4.2. Зниження рівня нуклеаз і геліказ

Нуклеази та гелікази критичні для репарації ДНК. Їхній дефіцит призводить до прогероїдних фенотипів. Ген WRN (синдром Вернера) кодує білок з функціями гелікази та екзонуклеази. Дефіцит WRN призводить до 10-кратного збільшення темпу спонтанних мутацій і швидкого зниження теломерної довжини, що підтверджує ключову роль цього білка в підтриманні геномної стабільності.

5.4.3. Епігенетичні зміни в хроматині

Епігенетичні модифікації відіграють критичну роль у репарації ДНК. З віком відбуваються зміни в модифікаціях гістонів і метилюванні ДНК, які порушують процеси репарації. Дослідження показують, що персистуючі пошкодження ДНК у старих клітинах викликають епігеномні зміни, які призводять до дерегуляції генетичної експресії та старіння клітин.

Ключова ідея: Зниження репаративної здатності з віком — це не випадковість, а результат складних змін на рівні транскрипції генів, епігенетичної регуляції та активності ферментів. Це формує замкнуте коло: пошкодження накопичуються → репарація працює гірше → пошкоджень стає ще більше.

5.5. Геномна нестабільність та прогероїдні синдроми

Прогероїдні синдроми — це рідкісні генетичні захворювання, які викликають прискорене старіння. Вони є «природними моделями» старіння і дають унікальне розуміння того, які механізми критичні для підтримання геномної стабільності.

5.5.1. Синдром Вернера (Werner Syndrome)

Ген: WRN, що кодує білок з функціями гелікази та екзонуклеази, який бере участь у репарації ДНК, підтриманні теломер і збереженні геномної стабільності.

Симптоми: Передчасне сивіння та випадання волосся, катаракта, цукровий діабет 2-го типу, атеросклероз, остеопороз, рак. Хворі зазвичай живуть до 45–50 років.

Зв'язок з геномною нестабільністю:

- У клітинах пацієнтів спостерігаються хромосомні аберації, великі делеції.
- Фібробласти пацієнтів мають знижений потенціал поділу (у 10 разів вища частота спонтанних мутацій).
- У пацієнтів спостерігається значне прискорення епігенетичного віку (в середньому на 6,4 року порівняно з хронологічним).

Дослідження показують, що WRN взаємодіє з компонентами теломерного комплексу (POT1, TRF2), сприяючи підтриманню теломер.

5.5.2. Синдром Хатчинсона-Гілфорда (Прогерія)

Ген: LMNA, що кодує ламін А — білок ядерної ламіни.

Симптоми: Затримка росту, втрата підшкірного жиру, атеросклероз, артрит, передчасна смерть у віці близько 13 років.

Зв'язок з геномною нестабільністю: Дефект ламіна А порушує ядерну архітектуру, що веде до нестабільності геному, активації шляхів сенесценції та прискореного старіння.

5.5.3. Атаксія-телеангіектазія

Ген: ATM, що кодує кіназу, яка запускає клітинну відповідь на пошкодження ДНК.

Симптоми: Неврологічні порушення, розширення капілярів, імунодефіцит, підвищена чутливість до радіації, високий ризик раку.

Зв'язок з геномною нестабільністю: Дефіцит ATM веде до накопичення пошкоджень ДНК, хромосомної нестабільності та передчасного старіння.

Ключова ідея: Прогеройдні синдроми доводять, що геномна нестабільність — не просто корелят старіння, а його причина. Якщо система репарації порушена, старіння прискорюється.

5.6. Геномна нестабільність, рак та старіння

Геномна нестабільність створює парадоксальний зв'язок між старінням і раком. З одного боку, накопичення мутацій з віком збільшує ризик раку. З іншого боку, процеси, що обмежують поділ мутантних клітин (сенесценція, апоптоз), самі по собі сприяють старінню.

5.6.1. Двоетапна модель старіння

Згідно з сучасними уявленнями, старіння — це двоетапний процес:

Етап 1. Початковий — Безпечне підтримання.

На цьому етапі стовбурові та прогеніторні клітини підтримують регенерацію тканин, незважаючи на постійне пошкодження ДНК. Відбувається поступова втрата «надлишковості» (запасу клітин), але функціональний занепад поки незначний. Ризик раку також відносно низький завдяки активним механізмам супресії пухлин.

Етап 2. Критичний — Виснаження та збій.

Коли клітинний резерв вичерпано, системи репарації перевантажені, а сенесцентні клітини накопичуються, настає функціональний занепад. Одночасно зростає ризик раку, оскільки механізми супресії слабшають.

5.6.2. Механізми, що пов'язують старіння та рак

1. Накопичення мутацій. З віком в активно діляться тканинах (кишечник, кровотворна система) накопичуються соматичні мутації. Деякі з них дають клітинам перевагу в рості, що призводить до розвитку клональних популяцій і, зрештою, до раку.
2. Клітинна сенесценція. Сенесцентні клітини не діляться, але виділяють прозапальні фактори (SASP). SASP може сприяти розвитку раку, створюючи запальне мікрооточення, яке стимулює проліферацію пухлинних клітин.
3. Зниження імунного нагляду. З віком імунна система гірше розпізнає та знищує пухлинні клітини. Це сприяє розвитку раку.
4. Зниження репаративної здатності стовбурових клітин. Накопичення пошкоджень ДНК у стовбурових клітинах веде до їхнього виснаження, що порушує регенерацію тканин і створює умови для злоякісної трансформації.

5.6.3. Взаємозв'язок геномної нестабільності з іншими ознаками старіння

Геномна нестабільність не існує ізольовано. Вона взаємодіє з іншими hallmarks of aging, посилюючи їх:

Геномна нестабільність → Теломерна атрофія:

Пошкодження ДНК і окислювальний стрес прискорюють укорочення теломер. Зниження ефективності репарації теломер веде до їхнього більш швидкого укорочення.

Геномна нестабільність → Епігенетичні зміни:

Пошкодження ДНК можуть змінювати метилювання ДНК і модифікації гістонів. Наприклад, пошкодження привертають гістонові деацетилази (SIRT1, SIRT6) на пошкоджені ділянки, що порушує нормальну регуляцію генів.

Геномна нестабільність → Порушення протеостазу:

Пошкодження ДНК можуть призводити до неправильної транскрипції та трансляції, викликаючи накопичення дефектних білків. Це перевантажує системи протеостазу.

Геномна нестабільність → Мітохондріальна дисфункція:

Окислювальний стрес, викликаний дисфункцією мітохондрій, є головним джерелом пошкоджень ДНК. Своєю чергою, пошкодження ДНК в ядерному геномі можуть порушувати роботу мітохондріальних генів.

Геномна нестабільність → Клітинна сенесценція:

Накопичення пошкоджень ДНК — один з головних тригерів клітинної сенесценції. Сенесцентні клітини, своєю чергою, створюють запальне мікрооточення, яке посилює пошкодження ДНК.

Геномна нестабільність → Виснаження стовбурових клітин:

Накопичення пошкоджень ДНК у стовбурових клітинах веде до їхньої загибелі або сенесценції, виснажуючи регенеративний потенціал тканин.

Геномна нестабільність → Порушення міжклітинної комунікації:

Пошкодження ДНК активують запальні сигнальні шляхи (NF- κ B), що сприяє хронічному запаленню (inflammaging).

Ключова ідея: Геномна нестабільність — це не ізольований процес. Вона є «двигуном», який запускає та посилює інші ознаки старіння. Впливаючи на неї, ми можемо сповільнювати весь каскад вікових змін.

5.7. Кількісна оцінка геномної нестабільності

Сучасні методи дозволяють вимірювати рівень геномної нестабільності та пошкоджень ДНК. Це важливо для діагностики біологічного віку та оцінки ефективності втручань.

5.7.1. Маркери пошкоджень ДНК

· γ -H2AX. Фосфорильована форма гістону H2AX, що утворюється при дволанцюгових розривах ДНК. Є стандартним маркером DSB.

- 8-оксигуанін (8-OHdG). Продукт окислення гуаніну, маркер окислювального пошкодження ДНК. Один з найпоширеніших маркерів пошкоджень.
- Комета-аналіз (Comet assay). Метод, що дозволяє візуалізувати та кількісно оцінювати розриви ДНК в окремих клітинах.

5.7.2. Маркери мутаційного навантаження

- Секвенування ДНК. Дозволяє виявляти точкові мутації та інделі.
- Аналіз хромосомних аберацій. Метафазний аналіз дозволяє виявляти великі хромосомні перебудови.

5.7.3. Зв'язок з епігенетичним годинником

Рівень геномної нестабільності корелює з біологічним віком, що вимірюється за епігенетичним годинником. Дослідження показують, що прискорюючі старіння генетичні порушення, такі як синдром Вернера, корелюють з прискоренням епігенетичного годинника.

5.8. Практичне значення: що ми можемо зробити для захисту геному?

Геномна нестабільність — фундаментальний процес, але це не означає, що ми безсилі. Існують стратегії, які можуть підтримати системи репарації та захистити ДНК від пошкоджень.

5.8.1. Зниження утворення пошкоджень

1. Управління окислювальним стресом.

Головне джерело ендогенних пошкоджень — активні форми кисню. Зниження окислювального стресу допомагає зменшити кількість пошкоджень ДНК:

- Адекватне харчування. Овочі, фрукти, ягоди містять природні антиоксиданти та поліфеноли. Однак важливо пам'ятати: високі дози синтетичних антиоксидантів (вітамін Е, бета-каротин) не працюють і навіть можуть бути шкідливими.
- Контроль рівня глюкози. Високий рівень цукру в крові сприяє глікуванню та окислювальному стресу.
- Управління хронічним запаленням. Inflammaging посилює окислювальний стрес.

2. Управління метаболізмом.

Калорійна рестрикція та інтервальне голодування знижують утворення активних форм кисню в мітохондріях.

3. Захист від екзогенних факторів.

- Уникнення надмірного УФ-випромінювання та іонізуючої радіації.

- Відмова від куріння (тютюновий дим містить тисячі хімічних мутагенів).
- Помірне вживання алкоголю.

5.8.2. Підтримка систем репарації

1. Активація сиртуїнів.

Сиртуїни (особливо SIRT1 і SIRT6) критичні для репарації ДНК. Їхня активація може покращити репарацію:

- NAD⁺-попередники (NR, NMN) підвищують рівень NAD⁺, необхідного для роботи сиртуїнів.
- Калорійна рестрикція активує сиртуїни.
- Фізична активність підвищує рівень NAD⁺.

2. Активація AMPK.

AMPK покращує метаболізм і підтримує клітинне здоров'я, що опосередковано впливає на репарацію ДНК:

- Метформін активує AMPK.
- Фізична активність активує AMPK.
- Інтервальне голодування активує AMPK.

3. Підтримка стовбурових клітин.

Стовбурові клітини особливо вразливі до накопичення пошкоджень ДНК. Підтримка їхнього здоров'я:

- Фізична активність стимулює оновлення стовбурових клітин.
- Достатній сон необхідний для нормального функціонування стовбурових клітин.
- Управління стресом (хронічний кортизол пошкоджує стовбурові клітини).

5.8.3. Що поки не працює

Важливо відрізнити стратегії з доведеною ефективністю від гіпотетичних:

- Високі дози антиоксидантів у вигляді добавок не знижують пошкодження ДНК і не продовжують життя (як показали великі клінічні дослідження).
- «Теломерні» добавки без доказів не працюють.
- Добавки з ДНК не мають сенсу — ДНК не засвоюється у вигляді функціональних молекул.

Ключова ідея: Захист геному — це не прийом «чарівної таблетки», а комплексний підхід, що включає харчування, фізичну активність, управління стресом і сном. Це ті самі стратегії, які працюють для продовження здорового життя в цілому.

5.9. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Вивчення геномної нестабільності — активно розвивається галузь. Деякі перспективні напрямки:

1. Генна терапія для посилення репарації.

Теоретично можна доставляти гени репарації в клітини за допомогою генної терапії (наприклад, надекспресія SIRT6). Однак це поки залишається експериментальним підходом.

2. Фармакологічні активатори репарації.

Шукаються препарати, які можуть активувати ендогенні системи репарації (наприклад, активатори SIRT1, SIRT6, ATM). Деякі сполуки вже проходять доклінічні випробування.

3. Селективне видалення пошкоджених клітин (сенеолітики).

Це не запобігає пошкодженням, але видаляє клітини, які вже накопичили фатальні пошкодження, тим самим запобігаючи їхньому негативному впливу на тканини.

4. Використання стовбурових клітин.

Трансплантація здорових стовбурових клітин може заповнювати втрату клітинного резерву в тканинах, виснажених через накопичення пошкоджень.

Підсумок глави

1. Геномна нестабільність — один з головних ознак старіння. Це накопичення пошкоджень і мутацій ДНК, викликане дисбалансом між утворенням пошкоджень та їхньою репарацією.
2. Джерела пошкоджень поділяються на ендогенні (окислювальний стрес, помилки реплікації, депуринація) та екзогенні (радіація, хімічні мутагени, УФ-випромінювання).
3. Системи репарації ДНК включають кілька шляхів: BER (ексцизійна репарація основ), NER (ексцизійна репарація нуклеотидів), MMR (репарація неспарених основ), NHEJ і HR (репарація дволанцюгових розривів). З віком їхня ефективність знижується.
4. Причини зниження репарації — зміна експресії генів репарації, зниження активності ферментів, епігенетичні зміни.
5. Прогеройдні синдроми (Вернера, Хатчинсона-Гілфорда, атаксія-телеангіектазія) доводять причинний зв'язок між геномною нестабільністю та старінням.
6. Геномна нестабільність пов'язана з розвитком раку (через накопичення мутацій) і старінням (через виснаження стовбурових клітин і порушення функцій тканин).
7. Геномна нестабільність взаємодіє з іншими hallmarks of aging: теломерною атрофією, епігенетичними змінами, порушенням протеостазу, сенесценцією, запаленням.
8. Практичні стратегії захисту геному включають: зниження окислювального стресу, управління метаболізмом, відмову від шкідливих звичок, фізичну активність, достатній сон і управління стресом.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Геномна нестабільність Підвищена схильність геному до накопичення пошкоджень і мутацій.

Пошкодження ДНК Хімічне порушення структури молекули ДНК (окислення, розриви, зшивки).

Мутація Успадкована зміна послідовності ДНК.

Епімутація Успадкована зміна епігенетичного стану (метилювання, модифікації гістонів).

BER-репарація (BER) Система виправлення невеликих змін основ.

NER-репарація (NER) Система видалення об'ємних пошкоджень, що спотворюють структуру ДНК.

Негомологічне з'єднання кінців (NHEJ) Шлях репарації дволанцюгових розривів шляхом прямого зшивання кінців (швидкий, але мутагенний).

Гомологічна рекомбінація (HR) Точний шлях репарації дволанцюгових розривів з використанням гомологічної матриці.

Прогероїдний синдром Генетичне захворювання з клінічною картиною передчасного старіння.

γ -H2AX Фосфорильована форма гістону H2AX, маркер дволанцюгових розривів ДНК.

8-оксигуанін (8-OHdG) Продукт окислення гуаніну, маркер окислювального пошкодження ДНК.

Глава 6. Епігенетичний дрейф та втрата клітинної ідентичності

Якщо ДНК — це текст книги життя, то епігенетика — це система позначок, виділень і закладок, яка визначає, які сторінки читати, а які тримати закритими. З віком ці позначки збиваються. Гени, які повинні мовчати, починають працювати, а потрібні — навпаки, замовкають. У результаті клітина поступово втрачає свою «молоду» ідентичність і починає функціонувати дедалі менш ефективно.

Епігенетичні зміни при старінні — це не просто «побічний ефект» накопичення пошкоджень. Це активний, динамічний процес, який зачіпає весь геном і впливає на всі інші ознаки старіння. Епігенетичний дрейф — одна з головних причин того, що клітини з віком втрачають здатність до правильної диференціювання, регенерації та адаптації до стресу.

У цій главі ми детально розглянемо, що таке епігенетика, які епігенетичні зміни відбуваються з віком, що таке епігенетичний годинник і як він дозволяє вимірювати біологічний вік, а також обговоримо перспективи епігенетичного репрограмування як революційного підходу до омолодження.

6.1. Що таке епігенетика

Епігенетика (від грец. ері — над, зверху) — це вивчення успадкованих змін в експресії генів, які не пов'язані зі змінами в самій послідовності ДНК. Епігенетичні механізми дозволяють клітинам з одним і тим самим геномом диференціюватися в різні типи клітин (нейрон, м'язова клітина, клітина печінки) і адаптуватися до мінливих умов навколишнього середовища.

Ключове відрізнєння від генетики: Генетика вивчає саму послідовність ДНК (те, що «записано»). Епігенетика вивчає, як ця послідовність «читається» — які гени активні, а які пригнічені, в який момент часу і в яких клітинах.

Епігенетична інформація передається при поділі клітин (мітотичне успадкування) і, в деяких випадках, від батьків до нащадків (трансгенераційне успадкування). Вона пластична і може змінюватися під дією зовнішніх факторів — харчування, стресу, фізичної активності, токсинів.

Три основні механізми епігенетичної регуляції:

1. Метилування ДНК.
2. Модифікації гістонів.
3. Некодуючі РНК.

6.1.1. Метилування ДНК

Метилування ДНК — це приєднання метильної групи ($-\text{CH}_3$) до цитозинових основ, переважно в ділянках CpG (цитозин-гуанін-динуклеотид). Цей процес каталізується ферментами ДНК-метилтрансферазами (DNMT).

Механізм дії: Метилування CpG-острівців у промоторних ділянках генів зазвичай пов'язане з пригніченням транскрипції. Метильні групи створюють стеричні перешкоди для зв'язування транскрипційних факторів і привертають білки, що зв'язуються з метильованою ДНК (MBD-білки), які рекрутують гістонові деацетилази та інші репресивні комплекси.

Роль при старінні:

З віком відбуваються характерні зміни в метилуванні ДНК:

- Гіперметилування (збільшення метилування) в деяких ділянках, особливо в промоторах генів, пов'язаних з розвитком і клітинною диференціацією.
- Гіпометилування (зменшення метилування) в інших ділянках, особливо в повторюваних елементах геному (LINE-1, Alu-елементи) і в міжгенних областях.

Цей процес призводить до порушення регуляції генів:

- Гени, які повинні бути пригнічені в певних тканинах, активуються (дерепресія).
- Гени, які повинні бути активні, пригнічуються.
- Повторювані елементи геному, які зазвичай «мовчать», активуються, що може призводити до геномної нестабільності.

6.1.2. Модифікації гістонів

Гістони — це білки, на які намотана ДНК, формуючи структуру хроматину. Їхні амінокислотні залишки (особливо лізин, аргінін, серин, треонін) можуть зазнавати різних посттрансляційних модифікацій, які змінюють структуру хроматину та доступність ДНК для транскрипції.

Основні типи модифікацій гістонів:

Модифікація	Фермент-«письменник»	Фермент-«стирач»	Функція
Ацетилювання	Гістон-ацетилтрансферази (НАТ)	Гістон-деацетилази (HDAC)	Активация транскрипції (відкриває хроматин)
Метилування	Гістон-метилтрансферази (HMT)	Гістон-деметилази (HDM)	Може активувати або пригнічувати (залежить від сайту)
Фосфорилування	Кінази	Фосфатази	Бере участь у клітинному циклі, стрес-відповіді
Убіквітинування	Убіквітин-лігази	Деубіквітинази	Може активувати або пригнічувати
Сумоїлювання	SUMO-лігази	SUMO-протеази	Зазвичай пригнічує

Роль при старінні:

З віком змінюється баланс цих модифікацій:

- Гіперацетилювання в деяких ділянках геному.
- Гіпоацетилювання в інших ділянках.
- Зміна метилування гістонів H3K4, H3K9, H3K27, H3K36.
- Зміна фосфорилування гістонів, пов'язана з порушенням клітинного циклу.

6.1.3. Некодуючі РНК (ncRNA)

Некодуючі РНК — це РНК-молекули, які не кодують білки, але виконують регуляторні функції. Їхня роль при старінні активно вивчається.

Основні типи:

1. МікроРНК (miRNA). Короткі (~22 нуклеотиди) РНК, які пригнічують експресію генів шляхом зв'язування з мРНК і викликаючи їхню деградацію або блокуючи трансляцію. З віком змінюється експресія багатьох miRNA, що порушує регуляцію тисяч генів.
2. Довгі некодуючі РНК (lncRNA). РНК довші за 200 нуклеотидів, які регулюють транскрипцію, сплайсинг, структуру хроматину. Багато lncRNA пов'язані зі старінням (наприклад, TERRA, пов'язаний з теломерами, і MALAT1, пов'язаний із запаленням).
3. Ріві-взаємодіючі РНК (piRNA). Беруть участь у пригніченні транспозонів у зародкових клітинах.

6.2. Епігенетичний дрейф при старінні

Епігенетичний дрейф — це поступова, прогресуюча зміна епігенетичного ландшафту клітини з віком. Він включає зміну патернів метилювання ДНК, модифікацій гістонів і експресії некодуючих РНК.

6.2.1. Зміни метилювання ДНК з віком

Багаточисельні дослідження на різних тканинах і організмах виявили характерні зміни в метилюванні ДНК при старінні:

1. Загальне зниження рівня метилювання.

З віком відбувається загальне зниження глобального рівня метилювання ДНК, особливо в повторюваних елементах геному (LINE-1, Alu). Це може призводити до активації мобільних елементів (транспозонів), які сприяють геномній нестабільності.

2. Гіперметилювання промоторів.

Деякі промотори генів (особливо гени-супресори пухлин і гени, пов'язані з розвитком) стають гіперметилюваними з віком. Це пригнічує їхню транскрипцію.

3. Гіпометилювання регуляторних елементів.

Деякі регуляторні елементи (енхансери) стають гіпометилюваними, що може призводити до абераційної активації генів, які в нормі повинні бути пригнічені.

4. Сайти CpG з вік-залежним метилюванням (Age-CpGs).

Було ідентифіковано тисячі CpG-сайтів, рівень метилювання яких змінюється з віком. Ці сайти лежать в основі епігенетичного годинника.

6.2.2. Зміни модифікацій гістонів з віком

1. Зміна ацетилювання гістонів.

- Загальне зниження рівня ацетилювання гістонів H3 і H4 у деяких тканинах (пов'язано з підвищенням активності HDAC).
- Гіперацетилювання специфічних ділянок, пов'язаних із запаленням і стрес-відповіддю.
- Зниження рівня ацетилювання H4K16, що пов'язано з втратою еухроматину та старінням.

2. Зміна метилювання гістонів.

- Втрата метилювання H3K27me3 — маркера репресивного хроматину (гетерохроматину).
- Втрата метилювання H3K9me3 — ще одного маркера гетерохроматину.
- Зміна метилювання H3K4me3 (активний хроматин) і H3K36me3 (транскрибований хроматин).

3. Зміна фосфорилування гістонів.

- Зниження фосфорилування гістонів H1, пов'язаного з поділом клітин.
- Зміни фосфорилування H2AX, пов'язаного з пошкодженнями ДНК.

6.2.3. Механізми епігенетичного дрейфу

Що викликає епігенетичний дрейф? Причини багатообразні:

1. Хронічне запалення (inflammaging).

Запалення активує транскрипційні фактори (NF- κ B, STAT), які змінюють експресію генів, включаючи ферменти епігенетичного апарату (DNMT, HDAC). Запальні цитокіни (IL-6, TNF- α) можуть безпосередньо впливати на метилювання ДНК.

2. Окислювальний стрес.

Активні форми кисню пошкоджують не тільки ДНК, але й епігенетичний апарат. Вони можуть змінювати активність ферментів-«письменників» і «стирачів» (DNMT, HAT, HDAC).

3. Зміна метаболізму.

Метаболіти впливають на доступність субстратів для епігенетичних модифікацій:

- Ацетил-КоА — субстрат для ацетилювання гістонів.
- S-аденозилметіонін (SAM) — донор метильних груп для метилювання.
- NAD⁺ — необхідний для роботи сиртуїнів (SIRT1, SIRT6).

Зниження NAD⁺ з віком веде до зниження активності сиртуїнів, що порушує епігенетичну регуляцію.

4. Дисбаланс ферментів «письменників» і «стирачів».

З віком змінюється активність і експресія ферментів:

- Зниження активності DNMT1 (підтримання метилювання) і DNMT3A/3B (de novo метилювання).
- Зміна активності HDAC і HAT.
- Зміна активності EZH2 (метилтрансфераза H3K27) та інших компонентів полікомб-репресивних комплексів.

5. Накопичення пошкоджень ДНК.

Пошкодження ДНК привертають епігенетичні ферменти на пошкоджені ділянки, що порушує нормальну регуляцію генів.

Ключова ідея: Епігенетичний дрейф — це не «поломка» одного механізму, а результат складної взаємодії запалення, окислювального стресу, метаболічних змін і пошкоджень ДНК.

6.3. Епігенетичний годинник

У 2013 році Стів Хорват опублікував першу пан-тканинну епігенетичну модель — «годинник Хорвата» — алгоритм, який за рівнем метилювання приблизно 350 ділянок ДНК визначає біологічний вік зразка з високою точністю. Це відкриття здійснило революцію в біології старіння, надавши дослідникам потужний інструмент для вимірювання біологічного віку та оцінки ефективності втручань.

6.3.1. Що таке епігенетичний годинник

Епігенетичний годинник — це математичні моделі, які на основі рівня метилювання ДНК у певних CpG-сайтах передбачають біологічний вік. Вони навчаються на великих наборах даних, де відомі і хронологічний вік, і епігенетичний профіль.

Принцип роботи:

1. Зі зразка тканини (кров, слина, епітелій) виділяють ДНК.
2. Вимірюють рівень метилювання в певних CpG-сайтах (зазвичай використовують масиви з сотнями тисяч CpG-сайтів).
3. Алгоритм (на основі машинного навчання) розраховує «епігенетичний вік» на основі патерну метилювання.

Важливе обмеження: Годинник добре вимірює біологічний вік, але сам по собі не пояснює, які саме зміни критичні для старіння. Це скоріше високоточний термометр, а не карта механізмів.

6.3.2. Основні типи епігенетичного годинника

Назва Рік Автори Особливості

Horvath clock 2013 Стів Хорват Перша пан-тканинна модель (353 CpG-сайти). Працює на більшості тканин.

Hannum clock 2013 Грегорі Ханнум Спеціалізований для крові (71 CpG-сайт).

PhenoAge 2018 Луїджі Ферруччі, Морган Левін Враховує клінічні біомаркери (креатинін, глюкоза, СРБ). Краще передбачає захворюваність і смертність.

GrimAge 2019 Стів Хорват, Альберт Лю Включає патерни метилювання, пов'язані з курінням, білками плазми (GDF15, PAI-1). Вважається одним з найсильніших предикторів тривалості життя.

DunedinPACE 2022 Даніель Бельскі Вимірює не «вік», а швидкість старіння (Pace of Aging). Заснований на багаторічному лонгітюдному дослідженні.

6.3.3. Що показує епігенетичний годинник

Епігенетичний вік може відрізнятися від хронологічного:

- Прискорення годинника (епігенетичний вік > хронологічний) пов'язане з:
 - Більш високим ризиком вікових хвороб (серцево-судинні, рак, діабет).
 - Більш ранньою смертю від усіх причин.
 - Хронічним стресом, курінням, ожирінням, малорухливим способом життя.
- Уповільнення або навіть частковий розворот годинника спостерігається при деяких втручаннях:
 - Калорійна рестрикція (у дослідженнях на тваринах і деяких людей).
 - Фізична активність (показує більш повільне епігенетичне старіння).
 - Деякі експериментальні втручання (переливання молодого крові у тварин, часткове репрограмування).

Ключова ідея: Епігенетичний годинник — це не просто «цікавий біомаркер». Це потужний інструмент для оцінки ефективності геропротекторних втручань і моніторингу біологічного віку.

6.4. Епігенетичне репрограмування: скидання біологічного віку

У 2006 році Сінъя Яманака показав, що чотири транскрипційні фактори (Oct4, Sox2, Klf4 і c-Myc — OSKM) здатні перетворити звичайну диференційовану клітину назад у плюрипотентну стовбурову клітину (iPSC — індукована плюрипотентна стовбурова клітина). За це відкриття він отримав Нобелівську премію в 2012 році.

Це відкриття змусило дослідників задуматися: якщо клітину можна «стерти» до ембріонального стану, чи може часткове репрограмування скинути вікові зміни без повної втрати клітинної ідентичності?

6.4.1. Повне репрограмування (iPSC)

Повне перепрограмування «обнуляє» епігенетичний вік клітини майже до нуля. Однак воно стирає й клітинну ідентичність: фібробласт перестає бути фібробластом. Крім того, повне повернення до плюрипотентності несе високий ризик тератом та інших пухлин.

6.4.2. Часткове (безпечне) репрограмування

Набагато цікавішим для омолодження виявилася ідея часткового репрограмування. Якщо включати фактори Яманаки ненадовго і циклічно, можна скинути частину вікових епігенетичних змін, не знищуючи спеціалізацію клітини.

Ключові результати (поки в основному на мишах):

- 2016 рік. Дослідники на чолі з Хуаном Карлосом Іспісуа Бельмонте показали, що короткочасна циклічна експресія OSKM покращує функцію тканин, прискорює регенерацію і продовжує життя прогерійних мишей.
- 2018 рік. Та ж група показала, що часткове репрограмування знижує епігенетичний вік клітин і тканин, покращує зір у старих мишей і покращує метаболічні показники.

- Більш безпечні варіанти використовують тільки три фактори (без c-Мус, який є онкогеном) або інші комбінації факторів. Наприклад, використання тільки Oct4, Sox2 і Klf4 (OSK) дає подібні ефекти з меншими ризиками.
- Компанії та лабораторії (Altos Labs, Turn.bio, NewLimit, лабораторії Хуана Карлоса Ізпіса та інших) активно працюють над тим, щоб перевести цей підхід у терапію.

6.4.3. Механізми часткового репрограмування

Точні механізми, через які часткове репрограмування омолоджує клітини, все ще вивчаються. Однак передбачається, що:

1. Скидання епігенетичного ландшафту. Короткочасна експресія факторів Яманаки частково «стирає» вікові епігенетичні мітки (метилування ДНК, модифікації гістонів).
2. Активація аутофагії. Репрограмування активує аутофагію, яка видаляє пошкоджені органели та білки.
3. Зниження запалення. Часткове репрограмування знижує експресію SASP (прозапального секрету) сенесцентних клітин.
4. Відновлення мітохондріальної функції. Репрограмування покращує біогенез мітохондрій та їхню функцію.
5. Подовження теломер. У деяких експериментах часткове репрограмування подовжувало теломери (хоча це не є універсальним ефектом).

6.4.4. Основні перешкоди на шляху до застосування у людини

На 2026 рік часткове репрограмування залишається однією з найгарячіших, але все ще експериментальних областей. Основні перешкоди:

1. Безпека. Ризики включають:
 - Рак. Неповне репрограмування може активувати онкогени.
 - Втрату функції тканин. Неправильне «стирання» ідентичності клітини може призвести до втрати її спеціалізації.
 - Неконтрольоване перепрограмування. Складність контролю того, які клітини і наскільки глибоко «стираються».
2. Доставка. Як доставити фактори Яманаки в потрібні тканини та клітини? Використовуються:
 - Вірусні вектори (AAV, лентівіруси) — можуть викликати імунну відповідь і вбудовуватися в геном.
 - мРНК — тимчасова, але складна в доставці.
 - Білки — складно доставляти в клітини (погано проходять через мембрану).
3. Тканинна специфічність. Різні тканини потребують різних протоколів. Те, що працює для фібробластів, може не працювати для нейронів, кардіоміоцитів або клітин печінки.
4. Стандартизація. Складно визначити «оптимальну дозу» репрограмування.
5. Ефективність. Поки не доведено, що часткове репрограмування у людей дає такий самий ефект, як у мишей.

6.4.5. Наскільки це близько до застосування у людини

На 2026 рік клінічні випробування часткового репрограмування на людях перебувають на найраніших стадіях або тільки готуються:

- Altos Labs (підтримувана Джеффом Безосом) оголосила про плани розпочати клінічні випробування в найближчі роки. Основні напрямки — вікові захворювання очей, шкіри та печінки.
- Turn.bio (Каліфорнія) працює над доставкою факторів Яманаки у вигляді мРНК (без вірусів).
- NewLimit (підтримувана Семом Альтманом) працює над репрограмуванням для відновлення імунної системи та тканин.

Ризики (рак, втрата функції тканин, неконтрольоване перепрограмування) потребують дуже обережного підходу. Перші випробування, швидше за все, проводитимуться на локальних тканинах (шкіра, око, суглоби), де легше контролювати ефекти та знизити ризики.

Ключова ідея: Часткове репрограмування — один із найперспективніших, але й найризикованіших напрямків. Якщо вдасться навчитися безпечно та оборотно «підкручувати» епігенетичний годинник у тканинах дорослої людини, це може стати інструментом не просто уповільнення, а часткового обернення біологічного віку.

6.5. Зв'язок епігенетичного дрейфу з іншими ознаками старіння

Епігенетичні зміни не ізольовані. Вони впливають на всі інші ознаки старіння і, своєю чергою, перебувають під їхнім впливом, утворюючи складну мережу позитивних зворотних зв'язків.

Епігенетичний дрейф → Геномна нестабільність:

Епігенетичні зміни можуть порушувати репарацію ДНК, що веде до накопичення мутацій. Метилування ДНК впливає на доступність репараційних ферментів до пошкоджених ділянок. Зміни модифікацій гістонів можуть порушувати конденсацію хроматину, сприяючи хромосомній нестабільності.

Епігенетичний дрейф → Теломерна атрофія:

Структура теломер регулюється епігенетичними модифікаціями. Втрата ацетилювання H4K16 і метилування H3K9 на теломерах пов'язана з їхнім укороченням. Зміни епігенетичного статусу теломер можуть прискорювати їхнє укорочення.

Епігенетичний дрейф → Порушення протеостазу:

Порушення регуляції генів, що беруть участь у протеостазі (білки теплового шоку, шаперони, компоненти протеасоми, аутофагії), веде до накопичення пошкоджених білків. Епігенетичні зміни можуть пригнічувати експресію цих захисних генів.

Епігенетичний дрейф → Мітохондріальна дисфункція:

Порушення регуляції генів, що беруть участь у мітохондріальному біогенезі та диханні (PGC1α, NRF1, TFAM), веде до дисфункції мітохондрій. Епігенетичні зміни можуть пригнічувати експресію цих генів.

Епігенетичний дрейф → Клітинна сенесценція:

Сенесцентні клітини мають характерний епігенетичний ландшафт (особливо пов'язаний з SASP). Епігенетичний дрейф може сприяти переходу клітин у сенесценцію.

Епігенетичний дрейф → Виснаження стовбурових клітин:

Втрата епігенетичної регуляції в стовбурових клітинах веде до зниження їхньої здатності до самооновлення та диференціювання. Це призводить до виснаження клітинного резерву.

Епігенетичний дрейф → Порушення міжклітинної комунікації:

Зміна експресії генів, що беруть участь у секреції та рецепції сигналів (цитокінів, гормонів, факторів росту), порушує міжклітинну комунікацію. Це веде до хронічного запалення (inflammaging).

Епігенетичний дрейф → Хронічне запалення (Inflammaging):

Запалення є як причиною, так і наслідком епігенетичних змін. Запальні сигнали змінюють епігенетичний ландшафт, а епігенетичні зміни сприяють запаленню, створюючи порочне коло.

Ключова ідея: Епігенетичний дрейф — це «клей», що зв'язує всі інші ознаки старіння. Саме через епігенетичні зміни пошкодження ДНК, метаболічні порушення та запалення конвертуються в довгострокові функціональні зміни клітин.

6.6. Епігенетичне старіння та хвороби

Епігенетичні зміни, що відбуваються при старінні, пов'язані з розвитком багатьох вікових захворювань:

Захворювання Епігенетичні зміни

Рак Глобальне гіпометилування, гіперметилування промоторів генів-супресорів пухлин, зміни модифікацій гістонів.

Серцево-судинні захворювання Гіпометилування генів запалення, гіперметилування генів, що захищають судини.

Хвороба Альцгеймера Гіпометилування генів запалення, гіперметилування генів, пов'язаних з β -амілоїдом і нейротрофічними факторами.

Діабет 2-го типу Гіперметилування генів, що регулюють чутливість до інсуліну та секрецію інсуліну.

Остеопороз Гіперметилування генів, що регулюють диференціювання остеобластів та остеокластів.

Остеоартрит Гіперметилування генів, що регулюють синтез колагену та інших компонентів хряща.

Епігенетичні зміни не тільки корелюють з цими захворюваннями, але й можуть слугувати їхніми ранніми маркерами. Епігенетичний годинник, навчений на клінічних даних (PhenoAge, GrimAge), краще передбачає розвиток цих захворювань, ніж хронологічний вік.

6.7. Практичне значення: що ми можемо зробити для підтримки епігенетичного здоров'я

Епігенетичні зміни пластичні. Ми можемо впливати на них через спосіб життя та харчування.

6.7.1. Харчування

1. Метилювання ДНК.

Для підтримання правильного метилювання ДНК необхідні:

- Фолат (вітамін B9) — донор метильних груп.
- Вітамін B12 — кофактор для метилювання.
- Холін — джерело метильних груп.
- Бетаїн — джерело метильних груп.

Однак надлишок метильних груп (наприклад, при неконтрольованому прийомі великих доз фолату) може бути шкідливим, оскільки може викликати гіперметилювання генів-супресорів.

2. Ацетилювання гістонів.

Для підтримання правильного балансу ацетилювання необхідні:

- Ацетил-КоА — субстрат для ацетилювання. Залежить від метаболізму вуглеводів, жирів та амінокислот.
- NAD⁺ — необхідний для роботи сиртуїнів (деацетилаз). Його рівень можна підтримувати через:
- NAD⁺-попередники (NR, NMN) — активно вивчаються, але потребують більше доказів.
- Ніацин (вітамін B3) — природний попередник NAD⁺.
- Фізичну активність — підвищує NAD⁺ у м'язах.
- Калорійну рестрикцію — підвищує NAD⁺.

3. Поліфеноли та фітохімічні речовини.

Багато поліфенолів (ресвератрол, куркумін, епігалокатехін-3-галлат із зеленого чаю) впливають на епігенетичний апарат, хоча їхні ефекти *in vivo* більш скромні, ніж в експериментах *in vitro*.

6.7.2. Спосіб життя

1. Фізична активність.

Фізична активність викликає епігенетичні зміни в м'язах, крові та інших тканинах. Вона покращує метилювання генів, пов'язаних з метаболізмом, і підвищує активність сиртуїнів.

2. Калорійна рестрикція та інтервальне голодування.

Калорійна рестрикція викликає реверсію багатьох вікових епігенетичних змін (особливо пов'язаних з метилюванням та ацетилюванням). Інтервальне голодування також може бути ефективним інструментом, хоча дані поки обмежені.

3. Сон.

Хронічне недосипання прискорює епігенетичне старіння. Достатній сон (7–9 годин) необхідний для правильної епігенетичної регуляції.

4. Управління стресом.

Хронічний стрес прискорює епігенетичне старіння (через кортизол і запалення). Практики управління стресом (медитація, дихальні вправи, соціальні зв'язки) можуть сповільнювати епігенетичний дрейф.

6.7.3. Що поки не працює

Важливо критично ставитися до численних «епігенетичних добавок», які обіцяють «змінити ваші гени»:

- Більшість таких добавок не мають клінічних доказів ефективності.
- Епігенетичні зміни — це складний, системний процес. Просте додавання одного «інгредієнта» рідко працює.
- Контролюйте якість інформації: якщо продукт обіцяє «змінити епігенетику» без посилань на наукові дослідження, це маркетинг.

Ключова ідея: Підтримка епігенетичного здоров'я — це не прийом «чарівної таблетки», а комплексний підхід, що включає правильне харчування (фолат, B12, NAD⁺-попередники), фізичну активність, достатній сон і управління стресом. Це ті самі стратегії, які працюють для продовження здорового життя в цілому.

6.8. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Епігенетика старіння — одна з найдинамічніше розвиваються областей. Деякі перспективні напрямки:

1. Клінічні випробування часткового репрограмування.

У найближчі 5–10 років ми побачимо результати перших клінічних випробувань часткового репрограмування на людях. Якщо вони будуть успішними, це може стати проривом, порівнянним з відкриттям антибіотиків.

2. Індивідуальні епігенетичні панелі.

У майбутньому ми зможемо регулярно вимірювати свій епігенетичний вік і використовувати ці дані для персоналізації способу життя та втручань.

3. Епігенетичні «омолоджувальні» препарати.

Шукаються малі молекули, які можуть модулювати епігенетичний апарат (активатори сиртуїнів, інгібітори HDAC, активатори DNMT тощо). Деякі з них уже проходять клінічні випробування.

4. Комбіновані підходи.

Ймовірно, найефективніші стратегії будуть комбінувати епігенетичне репрограмування з іншими підходами: сенеолітиками, NAD⁺-попередниками, протизапальними препаратами.

Підсумок глави

1. Епігенетика — це система «позначок» на ДНК і гістонах, яка визначає, які гени активні. З віком ця система «збивається» — відбувається епігенетичний дрейф.
2. Три основні механізми епігенетичної регуляції: метилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуючі РНК. Всі три змінюються з віком.
3. Епігенетичний дрейф включає гіперметилювання одних ділянок геному та гіпометилювання інших, зміни в ацетилюванні, метилюванні та фосфорилуванні гістонів, а також зміни експресії некодуючих РНК.
4. Причини епігенетичного дрейфу: хронічне запалення, окислювальний стрес, зміна метаболізму, дисбаланс ферментів «письменників» і «стирачів», накопичення пошкоджень ДНК.
5. Епігенетичний годинник — потужний інструмент для вимірювання біологічного віку. Різні моделі (Horvath, PhenoAge, GrimAge) дозволяють оцінювати біологічний вік і ризик вікових захворювань.
6. Часткове епігенетичне репрограмування (короткочасна експресія факторів Яманаки) здатне частково «скидати» біологічний вік, покращуючи функцію тканин у мишей. Це один із найперспективніших напрямків.
7. Епігенетичний дрейф тісно пов'язаний з усіма іншими ознаками старіння: він впливає на геномну нестабільність, теломери, протеостаз, мітохондрії, сенесценцію та запалення.
8. Практичні стратегії підтримки епігенетичного здоров'я включають: правильне харчування (фолат, B12, NAD⁺-попередники), фізичну активність, достатній сон, управління стресом і уникнення хронічного запалення.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Епігенетика Вивчення успадкованих змін в експресії генів, не пов'язаних зі зміною послідовності ДНК.

Метилювання ДНК Приєднання метильних груп до цитозинових основ, зазвичай пригнічує транскрипцію.

Модифікації гістонів Посттрансляційні зміни гістонів (ацетилювання, метилювання, фосфорилування), що впливають на структуру хроматину.

Епігенетичний дрейф Прогресуюча зміна епігенетичного ландшафту клітини з віком.

Фактори Яманаки Чотири транскрипційні фактори (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc), здатні перетворювати диференційовані клітини на плюрипотентні стовбурові клітини.

Часткове репрограмування Короткочасна експресія факторів Яманаки, що дозволяє частково «скинути» епігенетичний вік без повної втрати клітинної ідентичності.

Епігенетичний годинник Математичні моделі, які за рівнем метилювання ДНК передбачають біологічний вік.

СрG-сайти Ділянки ДНК, де за гуаніном слідує цитозин; основні сайти метилювання ДНК.

SASP Секреторний фенотип сенесцентних клітин — прозапальні та руйнівні фактори.

Inflammaging Хронічне низькорівневе запалення, що наростає з віком.

Глава 7. Порушення протеостазу та катастрофа помилок

Білки — це головні «робочі конячки» клітини. Вони каталізують хімічні реакції, передають сигнали, будують структури, захищають організм від інфекцій і виконують сотні інших функцій. Для того щоб білки могли виконувати свої завдання, вони повинні бути правильно синтезовані, правильно згорнуті в тривимірну структуру, правильно модифіковані та правильно деградувати, коли вони зношені або пошкоджені. Вся ця складна система називається протеостазом (від лат. *proteo* — білок і *stasis* — сталість).

З віком система протеостазу дає збої. Неправильно згорнуті та пошкоджені білки накопичуються, утворюючи токсичні агрегати. Це порушує роботу клітин, викликає запалення та сприяє розвитку вікових нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз). Порушення протеостазу — один з ключових ознак старіння, який тісно пов'язаний з усіма іншими механізмами вікового занепаду.

У цій главі ми детально розглянемо, як влаштована система протеостазу, які механізми підтримують якість білків, що відбувається при її порушенні, як це пов'язано з теорією «катастрофи помилок» і що ми можемо зробити для підтримки протеостазу.

7.1. Що таке протеостаз

Протеостаз — це динамічна рівновага між синтезом, правильним згортанням, модифікацією та деградацією білків. Це система «контролю якості» клітини, яка забезпечує, щоб усі білки були в правильній кількості, у правильному місці та в правильній функціональній формі.

Протеостаз включає чотири основні компоненти:

1. Синтез білка (трансляція) — створення поліпептидного ланцюга на рибосомі.
2. Згортання білка (фолдинг) — формування тривимірної структури.
3. Модифікація білка — посттрансляційні зміни (фосфорилування, глікозилювання тощо).
4. Деградація білка — видалення зношених або пошкоджених молекул.

Усі ці процеси повинні бути точно збалансовані. Порушення на будь-якому етапі призводить до накопичення дефектних білків і дисфункції клітини.

7.2. Синтез білка: від генетичної інформації до поліпептидного ланцюга

Синтез білка — це складний багатостадійний процес, який включає транскрипцію (ДНК → мРНК) і трансляцію (мРНК → поліпептид). Порушення на будь-якому з цих етапів можуть призводити до синтезу дефектних білків.

7.2.1. Транскрипція: копіювання генетичної інформації

У процесі транскрипції РНК-полімераза «переписує» послідовність нуклеотидів ДНК у послідовність нуклеотидів мРНК. Незважаючи на високу точність цього процесу, помилки все ж трапляються:

- Помилки включення нуклеотидів. Частота помилок РНК-полімерази становить приблизно 10^{-4} – 10^{-5} на нуклеотид. Це значно вище, ніж у ДНК-полімерази (10^{-9} – 10^{-10}).

- Помилки сплайсингу. В еукаріотичних клітинах мРНК проходить процесинг (видалення інтронів, з'єднання екзонів). Помилки сплайсингу можуть призводити до утворення неправильних білків.

З віком точність транскрипції може знижуватися через накопичення пошкоджень ДНК та епігенетичних змін.

7.2.2. Трансляція: збірка поліпептидного ланцюга

На рибосомі мРНК транлюється в поліпептидний ланцюг. Цей процес також піддається помилкам:

- Помилки в аміноацилюванні тРНК. Аміноацил-тРНК-синтетази повинні точно з'єднувати амінокислоти з відповідними тРНК. Помилка тут може призвести до включення неправильної амінокислоти в білок.

- Помилки зчитування кодонів. Рибосома може «помилитися» і неправильно зчитати триплет (наприклад, один нуклеотид може бути пропущений або зчитаний неправильно).

- Помилки дисоціації. Неправильна дисоціація рибосоми може призвести до синтезу вкочорених білків.

Частота помилок трансляції становить приблизно 10^{-4} – 10^{-3} на амінокислоту. Це означає, що в середньому один з 1000–10000 амінокислотних залишків у білку може бути неправильним. З віком цей показник може збільшуватися.

7.2.3. Теорія «катастрофи помилок» Леслі Оргела

У 1963 році Леслі Оргел запропонував революційну для свого часу теорію, яка намагалася пояснити старіння через накопичення помилок у синтезі білка:

Основні положення:

1. Помилки неминучі. Жоден процес у клітині не відбувається з абсолютною точністю. При транскрипції та трансляції постійно виникають помилки.
2. Помилки в білках-виконавцях. Якщо помилка з'являється в «звичайному» білку, ця молекула просто деградує і замінюється на нову. Але якщо помилка з'являється в білках, відповідальних за синтез інших білків (наприклад, у РНК-полімеразі або в аміноацил-тРНК-синтетазі), то ці помилки будуть розмножуватися.
3. Експоненціальне зростання помилок. Дефектна РНК-полімераза виробляє більше помилок у РНК. Дефектна аміноацил-тРНК-синтетаза «навантажує» тРНК неправильними амінокислотами. Чим більше дефектних білків-виконавців, тим більше помилок у нових білках. Це експоненціально наростаючий процес.
4. Катастрофа помилок. Коли кількість дефектних білків досягає критичного рівня, клітина перестає функціонувати і гине. Це і є «катастрофа помилок», яка і викликає старіння.

Математична модель Оргела:

$$E(n+1) = R + \alpha * E(n)$$

де:

- $E(n)$ — частота помилок у n -му поколінні білоксинтезуючого апарату,
- R — базова частота помилок,
- α — коефіцієнт посилення помилок,
- $E(n+1)$ — частота помилок у наступному поколінні.

Наслідки моделі:

- Якщо $\alpha > 1$, то помилки нарастають експоненціально → катастрофа помилок.
- Якщо $\alpha < 1$, то частота помилок досягає стаціонарного рівня.

Оргел припускав, що в нормальних соматичних клітинах $\alpha > 1$, що і призводить до старіння.

Перевірка теорії:

Незважаючи на логічну привабливість, експериментальна перевірка теорії Оргела показала її обмеженість:

1. Помилки в білках у старих тварин не накопичуються у фатальних кількостях. Дослідження показали, що рівень помилок у синтезі білка у старих тварин або не збільшується, або збільшується дуже незначно.
2. Кінетичні властивості ферментів у молодих і старих тварин подібні. Дослідження очищених ферментів (аланінамінотрансферази, малатдегідрогенази, ацетилхолінестерази) показали, що їхня K_m , молекулярна маса та електрофоретична рухливість у молодих і старих тварин практично однакові.
3. Триптичні карти білків не виявили відмінностей. Триптичне картування актину та міозину скелетних м'язів молодих і старих щурів не показало жодних відмінностей в амінокислотних послідовностях.
4. Існують механізми «контролю якості». Клітина має безліч механізмів, які прибирають дефектні білки: шаперони (виправляють неправильно згорнуті білки), протеасома (руйнує пошкоджені білки), аутофагія (видаляє великі агрегати).

Сучасне переосмислення:

Теорія катастрофи помилок у її первісному вигляді вважається невірною. Однак вона дала поштовх до вивчення важливих механізмів:

- Ролі протеостазу (систем контролю якості білків) у старінні.
- Накопичення неправильно згорнутих білків як фактора старіння.
- Зв'язку між порушенням протеостазу та віковими хворобами (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона).

7.3. Згортання білків: правильна тривимірна структура

Після синтезу поліпептидного ланцюга на рибосомі білок повинен правильно згорнутися у свою тривимірну структуру. Цей процес критично важливий для функції білка. Неправильно згорнуті білки не тільки втрачають свою функцію, але й стають токсичними, утворюючи агрегати.

7.3.1. Шаперони — «няньки» для білків

Шаперони (від англ. chaperone — супроводжуючий) — це білки, які допомагають іншим білкам правильно згорнутися. Вони запобігають неправильному згортанню та агрегації, а також допомагають відновити пошкоджені білки.

Основні родини шаперонів:

Родина	Локалізація	Функція	Приклади
Hsp70	Цитоплазма, ядро, мітохондрії	ЕР Зв'язування та захист нових поліпептидних ланцюгів, допомога у фолдингу	Hsp70, HspA1A
Hsp90	Цитоплазма, ядро	Регуляція стабільності та активності сигнальних білків	Hsp90, Hsp90AA1
Hsp60 (шапероніни)	Мітохондрії, цитоплазма	Формування «клітки» для фолдингу	GroEL (бактерії), HSPD1 (еукаріоти)
Hsp40	Цитоплазма, ядро	Ко-шаперон, що допомагає Hsp70	DNAJA1, DNAJB1
Малі шаперони	Цитоплазма, ядро	Захист від стресу, запобігання агрегації	Hsp27, α -кристалін

Механізм роботи шаперонів:

1. Розпізнавання. Шаперони розпізнають гідрофобні ділянки в неправильно згорнутих або денатурованих білках (ці ділянки зазвичай приховані всередині правильно згорнутої молекули).
2. Зв'язування. Шаперони зв'язуються з цими ділянками, запобігаючи агрегації.
3. Фолдинг. Шаперони створюють «безпечне середовище» для правильного згортання білка (наприклад, шаперонін GroEL утворює циліндричну структуру, всередині якої білок може згорнутися без перешкод).
4. Вивільнення. Після правильного згортання білок вивільняється.

Зниження функції шаперонів з віком:

З віком:

- Знижується експресія шаперонів (особливо Hsp70 і Hsp90).
- Знижується їхня активність (через окислювальний стрес).
- Порушується індукція шаперонів у відповідь на стрес (тепловий шок, окислювальний стрес).

7.3.2. Правильно згорнуті, неправильно згорнуті та агреговані білки

Правильно згорнутий білок — це білок, який прийняв свою нативну (функціональну) тривимірну структуру.

Неправильно згорнутий білок — це білок, який не прийняв правильну структуру. Він може бути:

- Функціонально неактивним. Неправильно згорнутий білок не може виконувати свою роботу.
- Токсичним. Неправильно згорнуті білки часто мають гідрофобні ділянки на поверхні, що робить їх схильними до агрегації.
- Схильним до агрегації. Неправильно згорнуті білки можуть об'єднуватися в олігомери та фібрили.

Агреговані білки — це скупчення неправильно згорнутих білків. Вони можуть бути:

- Аморфними агрегатами — безладними скупченнями.
- Амілоїдними фібрилами — впорядкованими структурами, характерними для нейродегенеративних захворювань.
- Включеннями — великими агрегатами, видимими в мікроскоп.

7.3.3. Агрегація білків та вікові хвороби

Накопичення агрегованих білків — один з найвідоміших ознак старіння, особливо в постмітотичних тканинах (мозок, серце, м'язи). Агрегати білків пов'язані з розвитком багатьох вікових захворювань:

Захворювання Основні агрегуючі білки

Хвороба Альцгеймера β -амілоїд (пептид A β), гіперфосфорильований білок тау (нейрофібрилярні клубки)

Хвороба Паркінсона α -синуклеїн (тільця Леві)

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) Супероксиддисмутаза 1 (SOD1), TDP-43, FUS

Хвороба Гантінгтона Глутамін-багатий білок гантінгтин

Амілоїдоз Білки, що утворюють амілоїдні фібрили (транстиретин, β 2-мікроглобулін)

Катаракта Агрегація кристалінів у кришталику

7.4. Деградація білків: видалення «сміття»

Коли білки зношені, пошкоджені або неправильно згорнуті, вони повинні бути видалені. За це відповідають дві основні системи деградації білків: убіквітин-протеасомна система (для невеликих дефектних білків) та аутофагія (для великих агрегатів та органел).

7.4.1. Убіквітин-протеасомна система (UPS)

Убіквітин — це невеликий білок (76 амінокислот), який ковалентно приєднується до білків-мішеней, маркуючи їх для деградації. Процес включає три етапи:

1. Активація убіквітину. Фермент E1 (убіквітин-активуючий фермент) активує убіквітин за рахунок енергії АТР.
2. Кон'югація убіквітину. Фермент E2 (убіквітин-кон'югуючий фермент) переносить убіквітин на E3-лігазу.
3. Лігування. Фермент E3 (убіквітин-лігаза) приєднує убіквітин до білка-мішені (до лізинових залишків). Для деградації зазвичай потрібен поліубіквітиновий ланцюг (як мінімум 4 убіквітину).

Протеасома — це великий протеолітичний комплекс, який розпізнає та деградує убіквітиновані білки.

Будова протеасоми:

Протеасома 26S складається з двох основних частин:

- 20S кор — циліндрична структура з протеолітичною активністю (всередині, де відбувається розщеплення білків).
- 19S кришка (регуляторна частинка) — розпізнає поліубіквітинові ланцюги, розгортає білки та направляє їх у 20S кор.

Зниження функції UPS з віком:

З віком:

- Знижується активність протеасоми (особливо в мозку, серці та м'язах).
- Знижується експресія генів, що кодують компоненти протеасоми.
- Порушується розпізнавання убіквітинованих білків.
- Накопичення агрегованих білків може механічно блокувати протеасому.

Це створює порочне коло: накопичення неправильно згорнутих білків → перевантаження протеасоми → зниження її активності → ще більше накопичення неправильно згорнутих білків.

7.4.2. Аутофагія: «самопоїдання» клітини

Аутофагія (від грец. auto — сам і phagos — поїдання) — це процес, при якому клітина розбирає пошкоджені органели та білки і використовує отримані компоненти повторно. Це ключовий механізм підтримання протеостазу та якості мітохондрій.

Типи аутофагії:

1. Макроаутофагія. Основний тип аутофагії. Пошкоджені органели або білки оточуються подвійною мембраною (автофагосома), яка потім зливається з лізосомою, де вміст розщеплюється.
2. Мікроаутофагія. Лізосома безпосередньо поглинає цитоплазматичні компоненти без утворення автофагосоми.
3. Шаперон-опосередкована аутофагія (СМА). Шаперони (Hsp70) направляють білки з певним мотивом (KFERQ) у лізосоми.
4. Мітофагія. Спеціалізована форма аутофагії, спрямована на видалення пошкоджених мітохондрій.

Ключові регулятори аутофагії:

- mTOR (mechanistic Target of Rapamycin). Головний інгібітор аутофагії. Коли mTOR активний (при достатку поживних речовин), аутофагія пригнічується. Коли mTOR інгібований (при голодуванні), аутофагія активується.
- AMPK (AMP-activated protein kinase). Активатор аутофагії. При нестачі енергії (високий AMP, низький АТР) AMPK активується і стимулює аутофагію.
- ULK1/2. Ключова кіназа, що запускає процес макроаутофагії. Інгібується mTOR, активується AMPK.
- Beclin1. Білок, що бере участь у ініціації утворення автофагосом.
- ATG (Autophagy-related genes). Родина генів, продукти яких беруть участь у різних етапах аутофагії.

Зниження функції аутофагії з віком:

З віком активність аутофагії знижується з кількох причин:

- Зниження чутливості до сигналів. mTOR стає більш активним, AMPK — менш активним.

- Зниження експресії генів аутофагії. ATG-гени пригнічуються епігенетично.
- Зниження функції лізосом. Активність лізосомальних ферментів падає.
- Накопичення пошкоджень. Пошкоджені органели та білки не видаляються достатньо ефективно.

Це призводить до накопичення пошкоджених мітохондрій, агрегованих білків і клітинного «сміття», що прискорює старіння.

Ключова ідея: Аутофагія — це система «генерального прибирання» клітини. З віком її ефективність знижується, і клітина заповнюється «сміттям», яке порушує її функцію.

7.5. Взаємозв'язок порушення протеостазу з іншими ознаками старіння

Порушення протеостазу не існує ізольовано. Воно тісно пов'язане з усіма іншими ознаками старіння, утворюючи складну мережу позитивних зворотних зв'язків.

Порушення протеостазу → Геномна нестабільність:

Накопичення неправильно згорнутих білків може безпосередньо пошкоджувати ДНК (наприклад, агрегати можуть викликати окислювальний стрес). Крім того, порушення репарації ДНК може бути пов'язане з неправильним згортанням білків, що беруть участь у репарації.

Порушення протеостазу → Епігенетичний дрейф:

Неправильно згорнуті гістони та інші хроматинові білки можуть порушувати структуру хроматину та регуляцію генів. Це створює порочне коло: епігенетичні зміни → порушення протеостазу → подальші епігенетичні зміни.

Порушення протеостазу → Мітохондріальна дисфункція:

Накопичення пошкоджених мітохондрій (через зниження мітофагії) веде до зниження виробництва АТФ і збільшення утворення активних форм кисню. Це додатково пошкоджує білки.

Порушення протеостазу → Клітинна сенесценція:

Накопичення пошкоджених білків є тригером клітинної сенесценції. Сенесцентні клітини виділяють SASP (прозапальний секрет), який додатково пошкоджує білки та погіршує порушення протеостазу.

Порушення протеостазу → Виснаження стовбурових клітин:

Накопичення пошкоджених білків у стовбурових клітинах порушує їхню здатність до самооновлення та диференціювання. Це веде до виснаження регенеративного потенціалу тканин.

Порушення протеостазу → Порушення міжклітинної комунікації:

Накопичення неправильно згорнутих білків може порушувати рецепцію та передачу сигналів між клітинами. Наприклад, неправильно згорнуті рецептори гормонів або сигнальні білки можуть не функціонувати належним чином.

Порушення протеостазу → Хронічне запалення (Inflammaging):

Агрегати білків можуть активувати запальні сигнальні шляхи (NF-κB, запальний сигнальний каскад), сприяючи хронічному запаленню. Запалення, своєю чергою, додатково пошкоджує білки.

Ключова ідея: Порушення протеостазу — це не ізольований процес. Воно є «двигуном», який запускає та посилює інші ознаки старіння. Підтримка протеостазу — це найважливіша стратегія уповільнення старіння.

7.6. Порушення протеостазу як драйвер старіння

Порушення протеостазу вносить критичний вклад у старіння через кілька механізмів:

1. Втрата функції білків.

Неправильно згорнуті білки не можуть виконувати свої нормальні функції. Це особливо критично для ферментів, транспортних білків і структурних білків. Накопичення неактивних ферментів сповільнює метаболізм. Накопичення пошкоджених структурних білків (наприклад, колагену) змінює механічні властивості тканин.

2. Токсичність агрегатів.

Агреговані білки можуть бути токсичними для клітин (особливо в нейронах). Вони можуть пошкоджувати мембрани, порушувати роботу мітохондрій і активувати запалення.

3. Перевантаження систем протеостазу.

Коли шаперони, протеасома та аутофагія перевантажені, вони не справляються з потоком пошкоджених білків. Це прискорює накопичення агрегатів.

4. Запалення.

Накопичення агрегатів активує запальні шляхи (NF-κB, NLRP3 інфламасома), сприяючи хронічному запаленню (inflammaging), яке, своєю чергою, пошкоджує білки.

5. Порушення гомеостазу клітини.

Накопичення «сміття» в клітині порушує її нормальну роботу. Це веде до дисфункції клітин і, зрештою, до загибелі клітин (особливо в постмітотичних тканинах).

Ключова ідея: Порушення протеостазу — це один з головних двигунів старіння. Підтримка систем контролю якості білків (шаперони, протеасома, аутофагія) — найважливіша стратегія уповільнення вікового занепаду.

7.7. Практичне значення: що ми можемо зробити для підтримки протеостазу?

Протеостаз можна підтримувати через спосіб життя, харчування та потенційні фармакологічні втручання.

7.7.1. Активація аутофагії

Аутофагія — це головна система очищення клітини. Її активація — ключова стратегія підтримки протеостазу.

1. Інтервальне голодування.

Голодування активує аутофагію через зниження рівня амінокислот та інгібування mTOR. Періоди голодування (12-16 годин) стимулюють аутофагію в різних тканинах.

2. Калорійна рестрикція.

Помірне обмеження калорій (без голодування) також активує аутофагію, хоча й менш виражено, ніж інтервальне голодування.

3. Фізична активність.

Фізична активність активує аутофагію в м'язах, серці та інших тканинах. Ефект особливо виражений при аеробних навантаженнях.

4. Спермідин.

Спермідин — це поліамін, що міститься в деяких продуктах (цільнозернові злаки, соя, гриби, деякі овочі). Він активує аутофагію через інгібування EP300 (ацетилтрансферази). Дослідження показують, що спермідин може збільшувати тривалість життя у мишей і покращувати серцево-судинну функцію у людей.

5. Рапаміцин.

Рапаміцин (та його аналоги) інгібує mTOR, активуючи аутофагію. Як уже згадувалося в главі 4, рапаміцин збільшує тривалість життя у мишей. Однак у нього є побічні ефекти (імуносупресія, порушення метаболізму глюкози), і його безпека при тривалому застосуванні у здорових людей поки не доведена.

6. Метформін.

Метформін активує AMPK, який стимулює аутофагію. Метформін вивчається як потенційний геропротектор у дослідженні TAME (Targeting Aging with Metformin).

7. Тепловий шок (сауна, гарячі ванни).

Тепловий шок активує білки теплового шоку (шаперони), які допомагають правильно згорнути білки. Помірний вплив тепла (наприклад, відвідування сауни) може сприяти підтримці протеостазу.

8. Холод (холодові ванни, загартування).

Короткочасний вплив холоду активує бурий жир і покращує метаболізм, що опосередковано впливає на протеостаз.

7.7.2. Підтримка шаперонів

1. Тепловий шок. Помірний вплив тепла активує експресію шаперонів (особливо Hsp70) через тепловий шок-фактор (HSF1).
2. Ресвератрол. Ресвератрол (поліфенол із червоного вина та деяких ягід) може активувати сиртуїни, які допомагають підтримувати протеостаз. Однак його біодоступність у людини обмежена.
3. Фізична активність. Фізична активність підвищує експресію шаперонів у м'язах та інших тканинах.

7.7.3. Підтримка протеасоми

Прямих способів активації протеасоми поки мало, але існують опосередковані стратегії:

1. Управління окислювальним стресом. Окислювальний стрес пошкоджує протеасому. Зниження окислювального стресу через харчування (антиоксиданти з їжі, а не високі дози добавок) і фізичну активність допомагає підтримувати протеасому.
2. Достатній сон.

7.7.4. Підтримка лізосомальної функції

1. Інтервальне голодування. Голодування стимулює лізосомальну функцію через активацію аутофагії.
2. Адекватне харчування. Нестача мікронутрієнтів (залізо, цинк, мідь) може знижувати активність лізосомальних ферментів.

7.7.5. Що поки не працює

1. Високі дози антиоксидантів. Великі дослідження показали, що високі дози антиоксидантів не тільки не працюють, але й можуть бути шкідливими. Вони не допомагають протеостазу.
2. «Детоксикаційні» дієти та добавки. Організм має власні, добре налагоджені системи очищення. Більшість «детоксикаційних» програм і добавок не мають наукових доказів.
3. Непереверені «активатори аутофагії».

Багато добавок рекламуються як «активатори аутофагії», але не мають клінічних доказів. Критично ставтеся до таких заяв.

Ключова ідея: Підтримка протеостазу — це не прийом «чарівної таблетки», а комплексний підхід, що включає інтервальне голодування, фізичну активність, управління стресом і достатній сон. Це ті самі стратегії, які працюють для продовження здорового життя в цілому.

7.8. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Вивчення протеостазу та його порушення при старінні — активно розвивається галузь. Деякі перспективні напрямки:

1. Фармакологічні активатори аутофагії.

Шукаються малі молекули, які активують аутофагію без побічних ефектів рапаміцину. Наприклад, інгібітори ER300, активатори AMPK, інгібітори mTORC1 з покращеним профілем безпеки.

2. Фармакологічні активатори шаперонів.

Шукаються препарати, які підвищують експресію шаперонів (наприклад, активатори HSF1 — теплового шок-фактора).

3. Сенеолітики. Видалення сенесцентних клітин (сенеолітики) може знизити навантаження на системи протеостазу, оскільки сенесцентні клітини виділяють запальні фактори, які пошкоджують білки.

4. Генна терапія. Теоретично можна доставляти гени шаперонів або компонентів протеасоми в клітини для підвищення їхньої протеостатичної здатності. Однак це поки залишається експериментальним підходом.

5. Екзосомі. Екзосомі з молодих клітин можуть доставляти шаперони та інші протеостатичні фактори в старі клітини, покращуючи їхню функцію.

Підсумок глави

1. Протеостаз — це динамічна рівновага між синтезом, згортанням, модифікацією та деградацією білків. Це система «контролю якості» клітини.

2. Синтез білка (транскрипція та трансляція) піддається помилкам. Теорія «катастрофи помилок» Оргела була важливою історичною ідеєю, але в первісному вигляді вона не підтвердилася.

3. Згортання білків забезпечується шаперонами. З віком їхня функція знижується, що веде до накопичення неправильно згорнутих білків та агрегатів.

4. Агрегація білків пов'язана з розвитком багатьох вікових хвороб: хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, БАС, катаракти та інших.

5. Деградація білків здійснюється двома основними системами: убіквітин-протеасомною системою (для невеликих дефектних білків) та аутофагією (для великих агрегатів та органел). З віком ефективність обох систем знижується.

6. Аутофагія — ключова система очищення клітини. Її активація через інтервальне голодування, фізичну активність, спермідин та інші стратегії — важливий шлях підтримки протеостазу.

7. Порушення протеостазу тісно пов'язане з іншими ознаками старіння: геномною нестабільністю, епігенетичним дрейфом, мітохондріальною дисфункцією, сенесценцією, виснаженням стовбурових клітин, порушенням комунікації та хронічним запаленням.

8. Практичні стратегії підтримки протеостазу: інтервальне голодування, фізична активність, адекватне харчування, управління стресом, достатній сон, управління окислювальним стресом.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Протеостаз Динамічна рівновага між синтезом, згортанням, модифікацією та деградацією білків.

Шаперони Білки, які допомагають іншим білкам правильно згортатися.

Агрегація білків Утворення токсичних скупчень неправильно згорнутих білків.

Катастрофа помилок Гіпотетичне експоненціальне зростання помилок у синтезі білків, що призводить до старіння (теорія Оргела).

Убіквітин-протеасомна система (UPS) Система деградації невеликих дефектних білків, позначених убіквітином.

Аутофагія Процес видалення пошкоджених органел і великих агрегатів білків.

Мітофагія Спеціалізована форма аутофагії для видалення пошкоджених мітохондрій.

mTOR Кіназа, що регулює ріст клітин і пригнічує аутофагію.

AMPK Кіназа, що активується при нестачі енергії та стимулює аутофагію.

Спермідин Поліамін, що активує аутофагію та пов'язаний з довголіттям.

Глава 8. Мітохондріальна дисфункція та енергетична криза

Мітохондрії — це «енергетичні станції» клітини. Вони виробляють основну частину АТФ — молекули, яка слугує універсальною енергетичною валютою для всіх клітинних процесів. Без мітохондрій життя було б неможливим. Однак мітохондрії — це не тільки джерела енергії. Вони також є головними виробниками активних форм кисню (АФК) — побічних продуктів дихання, які пошкоджують клітинні структури.

З віком мітохондрії починають працювати дедалі менш ефективно. Знижується виробництво енергії, зростає кількість пошкоджуючих побічних продуктів, порушуються системи очищення. Мітохондріальна дисфункція пронизує майже всі інші ознаки старіння і значною мірою визначає, наскільки швидко організм втрачає стійкість до стресів і хвороб. Це не просто «наслідок» старіння — це один з його головних двигунів.

У цій главі ми детально розглянемо, як влаштовані мітохондрії, як вони виробляють енергію, що з ними відбувається при старінні, як це пов'язано з окислювальним стресом, NAD^+ та іншими ключовими процесами, і що ми можемо зробити для підтримки мітохондріального здоров'я.

8.1. Що таке мітохондрії

Мітохондрії — це двомембранні органели, присутні в більшості еукаріотичних клітин. Вони мають власну ДНК (мтДНК), рибосоми і можуть самостійно ділитися, що вказує на їхнє бактеріальне походження (ендосимбіотична теорія Лінн Маргуліс).

Ключові факти про мітохондрії:

- Кількість. В одній клітині може бути від 150 до 1500 мітохондрій (у клітинах печінки — до 2000, у нейронах — до 10 000).
- Розмір. Зазвичай 0,5–1 мкм у діаметрі та 1–10 мкм у довжину.
- Маса. Мітохондрії становлять до 30–40% об'єму клітини в тканинах з високою енергетичною потребою (серце, м'язи, мозок).
- Період напівжиття. Мітохондрії оновлюються кожні 10–25 днів (залежно від тканини).

8.1.1. Будова мітохондрій

Мітохондрії мають унікальну структуру, яка відображає їхню функцію.

Зовнішня мембрана:

- Гладка, проникна для багатьох молекул (до 5000 дальтон).
- Містить порини (білки, що утворюють канали) та ферменти метаболізму ліпідів.
- Мало білків (близько 50% від загальної маси).

Перимітохондріальний простір (міжмембранний простір):

- Простір між зовнішньою та внутрішньою мембранами.
- Містить ферменти (наприклад, аденілаткіназу) та протони, що накопичуються для синтезу АТФ.

Внутрішня мембрана:

- Непроникна для більшості молекул (тільки для O_2 , CO_2 , H_2O).
- Містить дихальний ланцюг (комплекси I–IV) та АТФ-синтазу (комплекс V).
- Утворює кристи — вп'ячування, що збільшують площу поверхні (збільшується в 5–10 разів порівняно з площею самої мембрани).
- Має унікальний ліпідний склад (містить кардіоліпін — ліпід, характерний для бактерій).

Матрикс:

- Внутрішній простір, оточений внутрішньою мембраною.
- Містить:
- Мітохондріальну ДНК (мтДНК) — кільцеву молекулу довжиною ~16 500 пар основ у людини.
- Рибосоми — 55S (у бактерій — 70S).
- Ферменти — циклу Кребса, β -окислення жирних кислот, реплікації та транскрипції мтДНК.
- Гранули — містять Ca^{2+} , Mg^{2+} , фосфат, білки.

Мітохондріальна ДНК (мтДНК):

- Розмір. ~16 500 пар основ.
- Кількість копій. 2–10 копій на мітохондрію, сотні — на клітину.
- Гени. Кодує 37 генів: 13 білків (всі — компоненти дихального ланцюга), 22 тРНК та 2 рРНК.
- Особливості. Висока мутагенність (у 10–100 разів вища, ніж у ядерної ДНК) через:
- Відсутність гістонів (менш ефективна репарація).
- Близькість до джерел АФК (дихальний ланцюг).
- Відсутність систем репарації (порівняно з ядерною ДНК).

Решта ~1500 мітохондріальних білків кодуються ядерною ДНК, синтезуються в цитоплазмі та імпортуються в мітохондрії.

8.1.2. Функції мітохондрій

Основна функція мітохондрій — виробництво АТФ у процесі окисного фосфорилювання. Однак мітохондрії виконують й інші критично важливі функції:

1. Виробництво АТФ (окисне фосфорилювання):

- Окислення субстратів (пірувату, жирних кислот, амінокислот) у циклі Кребса.
- Перенесення електронів по дихальному ланцюгу (комплекси I–IV).
- Створення протонного градієнта (електрохімічного потенціалу).
- Синтез АТФ АТФ-синтазою (комплекс V).

2. Термогенез:

- Розсіювання енергії у вигляді тепла (особливо в бурій жировій тканині) через роз'єднувальні білки (UCP — uncoupling proteins).
- Цей процес важливий для підтримання температури тіла.

3. Регуляція апоптозу (програмованої клітинної смерті):

- Мітохондрії вивільняють цитохром c (компонент дихального ланцюга) та інші проапоптотичні фактори (AIF, Smac/DIABLO) в цитоплазму.
- Це активує каспазний каскад і запускає апоптоз — видалення пошкоджених або непотрібних клітин.

4. Метаболізм:

- β -Окислення жирних кислот. Мітохондрії — основне місце окислення жирних кислот.
- Цикл Кребса. Центральний метаболічний шлях, що зв'язує вуглеводний, жировий та білковий обмін.
- Синтез гему. Мітохондрії беруть участь у синтезі гему (компонента гемоглобіну та цитохромів).
- Метаболізм заліза та сірки. Мітохондрії беруть участь у збірці залізо-сірчаних кластерів (Fe-S).

5. Регуляція кальцієвого гомеостазу:

- Мітохондрії можуть накопичувати Ca^{2+} (до 10–20 мМ у матриксі).
- Це допомагає регулювати внутрішньоклітинну концентрацію кальцію, яка критична для багатьох процесів (м'язове скорочення, нейротрансмісія, апоптоз).

6. Сигнальна функція:

- Мітохондрії виділяють сигнальні молекули (реактивні форми кисню та азоту, метаболіти), які впливають на експресію генів і клітинні процеси.
- Це називається ретроградною сигналізацією (сигнали від мітохондрій до ядра).

8.2. Як мітохондрії виробляють енергію

Процес виробництва АТФ у мітохондріях — це складний багатостадійний процес, який включає три основні етапи: окислення субстратів, перенесення електронів і синтез АТФ.

8.2.1. Цикл Кребса (цикл лимонної кислоти)

У матриксі мітохондрій відбувається цикл Кребса (цикл трикарбонових кислот). У цьому циклі ацетил-КоА (похідне вуглеводів, жирних кислот та амінокислот) окислюється до CO_2 . При цьому відновлюються коферменти:

- $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$.
- $\text{FAD} \rightarrow \text{FADH}_2$.

8.2.2. Дихальний ланцюг (електрон-транспортний ланцюг)

Внутрішня мембрана мітохондрій містить дихальний ланцюг — послідовність білкових комплексів, які переносять електрони від NADH і FADH_2 до кисню (O_2), відновлюючи його до води (H_2O).

Комплекси дихального ланцюга:

Комплекс Назва Функція

I NADH-дегідрогеназа (NADH:убіхінон-оксидоредуктаза) Окислює NADH до NAD^+ , відновлює убіхінон (CoQ) до убіхінолу (CoQH_2).

II Сукцинатдегідрогеназа (сукцинат:убіхінон-оксидоредуктаза) Окислює сукцинат до фумарату (у циклі Кребса), відновлює убіхінон.

III Цитохром bc_1 (убіхінон:цитохром с-оксидоредуктаза) Переносить електрони від убіхінолу до цитохрому с.

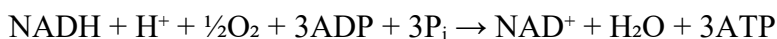
IV Цитохром с-оксидаза Переносить електрони від цитохрому с до кисню ($\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$).

V АТФ-синтаза (комплекс V) Синтезує АТФ з АДФ та фосфату за рахунок енергії протонного градієнта.

Робота дихального ланцюга:

1. NADH і FADH_2 (з циклу Кребса та інших шляхів) віддають електрони в дихальний ланцюг.
2. Електрони передаються від комплексу I або II $\rightarrow$ комплекс III $\rightarrow$ комплекс IV.
3. При перенесенні електронів протони (H^+) перекачуються з матриксу в міжмембранний простір (комплексами I, III, IV).
4. Створюється протонний градієнт — електрохімічний потенціал (різниця концентрацій та електричних потенціалів) між матриксом (менше H^+) та міжмембранним простором (більше H^+).
5. Протони рухаються назад у матрикс через АТФ-синтазу (комплекс V), яка використовує енергію цього потоку для синтезу АТФ з АДФ та фосфату.

Ключове рівняння:



8.2.3. Хеміосмотична теорія Мітчелла

Хеміосмотична теорія (Пітер Мітчелл, Нобелівська премія 1978 року) пояснює, як енергія перенесення електронів перетворюється на хімічну енергію АТР.

Основні положення:

1. Дихальний ланцюг створює протонний градієнт (електрохімічний потенціал) через внутрішню мембрану мітохондрій.
2. АТР-синтаза використовує енергію протонного градієнта для синтезу АТР.
3. Протонний градієнт може також використовуватися для:
 - Транспорту іонів (Ca^{2+} , фосфату).
 - Термогенезу (через роз'єднувальні білки UCP).

Ключова ідея: Виробництво енергії в мітохондріях — це не просто «спалювання» палива. Це створення та використання електрохімічного потенціалу, який є основним енергетичним ресурсом клітини.

8.3. Мітохондріальна дисфункція при старінні

З віком мітохондрії зазнають характерних змін, які разом називаються мітохондріальною дисфункцією. Це не просто зниження виробництва енергії, а комплексний збій, який зачіпає всі аспекти роботи мітохондрій.

8.3.1. Основні прояви мітохондріальної дисфункції

1. Зниження ефективності дихального ланцюга.

З віком:

- Знижується активність комплексів I і IV. Це призводить до зниження швидкості перенесення електронів і зменшення виробництва АТР.
- Збільшується витік електронів з дихального ланцюга. Це призводить до підвищеного утворення активних форм кисню (АФК).
- Знижується активність АТР-синтази (комплексу V). Це знижує ефективність синтезу АТР.

2. Накопичення пошкоджень мітохондріальної ДНК (мтДНК).

З віком:

- Збільшується кількість мутацій у мтДНК. У 10–100 разів вище, ніж у ядерній ДНК.
- Накопичення делецій (особливо 4977-парна делеція, відома як «делеція загального типу»).
- Зниження кількості копій мтДНК. Менше копій → менше білків дихального ланцюга → менше АТР.

Мутації в мтДНК особливо небезпечні, тому що:

- Вони накопичуються в постмітотичних клітинах (нейрони, м'язи), які не діляться.
- Вони впливають на компоненти дихального ланцюга, створюючи порочне коло: пошкодження дихального ланцюга → більше АФК → ще більше пошкоджень мтДНК.

3. Зниження мітофагії (видалення пошкоджених мітохондрій).

Мітофагія — це спеціалізована форма аутофагії, спрямована на видалення пошкоджених мітохондрій. З віком активність мітофагії знижується, що призводить до:

- Накопичення пошкоджених мітохондрій (з низькою ефективністю дихання та високою продукцією АФК).
- Погіршення якості мітохондріального пулу (старі мітохондрії «засмічують» клітину).

4. Порушення динаміки мітохондрій (поділу та злиття).

Мітохондрії постійно діляться (фісія) та зливаються (фузія). Цей процес критичний для:

- Підтримання якості мітохондрій (пошкоджені ділянки можуть відокремлюватися та видалятися).
- Адаптації до енергетичних потреб клітини.

З віком:

- Порушується баланс між поділом та злиттям (переважає поділ).
- Збільшується кількість фрагментованих, дисфункціональних мітохондрій.

5. Порушення біогенезу мітохондрій (утворення нових мітохондрій).

Біогенез мітохондрій — це процес утворення нових мітохондрій. Він регулюється головним регулятором PGC-1 α (пероксисомний проліфератор-активований рецептор гамма коактиватор 1-альфа).

З віком:

- Знижується експресія PGC-1 α .
- Знижується кількість і якість нових мітохондрій.
- Знижується здатність клітини адаптуватися до підвищених енергетичних потреб (наприклад, при фізичному навантаженні).

6. Підвищене утворення активних форм кисню (АФК).

Це, можливо, найважливіше наслідок мітохондріальної дисфункції. З віком:

- Збільшується витік електронів з дихального ланцюга (особливо з комплексу I і III).
- Збільшується утворення супероксиду (O_2^-) та інших АФК.
- Знижується антиоксидантний захист (менше MnSOD, менше глутатіону).
- Зростає окислювальний стрес, який пошкоджує всі клітинні компоненти.

8.3.2. Механізми мітохондріальної дисфункції

Що викликає мітохондріальну дисфункцію з віком? Причини багатообразні та взаємопов'язані:

1. Окислювальний стрес (гіпотеза «порочного кола»).

Це найвідоміший механізм. Пошкодження мтДНК → дефектні білки дихального ланцюга → підвищене утворення АФК → ще більше пошкоджень мтДНК. Це створює порочне коло, яке посилюється з віком.

2. Зниження NAD^+ .

NAD^+ — ключовий кофермент у мітохондріальному метаболізмі. Він необхідний для роботи:

- Дихального ланцюга (комплекс I використовує NADH).
- Сиртуїнів (SIRT3 , SIRT4 , SIRT5 — мітохондріальні сиртуїни).
- PARP-1 та інших ферментів репарації ДНК.

З віком рівень NAD^+ знижується, що веде до:

- Зниження активності комплексу I.
- Зниження активності сиртуїнів (порушення мітохондріального біогенезу та антиоксидантного захисту).
- Зниження репарації ДНК (що збільшує мутації мтДНК).

3. Накопичення мутацій мтДНК.

Мутації мтДНК накопичуються з віком у всіх тканинах. Вони призводять до:

- Зниження ефективності дихального ланцюга.
- Підвищеного утворення АФК.
- Порушення продукції мітохондріальних білків.

4. Зниження активності $\text{PGC-1}\alpha$.

$\text{PGC-1}\alpha$ — головний регулятор мітохондріального біогенезу. Його активність знижується з віком через:

- Окислювальний стрес.
- Зниження NAD^+ (сиртуїни активують $\text{PGC-1}\alpha$).
- Епігенетичні зміни (метилування промотора $\text{PGC-1}\alpha$).

5. Порушення роботи мітохондріального імпортного апарату.

Більшість мітохондріальних білків синтезуються в цитоплазмі та імпортується в мітохондрії. З віком цей процес порушується, що веде до:

- Зниження кількості мітохондріальних білків.
- Накопичення білків у цитоплазмі (стрес).

6. Зміна складу мітохондріальних мембран.

Склад ліпідів мітохондріальних мембран змінюється з віком:

- Зниження вмісту кардіоліпіну (критичного для функції дихального ланцюга).
- Збільшення вмісту холестеролу (що робить мембрану більш жорсткою).
- Окислення ліпідів (через АФК).

8.3.3. Мітохондріальна дисфункція та інші ознаки старіння

Мітохондріальна дисфункція не існує ізольовано. Вона тісно пов'язана з усіма іншими ознаками старіння:

Мітохондріальна дисфункція → Геномна нестабільність:

Окислювальний стрес, викликаний дисфункцією мітохондрій, пошкоджує ядерну ДНК. Це прискорює накопичення мутацій і хромосомних аберацій.

Мітохондріальна дисфункція → Епігенетичний дрейф:

Мітохондріальні сигнали (АФК, метаболіти) впливають на епігенетичний ландшафт клітини. Зниження NAD^+ знижує активність сиртуїнів, що порушує епігенетичну регуляцію.

Мітохондріальна дисфункція → Порушення протеостазу:

Пошкоджені мітохондрії виділяють сигнали, які активують відповідь на неправильно згорнуті білки (UPRmt). Однак з віком ця відповідь стає неефективною, і пошкоджені білки накопичуються. Зниження АТР також знижує ефективність шаперонів і протеасом.

Мітохондріальна дисфункція → Клітинна сенесценція:

Окислювальний стрес є тригером клітинної сенесценції. Сенесцентні клітини мають дисфункціональні мітохондрії, які підтримують їхній SASP-фенотип.

Мітохондріальна дисфункція → Виснаження стовбурових клітин:

Накопичення пошкоджень мтДНК у стовбурових клітинах порушує їхнє самооновлення та диференціювання. Це веде до виснаження регенеративного потенціалу тканин.

Мітохондріальна дисфункція → Порушення міжклітинної комунікації:

Мітохондріальні сигнали (АФК) впливають на секрецію цитокінів та інші сигнальні процеси. Зниження АТР порушує роботу сигнальних шляхів.

Мітохондріальна дисфункція → Хронічне запалення (Inflammaging):

Пошкоджені мітохондрії виділяють компоненти, які активують запальні шляхи (NLRP3 інфламасома). Це сприяє хронічному запаленню, характерному для старіння.

8.4. NAD^+ — молекула, якої стає мало

NAD^+ (нікотинамідаденіндинуклеотид) — це ключова молекула в енергетичному метаболізмі. Вона бере участь у сотнях реакцій, включаючи мітохондріальне дихання, репарацію ДНК та роботу сиртуїнів.

8.4.1. Що таке NAD^+

NAD^+ — це кофермент, який існує у двох формах:

- NAD^+ — окислена форма (приймає електрони).
- NADH — відновлена форма (віддає електрони).

Функції NAD⁺:

1. Енергетичний метаболізм. NAD⁺ є переносником електронів у дихальному ланцюгу (комплекс I). Він також бере участь у циклі Кребса та гліколізі.
2. Активація сиртуїнів. Сиртуїни (SIRT1–SIRT7) використовують NAD⁺ як субстрат для деацетилювання білків. Активність сиртуїнів залежить від співвідношення NAD⁺/NADH.
3. Репарація ДНК. PARP-1 (полі-ADP-рибозополімераза) використовує NAD⁺ для синтезу полі-ADP-рибози, що маркує пошкодження ДНК. Активність PARP-1 витрачає NAD⁺.
4. Кальцієва сигналізація. NAD⁺ бере участь у регуляції внутрішньоклітинного кальцію.

8.4.2. Як змінюється рівень NAD⁺ з віком

З віком рівень NAD⁺ у більшості тканин знижується на 30–70% (залежно від тканини та віку).

Причини зниження:

1. Зниження синтезу. Основний синтез NAD⁺ йде з ніацину (вітамін B3) та його похідних (NR, NMN). З віком активність ферментів синтезу (NAMPT, NMNAT) знижується.
2. Збільшення споживання. PARP-1 споживає NAD⁺ при репарації ДНК. З віком пошкоджень ДНК стає більше, і PARP-1 витрачає більше NAD⁺.
3. Збільшення деградації. CD38 (глікопротеїн на поверхні імунних клітин) розщеплює NAD⁺. З віком рівень CD38 підвищується, особливо при хронічному запаленні.
4. Зміна співвідношення NAD⁺/NADH. З віком співвідношення NAD⁺/NADH знижується (більше відновленої форми), що знижує активність NAD⁺-залежних ферментів.

8.4.3. Наслідки зниження NAD⁺

Зниження NAD⁺ б'є одразу по кількох ключових системах:

1. Мітохондріальна дисфункція.

- Знижується активність комплексу I (потребує NADH, але для регенерації NAD⁺ потрібен комплекс I).
- Знижується активність сиртуїнів (SIRT3, SIRT4, SIRT5), які регулюють мітохондріальний метаболізм та антиоксидантний захист.

2. Зниження активності сиртуїнів.

- SIRT1 деацетилює PGC-1 α , активуючи мітохондріальний біогенез. Зниження NAD⁺ $\rightarrow$ зниження активності SIRT1 $\rightarrow$ зниження біогенезу мітохондрій.
- SIRT6 деацетилює гістони, беручи участь у репарації ДНК. Зниження NAD⁺ $\rightarrow$ зниження активності SIRT6 $\rightarrow$ порушення репарації ДНК.

3. Порушення репарації ДНК.

- PARP-1 потребує NAD⁺ для маркування пошкоджень ДНК. Зниження NAD⁺ $\rightarrow$ зниження активності PARP-1 $\rightarrow$ накопичення пошкоджень ДНК.

4. Метаболічні порушення.

- Зниження NAD^+ порушує роботу багатьох ферментів (наприклад, у циклі Кребса та гліколізі).
- Це веде до метаболічної дисфункції, інсулінорезистентності та інших проблем.

Ключова ідея: NAD^+ — це «паливо» для багатьох захисних систем клітини. Його зниження з віком — одна з головних причин мітохондріальної дисфункції та старіння в цілому.

8.5. Практичне значення: що ми можемо зробити для підтримки мітохондрій

Мітохондріальне здоров'я можна підтримувати через спосіб життя, харчування та потенційні фармакологічні втручання.

8.5.1. Фізична активність

Фізична активність — один з найпотужніших стимуляторів мітохондріального біогенезу.

Механізми:

- Активація PGC-1 α (головний регулятор біогенезу мітохондрій).
- Підвищення активності AMPK (активується при нестачі енергії).
- Підвищення рівня NAD^+ (через збільшення потреби в енергії).
- Активація мітофагії (видалення пошкоджених мітохондрій).

Рекомендації:

- Аеробні навантаження (біг, плавання, велосипед) — 150–300 хвилин на тиждень.
- Силові тренування — 2–3 рази на тиждень.
- ВІТ (високоінтенсивні інтервальні тренування) — ефективно стимулюють біогенез мітохондрій.

8.5.2. Калорійна рестрикція та інтервальне голодування

Калорійна рестрикція (помірне обмеження калорій) та інтервальне голодування стимулюють мітохондріальний біогенез і мітофагію.

Механізми:

- Активація AMPK (нестача енергії).
- Зниження активності mTOR (достаток поживних речовин → інгібування mTOR → активація аутофагії).
- Підвищення рівня NAD^+ (через зміну метаболізму).

- Активація PGC-1 α .

Рекомендації:

- Інтервальне голодування (16/8 або 5:2) — найбільш вивчений протокол.
- Помірна калорійна рестрикція (зниження калорій на 10–20% без голодування) також ефективна.

8.5.3. NAD⁺-попередники

NAD⁺-попередники — це речовини, які підвищують рівень NAD⁺ у клітинах.

Основні попередники:

Попередник Джерело Ефективність Статус

NR (нікотинамід рибозид) Синтетичний Підвищує NAD⁺ у крові та деяких тканинах Вивчається в клінічних випробуваннях

NMN (нікотинамід мононуклеотид) Синтетичний Підвищує NAD⁺ у крові та деяких тканинах Вивчається в клінічних випробуваннях

Ніацин (вітамін B3) Харчові продукти Підвищує NAD⁺, але може викликати припливи Вивчається

Нікотинамід (NAM) Харчові продукти Підвищує NAD⁺, але інгібує сиртуїни у високих дозах Використовується з обережністю

Що показують дослідження:

- NR і NMN підвищують рівень NAD⁺ у крові та деяких тканинах у людей.
- Покращують метаболічні показники (чутливість до інсуліну).
- Можуть покращувати фізичну витривалість.
- Дані про уповільнення старіння поки обмежені (великі довгострокові дослідження тривають).

Важливе застереження:

- NR і NMN поки не є доведеним «ліками від старості».
- Їхня довгострокова безпека у здорових людей не підтверджена.
- Не всі «NAD⁺-попередники» на ринку мають докази ефективності.

8.5.4. Активатори мітофагії

Мітофагія — це процес видалення пошкоджених мітохондрій. Її можна активувати через:

1. Інтервальне голодування та калорійна рестрикція. Активують аутофагію та мітофагію через AMPK та інгібування mTOR.
2. Фізична активність. Стимулює мітофагію в м'язах.

3. Спермідин. Активує аутофагію та мітофагію через інгібування ER300.
4. Убіхінон (CoQ10). Кофермент Q10 бере участь у дихальному ланцюгу. Його додавання може покращити мітохондріальну функцію, хоча дані суперечливі.

8.5.5. Поліфеноли та фітохімічні речовини

Деякі поліфеноли та фітохімічні речовини можуть підтримувати мітохондріальну функцію:

1. Ресвератрол. Активує SIRT1 і PGC-1 α , стимулюючи біогенез мітохондрій. Однак його біодоступність у людини обмежена.
2. Куркумін. Має антиоксидантні властивості та може активувати PGC-1 α .
3. Фісетин. Флавоноїд з антиоксидантними та сенеолітичними властивостями.
4. Кверцетин. Флавоноїд з антиоксидантними властивостями. У комбінації з дазатинібом використовується як сенеолітик.

Важливо: Поліфеноли — це не «чарівні таблетки». Їхні ефекти помірні та доповнюють інші стратегії.

8.5.6. Що поки не працює

1. Високі дози антиоксидантів. Великі дослідження показали, що високі дози антиоксидантів (вітамін С, Е, бета-каротин) не працюють і можуть бути шкідливими. Вони не допомагають мітохондріям.
2. «Мітохондріальні» добавки без доказів. Багато добавок рекламуються як «підтримуючі мітохондрії», але не мають клінічних доказів.
3. Ігнорування способу життя на користь добавок. Без фізичної активності, правильного харчування та сну жодні добавки не дадуть ефекту.

Ключова ідея: Підтримка мітохондрій — це не прийом «чарівної таблетки», а комплексний підхід, що включає фізичну активність, інтервальне голодування, адекватне харчування та контроль NAD⁺.

8.6. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Вивчення мітохондріальної дисфункції — активно розвивається галузь. Деякі перспективні напрямки:

1. NAD⁺-попередники в клінічних випробуваннях.

Великі клінічні випробування NR і NMN тривають. Ми дізнаємося, чи дійсно вони уповільнюють старіння у людини.

2. Мітохондріальна терапія.

Можливість заміни пошкоджених мітохондрій на здорові (мітохондріальний трансфер) вивчається як потенційна терапія для деяких захворювань (наприклад, ішемічної хвороби серця).

3. Активатори PGC-1 α .

Шукаються малі молекули, які активують PGC-1 α та стимулюють біогенез мітохондрій.

4. Активатори мітофагії.

Шукаються препарати, які активують мітофагію, особливо в постмітотичних тканинах (мозок, серце, м'язи).

5. Генна терапія для заміни мтДНК.

Теоретично можна замінювати мутантну мтДНК на здорову за допомогою генної терапії. Однак це поки дуже складне завдання через безліч копій мтДНК у кожній клітині.

Підсумок глави

1. Мітохондрії — це «енергетичні станції» клітини. Вони виробляють АТФ через окисне фосфорилування, але також беруть участь в апоптозі, метаболізмі, регуляції кальцію та сигнальних процесах.
2. Мітохондріальна дисфункція — це комплексний збій, що включає зниження ефективності дихального ланцюга, накопичення пошкоджень мтДНК, зниження мітофагії, порушення динаміки та біогенезу мітохондрій.
3. Основні причини мітохондріальної дисфункції: окислювальний стрес (порочне коло), зниження NAD^+ , накопичення мутацій мтДНК, зниження активності $\text{PGC-1}\alpha$.
4. NAD^+ — ключова молекула, рівень якої знижується з віком. Вона критична для роботи дихального ланцюга, сиртуїнів і репарації ДНК.
5. Мітохондріальна дисфункція тісно пов'язана з іншими hallmarks of aging: геномною нестабільністю, епігенетичним дрейфом, порушенням протеостазу, сенесценцією, виснаженням стовбурових клітин і хронічним запаленням.
6. Практичні стратегії підтримки мітохондрій: фізична активність, інтервальне голодування та калорійна рестрикція, NAD^+ -попередники, поліфеноли, спермідин, достатній сон і управління стресом.
7. NAD^+ -попередники (NR, NMN) — перспективний, але поки експериментальний напрямок. Їхня довгострокова безпека та ефективність у людини потребують підтвердження.
8. Фізична активність — найпотужніший і добре вивчений спосіб покращити мітохондріальну функцію. Вона активує $\text{PGC-1}\alpha$, AMPK, NAD^+ та мітофагію.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Мітохондрії Двомембранні органели, що виробляють АТФ та беруть участь в апоптозі, метаболізмі та сигнальних процесах.

Окисне фосфорилування Процес синтезу АТФ, спряжений з перенесенням електронів по дихальному ланцюгу.

Дихальний ланцюг Послідовність білкових комплексів (I–IV), що передають електрони від NADH до O₂ та створюють протонний градієнт.

АТФ-синтаза (комплекс V) Фермент, що використовує енергію протонного градієнта для синтезу АТФ.

Мітохондріальна ДНК (мтДНК) Кільцева ДНК мітохондрій, що кодує 37 генів.

Активні форми кисню (АФК) Реакційноздатні молекули (супероксид, гідроксильний радикал), що утворюються в мітохондріях.

Мітофагія Спеціалізована форма аутофагії для видалення пошкоджених мітохондрій.

PGC-1 α Головний регулятор мітохондріального біогенезу.

NAD⁺ Ключовий кофермент, що бере участь у дихальному ланцюгу, роботі сиртуїнів та репарації ДНК.

NAD⁺-попередники Речовини (NR, NMN, ніацин), що підвищують рівень NAD⁺ у клітинах.

Глава 9. Клітинна сенесценція: клітини-зомбі навколо нас

Уявіть собі, що у вашому тілі живуть клітини, які перестали ділитися, але не померли. Вони не виконують свої нормальні функції, але продовжують існувати, активно виділяючи токсичні речовини, які пошкоджують сусідні тканини, викликають запалення та прискорюють старіння. Це не фантастика — це реальність. Такі клітини називаються сенесцентними (від лат. *senescere* — старіти).

Клітинна сенесценція — це феномен, який був відкритий ще в 1960-х роках, але тільки в останнє десятиліття його справжнє значення для старіння було усвідомлене повною мірою. Сенесцентні клітини — це не просто «пасивні» клітини, які перестали ділитися. Це активні шкідники, які виділяють десятки й сотні запальних і руйнівних молекул, створюючи навколо себе токсичне середовище.

У цій главі ми детально розглянемо, що таке клітинна сенесценція, як і чому клітини входять у цей стан, яким є механізм їхньої шкідливої дії (SASP-фенотип), як вони пов'язані зі старінням і віковими хворобами, і як з ними борються за допомогою сенеолітиків — нового класу препаратів, які «очищують» організм від клітин-зомбі.

9.1. Що таке клітинна сенесценція

Клітинна сенесценція — це стан стабільної зупинки клітинного циклу. Клітина більше не може розмножуватися, навіть якщо отримує всі необхідні сигнали росту. При цьому вона залишається метаболічно активною і набуває особливого секреторного фенотипу (SASP), який має шкідливий вплив на навколишні тканини.

9.1.1. Історія відкриття

У 1961 році Леонард Хейфлік і Пол Мурхед опублікували роботу, яка здійснила революцію в біології старіння. Вони показали, що нормальні людські фібробласти (клітини сполучної тканини) в культурі діляться обмежену кількість разів — близько 50–60 поділів — після чого перестають ділитися. Це явище отримало назву «ліміту Хейфліка».

Пізніше з'ясувалося, що це не просто артефакт культивування. Ті самі процеси відбуваються й в організмі. З віком кількість сенесцентних клітин збільшується в усіх тканинах, і вони стають важливим фактором старіння та вікових хвороб.

9.1.2. Відмінність сенесценції від апоптозу та некрозу

Клітина може припинити своє існування кількома способами:

Тип загибелі	Механізм	Ознаки	Вплив на навколишні тканини
Апоптоз	Програмована загибель, «самогубство»	Клітина жива, виділяє прозапальні фактори (SASP)	Впорядковане руйнування, фагоцитоз, без запалення
Некроз	Випадкова загибель через травму або токсини	Клітина жива, виділяє прозапальні фактори (SASP)	Випадкове руйнування, викликає запалення

9.1.3. Чому клітини входять у сенесценцію

Сенесценція — це захисний механізм, який запобігає розмноженню потенційно небезпечних клітин (наприклад, з пошкодженою ДНК, які могли б стати раковими). Однак з віком цей механізм стає надмірно активним, і клітини входять у сенесценцію навіть без явних пошкоджень.

Основні причини сенесценції:

1. Укорочення теломер. Кожен поділ укорочує теломери. Коли вони стають критично короткими, клітина входить у сенесценцію. Це основний механізм сенесценції в культурі (ліміт Хейфліка).
2. Пошкодження ДНК. Окислювальний стрес, радіація, хімічні мутагени пошкоджують ДНК. Якщо пошкодження надто серйозні, клітина входить у сенесценцію.
3. Активація онкогенів. Онкогени (наприклад, RAS, MYC) можуть викликати сенесценцію (онкоген-індукована сенесценція). Це захист від раку.
4. Окислювальний стрес. Надлишок АФК пошкоджує ДНК і білки, що може викликати сенесценцію.
5. Епігенетичні зміни. Зміни в структурі хроматину (наприклад, втрата гетерохроматину) можуть викликати сенесценцію.
6. Хронічне запалення. Прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α) можуть викликати сенесценцію сусідніх клітин (паракринна сенесценція).

Ключові молекули-виконавці:

- p53. Білок-супресор пухлин, який активується при пошкодженнях ДНК і запускає або сенесценцію, або апоптоз.
- p16^{INK4a}. Інгібітор циклін-залежних кіназ, який блокує перехід клітини з G1 у S-фазу клітинного циклу. p16^{INK4a} — один з найкращих маркерів сенесценції.
- p21^{CIP1}. Ще один інгібітор циклін-залежних кіназ, активований p53.
- Rb (ретинобластома). Білок, який блокує перехід клітини з G1 у S-фазу. Його активність пригнічується при нормальному поділі та відновлюється при сенесценції.

9.2. SASP — секреторний фенотип сенесцентних клітин

Найнебезпечніша риса сенесцентних клітин — їхній секреторний фенотип, або SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype). SASP включає десятки й сотні молекул, які сенесцентні клітини виділяють у навколишнє середовище.

9.2.1. Компоненти SASP

SASP — це складний «коктейль», який включає:

1. Прозапальні цитокіни:

- IL-6. Ключовий прозапальний цитокін, пов'язаний з хронічним запаленням і віковими хворобами.

- IL-8. Приваблює імунні клітини.
- IL-1 β . Потужний активатор запалення.
- TNF- α . Фактор некрозу пухлини, сприяє запаленню та апоптозу.
- IL-1 α . Активує запалення та SASP-фенотип (ауто- та паракринна регуляція).

2. Фактори росту:

- TGF- β . Трансформуючий фактор росту бета, сприяє фіброзу.
- EGF. Фактор росту епідермісу.
- VEGF. Фактор росту ендотелію судин, сприяє ангіогенезу.
- HGF. Фактор росту гепатоцитів.
- bFGF. Основний фактор росту фібробластів.

3. Матриксні металопротеїнази (ММП):

- MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-10, MMP-12. Ферменти, що руйнують позаклітинний матрикс. Вони порушують структуру тканин, сприяють фіброзу та метастазуванню раку.

4. Хемокіни:

- CCL2, CCL3, CXCL1, CXCL8. Приваблюють імунні клітини, сприяючи запаленню.

5. Сигнальні молекули:

- SCF (фактор стовбурових клітин). Впливає на стовбурові клітини.
- GM-CSF. Стимулює виробництво гранулоцитів і макрофагів.

6. Інші молекули:

- Мала дезоксирибонуклеаза (DNase).
- Плазміногеновий активатор. Сприяє тромбоутворенню.
- Активін А. Впливає на клітинну диференціювання.
- Епідермальний фактор росту. Сприяє проліферації.
- Циркуючий міжклітинний фактор.

Важливо підкреслити: SASP — це не просто «запальний» секрет. Це складний набір молекул, який може впливати на всі аспекти клітинної функції — від запалення до фіброзу та раку.

9.2.2. Як SASP пошкоджує тканини

SASP створює навколо сенесцентних клітин хронічне запальне середовище, яке пошкоджує сусідні тканини та сприяє прогресуванню вікових захворювань.

Механізми пошкодження:

1. Хронічне запалення (Inflammaging).

SASP виділяє прозапальні цитокіни, які підтримують хронічне, тліюче запалення, характерне для старіння. Це запалення пошкоджує тканини, сприяє атеросклерозу, нейродегенеративним та іншим віковим хворобам.

2. Порушення тканинної архітектури.

Матриксні металопротеїнази (ММП) руйнують позаклітинний матрикс — «будівельні ліси» тканин. Це призводить до втрати структури та функції тканин, сприяє фіброзу та зменшенню еластичності.

3. Інгібування стовбурових клітин.

SASP-фактори можуть порушувати функцію та самооновлення стовбурових клітин, сприяючи виснаженню регенеративного потенціалу тканин.

4. Паракринна сенесценція.

SASP-фактори (особливо TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-8) можуть викликати сенесценцію сусідніх здорових клітин. Це створює лавиноподібний ефект — одна сенесцентна клітина може «заразити» все більше клітин.

5. Ремоделювання тканин.

SASP-фактори можуть викликати фіброз (надмірне відкладення колагену), порушуючи еластичність і функцію тканин.

6. Сприяння раку.

Парадоксально, але SASP може сприяти розвитку раку, незважаючи на те що сенесценція є протираковим механізмом. SASP створює запальне мікрооточення, яке стимулює проліферацію та виживання пухлинних клітин, а також сприяє ангіогенезу та метастазуванню.

9.2.3. SASP та вікові хвороби

Накопичення сенесцентних клітин та їхній SASP-секрет пов'язані з розвитком багатьох вікових хвороб:

Захворювання Роль сенесцентних клітин

Атеросклероз Сенесцентні ендотеліальні клітини та гладком'язові клітини сприяють запаленню та кальцифікації судин.

Остеоартрит Сенесцентні хондроцити (клітини хряща) сприяють руйнуванню хряща та запаленню суглобів.

Хвороба Альцгеймера Сенесцентні нейрони та гліальні клітини сприяють нейрозапаленню та накопиченню агрегатів білків.

Саркопенія Сенесцентні клітини в м'язах сприяють втраті м'язової маси та сили.

Діабет 2-го типу Сенесцентні адипоцити та панкреатичні β -клітини сприяють інсулінорезистентності та зниженню секреції інсуліну.

Фіброз печінки Сенесцентні клітини в печінці сприяють фіброзу та порушенню функції печінки.

Рак SASP створює прозапальне мікрооточення, що сприяє проліферації та метастазуванню пухлин.

Ідіопатичний легеневий фіброз Сенесцентні клітини в легенях сприяють фіброзу та порушенню дихальної функції.

Остеопороз Сенесцентні остеобласти та остеокласти порушують кісткове ремоделювання.

Катаракта Сенесцентні клітини кришталика сприяють помутнінню кришталика.

9.3. Накопичення сенесцентних клітин з віком

З віком кількість сенесцентних клітин збільшується в усіх тканинах. Це пов'язано з тим, що швидкість їхнього утворення перевищує швидкість їхнього видалення (імуною системою та системою аутофагії).

9.3.1. Де накопичуються сенесцентні клітини

Сенесцентні клітини виявлені в більшості тканин, з віком їхня кількість збільшується:

Тканина Типи сенесцентних клітин Наслідки

Шкіра Фібробласти, кератиноцити Старіння шкіри, зморшки, погіршення загоєння ран

Жирова тканина Адипоцити, преадипоцити Інсулінорезистентність, хронічне запалення, метаболічні порушення

Судини Ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини Атеросклероз, кальцифікація судин, підвищення артеріального тиску

Легені Епітеліальні клітини, фібробласти Фіброз, хронічна обструктивна хвороба легень

Печінка Гепатоцити, клітини Купфера Фіброз, стеатоз, порушення функції печінки

Нирки Епітеліальні клітини каналців, подоцити Фіброз, зниження функції нирок

Мозок Нейрони, гліальні клітини (астроцити, мікроглія) Нейрозапалення, накопичення агрегатів білків, нейродегенерація

Скелетні м'язи Міоцити, фібро-адипогенні прогенітори Саркопенія, фіброз, запалення м'язів

Серце Кардіоміоцити, фібробласти Фіброз міокарда, серцева недостатність

Скелет Остеобласти, остеокласти Остеопороз, порушення кісткового ремоделювання

Хрящі Хондроцити Остеоартрит

9.3.2. Чому сенесцентні клітини накопичуються

Основні причини накопичення:

1. Зниження ефективності імуного нагляду (імуносенсенція).

Імунна система старіє (імуносенсенція). Т- та НК-клітини (природні кілери) гірше розпізнають і видаляють сенесцентні клітини. Це призводить до їхнього накопичення.

2. Зниження ефективності аутофагії.

Аутофагія — це процес видалення пошкоджених клітинних компонентів. З віком її ефективність знижується, що може сприяти накопиченню сенесцентних клітин.

3. Хронічне запалення.

Запалення саме по собі викликає сенесценцію (паракринна сенесценція). Це створює порочне коло: сенесцентні клітини → запалення → нові сенесцентні клітини.

4. Накопичення пошкоджень.

З віком накопичуються пошкодження ДНК, теломери вкорочуються, зростає окислювальний стрес — все це збільшує швидкість утворення сенесцентних клітин.

Ключова ідея: Сенесцентні клітини — це результат дисбалансу між утворенням і видаленням. З віком утворення зростає, а видалення падає.

9.4. Сенеолітики: полювання на клітини-зомбі

Сенеолітики — це речовини, які вибірково змушують сенесцентні клітини гинути (через апоптоз). Це один із найшвидше розвиваються та багатообіцяючих підходів у геронтології.

9.4.1. Як працюють сенеолітики

Сенесцентні клітини мають кілька «слабких місць», які сенеолітики використовують для їхнього вибіркового знищення:

1. Протиапоптотичний шлях BCL-2. Сенесцентні клітини залежать від антиапоптотичних білків (BCL-2, BCL-xL, BCL-w) для виживання. Сенеолітики (навітоклакс, АВТ-263) блокують ці білки, запускаючи апоптоз.
2. Окислювальний стрес. Сенесцентні клітини мають підвищений рівень АФК. Деякі сенеолітики (наприклад, кверцетин) використовують це для вибіркового знищення через окислювальний стрес.
3. Метаболічні особливості. Сенесцентні клітини мають унікальний метаболічний профіль. Деякі сенеолітики використовують це для вибіркової атаки.
4. Сигнальні шляхи. Сенесцентні клітини активують сигнальні шляхи (наприклад, NF-κB). Інгібітори цих шляхів можуть бути сенеолітиками.

9.4.2. Основні сенеолітики

1. Дазатиніб + Кверцетин (D+Q).

- Дазатиніб. Препарат для лікування лейкозу (інгібітор тирозинкіназ). Вбиває деякі типи сенесцентних клітин.
- Кверцетин. Флавоноїд із фруктів та овочів, має протизапальні та антиоксидантні властивості.
- Комбінація. D+Q — найбільш вивчена комбінація. Ефективна проти багатьох типів сенесцентних клітин.

Клінічні випробування:

- Показала зменшення кількості сенесцентних клітин у жировій тканині у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок.
- Покращення фізичної функції у пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом.
- Зниження маркерів запалення та покращення метаболічних показників.

2. Фісетин.

Флавоноїд, що міститься в полуниці, яблуках, цибулі та інших фруктах і овочах. Має сенеолітичні властивості, особливо ефективний проти сенесцентних клітин, пов'язаних з ожирінням та метаболічними порушеннями.

Клінічні випробування:

- Дослідження на мишах показують покращення здоров'я та збільшення тривалості життя.
- Клінічні випробування на людях вивчають його вплив на маркери старіння та здоров'я кісток.

3. Навітоклакс (ABT-263).

Інгібітори антиапоптотичних білків BCL-2, BCL-xL, BCL-w. Дуже ефективні, але мають побічні ефекти (тромбоцитопенія). Використовуються в клінічних випробуваннях при деяких онкологічних та геронтологічних показаннях.

4. Сенеолітики нового покоління:

- FOXO4-DRI. Пептид, що руйнує взаємодію FOXO4 і p53 у сенесцентних клітинах. Показує ефективність в експериментах на мишах (видалення сенесцентних клітин у м'язах і нирках).
- BGP-15. Сполука, яка руйнує взаємодію між p53 та HSP90.
- Інгібітори JAK. Блокують сигнальний шлях JAK/STAT, який підтримує SASP.
- Інгібітори Hsp90. Білки теплового шоку 90 (Hsp90) важливі для виживання сенесцентних клітин.
- Інгібітори MDM2. Активують p53, запускаючи апоптоз сенесцентних клітин.

5. Сеноморфні препарати.

На відміну від сенеолітиків, сеноморфні препарати не вбивають сенесцентні клітини, а пригнічують їхній шкідливий секрет (SASP). До таких речовин належать, зокрема, метформін, рапаміцин і деякі протизапальні агенти. Вони можуть бути більш безпечними при хронічному прийомі, хоча й менш радикальними.

9.4.3. Результати досліджень

Дослідження на тваринах (миші):

- Видалення сенесцентних клітин генетичними методами (контрольований апоптоз) збільшує тривалість життя мишей на 20–30% (залежно від моделі).
- Покращення фізичної функції. Миші, яких «очистили» від сенесцентних клітин, мають кращу фізичну форму, більш здорову шкіру та менше вікових патологій.
- Уповільнення старіння. Покращення багатьох показників здоров'я, зниження запалення, покращення метаболізму.

Дослідження на людях (ранні фази):

- Зменшення кількості сенесцентних клітин. D+Q і фісетин зменшують кількість сенесцентних клітин у крові та тканинах.
- Покращення функціональних показників. У деяких груп пацієнтів (легеневий фіброз, діабетична хвороба нирок) спостерігалось покращення фізичної функції.
- Зменшення запальних маркерів. Зниження рівня IL-6, TNF- α та інших прозапальних цитокінів.

Важливі обмеження:

- Не всі сенесцентні клітини однаково шкідливі. У певних ситуаціях вони відіграють корисну роль: беруть участь у загоєнні ран, обмежують розвиток пухлин на ранніх стадіях і допомагають у формуванні деяких структур під час розвитку.
- Різні тканини та різні типи сенесцентних клітин можуть потребувати різних підходів. Універсального сенеолітика, безпечного та ефективного для всього організму, поки не існує.
- Довгострокова безпека при хронічному застосуванні не доведена.

9.4.4. Важливі обмеження та ризики

Сенеолітики — це потужний інструмент, але вони не позбавлені ризиків:

1. Не всі сенесцентні клітини однаково шкідливі.

У певних ситуаціях сенесцентні клітини відіграють корисну роль:

- Загоєння ран. Сенесцентні клітини виділяють фактори росту, що сприяють загоєнню (наприклад, TGF- β , VEGF).
- Обмеження пухлин. Сенесценція запобігає розмноженню клітин з пошкодженою ДНК, знижуючи ризик раку.
- Ембріональний розвиток. Сенесценція допомагає у формуванні деяких структур під час розвитку.

2. Різні типи сенесцентних клітин. Сенесцентні клітини різних тканин можуть мати різні механізми виживання та різні SASP-профілі. Універсальний сенеолітик, який би працював проти всіх сенесцентних клітин, поки не створено.
3. Побічні ефекти.
 - Тромбоцитопенія. Навітоклас (ABT-263) може викликати зниження рівня тромбоцитів.
 - Імуносупресія. Деякі сенеолітики можуть пригнічувати імунну систему.
 - Порушення загоєння ран. В експериментах на тваринах D+Q уповільнювала загоєння ран.
4. Довгострокова безпека.

Ефекти сенеолітиків при тривалому застосуванні у здорових людей поки невідомі. Існують побоювання, що хронічне видалення сенесцентних клітин може призвести до неочікуваних наслідків (наприклад, підвищеного ризику деяких типів раку або аутоімунних захворювань).

9.5. Сеноморфні підходи

На відміну від сенеолітиків, сеноморфні підходи не вбивають сенесцентні клітини, а пригнічують їхній шкідливий секрет (SASP).

Основні сеноморфні стратегії:

1. Інгібітори NF-κB. NF-κB — головний транскрипційний фактор, що регулює SASP. Його інгібування пригнічує секрецію багатьох прозапальних цитокінів.
2. Інгібітори p38 MAPK. p38 MAPK — сигнальна кіназа, яка активує NF-κB та SASP. Її інгібування пригнічує SASP.
3. Інгібітори mTOR. Рапаміцин інгібує mTOR і може пригнічувати SASP.
4. Метформін. Активує AMPK і може пригнічувати SASP.
5. Інгібітори JAK/STAT. Цей сигнальний шлях підтримує SASP; його інгібування може знижувати секрецію SASP.
6. Інгібітори IKK. Інгібітори кінази IKK, яка активує NF-κB.

Переваги сеноморфних препаратів:

- Потенційно більш безпечні при тривалому прийомі (не вбивають клітини).
- Можуть комбінуватися з сенеолітиками (очищення + пригнічення залишкового SASP).

Недоліки:

- Менш радикальні — не видаляють сенесцентні клітини повністю.
- Можуть знижувати захисні функції сенесцентних клітин (загоєння ран).

9.6. Зв'язок сенесценції з іншими ознаками старіння

Сенесценція не існує ізольовано. Вона тісно пов'язана з усіма іншими hallmarks of aging, утворюючи складну мережу позитивних зворотних зв'язків.

Сенесценція → Геномна нестабільність:

Пошкодження ДНК є головним тригером сенесценції. Сенесцентні клітини, своєю чергою, виділяють АФК, які пошкоджують ДНК сусідніх клітин.

Сенесценція → Епігенетичний дрейф:

Сенесцентні клітини мають характерний епігенетичний профіль. Сенесценція викликає зміни в структурі хроматину та метилюванні ДНК.

Сенесценція → Порушення протеостазу:

Накопичення пошкоджених білків — тригер сенесценції. Сенесцентні клітини мають знижену активність протеасоми та аутофагії, що посилює порушення протеостазу.

Сенесценція → Мітохондріальна дисфункція:

Сенесцентні клітини мають дисфункціональні мітохондрії з підвищеним утворенням АФК. Це посилює окислювальний стрес і сенесценцію.

Сенесценція → Виснаження стовбурових клітин:

SASP-фактори інгібують стовбурові клітини, порушуючи регенерацію. Це сприяє виснаженню регенеративного потенціалу тканин.

Сенесценція → Порушення міжклітинної комунікації:

SASP-фактори порушують міжклітинну комунікацію, створюючи запальне середовище.

Сенесценція → Хронічне запалення (Inflammaging):

SASP є головним двигуном хронічного запалення. Запалення, своєю чергою, сприяє сенесценції.

Сенесценція → Імунне старіння:

Сенесцентні клітини пригнічують імунну систему. Імуносенесценція, своєю чергою, знижує здатність видаляти сенесцентні клітини. Це створює порочне коло.

Ключова ідея: Сенесценція — це не ізольований процес. Вона є центральним вузлом у мережі hallmarks of aging, зв'язуючи пошкодження ДНК, епігенетичний дрейф, порушення протеостазу, мітохондріальну дисфункцію, виснаження стовбурових клітин, порушення комунікації та хронічне запалення.

9.7. Практичне значення: що ми можемо зробити для контролю сенесценції

Сенесценцію можна контролювати через спосіб життя та потенційні фармакологічні втручання.

9.7.1. Спосіб життя

1. Фізична активність.

Фізична активність допомагає:

- Зменшити кількість сенесцентних клітин у м'язах та інших тканинах.
- Покращити імунну функцію (краще видаляти сенесцентні клітини).
- Знизити запалення (через протизапальні міокіни).

2. Харчування.

- Уникання надлишку калорій. Переїдання сприяє сенесценції через mTOR-залежні механізми.
- Овочі та фрукти. Містять поліфеноли, які можуть пригнічувати SASP (кверцетин, фісетин).
- Фісетин (з полуниці, яблук, цибулі) — один з найефективніших природних сенеолітиків.

3. Інтервальне голодування.

Активує аутофагію, яка видаляє сенесцентні клітини та пошкоджені компоненти.

4. Управління стресом.

Хронічний стрес прискорює сенесценцію через кортизол і запалення.

5. Достатній сон.

Сон необхідний для нормальної роботи імунної системи та видалення сенесцентних клітин (особливо в мозку).

9.7.2. Потенційні добавки

1. Кверцетин і фісетин.

Природні флавоноїди з сенеолітичними властивостями. Доступні як добавки. Однак важливо пам'ятати: їхнє дозування та ефективність як сенеолітиків у людини поки не повністю вивчені. Використання у високих дозах може мати побічні ефекти.

2. Спермідин.

Активує аутофагію, яка видаляє сенесцентні клітини.

3. Ресвератрол.

Може пригнічувати SASP через активацію сиртуїнів.

4. Куркумін.

Має протизапальні та антиоксидантні властивості, може пригнічувати SASP.

9.7.3. Що поки не працює

1. Самостійне застосування сенеолітиків (дазатиніб, навітоклакс).

Це сильні лікарські препарати з серйозними побічними ефектами. Не використовуйте їх без лікарського контролю. Їхнє застосування для омолодження поки перебуває на стадії клінічних випробувань.

2. «Сенеолітичні» добавки без доказів.

Багато добавок рекламуються як «сенеолітики», але не мають наукових доказів.

3. Ігнорування основ.

Без правильного харчування, фізичної активності, сну та управління стресом жодні добавки не дадуть ефекту.

Ключова ідея: Сенеолітики — це потужний, але експериментальний інструмент. Їхнє застосування повинно проводитися тільки в рамках клінічних досліджень. Для повсякденного життя ключовими стратегіями залишаються спосіб життя та харчування.

9.8. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Сенесценція та сенеолітики — одна з найшвидше розвиваються областей геронтології.

1. Клінічні випробування сенеолітиків.

У найближчі роки ми побачимо результати багатьох клінічних випробувань сенеолітиків при різних захворюваннях (легеневий фіброз, остеоартрит, хвороби нирок, нейродегенеративні захворювання).

2. Сенеолітики нового покоління.

Розробляються нові сенеолітики з покращеним профілем безпеки та ефективності. Наприклад, сполуки, які специфічно націлені на сенесцентні клітини в певних тканинах.

3. Комбіновані підходи.

Ймовірно, найефективніші стратегії будуть комбінувати сенеолітики з іншими підходами: NAD⁺-попередниками, активаторами аутофагії, протизапальними препаратами.

4. Імунотерапія проти сенесцентних клітин.

Розробляються CAR-T-клітини та інші імунні підходи для видалення сенесцентних клітин.

5. Персоналізація.

Різні люди можуть мати різні профілі сенесценції. Персоналізований підхід може бути більш ефективним.

Підсумок глави

1. Клітинна сенесценція — це стан стабільної зупинки клітинного циклу. Клітина перестає ділитися, але залишається метаболічно активною і набуває шкідливого секреторного фенотипу (SASP).
2. Основні причини сенесценції: укорочення теломер, пошкодження ДНК, активація онкогенів, окислювальний стрес, епігенетичні зміни, хронічне запалення.
3. SASP — секреторний фенотип сенесцентних клітин — включає прозапальні цитокіни, фактори росту, матриксні металопротеїнази та інші молекули. Він створює хронічне запальне середовище та пошкоджує сусідні тканини.
4. Сенесцентні клітини накопичуються з віком в усіх тканинах. Основні причини: зниження імунного нагляду та аутофагії, хронічне запалення, накопичення пошкоджень.
5. Сенеолітики — речовини, що вибірково видаляють сенесцентні клітини. Основні: дазатиніб+кверцетин, фісетин, навітоклакс (ABT-263). Клінічні випробування показують багатообіцяючі результати, але потребують подальшого вивчення.
6. Важливі обмеження: не всі сенесцентні клітини шкідливі, різні типи сенесцентних клітин потребують різних підходів, довгострокова безпека не доведена.
7. Сеноморфні препарати не вбивають сенесцентні клітини, а пригнічують їхній шкідливий секрет (SASP). Вони можуть бути більш безпечними при тривалому прийомі.
8. Сенесценція тісно пов'язана з іншими hallmarks of aging: геномною нестабільністю, епігенетичним дрейфом, порушенням протеостазу, мітохондріальною дисфункцією, виснаженням стовбурових клітин і хронічним запаленням.
9. Практичні стратегії: фізична активність, правильне харчування (кверцетин, фісетин), інтервальне голодування, управління стресом, достатній сон. Сенеолітики — експериментальні препарати, їхнє застосування повинно проводитися під лікарським контролем.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Клітинна сенесценція Стабільна зупинка клітинного циклу зі збереженням метаболічної активності та набуттям шкідливого секреторного фенотипу.

SASP Секреторний фенотип сенесцентних клітин — набір запальних і руйнівних молекул, що виділяються сенесцентними клітинами.

Ліміт Хейфліка Обмежена кількість поділів нормальних клітин у культурі (близько 50–60 для фібробластів людини).

Теломери Захисні структури на кінцях хромосом, що вкорочуються при кожному поділі клітини.

Апоптоз Програмована клітинна смерть.

p53 Білок-супресор пухлин, ключовий регулятор сенесценції.

p16^{INK4a} Інгібітор циклін-залежних кіназ, маркер сенесценції.

Сенеолітики Речовини, що вибірково викликають загибель сенесцентних клітин через апоптоз.

Сеноморфні препарати Речовини, що пригнічують шкідливий секрет (SASP) сенесцентних клітин без їхнього знищення.

Метформін Препарат для лікування діабету 2-го типу, має сеноморфні властивості.

Глава 10. Виснаження стовбурових клітин та регенеративна недостатність

Тканини дорослої людини постійно оновлюються. Клітини шкіри, крові, кишкового епітелію, печінки та багатьох інших органів мають обмежений термін життя і постійно замінюються новими. За це оновлення відповідають стовбурові клітини — унікальні клітини, здатні до самооновлення (ділитися, створюючи копії самих себе) та диференціювання (перетворюватися на спеціалізовані клітини тканин).

З віком запас та активність стовбурових клітин знижуються. Тканини гірше оновлюються та відновлюються після пошкоджень. Це призводить до порушення функцій органів, погіршення загоєння ран і зниження здатності організму адаптуватися до стресів. Виснаження стовбурових клітин — один з ключових ознак старіння, тісно пов'язаний з усіма іншими механізмами вікового занепаду.

У цій главі ми детально розглянемо, що таке стовбурові клітини, як вони забезпечують регенерацію тканин, що з ними відбувається при старінні, як це пов'язано з клітинною сенесценцією, запаленням і втратою регенеративного потенціалу, а також обговоримо стратегії підтримки стовбурових клітин.

10.1. Що таке стовбурові клітини

Стовбурові клітини — це недиференційовані клітини, які мають дві ключові властивості:

1. Здатність до самооновлення. Вони можуть ділитися необмежену кількість разів, створюючи ідентичні копії самих себе.
2. Здатність до диференціювання. Вони можуть перетворюватися на спеціалізовані клітини різних тканин (нейрони, м'язові клітини, клітини крові тощо).

10.1.1. Класифікація стовбурових клітин

За походженням і потенціалом диференціювання стовбурові клітини поділяються на кілька категорій:

Тип Джерело Потенціал диференціювання Приклади

Тотипотентні Ембріон (зигота, бластомери) Можуть дати початок усім типам клітин організму, включаючи позазародкові тканини (плацента) Зигота, клітини раннього ембріона

Плюрипотентні Внутрішня клітинна маса бластоцисти (ембріональні стовбурові клітини), індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) Можуть дати початок усім типам клітин організму (але не позазародковим тканинам) ECK, iPSC

Мультипотентні Тканини дорослого організму (дорослі стовбурові клітини) Можуть дати початок обмеженим кількості типів клітин у межах однієї тканини або органа Гемопоетичні стовбурові клітини (кров), мезенхімальні стовбурові клітини, нейральні стовбурові клітини

Уніпотентні Тканини дорослого організму Можуть дати початок тільки одному типу клітин Сателітні клітини м'язів, кератиноцитарні стовбурові клітини шкіри

10.1.2. Ніша стовбурових клітин

Стовбурові клітини не існують ізольовано. Вони перебувають у спеціалізованому мікрооточенні, яке називається нішею, яка підтримує їхнє самооновлення, регулює диференціювання та захищає від пошкоджень.

Компоненти ніші:

1. Клітини-підтримки. Сусідні клітини (фібробласти, ендотеліальні клітини, клітини стромы) виділяють фактори росту та сигнали, що підтримують стовбурові клітини.
2. Позаклітинний матрикс. Мережа білків та полісахаридів, яка забезпечує механічну підтримку та сигнали для стовбурових клітин.
3. Сигнальні молекули. Фактори росту, цитокіни, гормони, що регулюють самооновлення та диференціювання стовбурових клітин (наприклад, Wnt, Notch, BMP, FGF).
4. Метаболічні сигнали. Доступність поживних речовин, рівень кисню, метаболіти впливають на стан стовбурових клітин.
5. Імунні клітини. Макрофаги та інші імунні клітини регулюють нішу стовбурових клітин.

Ключова ідея: Стовбурові клітини — це не ізольовані клітини. Вони є частиною складної екосистеми (ніші), яка підтримує їхню функцію. З віком ніша деградує, що сприяє виснаженню стовбурових клітин.

10.2. Стовбурові клітини в різних тканинах

Стовбурові клітини присутні в більшості тканин дорослого організму. Вони забезпечують постійне оновлення тканин і регенерацію після пошкоджень.

10.2.1. Гемопоетичні стовбурові клітини (кров)

Місцезнаходження: Кістковий мозок, селезінка, лімфатичні вузли.

Функція: Виробляють всі типи клітин крові:

- Еритроцити — перенос кисню.
- Лейкоцити — імунітет (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити).
- Тромбоцити — згортання крові.

Старіння гемопоетичних стовбурових клітин:

- Зменшення кількості та різноманіття стовбурових клітин (зниження здатності до самооновлення).
- Зсув у бік мієлоїдної лінії (більше клітин вродженого імунітету, менше лімфоцитів).
- Накопичення мутацій (клональний гемопоєз), що підвищує ризик раку крові та серцево-судинних захворювань.
- Зниження здатності до регенерації крові після хіміотерапії або опромінення.

10.2.2. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК)

Місцезнаходження: Кістковий мозок, жирова тканина, пуповий канатик, зуби, синовіальна оболонка.

Функція: Можуть диференціюватися в:

- Остеобласти (клітини кісток).

- Хондроцити (клітини хряща).
- Адипоцити (жирові клітини).
- Міоцити (м'язові клітини).
- Також виділяють фактори росту та цитокіни, що регулюють запалення та регенерацію.

Старіння мезенхімальних стовбурових клітин:

- Зниження проліферативної активності.
- Зниження здатності до диференціювання (особливо в остеобласти, що сприяє остеопорозу).
- Збільшення схильності до диференціювання в адипоцити (сприяє ожирінню кісткового мозку).
- Зниження секреції факторів росту (паракринна функція).
- Зниження протизапальних властивостей.

10.2.3. Стовбурові клітини шкіри

Місцезнаходження: Базальний шар епідермісу, волосяні фолікули.

Функція: Оновлення епідермісу, ріст волосся, загоєння ран.

Старіння стовбурових клітин шкіри:

- Зниження проліферативної активності (шкіра стає тоншою).
- Зниження здатності до загоєння ран.
- Порушення регенерації волосся (випадання та сивіння волосся).
- Зниження кількості та активності меланоцитів (пігментні клітини).

10.2.4. Стовбурові клітини кишечника

Місцезнаходження: Крипти кишкового епітелію.

Функція: Оновлення кишкового епітелію (кожні 3–5 днів).

Старіння стовбурових клітин кишечника:

- Зниження проліферативної активності.
- Порушення цілісності кишкового бар'єра (підвищена проникність).
- Зниження здатності до відновлення після пошкоджень.
- Порушення взаємодії з мікробіомом (дисбіоз).

10.2.5. Стовбурові клітини печінки (овальні клітини)

Місцезнаходження: Внутрішньопечінкові жовчні протоки.

Функція: Регенерація печінки (активуються при пошкодженні печінки, коли гепатоцити не можуть ділитися).

Старіння стовбурових клітин печінки:

- Зниження здатності до активації.
- Зниження регенеративного потенціалу печінки (після часткової гепатектомії або токсичного пошкодження).

10.2.6. Сателітні клітини м'язів

Місце знаходження: Між базальною мембраною та плазмалемою м'язових волокон.

Функція: Регенерація скелетних м'язів після пошкоджень і навантажень.

Старіння сателітних клітин:

- Зниження проліферативної активності.
- Зниження здатності до диференціювання.
- Порушення ніші (заміна м'язової тканини жировою та сполучною).
- Сприяє саркопенії (вік-асоційованій втраті м'язової маси).

10.2.7. Нейральні стовбурові клітини

Місцезнаходження: Субвентрикулярна зона (вздовж шлуночків мозку), гіпокамп (зубчаста звивина).

Функція: Утворення нових нейронів (нейрогенез) у гіпокампі, регулюють пам'ять і навчання.

Старіння нейральних стовбурових клітин:

- Зниження нейрогенезу (утворення нових нейронів) у гіпокампі.
- Зниження проліферативної активності.
- Порушення ніші (зміна складу та жорсткості позаклітинного матриксу).
- Зниження здатності до диференціювання (більше гліальних клітин, менше нейронів).

10.3. Як змінюються стовбурові клітини з віком

Старіння стовбурових клітин — це багатогранний процес, який зачіпає всі аспекти їхньої функції.

10.3.1. Кількісні зміни

З віком кількість стовбурових клітин у більшості тканин знижується:

Тканина Зміна кількості стовбурових клітин Причини

Кістковий мозок Незначне зниження, але порушення якості Мутації, клітинна сенесценція

Шкіра Зниження (до 50% до старості) Зміна ніші, зниження самооновлення

М'язи Зниження (до 30–50% до старості) Порушення ніші, окислювальний стрес

Кишечник Незначне зниження, але порушення диференціювання Запалення, зміна мікробіому

Гіпокамп Значне зниження (до 80% до старості) Зміна ніші, зниження нейротрофічних факторів

Печінка Незначне зниження Накопичення пошкоджень, зміни метаболізму

Важливо відзначити: Кількість стовбурових клітин знижується не завжди. Більш важливим є порушення їхньої функціональної якості — здатності до самооновлення та диференціювання.

10.3.2. Якісні зміни (клітинне старіння стовбурових клітин)

Стовбурові клітини самі зазнають старіння:

1. Зниження здатності до самооновлення.

Стовбурові клітини діляться рідше та гірше підтримують свій пул. Це пов'язано з:

- Укороченням теломер.
- Накопиченням пошкоджень ДНК.
- Сенесценцією.

2. Зниження здатності до диференціювання.

Стовбурові клітини гірше перетворюються на спеціалізовані клітини. Це пов'язано з:

- Епігенетичними змінами (зміна метилювання та модифікацій гістонів, що порушує диференціювання).
- Зміною ніші (відсутність правильних сигналів).
- Накопиченням пошкоджень (мутації в генах диференціювання).

3. Зсув у бік небажаних диференціювань.

Наприклад, мезенхімальні стовбурові клітини з віком переважно диференціюються в адипоцити (жирові клітини), а не в остеобласти (кісткові клітини), що сприяє остеопорозу та ожирінню кісткового мозку.

4. Накопичення мутацій.

Стовбурові клітини накопичують мутації з віком. Це може вести до:

- Клонального гемопоезу (розростання одного клону клітин крові).
- Раку.
- Зниження регенеративного потенціалу.

5. Клітинна сенесценція.

Стовбурові клітини можуть входити в сенесценцію (зупинятися в поділі, але не вмирати). Сенесцентні стовбурові клітини виділяють SASP, який порушує нішу та викликає сенесценцію сусідніх клітин.

6. Епігенетичні зміни.

З віком змінюється епігенетичний профіль стовбурових клітин:

- Зміна метилювання ДНК (гіперметилювання генів диференціювання).
- Зміна модифікацій гістонів (втрата активних міток, набуття репресивних).
- Ці зміни порушують здатність стовбурових клітин відповідати на сигнали та диференціюватися.

7. Мітохондріальна дисфункція.

Стовбурові клітини мають унікальні мітохондріальні потреби. З віком їхні мітохондрії працюють гірше, що знижує енергію для поділу та диференціювання.

8. Порушення ніші.

Ніша старіє, що порушує підтримку стовбурових клітин:

- Зміна складу позаклітинного матриксу (жорсткість, зміна сигнальних молекул).
- Зміна сигнальних клітин (менше підтримки).
- Збільшення запальних сигналів.

10.4. Причини виснаження стовбурових клітин

Виснаження стовбурових клітин — це результат складної взаємодії внутрішніх (клітинних) і зовнішніх (нішевих) факторів.

10.4.1. Накопичення пошкоджень ДНК

Стовбурові клітини особливо вразливі до пошкоджень ДНК, тому що:

- Вони активно діляться (особливо в молодості), і при реплікації виникають помилки.
- Вони довго живуть (стовбурові клітини крові можуть жити десятиліттями), і пошкодження накопичуються.
- Вони піддаються окислювальному стресу, особливо в запальному середовищі.

Наслідки: Мутації → порушення самооновлення → порушення диференціювання → сенесценція → загибель клітин.

10.4.2. Укорочення теломер

Теломери стовбурових клітин вкорочуються з кожним поділом. Хоча теломераза (фермент, що подовжує теломери) активна в стовбурових клітинах, її активності недостатньо для повної компенсації. У результаті теломери вкорочуються з віком, що обмежує кількість поділів стовбурових клітин.

Наслідки: Теломерне укорочення → сенесценція стовбурових клітин → виснаження пулу.

10.4.3. Зміна ніші

Ніша стовбурових клітин сама старіє:

1. Зміна позаклітинного матриксу.
 - Збільшення жорсткості матриксу (через накопичення колагену та утворення поперечних зв'язок).
 - Зміна складу матриксу (менше сигнальних молекул, більше руйнівних ферментів).
2. Зміна сигнальних клітин.
 - Зниження продукції факторів росту (FGF, EGF, Wnt, Notch).
 - Збільшення продукції запальних сигналів (TNF- α , IL-6), які порушують самооновлення.
3. Зміна метаболічних сигналів.
 - Зміна доступності поживних речовин.
 - Зміна рівня кисню (гіпоксія — низький рівень кисню — критична для багатьох стовбурових клітин). З віком гіпоксія ніші може порушуватися.
4. Сенесценція клітин ніші.
 - Клітини, що підтримують стовбурові клітини, самі можуть входити в сенесценцію, порушуючи нішу.

10.4.4. Хронічне запалення

Inflammaging порушує функцію стовбурових клітин кількома способами:

- Підвищує рівень окислювального стресу.
- Активує запальні сигнальні шляхи (NF-κB), які порушують самооновлення та диференціювання.
- Викликає сенесценцію стовбурових клітин (SASP).

Цитата з наукової літератури: «Inflammaging — це один з головних двигунів виснаження стовбурових клітин, оскільки запалення створює мікросередовище, несприятливе для їхнього самооновлення та регенерації».

10.4.5. Окислювальний стрес

Підвищений рівень АФК пошкоджує ДНК, білки та ліпіди стовбурових клітин, знижуючи їхню функцію.

Особливо вразливі: Стовбурові клітини, які довго живуть (наприклад, гемопоетичні стовбурові клітини в кістковому мозку, нейральні стовбурові клітини).

10.4.6. Епігенетичні зміни

Епігенетичні зміни порушують здатність стовбурових клітин відповідати на сигнали та диференціюватися.

Наприклад:

- Гіперметилування промоторів генів диференціювання → пригнічення диференціювання.
- Втрата ацетилювання гістонів → порушення експресії генів самооновлення.

Ключова ідея: Виснаження стовбурових клітин — це результат дисбалансу між утворенням нових стовбурових клітин (самооновлення) та їхньою втратою (сенесценція, загибель, диференціювання). З віком швидкість втрат перевищує швидкість утворення.

10.5. Зв'язок виснаження стовбурових клітин з іншими ознаками старіння

Виснаження стовбурових клітин не існує ізольовано. Воно тісно пов'язане з усіма іншими hallmarks of aging:

Виснаження стовбурових клітин → Геномна нестабільність:

Накопичення мутацій у стовбурових клітинах порушує їхню функцію та сприяє клональному гемопоезу та раку. Пошкодження ДНК у стовбурових клітинах ведуть до їхньої загибелі або сенесценції.

Виснаження стовбурових клітин → Епігенетичний дрейф:

Епігенетичні зміни в стовбурових клітинах порушують їхнє самооновлення та диференціювання. Це пов'язано зі зміною метилювання, модифікацій гістонів і змінами в хроматині.

Виснаження стовбурових клітин → Порушення протеостазу:

Накопичення пошкоджених білків у стовбурових клітинах порушує їхню функцію. Зниження аутофагії та протеасомної активності в стовбурових клітинах сприяє їхньому старінню.

Виснаження стовбурових клітин → Мітохондріальна дисфункція:

Мітохондріальна дисфункція знижує енергію для самооновлення та диференціювання стовбурових клітин. Накопичення пошкоджених мітохондрій у стовбурових клітинах прискорює їхнє старіння.

Виснаження стовбурових клітин → Клітинна сенесценція:

Стовбурові клітини можуть входити в сенесценцію, що порушує регенеративний потенціал тканин. Сенесцентні стовбурові клітини виділяють SASP, який пошкоджує нішу та сусідні клітини.

Виснаження стовбурових клітин → Порушення міжклітинної комунікації:

Стовбурові клітини виділяють сигнальні молекули, які регулюють тканини. Їхнє виснаження порушує комунікацію між клітинами.

Виснаження стовбурових клітин → Хронічне запалення (Inflammaging):

Запалення порушує функцію стовбурових клітин. Своєю чергою, виснаження стовбурових клітин може сприяти хронічному запаленню (через втрату регенеративних клітин, які зазвичай регулюють запалення).

Виснаження стовбурових клітин → Імунне старіння:

Гемопоетичні стовбурові клітини дають початок імунним клітинам. Їхнє виснаження веде до імуносенесценції (зниження кількості та функції лімфоцитів).

10.6. Зв'язок виснаження стовбурових клітин з віковими хворобами

Виснаження стовбурових клітин пов'язане з розвитком багатьох вікових захворювань:

Захворювання Зв'язок з виснаженням стовбурових клітин

Анемія Зниження гемопоетичних стовбурових клітин → зниження еритропоезу.

Імунодефіцит Зниження гемопоетичних стовбурових клітин → зниження лімфопоезу.

Остеопороз Зниження остеогенезу через виснаження мезенхімальних стовбурових клітин.

Саркопенія Зниження регенерації м'язів через виснаження сателітних клітин.

Хвороба Альцгеймера Зниження нейрогенезу через виснаження нейральних стовбурових клітин.

Ішемічна хвороба серця Зниження регенерації серця після пошкоджень.

Діабет 2-го типу Зниження β -клітинної регенерації (стовбурові клітини підшлункової залози).

Хронічні рани Зниження регенерації шкіри через виснаження стовбурових клітин шкіри.

Клональний гемопоез Накопичення мутацій у гемопоетичних стовбурових клітинах, що підвищує ризик раку крові та серцево-судинних захворювань.

10.7. Стратегії підтримки стовбурових клітин

Хоча виснаження стовбурових клітин — серйозна проблема, існують стратегії, які можуть допомогти підтримати їхню функцію.

10.7.1. Фізична активність

Фізична активність — один з найпотужніших стимуляторів стовбурових клітин.

Механізми:

- Стимулює проліферацію сателітних клітин (м'язові стовбурові клітини).
- Покращує нішу стовбурових клітин (зменшує запалення, покращує кровопостачання).
- Покращує метаболічні сигнали (AMPK, PGC-1 α).
- Стимулює нейрогенез у гіпокампі (утворення нових нейронів).

Рекомендації:

- Аеробні навантаження (біг, плавання, ходьба) — 150–300 хвилин на тиждень.
- Силові тренування — 2–3 рази на тиждень.
- Помірні навантаження кращі за надмірні (надмірні навантаження можуть викликати окислювальний стрес і пошкодження).

10.7.2. Інтервальне голодування та калорійна рестрикція

Інтервальне голодування та калорійна рестрикція стимулюють стовбурові клітини.

Механізми:

- Активація AMPK та аутофагії (очищення клітин).
- Зниження запалення (inflammaging).
- Покращення метаболізму (чутливості до інсуліну).

Рекомендації:

- Інтервальне голодування (16/8 або 5:2) — для підтримки стовбурових клітин.
- Помірна калорійна рестрикція (зниження калорій на 10–20% без голодування).

10.7.3. Достатній сон

Сон критичний для стовбурових клітин.

Механізми:

- Синхронізація циркадних ритмів (стовбурові клітини мають свої циркадні ритми).
- Зменшення запалення.
- Покращення функції імунної системи (яка регулює стовбурові клітини).

Рекомендації:

- 7–9 годин якісного сну.
- Стабільний режим сну та неспання.
- Хороша гігієна сну.

10.7.4. Харчування

1. Достатня кількість білка.

Для підтримки стовбурових клітин (особливо сателітних клітин м'язів) необхідний достатній синтез білка.

Рекомендація: 1,2–1,6 г білка на кг маси тіла на добу, особливо після 50 років.

2. Поліфеноли.

Деякі поліфеноли можуть підтримувати стовбурові клітини:

- Епігалокатехін-3-галлат (EGCG) із зеленого чаю.
- Куркумін із куркуми.
- Ресвератрол із червоного вина та ягід.

3. Омега-3 жирні кислоти.

Підтримують нішу стовбурових клітин і зменшують запалення.

4. Вітамін D.

Критичний для стовбурових клітин кісткового мозку та кісткового здоров'я.

10.7.5. Управління стресом

Хронічний стрес (кортизол) прискорює виснаження стовбурових клітин.

Рекомендації:

- Медитація, дихальні вправи.
- Соціальні зв'язки та підтримка.
- Хобі та заняття, що приносять радість.

10.7.6. Експериментальні підходи

1. Трансплантація стовбурових клітин.

Трансплантація молодих стовбурових клітин у старий організм може покращити функцію тканин. Наприклад, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (кісткового мозку) може покращити функцію імунної системи. Однак це поки експериментальний підхід з ризиками (GVHD — реакція трансплантат проти господаря, рак).

2. Фактори росту та цитокіни.

Введення факторів росту (наприклад, G-CSF, GM-CSF) може стимулювати стовбурові клітини. Однак їхнє застосування обмежене побічними ефектами.

3. Сенеолітики.

Видалення сенесцентних клітин покращує нішу та підтримує стовбурові клітини.

4. Епігенетичне репрограмування.

Часткове репрограмування може омолоджувати стовбурові клітини, відновлюючи їхній епігенетичний профіль.

5. Екзосоми.

Екзосоми з молодих стовбурових клітин можуть доставляти сигнальні молекули в старі стовбурові клітини та нішу, покращуючи їхню функцію.

10.8. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Дослідження стовбурових клітин та їхньої ролі в старінні — активно розвивається галузь.

1. Трансплантація стовбурових клітин.

Розробляються протоколи трансплантації стовбурових клітин для лікування вікових захворювань (остеопороз, саркопенія, нейродегенеративні захворювання).

2. Активація ендогенних стовбурових клітин.

Шукаються малі молекули, які можуть активувати ендогенні стовбурові клітини (без їхньої трансплантації). Наприклад, активатори Wnt, Notch, PGC-1 α .

3. Фактори росту та цитокіни.

Розробляються безпечні способи введення факторів росту, що стимулюють стовбурові клітини.

4. Омолодження ніші.

Видалення сенесцентних клітин з ніші (сенеолітики) для покращення підтримки стовбурових клітин.

5. Епігенетичне репрограмування стовбурових клітин.

Омолодження стовбурових клітин через часткове репрограмування.

6. Екзосоми.

Розробляються екзосомні препарати для підтримки стовбурових клітин та регенерації тканин.

Підсумок глави

1. Стовбурові клітини забезпечують оновлення та регенерацію тканин. Вони мають дві ключові властивості: самооновлення та диференціювання.
2. З віком кількість та активність стовбурових клітин знижуються в більшості тканин. Це пов'язано з накопиченням пошкоджень ДНК, укороченням теломер, зміною ніші, хронічним запаленням, окислювальним стресом, епігенетичними змінами та сенесценцією.
3. Виснаження стовбурових клітин — це результат дисбалансу між утворенням нових стовбурових клітин та їхньою втратою. З віком швидкість втрат перевищує швидкість утворення.
4. Виснаження стовбурових клітин тісно пов'язане з іншими hallmarks of aging: геномною нестабільністю, епігенетичним дрейфом, порушенням протеостазу, мітохондріальною дисфункцією, сенесценцією, порушенням комунікації та хронічним запаленням.
5. Виснаження стовбурових клітин пов'язане з розвитком багатьох вікових захворювань: анемії, імунodefіциту, остеопорозу, саркопенії, хвороби Альцгеймера, діабету, хронічних ран та клонального гемопоєзу.
6. Практичні стратегії підтримки стовбурових клітин: фізична активність, інтервальне голодування та калорійна рестрикція, достатній сон, адекватне харчування (білок, поліфеноли, омега-3, вітамін D), управління стресом.
7. Експериментальні підходи: трансплантація стовбурових клітин, фактори росту, сенеолітики, епігенетичне репрограмування, екзосоми.
8. Ключова ідея: Підтримка стовбурових клітин — це не прийом «чарівної таблетки», а комплексний підхід, що включає фізичну активність, правильне харчування, достатній сон і управління стресом. Це ті самі стратегії, які працюють для продовження здорового життя в цілому.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Стовбурові клітини Клітини, здатні до самооновлення та диференціювання в спеціалізовані клітини тканин.

Самооновлення Здатність стовбурових клітин ділитися, створюючи копії самих себе.

Диференціювання Процес перетворення стовбурових клітин на спеціалізовані клітини тканин.

Ніша стовбурових клітин Спеціалізоване мікрооточення, що підтримує стовбурові клітини.

Виснаження стовбурових клітин Зниження кількості та/або якості стовбурових клітин з віком.

Гемопоетичні стовбурові клітини Стовбурові клітини крові, що виробляють всі типи клітин крові.

Мезенхімальні стовбурові клітини Стовбурові клітини, що дають початок клітинам кісток, хрящів, жирової та м'язової тканин.

Сателітні клітини Стовбурові клітини скелетних м'язів, що забезпечують їхню регенерацію.

Нейральні стовбурові клітини Стовбурові клітини мозку, що забезпечують нейрогенез (утворення нових нейронів).

Клональний гемопоєз Розростання одного клону гемопоетичних стовбурових клітин через мутації, що підвищує ризик раку крові.

Глава 11. порушення міжклітинної комунікації та ендокринний хаос

Організм — це не просто сукупність клітин, тканин і органів. Це найскладніша мережа комунікації, де клітини постійно обмінюються сигналами, координуючи свої дії. Гормони, нейромедіатори, цитокіни, фактори росту — всі ці молекули забезпечують узгоджену роботу мільярдів клітин, підтримуючи гомеостаз і адаптацію до мінливих умов.

З віком ця комунікаційна мережа дає збої. Сигнали спотворюються, рецептори втрачають чутливість, баланс між стимулюючими та інгібуючими сигналами порушується. Порушення міжклітинної комунікації — це не просто «ще одна» ознака старіння. Це той «клей», який зв'язує всі інші hallmarks у єдину системну картину. Саме через порушення комунікації локальні зміни (наприклад, сенесценція в одній тканині) перетворюються на системні ефекти (хронічне запалення, гормональний дисбаланс, втрата когнітивних функцій).

У цій главі ми детально розглянемо, як влаштована міжклітинна комунікація, як вона порушується з віком, як це пов'язано з гормональними змінами, запаленням та іншими ознаками старіння, і що ми можемо зробити для підтримки комунікаційних систем організму.

11.1. Як влаштована міжклітинна комунікація

Міжклітинна комунікація — це обмін сигналами між клітинами, тканинами та органами. Вона забезпечує координацію функцій, підтримання гомеостазу та адаптацію до змін зовнішнього та внутрішнього середовища.

11.1.1. Типи міжклітинної комунікації

Існує кілька основних типів міжклітинної комунікації, які різняться за дальністю дії:

Тип комунікації	Дальність дії	Механізм	Приклади
Аутокринна	Сама клітина	Клітина виділяє сигнал, який діє на ту ж клітину	Фактори росту, цитокіни (IL-6, TGF- β)
Паракринна	Сусідні клітини	Клітина виділяє сигнал, який діє на сусідні клітини	Цитокіни, фактори росту, нейромедіатори
Ендокринна	Весь організм	Клітина виділяє сигнал у кровотік, який діє на віддалені клітини-мішені	Гормони (інсулін, тироксин, естроген, тестостерон)
Нервова (синаптична)	Специфічні клітини-мішені	Нейрони передають сигнали через синапси за допомогою нейромедіаторів	Норадреналін, ацетилхолін, дофамін
Контактна (клітина-клітина)	Безпосередній контакт	Сигнал передається через білки на поверхні клітин (наприклад, через щілинні контакти)	Щілинні контакти, Notch-сигналінг

11.1.2. Основні сигнальні молекули

1. Гормони.

Гормони — це хімічні сигнали, які виробляються в ендокринних залозах і розносяться по організму кров'ю. Вони регулюють практично всі функції організму.

Основні класи гормонів:

Клас Приклади Механізм дії

Пептидні гормони Інсулін, глюкагон, гормон росту, пролактин, АКТГ Зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин, активують сигнальні каскади (цАМФ, IP3, MAPK)

Стероїдні гормони Естроген, тестостерон, кортизол, альдостерон Проходять через мембрану, зв'язуються з внутрішньоклітинними рецепторами, діють на рівні генів (транскрипція)

Гормони-похідні амінокислот Тироксин, адреналін, норадреналін, дофамін Можуть діяти і через мембранні рецептори, і внутрішньоклітинно

2. Нейромедіатори (нейротрансмітери).

Нейромедіатори — це хімічні сигнали, які передаються між нейронами та від нейронів до інших клітин (м'язи, залози).

Основні нейромедіатори:

- Ацетилхолін. Бере участь у роботі нервово-м'язових синапсів, пам'яті, увазі.
- Норадреналін. Регулює неспання, увагу, стресову реакцію.
- Дофамін. Регулює рух, мотивацію, винагороду.
- Серотонін. Регулює настрій, сон, апетит.
- ГАМК (γ-аміномасляна кислота). Основний інгібуючий нейромедіатор.
- Глутамат. Основний збуджувальний нейромедіатор.

3. Цитокіни.

Цитокіни — це сигнальні молекули, які регулюють імунні реакції, запалення та гемопоез.

Основні цитокіни:

Цитокін Основна функція

IL-1β Прозапальний, активує імунні клітини, бере участь у лихоманці

IL-6 Прозапальний, бере участь у гострій запальній відповіді, регулює гемопоез

TNF-α Прозапальний, бере участь у системному запаленні, апоптозі

IL-10 Протизапальний, пригнічує імунну відповідь

IL-4 Регулює алергічні реакції, активує В-клітини

IL-2 Стимулює ріст і проліферацію Т-клітин

IFN-γ Протівірусний, активує макрофаги, регулює Th1-відповідь

TGF-β Протизапальний і прозапальний, регулює фіброз, пригнічує пухлини

4. Фактори росту.

Фактори росту — це сигнальні молекули, які стимулюють проліферацію, диференціювання та виживання клітин.

Основні фактори росту:

Фактор росту Основна функція

EGF (епідермальний фактор росту) Стимулює ріст і проліферацію епітеліальних клітин

FGF (фактор росту фібробластів) Бере участь в ангіогенезі, розвитку нервової системи, загоєнні ран

VEGF (фактор росту ендотелію судин) Стимулює ангіогенез

IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту 1) Стимулює ріст, клітинну проліферацію, виживання

NGF (фактор росту нервів) Стимулює ріст і виживання нейронів

HGF (фактор росту гепатоцитів) Стимулює регенерацію печінки та нирок, ангіогенез

TGF- β (трансформуючий фактор росту β) Регулює проліферацію, диференціювання, апоптоз, фіброз

11.1.3. Рецептори — «приймачі» сигналів

Для того щоб сигнал був сприйнятий, клітина-мішень повинна мати рецептори — молекули, які специфічно зв'язують сигнальні молекули та запускають внутрішньоклітинні реакції.

Типи рецепторів:

1. Мембранні рецептори.

- Рецептори, пов'язані з G-білками (GPCR). Найчисленніший клас. Активують внутрішньоклітинні сигнальні каскади через G-білки (наприклад, адреналінові, серотонінові рецептори).
- Рецепторні тирозинкінази (RTK). Мають внутрішньоклітинний домен з тирозинкіназою активністю. Активуються факторами росту (наприклад, EGF-рецептор, IGF-1-рецептор).
- Цитокінові рецептори. Зв'язують цитокіни та активують JAK/STAT-шлях.
- Toll-подібні рецептори (TLR). Розпізнають патоген-асоційовані молекули (LPS, ДНК, РНК) та активують запалення.

2. Внутрішньоклітинні рецептори.

- Стероїдні рецептори. Зв'язують стероїдні гормони, діють як транскрипційні фактори (наприклад, естрогеновий рецептор, андрогеновий рецептор).
- Рецептори тироїдних гормонів. Зв'язують тироксин та трийодтиронін, регулюють транскрипцію генів метаболізму.

11.2. Порухення міжклітинної комунікації при старінні

З віком всі компоненти міжклітинної комунікації зазнають змін. Сигнальні молекули змінюють свій рівень, рецептори втрачають чутливість, внутрішньоклітинні сигнальні шляхи працюють менш ефективно.

11.2.1. Зміни в ендокринній системі

З віком рівень багатьох гормонів змінюється. Це є однією з головних причин вікових змін і хвороб.

Гормони, рівень яких знижується з віком:

Гормон Функція Вікове зниження Наслідки

Естроген Регуляція репродуктивної системи, підтримка кісток, судин, мозку Різне зниження у жінок (менопауза) і поступове у чоловіків Остеопороз, серцево-судинні захворювання, когнітивні порушення, зміна складу тіла

Тестостерон Підтримка м'язової маси, кісток, лібідо, когнітивних функцій Зниження на 1–2% на рік після 30 років Саркопенія, остеопороз, зниження лібідо, когнітивні порушення

Гормон росту (GH) Стимуляція росту, клітинної проліферації, регенерації Зниження після 30–40 років Зниження м'язової маси, збільшення жирової, зниження регенерації

IGF-1 Медіатор дії GH, стимуляція росту та проліферації Зниження після 30–40 років Зниження клітинної проліферації, регенерації

ДГЕА (дегідроепіандростерон) Прекурсор стероїдних гормонів, нейропротектор Зниження після 20–30 років Зниження імунної функції, когнітивних функцій

Тироксин (Т4) та трийодтиронін (Т3) Регуляція метаболізму, термогенезу Незначне зниження або зміна співвідношення Т3/Т4 Уповільнення метаболізму, збільшення ваги

Прогестерон Регуляція репродуктивної системи, нейропротектор Зниження з віком Порушення репродуктивної функції

Кальцитонін Регуляція кальцієвого обміну Зниження з віком Остеопороз, порушення метаболізму кісткової тканини

Гормони, рівень яких може підвищуватися з віком:

Гормон Функція Підвищення з віком Наслідки

Кортизол Регуляція стресу, метаболізм глюкози Підвищення при хронічному стресі, може бути пов'язане з порушенням регуляції Ожиріння, інсулінорезистентність, імунodefіцит, нейродегенерація

Інсулін Регуляція метаболізму глюкози Інсулінорезистентність → підвищення рівня інсуліну Інсулінорезистентність, діабет 2-го типу, ожиріння

Глюкагон Підвищення глюкози крові Підвищення при інсулінорезистентності Гіперглікемія

Паратгормон (ПТГ) Регуляція кальцієвого обміну (підвищення кальцію в крові) Підвищення при дефіциті вітаміну D та кальцію Остеопороз

Ренін та ангіотензин II Регуляція артеріального тиску Підвищення з віком Гіпертензія, серцево-судинні захворювання

Лептин Регуляція апетиту, енергетичного балансу Підвищення при ожирінні (лептинорезистентність) Ожиріння, інсулінорезистентність

11.2.2. Зміни в нервовій системі

З віком порушується робота нервової системи — як структурно, так і функціонально.

1. Зниження рівня нейромедіаторів. З віком зменшується вміст і виділення багатьох нейромедіаторів:

· Дофамін. Зниження в чорній субстанції та стріатумі → порушення рухової функції (хвороба Паркінсона).

- Ацетилхолін. Зниження в базальних ядрах → порушення пам'яті та навчання (хвороба Альцгеймера).
 - Серотонін. Зниження в лімбічній системі → порушення настрою, сну, апетиту.
 - Норадреналін. Зниження в гіпокампі та корі → порушення уваги, пам'яті.
2. Зміна кількості та чутливості рецепторів.

З віком змінюється кількість і спорідненість рецепторів до нейромедіаторів. Це може призводити до того, що навіть при нормальному рівні нейромедіатора сигнал сприймається гірше.

3. Зниження нейропластичності та нейрогенезу.

З віком знижується здатність мозку до адаптації (нейропластичність) і утворення нових нейронів (нейрогенез). Це пов'язано зі старінням нейральних стовбурових клітин (див. Главу 10) і зміною ніші.

4. Порушення передачі сигналів у синапсах.

З віком змінюється ефективність синаптичної передачі. Це може бути пов'язано зі зміною структури синапсів, зниженням виділення нейромедіаторів, зміною рецепторів.

11.2.3. Зміни в імунній системі (іннервація та ендокринна регуляція)

Імунна система тісно пов'язана з нервовою та ендокринною системами. Нейромедіатори та гормони регулюють імунні реакції.

Зміни з віком:

- Зниження чутливості до кортизолу. Імунні клітини гірше реагують на протизапальну дію кортизолу (резистентність до глюкокортикоїдів).
- Зміна балансу Th1/Th2. Зсув у бік Th2 (алергічні реакції) або дисбаланс, що сприяє аутоімунітету.
- Зниження регуляції через холінергічні та адренергічні шляхи. Імунні клітини гірше регулюються нейромедіаторами.

11.2.4. Порушення сигнальних шляхів усередині клітин

Навіть якщо сигнальна молекула досягла рецептора, внутрішньоклітинні сигнальні шляхи можуть бути порушені.

Основні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи:

Шлях Функція Вікові зміни

Інсулін/IGF-1 шлях (IIS) Регуляція метаболізму, росту, виживання Зниження чутливості (інсулінорезистентність)

mTOR Регуляція росту, метаболізму, клітинного циклу Гіперактивація (сприяє старінню)

AMPK Регуляція енергетичного метаболізму Зниження активності

Сиртуїни (SIRT1, SIRT3, SIRT6) Регуляція метаболізму, стрес-відповіді, репарації ДНК Зниження активності (через зниження NAD⁺)

NF-κB Регуляція запалення Гіперактивація (сприяє inflammation)

JAK/STAT Регуляція імунної відповіді Зміна активності (може бути гіперактивація або дисфункція)
MAPK (p38, JNK, ERK) Регуляція стрес-відповіді, проліферації Зміна балансу (сприяє старінню)
Wnt Регуляція стовбурових клітин, розвитку Зниження активності
Notch Регуляція диференціювання, стовбурових клітин Зміна активності

11.3. Зв'язок порушення комунікації з іншими ознаками старіння

Порушення міжклітинної комунікації — це системний процес, який зв'язує всі інші hallmarks of aging.

Порушення комунікації → Геномна нестабільність:

Порушення сигнальних шляхів (наприклад, p53, ATM) може знижувати ефективність репарації ДНК, сприяючи геномній нестабільності. Порушення гормональної регуляції також може впливати на репарацію.

Порушення комунікації → Епігенетичний дрейф:

Гормони та цитокіни впливають на епігенетичний апарат (наприклад, через метилювання ДНК та модифікації гістонів). Порушення комунікації веде до змін в епігенетичній регуляції.

Порушення комунікації → Порушення протеостазу:

Порушення сигналіngu (наприклад, інсулін/IGF-1 шлях) може знижувати активність аутофагії та протеасоми, сприяючи накопиченню пошкоджених білків.

Порушення комунікації → Мітохондріальна дисфункція:

Гормони (тироксин, естроген) регулюють мітохондріальний біогенез через PGC-1 α . Порушення комунікації веде до мітохондріальної дисфункції.

Порушення комунікації → Клітинна сенесценція:

SASP-фактори, що виділяються сенесцентними клітинами, є сигнальними молекулами, які порушують комунікацію між клітинами. Своєю чергою, порушення комунікації (наприклад, через відсутність правильних сигналів) може сприяти сенесценції.

Порушення комунікації → Виснаження стовбурових клітин:

Ніша стовбурових клітин підтримується сигнальними молекулами (Wnt, Notch, TGF- β , FGF). Порушення комунікації веде до порушення ніші та виснаження стовбурових клітин.

Порушення комунікації → Імунне старіння:

Порушення гормональної регуляції (кортизол, естроген) і нейроімунних взаємодій сприяє імунному старінню.

Порушення комунікації → Хронічне запалення (Inflammaging):

Порушення комунікації (наприклад, дисбаланс між про- та протизапальними сигналами) сприяє хронічному запаленню.

11.4. Гормональна вісь старіння

З віком порушується робота кількох ключових гормональних осей:

1. Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадальна вісь.

- Зниження рівня статевих гормонів (естрогену у жінок, тестостерону у чоловіків).
- Порушення зворотного зв'язку (гіпоталамус і гіпофіз гірше регулюють гонади).
- Наслідки: остеопороз, саркопенія, зміна складу тіла, серцево-судинні захворювання, когнітивні порушення.

2. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь (HPA-вісь).

- Підвищення рівня кортизолу (при хронічному стресі).
- Зниження чутливості до кортизолу (резистентність до глюкокортикоїдів).
- Наслідки: імунодефіцит, інсулінорезистентність, ожиріння, нейродегенерація.

3. Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь.

- Невелике зниження рівня тироксину (T4) та зміна співвідношення T3/T4.
- Зниження чутливості до тиреоїдних гормонів.
- Наслідки: уповільнення метаболізму, збільшення ваги, зниження термогенезу.

4. Вісь гормону росту / IGF-1.

- Зниження рівня GH та IGF-1.
- Наслідки: зниження м'язової маси, збільшення жирової, зниження регенерації.

5. Вісь лептин / адипонектин.

- Підвищення лептину (при ожирінні, лептинорезистентності).
- Зниження адипонектину (при ожирінні).
- Наслідки: інсулінорезистентність, хронічне запалення, серцево-судинні захворювання.

11.5. Практичне значення: що ми можемо зробити для підтримки міжклітинної комунікації

Міжклітинну комунікацію можна підтримувати через спосіб життя та потенційні фармакологічні втручання.

11.5.1. Фізична активність

Фізична активність покращує міжклітинну комунікацію через кілька механізмів:

1. Гормональна регуляція.

Фізична активність:

- Підвищує чутливість до інсуліну.
- Знижує рівень кортизолу (при хронічному стресі).
- Покращує баланс статевих гормонів.
- Підвищує рівень GH та IGF-1 (особливо у молодих).
- Підвищує рівень адипонектину.
- Покращує баланс лептину/адипонектину.

2. Нервова система.

- Покращує нейропластичність.
- Стимулює нейрогенез у гіпокампі.
- Покращує кровопостачання мозку.
- Підвищує рівень нейротрофічних факторів (BDNF).

3. Імунна система.

- Знижує рівень прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α).
- Підвищує рівень протизапальних цитокінів (IL-10).
- Покращує функцію Т-клітин.

4. Аутофагія.

- Активує аутофагію, яка очищує клітини та покращує комунікацію.

11.5.2. Харчування

1. Середземноморська дієта.

Покращує гормональний баланс, знижує запалення, підтримує мікробіом.

2. Омега-3 жирні кислоти.

Знижують запалення, підтримують нейропластичність, покращують функцію рецепторів.

3. Поліфеноли.

Підтримують гормональний баланс, знижують запалення.

4. Достатня кількість білка.

Підтримує гормональний баланс (IGF-1, інсулін) та м'язову масу.

5. Пребіотики та пробіотики.

Підтримують здоровий мікробіом, який регулює імунну систему та запалення.

11.5.3. Достатній сон

Сон критичний для міжклітинної комунікації:

- Регулює гормональний баланс (кортизол, GH, лептин, грелін).
- Підтримує функцію імунної системи.
- Підтримує пам'ять і нейропластичність.
- Бере участь в очищенні мозку (глімфатична система).

11.5.4. Управління стресом

Хронічний стрес порушує комунікацію через:

- Підвищення кортизолу.
- Зниження імунної функції.
- Порушення нейропластичності.

Рекомендації:

- Медитація, дихальні вправи.
- Соціальні зв'язки.
- Хобі та заняття, що приносять радість.
- При необхідності — психотерапія.

11.5.5. Потенційні фармакологічні втручання

1. Гормонозамісна терапія (ГЗТ).

ГЗТ (естроген, тестостерон) може покращувати багато вікових змін, але має ризики (рак, серцево-судинні захворювання). Застосовується тільки за показаннями та під лікарським контролем.

2. Метформін.

Активує AMPK, покращує інсулінову чутливість, знижує запалення. Вивчається як геропротектор.

3. Рапаміцин.

Інгібує mTOR, знижує запалення, збільшує тривалість життя у мишей. Має побічні ефекти (імуносупресія).

4. NAD⁺-попередники.

Підвищують NAD⁺, активуючи сиртуїни, які регулюють численні сигнальні шляхи (метаболізм, запалення, репарацію ДНК).

5. Сенеолітики.

Видалення сенесцентних клітин покращує міжклітинну комунікацію.

6. Омега-3 добавки.

Знижують запалення, покращують функцію рецепторів.

7. Антидепресанти та анксиолітики.

При хронічному стресі та депресії можуть допомогти відновити баланс нейромедіаторів.

11.5.6. Що поки не працює

1. Гормональні «коктейлі» без показань.

Безконтрольне використання гормонів небезпечно і не має доказів для здорових людей.

2. «Детоксикаційні» процедури.

Організм має власні, добре налагоджені системи очищення (печінка, нирки, лімфатична система). Більшість «детокс»-програм не мають наукових доказів.

3. «Нейростимулятори» без доказів.

Багато добавок, що обіцяють покращити пам'ять і роботу мозку, не мають доказів.

11.6. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

1. Гормонозамісна терапія нового покоління.

Розробляються більш безпечні та ефективні форми ГЗТ, які будуть застосовуватися не тільки для лікування симптомів, але й для профілактики вікових хвороб.

2. Активатори сигнальних шляхів.

Розробляються препарати, які активують специфічні сигнальні шляхи (АМРК, сиртуїни) без побічних ефектів.

3. Імуномодулятори.

Препарати, які відновлюють баланс імунної системи, знижуючи запалення та покращуючи імунний нагляд.

4. Нейропротектори.

Препарати, які підтримують нейропластичність, нейрогенез та рівень нейромедіаторів.

5. Модулятори мікробіому.

Розробляються протоколи корекції мікробіому для покращення міжклітинної комунікації.

6. Системні підходи.

Ймовірно, найефективніші стратегії будуть комбінувати кілька підходів: спосіб життя, харчування, фармакологію для комплексної підтримки всіх систем комунікації.

Підсумок глави

1. Міжклітинна комунікація — це обмін сигналами між клітинами, тканинами та органами, який забезпечує координацію функцій і підтримання гомеостазу.
2. Типи комунікації: аутокринна, паракринна, ендокринна, нервова (синаптична) та контактна.
3. Основні сигнальні молекули: гормони, нейромедіатори, цитокіни, фактори росту. Рецептори — це «приймачі» сигналів на поверхні або всередині клітин.
4. Порушення комунікації при старінні включає: зміну рівня сигнальних молекул, зниження чутливості рецепторів, порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.
5. Гормональні зміни з віком: зниження статевих гормонів, GH, IGF-1, ДГЕА, зміна кортизолу, інсуліну та інших гормонів.
6. Нервова система: зниження рівня нейромедіаторів (дофамін, ацетилхолін, серотонін), зниження нейропластичності та нейрогенезу.
7. Порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів: зниження активності AMPK, сиртуїнів, гіперактивація mTOR, NF-κB.
8. Порушення комунікації зв'язує всі інші hallmarks of aging: геномну нестабільність, епігенетичний дрейф, порушення протеостазу, мітохондріальну дисфункцію, сенесценцію, виснаження стовбурових клітин і хронічне запалення.
9. Практичні стратегії підтримки комунікації: фізична активність, правильне харчування, достатній сон, управління стресом, підтримка мікробіому, потенційні фармакологічні втручання.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Аутокринна комунікація Сигнал діє на ту ж клітину, яка його виділила.

Паракринна комунікація Сигнал діє на сусідні клітини.

Ендокринна комунікація Сигнал (гормон) переноситься кров'ю до віддалених клітин-мішеней.

Нервова (синаптична) комунікація Сигнал передається між нейронами або від нейрона до клітини-мішені через синапси.

Рецептор Молекула на поверхні або всередині клітини, яка зв'язує сигнальну молекулу та запускає внутрішньоклітинну відповідь.

Гормон Хімічний сигнал, що виробляється в ендокринних залозах і переноситься кров'ю.

Нейромедіатор (нейротрансмітер) Хімічний сигнал, що передається між нейронами або від нейрона до інших клітин.

Цитокін Сигнальна молекула імунної системи, що регулює запалення та імунні реакції.

Сигнальний шлях (сигнальний каскад) Послідовність внутрішньоклітинних реакцій, що передають сигнал від рецептора до кінцевого ефектора.

Вісь (гормональна) Взаємопов'язана система ендокринних залоз і гормонів, що регулюють певні фізіологічні процеси.

Глава 12. Імунне старіння та хронічне запалення (Inflammaging)

Імунна система — одна з найпотужніших захисних і водночас найнебезпечніших систем організму. У молодості вона ефективно знищує патогени та пошкоджені клітини. З віком її робота змінюється одразу в двох напрямках: падає здатність відповідати на нові загрози і зростає постійне, тліюче запалення. Це поєднання називають імунним старінням (імуносенсценцією) та inflammaging — хронічним запаленням, пов'язаним зі старінням.

Імунне старіння та inflammaging — це не просто «побічні ефекти» старіння. Вони є його двигунами, прискорюючи всі інші ознаки старіння та створюючи порочні кола, які ведуть до вікових хвороб. Розуміння цих процесів критичне для розробки стратегій продовження здорового життя.

У цій главі ми детально розглянемо, як старіє імунна система, що таке inflammaging і як воно виникає, як ці процеси пов'язані з іншими ознаками старіння, і що ми можемо зробити для підтримки імунітету та зниження хронічного запалення.

12.1. Що таке імунне старіння (імуносенсценція)

Імунне старіння (імуносенсценція) — це вік-асоційована дисфункція імунної системи, яка характеризується:

1. Зниженням здатності відповідати на нові інфекції та вакцини.
2. Зниженням здатності розпізнавати та знищувати пухлинні клітини.
3. Підвищенням частоти аутоімунних реакцій (імунна система атакує власні тканини).
4. Підвищенням рівня хронічного запалення (inflammaging).

Імунне старіння зачіпає всі компоненти імунної системи — від вродженого до адаптивного імунітету.

12.1.1. Як старіє вроджений імунітет

Вроджений імунітет — це перша лінія захисту. Він включає фагоцити (нейтрофіли, макрофаги), природні кілери (NK-клітини) та систему комплементу.

Зміни з віком:

1. Нейтрофіли.

- Зниження фагоцитарної активності. Нейтрофіли гірше захоплюють і знищують бактерії.
- Зниження хемотаксису. Нейтрофіли гірше мігрують до місць інфекції.
- Збільшення продукції АФК. Нейтрофіли старих людей виробляють більше активних форм кисню, що сприяє окислювальному стресу.
- Збільшення NETosis. Нейтрофіли більш схильні до утворення позаклітинних пасток (NET), які можуть пошкоджувати тканини.

2. Макрофаги.

- Зниження фагоцитарної активності. Макрофаги гірше захоплюють патогени.

- Зниження презентації антигену. Макрофаги гірше представляють антигени Т-клітинам.
- Зсув у бік прозапального фенотипу (M1). Макрофаги старих людей схильні до прозапального фенотипу, що сприяє хронічному запаленню.
- Зниження кліренсу. Макрофаги гірше видаляють апоптотичні клітини та клітинне сміття.

3. Природні кілери (NK-клітини).

- Зниження цитотоксичної активності. NK-клітини гірше знищують пухлинні та інфіковані клітини.
- Зміна репертуару рецепторів. Зниження кількості активуючих рецепторів і збільшення інгібуючих.
- Зниження продукції цитокінів. NK-клітини гірше виділяють IFN- γ та інші цитокіни.

4. Дендритні клітини.

- Зниження міграції. Дендритні клітини гірше мігрують до місць інфекції та в лімфатичні вузли.
- Зниження презентації антигену. Дендритні клітини гірше активують Т-клітини.
- Зниження продукції цитокінів. Дендритні клітини гірше виділяють IL-12, який необхідний для активації Т-клітин.

5. Система комплементу.

- Зміна рівнів компонентів. Рівні деяких компонентів комплементу (C3, C4) можуть бути підвищені, що сприяє запаленню.
- Зниження ефективності опсонізації. Опсонізація (покриття патогенів для фагоцитозу) може бути знижена.

12.1.2. Як старіє адаптивний імунітет

Адаптивний імунітет — це друга, більш спеціалізована лінія захисту. Він включає Т-лімфоцити (клітинний імунітет) та В-лімфоцити (гуморальний імунітет, антитіла).

Зміни з віком:

1. Т-лімфоцити (клітинний імунітет).

Т-лімфоцити дозрівають у тимусі. Тимус — це орган, який зазнає найбільш вираженої вікової інволюції. Він починає зменшуватися вже після статевого дозрівання і до похилого віку майже повністю заміщується жировою тканиною.

Основні зміни:

- Інволюція тимуса. Тимус зменшується в розмірах, кількість тимоцитів (клітин-попередників Т-лімфоцитів) різко падає.
- Зниження продукції наївних Т-клітин. Нові Т-клітини (наївні) майже не виробляються. Імунна система стає залежною від пулу старих Т-клітин пам'яті.
- Збільшення кількості Т-клітин пам'яті. Особливо тих, що спрямовані проти хронічних вірусів (у першу чергу цитомегаловірусу — CMV). Імунний репертуар стає вужчим і менш гнучким.

- Зниження різноманіття Т-клітинного рецептора (TCR). З віком різноманіття TCR зменшується, що знижує здатність розпізнавати нові антигени.
- Зниження функції Т-хелперів ($CD4^+$ Т-клітин). Т-хелпери гірше допомагають В-клітинам виробляти антитіла.
- Зниження функції Т-кілерів ($CD8^+$ Т-клітин). Т-кілери гірше знищують інфіковані та пухлинні клітини.
- Збільшення кількості Т-клітин-супресорів (регуляторних Т-клітин). Вони пригнічують імунну відповідь, що може сприяти імунодефіциту.
- Зниження здатності до проліферації. Т-лімфоцити старих людей гірше діляться у відповідь на стимуляцію.
- Зміна профілю цитокінів. Зсув у бік прозапальних цитокінів (IL-6, IL-17) і зниження протизапальних (IL-10).

2. В-лімфоцити (гуморальний імунітет).

- Зниження різноманіття В-клітинного рецептора. В-клітини стають менш різноманітними.
- Зниження здатності до клас-переключення. В-клітини гірше переключаються на виробництво різних класів антитіл (IgG, IgA, IgE).
- Зниження здатності до афінного дозрівання. Антитіла стають менш специфічними та з меншою спорідненістю.
- Збільшення аутоантитіл. В-клітини можуть виробляти антитіла проти власних тканин організму (аутоімунітет).
- Зниження продукції антитіл на нові антигени. Це пояснює, чому літні люди гірше реагують на нові вакцини.

3. Імунне старіння та вакцинація.

Імунне старіння є головною причиною того, що літні люди гірше відповідають на вакцини:

- Зниження відповіді на нові вакцини (наприклад, на вакцини проти грипу).
- Зниження тривалості імунної пам'яті.
- Зниження ефективності вакцинації проти COVID-19 у літніх людей (хоча вакцини все одно рятують життя).

12.1.3. Зв'язок імунного старіння з іншими процесами

Імунне старіння → Клітинна сенесценція:

- Сенесцентні імунні клітини (наприклад, Т-клітини) самі виділяють SASP, який сприяє сенесценції інших клітин.

- Імунна система гірше видаляє сенесцентні клітини, що веде до їхнього накопичення.

Імунне старіння → Хронічне запалення (Inflammaging):

- Імунне старіння саме по собі сприяє запаленню (прозапальний зсув).
- Сенесцентні клітини, які не видаляються, виділяють SASP, ще більше посилюючи запалення.

Імунне старіння → Виснаження стовбурових клітин:

- Гемопоетичні стовбурові клітини (кровотворні) старіють, що веде до зниження продукції імунних клітин.
- Хронічне запалення пошкоджує стовбурові клітини та їхню нішу.

Імунне старіння → Саркопенія:

- Хронічне запалення сприяє катаболізму м'язів і втраті м'язової маси.

Імунне старіння → Нейродегенерація:

- Хронічне нейрозапалення (активація мікроглії) пов'язане з хворобою Альцгеймера та Паркінсона.

Імунне старіння → Атеросклероз:

- Хронічне запалення сприяє атеросклерозу та серцево-судинним захворюванням.

Імунне старіння → Рак:

- Зниження імунного нагляду (особливо Т-клітин) сприяє розвитку пухлин.

Ключова ідея: Імунне старіння — це не ізольований процес. Воно є «мостом», що зв'язує старіння імунної системи з системним старінням організму.

12.2. Що таке Inflammaging (хронічне запалення)

Inflammaging — це хронічне, низькорівневе, стерильне (не пов'язане з інфекцією) запалення, яке розвивається з віком і є одним з головних двигунів старіння та вікових хвороб.

Ключові характеристики:

- Низький рівень. Рівень прозапальних маркерів (IL-6, TNF- α , CRP) підвищений у 2–4 рази порівняно з молодими людьми, але значно нижчий, ніж при гострому запаленні.
- Хронічний. Триває роки й десятиліття, постійно «тліє».

- Стерильний. Не пов'язаний з активною інфекцією (хоча хронічні інфекції, наприклад, CMV, можуть сприяти inflammaging).
- Системний. Запалення зачіпає весь організм, хоча може бути більш вираженим у деяких тканинах.

12.2.1. Основні маркери Inflammaging

Маркер Нормальний рівень (молоді) Рівень при inflammaging (літні) Асоціація з захворюваннями

CRP (високочутливий) < 1 мг/л 1–3 мг/л (помірний ризик); > 3 мг/л (високий ризик)

Серцево-судинні захворювання, діабет, смертність

IL-6 < 2 пг/мл 2–5 пг/мл Серцево-судинні, нейродегенерація, саркопенія

TNF- α < 3 пг/мл 3–6 пг/мл Інсулінорезистентність, запалення

Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) < 2–3 3 Запалення, смертність

12.2.2. Джерела Inflammaging

Звідки береться хронічне запалення з віком? Джерел багато, і вони взаємопов'язані:

1. Сенесцентні клітини та їхній SASP.

Головне джерело inflammaging. Сенесцентні клітини виділяють прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α , IL-1 β), хемокини та інші молекули, створюючи хронічне запальне середовище.

2. Пошкоджені мітохондрії та клітинний детрит.

Пошкоджені мітохондрії виділяють компоненти (мтДНК, кардіоліпін), які активують запальні шляхи (NLRP3 інфламасома). Клітинне сміття (агрегати білків, фрагменти ДНК) також активує запалення.

3. Порушення бар'єрної функції кишечника та зміна мікробіому (дисбіоз).

З віком кишковий бар'єр стає більш проникним («дірявий кишечник»). Бактеріальні компоненти (ліпополісахариди — LPS) потрапляють у кров, активуючи запалення. Дисбіоз (зміна складу мікробіому) також сприяє запаленню.

4. Накопичення вісцерального жиру.

Вісцеральний жир (жир навколо внутрішніх органів) сам по собі є прозапальним органом. Він виділяє IL-6, TNF- α та інші цитокіни. Ожиріння — одна з головних причин inflammaging.

5. Хронічні вірусні інфекції.

Особливо цитомегаловірус (CMV). CMV-інфекція довічно зберігається в організмі і «зношує» імунну систему, особливо Т-клітини, сприяючи їхньому старінню та запаленню.

6. Неправильно згорнуті білки та інші продукти порушеного протеостазу.

Агрегати білків (амілоїд, α -синуклеїн, тау) активують запальні шляхи (NLRP3 інфламасома), сприяючи нейрозапаленню.

7. Окислювальний стрес.

АФК пошкоджують клітини та активують запальні сигнальні шляхи (NF-κB).

8. Порушення роботи імунної системи (імуносенсценція).

Сама імунна система стає менш ефективною в регуляції запалення, що сприяє його хронізації.

12.2.3. Порочні кола Inflammaging

Inflammaging створює безліч порочних кіл, які прискорюють старіння:

Коло 1: Сенесценція ↔ Inflammaging.

- Сенесцентні клітини виділяють SASP → запалення.
- Запалення викликає сенесценцію нових клітин (паракринна сенесценція).

Коло 2: Мітохондріальна дисфункція ↔ Inflammaging.

- Дисфункціональні мітохондрії виділяють АФК і мтДНК → активація NLRP3 інфламасоми → запалення.
- Запалення пошкоджує мітохондрії → посилює їхню дисфункцію.

Коло 3: Порушення протеостазу ↔ Inflammaging.

- Накопичення агрегатів білків → активація NLRP3 інфламасоми → запалення.
- Запалення пошкоджує системи протеостазу → посилює накопичення агрегатів.

Коло 4: Дисбіоз і «дірявий кишечник» ↔ Inflammaging.

- Дисбіоз → порушення бар'єру → LPS у крові → запалення.
- Запалення порушує кишковий бар'єр → погіршує дисбіоз.

Коло 5: Виснаження стовбурових клітин ↔ Inflammaging.

- Запалення пошкоджує стовбурові клітини → їхнє виснаження.
- Виснаження стовбурових клітин → порушення регенерації тканин, які зазвичай регулюють запалення.

12.3. Вплив Inflammaging на вікові хвороби

Inflammaging є спільним знаменником більшості вікових хвороб:

Серцево-судинні захворювання (атеросклероз).

- Запалення сприяє накопиченню холестерину в судинах і утворенню бляшок.
- Підвищений рівень IL-6 та CRP — незалежні фактори ризику інфаркту та інсульту.

Діабет 2-го типу.

- Запалення викликає інсулінорезистентність (жирова тканина виділяє IL-6 та TNF- α , знижуючи чутливість до інсуліну).
- Запалення пошкоджує β -клітини підшлункової залози (зниження секреції інсуліну).

Нейродегенеративні захворювання (Альцгеймер, Паркінсон).

- Нейрозапалення (активація мікроглії) сприяє накопиченню β -амілоїду та тау-білка.
- Запалення може бути як причиною, так і наслідком нейродегенерації.

Саркопенія (втрата м'язової маси).

- Запалення активує катаболічні шляхи (убіквітин-протеасомна система), що руйнують м'язи.
- Запалення порушує регенерацію м'язів (сателітні клітини).

Остеопороз.

- Запалення активує остеокласти (клітини, що руйнують кістки) та порушує роботу остеобластів (клітини, що будують кістки).

Рак.

- Хронічне запалення створює середовище, сприятливе для мутацій, проліферації та метастазування.
- Запалення пригнічує імунний нагляд (імуносенсценція).

Аутоімунні захворювання.

- З віком збільшується частота аутоімунних реакцій (ревматоїдний артрит, тиреоїдит Хашимото).
- Це пов'язано з порушенням імунної толерантності та збільшенням аутоантитіл.

Хронічні захворювання нирок.

- Запалення сприяє фіброзу нирок і зниженню функції.

Остеоартрит.

- Запалення в суглобах сприяє руйнуванню хряща та болю.

12.4. Молекулярні шляхи Inflammaging

На молекулярному рівні inflammaging регулюється кількома ключовими сигнальними шляхами:

1. NF-κB (ядерний фактор κB).

Це головний транскрипційний фактор, що регулює запалення. Він активується окислювальним стресом, SASP, цитокінами та іншими стимулами. Активація NF-κB призводить до транскрипції прозапальних генів (IL-6, TNF-α, IL-1β, MMPs).

2. NLRP3 інфламасома.

Це мультибілковий комплекс, який активується при розпізнаванні «небезпечних» сигналів (мтДНК, АФК, агрегати білків, LPS). Активація NLRP3 призводить до активації каспази-1, яка розщеплює про-IL-1β та про-IL-18 в активні цитокіни, сприяючи запаленню.

3. mTOR (механістична мішень рапаміцину).

Активність mTOR підвищується з віком і сприяє запаленню (через активацію NF-κB та пригнічення аутофагії). Інгібітори mTOR (рапаміцин) знижують запалення.

4. JAK/STAT.

Сигнальний шлях JAK/STAT регулює транскрипцію багатьох прозапальних генів. Його інгібування може знижувати запалення.

5. MAPK (мітоген-активовані протеїнкінази).

Ці кінази (p38, JNK, ERK) активуються при стресі та сприяють запаленню.

6. Сиртуїни.

Сиртуїни (особливо SIRT1 та SIRT6) мають протизапальні властивості. Вони деацетилюють NF-κB та інші білки, знижуючи запалення.

7. PPAR-γ (рецептор, активований проліфератором пероксисом γ).

Має протизапальні властивості.

8. Аутофагія.

Аутофагія видаляє пошкоджені компоненти, які активують запалення. Зниження аутофагії з віком сприяє inflammaging.

12.5. Практичне значення: що ми можемо зробити для зниження Inflammaging

Inflammaging можна контролювати через спосіб життя та потенційні фармакологічні втручання.

12.5.1. Фізична активність

Фізична активність — один з найпотужніших способів зниження запалення.

Механізми:

- Зниження вісцерального жиру (головного джерела IL-6 та TNF- α).
- Збільшення продукції протизапальних міокінів (IL-6, IL-10) з м'язів.
- Покращення чутливості до інсуліну (зниження метаболічного запалення).
- Стимуляція аутофагії (очищення клітин).

Рекомендації:

- Аеробні навантаження (150–300 хвилин на тиждень).
- Силові тренування (2–3 рази на тиждень).
- Навіть помірна ходьба (30 хвилин на день) знижує маркери запалення.

12.5.2. Харчування

1. Середземноморська дієта.

Знижує запалення та ризик серцево-судинних захворювань. Багата:

- Оливковою олією (поліфеноли, олейнова кислота).
- Рибою (омега-3 жирні кислоти).
- Овочами та фруктами (вітаміни, поліфеноли).
- Цільними злаками (клітковина).

2. Омега-3 жирні кислоти.

Омега-3 (EPA, DHA) знижують рівень IL-6, TNF- α та CRP. Джерела: жирна риба (лосось, скумбрія, сардини), риб'ячий жир.

3. Обмеження цукру та рафінованих вуглеводів.

Цукор і швидкі вуглеводи підвищують рівень глюкози та інсуліну, що сприяє запаленню.

4. Клітковина.

Клітковина живить мікробіом, який регулює запалення.

5. Поліфеноли.

Багато поліфенолів мають протизапальні властивості:

- Куркумін (з куркуми) — інгібує NF- κ B.
- Ресвератрол (з червоного вина, ягід) — активує сиртуїни.
- EGCG (з зеленого чаю) — інгібує NF- κ B.
- Кверцетин (з цибулі, яблук) — має протизапальні та сенеолітичні властивості.

6. Пробіотики та пребіотики.

Підтримка здорового мікробіому знижує запалення.

12.5.3. Інтервальне голодування

Інтервальне голодування знижує запалення через:

- Зниження рівня глюкози та інсуліну.
- Активацію аутофагії.
- Зміну складу мікробіому.

12.5.4. Достатній сон

Хронічне недосипання підвищує рівень запальних маркерів (IL-6, CRP). 7–9 годин якісного сну необхідні для контролю запалення.

12.5.5. Управління стресом

Хронічний стрес (кортизол) сприяє запаленню. Практики релаксації (медитація, дихальні вправи, йога) знижують запалення.

12.5.6. Відмова від шкідливих звичок

- Куріння. Сильний запальний фактор.
- Надмірне вживання алкоголю. Підвищує запалення.
- Системне запалення. Контролюйте хронічні інфекції.

12.5.7. Потенційні фармакологічні втручання

1. Сенеолітики.

Видалення сенесцентних клітин знижує рівень SASP та запалення.

2. Метформін.

Активує AMPK та має протизапальні властивості. Вивчається в дослідженні TAME (Targeting Aging with Metformin).

3. Рапаміцин.

Інгібує mTOR, знижуючи запалення. Однак має побічні ефекти (імуносупресія, порушення метаболізму глюкози).

4. Інгібітори NF-κB та JAK/STAT.

Вивчаються як потенційні протизапальні препарати.

5. Омега-3 жирні кислоти.

Добавки з EPA та DHA знижують маркери запалення (IL-6, TNF-α, CRP). Однак ефекти можуть бути скромними, і високі дози можуть мати побічні ефекти.

6. Поліфеноли у високих дозах.

Наприклад, куркумін у високих дозах може мати протизапальні ефекти, але його біодоступність обмежена.

7. NAD⁺-попередники.

Підвищують NAD⁺, активуючи сиртуїни (SIRT1, SIRT6), які мають протизапальні властивості.

12.6. Практичні рекомендації щодо контролю Inflammaging

12.6.1. Моніторинг запалення

Які маркери варто вимірювати?

Маркер	Що вимірює	Норма	Що робити при підвищенні
CRP (високочутливий)	Системне запалення	< 1 мг/л (низький ризик); 1–3 мг/л (середній ризик); > 3 мг/л (високий ризик)	Спосіб життя, харчування, контроль інфекцій
IL-6	Системне запалення	< 2 пг/мл	Спосіб життя, харчування
TNF-α	Системне запалення	< 3 пг/мл	Спосіб життя, харчування
Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR)	Системне запалення	< 2–3	Спосіб життя, харчування

12.6.2. Що робити, якщо запалення підвищене?

Крок 1. Оцініть спосіб життя:

- Фізична активність. Чи достатньо ви рухаєтесь?
- Харчування. Чи є переїдання, надлишок цукру, нестача омега-3, овочів і фруктів?
- Сон. Чи достатньо ви спите? Чи є апное сну?
- Стрес. Чи керуєте ви стресом?
- Шкідливі звички. Чи курите? Чи зловживаєте алкоголем?

Крок 2. Оцініть медичні фактори:

- Інфекції. Чи є хронічні інфекції (пародонтит, синусит, CMV)?
- Захворювання. Чи є ожиріння, діабет, аутоімунні захворювання?
- Ліки. Чи приймаєте препарати, які можуть викликати запалення?

Крок 3. Внесіть корективи:

- Почніть з найважливішого: фізична активність, харчування, сон, управління стресом.
- Додайте омега-3 (якщо не вистачає в харчуванні).
- Розгляньте поліфеноли (куркумін, ресвератрол, EGCG) — але пам'ятайте, що їхні ефекти скромні.
- При необхідності зверніться до лікаря: можливо, потрібні більш серйозні втручання.

12.7. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

1. Сенеолітики. Очікується, що сенеолітики стануть важливим інструментом контролю запалення та старіння.
2. Інгібітори запальних шляхів. Розробляються препарати, що інгібують NF-κB, NLRP3, JAK/STAT та інші запальні шляхи.
3. Модуляція мікробіому. Розробляються протоколи корекції мікробіому для зниження запалення (пробіотики, пребіотики, трансплантація фекальної мікробіоти).

4. Епігенетичне репрограмування. Омолодження імунних клітин через епігенетичне репрограмування може знижувати запалення.
5. Імунотерапія. Розробляються імунні підходи для видалення сенесцентних клітин і модуляції запалення.

Підсумок глави

1. Імунне старіння (імуносенсценція) — це вік-асоційована дисфункція імунної системи, що характеризується зниженням відповіді на нові інфекції, зниженням імунного нагляду та збільшенням аутоімунних реакцій.
2. Вроджений імунітет старіє через зниження фагоцитарної активності, хемотаксису, цитотоксичності та зсув до прозапальних фенотипів.
3. Адаптивний імунітет страждає від інволюції тимуса, зниження продукції наївних Т-клітин, зниження різноманіття імунного репертуару та зміни профілю цитокінів.
4. Inflammaging — це хронічне, низькорівневе, стерильне запалення, яке розвивається з віком і є головним двигуном вікових хвороб.
5. Джерела Inflammaging: сенесцентні клітини та їхній SASP, пошкоджені мітохондрії, дисбіоз і «дірявий кишечник», вісцеральний жир, хронічні вірусні інфекції, порушення протеостазу, окислювальний стрес.
6. Inflammaging створює порочні кола з іншими hallmarks of aging: сенесценцією, мітохондріальною дисфункцією, порушенням протеостазу, дисбіозом і виснаженням стовбурових клітин.
7. Inflammaging сприяє розвитку вікових хвороб: серцево-судинних, діабету, нейродегенеративних, саркопенії, остеопорозу, раку та аутоімунних.
8. Практичні стратегії зниження запалення: фізична активність, правильне харчування (середземноморська дієта, омега-3, клітковина, поліфеноли), інтервальне голодування, достатній сон, управління стресом, відмова від шкідливих звичок, контроль хронічних інфекцій.
9. Перспективні напрямки: сенеолітики, інгібітори запальних шляхів, модуляція мікробіому, епігенетичне репрограмування імунних клітин.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Імунне старіння (імуносенсценція) Вік-асоційована дисфункція імунної системи.

Inflammaging Хронічне, низькорівневе, стерильне запалення, що розвивається з віком.

Тимус Орган, де дозрівають Т-лімфоцити; зазнає інволюції з віком.

Наївні Т-клітини Т-клітини, які ще не зустрічалися з антигеном.

Т-клітини пам'яті Т-клітини, які «запам'ятали» антиген і можуть швидко реагувати на нього.

SASP Секреторний фенотип сенесцентних клітин — прозапальні та руйнівні фактори.

Стерильне запалення Запалення, не пов'язане з інфекцією.

NF-κB Головний транскрипційний фактор, що регулює запалення.

NLRP3 інфламасома Мультибілковий комплекс, що активує запалення при розпізнаванні «небезпечних» сигналів.

Дисбіоз Порушення складу мікробіому, що сприяє запаленню.

ЧАСТИНА ІІІ. СТРАТЕГІЇ ВТРУЧАННЯ

Глава 13. Діагностика біологічного віку

Паспортний вік говорить про те, скільки років людина прожила. Біологічний вік намагається відповісти на інше питання: наскільки зношений його організм порівняно із середніми значеннями для даного хронологічного віку. Різниця між цими двома цифрами може бути значною — і саме її прагнуть зменшити втручання, спрямовані на уповільнення старіння.

Точне вимірювання біологічного віку потрібне для двох цілей. По-перше, щоб розуміти вихідну точку — де ми перебуваємо зараз. По-друге, щоб оцінювати, чи працюють обрані стратегії, чи людина просто витрачає ресурси даремно. Якщо ми не можемо виміряти прогрес, ми не можемо його контролювати.

У цій главі ми детально розглянемо сучасні методи оцінки біологічного віку — від «золотого стандарту» епігенетичного годинника до функціональних тестів і мультиомних підходів. Ми розберемо їхні сильні сторони, обмеження та практичне застосування.

13.1. Хронологічний і біологічний вік: у чому різниця?

Хронологічний вік — це просто кількість років, прожитих з моменту народження. Він легко вимірюваний, однозначний і однаковий для всіх людей одного року народження. Однак він погано відображає реальний стан організму. Дві людини одного паспортного віку можуть відрізнятися за біологічним на 10–15 років і більше.

Біологічний вік — це комплексна характеристика, що відображає реальний стан тканин і систем організму. Він враховує:

- Молекулярні пошкодження (ДНК, білки, ліпіди).
- Клітинні зміни (сенесценція, мітохондріальна дисфункція).
- Тканинні та органні зміни (саркопенія, остеопороз, втрата еластичності судин).
- Системні зміни (запалення, гормональний дисбаланс).

Ключова ідея: Хронологічний вік говорить про те, скільки років ми прожили. Біологічний вік говорить про те, як ми постаріли. Саме біологічний вік є кращим предиктором ризику хвороб і смертності.

13.1.1. Чому біологічний вік важливий

Концепція біологічного віку була введена ще в 1947 році, але тільки в останні десятиліття вона стала інструментом, придатним для застосування на практиці. Її значення багатогранне:

1. Прогностична цінність. Біологічний вік краще передбачає ризик вікових хвороб і смертність, ніж хронологічний вік.
2. Оцінка ефективності втручань. Зміна біологічного віку (уповільнення або навіть розворот) може слугувати критерієм ефективності геропротекторних стратегій.
3. Персоналізація. Знаючи свій біологічний вік, людина може цілеспрямовано працювати над проблемними областями.
4. Мотивація. Вимірювані зміни біологічного віку можуть бути потужним стимулом для підтримання здорового способу життя.

Важливе застереження: Біологічний вік — це не «вирок». Це динамічна характеристика, яка може змінюватися в обидва боки. Навіть якщо сьогодні ваш біологічний вік перевищує хронологічний, це не означає, що так буде завжди. Правильні втручання можуть уповільнити старіння і навіть частково «омолодити» організм.

13.2. Епігенетичний годинник: золотий стандарт

Найвідоміший і добре вивчений інструмент — епігенетичний годинник, заснований на метилюванні ДНК. Епігенетичний годинник — це математичні моделі, які за рівнем метилювання в певних CpG-сайтах (ділянках ДНК, де за гуаніном слідує цитозин) передбачають біологічний вік.

13.2.1. Покоління епігенетичного годинника

Епігенетичний годинник еволюціонував від простих передбачувачів хронологічного віку до складних моделей, що прогнозують здоров'я та смертність.

Перше покоління: передбачення хронологічного віку

Цей годинник був розроблений для максимально точного передбачення хронологічного віку. Він добре корелює з віком, але має обмежену клінічну цінність.

Назва Рік Автори Особливості

Horvath clock 2013 Стів Хорват Перша пан-тканинна модель (353 CpG-сайти). Працює на більшості тканин.

Hannum clock 2013 Грегорі Ханнум Спеціалізований для крові (71 CpG-сайт).

Годинник Хорвата був розроблений на основі аналізу 82 різних наборів даних і залишається однією з найцитованіших моделей. Однак він краще передбачає хронологічний вік, ніж здоров'я та смертність.

Друге покоління: інтеграція клінічних даних

Друге покоління годинників інтегрувало клінічні біомаркери, що значно покращило їхню прогностичну цінність для здоров'я та смертності.

Назва Рік Особливості

PhenoAge 2018 Комбінує клінічні біомаркери (альбумін, креатинін, С-реактивний білок, глюкоза) з даними метилювання (513 CpG-сайтів). Краще передбачає захворюваність і смертність.

GrimAge 2019 Включає сурогатні маркери білків плазми (GDF15, PAI-1) та куріння (pack-years). Вважається одним з найсильніших предикторів тривалості життя.

PhenoAge визначає «вік, у якому ризик смертності, передбачений за біомаркерами, відповідає нормі в референтній популяції». GrimAge йде далі: він заснований на сурогатних маркерах метилювання для білків плазми та історії куріння.

Третє покоління: вимірювання швидкості старіння

Третє покоління годинників вимірює не «вік», а швидкість старіння — як швидко організм деградує в часі.

Назва Рік Особливості

DunedinPACE 2022 Вимірює темп біологічного старіння. Значення >1 вказує на прискорене старіння, <1 — на уповільнене. Відображає longitudinal changes (зміни з часом).

DunedinPACE був розроблений на основі 20-річного спостереження за 18 біомаркерами цілісності систем організму в дослідженні Dunedin. На відміну від інших годинників, він показує не те, скільки років ви прожили біологічно, а те, наскільки швидко ви старієте.

13.2.2. Порівняльна характеристика епігенетичного годинника

Характеристика Horvath Hannum PhenoAge GrimAge DunedinPACE

Мета Хронологічний вік Хронологічний вік Ризик смертності Ризик смертності Швидкість старіння

Кількість CpG-сайтів 353 71 513 Багато Багато

Тканини Пан-тканинні Кров Кров Кров Кров

Клінічні біомаркери Ні Ні Так Так (сурогати білків) Ні (але відображає longitudinal зміни)

Прогностична цінність Помірна Помірна Висока Дуже висока Висока (для темпу старіння)

Дослідження показують, що різні епігенетичні годинники можуть давати різні оцінки для однієї й тієї ж людини. Це пов'язано з відмінностями в навчальних вибірках, популяціях, тканинах та алгоритмах. Тому важливо розуміти, що саме вимірює годинник, та інтерпретувати результати в контексті.

13.3. Епігенетичний годинник і здоров'я: що показують дослідження

Епігенетичний годинник — це не просто «цікавий біомаркер». Він має доведену прогностичну цінність для здоров'я та смертності.

13.3.1. Передбачення серцево-судинних захворювань

Велике дослідження на 2062 ветеранах США (середній вік 37 років, спостереження 14 років) показало, що DunedinPACE є сильним предиктором кардіометаболічних захворювань:

- Цукровий діабет. $HR = 1,97$ (95% ДІ: 1,74–2,24) — ризик розвитку діабету майже в 2 рази вищий при більш швидкому темпі старіння.
- Серцево-судинні захворювання. $HR = 1,64$ (95% ДІ: 1,33–2,02).
- Хронічна хвороба нирок. $HR = 1,59$ (95% ДІ: 1,22–2,05).

Навіть при врахуванні традиційних клінічних факторів (HbA1c, артеріальний тиск, пульс, ІМТ) DunedinPACE залишався незалежним предиктором.

13.3.2. Передбачення інсульту

Систематичний огляд і мета-аналіз 13 досліджень (2025 рік) показав, що прискорене епігенетичне старіння асоційоване з підвищеним ризиком інсульту. Зв'язок був сильнішим для першого інсульту, ніж для рецидивів, що дозволяє припустити, що епігенетичний годинник вловлює судинну вразливість, не повністю пояснювану традиційними факторами ризику.

13.3.3. Спосіб життя та епігенетичне старіння

Багаточисельні дослідження підтверджують, що спосіб життя впливає на епігенетичне старіння.

Фактори, що прискорюють епігенетичне старіння:

- Куріння.
- Високий ІМТ.
- Підвищений рівень глюкози.
- Поганий контроль артеріального тиску.
- Низька кардіореспіраторна витривалість.

Фактори, що уповільнюють епігенетичне старіння:

- Фізична активність.
- Здорове харчування.
- Підтримання нормальної ваги.

Дослідження на 144 літніх чоловіках (65–72 роки) показало, що більш висока кардіореспіраторна витривалість (VO_{2peak}) асоційована з більш повільним темпом епігенетичного старіння за DunedinPACE ($r = -0,17$, $p = 0,046$). Цікаво, що був визначений пороговий рівень $VO_{2peak} = 26,2$ мл/кг/хв як індикатор більш повільного старіння.

Дослідження MARK-AGE (3300 учасників) показало, що біологічно більш молоді люди (біологічний вік < хронологічного) мають:

- Більш високий рівень HDL («хорошого» холестерину).
- Більш високий рівень 25-гідроксिवітаміну D.
- Більш високе співвідношення $CD3+CD4+/CD45+$ (індикатор імунної функції).

Навпаки, рівень глюкози та HbA1c корелював з хронологічним віком, але не з біологічним, що може вказувати на різні ролі маркерів: «двигуни» старіння vs. «свідки» старіння.

13.4. Інші молекулярні підходи до оцінки біологічного віку

Епігенетичний годинник — не єдиний інструмент. Розвиваються й інші молекулярні підходи, кожен з яких має свої сильні сторони та обмеження.

13.4.1. Протеомний годинник

Протеомний годинник заснований на аналізі великого набору білків крові. З віком змінюється рівень багатьох білків — одні зростають, інші падають. Ці зміни відображають системне запалення, пошкодження тканин, зміну функції органів.

Переваги: Білки відображають поточний функціональний стан організму, є «тут і зараз» маркерами.

Обмеження: Складність стандартизації, вартість аналізу, вплив гострого стану (інфекції, травми) на рівень білків.

Деякі протеомні моделі досягають кореляції з хронологічним віком $r = 0,92-0,94$.

13.4.2. Метаболомний годинник

Метаболомний годинник заснований на аналізі метаболітів крові або сечі. З віком змінюються профілі метаболітів, відображаючи зміни в енергетичному метаболізмі, запаленні, функції мітохондрій.

Переваги: Відносна доступність (можна використовувати стандартні аналізи крові). Метаболомні профілі відображають поточний метаболічний стан.

Обмеження: Висока чутливість до дієти, фізичної активності, часу доби, прийому ліків.

Сучасні моделі на основі ЯМР-спектроскопії досягають кореляції з хронологічним віком $r > 0,90$. Важливою перевагою ЯМР є можливість одночасного вимірювання багатьох метаболітів (включаючи ліпопротеїни, глюкозу, лактат, амінокислоти) з високою відтворюваністю.

13.4.3. Транскриптомний годинник

Транскриптомний годинник заснований на аналізі експресії генів (транскриптома). З віком змінюються патерни експресії тисяч генів, відображаючи зміни в регуляції, запаленні, клітинному старінні.

Переваги: Відображають функціональний стан клітин, можуть виявляти ранні зміни.

Обмеження: Висока вартість, складність інтерпретації, вплив багатьох факторів.

13.4.4. Теломери та інші маркери

Теломери. Середня довжина теломер у лейкоцитах колись вважалася перспективним маркером. Зараз її розглядають як досить грубий і зашумлений показник. Різниця в довжині теломер пояснює лише невелику частину відмінностей у швидкості старіння між людьми.

Інші маркери. Досліджуються також мікроРНК, глікоми (зміни в структурі вуглеводів), маркери клітинної сенесценції (p16^{INK4a}, SASP-фактори).

13.5. Функціональні та клінічні тести

Молекулярний годинник важливий, але його недостатньо. Біологічний вік повинен відображати реальну функціональну здатність організму. Тому молекулярні дані важливо доповнювати функціональними та клінічними тестами.

13.5.1. М'язова сила та фізична функція

Саркопенія (вік-асоційована втрата м'язової маси та сили) — один з ключових ознак старіння. Оцінка м'язової функції дає важливу інформацію про біологічний вік.

Тест Що вимірює Інтерпретація

Динамометрія кисті Сила м'язів кисті Хороший предиктор загальної м'язової сили та здоров'я

Швидкість ходьби Функціональна мобільність Швидкість < 0,8 м/с вказує на підвищений ризик падінь і смертності

Повторні вставання зі стільця Сила м'язів ніг Час > 12 секунд вказує на зниження функції

VO_{2max} / VO_{2peak} Кардіореспіраторна витривалість Поріг для уповільненого старіння: VO_{2peak} > 26,2 мл/кг/хв

Дослідження показують, що біологічний вік, побудований на основі функціональних тестів та біоімпедансного аналізу, краще відрізняє здорових людей від людей з коморбідними станами, ніж хронологічний вік.

13.5.2. Когнітивні тести

Когнітивні функції — критично важливий компонент біологічного віку. З віком знижуються увага, пам'ять, швидкість обробки інформації, виконавчі функції.

Основні когнітивні тести:

- MMSE (Mini-Mental State Examination). Скринінг загального когнітивного статусу.
- Тести на пам'ять. Запам'ятовування та відтворення слів або фігур.
- Тести на виконавчі функції. Тест на прокладання маршруту (TMT), тест Струпа.
- Тести на швидкість обробки інформації. Тест символного заміщення цифр (DSST).

Когнітивні тести особливо важливі для оцінки нейровіку — біологічного віку мозку, який може відрізнятись від біологічного віку тіла.

13.5.3. Біоімпедансний аналіз (BIA)

BIA — це неінвазивний метод оцінки складу тіла та клітинного здоров'я. Він вимірює опір тканин електричному струму, що дозволяє оцінити:

- М'язову масу. Зниження м'язової маси — ключовий маркер старіння.
- Жирову масу та вісцеральний жир. Надлишок вісцерального жиру — потужний фактор запалення та старіння.
- Фазовий кут (phase angle). Показник клітинного здоров'я, цілісності мембран та внутрішньоклітинної гідратації. Корелює з запальними маркерами та є предиктором смертності у літніх людей.
- Реактанс. Показник клітинної цілісності.

Дослідження показують, що BIA-параметри, особливо реактанс і фазовий кут, є перспективними маркерами біологічного віку.

13.5.4. Стандартні лабораторні тести

Звичайні клінічні аналізи крові також можуть дати інформацію про біологічний вік.

Маркер Що відображає Зв'язок зі старінням

C-реактивний білок (СРБ, високочутливий) Системне запалення Підвищений при inflammaging

IL-6, TNF- α Системне запалення Підвищені при inflammaging

Альбумін Нутритивний статус, функція печінки Знижується з віком

Креатинін Функція нирок Знижується з віком

Глюкоза, HbA1c Метаболічний контроль Підвищуються при інсулінорезистентності

Ліпідний профіль (HDL, LDL, тригліцериди) Метаболічний статус HDL знижується з віком

Вітамін D Кісткове здоров'я, імунітет Часто знижений у літніх

Дослідження MARK-AGE показало, що біологічно більш молоді люди мають сприятливий профіль цих маркерів незалежно від хронологічного віку.

13.6. Комбіновані та мультиомні підходи

Найбільш інформативний підхід — поєднання кількох рівнів даних.

Рівні даних для комбінованої оцінки:

1. Молекулярний рівень. Епігенетика + протеоміка + метаболоміка.
2. Клітинний рівень. Маркери сенесценції, теломери.
3. Тканинний та органний рівень. Функціональні тести (м'язова сила, когнітивні функції).
4. Системний рівень. Клінічні біомаркери (запалення, гормональний статус).

Мультиомні підходи.

Сучасні дослідження прагнуть до інтеграції даних з різних «ом» (геноміка, епігеноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка) в єдину модель біологічного віку.

Переваги мультиомних підходів:

- Більш висока точність передбачення.
- Виявлення механістичних зв'язків (не тільки кореляцій).
- Персоналізація (кожна людина має унікальний профіль).

Обмеження:

- Висока вартість.
- Складність інтерпретації.
- Потребує просунутої біоінформатики.

13.6.1. Роль штучного інтелекту

Штучний інтелект (ШІ) і машинне навчання стають ключовими інструментами в розробці моделей біологічного віку. ШІ дозволяє:

- Інтегрувати різноманітні дані (омні, клінічні, функціональні).
- Виявляти складні, нелінійні патерни старіння.
- Створювати персоналізовані моделі.

Напрямки розвитку:

- Епігенетичний годинник на основі ШІ. Більш точні та інтерпретовані моделі.
- Мультиомні інтегративні моделі. Використовують всі доступні дані для максимально точної оцінки.
- Прогностичні моделі. Передбачають не тільки поточний біологічний вік, але й майбутні ризики.

13.7. Обмеження та виклики

Незважаючи на вражаючий прогрес, оцінка біологічного віку стикається з низкою обмежень.

13.7.1. Кореляція vs. Причинність

Більшість епігенетичного годинника корелюють зі старінням, але не ясно, чи є зміни метилювання драйверами старіння або просто його свідками. Це важливо для розуміння того, чи можна використовувати ці маркери як мішені для втручань.

13.7.2. Популяційна специфічність

Годинник, навчений на одній популяції, може не працювати на іншій через відмінності в генетиці, способі життя, дієті та факторах середовища. Наприклад, годинник, навчений на європейцях, може давати зміщені оцінки для африканців або азіатів.

13.7.3. Відмінності між годинниками

Різні годинники можуть давати різні оцінки для однієї людини. Це пов'язано з відмінностями в навчальних вибірках, тканинах і алгоритмах. Немає єдиної «золотої» моделі, яка була б найкращою для всіх цілей.

13.7.4. Вплив короткострокових факторів

Біологічний вік може коливатися під впливом гострих станів (хвороба, стрес, різкі зміни способу життя). Тому одноразове вимірювання — це лише «миттєвий знімок», а не остаточна оцінка.

13.7.5. Тканинна специфічність

Більшість епігенетичного годинника навчено на крові, але старіння різних тканин може відбуватися з різною швидкістю. Ідеальна модель повинна враховувати тканинну специфічність.

13.7.6. Клінічна інтерпретація

Навіть якщо ми знаємо біологічний вік, не завжди зрозуміло, що робити з цією інформацією. Які втручання ефективні для уповільнення старіння у конкретної людини?

13.8. Практичне керівництво: як використовувати оцінку біологічного віку

13.8.1. Як часто вимірювати

- Епігенетичний годинник. Оптимальний інтервал — 6–12 місяців, якщо немає активного втручання. При активних втручаннях — 6 місяців.
- Функціональні тести. Можна проводити частіше (3–6 місяців).
- Клінічні біомаркери. Дотримуйтеся рекомендацій лікаря (зазвичай 1 раз на рік).

13.8.2. Що порівнювати

- Завжди порівнюйте результати однієї й тієї ж лабораторії та однієї й тієї ж версії алгоритму.
- Дивіться не тільки на одну цифру «біологічного віку», а на динаміку та на окремі домени (запалення, метаболізм, м'язова система, когнітивні функції).
- Враховуйте похибку. Зміна на 1–2 роки може бути шумом.

13.8.3. Як інтерпретувати різницю

- Біологічний вік < хронологічного. Ваш організм «молодший» за свої роки. Це хороший знак. Продовжуйте те, що ви робите.
- Біологічний вік $\approx$ хронологічному. Ви старієте в середньому темпі. Це нормально, але є куди прагнути.
- Біологічний вік > хронологічного. Ваш організм «старший» за свої роки. Це привід задуматися про спосіб життя та звернутися до спеціаліста.

13.8.4. Що робити з результатами

- Не панікуйте. Одне вимірювання — це не вирок.
- Шукайте першопричини. Що викликало прискорене старіння? Куріння? Зайва вага? Малорухливість? Хронічний стрес?
- Дійте системно. Спочатку працюйте над фундаментальними факторами — харчування, фізична активність, сон, управління стресом (див. Главу 21–23).
- Моніторте прогрес. Повторні вимірювання покажуть, чи працюють ваші зусилля.

13.9. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Оцінка біологічного віку — активно розвивається галузь.

1. Стандартизація та валідація.

Ведуться роботи з глобальної стандартизації епігенетичного годинника та інших біомаркерів старіння. Це необхідно для клінічного застосування.

2. Доступні та прості тести.

Розробляються спрощені, більш доступні та дешевші версії епігенетичного годинника, засновані на меншій кількості CpG-сайтів. Це може зробити біовікове тестування масовим.

3. Інтеграція з електронними медичними записами.

Впровадження оцінки біологічного віку в клінічну практику, можливо, в скринінгові програми та системи медичного страхування.

4. Персоналізація.

Індивідуальні моделі біологічного віку, що враховують генетику, спосіб життя, середовище та історію хвороб.

5. Зв'язок з втручаннями.

Оцінка біологічного віку буде використовуватися як кінцева точка в клінічних випробуваннях геропротекторних препаратів.

Підсумок глави

1. Хронологічний вік — це кількість прожитих років, а біологічний вік відображає реальний стан організму. Різниця між ними може досягати 10–15 років.
2. Епігенетичний годинник — «золотий стандарт» оцінки біологічного віку. Перше покоління (Horvath, Hannum) передбачає хронологічний вік. Друге покоління (PhenoAge, GrimAge) інтегрує клінічні дані та краще передбачає здоров'я та смертність. Третє покоління (DunedinPACE) вимірює швидкість старіння.
3. Епігенетичний годинник передбачає ризик серцево-судинних захворювань, діабету, інсульту та смертності, причому незалежно від традиційних клінічних факторів ризику.
4. Спосіб життя впливає на епігенетичне старіння. Фізична активність, здорове харчування, відмова від куріння уповільнюють старіння. Ожиріння, куріння та малорухливість його прискорюють.
5. Інші підходи включають протеомний, метаболомний, транскриптомний годинник, а також функціональні тести (м'язова сила, когнітивні тести) та клінічні біомаркери.
6. Мультиомні підходи (інтеграція даних з різних «ом») та штучний інтелект — майбутнє оцінки біологічного віку.
7. Обмеження: кореляція vs. причинність, популяційна специфічність, відмінності між годинниками, вплив короткострокових факторів, відсутність клінічних рекомендацій.
8. Практичні рекомендації: вимірюйте раз на 6–12 місяців, порівнюйте результати однієї лабораторії, дивіться на динаміку, не панікуйте при поганих результатах, дійте системно.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Біологічний вік Комплексна характеристика, що відображає реальний стан тканин і систем організму.

Епігенетичний годинник Математичні моделі, які за рівнем метилювання ДНК передбачають біологічний вік.

СрG-сайти Ділянки ДНК, де за гуаніном слідує цитозин; основні сайти метилювання ДНК. Horvath clock Перша пан-тканинна епігенетична модель (2013), що передбачає хронологічний вік.

PhenoAge Епігенетичний годинник другого покоління (2018), що інтегрує клінічні біомаркери.

GrimAge Епігенетичний годинник другого покоління (2019), що включає сурогати білків плазми та куріння.

DunedinPACE Епігенетичний показник темпу старіння (2022), що відображає швидкість біологічного старіння.

Кардіореспіраторна витривалість (VO_{2peak}) Максимальне споживання кисню; показник аеробної витривалості.

Біоімпедансний аналіз (BIA) Метод оцінки складу тіла та клітинного здоров'я за опором електричному струму.

Мультиомний підхід Інтеграція даних з різних «ом» (епігеноміка, протеоміка, метаболоміка) для оцінки біологічного віку.

Глава 14. Сенеолітики: полювання на клітини-зомбі

Одна з найпомітніших і добре вивчених рис старіння на клітинному рівні — поява сенесцентних клітин. Ці клітини перестають ділитися, але не вмирають. Натомість вони залишаються в тканині та починають активно впливати на навколишнє середовище, часто на шкоду. Вони виділяють прозапальні цитокіни, фактори росту та ферменти, що руйнують позаклітинний матрикс, створюючи навколо себе хронічний запальний мікроклімат.

Саме тому ідея вибірково видаляти ці «клітини-зомбі» стала однією з найпривабливіших у галузі омолодження. Сенеолітики — це клас препаратів, які вибірково змушують сенесцентні клітини гинути (через апоптоз), при цьому мінімально зачіпаючи нормальні, здорові клітини. Вони являють собою принципово новий підхід у геронтології: не уповільнення старіння, а адресне видалення його активних «двигунів».

У цій главі ми детально розглянемо, що таке сенесцентні клітини і чому вони небезпечні, які сенеолітики існують і як вони працюють, що показують клінічні випробування, які обмеження та ризики цього підходу, і що можна зробити вже сьогодні для контролю рівня сенесцентних клітин в організмі.

14.1. Що таке сенесцентні клітини і чому вони небезпечні

Сенесценція (від латинського *senescere* — старіти) — це стабільна зупинка клітинного циклу. Клітина більше не може розмножуватися, навіть якщо отримує всі необхідні сигнали росту. Вперше це явище описав Леонард Хейфлік у 1960-х роках: людські клітини в культурі діляться обмежену кількість разів (ліміт Хейфліка), після чого зупиняються.

14.1.1. Причини входу в сенесценцію

Причини входу в сенесценцію різноманітні та багатфакторні:

1. Критичне укорочення теломер. Кожен поділ укорочує теломери. Коли вони стають критично короткими, клітина входить у сенесценцію.
2. Серйозні пошкодження ДНК. Окислювальний стрес, радіація, хімічні мутагени пошкоджують ДНК. Якщо пошкодження надто серйозні, клітина входить у сенесценцію.
3. Активація онкогенів. Онкогени можуть викликати сенесценцію (онкоген-індукована сенесценція) — це захист від раку.
4. Окислювальний стрес. Надлишок активних форм кисню пошкоджує ДНК і білки, що може викликати сенесценцію.
5. Епігенетичні зміни. Зміни в структурі хроматину (наприклад, втрата гетерохроматину) можуть викликати сенесценцію.
6. Хронічне запалення. Прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α) можуть викликати сенесценцію сусідніх клітин (паракринна сенесценція).
7. Дія деяких хімічних речовин та випромінювань.

У всіх цих випадках спрацьовують захисні програми, пов'язані в першу чергу з білками p53 та p16^{INK4a}. Клітина «вирішує», що подальший поділ небезпечний (наприклад, може призвести до раку), і зупиняється.

14.1.2. Чому сенесцентні клітини небезпечні

Якби сенесцентні клітини просто тихо існували, шкоди було б мало. Проблема в іншому: вони набувають особливого секреторного фенотипу — SASP (senescence-associated secretory phenotype).

SASP включає десятки й сотні молекул:

- Прозапальні цитокіни. IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β та інші.
- Фактори росту. TGF- β , EGF, VEGF, HGF, FGF.
- Ферменти, що руйнують позаклітинний матрикс. Матриксні металопротеїнази (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-10).
- Хемокіни. CCL2, CCL3, CXCL1, CXCL8, що приваблюють імунні клітини.
- Сигнальні молекули. SCF, GM-CSF та інші.

У результаті сенесцентні клітини створюють навколо себе хронічний запальний мікроклімат, пошкоджують структуру тканин і заважають роботі стовбурових клітин. З віком таких клітин стає дедалі більше в більшості органів: у жировій тканині, легенях, нирках, серці, мозку, суглобах і шкірі.

14.1.3. Парадокс сенесцентних клітин: користь і шкода

Важливо розуміти, що сенесцентні клітини — це не абсолютне зло. Вони відіграють корисну роль у певних ситуаціях:

- Загоєння ран. Сенесцентні клітини виділяють фактори росту, що сприяють загоєнню (TGF- β , VEGF). У кількох експериментах на лабораторних тваринах і культурі клітин доведено, що загоєння ран знижується за відсутності сенесцентних клітин.
- Обмеження пухлин. Сенесценція запобігає розмноженню клітин з пошкодженою ДНК, знижуючи ризик раку.
- Ембріональний розвиток. Сенесценція допомагає у формуванні деяких структур під час розвитку.

Таким чином, сенесцентні клітини — це еволюційний компроміс. Вони корисні в короткостроковій перспективі (загоєння ран, захист від раку), але шкідливі в довгостроковій, коли накопичуються і починають виділяти SASP. Тому стратегія полягає не в повному знищенні всіх сенесцентних клітин, а в контролі їхньої кількості.

Ключова ідея: Сенесцентні клітини — це клітини-зомбі. Вони перестали ділитися, але не померли. Вони виділяють токсичні речовини, що пошкоджують сусідні тканини та прискорюють старіння. Їхнє вибіркове видалення — одна з найперспективніших стратегій омолодження.

14.2. Що таке сенеолітики і як вони працюють

Сенеолітики (від англ. senolytics — від senile «дряхлий» та lytic «руйнівний») — це клас сполук, що селективно індукують апоптоз (запрограмовану загибель) у сенесцентних клітинах, при цьому мінімально зачіпаючи нормальні, здорові клітини.

14.2.1. Основний принцип: уразливості сенесцентних клітин

Сенесцентні клітини мають кілька «слабких місць» (уразливостей), які сенеолітики використовують для їхнього вибіркового знищення:

1. Підвищена експресія антиапоптотичних білків. Сенесцентні клітини залежать від антиапоптотичних білків родини BCL-2 (BCL-2, BCL-xL, BCL-w), які блокують апоптоз. Сенеолітики блокують ці білки, запускаючи загибель клітини.
2. Залежність від певних сигнальних шляхів. Сенесцентні клітини активують шляхи виживання (PI3K/АКТ, p53/p21/serpine). Сенеолітики впливають на ці шляхи, порушуючи стійкість сенесцентної клітини до апоптозу.
3. Метаболічні особливості. Сенесцентні клітини мають унікальний метаболічний профіль. Деякі сенеолітики використовують це для вибіркової атаки.
4. Дерепресія гена p16^{INK4a}. Одним з ознак переключення клітини на шлях необоротного старіння є дерепресія гена p16^{INK4a}, який підтримує життєздатність старих клітин, перешкоджаючи їхньому апоптозу.

14.2.2. Сенеолітики vs. Сеноморфіки

Важливо розрізняти два різних підходи до контролю сенесцентних клітин:

Підхід Дія Приклади

Сенеолітики Вибірково вбивають сенесцентні клітини через апоптоз Дазатиніб+кверцетин, фісетин, навітоклакс (ABT-263)

Сеноморфіки (сенеостатики) Пригнічують шкідливий секрет (SASP) сенесцентних клітин, не вбиваючи їх Метформін, рапаміцин, інгібітори JAK, деякі поліфеноли

Сеноморфіки можуть бути більш безпечними при хронічному прийомі, хоча й менш радикальними. Вони особливо корисні в тих випадках, де повне видалення сенесцентних клітин небажане (наприклад, через їхню роль у загоєнні ран).

Ключова ідея: Сенеолітики — це таргетна терапія, яка використовує молекулярні вразливості сенесцентних клітин для їхнього вибіркового знищення. Це не просто «чистка» організму, а точний вплив на механізми старіння.

14.3. Основні сенеолітики

На сьогодні відомо кілька десятків сполук із сенеолітичною активністю. Найбільш вивчені та перспективні представлені нижче.

14.3.1. Комбінація Дазатиніб + Кверцетин (D+Q)

Це найбільш вивчена і широко застосовувана в клінічних випробуваннях комбінація.

Склад:

- Дазатиніб. Протипухлинний препарат (інгібітор протеїнтирозинкіназ), який використовується для лікування лейкозу. Вбиває деякі типи сенесцентних клітин, особливо сенесцентні адипоцити та ендотеліальні клітини.
- Кверцетин. Флавоноїд (рослинний пігмент), що міститься в багатьох фруктах і овочах (цибуля, яблука, каперси, чай). Має протизапальні та антиоксидантні властивості, а також сенолітичну активність.

Механізм дії: Дазатиніб і кверцетин впливають на різні типи сенесцентних клітин. Дазатиніб ефективний проти сенесцентних адипоцитів і клітин ендотелію, а кверцетин — проти сенесцентних фібробластів та ендотеліальних клітин. Їхня комбінація забезпечує більш широке охоплення.

Результати досліджень:

- Дослідження на мишах. Періодичне введення D+Q затримувало вікові симптоми та розвиток патології у мишей. Хронічне очищення від старих клітин уповільнювало ураження судин, пов'язане зі старінням і хронічною гіперхолестеринемією, зменшуючи кальцифікацію атероматозних бляшок інтими.
- Клінічні випробування на людях. D+Q показала зменшення кількості сенесцентних клітин у жировій тканині у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, покращення фізичної функції у пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом і зниження маркерів запалення.

Важливі обмеження:

- Монотерапія кверцетином у малих дозах не продовжує тривалість життя мишей, а у великих іноді може навіть її скоротити.
- Використання монотерапії дазатинібу асоціюється з суттєвим побічним ефектом — вона викликає ендотеліальну дисфункцію та легеневу гіпертензію.
- D+Q може уповільнювати загоєння ран (за даними експериментів на тваринах).

14.3.2. Фісетин (Fisetin)

Фісетин — це флавонол (рослинний пігмент з групи поліфенолів), який можна знайти в багатьох рослинах, зокрема в таких фруктах і овочах, як полуниця, яблука, хурма, цибуля та огірки.

Механізм дії: Фісетин впливає на мережу транскрипційних факторів (FOXO4, p53), порушуючи метаболічну адаптацію сенесцентної клітини та підштовхуючи її до апоптозу.

Результати досліджень:

- Дослідження на мишах. Було показано, що фісетин є ефективним сенолітичним засобом у мишей дикого типу з ефектами збільшення тривалості життя, зниження маркерів старіння в тканинах і вікових патологій, навіть коли лікування було розпочато у старих тварин.

- Клінічні випробування. Вивчається його вплив на маркери старіння, здоров'я кісток та інші вікові зміни.

Важливе обмеження: Дозування, що застосовуються в дослідженнях (наприклад, фісетин 1000 мг), зазвичай у 100 разів більше, ніж міститься в ½ склянки полуниці. Тому вживання продуктів, багатих на фісетин, корисне, але як сенолітик малоефективне.

14.3.3. Інгібітори BCL-2: АВТ-263 (Навітоклакс) та АВТ-737

АВТ-263 (навітоклакс) та АВТ-737 є ВНЗ-міметиками — малими молекулами, здатними імітувати ВНЗ-домен вмісні білки та викликати апоптоз. Це специфічні інгібітори антиапоптотних білків BCL-2 та BCL-XL.

Механізм дії: Сенесцентні клітини високо експресують білки родини Bcl-2, які блокують апоптоз. Сенолітики, такі як навітоклакс і АВТ-737, зв'язуються з цими білками, вивільняючи про-апоптотичні фактори та запускаючи загибель клітини.

Результати досліджень:

- Дослідження на мишах. Пероральне введення АВТ263 сублетально опроміненням або ж постарілим мишам дозволяє ефективно видалити старі клітини, зокрема старі гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку та старі стовбурові клітини м'язів. Завдяки цьому вдається значною мірою запобігти старінню, як викликаному опроміненням, так і зумовленому віком.
- Видалення сенесцентних клітин з мозку. Видалення за допомогою навітоклаксу старих клітин із мозку миші з моделлю деменції дозволило тварині зберегти здатність формувати спогади та усувало ознаки запалення.
- При хворобі Альцгеймера. Підвищена кількість сенесцентних клітин виявляється в клітинах мозку (нейронах, астроцитах і мікроглії). Основний патологічний білок при цьому захворюванні — амілоїд — сам по собі може запускати процес клітинного старіння.

Важливе обмеження: АВТ-263 був спочатку розроблений як протираковий препарат і має токсичні побічні ефекти, включаючи тромбоцитопенію (зниження рівня тромбоцитів). Щоб знизити токсичність, його перетворюють на PZ15227. Було показано, що порівняно з АВТ263 PZ15227 менш токсичний для тромбоцитів, але є більш сильним сенолітиком *in vitro* та *in vivo*.

Ключова ідея: Інгібітори BCL-2 — це дуже потужні, але й дуже токсичні препарати, які поки обмежені для клінічного застосування. Основне завдання — створити їхні безпечні аналоги.

14.3.4. Інші сенеолітики

- Інгібітори Hsp90. Білки теплового шоку 90 (Hsp90) важливі для виживання сенесцентних клітин. Їхнє інгібування може бути сенолітичним підходом.
- Інгібітори FOXO4. FOXO4-DRI — пептид, що руйнує взаємодію FOXO4 та p53 у сенесцентних клітинах. Показує ефективність в експериментах на мишах (видалення сенесцентних клітин у м'язах і нирках).

· Фізалін та фізалін-В. Природні сполуки з сенолітичною активністю. Впливають на мережу транскрипційних факторів (FOXO4, p53), порушуючи метаболічну адаптацію сенесцентної клітини та підштовхуючи її до апоптозу.

14.4. Клінічні випробування та перспективи застосування

Сенолітики вже вийшли з лабораторій і проходять клінічні випробування.

14.4.1. Основні напрямки клінічних досліджень

Напрямок Сенолітики, що вивчаються Мета

Ідіопатичний легеневий фіброз D+Q Покращення легеневої функції, зниження фіброзу

Діабетична хвороба нирок D+Q Зниження сенесцентних клітин у жировій тканині, покращення функції нирок

Остеоартрит UBX0101 (навітоклакс) Відновлення хрящової тканини, зменшення болю

Остеопороз D+Q Покращення щільності кісткової тканини

Нейродегенеративні захворювання Навітоклакс, фісетин Зниження нейрозапалення, покращення когнітивних функцій

Серцево-судинні захворювання D+Q Зменшення кальцифікації судин, покращення ендотеліальної функції

14.4.2. Перспективи застосування

Для лікаря, який практикує в превентивній та антивіковій медицині, розуміння сенолітиків — це оволодіння інструментом, який дозволяє працювати з універсальною патогенетичною ланкою — клітинним старінням (сенесценцією).

На відміну від загальноклінічного підходу, де терапія для літніх часто зводиться до поліпрагмазії (окремо для захворювань кісток, окремо для суглобів, окремо для судин), сенолітичний підхід пропонує стратегію, потенційно здатну одночасно покращувати стан кількох систем органів.

Сенолітична терапія дозволяє:

1. Перервати порочне коло «запалення-пошкодження-сенесценція». Видаляючи джерело SASP, ми знижуємо фонове, хронічне, низькорівневе запалення (inflammaging) — головний драйвер більшості вікових патологій.
2. Відновити регенеративний потенціал тканин. Звільняючи ніші для стовбурових клітин від інгібуючого впливу SASP, ми створюємо умови для природного відновлення тканин.
3. Потенціювати дію інших anti-age інтервенцій. Сенолітична «зачистка» може підвищити ефективність гормон-замісної терапії, фізичних навантажень, нутритивної підтримки, оскільки клітини-мішені стають більш чутливими.

14.4.3. Комбіновані підходи

Враховуючи, що сенолітики не дуже сильно підвищують тривалість життя, раціонально використовувати їх не як монотерапію, а в поєднанні з іншими способами продовження життя, такими як періодичне лікувальне голодування та генна терапія, відводячи сенолітикам роль «страховки» від канцерогенезу.

Наприклад, в дослідях на мишах, хоча підвищення рівня експресії каталітичної субодиниці теломерази TERT у стійких до раку мишей і дозволяло на 40% продовжити тривалість їхнього життя, у нормальних мишей ця терапія неминуче призводила до ракових захворювань. Сенеолітики в цьому контексті можуть відігравати роль додаткового захисту.

14.5. Важливі обмеження та ризики

Сенеолітики — це потужний інструмент, але вони не позбавлені ризиків і обмежень.

14.5.1. Не всі сенесцентні клітини однаково шкідливі

У певних ситуаціях сенесцентні клітини відіграють корисну роль:

- Загоєння ран. Сенесцентні клітини виділяють фактори росту, що сприяють загоєнню (TGF- β , VEGF). Доведено, що загоєння ран знижується за відсутності сенесцентних клітин.
- Обмеження пухлин. Сенесценція запобігає розмноженню клітин з пошкодженою ДНК, знижуючи ризик раку.
- Ембріональний розвиток. Сенесценція допомагає у формуванні деяких структур під час розвитку.

Повністю «очищати» організм від сенесцентних клітин, особливо постійно, може бути ризиковано. Мета — не їхнє повне знищення, а контроль їхньої кількості, усунення надмірного накопичення.

14.5.2. Різні типи сенесцентних клітин

Сенесцентні клітини різних тканин можуть мати різні механізми виживання та різні SASP-профілі. Універсального сенеолітика, безпечного та ефективного для всього організму, поки не існує. Різні типи сенесцентних клітин (адипоцити, хондроцити, ендотеліальні клітини) можуть використовувати різні шляхи виживання.

14.5.3. Побічні ефекти

- Тромбоцитопенія. Навітоклакс (ABT-263) може викликати зниження рівня тромбоцитів.
- Ендотеліальна дисфункція. Монотерапія дазатинібу асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та легеневою гіпертензією.
- Порушення загоєння ран. В експериментах на тваринах D+Q уповільнювала загоєння ран.
- Імуносупресія. Деякі сенеолітики можуть пригнічувати імунну систему.

14.5.4. Довгострокова безпека

Ефекти сенеолітиків при тривалому застосуванні у здорових людей поки невідомі. Існують побоювання, що хронічне видалення сенесцентних клітин може призвести до неочікуваних наслідків (наприклад, підвищеного ризику деяких типів раку або аутоімунних захворювань). Втручання в механізми апоптозу та стрес-відповіді за

допомогою препаратів може викликати побічні ефекти, а надмірне видалення клітин може порушувати регенерацію тканин.

14.5.5. Регуляторні бар'єри

Сенеолітики розглядаються як рецептурні, суворо контрольовані засоби. Не можна сприймати їхнє застосування як «пігулку вічної молодості», яку можна приймати самостійно. Деякі сенеолітичні препарати поки проходять доклінічні дослідження та ранні клінічні випробування, тому говорити про їхнє широке схвалення для «омолодження» передчасно.

14.6. Практичне значення: що ми можемо зробити для контролю сенесценції вже сьогодні

Хоча сенеолітики поки залишаються експериментальними препаратами, існують стратегії, які допомагають контролювати рівень сенесценції та знижувати запалення.

14.6.1. Спосіб життя та харчування

1. Фізична активність.

Дослідження показують, що 12-тижнева програма тренувань сприяла уповільненню вікових змін. Фізична активність допомагає:

- Зменшити кількість сенесцентних клітин у м'язах та інших тканинах.
- Покращити імунну функцію (краще видаляти сенесцентні клітини).
- Знизити запалення (через протизапальні міокіни).

2. Контроль ваги.

Надлишковий жир прискорює утворення старих клітин і ускладнює їхнє знищення імунною системою. Підтверджено уповільнення швидкості старіння при зменшенні калорійності раціону протягом 2 років.

3. Якість харчування.

- Фісетин. Міститься в полуниці, яблуках, хурмі, огірках. Дозування, що застосовуються в дослідженнях (наприклад, фісетин 1000 мг), зазвичай у 100 разів більше, ніж міститься в ½ склянки полуниці. Тому вживання продуктів, багатих на фісетин, корисне, але як сенеолітик малоефективне.
- Кверцетин. Міститься в цибулі, яблуках, каперсах, чаї. Має протизапальні та антиоксидантні властивості. Входить до складу D+Q комбінації.
- Спермідин. Активує аутофагію, яка видаляє сенесцентні клітини.
- Уролітин А. Метаболіт елаговой кислоти (з гранатів, ягід, горіхів). Стимулює мітофагію.
- Берберин. Природний алкалоїд, стимулює AMPK, підтримує метаболічне здоров'я.

4. Сон.

Під час сну організм відновлюється та омолоджується. Нестача сну — один з важливих стресових факторів, що сприяють ранньому старінню клітин.

5. Управління стресом.

Хронічний стрес прискорює сенесценцію через кортизол і запалення.

14.6.2. Нутрицевтична підтримка

Деякі компанії вже пропонують нутрицевтичні продукти на основі поєднань сенолітиків та інших біорегуляторних речовин:

Компонент	Функція
Уролітин А	Стимуляція мітофагії
Спермідин	Активація аутофагії
Фісетин	Сенеолітична активність
Берберин	Стимуляція АМРК
Кверцетин	Сенеолітична активність
Астаксантин	Антиоксидант
Ерготионін	Антиоксидант

Важливе застереження: Ефективність і безпека таких сенеолітичних продуктів при використанні в реальних дозуваннях не підтверджені клінічними дослідженнями. Вони не є лікарськими препаратами.

14.6.3. Косметологічні застосування

У косметології сенеолітики починають використовуватися як новий підхід до омолодження шкіри. Головний провокатор старіння та стимулятор утворення сенільних клітин у шкірі — ультрафіолет. Він виснажує антиоксидантний потенціал шкіри, активізує роботу вільних радикалів, пошкоджує клітини шкіри безпосередньо або опосередковано через формування продуктів фотоушкоджень ДНК.

Напрямки корекції в косметології:

- Сенеолітики та сеноморфіки.
- Антиоксидантна підтримка.
- Покращення мікроциркуляції, антигіпоксанти.
- Відновлення екстрацелюлярного матриксу.
- Захист від сонця (засоби з SPF).
- Підвищення репаративного потенціалу тканин.
- Стимуляція аутофагії.

- Боротьба із запаленням.
- Нормалізація роботи мітохондрій.

14.7. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

Сенесценція та сенеолітики — одна з найшвидше розвиваються областей геронтології.

1. Клінічні випробування сенеолітиків.

У найближчі роки ми побачимо результати багатьох клінічних випробувань сенеолітиків при різних захворюваннях (легеневий фіброз, остеоартрит, хвороби нирок, нейродегенеративні захворювання).

2. Сенеолітики нового покоління.

Розробляються нові сенеолітики з покращеним профілем безпеки та ефективності. Наприклад, сполуки, які специфічно націлені на сенесцентні клітини в певних тканинах.

3. Сеноморфіки нового покоління.

Розробляються препарати, які пригнічують SASP без знищення сенесцентних клітин, що може бути більш безпечним при тривалому застосуванні.

4. Комбіновані підходи.

Ймовірно, найефективніші стратегії будуть комбінувати сенеолітики з іншими підходами: NAD⁺-попередниками, активаторами аутофагії, протизапальними препаратами, гормон-замісною терапією.

5. Імунотерапія проти сенесцентних клітин.

Розробляються CAR-T-клітини та інші імунні підходи для видалення сенесцентних клітин.

6. Персоналізація.

Різні люди можуть мати різні профілі сенесценції. Персоналізований підхід може бути більш ефективним.

Підсумок глави

1. Клітинна сенесценція — це стан стабільної зупинки клітинного циклу. Клітина перестає ділитися, але залишається метаболічно активною і набуває шкідливого секреторного фенотипу (SASP).
2. SASP — секреторний фенотип сенесцентних клітин — включає прозапальні цитокіни, фактори росту, матриксні металопротеїнази та інші молекули. Він створює хронічне запальне середовище та пошкоджує сусідні тканини.
3. Сенеолітики — це клас сполук, що селективно індукують апоптоз (запрограмовану загибель) у сенесцентних клітинах, при цьому мінімально зачіпаючи нормальні, здорові клітини.

4. Основні сенеолітики: комбінація дазатиніб+кверцетин (D+Q), фісетин, навітоклак (ABT-263), інгібітори Hsp90, інгібітори FOXO4.
5. D+Q — найбільш вивчена комбінація. Показала зменшення кількості сенесцентних клітин, покращення фізичної функції та зниження маркерів запалення в ранніх клінічних випробуваннях.
6. Фісетин — природний флавонол, ефективний сенеолітик у мишей. Дозування, що застосовуються в дослідженнях, набагато перевищують вміст у звичайних продуктах харчування.
7. АВТ-263 (навітоклак) — потужний інгібітор BCL-2, але має токсичні побічні ефекти (тромбоцитопенія). Розробляються його безпечні аналоги.
8. Сеноморфіки (сенеостатики) — пригнічують SASP, не вбиваючи сенесцентні клітини. Можуть бути більш безпечними при тривалому прийомі.
9. Клінічні випробування сенеолітиків проводяться при ідіопатичному легенево-му фіброзі, діабетичній хворобі нирок, остеоартриті, остеопорозі, нейродегенеративних та серцево-судинних захворюваннях.
10. Важливі обмеження: не всі сенесцентні клітини шкідливі (відіграють роль у загоєнні ран і захисті від раку), різні типи сенесцентних клітин потребують різних підходів, довгострокова безпека не доведена, сенеолітики — це рецептурні препарати, а не «пігулки вічної молодості».
11. Практичні стратегії контролю сенесценції: фізична активність, контроль ваги, правильне харчування (фісетин, кверцетин, спермідин, уролітин А), достатній сон, управління стресом.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Клітинна сенесценція Стабільна зупинка клітинного циклу зі збереженням метаболічної активності та набуттям шкідливого секреторного фенотипу.

SASP Секреторний фенотип сенесцентних клітин — набір запальних і руйнівних молекул, що виділяються сенесцентними клітинами.

Сенеолітики Речовини, що вибірково викликають загибель сенесцентних клітин через апоптоз.

Сеноморфіки (сенеостатики) Речовини, що пригнічують шкідливий секрет (SASP) сенесцентних клітин без їхнього знищення.

Апоптоз Програмована клітинна смерть.

Дазатиніб Протипухлинний препарат (інгібітор тирозинкіназ), що має сенеолітичну активність.

Кверцетин Флавоноїд з антиоксидантними, протизапальними та сенеолітичними властивостями.

Фісетин Флавонол з полуниці, яблук, хурми, що має сенеолітичну активність.

Навітоклак (ABT-263) Інгібітор антиапоптотних білків BCL-2 та BCL-XL, потужний сенеолітик з побічними ефектами.

Inflammaging Хронічне, низькорівневе запалення, що наростає з віком.

Глава 15. Епігенетичне репрограмування: скидання біологічного віку

Якщо ДНК — це текст книги життя, а епігенетика — це система позначок, виділень і закладок, що визначає, які сторінки читати, то старіння — це поступове «змазування» цих позначок. Епігенетичний дрейф веде до того, що гени, які повинні мовчати, починають працювати, а потрібні — замовкають. Клітина втрачає свою молоду ідентичність і починає функціонувати дедалі менш ефективно.

Але що, якщо ми можемо «стерти» ці вікові позначки та відновити молодий епігенетичний ландшафт? Саме на цьому заснована ідея епігенетичного репрограмування — підходу, який обіцяє не просто уповільнити старіння, а частково обернути його назад, повертаючи клітинам їхню молоду ідентичність та функціональність.

У 2006 році Сінъя Яманака здійснив прорив, показавши, що чотири транскрипційні фактори (Oct4, Sox2, Klf4 та c-Мус — OSKM) здатні перетворити звичайну диференційовану клітину назад у плюрипотентну стовбурову клітину. За це відкриття він отримав Нобелівську премію в 2012 році. Однак повне репрограмування стирає клітинну ідентичність і несе високий ризик раку. Набагато перспективнішою для омолодження виявилася ідея часткового репрограмування — короткочасного включення факторів Яманаки, достатнього для скидання вікових епігенетичних змін, але не для повної втрати спеціалізації клітини.

У цій главі ми детально розглянемо, як працює епігенетичне репрограмування, які результати вже отримані на тваринах, які ризики існують, і що можна зробити вже сьогодні.

15.1. Що таке епігенетичне репрограмування

Епігенетичне репрограмування — це процес зміни епігенетичного ландшафту клітини (метилування ДНК, модифікацій гістонів, структури хроматину) з метою відновлення молодого профілю експресії генів і функціональності клітини.

15.1.1. Повне репрограмування (iPSC-технологія)

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) — це клітини, які були репрограмовані в ембріонально-подібний стан за допомогою факторів Яманаки (OSKM).

Ключові моменти:

1. Відкриття. У 2006 році Сінъя Яманака показав, що чотири транскрипційні фактори (Oct4, Sox2, Klf4 та c-Мус) достатні для перетворення диференційованої клітини на плюрипотентну.
2. Механізм. Фактори Яманаки діють як «піонерні» транскрипційні фактори, які зв'язуються з компактим хроматином, відкривають його та запускають каскад епігенетичних змін.
3. Результат. Повне репрограмування «обнуляє» епігенетичний вік клітини майже до нуля. Клітина стає плюрипотентною — здатною перетворитися на будь-який тип клітин організму.

4. Ризики. Повне репрограмування стирає клітинну ідентичність (фібробласт перестає бути фібробластом) і несе високий ризик тератом та інших пухлин. Повна індукція факторів Яманаки *in vivo* (у живому організмі) призводить до утворення тератом і загибелі тварин.

Висновок: Повне репрограмування — потужний інструмент для отримання стовбурових клітин у лабораторії, але воно непридатне для омолодження тканин *in vivo* через високий ризик раку та втрати клітинної ідентичності.

15.1.2. Часткове репрограмування

Часткове репрограмування — це короткочасна, транзійтна експресія факторів Яманаки (або їхніх аналогів), достатня для часткового скидання вікових епігенетичних змін, але не для повної втрати клітинної ідентичності.

Ключові принципи:

1. Короткочасність. Фактори Яманаки включаються на короткий період (зазвичай 1-4 дні), після чого їхня експресія припиняється.
2. Оборотність. Клітина «запам'ятовує» свою ідентичність і повертається до неї після припинення експресії факторів.
3. Омолодження. Під час короткого періоду репрограмування відбувається скидання вікових епігенетичних міток, що відновлює молодий профіль експресії генів.
4. Безпека. Оскільки клітина не досягає точки неповернення (повної плюрипотентності), ризик тератом і пухлин значно знижується.

Цитата з наукової літератури: «У ході часткового репрограмування клітини, які репресували свою соматичну ідентичність, повертаються до свого попереднього соматичного стану. Цьому сприяє той факт, що в міру зниження рівня OSKM знижується і доступність низькоафінних сайтів зв'язування, дозволяючи соматичним транскрипційним факторам повернутися до своїх канонічних мотивів і реактивувати соматичну програму».

15.1.3. Механізми часткового репрограмування

Точні механізми, через які часткове репрограмування омолоджує клітини, активно вивчаються. На сьогодні виділяють кілька ключових процесів:

1. Скидання епігенетичного ландшафту.

Короткочасна експресія факторів Яманаки частково «стирає» вікові епігенетичні мітки: змінюється метилювання ДНК, модифікації гістонів і структура хроматину.

2. Обернення «мезенхімального дрейфу».

Дослідження 2025 року, опубліковане в *Cell*, показало, що старіння та вікові захворювання характеризуються повсюдною активацією мезенхімальних генів («мезенхімальний дрейф»). Часткове репрограмування обертає цей дрейф, відновлюючи молодий транскриптомний профіль.

3. Видалення факторів старіння.

У процесі часткового репрограмування відбувається перерозподіл транскрипційних факторів (наприклад, AP-1), які накопичуються при старінні та сприяють хронічному запаленню.

4. Активація аутофагії.

Репрограмування активує аутофагію, яка видаляє пошкоджені органели та білки.

5. Відновлення мітохондріальної функції.

Часткове репрограмування покращує біогенез мітохондрій та їхню функцію, знижуючи окислювальний стрес.

15.2. Результати досліджень на тваринах

За останні роки накопичено вражаючу кількість даних, що демонструють ефективність часткового репрограмування на тваринних моделях.

15.2.1. Омолодження тканин і органів

Серцево-судинна система.

Дослідження показали, що часткове репрограмування покращує функцію серця та судин, знижує фіброз і сприяє регенерації після пошкоджень.

Мозок і нервова система.

- Когнітивні функції. Циклічна (переривчаста) експресія факторів Яманаки в нейронах кори головного мозку старих мишей покращила когнітивні функції та пам'ять.

- Нейрогенез. Відновлюється утворення нових нейронів у гіпокампі, знижується нейрозапалення.

Печінка.

- Регенерація. Часткове репрограмування відновлює регенеративний потенціал старіючої печінки.

- Стійкість до пошкоджень. Репрограмування підвищує стійкість печінки до токсичних пошкоджень (наприклад, алкогольної інтоксикації).

М'язи.

Відновлюється регенеративний потенціал м'язів, покращується загоєння після травм, знижується фіброз.

Шкіра.

Покращується загоєння ран, відновлюється структура та функція шкіри.

Нирки.

Дослідження на моделях нирок показують, що часткове репрограмування можливе, але потребує делікатного балансу через ризик онкогенної трансформації.

15.2.2. Збільшення тривалості життя

- Прогероїдні моделі. Часткове репрограмування продовжує життя мишей з прискореним старінням (прогерія).

- Миші дикого типу. У деяких дослідженнях показано збільшення тривалості життя та здорового життя (healthspan) у нормально старіючих мишей.

Ключова ідея: Часткове репрограмування відновлює функцію багатьох тканин і продовжує життя у тварин, але потребує суворого контролю часу та дози.

15.3. Хімічне репрограмування

Окрім генетичної доставки факторів Яманаки, активно розвивається хімічне репрограмування — використання малих молекул для імітації ефектів факторів Яманаки.

15.3.1. Переваги хімічного репрограмування

1. Без генетичної модифікації. Хімічні сполуки не змінюють геном, що знижує ризик мутацій і раку.
2. Кращий контроль. Малі молекули мають більш передбачувану фармакокінетику, їхнє дозування та тривалість впливу легше контролювати.
3. Менша імуногенність. Хімічні сполуки не викликають імунної відповіді, на відміну від вірусних векторів.

15.3.2. Приклади хімічних підходів

Сім сполук для хімічного репрограмування.

Був ідентифікований коктейль із семи малих молекул (VPA, CHIR99021, RepSox, транілципромін, форсколін, TTNPB та DZNep), який здатний репрограмувати клітини без використання OSKM.

Механізми дії:

- Інгібітори HDAC (VPA). Змінюють структуру хроматину, роблячи його більш доступним.
- Інгібітори GSK3 β (CHIR99021). Активують Wnt-сигналінг.
- Інгібітори TGF- β (RepSox). Сприяють переходу від мезенхімального до епітеліального стану.
- Інгібітори гістон-метилтрансфераз (DZNep). Змінюють метилювання гістонів.

Сучасний стан:

Дослідження 2025 року показали, що хімічне репрограмування покращує клітинні ознаки старіння та продовжує життя у тварин. Однак ефективність хімічного репрограмування поки нижча, ніж генетичного, і потребує подальшої оптимізації.

15.4. Основні гравці та інвестиції

В область епігенетичного репрограмування вкладені мільярди доларів. Найбільші гравці:

Компанія Інвестори Фокус Статус

Altos Labs Джефф Безос (~\$3 млрд) Фундаментальні дослідження, множинні тканини Доклінічні дослідження

NewLimit Брайан Армстронг (Coinbase) Печінка, Т-клітини, ендотелій Клінічні випробування плануються на 2027 рік

Turn Biotechnologies — Шкіра, м'язи Доклінічні дослідження

Shift Bioscience — Клітинні моделі старіння Дослідження

Retro Biosciences Сем Альтман (\$180 млн) Множинні тканини Доклінічні дослідження

Life Biosciences — Множинні тканини Доклінічні дослідження

Ключові цифри:

- З 2020 року в стартапи з репрограмування та суміжні області вкладено більше \$12,5 млрд.
- NewLimit залучив \$435 млн у серії C при оцінці \$3,1 млрд.
- Altos Labs розпочав з бюджету близько \$3 млрд.

Ключова ідея: Епігенетичне репрограмування — одна з найбільш фінансованих областей у біотехнологіях, що відображає величезні очікування та потенціал.

15.5. Ризики та обмеження

Незважаючи на вражаючі результати на тваринах, шлях до клінічного застосування у людини пов'язаний із серйозними ризиками та викликами.

15.5.1. Безпека та токсичність

1. Окислювальний стрес та пошкодження печінки.

Дослідження 2026 року на мишах показало, що тривала системна індукція OSKM викликає швидку загибель тварин через гостре пошкодження печінки.

Механізм: Активація OSKM у гепатоцитах викликає:

- Підвищене утворення активних форм кисню (АФК).
- Окислювальний стрес та активацію NRF2-шляху.
- Пошкодження ДНК та апоптоз гепатоцитів.
- Гостру печінкову недостатність.

Цікаве спостереження: Самиці мишей виявилися більш стійкими до токсичності OSKM, що пов'язано з більш високою базальною експресією антиоксидантних генів і меншим накопиченням АФК у гепатоцитах.

Рішення: Використання циклічної індукції (2 дні включення, 5 днів виключення) значно знижує токсичність, зберігаючи омолоджувальний ефект.

2. Онкогенний ризик.

Навіть часткове репрограмування може активувати онкогени та сприяти розвитку раку. Особливо ризикований с-Мус, який є класичним онкогеном. Тому багато протоколів використовують OSK (без с-Мус) для зниження ризику.

3. Втрата тканинної специфічності.

Неконтрольоване репрограмування може призвести до втрати спеціалізації клітин і порушення функції тканин.

4. Імунна відповідь.

Вірусні вектори (AAV, лентивіруси), що використовуються для доставки факторів, можуть викликати імунну відповідь і запалення.

15.5.2. Доставка

Проблема: Як доставити фактори репрограмування в потрібні тканини та клітини?

Існуючі підходи:

- AAV-вектори. Ефективні, але можуть викликати імунну відповідь і вбудовуватися в геном.
- Лентивіруси. Вбудовуються в геном, ризик мутацій.
- LNP-mRNA (ліпідні наночастинки з мРНК). Найбільш перспективний і безпечний підхід. LNP природним чином накопичуються в печінці, що робить їх ідеальними для лікування захворювань печінки.
- Синтетичні модифіковані мРНК. Забезпечують тимчасову експресію, знижуючи ризик довгострокових побічних ефектів.

Нові розробки: NewLimit розробляє LNP для доставки в Т-клітини та ендотелій нирок.

15.5.3. Контроль часу та дози

«Золота середина» дуже вузька: надто коротка або слабка експресія — ефекту немає, надто довга або сильна — токсичність і рак.

Стратегії контролю:

- Циклічна індукція. 1-4 дні включення, потім перерва.

- Тканеспецифічні промотори. Включення факторів тільки в потрібних тканинах.
- Тимчасові системи (tet-on). Включення та виключення за допомогою тетрацикліну.

15.5.4. Регуляторні бар'єри

FDA та інші регулятори ставляться до репрограмування як до генної терапії. Клінічні випробування потребують:

- Доказів безпеки та ефективності на тваринах.
- Чіткого механізму дії.
- Моніторингу довгострокових побічних ефектів.
- Стандартизації виробництва.

Це робить шлях до схвалення довгим і дорогим.

15.6. Клінічні перспективи

Незважаючи на ризики, перші клінічні випробування вже плануються або почалися.

15.6.1. Найближчі роки (2025–2030)

1. Перші клінічні випробування.

- NewLimit планує розпочати випробування в 2027 році. Перша мішень — лікування алкогольної хвороби печінки та метаболічних порушень. Випробування плануються в Австралії.
- Turn Biotechnologies планує випробування для шкіри та м'язів.
- Altos Labs планує випробування при вікових захворюваннях.

2. Локальні застосування.

Найбільш імовірні перші успіхи при локальному застосуванні:

- Шкіра. Лікування хронічних ран, вікових змін шкіри.
- Очі. Дегенерація сітківки.
- Суглоби. Остеоартрит.
- Печінка. Алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки.

15.6.2. Середньострокова перспектива (2030–2040)

- Комбіновані підходи. Репрограмування + сенеолітики + NAD⁺-попередники.
- Більш безпечні методи доставки. Нові покоління LNP та тканеспецифічних векторів.
- Хімічне репрограмування. Перші клінічні випробування.

15.6.3. Довгострокова перспектива (2040+)

- Системне омолодження. Можливість впливати на кілька тканин одночасно.
- Персоналізовані протоколи. Адаптація репрограмування під індивідуальні особливості.

15.7. Практичне значення: що можна зробити сьогодні

Хоча часткове репрограмування поки недоступне, є стратегії, які можуть підтримати епігенетичне здоров'я та підготувати організм до майбутніх терапій.

15.7.1. Підтримка епігенетичного здоров'я

1. NAD⁺-попередники.

NAD⁺ необхідний для роботи сиртуїнів (SIRT1, SIRT6), які беруть участь у репарації ДНК та регуляції метаболізму. Підтримка рівня NAD⁺ може допомогти зберегти епігенетичну стабільність.

2. Інтервальне голодування та калорійна рестрикція.

Голодування активує аутофагію і може мати епігенетичні ефекти, подібні до репрограмування (але, звичайно, набагато слабші).

3. Фізична активність.

Фізична активність викликає епігенетичні зміни в м'язах та інших тканинах, покращуючи метаболізм і знижуючи запалення.

4. Достатній сон.

Сон необхідний для правильної епігенетичної регуляції та очищення клітин від пошкоджених компонентів.

5. Управління стресом.

Хронічний стрес прискорює епігенетичне старіння через кортизол і запалення.

6. Правильне харчування.

- Поліфеноли. Ресвератрол, EGCG (із зеленого чаю), куркумін можуть модулювати епігенетичний апарат.

- Фолат і В12. Необхідні для підтримання правильного метилювання ДНК.

15.7.2. Що поки не працює

1. Самостійне застосування «факторів Яманаки».

Це неможливо. Фактори Яманаки — це білки, які не можуть бути прийняті у вигляді таблеток або добавок.

2. «Епігенетичні» добавки без доказів.

Багато добавок рекламуються як «змінюючі епігенетику», але не мають клінічних доказів.

3. Ігнорування основ.

Без правильного харчування, фізичної активності, сну та управління стресом жодні «високі технології» не дадуть ефекту.

Ключова ідея: Епігенетичне репрограмування — це майбутнє, але воно поки недоступне. Сьогодні ми можемо підтримувати епігенетичне здоров'я через спосіб життя та харчування.

Підсумок глави

1. Епігенетичне репрограмування — це підхід, заснований на короточасній експресії факторів Яманаки (OSKM), який дозволяє частково «скинути» вікові епігенетичні зміни, не стираючи клітинну ідентичність.
2. Повне репрограмування (iPSC) «обнуляє» епігенетичний вік, але стирає клітинну ідентичність і несе високий ризик тератом. Воно непридатне для омолодження *in vivo*.
3. Часткове репрограмування — короточасна, транзійтна експресія факторів, достатня для часткового скидання вікових міток, але не для втрати ідентичності. Це основний підхід для омолодження.
4. Ключові механізми: скидання епігенетичного ландшафту, обернення «мезенхімального дрейфу», активація аутофагії, відновлення мітохондріальної функції.
5. Результати на тваринах: покращення функції мозку, печінки, м'язів, серця, шкіри; продовження життя (особливо на прогероїдних моделях).
6. Хімічне репрограмування — використання малих молекул для імітації ефектів факторів Яманаки, що може бути більш безпечним і контрольованим.
7. Крупні гравці: Altos Labs (Безос, \$3 млрд), NewLimit (Армстронг, \$3,1 млрд), Retro Biosciences (Альтман, \$180 млн), Turn Biotechnologies.
8. Ризики та обмеження: окислювальний стрес і токсичність (особливо печінки), онкогенний ризик, проблеми доставки, контроль часу та дози, регуляторні бар'єри.
9. Клінічні перспективи: перші випробування розпочнуться в 2027 році (NewLimit, печінка). Найбільш імовірні ранні успіхи при локальних застосуваннях (шкіра, очі, суглоби, печінка).
10. Практичні стратегії сьогодні: підтримка NAD⁺, інтервальне голодування, фізична активність, сон, управління стресом, правильне харчування. «Епігенетичні» добавки без доказів не працюють.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Епігенетичне репрограмування Зміна епігенетичного ландшафту клітини для відновлення молодого профілю експресії генів.

Фактори Яманаки (OSKM) Чотири транскрипційні фактори (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc), здатні репрограмувати клітини в плюрипотентний стан.

Повне репрограмування Індукція iPSC, яка «обнуляє» епігенетичний вік і стирає клітинну ідентичність.

Часткове репрограмування Короткочасна експресія факторів Яманаки для часткового скидання вікових міток без втрати ідентичності.

Мезенхімальний дрейф Повсюдна активація мезенхімальних генів при старінні та вікових захворюваннях.

Хімічне репрограмування Використання малих молекул для імітації ефектів факторів Яманаки.

Циклічна індукція Переривчаста експресія факторів (наприклад, 2 дні включення, 5 днів виключення) для зниження токсичності.

LNP-mRNA Ліпідні наночастинки для доставки мРНК; перспективний і безпечний метод доставки факторів репрограмування.

Піонерні транскрипційні фактори Фактори, здатні зв'язуватися з компактным хроматином і відкривати його для інших факторів.

Глава 16. Стовбурові клітини, екзосоми та паракринна терапія

Тканини дорослої людини постійно оновлюються. За це оновлення відповідають стовбурові та прогеніторні клітини. З віком їхня кількість та активність знижуються, а навколишнє їх середовище (ніша) стає дедалі менш підтримуючою. У результаті регенерація сповільнюється, пошкодження накопичуються, а функції органів падають. Саме тому ідея «підсадити» нові стовбурові клітини або змусити старі працювати краще виглядає однією з найпривабливіших у галузі омолодження.

Однак, як це часто буває в біології, реальність виявилася складнішою, ніж передбачалося спочатку. Трансплантація цілих стовбурових клітин пов'язана з низкою проблем: імунна відповідь, ризик пухлиноутворення, складність стандартизації та висока вартість. В останні роки увага дослідників змістилася з самих клітин на те, що вони виділяють — екзосоми та інші позаклітинні везикули, які переносять білки, ліпіди, мікроРНК та інші сигнальні молекули.

У цій главі ми детально розглянемо, як змінюються стовбурові клітини з віком, які підходи до клітинної терапії існують сьогодні, що таке екзосоми і як вони працюють, що показують дослідження на тваринах і людях, а також які виклики стоять на шляху до широкого клінічного застосування.

16.1. Що таке стовбурові клітини і як вони змінюються з віком

Стовбурові клітини — це клітини, здатні до самооновлення (ділитися, створюючи копії самих себе) та диференціювання (перетворюватися на спеціалізовані клітини тканин). Вони забезпечують оновлення та регенерацію тканин протягом усього життя.

16.1.1. Основні типи стовбурових клітин у тканинах дорослого організму

Тип стовбурових клітин	Місцезнаходження	Функція	Особливості
Гемопоетичні (HSC)	Кістковий мозок	Виробництво всіх клітин крові	Найбільш вивчений тип; використовуються при трансплантації кісткового мозку
Мезенхімальні (MSC)	Кістковий мозок, жирова тканина, пуповий канатик	Диференціювання в кісткову, хрящову, жирову тканини; паракринна регуляція	Низька імуногенність; активно вивчаються для терапії вікових захворювань
Сателітні клітини	Між базальною мембраною та плазмалемою м'язових волокон	Регенерація скелетних м'язів	Знижують активність з віком; сприяють саркопенії
Нейральні (NSC)	Субвентрикулярна зона, гіпокамп	Утворення нових нейронів (нейрогенез)	Нейрогенез різко знижується з віком
Стовбурові клітини шкіри	Базальний шар епідермісу, волосяні фолікули	Оновлення епідермісу, ріст волосся, загоєння ран	Знижують активність з віком; шкіра стає тоншою

16.1.2. Вікові зміни стовбурових клітин

З віком у стовбурових клітинах відбуваються характерні зміни, які в сукупності ведуть до втрати регенеративного потенціалу тканин:

1. Зниження здатності до самооновлення. Стовбурові клітини діляться рідше та гірше підтримують свій пул. Це пов'язано з укороченням теломер, накопиченням пошкоджень ДНК та епігенетичними змінами.
2. Зниження здатності до диференціювання. Стовбурові клітини гірше перетворюються на спеціалізовані клітини. Наприклад, мезенхімальні стовбурові клітини з віком переважно диференціюються в адипоцити (жирові клітини), а не в остеобласти (кісткові клітини), що сприяє остеопорозу.
3. Накопичення мутацій. У стовбурових клітинах накопичуються соматичні мутації, що може вести до клонального гемопоєзу та підвищувати ризик раку крові.
4. Клітинна сенесценція. Стовбурові клітини можуть входити в сенесценцію, виділяючи SASP-фактори, які порушують нішу та викликають сенесценцію сусідніх клітин.
5. Зміна ніші. Мікрооточення стовбурових клітин (ніша) старіє: змінюється склад позаклітинного матриксу, знижується продукція факторів росту, збільшується запалення.

Ключова ідея: Стовбурові клітини старіють як на клітинному, так і на системному рівні. Їхнє виснаження — одна з головних причин втрати регенеративного потенціалу тканин з віком.

16.2. Клітинна терапія: трансплантація стовбурових клітин

Трансплантація стовбурових клітин — один з перших і найбільш вивчених підходів у регенеративній медицині.

16.2.1. Гемопоетичні стовбурові клітини (трансплантація кісткового мозку)

Що це: Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (кісткового мозку, периферичної крові або пуповинної крові) — стандарт лікування низки онкогематологічних захворювань (лейкози, лімфоми, множинна мієлома).

Статус: Це стандартна медична процедура для лікування конкретних хвороб, але не для системного омолодження. Процедура важка, потребує хіміотерапії або опромінення для «очищення» кісткового мозку, і пов'язана з ризиком реакції «трансплантат проти господаря» (РТПГ).

Потенціал для омолодження: Теоретично, заміна старіючої кровотворної системи на молоду могла б омолодити імунну систему. Однак ризики цієї процедури надто високі для застосування у здорових людей.

16.2.2. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК)

Що це: МСК — це стромальні клітини, які можна виділити з різних тканин (кістковий мозок, жирова тканина, пуповий канатик, плацента, амніотична мембрана). Вони мають здатність до самооновлення та диференціювання в клітини кісткової, хрящової та жирової тканин, а також виражені паракринні властивості.

Основні характеристики МСК:

- Низька імуногенність. МСК експресують низькі рівні МНС-I та не експресують МНС-II у нормальних умовах, що робить їх менш схильними до відторгнення.

- Нетуморогенність. На відміну від плюрипотентних стовбурових клітин, МСК не утворюють тератом.

- Паракринна дія. Основний механізм дії МСК — не диференціювання в клітини тканин, а виділення сигнальних молекул (факторів росту, цитокінів, позаклітинних везикул), які модулюють запалення, стимулюють ангіогенез і підтримують ендogenous стовбурові клітини.

Результати досліджень на тваринах:

- Системне введення МСК або їхніх екзосом збільшувало медіанну та максимальну тривалість життя у мишей дикого типу та мишей з прогерією.

- Ефект спостерігався незалежно від джерела МСК (кістковий мозок, жирова тканина, амніотичні мембрани), хоча були невеликі відмінності в ефективності.

- Важливо, що ефект був досягнутий навіть при початку лікування в пізньому віці.

Результати досліджень на людях:

- МСК з кісткового мозку донорів середнього віку (38–58 років) не показали значних відмінностей у «клітинній придатності» порівняно з МСК від дуже молодих донорів (діти до 6 років), за винятком трохи нижчої швидкості поділу у старих донорів.

- Трансплантація МСК від літніх донорів (>60 років) демонструвала кардіопротекторні ефекти на моделі інфаркту міокарда у щурів.

- Клінічні випробування МСК проводяться при багатьох вікових захворюваннях: передчасній недостатності яєчників, хворобі Альцгеймера, атеросклерозі, остеопорозі, остеоартриті.

Важливі обмеження:

- Залежність від віку донора у мишей. На відміну від людини, у мишей вік донора критично впливає на ефективність МСК. МСК від старих мишей не давали значущого ефекту.

- Гетерогенність. МСК являють собою гетерогенну популяцію клітин з різним регенеративним потенціалом.

- Проблеми стандартизації. Великомасштабне виробництво та стандартизація МСК для клінічного застосування залишаються складним завданням.

Ключова ідея: МСК мають значний потенціал для омолодження, але їхня дія заснована в основному на паракринних ефектах, а не на диференціюванні. Це відкриває шлях до використання не самих клітин, а їхнього секретому — особливо екзосом.

16.2.3. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC)

Що це: iPSC — це клітини, отримані з соматичних клітин шляхом репрограмування за допомогою факторів Яманаки (OSKM). Вони мають здатність диференціюватися в будь-які типи клітин організму.

Статус: iPSC використовуються в основному в дослідженнях і перших клінічних спробах лікування хвороб очей, Паркінсона та серцевої недостатності. Для системного омолодження підхід поки не застосовується через високий ризик тератом і складність завдання заміни множини типів клітин.

Екзосоми iPSC: Як і інші клітини, iPSC виділяють екзосоми, які несуть регуляторні молекули і можуть мати омолоджувальну дію без ризику тератом. Наприклад, екзосоми iPSC знижують рівень вік-асоційованої β -галактозидази та матриксної металопротеїнази 1/3 у фібробластах шкіри, стимулюють проліферацію та міграцію фібробластів, а також відновлюють експресію колагену I типу. На моделі реперфузійного інфаркту міокарда у мишей екзосоми iPSC призводили до більш повного відновлення функції лівого шлуночка, ніж трансплантація самих iPSC, і без утворення тератом.

16.2.4. Muse-клітини

Що це: Muse-клітини (Multilineage-differentiating Stress-Enduring cells) — це особлива субпопуляція МСК, яка має унікальні властивості, включаючи здатність диференціюватися в клітини всіх трьох зародкових листків і низьку імуногенність. Вони розглядаються як потенційно більш ефективний інструмент для продовження здорового життя.

16.3. Екзосоми та позаклітинні везикули: нова парадигма

В останні роки увага дослідників змістилася з самих стовбурових клітин на те, що вони виділяють. Екзосоми — це маленькі мембранні пухирці (30–150 нм), які переносять білки, ліпіди, мікроРНК, мРНК та інші молекули між клітинами. Вони беруть участь у міжклітинній комунікації та є ключовим компонентом паракринної дії стовбурових клітин.

16.3.1. Що таке екзосоми і як вони працюють

Екзосоми утворюються шляхом ендоцитозу, злиття мультивезикулярних тілець з плазматичною мембраною та екзоцитозу. Вони містять:

- Білки. Тетраспаніни (CD9, CD63, CD81), білки теплового шоку, компоненти сигнальних шляхів.
- Нуклеїнові кислоти. мРНК, мікроРНК (miRNA), довгі некодуючі РНК. Більше 70% мікроРНК, рясно представлених в екзосомах ембріональних стовбурових клітин, націлені на гени, асоційовані з довголіттям.
- Ліпіди. Фосфоліпіди, холестерол, цераміди.
- Метаболіти. NAD⁺ та інші сигнальні молекули.

Механізм дії екзосом:

1. Зв'язування з клітиною-мішенню. Екзосоми зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин-мішеней.
2. Передача сигналу. Зв'язування екзосом з рецепторами може запускати внутрішньоклітинні сигнальні каскади.

3. Внутрішньоклітинна доставка. Екзосомы можуть зливатися з мембраною клітини-мішені та вивільняти свій вміст у цитоплазму, де білки та РНК можуть мати регуляторну дію на клітину-реципієнта.

Ключова перевага екзосом перед клітинною терапією:

- Без ризику тератом і пухлиноутворення. Екзосомы не містять ДНК і не можуть проліферувати.
- Низька імуногенність. Екзосомы менш схильні викликати імунну відповідь, ніж цілі клітини.
- Можливість стандартизації. Екзосомы можна стандартизувати за складом і дозуванням.
- Зберігання та логістика. Екзосомы можна зберігати та використовувати «з полиці», на відміну від живих клітин.

16.3.2. Омолоджувальний потенціал екзосом

Екзосомы МСК:

Згідно з даними огляду 2025 року, застосування екзосом навіть більш ефективно, ніж трансплантація самих МСК. Екзосомы МСК:

- Знижують маркери старіння. У фібробластах шкіри, оброблених екзосомами МСК, знижується експресія β -галактозидази (маркер сенесценції) та матричної металопротеїнази 1/3 (руйнує колаген), стимулюється проліферація, міграція та відновлення експресії колагену I типу.
- Покращують функцію органів. У дослідженнях на старих мишах екзосомы МСК або плазми крові знижували епігенетичний вік, запобігали старечій немочі та покращували здоров'я.
- Відновлюють омичні профілі. Омичні профілі (транскриптомні, метаболомні, протеомні) різних органів старих тварин після обробки екзосомами ставали подібними до профілів молодих тварин.

Екзосомы проти фотостаріння шкіри:

Дослідження 2025 року показало, що екзосомы з мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини людини (hADSC-Exos) ефективно захищають шкіру від ультрафіолетового старіння.

Механізм дії:

1. УФ-В опромінення пошкоджує мітохондріальну ДНК (мтДНК), викликаючи окислювальний стрес і старіння клітин.
2. hADSC-Exos активують шлях PINK1/Parkin, який запускає мітофагію — селективне видалення пошкоджених мітохондрій.
3. У результаті знижується рівень активних форм кисню (АФК) і делецій мтДНК, що запобігає фотостарінню.

Клінічні перспективи: На 2025 рік проводяться клінічні випробування екзосом МСК для омолодження шкіри (NCT05813379) та лікування нейродегенеративних захворювань.

16.4. Екзосоми та старіння: від драйверів до терапії

Важливо розуміти, що екзосоми можуть не тільки омолоджувати, але й прискорювати старіння. Дослідження 2024 року, опубліковане в *Nature Aging*, показало, що старіючі макрофаги кісткового мозку виділяють екзосоми, які поширюють сенесценцію по всьому організму.

Механізм:

1. У старіючому кістковому мозку макрофаги накопичуються і набувають сенесцентного фенотипу.
2. Ці сенесцентні макрофаги виділяють екзосоми, що містять мікроРНК, які пригнічують PPAR α — ключовий регулятор метаболізму та запалення.
3. Екзосоми від старих макрофагів переносять сенесценцію на інші органи (печінка, м'язи, мозок, жирова тканина), викликаючи системне старіння та вікові дисфункції.

Терапевтичний висновок: Видалення сенесцентних клітин з кісткового мозку за допомогою сенеолітиків (дазатиніб+кверцетин) запобігало поширенню сенесценції та вікових дисфункцій у молодих мишей. Більше того, лікування фенофібратом (агоністом PPAR α) відновлювало гомеостаз тканин у старих мишей, а аналіз даних 7 986 учасників показав, що прийом фенофібрата асоційований зі зниженням ризику вікових хронічних захворювань і більшою очікуваною тривалістю життя.

Ключова ідея: Екзосоми — це двосторонній інструмент. Молоді екзосоми омолоджують, а старі екзосоми прискорюють старіння. Розуміння цього механізму відкриває нові терапевтичні можливості: як видалення патогенних екзосом, так і введення терапевтичних.

16.5. Порівняння підходів: клітини vs. екзосоми vs. фактори росту

Підхід Механізм Переваги Недоліки Статус

Трансплантація МСК Паракринний, диференціювання Низька імуногенність, мультипотентність Гетерогенність, складність стандартизації, ризик емболізації, залежність від донора у мишей Клінічні випробування при ряді захворювань

Екзосоми МСК Перенесення сигнальних молекул (miRNA, білки, ліпіди) Без ризику тератом, низька імуногенність, стандартизовані Складність виробництва та стандартизації, короткий період напівжиття Доклініка та ранні клінічні випробування

Фактори росту Стимуляція проліферації та виживання клітин Відносно проста доставка Побічні ефекти, короткочасність ефекту Застосовуються при деяких станах (загоєння ран, неврологія)

16.6. Основні виклики на шляху до клінічного застосування

Незважаючи на багатообіцяючі результати, клінічне застосування стовбурових клітин та екзосом стикається з серйозними викликами:

1. Стандартизація. Склад і біологічна активність екзосом сильно залежать від джерела клітин, умов культивування та методів виділення. Розробка стандартів якості — одне з головних завдань.
2. Масштабування виробництва. Отримання достатньої кількості клінічного матеріалу — складне та дороге завдання.
3. Доставка. Екзосоми швидко руйнуються в природному середовищі і повинні ефективно доставлятися до цільових органів. Розробляються способи модифікації екзосом для спрямованої доставки.
4. Доказ ефективності у людини. Більшість переконливих даних отримано на тваринах. Клінічні випробування на людях перебувають на ранніх стадіях.
5. Регуляторні вимоги. Клітинні та екзосомні продукти регулюються як біологічні препарати, що потребує довгих і дорогих клінічних випробувань.
6. Безпека. Хоча екзосоми вважаються безпечнішими за клітини, потенційні ризики, включаючи можливість стимуляції злоякісного переродження або імунних реакцій, потребують ретельної оцінки.

16.7. Практичне значення: що можна зробити сьогодні

Хоча клітинна терапія та екзосоми поки залишаються в основному експериментальними підходами, існують стратегії, які допомагають підтримувати власну регенеративну систему — стовбурові клітини.

16.7.1. Фізична активність

Фізична активність — один з найпотужніших стимуляторів ендогенних стовбурових клітин:

- Стимулює проліферацію сателітних клітин (м'язові стовбурові клітини).
- Покращує нішу стовбурових клітин (зменшує запалення, покращує кровопостачання).
- Стимулює нейрогенез у гіпокампі.
- Активує PGC-1 α , AMPK та інші сигнальні шляхи, що стимулюють мітохондріальний біогенез та клітинне очищення.

Рекомендації: Аеробні навантаження (150–300 хвилин на тиждень) + силові тренування (2–3 рази на тиждень).

16.7.2. Інтервальне голодування та калорійна рестрикція

Голодування стимулює аутофагію, яка видаляє пошкоджені клітини та органели, звільняючи ніші для стовбурових клітин. Голодування також активує AMPK і знижує запалення, що покращує нішу стовбурових клітин.

Рекомендації: Інтервальне голодування (16/8 або 5:2) або помірна калорійна рестрикція.

16.7.3. Достатній сон

Сон критичний для підтримання стовбурових клітин та їхньої ніші. Під час сну:

- Відбувається очищення мозку (глімфатична система), що підтримує нейральні стовбурові клітини.
- Регулюються циркадні ритми, що впливають на поділ і диференціювання стовбурових клітин.

Рекомендації: 7–9 годин якісного сну.

16.7.4. Харчування

- Достатня кількість білка. 1,2–1,6 г на кг маси тіла для підтримки м'язових стовбурових клітин.
- Поліфеноли. Можуть підтримувати стовбурові клітини (EGCG із зеленого чаю, куркумін, ресвератрол).
- Омега-3 жирні кислоти. Підтримують нішу та зменшують запалення.
- Вітамін D. Критичний для стовбурових клітин кісткового мозку та кісткового здоров'я.

16.7.5. Управління стресом

Хронічний стрес (кортизол) прискорює виснаження стовбурових клітин. Практики управління стресом (медитація, соціальні зв'язки) допомагають підтримувати регенеративний потенціал.

16.8. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

1. Стандартизовані екзосомні препарати.

Розробка промислових процесів отримання стандартизованих екзосом з різних джерел (МСК, iPSC, плазма крові) для конкретних показань.

2. Інженерні екзосоми.

Модифікація екзосом для спрямованої доставки в потрібні органи (наприклад, через мозок для лікування нейродегенеративних захворювань). Завантаження екзосом терапевтичними молекулами (мікроРНК, ліками) для посилення ефекту.

3. Комбіновані підходи.

Поєднання екзосом з іншими anti-age-інтервенціями: сенеолітиками, NAD⁺-попередниками, епігенетичним репрограмуванням, гормональною терапією.

4. Персоналізація.

Розробка персоналізованих екзосомних продуктів на основі індивідуальних потреб пацієнта (вік, генетика, спосіб життя).

5. Клінічні випробування.

У найближчі роки ми побачимо результати багатьох клінічних випробувань екзосом при вікових захворюваннях: нейродегенеративні (хвороба Альцгеймера, Паркінсона), серцево-судинні, остеопорит, остеопороз.

Підсумок глави

1. Стовбурові клітини забезпечують оновлення та регенерацію тканин. З віком їхня кількість та активність знижуються через накопичення пошкоджень, зміну ніші та хронічне запалення.
2. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) — найбільш вивчений тип для терапії. Вони мають низьку імуногенність, нетуморогенні і діють в основному паракринно. Системне введення МСК збільшує тривалість життя у тварин.
3. Екзосоми — це маленькі мембранні пухирці (30–150 нм), які переносять білки, РНК та інші сигнальні молекули. Вони є ключовим компонентом паракринної дії стовбурових клітин.
4. Екзосоми МСК демонструють омолоджувальний ефект у доклінічних моделях: знижують маркери старіння, покращують функцію органів, відновлюють омічні профілі. Застосування екзосом може бути більш ефективним, ніж трансплантація самих МСК.
5. Екзосоми можуть як омолоджувати, так і прискорювати старіння. Старі макрофаги кісткового мозку виділяють екзосоми, які поширюють сенесценцію по організму через пригнічення PPAR α .
6. Клінічні випробування екзосом МСК проводяться при омолодженні шкіри (NCT05813379) та нейродегенеративних захворюваннях.
7. Основні виклики: стандартизація, масштабування виробництва, доставка до цільових органів, доказ ефективності у людини, регуляторні вимоги, довгострокова безпека.
8. Практичні стратегії підтримки ендогенних стовбурових клітин: фізична активність, інтервальне голодування, достатній сон, адекватне харчування (білок, поліфеноли, омега-3, вітамін D), управління стресом.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Стовбурові клітини Клітини, здатні до самооновлення та диференціювання в спеціалізовані клітини тканин.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) Стовбурові клітини, здатні диференціюватися в кісткову, хрящову та жирову тканини; діють переважно паракринно.

Самооновлення Здатність стовбурових клітин ділитися, створюючи ідентичні копії самих себе.

Паракринна дія Виділення сигнальних молекул, що діють на сусідні клітини.

Екзосоми Позаклітинні везикули діаметром 30–150 нм, що переносять білки, РНК та інші сигнальні молекули між клітинами.

Позаклітинні везикули Загальний термін для всіх типів мембранних пухирців, що виділяються клітинами (екзосоми, мікровезикули, апоптотичні тільця).

Мітофагія Спеціалізована форма аутофагії для видалення пошкоджених мітохондрій.

iPSC (індуковані плюрипотентні стовбурові клітини) Клітини, репрограмовані в плюрипотентний стан за допомогою факторів Яманаки.

Muse-клітини Субпопуляція МСК з високою диференціювальною здатністю.

PPAR α Рецептор, активований проліфератором пероксисом α ; ключовий регулятор метаболізму та запалення.

Глава 17. Метаболічна модуляція: mTOR, AMPK, NAD⁺

Клітина — це не тільки генетична програма та епігенетичні мітки. Це ще й складна енергетична машина. З віком ця машина починає працювати дедалі менш ефективно: знижується виробництво енергії, зростає кількість пошкоджуючих побічних продуктів, порушуються системи очищення. Метаболічні зміни пронизують майже всі інші ознаки старіння і значною мірою визначають, наскільки швидко організм втрачає стійкість.

Ключ до розуміння метаболічного старіння лежить у трьох взаємопов'язаних системах, які контролюють енергетичний метаболізм клітини: mTOR (реагує на наявність поживних речовин), AMPK (реагує на нестачу енергії) та NAD⁺ (ключовий кофермент, що регулює сотні реакцій). Ці системи утворюють складну мережу, яка визначає, чи буде клітина рости і розмножуватися (режим «достатку») чи переключиться на режим очищення, репарації та виживання (режим «голоду»). З віком цей баланс порушується, і клітина все частіше опиняється в режимі «достатку», що прискорює старіння.

У цій главі ми детально розглянемо, як працюють ці три ключові системи, як вони взаємодіють одна з одною, які втручання (спосіб життя та фармакологічні) можуть модулювати їхню активність, і що показують клінічні дослідження.

17.1. Метаболічні шляхи старіння: загальний огляд

В основі метаболічного старіння лежить порушення роботи кількох ключових сигнальних шляхів, які регулюють енергетичний метаболізм, ріст клітин і відповідь на стрес. Ці шляхи еволюційно консервативні і працюють у всіх еукаріот — від дріжджів до людини.

Ключові метаболічні шляхи старіння:

Шлях	Функція	Активність при старінні	Ефект при модуляції
mTOR	Реагує на поживні речовини; стимулює ріст і синтез білка; пригнічує аутофагію	Гіперактивованій	Інгібування (рапаміцин) → збільшення тривалості життя
AMPK	Реагує на нестачу енергії (AMP/АТР); стимулює катаболізм і аутофагію	Знижена	Активізація (метформін) → уповільнення старіння
NAD ⁺	Кофермент для сиртуїнів, PARP, дихального ланцюга	Знижений	Підвищення (NR, NMN) → покращення метаболізму
Інсулін/IGF-1	Регулює метаболізм, ріст, розмноження	Порушена	Зниження → збільшення тривалості життя
Сиртуїни	Деацетилази, що регулюють метаболізм, репарацію ДНК, запалення	Знижена (через зниження NAD ⁺)	Активізація → покращення метаболізму

Ці шляхи тісно взаємодіють один з одним, утворюючи складну мережу. Наприклад, mTOR і AMPK є антагоністами: коли один активний, інший пригнічений. NAD⁺ необхідний для роботи сиртуїнів, які, своєю чергою, регулюють активність mTOR і AMPK.

Ключова ідея: Метаболічні шляхи старіння — це не ізольовані механізми, а єдина мережа, яка визначає, як клітина реагує на доступність поживних речовин і енергії. Модуляція цієї мережі через спосіб життя або фармакологію може уповільнити старіння.

17.2. mTOR: головний регулятор росту та старіння

mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) — це кіназа, яка реагує на наявність поживних речовин (особливо амінокислот) і ростових факторів. Її помірне пригнічення сповільнює старіння в усіх досліджених модельних тварин. Це один з найбільш відтворюваних результатів у геронтології.

17.2.1. Як працює mTOR

mTOR існує в двох комплексах: mTORC1 та mTORC2. Для старіння найбільш важливий mTORC1.

Активація mTORC1 відбувається при:

- Достатку амінокислот (через чутливий до амінокислот комплекс GATOR).
- Високому рівні інсуліну та IGF-1.
- Достатку енергії (високий ATP/AMP).

Ефекти активації mTORC1:

- Стимуляція синтезу білка (через S6K1 та 4E-BP1).
- Стимуляція росту та проліферації клітин.
- Пригнічення аутофагії — ключового механізму очищення клітини.

Інгібування mTORC1 відбувається при:

- Нестачі амінокислот.
- Низькому рівні інсуліну.
- Нестачі енергії (активація AMPK).

Ефекти інгібування mTORC1:

- Зниження синтезу білка.
- Активація аутофагії — очищення пошкоджених білків та органел.
- Переключення метаболізму в режим економії та виживання.

17.2.2. Чому mTOR пов'язаний зі старінням

З віком активність mTORC1 підвищується, що веде до:

- Зниження аутофагії — накопичення пошкоджених білків та органел.
- Підвищення синтезу білка — збільшення навантаження на системи протеостазу.
- Стимуляції росту — що може сприяти розвитку раку.
- Запалення (через активацію NF-κB).

Ключова ідея: mTOR — це «перемикач» між режимом росту (коли їжі багато) та режимом очищення і репарації (коли їжі мало). З віком цей перемикач все частіше застрягає в положенні «ріст», що прискорює старіння.

17.2.3. Рапаміцин — інгібітор mTOR

Рапаміцин (сиролімус) — це природна сполука, виділена з бактерій *Streptomyces hygroscopicus*. Його відкриття на острові Пасхи (Рапа-Нуї) дало йому назву. Рапаміцин є потужним інгібітором mTORC1.

Результати досліджень на тваринах:

- Рапаміцин збільшує тривалість життя у мишей навіть при початку прийому в середньому віці (близько 20 місяців, що еквівалентно ~60 рокам у людини).
- Покращує імунну функцію (підвищує відповідь на вакцинацію).
- Знижує запалення та сповільнює вікову деградацію тканин.

Результати досліджень на людях:

- Рапаміцин та його аналоги (рапалоги) використовуються як імунодепресанти після трансплантації органів.
- У низьких, переривчастих дозах вивчаються для геропротекції. Невеликі дослідження показують покращення деяких функцій імунної системи та зниження запальних маркерів.
- Однак довгострокова безпека такого режиму у здорових людей, ризик інфекцій і вплив на метаболізм (гіперліпідемія) ще недостатньо вивчені.

Практичний висновок: Рапаміцин — одне з найперспективніших, але все ще експериментальних напрямків. Його застосування повинно проводитися тільки в рамках клінічних досліджень під лікарським контролем.

17.3. AMPK: енергетичний сенсор клітини

AMPK (AMP-activated protein kinase) — це фермент, який активується при нестачі енергії в клітині (високий рівень AMP, низький рівень АТР). AMPK перемикає метаболізм з синтезу на катаболізм, стимулює аутофагію та підвищує чутливість до інсуліну.

17.3.1. Як працює AMPK

Активация AMPK відбувається при:

- Нестачі енергії (високий AMP/АТР) — наприклад, при фізичному навантаженні або голодуванні.
- Стресі (окислювальний стрес, гіпоксія).

Ефекти активації AMPK:

- Інгібування mTOR (через TSC2) — активація аутофагії.
- Активация FOXO — посилення стресостійкості.
- Стимуляція мітохондріального біогенезу (через PGC-1 α).
- Покращення чутливості до інсуліну.
- Зниження запалення.

Ключова ідея: AMPK — це «сенсор енергії», який включає захисні та очисні програми, коли клітині не вистачає енергії. Його активация імітує ефекти голодування та фізичного навантаження.

17.3.2. Метформін — активатор AMPK

Метформін — це старий препарат для лікування діабету 2-го типу, який також активує AMPK. Його вивчають як один з найперспективніших геропротекторів.

Механізми дії метформіну:

- Активация AMPK (через інгібування комплексу I дихального ланцюга).
- Зниження рівня глюкози в крові.
- Покращення чутливості до інсуліну.
- Зниження запалення (зменшення IL-6, TNF- α).

- Стимуляція аутофагії.
- Інгібування mTOR.

Результати досліджень:

- Спостережні дослідження показують, що діабетики, які приймають метформін, мають нижчу смертність від усіх причин порівняно з діабетиками, які приймають інші препарати.
- Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав значне зниження рівня ІЛ-6 у групі метформіну (SMD -0,32, 95% CI -0,51 до -0,13, $p = 0,01$).
- Велике дослідження TAME (Targeting Aging with Metformin) мало безпосередньо перевірити, чи уповільнює метформін старіння у людей без діабету. Результати все ще очікуються.

Клінічні випробування метформіну:

- MILES (NCT02432287) — 6 тижнів метформіну у людей ≥ 60 років з переддіабетом. Показано вплив на експресію генів у м'язах і жировій тканині.
- NCT03309007 — 12 тижнів метформіну у дорослих з переддіабетом. Вивчався маркер аутофагії LC3.
- Випробування при хворобі Альцгеймера (NCT01965756, NCT00620191, NCT04098666) — вивчають вплив метформіну на когнітивні функції та біомаркери Альцгеймера.

Практичний висновок: Метформін поки не можна рекомендувати здоровим людям виключно з метою продовження життя — недостатньо даних про співвідношення користі та ризику в цій групі. Однак для людей з переддіабетом, метаболічним синдромом або діабетом 2-го типу метформін є стандартним препаратом з доведеними перевагами.

17.4. NAD⁺ — молекула, якої стає мало

NAD⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид) — це ключовий кофермент, що бере участь у сотнях реакцій. Він необхідний для роботи мітохондрій, ферментів-сиртуїнів, систем репарації ДНК (PARP) та підтримання редокс-балансу.

17.4.1. Як змінюється рівень NAD⁺ з віком

З віком рівень NAD⁺ у більшості тканин знижується на 30–70% (залежно від тканини та віку). Причини комплексні:

- Падає синтез (зниження активності NAMPT, NMNAT).
- Зростає споживання (через хронічну активацію PARP при пошкодженнях ДНК).
- Збільшується деградація (через підвищення активності CD38 при запаленні).

Зниження NAD⁺ б'є одразу по кількох напрямках:

- Погіршується мітохондріальна функція.
- Знижується активність сиртуїнів (SIRT1, SIRT3, SIRT6), які захищають від стресу і допомагають підтримувати епігенетичну стабільність.
- Слабшає репарація ДНК.
- Посилюється запалення.

17.4.2. NAD⁺-попередники

Основні попередники NAD⁺:

Попередник Джерело Ефективність Статус

Нікотинамід рибозид (NR) Синтетичний Підвищує NAD⁺ у крові та деяких тканинах Вивчається в клінічних випробуваннях

Нікотинамід мононуклеотид (NMN) Синтетичний Підвищує NAD⁺ у крові та деяких тканинах Вивчається в клінічних випробуваннях

Ніацин (вітамін B3) Харчові продукти Підвищує NAD⁺, але може викликати припливи Вивчається

Клінічні дослідження NAD⁺-попередників:

- Випробування NR-VET (NCT04691986) — 1000 мг NR на день протягом 3 місяців у здорових літніх людей (65–85 років). Вивчається вплив на функціональну здатність, м'язову силу та якість м'язів.
- Японське дослідження (UMIN000061140) — відкрите дослідження впливу тестового продукту на NAD⁺ крові, стан шкіри та сон у здорових японців (30–55 років).
- Мета-аналіз 5 рандомізованих контрольованих досліджень: NAD⁺-попередники підвищують рівень NAD⁺ у крові на 40–60% і пов'язані з покращенням мітохондріального дихання та зниженням маркерів окислювального стресу. Функціональні показники показали значне покращення швидкості ходьби порівняно з плацебо.
- У дослідженнях на тваринах підвищення NAD⁺ покращує мітохондріальну функцію, фізичну витривалість, чутливість до інсуліну та деякі маркери старіння. У людей дані більш скромні: показано, що NR і NMN дійсно підвищують рівень NAD⁺ у крові, добре переносяться у вивчених дозах, але переконливих доказів уповільнення старіння або значного продовження здорового життя у людини поки немає.

Важливі обмеження:

- NR і NMN поки не є доведеним «ліками від старості».
- Їхня довгострокова безпека у здорових людей не підтверджена.
- Не всі «NAD⁺-попередники» на ринку мають докази ефективності.
- Високі дози NAD⁺-попередників можуть порушувати метаболізм метильних груп.

17.4.3. CD38 — основний споживач NAD⁺ при старінні

CD38 — це глікопротеїн на поверхні імунних клітин, який розщеплює NAD⁺. З віком рівень CD38 підвищується, особливо при хронічному запаленні. Це одна з головних причин зниження NAD⁺.

Перспективні підходи:

- Інгібітори CD38 (наприклад, 78с) вивчаються як спосіб збереження NAD⁺.
- Протизапальні стратегії (сенеолітики, метформін) можуть знижувати рівень CD38.

17.5. Харчування як модулятор метаболічних шляхів

Спосіб життя — найпотужніший і добре вивчений спосіб модуляції метаболічних шляхів старіння. Дієтичні обмеження (DR — dietary restriction) вважаються найнадійнішим втручанням для збільшення тривалості здорового життя (healthspan) та тривалості життя.

17.5.1. Калорійна рестрикція (Caloric Restriction, CR)

Калорійна рестрикція — це зниження споживання калорій нижче рівня ad libitum без недоїдання. Це одне з найвивченіших втручань у геронтології.

Механізми дії:

- Зниження рівня інсуліну та IGF-1.
- Активація AMPK.
- Інгібування mTOR.
- Підвищення NAD⁺.
- Активація сиртуїнів.
- Стимуляція аутофагії.

Результати досліджень:

- На тваринах. CR збільшує тривалість життя у дріжджів, червів, мух, гризунів і, ймовірно, у приматів.
- У людей. Дослідження CALERIE (2-річне PKI) показало, що помірна CR (близько 25% зниження калорій) покращує чутливість до інсуліну, артеріальний тиск, запальні маркери та ліпідний профіль.

Важливі обмеження:

- Суворе дотримання CR у людей важко підтримувати.
- Потенційні ризики: саркопенія, втрата кісткової маси, зниження імунітету, особливо у літніх людей.

17.5.2. Інтервальне голодування (Intermittent Fasting, IF)

Інтервальне голодування — це циклічне чергування періодів прийому їжі та голодування. Популярні протоколи: 16/8 (щоденне голодування 16 годин), 5:2 (2 дні голодування на тиждень).

Механізми дії:

- Активація AMPK.
- Інгібування mTOR.
- Підвищення рівня кетонових тіл.
- Стимуляція аутофагії.
- Покращення чутливості до інсуліну.

Результати досліджень:

- На тваринах. IF збільшує тривалість життя у червів, мух і гризунів на 20–40%.
- У людей. IF покращує чутливість до інсуліну, ліпідний профіль, артеріальний тиск і знижує маркери запалення.

Переваги IF перед CR:

- Може бути легше дотримуватися.
- Не потребує загального зниження калорій.
- Може покращувати циркадні ритми.

17.5.3. Спермідин та інші поліаміни

Спермідин — це природний поліамін, який активує аутофагію. Дослідження 2024 року показало, що спермідин необхідний для індукції аутофагії та продовження життя при голодуванні.

Механізм: Спермідин активує аутофагію через гіпусенування (hypusination) фактора трансляції eIF5A.

Джерела спермідину: Цільнозернові злаки, соя, гриби, деякі овочі.

17.5.4. Поліфеноли та інші природні сполуки

Багато поліфенолів модулюють метаболічні шляхи старіння:

- Ресвератрол. Стимулює сиртуїни, активує AMPK, інгібує mTOR. Має протизапальні властивості.
- Кверцетин. Сенеолітик, активує AMPK.
- Куркумін. Інгібує NF-κB, модулює AMPK.
- Берберин. Активує AMPK, покращує метаболічне здоров'я.

Важливе обмеження: Біодоступність багатьох поліфенолів у людини обмежена, і їхні ефекти *in vivo* скромніші, ніж в експериментах *in vitro*.

17.6. Комбіновані підходи: синергія

Найбільш перспективні стратегії, ймовірно, будуть комбінувати кілька підходів:

1. Основа: спосіб життя. Фізична активність + інтервальне голодування + правильне харчування.
2. Обґрунтовані доповнення. Метформін (при відповідних показаннях), NAD⁺-попередники (для людей старше 50–60 років), спермідин.
3. Зона спостереження. Рапаміцин (тільки в рамках досліджень), сенеолітики (в рамках клінічних випробувань).

Важливе застереження: Комбінація кількох препаратів потребує обережності та лікарського контролю. Взаємодії між препаратами можуть бути непередбачуваними.

17.7. Практичний висновок

Стратегія	Ефективність	Безпека	Доступність	Статус
Фізична активність	Висока	Висока	Висока	Доведена
Інтервальне голодування	Висока	Висока	Висока	Доведена (для маркерів)
Калорійна рестрикція	Висока	Помірна	Середня	Доведена (для маркерів)
Метформін	Висока	Висока	Висока (рецепт)	Вивчається (TAME)
NAD ⁺ -попередники	Помірна	Висока (короткостроково)	Середня	Вивчається
Рапаміцин	Висока	Низька (побічні ефекти)	Низька (рецепт)	Експериментальний
Сенеолітики	Висока	Невідома	Низька	Експериментальний

Підсумок глави

1. Метаболічні шляхи старіння — mTOR, AMPK, NAD⁺, інсулін/IGF-1, сиртуїни — утворюють складну мережу, що визначає відповідь клітини на доступність поживних речовин і енергії.
2. mTOR — головний регулятор росту та старіння. Його інгібування (рапаміцином) збільшує тривалість життя у тварин і покращує імунну функцію у людей, але має побічні ефекти та потребує обережності.
3. AMPK — енергетичний сенсор клітини. Його активація (метформіном, фізичною активністю, голодуванням) покращує метаболізм, знижує запалення та уповільнює старіння.
4. NAD⁺ — ключовий кофермент, рівень якого знижується з віком. NAD⁺-попередники (NR, NMN) підвищують NAD⁺ у крові та можуть покращувати мітохондріальну функцію, але їхня довгострокова ефективність та безпека у людей потребують підтвердження.
5. Харчування та спосіб життя — найпотужніші та найбезпечніші способи модуляції метаболічних шляхів старіння. Калорійна рестрикція та інтервальне голодування активують AMPK, інгібують mTOR і стимулюють аутофагію.
6. Спермідин — природний поліамін, що активує аутофагію та необхідний для ефектів голодування.
7. Комбіновані підходи (спосіб життя + метформін + NAD⁺-попередники + можливі сенеолітики) можуть дати синергетичний ефект, але потребують персоналізації та лікарського контролю.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

mTOR Кіназа, що реагує на поживні речовини; її інгібування збільшує тривалість життя.

AMPK Кіназа, що активується при нестачі енергії; покращує метаболізм і сповільнює старіння.

NAD⁺ Ключовий кофермент; його рівень знижується з віком.

Рапаміцин Інгібітор mTOR, що збільшує тривалість життя у тварин.

Метформін Активатор AMPK, що вивчається як геропротектор.

NAD⁺-попередники NR, NMN, ніацин — речовини, що підвищують рівень NAD⁺.

Калорійна рестрикція Зниження споживання калорій без недоїдання.

Інтервальне голодування Циклічне чергування періодів прийому їжі та голодування.

Аутофагія Процес очищення клітини від пошкоджених компонентів.

Спермідин Поліамін, що активує аутофагію та пов'язаний з довголіттям.

Глава 18. Генотерапія та редагування геному

Якщо старіння пов'язане з накопиченням пошкоджень ДНК, епігенетичним дрейфом, виснаженням стовбурових клітин і порушенням міжклітинних сигналів, то логічно намагатися виправляти ці порушення безпосередньо — на рівні генів і клітин. Генотерапія та редагування геному являють собою найбільш радикальний і потенційно потужний клас втручань. Вони спрямовані на усунення першопричин старіння, а не на симптоматичну корекцію.

У цій главі ми розглянемо сучасні інструменти генотерапії, підходи до редагування геному для боротьби зі старінням, ключові напрямки розробок, реальні клінічні приклади та обмеження, що стоять на шляху до широкого застосування.

18.1. Що таке генотерапія та редагування геному

Генотерапія — це доставка генетичного матеріалу (ДНК або РНК) у клітини для корекції або компенсації генетичних дефектів, або для посилення корисних функцій. Генотерапія може бути:

- Екзогенна. Доставка нового генетичного матеріалу, який не вбудовується в геном (епісомальна експресія) або вбудовується (інтегративна).
- In vivo. Пряма доставка в організм.
- Ex vivo. Модифікація клітин поза організмом з наступним поверненням.

Редагування геному — це цілеспрямована зміна послідовності ДНК у певному локусі за допомогою сайт-специфічних нуклеаз. Основні інструменти:

Інструмент Принцип роботи Переваги Недоліки

CRISPR-Cas9 Напрямна РНК веде Cas9 до цільової послідовності, де вона робить розрив Простота, гнучкість, висока ефективність Внесення нецільових мутацій (off-target), імуногенність

AAV-вектори Доставка генетичного матеріалу за допомогою аденоасоційованих вірусів Низька імуногенність, тривала експресія Обмежена ємність (~4.7 т.п.н.), ризик імунної відповіді

LNP-mRNA Доставка мРНК у ліпідних наночастинках Без вбудовування в геном, можливість повторного введення Тимчасова експресія, складність виробництва

Ключова ідея: Генотерапія та редагування геному дозволяють впливати на першопричини старіння — генетичні та епігенетичні порушення — з безпрецедентною точністю.

18.2. Стратегії генотерапії для боротьби зі старінням

У контексті старіння розглядаються кілька стратегій генотерапії:

18.2.1. Посилення захисних шляхів

Введення додаткових копій генів, пов'язаних з репарацією ДНК, антиоксидантним захистом, аутофагією або роботою сиртуїнів.

SIRT6-центенаріанська генотерапія.

Компанія Genflow Biosciences розробляє генотерапію на основі варіанта гена SIRT6, асоційованого з довголіттям у людей, які дожили до 100 років.

Механізм: SIRT6 — це сиртуїн, що бере участь у репарації ДНК, регуляції метаболізму та пригніченні запалення. Варіант SIRT6, що зустрічається у центенаріїв, імовірно має підвищену активність.

Доклінічні дані:

- Дослідження на мишах показали покращення метаболічних показників і уповільнення вікових змін.
- Проводиться клінічне випробування на собаках (GF-1004) за участю 28 собак старше 10 років. Цілі: зниження біологічного віку (за GRIM-годинником), збільшення м'язової сили та маси, покращення мітохондріальної функції.
- Повторне введення терапії не викликало небажаних явищ.
- Компанія також розробляє GF-1002 для лікування метаболічної дисфункціональної стеатогепатиту (MASH) та GF-1003 для синдрому Вернера.

Статус: Доклінічні дослідження та ранні клінічні випробування (на собаках).

18.2.2. Часткове епігенетичне репрограмування

Доставка факторів Яманаки (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc — OSKM) або їхніх аналогів безпосередньо в тканини для часткового скидання епігенетичного віку.

Дослідження Sahu та колег (2024).

Цільове часткове репрограмування за допомогою Oct4, Sox2 та Klf4 (OSK), доставлених через AAV до клітин, що експресують Cdkn2a (маркер сенесценції), омолоджує сенесцентні клітини, зберігаючи їхню клітинну ідентичність.

Результати на тваринах:

- У прогероїдних і природно старіючих мишей одноразова ін'єкція AAV-OSK збільшила тривалість життя, знизила запалення, відновила цілісність тканин і покращила загоєння ран.
- У фібробластах людини підтверджено, що Cdkn2a-керована експресія OSK послаблює гени, пов'язані із запаленням, при реплікативній сенесценції.

Статус: Експериментальний; розглядається як потенційно більш безпечна альтернатива системним сенеолітикам.

18.2.3. Корекція вік-асоційованих дисфункцій

Відновлення білків, рівень яких знижується з віком і сприяє розвитку хвороб.

IRAK-M для сухої ВМД.

Cirrus Therapeutics розробляє AAV-генотерапію для відновлення білка IRAK-M, який є ключовим регулятором імунного гомеостазу ока. Рівень IRAK-M природно знижується з віком, що робить сітківку вразливою до хронічного запалення, мітохондріальної дисфункції та окислювального стресу, що ведуть до сухої вікової макулярної дегенерації (ВМД).

Механізм: Відновлення IRAK-M до нормального рівня в доклінічних моделях значно захищало від дегенерації сітківки.

Статус: Доклінічні дослідження (IND-enabling studies) за підтримки \$11 млн посівного фінансування.

18.2.4. Посилення регенерації тканин

Стимуляція росту м'язів, судин та інших тканин.

Follistatin та VEGF генотерапія.

Компанія Unlimited Bio проводить клінічні випробування двох генотерапій для здорових добровольців у Гондурасі:

- Follistatin. Білок, що сприяє росту м'язів. Доставляється через AAV.
- VEGF (vascular endothelial growth factor). Стимулює ріст кровоносних судин. Доставляється через плазмиду.

Мета: Покращення сили, витривалості та відновлення м'язів. Компанія також планує випробування VEGF при облісінні та еректильній дисфункції.

Критика: VEGF не є «препаратом довголіття»; більшість доказів заснована на дослідженнях на гризунах; випробування на здорових людях пов'язані з ризиками.

Статус: Ранні клінічні випробування на невеликій кількості добровольців.

18.3. Інструменти генотерапії та їхні особливості

Інструмент Застосування в контексті старіння Переваги Обмеження
AAV-вектори Доставка SIRT6, OSK, IRAK-M Тривала експресія, хороша проникаюча здатність у тканини Ризик імунної відповіді, обмежена ємність, можлива генотоксичність
LNP-mRNA Доставка OSK та інших факторів для тимчасової експресії Без вбудовування в геном, можливість повторного введення Тимчасова експресія, складність виробництва
CRISPR-Cas9 Редагування генів, пов'язаних зі старінням (наприклад, теломераза, гени запалення) Точне редагування, можливість «вимкнення» патогенних генів Off-target ефекти, доставка компонентів, етичні питання
Плазмиди VEGF генотерапія Відносна простота виробництва, короткий період напівжиття (безпечніше) Тимчасова експресія

18.4. Ідентифікація нових мішеней для генотерапії

CRISPR-скринінг дозволяє виявляти нові гени, модуляція яких може уповільнювати старіння.

Дослідження 2025 року (Genome Biology).

Проведено повногеномний CRISPRi-скринінг (інгібування транскрипції) у первинних мезенхімальних стовбурових клітинах людини для виявлення генів, що сприяють реплікативній сенесценції та запальному старінню.

Ключові знахідки:

- Скринінг виявив як класичні гени-регулятори сенесценції (TP53, CDKN1A), так і нові шляхи (мітохондріальна трансляція, FoxO-сигналінг, NF-κB-сигналінг).
- Ідентифіковано нові про-сенесцентні гени, включаючи мітохондріальні мембранні білки SAMM50 та AK2. Інгібування SAMM50 омолоджувало МСК, не впливаючи на їхні маркери ідентичності.
- Ідентифіковано сигнатури запального старіння, асоційовані з різноманітними процесами старіння за даними GWAS.

Значення: Ці дані надають нові потенційні мішені для модуляції старіння та покращення якості клітинних терапевтичних продуктів.

18.5. Ризики та обмеження

Незважаючи на вражаючий потенціал, генотерапія та редагування геному стикаються з серйозними обмеженнями:

1. Складність системи. Старіння зачіпає всі органи одночасно. Локальне виправлення однієї тканини дає обмежений системний ефект.
2. Безпека. Будь-яке втручання в геном або введення клітин несе ризик раку, імунних реакцій і непередбачених довгострокових наслідків.
3. Доставка. Проблема доставки в потрібні тканини дорослого організму (особливо в мозок, м'язи, серце) залишається критичною.
4. Регуляторні бар'єри. Шлях від успішного експерименту на мишах до схваленого препарату займає багато років і потребує великих інвестицій.
5. Вартість. Навіть якщо технології запрацюють, спочатку вони будуть доступні дуже обмеженому колу людей.
6. Неповне розуміння. Ми все ще не знаємо, які саме генетичні та клітинні зміни потрібно виправляти в першу чергу і в якій послідовності.

Етичні міркування (на прикладі Unlimited Bio):

Випробування здорових добровольців з генотерапією без суворих клінічних протоколів викликають занепокоєння:

- Неможливість зробити тверді висновки з таких малих досліджень.
- Потенційна необ'єктивність учасників, найнятих через впливових осіб.
- Ризик заподіяння шкоди здоровим людям з нереалістичними очікуваннями.

Ключова ідея: Генотерапія — це майбутнє, але вона поки пов'язана з високими ризиками. Шлях до безпечного та ефективного застосування потребує суворих клінічних досліджень і регулювання.

18.6. Найближчі перспективи (2025–2030)

Найбільш імовірні прориви в найближчі роки:

1. Поява перших клінічних даних щодо часткового репрограмування *in vivo*. Retro Biosciences та інші компанії наближаються до клінічних випробувань.
2. Покращення цільової доставки. Розробка більш точних AAV-векторів і LNP для тканеспецифічної доставки.
3. Більш точні та безпечні способи видалення сенесцентних клітин. Генетичні підходи (CAR-T проти сенесцентних клітин) можуть бути більш специфічними, ніж фармакологічні сенеолітики.
4. Стандартизовані підходи до генотерапії для конкретних показань. Наприклад, MASH, суха ВМД, саркопенія.
5. Розширення застосування генотерапії у ветеринарії. Успіхи в лікуванні старих собак можуть слугувати мостом до людських застосувань.

Найменш імовірні в найближче десятиліття:

- Універсальна генотерапія старіння, яка одним втручанням значно продовжує життя здоровій людині.
- Масова заміна тканин за допомогою iPSC.
- Повне «обнулення» біологічного віку дорослого організму.

18.7. Практичне значення

Хоча генотерапія поки недоступна для широкого застосування, є стратегії, які можна використовувати вже сьогодні:

1. Підтримка ендогенних захисних шляхів. NAD⁺-попередники, фізична активність, інтервальне голодування та калорійна рестрикція модулюють ті самі шляхи (SIRT1, SIRT6, AMPK), на які націлені генотерапії.
2. Участь у клінічних випробуваннях. Для людей з певними віковими захворюваннями (MASH, суха ВМД) може бути доступна участь у випробуваннях генотерапії.
3. Моніторинг прогресу. Слідкуйте за результатами клінічних випробувань (наприклад, Genflow Biosciences, Cirrus Therapeutics), щоб розуміти, коли ці терапії стануть доступними.
4. Уникайте нерегульованих «омолоджувальних» генотерапій. Такі процедури, що пропонуються в деяких країнах, несуть високий ризик при недоведеній ефективності.

Підсумок глави

1. Генотерапія — це доставка генетичного матеріалу для корекції генетичних дефектів або посилення корисних функцій. Редагування геному (CRISPR-Cas9) дозволяє вносити цілеспрямовані зміни в ДНК.
2. Стратегії генотерапії для боротьби зі старінням:
 - Посилення захисних шляхів (SIRT6-центенаріанська генотерапія).
 - Часткове епігенетичне репрограмування (OSK через AAV).
 - Корекція вік-асоційованих дисфункцій (IRAK-M для сухої ВМД).
 - Посилення регенерації тканин (Follistatin, VEGF).
3. SIRT6-центенаріанська генотерапія (Genflow Biosciences) проходить випробування на собаках, демонструючи безпеку та можливе зниження біологічного віку.
4. Часткове репрограмування за допомогою Cdkn2a-керованої OSK експресії омолоджує сенесцентні клітини, зберігаючи їхню ідентичність, і збільшує тривалість життя у мишей.
5. CRISPR-скринінги виявляють нові мішені для генотерапії, включаючи мітохондріальні гени SAMM50 та AK2.
6. Ключові обмеження: безпека, доставка, регуляторні бар'єри, вартість і неповне розуміння механізмів старіння. Нерегульовані випробування на здорових людях викликають серйозні етичні питання.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Генотерапія Доставка генетичного матеріалу в клітини для корекції або посилення функції.
Редагування геному Цілеспрямована зміна послідовності ДНК за допомогою сайт-специфічних нуклеаз.

CRISPR-Cas9 Інструмент редагування геному, що використовує напрямну РНК та нуклеазу Cas9.

AAV-вектор (аденоасоційований вірус) Інструмент доставки генетичного матеріалу з низькою імуногенністю та тривалою експресією.

LNP-mRNA (ліпідні наночастинки) Інструмент доставки мРНК без вбудовування в геном.

SIRT6 Сиртуїн, що бере участь у репарації ДНК, метаболізмі та пригніченні запалення.

IRAK-M Білок, що підтримує імунний гомеостаз ока; його зниження пов'язане з сухою ВМД.

Follistatin Білок, що сприяє росту м'язів.

VEGF (vascular endothelial growth factor) Фактор росту ендотелію судин, що стимулює ангиогенез.

CRISPRi Техніка інгібування транскрипції генів за допомогою CRISPR.

Глава 19. Модуляція імунної системи та боротьба із запаленням

Імунна система — одна з найпотужніших захисних і водночас найнебезпечніших систем організму. У молодості вона ефективно знищує патогени та пошкоджені клітини. З віком її робота змінюється одразу в двох напрямках: падає здатність відповідати на нові загрози і зростає постійне, тліюче запалення. Це поєднання називають імунним старінням (імуносенсценцією) та inflammaging — хронічним запаленням, пов'язаним зі старінням.

Імунне старіння та inflammaging — це не просто «побічні ефекти» старіння. Вони є його двигунами, прискорюючи всі інші ознаки старіння та створюючи порочні кола, які ведуть до вікових хвороб: серцево-судинних, нейродегенеративних, онкологічних та аутоімунних. Саме тому модуляція імунної системи розглядається сьогодні як одна з найперспективніших стратегій продовження здорового життя.

У цій главі ми детально розглянемо, як старіє імунна система, що таке inflammaging і як воно виникає, які терапевтичні підходи розробляються для корекції імунного старіння, і що ми можемо зробити вже сьогодні для підтримки імунітету та зниження хронічного запалення.

19.1. Імунне старіння (імуносенсценція): ключові механізми

Імуносенсценція — це прогресуюча вікова зміна імунної системи, що характеризується зниженням здатності відповідати на нові інфекції та вакцини, ослабленням імунного нагляду проти пухлин і наростанням хронічного запалення. Вона зачіпає як вроджений, так і адаптивний імунітет.

19.1.1. Інволюція тимуса — центральний механізм імунного старіння

Тимус — головний орган дозрівання Т-лімфоцитів — починає зменшуватися вже після статевого дозрівання. До народження його маса становить 10–15 г, до початку статевого дозрівання — 30–40 г. Потім відбувається поступова інволюція тимуса з втратою від 3% до 5% активної тканини щорічно, яка триває до середнього віку; надалі спостерігається уповільнення інволюції до 1% на рік.

При екстраполяції цих даних можна сказати, що втрата всієї кількості ретикулоепітеліальної тканини тимуса та тимоцитів може відбутися у людини у віці 105–120 років. Фізіологічна інволюція тимуса — це генетично запрограмований процес, який визначається відносно невеликою кількістю генів.

Наслідки інволюції тимуса:

- Зниження продукції наївних Т-клітин. Нові Т-клітини майже не виробляються. Імунна система стає залежною від пулу старих Т-клітин пам'яті.
- Звуження репертуару Т-клітинних рецепторів (TCR). Знижується здатність розпізнавати нові антигени.
- Накопичення Т-клітин пам'яті. Особливо тих, що спрямовані проти хронічних вірусів (у першу чергу цитомегаловірусу — CMV). Імунний репертуар стає вузьким і менш гнучким.

19.1.2. Зміни в популяціях Т- і В-клітин

Т-клітини:

- Зниження кількості наївних Т-клітин і накопичення диференційованих ефektorних клітин пам'яті.
- Зниження різноманіття Т-клітинного рецептора.
- Зниження функції Т-хелперів (CD4⁺) і Т-кілерів (CD8⁺).
- Збільшення кількості регуляторних Т-клітин (Treg), що пригнічують імунну відповідь.
- Накопичення CD28⁻ Т-клітин з маркерами сенесценції (CD57, KLRG1).

В-клітини:

- Зниження різноманіття В-клітинного рецептора.
- Зниження здатності до клас-переключення та афінного дозрівання антитіл.
- Збільшення продукції аутоантитіл.
- Накопичення вік-асоційованих В-клітин (Age-associated B cells), пов'язаних з аутоімунітетом.

19.1.3. Зміни у вродженому імунітеті

- Мієлоїдний зсув гемопоезу. З віком гемопоетичні стовбурові клітини (ГПСК) зміщуються в бік мієлоїдної лінії (нейтрофіли, макрофаги) за рахунок лімфоїдної, що призводить до зниження продукції лімфоцитів і накопичення прозапальних клітин вродженого імунітету.
- Зниження функцій фагоцитів. Нейтрофіли та макрофаги гірше захоплюють і знищують патогени.
- Зниження цитотоксичної активності NK-клітин. Природні кілери гірше знищують пухлинні та інфіковані клітини.
- Зниження функції дендритних клітин. Гірше представляють антигени Т-клітинам.

19.2. Inflammaging — хронічне запалення при старінні

Inflammaging — це хронічне, низькорівневе, стерильне запалення, яке розвивається з віком і є одним з головних двигунів старіння та вікових хвороб.

19.2.1. Джерела Inflammaging

Джерело Механізм дії

SASP сенесцентних клітин Сенесцентні клітини виділяють прозапальні цитокіни (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α), хемокіни та протеази, створюючи хронічне запальне середовище

Мітохондріальна дисфункція Пошкоджені мітохондрії виділяють мтДНК та АФК, що активують NLRP3 інфламасому

Дисбіоз і «дірявий кишечник» Бактеріальні компоненти (ліпополісахариди) потрапляють у кров, активуючи запалення

Вісцеральний жир Жирова тканина виділяє IL-6, TNF- α та інші прозапальні цитокіни

Хронічні вірусні інфекції CMV-інфекція «зношує» імунну систему, особливо Т-клітини

Порушення протеостазу Агрегати білків активують запальні шляхи (NLRP3 інфламасома)

19.2.2. Сигнальні шляхи Inflammaging

На молекулярному рівні inflammaging регулюється кількома ключовими сигнальними шляхами:

1. NF-κB. Головний транскрипційний фактор запалення. Його активність підвищується з віком через накопичення пошкоджень ДНК та окислювального стресу. Гіперактивація NF-κB запускає хронічне запалення, пригнічує аутофагію та посилює виживання дисфункціональних клітин.
2. mTOR. Гіперактивація mTOR з віком сприяє запаленню (через активацію NF-κB та пригнічення аутофагії). Інгібітори mTOR (рапаміцин) знижують запалення.
3. JAK-STAT. Сигнальний шлях JAK-STAT регулює транскрипцію прозапальних генів. Його гіперактивація сприяє SASP та запаленню.
4. cGAS-STING. Шлях, чутливий до цитозольної ДНК. Активується при пошкодженнях ДНК і мітохондріальній дисфункції, запускаючи продукцію IFN-I та прозапальних цитокінів.
5. Сиртуїни. Мають протизапальні властивості. Зниження NAD⁺ з віком знижує активність сиртуїнів, що сприяє запаленню.
6. AMPK. Активується при нестачі енергії та має протизапальні властивості. Зниження активності AMPK з віком сприяє запаленню.

19.3. Стратегії модуляції імунної системи

Підходи до корекції імунного старіння та inflammaging можна розділити на кілька груп.

19.3.1. Сенеолітики та сеноморфіки

Видалення сенесцентних клітин знижує рівень SASP та запалення.

- Класичні сенеолітики (дазатиніб+кверцетин, фісетин) проходять клінічні випробування при вікових захворюваннях.
- Сеноморфіки (метформін, рапаміцин, інгібітори JAK) пригнічують SASP, не вбиваючи сенесцентні клітини. Вони можуть бути більш безпечними при хронічному прийомі.

19.3.2. Вакцини проти сенесцентних клітин (SenoVax)

Принципово новий підхід — вакцини, що навчають імунну систему розпізнавати та знищувати сенесцентні клітини.

SenoVax (Immorta Bio):

- Діє як імунотерапія: тренує імунну систему розпізнавати специфічні маркери на поверхні старих клітин.
- У доклінічних випробуваннях на мишах уповільнювалися процеси старіння та покращувався загальний стан здоров'я. Комбінація SenoVax зі стовбуровими клітинами подвоїла тривалість життя мишей.
- На січень 2026 року розробка отримала дозвіл FDA на випробування на людях. Перша фаза клінічних досліджень має розпочатися в 2026 році.
- Основне побоювання — можливі аутоімунні реакції. Імунна система, налаштована надто агресивно, може почати атакувати здорові клітини.

Інші сенеолітичні вакцини:

- Вакцина проти CD38. Китайські дослідники працюють над вакциною, націленою на фермент CD38, який руйнує NAD⁺. У випробуваннях на мишах вакцина покращила м'язову силу та когнітивні функції.

- Вакцина проти GPNMB. Японські та китайські вчені розробляють вакцину на основі білка GPNMB, ефективну проти старих жирових клітин. Препарат покращує метаболізм і знижує запалення в жировій тканині.

19.3.3. Метаболічна модуляція

1. Спермідин.

Спермідин — природний поліамін, що активує аутофагію. Дослідження показують, що аутофагія запобігає старінню імунної системи, і її вікове зниження в Т-клітинах може бути відновлене спермідином.

Клінічні випробування: Університет Оксфорда проводить подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження фази 1 (NCT05421546) з вивчення безпеки добавок спермідину та їхнього впливу на імунну відповідь на вакцину проти COVID у літніх людей (старше 65 років). Дослідження завершено, але результати ще не опубліковані.

2. Інтервальне голодування та дієта, що імітує голодування (FMD).

Терапевтичне голодування може модифікувати перепрограмування та оновлення імунної системи: видаляти неефективні гіперактивовані клітини та активувати гемопоетичні стовбурові клітини.

Клінічні випробування: Ведеться набір у пілотне дослідження JUVENILE (NCT05857241) з вивчення впливу дієти, що імітує голодування (FMD), на імунне старіння у пацієнтів старше 65 років. FMD полягає в значному зниженні споживання їжі на 3–5 днів на місяць.

3. Метформін.

Активує AMPK, знижує рівень IL-6 та TNF- α . Обговорюється в контексті геропротекції в дослідженні TAME.

4. NAD⁺-попередники.

Підвищують NAD⁺, активуючи сиртуїни (SIRT1, SIRT6), які мають протизапальні властивості.

19.3.4. Трансплантація тимуса та тимусна терапія

Інволюція тимуса — центральний механізм імунного старіння. Відновлення функції тимуса — одна з ключових стратегій.

Експериментальні підходи:

- Трансплантація тимуса. В експериментах на тваринах показано, що трансплантація тимуса від молодих мишей старим реципієнтам відновлює Т-клітинний імунітет.
- Гормон росту та тимозин. Гормон росту та тимозин (гормон тимуса) можуть стимулювати регенерацію тимуса в експериментальних моделях.
- Генна терапія FOXN1. FOXN1 — мастер-регулятор біології тимічних епітеліальних клітин. З віком його експресія знижується, що сприяє інволюції тимуса. Відновлення експресії FOXN1 розглядається як перспективна стратегія.

19.3.5. Інгібітори сигнальних шляхів

1. Інгібітори NF-κB. Блокують головний транскрипційний фактор запалення. Вивчаються в доклінічних моделях.
2. Інгібітори mTOR (рапаміцин, еверолімус). У клінічних випробуваннях показали покращення імунної функції у літніх людей. Прийом низьких доз RAD001 (еверолімус) і BEZ235 протягом 12 місяців знизив частоту інфекцій у літніх людей.
3. Інгібітори JAK. Блокують сигнальний шлях JAK/STAT, знижуючи запалення. Вивчаються при запальних захворюваннях.
4. Інгібітори p38 MAPK. Блокують стрес-активовану кіназу, що відіграє роль в імунному старінні.

19.3.6. Підтримка імунної функції через спосіб життя

1. Фізична активність.

Покращує імунну функцію, знижує запалення через протизапальні міокіни (IL-6, IL-10) та покращує Т-клітинну відповідь.

2. Харчування.

- Середземноморська дієта. Знижує запалення, підтримує мікробіом.
- Омега-3 жирні кислоти. Знижують рівень IL-6, TNF-α та CRP.
- Вітамін D. Критичний для імунної функції. Дефіцит вітаміну D у літніх — фактор ризику інфекцій та аутоімунітету.
- Пробіотики та пребіотики. Підтримка здорового мікробіому знижує системне запалення.

3. Достатній сон.

Хронічне недосипання підвищує запальні маркери (IL-6, CRP). 7–9 годин якісного сну необхідні для контролю запалення.

4. Управління стресом.

Хронічний стрес (кортизол) сприяє запаленню та імуносупресії. Практики релаксації (медитація, дихальні вправи) знижують запалення.

5. Вакцинація.

Літні люди потребують щорічної вакцинації проти грипу та інших інфекцій, а також бустерних доз.

19.4. Практичні рекомендації щодо контролю імунного старіння та Inflammaging

19.4.1. Моніторинг

Які маркери варто вимірювати?

Маркер	Що вимірює	Норма	Що робити при підвищенні
CRP (високочутливий)	Системне запалення	< 1 мг/л (низький ризик); 1–3 мг/л (середній ризик); > 3 мг/л (високий ризик)	Спосіб життя, харчування, контроль інфекцій

IL-6 Системне запалення < 2 пг/мл Спосіб життя, харчування

Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) Системне запалення < 2–3 Спосіб життя, харчування

19.4.2. Що робити, якщо запалення підвищене?

Крок 1. Оцініть спосіб життя:

- Фізична активність. Чи достатньо ви рухаетесь?
- Харчування. Чи є переїдання, надлишок цукру, нестача омега-3, овочів і фруктів?
- Сон. Чи достатньо ви спите? Чи є апное сну?
- Стрес. Чи керуєте ви стресом?
- Шкідливі звички. Чи курите? Чи зловживаєте алкоголем?

Крок 2. Оцініть медичні фактори:

- Інфекції. Чи є хронічні інфекції (пародонтит, синусит, CMV)?
- Захворювання. Чи є ожиріння, діабет, аутоімунні захворювання?

Крок 3. Внесіть корективи:

- Почніть з найважливішого: фізична активність, харчування, сон, управління стресом.
- Додайте омега-3 (якщо не вистачає в харчуванні).
- Розгляньте поліфеноли (куркумін, ресвератрол, EGCG) — але пам'ятайте, що їхні ефекти скромні.
- При необхідності зверніться до лікаря: можливо, потрібні більш серйозні втручання.

19.5. Перспективи: що на нас чекає в майбутньому

1. Сенолітичні вакцини (SenoVax).

Очікується, що SenoVax стане першим вакцинним препаратом для боротьби зі старінням. Найоптимістичніші прогнози припускають появу препарату на ринку до 2030 року. Однак для цього всі клінічні випробування повинні пройти ідеально. Більш реалістичний термін — середина наступного десятиліття.

2. Трансплантація тимуса та тимусна регенерація.

Розробляються підходи для відновлення функції тимуса (генна терапія FOXN1, гормональна терапія, трансплантація тимуса).

3. Інгібітори запальних шляхів.

Розробляються препарати, що інгібують NF-κB, NLRP3, JAK/STAT та інші запальні шляхи. Деякі вже проходять клінічні випробування.

4. Модуляція мікробіому.

Розробляються протоколи корекції мікробіому для зниження запалення (пробіотики, пребіотики, трансплантація фекальної мікробіоти).

5. Епігенетичне репрограмування імунних клітин.

Омолодження імунних клітин через епігенетичне репрограмування може знижувати запалення та відновлювати імунну функцію.

Підсумок глави

1. Імунне старіння (імуносенсценція) — це вік-асоційована дисфункція імунної системи, що характеризується зниженням відповіді на нові інфекції, зниженням імунного нагляду та збільшенням аутоімунних реакцій.
2. Центральний механізм імунного старіння — інволюція тимуса, що призводить до зниження продукції наївних Т-клітин і звуження репертуару Т-клітинних рецепторів.
3. Inflammaging — це хронічне, низькорівневе, стерильне запалення, яке розвивається з віком і є головним двигуном вікових хвороб.
4. Джерела Inflammaging: сенесцентні клітини та їхній SASP, мітохондріальна дисфункція, дисбіоз і «дірваний кишечник», вісцеральний жир, хронічні вірусні інфекції.
5. Ключові сигнальні шляхи: NF-κB, mTOR, JAK-STAT, cGAS-STING. Їхня гіперактивація сприяє запаленню та імунному старінню.
6. Стратегії модуляції імунної системи: сенеолітики, сенолітичні вакцини (SenoVax), метаболічна модуляція (спермідин, інтервальне голодування), трансплантація тимуса, інгібітори сигнальних шляхів.
7. SenoVax — перша вакцина проти сенесцентних клітин. Отримала дозвіл FDA на випробування на людях. Доклінічні випробування показали вражаючі результати на мишах.
8. Спермідин активує аутофагію в Т-клітинах і може покращувати відповідь на вакцинацію у літніх людей. Клінічні випробування проводяться в Оксфордському університеті.
9. Інтервальне голодування та FMD можуть модифікувати перепрограмування та оновлення імунної системи. Проводяться клінічні випробування у літніх людей.
10. Практичні стратегії: моніторинг запалення (CRP, IL-6, NLR), фізична активність, правильне харчування, достатній сон, управління стресом, вакцинація.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Імунне старіння (імуносенсценція) Вік-асоційована дисфункція імунної системи.

Inflammaging Хронічне, низькорівневе, стерильне запалення, що розвивається з віком.

Тимус Орган, де дозрівають Т-лімфоцити; зазнає інволюції з віком.

Наївні Т-клітини Т-клітини, які ще не зустрічалися з антигеном.

SASP Секреторний фенотип сенесцентних клітин — прозапальні та руйнівні фактори.

SenoVax Вакцина проти сенесцентних клітин, що навчає імунну систему їх знищувати.

Спермідин Поліамін, що активує аутофагію та покращує імунну функцію у літніх.

FMD (дієта, що імітує голодування) Протокол короткочасного голодування (3–5 днів), що активує оновлення імунної системи.

NF-κB Головний транскрипційний фактор, що регулює запалення.

cGAS-STING Шлях, чутливий до цитозольної ДНК, що активує запалення при пошкодженнях.

Глава 20. Історичні уроки: що не працює і чому

У галузі продовження життя та омолодження особливо багато пропозицій, які звучать переконливо, активно просуваються і при цьому мають вкрай слабку або повністю відсутню доказову базу. Відрізнити такі підходи від реально перспективних — критично важливий навик. Наука про старіння вже достатньо зріла, щоб відрізнити реальні механізми та втручання від красивих історій. Використання цього фільтра економить гроші, час і, іноді, здоров'я.

У цій главі ми розберемо найбільш поширені категорії методів, які або не працюють у заявленому вигляді, або сильно переоцінені. Ми розглянемо історичні приклади, сучасні «anti-age»-практики і навчимося виробляти критичний фільтр для оцінки будь-яких втручань.

20.1. Історичні уроки: перші системні підходи

Задовго до появи молекулярної біології та hallmarks of aging люди намагалися зрозуміти старіння як цілісний процес і знайти способи на нього вплинути. Деякі з цих спроб були найвищими, інші — напрочуд проникливими для свого часу. Дві постаті заслуговують на особливу увагу: Олександр Богданов і Володимир Філатов.

20.1.1. Олександр Богданов і переливання крові

Олександр Олександрович Богданов (1873–1928) — лікар, філософ, економіст і революціонер. Він відомий насамперед як творець «Тектології» — всезагальної організаційної науки. Богданов розглядав будь-яку систему (біологічну, соціальну, технічну) через призму організації та дезорганізації.

Старіння він розумів не як набір окремих поломок, а як наростання «системного розходження» — процес, при якому частини організму втрачають узгодженість. Смерть, за Богдановим, — це остаточний розпад організаційних зв'язків. Лікувати старість «по частинах», вважав він, безглуздо. Потрібно відновлювати цілісність системи.

Практичним висновком із цієї теорії стали його експерименти з переливанням крові. Богданов вважав, що кров молодшої людини несе в собі «організаційні» елементи, здатні оновити старіючий організм. У 1920-х роках він організував у Москві Інститут переливання крові і сам брав участь в експериментах. У 1928 році Богданов загинув після переливання крові студента, хворого на малярію і, ймовірно, туберкульоз.

Що залишилося цінним: Ідея системного погляду на старіння виявилася продуктивною. Сучасна геронтологія дійсно розглядає старіння як порушення узгодженості багатьох процесів. Однак конкретний метод — переливання цільної крові — не підтвердив очікуваного омолоджувального ефекту в контрольованих дослідженнях. Сьогодні відомо, що кров старих тварин може прискорювати старіння молодих (експерименти з гетерохронним парабіозом), а «молодіюча» сила молодшої крові виявилася значно скромнішою, ніж сподівалися.

20.1.2. Володимир Філатов і біогенні стимулятори

Академік Володимир Петрович Філатов (1875–1956) — офтальмолог, пріоритетом якого була пересадка рогівки. Зіткнувшись із проблемою збереження донорської тканини, він помітив, що тканини, які пережили несприятливі умови (холод, голодування), набувають особливих властивостей. Філатов припустив, що у відповідь на стрес у них накопичуються речовини, які він назвав біогенними стимуляторами.

Ці речовини, на його думку, при введенні в інший організм активують його власні захисні та відновлювальні сили. Філатов застосовував консервовані тканини (зокрема плаценту, шкіру, слизові) для лікування найрізноманітніших захворювань — від очних до загальних виснажливих станів. Метод отримав назву «тканинної терапії».

У середині XX століття тканинна терапія була широко поширена в СРСР і деяких інших країнах. Однак у міру розвитку доказової медицини з'ясувалося, що більшість заяв про її ефективність не витримують суворої перевірки. Біогенні стимулятори так і не були чітко хімічно ідентифіковані. Ефекти часто виявлялися неспецифічними або пов'язаними з плацебо. Сучасні регуляторні вимоги до безпеки та стандартизації біологічних препаратів тканинна терапія в її класичному вигляді не задовольняє.

Що залишилося цінним: Незважаючи на обмеження, обидва підходи залишили корисний слід. Богданов рано сформулював ідею, що старіння — це системна проблема. Філатов звернув увагу на те, що стрес може індукувати в тканинах захисні молекули — ідея, яка знайшла розвиток у сучасних дослідженнях гормезису.

20.1.3. Головний урок історії

Красива теорія і навіть окремі обнадійливі спостереження ще не означають працюючої технології. Без точного розуміння молекулярних механізмів, без стандартизації, без контролю безпеки і без суворих клінічних випробувань будь-який метод залишається в кращому випадку гіпотезою, у гіршому — джерелом ризику.

20.2. Високі дози антиоксидантів

Вільнорадикальна теорія старіння породила величезну індустрію добавок: вітаміни С та Е в мегадозах, бета-каротин, коензим Q10 у високих дозах і десятки інших речовин. Логіка здавалася залізною — якщо вільні радикали пошкоджують клітини, потрібно їх нейтралізувати.

Великі рандомізовані дослідження та мета-аналізи показали інше. Тривалий прийом високих доз антиоксидантів не продовжує життя і в ряді випадків підвищує смертність (особливо бета-каротин у курців і високі дози вітаміну Е). Причина в тому, що активні форми кисню виконують важливі сигнальні функції. Повністю «вимикати» їх шкідливо.

Правильний підхід: Фізіологічні кількості антиоксидантів з їжі корисні, фармакологічні дози — частіше безкорисні або небезпечні.

20.3. Класична тканинна терапія та нестандартизовані органопрепарати

У середині ХХ століття широкого поширення набула тканинна терапія за Філатовим та різні органопрепарати (екстракти плаценти, печінки, ембріональних тканин тощо). Передбачалося, що такі препарати містять «біогенні стимулятори», здатні активувати відновлювальні процеси.

Сучасні вимоги доказової медицини ці методи не витримали. Більшість заяв про ефективність не підтверджені якісними контрольованими дослідженнями. Додатково існують серйозні питання безпеки: ризик передачі інфекцій, імунні реакції, відсутність стандартизації складу та дози.

Правильний підхід: Будь-які сучасні версії «омолоджувальних» ін'єкцій на основі тканинних екстрактів без повного очищення, стандартизації, вірусної інактивації та клінічних випробувань слід розглядати з крайньою обережністю.

20.4. Гормональна «оптимізація» без показань

Призначення гормону росту, високих доз тестостерону, ДГЕА, прегненолону та інших гормонів здоровим людям виключно з метою омолодження не має переконливої доказової бази. Гормон росту у здорових дорослих може погіршувати інсулінорезистентність і потенційно підвищувати ризики. Замісна терапія тестостероном виправдана тільки при підтвердженному дефіциті та під контролем лікаря.

Правильний підхід: «Оптимізація» гормонів за суб'єктивними відчуттями або за панелями «оптимальних» значень часто призводить до дисбалансу, а не до омолодження.

20.5. Більшість «телемерних» добавок і активаторів теломерази

Укорочення теломер — реальний процес, але спроби подовжити їх за допомогою БАДів у переважній більшості випадків не мають доказів ефективності у людини. Більше того, неконтрольована активація теломерази теоретично підвищує онкологічні ризики.

Правильний підхід: Серйозні фармакологічні підходи до теломер перебувають на стадії досліджень і поки далекі від застосування.

20.6. Переливання молодой крові та «вампірські» практики

Експерименти з гетерохронним парабіозом на мишах показали, що молода кров може мати деякий позитивний вплив на старі тканини. Однак перенесення цих результатів на людину виявилось вкрай скромним. Контрольовані дослідження переливання плазми молодих донорів літнім людям не продемонстрували значущого омолоджувального ефекту. Процедура при цьому несе ризики та етичні проблеми.

Правильний підхід: Комерційні пропозиції «омолодження молодого плазмою» слід вважати необґрунтованими.

20.7. Екстремальні та погано вивчені дієти

Жорстке тривале голодування, сирोїдіння, вкрай низьковуглеводні або вкрай високожирові раціони без медичних показань часто подаються як спосіб радикального омолодження. Доказів переваги цих підходів над просто адекватним харчуванням з контролем калорій і достатнім білком немає.

Правильний підхід: Збалансоване харчування з достатньою кількістю білка, клітковини, овочів і фруктів, без хронічного переїдання — основа довголіття.

20.8. «Детокс», очищення та подібні процедури

Печінка та нирки здорової людини справляються з очищенням організму самостійно. Більшість програм «детоксу», крапельниць «для очищення» та аналогічних процедур не мають наукового обґрунтування як засобу омолодження або продовження життя.

Правильний підхід: Підтримка природних систем очищення (печінка, нирки) через правильне харчування, достатнє пиття та фізичну активність.

20.9. Загальний принцип оцінки

Будь-який метод, який претендує на вплив на старіння, повинен відповідати мінімум на кілька запитань:

1. Чи є відтворювані дані на ссавцях?
2. Чи зрозумілий механізм через відомі ознаки старіння?
3. Чи проведені якісні дослідження у людей?
4. Чи оцінені довгострокові ризики?
5. Чи існує стандартизація складу та дози?

Якщо на більшість запитань відповідь негативна або невизначена — метод не можна вважати працюючим, яким би привабливим не виглядало його опис.

Підсумок глави

1. Історія вчить обережності. Красиві теорії (переливання крові, тканинна терапія) не завжди призводять до працюючих технологій без суворої перевірки.
2. Високі дози антиоксидантів не працюють і можуть бути шкідливими. Організму потрібен баланс, а не придушення всіх вільних радикалів.
3. Тканинна терапія та нестандартизовані препарати не мають доказової бази і несуть ризики.
4. Гормональна «оптимізація» без показань може бути небезпечною. Замісна терапія виправдана тільки при підтвердженному дефіциті.
5. Теломерні добавки та активатори теломерази не мають доказів ефективності та можуть підвищувати онкологічні ризики.
6. Переливання молодोї крові не працює у людей у заявленому вигляді.
7. Екстремальні дієти не мають переваг перед збалансованим харчуванням.
8. «Детокс»-процедури не мають наукового обґрунтування.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Тектологія Всезагальна організаційна наука, запропонована Богдановим.

Біогенні стимулятори Гіпотетичні речовини, за Філатовим, що накопичуються в тканинах при стресі та активують відновлення.

Гормезис Адаптивна відповідь на помірний стрес, що робить організм більш стійким.

Гетерохронний парабіоз З'єднання кровоносних систем молоді та старої тварини.

ЧАСТИНА IV. ПРАКТИЧНА СТРАТЕГІЯ «ЩО РОБИТИ ВЖЕ СЬОГОДНІ»

Глава 21. Рівень 1: Фундамент здоров'я

Перш ніж говорити про ліки, клітинні технології та експериментальні методи, потрібно чесно визнати: найпотужніші та найкраще доведені способи уповільнити біологічне старіння доступні вже зараз і не потребують рецепта. Йдеться про спосіб життя. Різниця в біологічному віці між людьми, які послідовно дотримуються кількох ключових принципів, і тими, хто їх ігнорує, може досягати 10–15 років і більше.

Важливо підкреслити: йдеться не про «здоровий спосіб життя» в розхожому сенсі, а про ті втручання, які безпосередньо впливають на hallmarks of aging і підтверджені в довгострокових дослідженнях. Це ті стратегії, які мають найсильнішу доказову базу і впливають одразу на кілька ознак старіння: знижують запалення, покращують мітохондріальну функцію, підтримують стовбурові клітини та уповільнюють епігенетичне старіння.

У цій главі ми детально розглянемо шість ключових компонентів фундаменту здоров'я: фізичну активність, харчування та енергетичний баланс, сон, управління стресом і соціальними зв'язками, відмову від головних прискорювачів старіння. Це основа, без якої будь-які додаткові втручання будуть значно менш ефективними.

21.1. Фізична активність: найпотужніший геропротектор

Рух — один із найсильніших геропротекторних впливів. Фізична активність — це не просто «корисно для здоров'я». Це пряме втручання в механізми старіння, яке впливає на всі ключові ознаки старіння: знижує хронічне запалення, покращує мітохондріальну функцію, підтримує м'язову масу, уповільнює епігенетичне старіння та покращує чутливість до інсуліну.

21.1.1. Типи фізичного навантаження та їхні ефекти

Силові тренування:

- Ефекти: Уповільнюють і частково обертають саркопенію (вікову втрату м'язової маси). Підтримують мітохондріальну функцію м'язів. Покращують чутливість до інсуліну. Підвищують рівень деяких міокінів (сигнальних молекул, що виділяються м'язами), які мають протизапальну дію.
- Рекомендації: 2–3 рази на тиждень, основні групи м'язів.

Аеробні навантаження:

- Ефекти: Покращують роботу серцево-судинної системи. Підтримують об'єм гіпокампа (центр пам'яті в мозку). Знижують хронічне запалення. Покращують кардіореспіраторну витривалість (VO_2max).
- Рекомендації: 150–300 хвилин помірного аеробного навантаження на тиждень (або 75–150 хвилин інтенсивного).

Комбіновані програми:

- Ефекти: Сила + кардіо + робота над рухливістю дають найкращий результат, оскільки впливають на різні системи організму.
- Рекомендації: Включайте в тиждень і силові, і аеробні тренування, а також вправи на гнучкість і баланс.

21.1.2. Епігенетичні ефекти фізичної активності

Дослідження з епігенетичним годинником показують, що регулярна фізична активність пов'язана з більш повільним епігенетичним старінням. Важливо, що ефект спостерігається навіть при початку тренувань у літньому віці, хоча й менш виражений, ніж при lifelong-активності.

Дослідження 2025 року показало, що більш висока кардіореспіраторна витривалість ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) асоційована з більш повільним темпом епігенетичного старіння за DunedinPACE ($r = -0,17$, $p = 0,046$). Був визначений пороговий рівень $\text{VO}_{2\text{peak}} = 26,2$ мл/кг/хв як індикатор більш повільного старіння.

21.1.3. Мінімальний робочий обсяг

Мінімальний робочий обсяг: 150–300 хвилин помірного аеробного навантаження на тиждень плюс силові тренування основних груп м'язів 2–3 рази на тиждень. Навіть помірна ходьба (30 хвилин на день) дає значущий ефект.

Ключова ідея: Фізична активність — це не просто «добре для здоров'я». Це пряме втручання в механізми старіння, яке впливає на всі ключові hallmarks.

21.2. Харчування та енергетичний баланс

Тут важливі не стільки окремі «суперфуди», скільки загальні принципи, які підтримують метаболічне здоров'я та знижують запалення.

21.2.1. Підтримання нормальної маси тіла

Надлишок вісцерального жиру — потужне джерело хронічного запалення та інсулінорезистентності. Жирова тканина виділяє прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α), які сприяють inflammaging — хронічному запаленню, що прискорює старіння.

Рекомендація: Підтримуйте індекс маси тіла (ІМТ) у діапазоні 18,5–24,9. Однак важливішим є не стільки сам ІМТ, скільки відсутність надлишку вісцерального жиру (окружність талії < 94 см у чоловіків, < 80 см у жінок).

21.2.2. Достатня кількість білка

Білок особливо важливий після 40–50 років для збереження м'язів. З віком розвивається анаболічна резистентність — зниження чутливості м'язів до стимулюючої дії амінокислот на синтез білка. Тому літнім людям потрібно більше білка на кілограм маси тіла, ніж молодим.

Рекомендація: Орієнтир — приблизно 1,2–1,6 г білка на кг маси тіла на добу при активному способі життя. Розподіляйте споживання білка рівномірно протягом дня (по 25–30 г за прийом їжі).

21.2.3. Калорійна помірність

Тривала калорійна рестрикція продовжує життя у багатьох видів тварин. У людей жорстке обмеження калорій важко переноситься, але помірний дефіцит або періодичне обмеження вікна харчування дають метаболічні переваги.

Інтервальне голодування — циклічне чергування періодів прийому їжі та голодування. Популярні протоколи: 16/8 (щоденне голодування 16 годин), 5:2 (2 дні голодування на тиждень).

Дослідження показують, що інтервальне голодування покращує чутливість до інсуліну, ліпідний профіль, артеріальний тиск і знижує маркери запалення.

Важливо: Інтервальне голодування — це інструмент, а не «магія». Воно працює через зниження загальної калорійності та покращення метаболічних маркерів, але не є панацеєю.

21.2.4. Якість їжі

Раціон з високим вмістом овочів, клітковини, поліфенолів і достатньою кількістю мікронутрієнтів пов'язаний з більш низьким рівнем запалення та кращими показниками біологічного віку.

Рекомендації:

- Середземноморська дієта. Багата оливковою олією, рибою, овочами, фруктами, цільними злаками. Знижує ризик серцево-судинних захворювань, діабету та смертності.
- Овочі та фрукти. 5–7 порцій на день. Різноманітність кольорів — різні поліфеноли.
- Клітковина. 25–35 г на день з овочів, фруктів, цільнозернових, бобових.
- Жири. Переважно ненасичені (оливкова олія, авокадо, горіхи, риба). Обмеження насичених і трансжирів.
- Цукор і рафіновані вуглеводи. Обмеження. Високий рівень глюкози та інсуліну сприяє запаленню та старінню.
- Крайні дієти (жорстке кето, сиродіння тощо) не мають переконливих переваг перед збалансованим харчуванням для довголіття.

21.2.5. Важливі мікронутрієнти

- Омега-3 жирні кислоти (EPA та DHA). Знижують запалення. Джерела: жирна риба (лосось, скумбрія, сардини), риб'ячий жир.
- Вітамін D. Критичний для імунної функції, кісткового здоров'я та захисту від інфекцій. Багато літніх людей мають дефіцит. Рекомендується перевіряти рівень і при необхідності приймати добавки.
- Магній. Бере участь у сотнях ферментативних реакцій, підтримує роботу м'язів і нервів.
- Поліфеноли. Містяться в овочах, фруктах, ягодах, зеленому чаї, какао. Мають антиоксидантні та протизапальні властивості.

21.3. Сон: недооцінений стовп здоров'я

Хронічне недосипання та порушена якість сну прискорюють епігенетичне старіння, підвищують рівень запалення, погіршують контроль глюкози та знижують здатність до відновлення. Глибокий сон особливо важливий для очищення мозку через глімфатичну систему та для гормональної регуляції.

21.3.1. Скільки потрібно спати

Рекомендація: 7–9 годин сну для більшості дорослих. Менше 6 годин — фактор ризику для здоров'я та прискореного старіння. Більше 9 годин також може бути пов'язане з проблемами, хоча причинно-наслідковий зв'язок тут складніший.

21.3.2. Якість сну важливіша за кількість

Глибокий сон (повільноволновий сон) — найбільш відновлювальна фаза. Саме під час глибокого сну відбувається очищення мозку від метаболічних відходів (включаючи бета-амілоїд, пов'язаний з хворобою Альцгеймера) і виділяється гормон росту (GH), критичний для відновлення тканин.

21.3.3. Практичні рекомендації

- Стабільний режим. Лягайте і вставайте в один і той самий час, навіть у вихідні. Циркадні ритми люблять передбачуваність.
- Темрява. Повна темрява в спальні стимулює вироблення мелатоніну. Штори блекаут, маска для сну.
- Прохолода. Температура в спальні 18–20 °C оптимальна для сну.
- Обмеження світла та їжі пізно ввечері. Синє світло від екранів пригнічує мелатонін. Їжа пізно ввечері порушує циркадні ритми та підвищує рівень глюкози.
- Без кофеїну після 14:00. Кофеїн має період напіввиведення 5–6 годин і може порушувати засинання.

21.4. Управління стресом і соціальні зв'язки

Хронічний психологічний стрес підвищує рівень кортизолу, підтримує запалення та прискорює укорочення теломер. Довгострокові дослідження показують, що люди з високим рівнем соціальної підтримки та наявністю сенсу в житті живуть довше і зберігають краще когнітивне здоров'я.

21.4.1. Механізми впливу стресу на старіння

- Кортизол. Хронічно підвищений кортизол порушує роботу багатьох систем — від імунної до серцево-судинної. Він сприяє відкладенню вісцерального жиру, інсулінорезистентності та зниженню нейрогенезу.
- Теломери. Хронічний стрес пов'язаний з більш короткими теломерами — маркером клітинного старіння.
- Запалення. Стрес активує NF-κB, сприяючи хронічному запаленню.
- Поведінкові ефекти. Стрес часто веде до переїдання, порушення сну, зниження фізичної активності — все це прискорює старіння.

21.4.2. Практики зниження стресу

- Регулярні методи зниження стресу. Дихальні вправи, медитація, прогулянки на природі. Навіть 10–15 хвилин на день дають значущий ефект.
- Соціальні зв'язки. Підтримання близьких відносин, участь у спільнотах. Самотність — фактор ризику, порівнянний за впливом з курінням.
- Наявність цілей і занять, які дають відчуття сенсу. Це називається «сене життя» (ikigai в японській традиції). Дослідження показують, що наявність сенсу життя пов'язана з більш повільним старінням і меншою смертністю.

21.5. Відмова від головних прискорювачів старіння

Куріння, надмірне споживання алкоголю, хронічне недосипання та виражена гіподинамія — фактори, які найшвидше «накручують» біологічний годинник. Їхнє усунення дає один з найбільших ефектів на очікувану тривалість здорового життя.

21.5.1. Куріння

Куріння є одним з найпотужніших прискорювачів старіння. Воно викликає:

- Окислювальний стрес. Тютюновий дим містить тисячі вільних радикалів, що пошкоджують ДНК, білки та ліпіди.
- Хронічне запалення. Куріння підтримує системне запалення, сприяючи атеросклерозу, раку та іншим віковим хворобам.
- Укорочення теломер. Курці мають більш короткі теломери, ніж некурці.
- Епігенетичне старіння. Куріння прискорює епігенетичне старіння, і цей ефект відображається в епігенетичному годиннику (GrimAge включає маркери куріння).

Рекомендація: Відмова від куріння — це не «корисно», це критично важливо для здоров'я та довголіття. Жодні інші втручання не можуть компенсувати шкоду куріння.

21.5.2. Алкоголь

Надмірне споживання алкоголю — фактор ризику для багатьох захворювань:

- Пошкодження печінки. Цироз, жирова дистрофія.
- Серцево-судинні захворювання. Хоча помірне споживання червоного вина пов'язують з користю, надлишок алкоголю підвищує артеріальний тиск, ризик інсульту та серцевої недостатності.
- Рак. Алкоголь пов'язаний з підвищеним ризиком раку печінки, ротоглотки, стравоходу, молочної залози.
- Прискорене старіння мозку. Хронічне вживання алкоголю прискорює атрофію мозку та знижує когнітивні функції.

Рекомендація: Помірне споживання (якщо немає протипоказань) — до 1 порції алкоголю на день для жінок, до 2 для чоловіків. Однак безпечного рівня алкоголю не існує. Найкращий вибір — мінімізувати або виключити алкоголь.

21.5.3. Гіподинамія

Виражена гіподинамія (сидячий спосіб життя) є потужним фактором ризику для всіх вікових хвороб. Вона сприяє:

- Зниженню м'язової маси та сили. Саркопенія прискорюється.

- Інсулінорезистентності. Зниження чутливості до інсуліну.
- Серцево-судинним захворюванням. Погіршення ліпідного профілю, підвищення артеріального тиску.
- Порушенню метаболізму. Збільшення вісцерального жиру.

Рекомендація: Мінімізуйте періоди сидіння. Навіть короткі перерви (2–3 хвилини кожную годину) покращують метаболізм.

21.6. Порівняльна ефективність втручань

Якщо вибудувати втручання за співвідношенням сили ефекту, доступності та доказовості, то порядок буде приблизно таким:

1. Усунення куріння та зловживання алкоголем. Найбільший ефект при мінімальних витратах.
2. Регулярна фізична активність (сила + кардіо). Другий за силою фактор, доступний усім.
3. Контроль маси тіла та складу тіла. Особливо вісцерального жиру.
4. Достатній і якісний сон. Критично важливий, але часто недооцінюється.
5. Харчування, що підтримує м'язи та низький рівень запалення. Середземноморська дієта, достатній білок.
6. Управління стресом та соціальними зв'язками. Менш вивчене, але ефект значний.

Тільки після того, як ці базові речі приведені в порядок, має сенс серйозно розглядати фармакологічні та експериментальні підходи. Інакше ефект від будь-яких добавок і процедур буде значно слабшим.

Підсумок глави

1. Фізична активність — найпотужніший геропротектор. Силкові + аеробні навантаження уповільнюють епігенетичне старіння, підтримують м'язи та знижують запалення.
2. Харчування. Підтримання нормальної маси тіла, достатній білок (1,2–1,6 г/кг), помірність у калоріях, середземноморська дієта, контроль цукру та рафінованих вуглеводів.
3. Сон. 7–9 годин якісного сну, стабільний режим, темрява та прохолода в спальні, обмеження світла та їжі пізно ввечері.
4. Управління стресом. Дихальні вправи, медитація, соціальні зв'язки, наявність сенсу життя.
5. Відмова від головних прискорювачів. Куріння, надлишок алкоголю, гіподинамія — фактори, які прискорюють старіння сильніше, ніж більшість добавок здатні його уповільнити.
6. Ієрархія втручань: спочатку основа (спосіб життя), потім доповнення (фармакологія, добавки, експериментальні підходи).

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Геропротектор Втручання, що уповільнює старіння.

Саркопенія Вік-асоційована втрата м'язової маси та сили.

Міокіни Сигнальні молекули, що виділяються м'язами при скороченні, які мають протизапальні властивості.

VO₂max/peak Максимальне споживання кисню; показник кардіореспіраторної витривалості.

Вісцеральний жир Жир, що оточує внутрішні органи; потужне джерело запалення.

Анаболічна резистентність Зниження чутливості м'язів до стимулюючої дії амінокислот на синтез білка з віком.

Інтервальне голодування Циклічне чергування періодів прийому їжі та голодування.

Глімфатична система Система очищення мозку від метаболічних відходів, активна під час глибокого сну.

Ikigai Японський термін, що означає «сєнс життя»; пов'язаний з більш повільним старінням.

Епігенетичне старіння Зміна епігенетичного ландшафту (метилування ДНК) з віком.

Глава 22. Рівень 2: Нутритивна наука

Після того як фундамент здоров'я (фізична активність, сон, управління стресом, відмова від шкідливих звичок) приведено в порядок, наступним рівнем втручання є харчування. Це не просто «здорове харчування» в загальному сенсі, а науково обґрунтовані нутритивні стратегії, які безпосередньо впливають на механізми старіння: модулюють метаболічні шляхи (mTOR, AMPK, інсулін/IGF-1), підтримують протеостаз, знижують запалення та уповільнюють епігенетичне старіння.

У цій главі ми детально розглянемо практичні аспекти нутритивної науки: який тип харчування найбільш ефективний для довголіття, якою є роль білків, жирів і вуглеводів, що таке інтервальне голодування і як його застосовувати, які мікронутрієнти критично важливі, і як скласти індивідуальний план харчування.

22.1. Що таке «нутритивна наука» в контексті довголіття

Нутритивна наука в контексті довголіття — це не просто рекомендації «їжте більше овочів». Це доказові стратегії харчування, які модулюють ключові сигнальні шляхи старіння:

Шлях Вплив харчування Ефект

mTOR Зниження амінокислот (особливо лейцину) → інгібування mTOR Активація аутофагії, зниження запалення

AMPK Нестача енергії (голодування, обмеження калорій) → активація AMPK Стимуляція катаболізму, покращення чутливості до інсуліну

Інсулін/IGF-1 Зниження глюкози та інсуліну → зниження IIS Збільшення тривалості життя у тварин

Сиртуїни Підвищення NAD⁺ (через ніацин, NR, NMN) → активація сиртуїнів Покращення репарації ДНК, метаболізму

Аутофагія Голодування → активація аутофагії Очищення клітин від пошкоджених компонентів

Запалення Зниження прозапальних продуктів (цукор, трансжири) Зниження inflammaging

Ключова ідея: Харчування для довголіття — це не просто «здорове харчування». Це цілеспрямована модуляція метаболічних шляхів старіння через вибір продуктів, часу прийому їжі та контроль макронутрієнтів.

22.2. Дієтичні патерни для довголіття

Кілька дієтичних патернів мають переконливу доказову базу для продовження здорового життя.

22.2.1. Середземноморська дієта

Середземноморська дієта — це не «дієта» в сенсі обмежень, а традиційний патерн харчування, характерний для країн Середземномор'я.

Ключові компоненти:

- Оливкова олія першого віджиму. Основне джерело жиру (мононенасичені жирні кислоти, поліфеноли).
- Риба та морепродукти. 2–3 рази на тиждень (омега-3 жирні кислоти ЕРА та ДНА).
- Овочі, фрукти, зелень. Велика кількість, різноманітність кольорів (поліфеноли, клітковина, вітаміни).
- Цільнозернові. Хліб, паста, рис із цільного зерна (клітковина, мікронутрієнти).
- Бобові. Сочевиця, нут, квасоля (білок, клітковина).
- Горіхи та насіння. Помірна кількість (ненасичені жири, вітаміни, мінерали).
- Обмеження червоного м'яса. Кілька разів на місяць.
- Помірне споживання вина. 1 келих на день (опціонально, тільки за відсутності протипоказань).

Докази:

- Середземноморська дієта знижує ризик серцево-судинних захворювань, діабету 2-го типу, деяких видів раку та смертності від усіх причин.
- Дослідження PREDIMED показало зниження серцево-судинних подій на 30% у людей з високим ризиком.
- Середземноморська дієта пов'язана з більш повільним епігенетичним старінням.

22.2.2. Дієта, що імітує голодування (FMD)

FMD — це протокол короткочасного (3–5 днів) зниження калорійності з певним макронутрієнтним складом, який імітує ефекти голодування, але при цьому забезпечує мінімальне харчування.

Ключові компоненти:

- Зниження калорійності до 300–1100 ккал/день.
- Склад: високий вміст жирів (близько 60%), помірний вуглеводів (близько 25%), низький білків (близько 15%).
- Проводиться 1–2 рази на місяць.

Докази:

- Дослідження на тваринах (Longo та колеги) показали, що FMD збільшує тривалість життя, покращує метаболізм і знижує запалення.
- Клінічні випробування на людях (Pilot study JUVENILE) вивчають вплив FMD на імунне старіння у пацієнтів старше 65 років.
- FMD активує аутофагію, знижує інсулін/IGF-1 та сприяє оновленню імунної системи.

22.2.3. Обмежене за часом харчування (Time-Restricted Eating, TRE)

TRE — це форма інтервального голодування, при якій всі прийоми їжі відбуваються в певному вікні часу (зазвичай 6–10 годин).

Ключові компоненти:

- Щоденне голодування 14–16 годин (наприклад, прийом їжі з 10:00 до 18:00).
- Поза вікном харчування — тільки вода, чай, кава без добавок.
- Не потребує обмеження калорій (хоча воно часто відбувається само собою).

Докази:

- TRE покращує циркадні ритми, чутливість до інсуліну, ліпідний профіль і знижує запалення.

- Ефекти спостерігаються навіть без втрати ваги, що вказує на незалежні метаболічні переваги.
- TRE модулює mTOR та AMPK, активує аутофагію.

22.2.4. Вегетаріанські та рослинні дієти

Рослинні дієти асоційовані з більш низьким ризиком багатьох вікових захворювань.

Ключові компоненти:

- Виключення або обмеження продуктів тваринного походження.
- Високий вміст клітковини, поліфенолів, вітамінів і мінералів.
- Низький вміст насичених жирів.

Важливе застереження:

- Вегетаріанство та веганство потребують ретельного планування, щоб уникнути дефіциту вітаміну B12, заліза, цинку, кальцію, омега-3 та білка.
- Дефіцит B12 особливо небезпечний для літніх людей, оскільки погіршує когнітивні функції та підвищує ризик анемії.
- При рослинній дієті обов'язковий прийом добавок вітаміну B12 та моніторинг інших мікронутрієнтів.

22.3. Макронутрієнти та їхня роль у довголітті

22.3.1. Білок: баланс між користю та ризиком

Білок — критично важливий нутрієнт для підтримання м'язової маси, особливо з віком. Однак надлишок білка, особливо тваринного походження, може активувати mTOR і знижувати тривалість життя у деяких модельних тварин.

Рекомендації:

- Оптимальна доза: 1,2–1,6 г білка на кг маси тіла на добу для активних людей середнього та літнього віку.
- Розподіл: Рівномірно протягом дня (по 25–30 г за прийом їжі), щоб максимізувати стимуляцію синтезу м'язового білка.
- Якість: Баланс тваринного та рослинного білка. Перевага рибі, птиці, яйцям, бобовим, горіхам. Обмеження червоного та переробленого м'яса.

22.3.2. Жири: якість важливіша за кількість

Жири — важливе джерело енергії та компонент клітинних мембран. Однак тип жирів має величезне значення для запалення та старіння.

Рекомендації:

- Ненасичені жири (омега-3 та омега-9). Основне джерело жирів. Оливкова олія, авокадо, горіхи, насіння, жирна риба.
- Омега-3 (ЕРА та ДНА). 1–2 порції жирної риби (лосось, скумбрія, сардини) на тиждень. При необхідності — добавки (1–2 г ЕРА+ДНА на день).
- Обмеження насичених жирів. Червоне м'ясо, вершкове масло, сир, пальмова олія.
- Виключення трансжирів. Гідрогенізовані олії, фастфуд, промислова випічка.
- Поліфенольні жири. Оливкова олія першого віджиму багата на поліфеноли, які додатково знижують запалення.

22.3.3. Вуглеводи: якість і час

Вуглеводи — основне джерело енергії, але їхній тип і час споживання критичні для метаболічного здоров'я.

Рекомендації:

- Складні вуглеводи з низьким глікемічним індексом. Цільнозернові, бобові, овочі, фрукти.
- Обмеження простих цукрів і рафінованих вуглеводів. Солодкі напої, кондитерські вироби, білий хліб, білий рис.
- Контроль глюкози. Уникайте різких стрибків глюкози, оскільки вони підвищують інсулін, сприяють запаленню та прискорюють глікування білків.
- Час прийому вуглеводів. Бажано споживати вуглеводи в першій половині дня, коли чутливість до інсуліну вища.

22.4. Мікронутрієнти та добавки для довголіття

Хоча основою є цільні продукти, деякі мікронутрієнти та добавки можуть бути корисними для підтримки механізмів довголіття.

22.4.1. Омега-3 жирні кислоти (EPA та DHA)

- Функція: Зниження запалення, підтримка мозку та серцево-судинної системи.
- Джерела: Жирна риба (лосось, скумбрія, сардини, анчоуси), риб'ячий жир.
- Доза: 1–2 г EPA+DHA на день (еквівалент ~2 порцій жирної риби на тиждень).
- Докази: Зниження рівня IL-6, TNF- α , CRP та ризику серцево-судинних подій.

22.4.2. Вітамін D

- Функція: Імунна функція, кісткове здоров'я, захист від інфекцій.
- Джерела: Сонце (UVB), жирна риба, яйця, гриби (опромінені UV), добавки.
- Доза: Індивідуальна, на основі рівня 25(OH)D у крові. Цільовий рівень: 50–80 нмоль/л (або 20–30 нг/мл). При дефіциті — 1000–4000 МО/день.
- Докази: Дефіцит вітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком інфекцій, аутоімунних та серцево-судинних захворювань.

22.4.3. Магній

- Функція: Бере участь у сотнях ферментативних реакцій, підтримує роботу м'язів і нервів, покращує сон і чутливість до інсуліну.
- Джерела: Зелені листові овочі, горіхи, насіння, бобові, цільнозернові.
- Доза: 300–400 мг елементарного магнію на день.

22.4.4. Вітамін B12

- Функція: Підтримка нервової системи, утворення еритроцитів, метилювання.
- Джерела: Продукти тваринного походження (печінка, м'ясо, риба, яйця, молочні продукти).
- Ризики: Дефіцит B12 поширений у літніх людей (через зниження всмоктування), вегетаріанців і веганів.
- Доза: 2,4–1000 мкг/день (залежно від рівня дефіциту).

22.4.5. Поліфеноли та інші фітохімічні речовини

- Функція: Антиоксидантні та протизапальні властивості, модуляція сигнальних шляхів (сиртуїни, АМРК).
- Джерела: Овочі, фрукти, ягоди, зелений чай, какао, оливкова олія, червоне вино (помірно).
- Куркумін: Інгібує NF-κB, має протизапальні властивості. Біодоступність низька, але можна покращити з піперинном (чорний перець).
- Ресвератрол: Активує сиртуїни. Міститься в червоному винограді, ягодах, арахісі. Біодоступність обмежена.
- EGCG (епігалокатехін-3-галлат): Із зеленого чаю. Має антиоксидантні та протизапальні властивості.

22.5. Складання індивідуального плану харчування

22.5.1. Основні принципи

1. Індивідуалізація. Враховуйте вік, стать, рівень фізичної активності, стан здоров'я, генетичні особливості (якщо відомі), уподобання.
2. Поступовість. Впроваджуйте зміни поступово, щоб вони стали звичкою.
3. Якість. Віддавайте перевагу цільним, мінімально обробленим продуктам.
4. Різноманітність. Широкий спектр продуктів забезпечує широкий спектр мікронутрієнтів.
5. Задоволення. Харчування має приносити радість, інакше воно не буде стійким.

22.5.2. Прикладний денний план

Прийом їжі Варіант 1 Варіант 2

Ранок (8:00) Вівсяна каша з ягодами, горіхами, насінням. Зелений чай. Яйця (омлет або варені) з овочами та авокадо. Чорна кава.

Обід (12:00) Салат з листової зелені з кіноа, нутом, овочами та оливковою олією. Риба (лосось, скумбрія) на грилі з тушкованими овочами та коричневим рисом.

Вечеря (18:00) Запечена куряча грудка з броколі, цвітною капустою та бататом. Тофу або темпе з вок-овочами та цільнозерновою локшиною.

Перекуси (за бажанням) Грецький йогурт з ягодами. Жменя горіхів. Зелений сік (шпинат, селера, яблуко, імбир). Хумус з овочами.

Важливо: Це приклади, не жорсткий план. Основні принципи: достатній білок, корисні жири, складні вуглеводи, різноманітність овочів і фруктів, обмеження цукру та оброблених продуктів.

22.6. Практичні рекомендації щодо впровадження

1. Почніть з оцінки поточного харчування. Ведіть щоденник харчування 3–7 днів, щоб зрозуміти, що і коли ви їсте.
2. Впроваджуйте зміни поетапно. Почніть з однієї зміни (наприклад, сніданок з високим вмістом білка та клітковини) і додавайте нові кожні 2–4 тижні.
3. Слідкуйте за реакцією організму. Зверніть увагу на самопочуття, рівень енергії, якість сну. Використовуйте біомаркери (глюкоза, ліпіди, CRP) для об'єктивної оцінки.

4. Враховуйте час прийому їжі. Протокол 16:8 або обмежене вікно харчування (наприклад, з 10:00 до 18:00) може покращити метаболічні маркери.
5. Готуйте вдома. Це дає контроль над якістю інгредієнтів і розмірами порцій.
6. Пийте достатньо води. 1,5–2 літри на день (індивідуально).
7. Не забувайте про фізичну активність. Харчування та рух — дві сторони однієї медалі.
8. Звертайтеся до фахівців. При наявності захворювань або складних питань — консультація з дієтологом або лікарем.

Підсумок глави

1. Нутритивна наука в контексті довголіття — це доказові стратегії харчування, що модулюють ключові сигнальні шляхи старіння: mTOR, AMPK, інсулін/IGF-1, сиртуїни, аутофагію та запалення.
2. Середземноморська дієта — найбільш вивчений патерн харчування для довголіття. Знижує ризик серцево-судинних захворювань, діабету та смертності.
3. Інтервальне голодування (TRE та FMD) — ефективні інструменти для активації аутофагії, покращення чутливості до інсуліну та зниження запалення.
4. Білок: 1,2–1,6 г/кг/день, рівномірно розподілений протягом дня. Перевага рослинним і рибним джерелам.
5. Жири: Основне джерело — ненасичені. Омега-3 (1–2 г/день EPA+DHA), обмеження насичених і виключення трансжирів.
6. Вуглеводи: Складні, з низьким глікемічним індексом. Обмеження простих цукрів і рафінованих вуглеводів.
7. Ключові мікронутрієнти: Омега-3, вітамін D, магній, вітамін B12, поліфеноли (куркумін, ресвератрол, EGCG).
8. Індивідуалізація: Враховуйте вік, стать, активність, стан здоров'я. Впроваджуйте зміни поступово.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Нутритивна наука Вивчення впливу харчування на здоров'я та старіння.

Середземноморська дієта Дієтичний патерн, багатий на оливкову олію, рибу, овочі, фрукти, цільні злаки.

Інтервальне голодування Циклічне чергування періодів прийому їжі та голодування.

FMD (дієта, що імітує голодування) Протокол короткочасного (3–5 днів) зниження калорійності, що імітує ефекти голодування.

TRE (обмежене за часом харчування) Щоденне харчування в певному вікні часу (6–10 годин).

Анаболічна резистентність Зниження чутливості м'язів до стимулюючої дії амінокислот на синтез білка з віком.

Омега-3 жирні кислоти EPA та DHA, що мають протизапальні властивості.

Поліфеноли Рослинні сполуки з антиоксидантними та протизапальними властивостями.

Глікемічний індекс Показник впливу вуглеводів на рівень глюкози крові.

Циркадні ритми Внутрішні біологічні ритми, що регулюють цикли сну та неспання, обмін речовин та інші процеси.

Глава 23. Рівень 3: Обґрунтовані доповнення

Після того як фундамент здоров'я (фізична активність, сон, управління стресом, відмова від шкідливих звичок) і нутритивна наука приведені в порядок, настає час для наступного рівня втручань. Це обґрунтовані доповнення — стратегії, які мають наукове обґрунтування, але поки не є обов'язковими для всіх. Вони включають: діагностику біомаркерів, фармакологічні втручання з доведеною безпекою та ефективністю (метформін, рапаміцин, NAD⁺-попередники), а також персоналізований підхід до корекції виявлених дефіцитів.

Важливо розуміти: ці доповнення працюють тільки на тлі правильно вибудованого фундаменту. Без фізичної активності, якісного сну та правильного харчування їхній ефект буде мінімальним. Це «надбудова», а не заміна базових стратегій.

У цій главі ми детально розглянемо, що входить у рівень обґрунтованих доповнень, як їх застосовувати, які ризики існують і як інтегрувати їх в індивідуальний план.

23.1. Діагностика: вимірювання того, що можна покращити

Перш ніж щось додавати, необхідно зрозуміти поточний стан організму. Це ключовий принцип персоналізованої медицини: «вимірюй те, що збираєшся покращувати».

23.1.1. Ключові біомаркери для моніторингу

Маркер	Що вимірює	Цільовий діапазон	Частота
CRP (високочутливий)	Системне запалення	< 1 мг/л (низький ризик)	1 раз на рік
Глюкоза натще	Метаболічний контроль	< 5,6 ммоль/л	1 раз на рік
HbA1c	Середній рівень глюкози за 2–3 місяці	< 5,7%	1 раз на рік
Ліпідний профіль	Серцево-судинний ризик	LDL < 3,0 ммоль/л; HDL > 1,0 (чол) / > 1,3 (жін); тригліцериди < 1,7	1 раз на рік
Вітамін D (25-ОН)	Статус вітаміну D	50–80 нмоль/л	1 раз на рік
Феритин	Запаси заліза	30–300 мкг/л (залежить від статі)	За показаннями
Альбумін	Нутритивний статус, функція печінки	35–50 г/л	1 раз на рік
Креатинін, СКФ	Функція нирок	СКФ > 90 мл/хв/1,73 м²	1 раз на рік
ТТГ (тиреотропний гормон)	Функція щитовидної залози	0,4–4,0 мМО/л	1 раз на 2–3 роки
Гормони	За показаннями	Індивідуально	За призначенням лікаря

23.1.2. Епігенетичний годинник і функціональні тести

Як обговорювалося в Главі 13, вимірювання біологічного віку за допомогою епігенетичного годинника (PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE) може дати додаткову інформацію про швидкість старіння. Однак важливо розуміти:

- Це не обов'язковий тест для всіх; він дорогий і не завжди доступний.
- Результат — це «миттєвий знімок», а не вирок.
- Зміна на 1–2 роки може бути шумом, а не значущим зрушенням.
- Краще використовувати для відстеження динаміки (раз на 6–12 місяців), а не як разову діагностику.

Функціональні тести (див. Главу 13) також важливі: динамометрія кисті, швидкість ходьби, тести на когнітивні функції. Вони відображають реальний фізичний стан і часто змінюються раніше, ніж молекулярні маркери.

Ключова ідея: Діагностика — це не самоціль. Вона потрібна для того, щоб розуміти, на що спрямовувати зусилля і чи працюють обрані стратегії.

23.2. Обґрунтовані фармакологічні доповнення

Цей рівень включає препарати, які мають серйозну доказову базу для покращення метаболічного здоров'я та уповільнення старіння. Однак жоден з них поки не є «ліками від старості» для здорових людей — їхнє застосування повинно бути обґрунтованим і персоналізованим.

23.2.1. Метформін

Що це: Старий препарат для лікування діабету 2-го типу. Окрім зниження глюкози, він впливає на АМПК, знижує запалення, покращує чутливість до інсуліну і, за епідеміологічними даними, асоційований з більш низькою захворюваністю на ряд вікових хвороб у діабетиків.

Механізм дії: Метформін активує АМПК (енергетичний сенсор клітини), що призводить до інгібування mTOR, стимуляції аутофагії та покращення чутливості до інсуліну. Він також знижує рівень IL-6 та TNF- α , зменшуючи хронічне запалення.

Доказова база:

- Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав значне зниження рівня IL-6 у групі метформіну (SMD -0,32, 95% CI -0,51 до -0,13, $p = 0,01$).
- Спостережні дослідження показують, що діабетики, які приймають метформін, мають нижчу смертність від усіх причин порівняно з діабетиками, які приймають інші препарати.
- Велике дослідження TAME (Targeting Aging with Metformin) мало безпосередньо перевірити, чи уповільнює метформін старіння у людей без діабету. Результати поки очікуються.
- Ведуться клінічні випробування метформіну при нейродегенеративних захворюваннях (NCT01965756, NCT00620191, NCT04098666).

Кому може бути корисний:

- Люди з переддіабетом, метаболічним синдромом або інсулінорезистентністю.
- Люди з ожирінням (особливо вісцеральним).
- Можливо, здорові люди старше 50–60 років з високим ризиком вікових захворювань (в рамках досліджень).

Ризики та обмеження:

- Шлунково-кишкові побічні ефекти (діарея, нудота) — у 20–30% пацієнтів.
- Тривалий прийом може призводити до дефіциту вітаміну B12 (потребує моніторингу).
- Протипоказаний при тяжких захворюваннях нирок, печінки, серцевій недостатності.
- Поки метформін не можна рекомендувати здоровим людям виключно з метою продовження життя — недостатньо даних про співвідношення користі та ризику в цій групі.

Практичний висновок: Метформін — це препарат для людей з метаболічними порушеннями, а не «чарівна таблетка» для всіх. Його застосування повинно обговорюватися з лікарем.

23.2.2. Рапаміцин і рапалоги

Що це: Рапаміцин (сиролімус) — інгібітор mTOR. В експериментах на мишах він найбільш відтворювано продовжує життя навіть при початку прийому в середньому віці. Він посилює аутофагію, знижує запалення і впливає на кілька hallmarks of aging.

Механізм дії: Рапаміцин інгібує mTORC1, що призводить до активації аутофагії, зниження синтезу білка та переключення метаболізму в режим економії. Це імітує ефекти калорійної рестрикції.

Доказова база:

- Рапаміцин збільшує тривалість життя у мишей навіть при початку прийому в середньому віці (близько 20 місяців, що еквівалентно ~60 рокам у людини).
- Покращує імунну функцію (підвищує відповідь на вакцинацію у літніх людей).
- Знижує запалення та сповільнює вікову деградацію тканин.
- Клінічні випробування низькодозового рапаміцину у здорових людей показують покращення деяких функцій імунної системи та зниження запальних маркерів.

Ризики та обмеження:

- Рапаміцин використовується як імунодепресант після трансплантації органів. Його тривале застосування у високих дозах підвищує ризик інфекцій.
- У низьких, переривчастих дозах він вивчається для геропротекції, але довгострокова безпека такого режиму у здорових людей, ризик інфекцій і вплив на метаболізм (гіперліпідемія, інсулінорезистентність) ще недостатньо вивчені.
- Протипоказаний при імунодефіцитах, активних інфекціях.

Практичний висновок: Рапаміцин — одне з найперспективніших, але все ще експериментальних напрямків. Його застосування повинно проводитися тільки в рамках клінічних досліджень під строгим лікарським контролем.

23.2.3. NAD⁺-попередники (NR і NMN)

Що це: Нікотинамід рибозид (NR) та нікотинамід мононуклеотид (NMN) — це попередники NAD⁺, ключового коферменту, рівень якого знижується з віком. NAD⁺ необхідний для роботи мітохондрій, сиртуїнів і репарації ДНК.

Механізм дії: NR і NMN підвищують рівень NAD⁺ у крові та деяких тканинах, що активує сиртуїни (SIRT1, SIRT3, SIRT6), покращує мітохондріальну функцію та стимулює репарацію ДНК.

Доказова база:

- Клінічне дослідження Nestlé (Nature Metabolism, 2026): 14-денний прийом NR (300 мг) та NMN (350 мг) порівняно збільшував циркулюючий NAD⁺ у здорових дорослих. Нікотинамід (NAM) не давав такого ефекту. NR і NMN також взаємодіяли з мікробіомом, виробляючи нікотинову кислоту та посилюючи мікробний метаболізм.
- Клінічне випробування (NCT06991712): Вивчає вплив NR, NAM, NMN та нікотинової кислоти на зорову функцію у пацієнтів з глаукомою.

- Мета-аналіз досліджень: NAD⁺-попередники підвищують рівень NAD⁺ у крові на 40–60% і пов'язані з покращенням мітохондріального дихання та зниженням маркерів окислювального стресу.
- У дослідженнях на тваринах підвищення NAD⁺ покращує мітохондріальну функцію, фізичну витривалість, чутливість до інсуліну та деякі маркери старіння.

Кому може бути корисний:

- Люди старше 50–60 років (рівень NAD⁺ природно знижується з віком).
- Люди з низькою фізичною активністю (фізичне навантаження — природний стимулятор NAD⁺).
- Як додаткова підтримка при високому рівні запалення (inflammaging).

Ризики та обмеження:

- Переконливих доказів уповільнення старіння або значного продовження здорового життя у людини поки немає.
- Довгострокова безпека у здорових людей не підтверджена (більшість досліджень короткі — 2–6 місяців).
- Високі дози NAD⁺-попередників можуть порушувати метаболізм метильних груп.
- NR і NMN поки є харчовими добавками, а не лікарськими препаратами. Їхнє виробництво та якість не стандартизовані на рівні лікарських засобів.

Практичний висновок: NAD⁺-попередники — перспективний, але поки експериментальний напрямок. Їхнє застосування виправдане в рамках досліджень або при моніторингу лікаря. Не варто очікувати від них «чарівного» ефекту без підтримки фундаментальних стратегій.

23.2.4. Інші калорій-рестрикційні міметики (CRM)

Спермідин. Природний поліамін, що активує аутофагію. Дослідження показують, що спермідин покращує імунну відповідь і знижує запалення. Оксфордський університет проводить клінічне дослідження (NCT05421546) з вивчення безпеки добавок спермідину та їхнього впливу на імунну відповідь на вакцину проти COVID у літніх людей.

Ресвератрол. Поліфенол, що активує сиртуїни. Клінічні випробування показують обмежену ефективність у людей через низьку біодоступність.

Поліфеноли (куркумін, EGCG, кверцетин). Мають протизапальні властивості. Можуть бути корисні, але їхні ефекти скромні порівняно з фармакологічними препаратами.

23.3. Персоналізований підхід

Ключовий принцип рівня обґрунтованих доповнень — персоналізація. Немає універсального набору добавок для всіх. Вибір повинен ґрунтуватися на:

1. Результатах діагностики. Які маркери відхиляються від норми? Запалення (CRP, IL-6)? Метаболізм (глюкоза, HbA1c)? Дефіцити (вітамін D, B12)?
2. Індивідуальних факторах ризику. Чи є спадкова схильність? Які захворювання були в сім'ї?
3. Поточному стані здоров'я. Чи є хронічні захворювання, прийом ліків, протипоказання?
4. Способі життя. Наскільки добре вибудовано фундамент? Без нього будь-які доповнення будуть малоефективними.

23.3.1. Приклади персоналізованих схем

Сценарій 1. Чоловік, 55 років, з переддіабетом:

- Фундамент: Фізична активність (силова + кардіо), середземноморська дієта, 7–8 годин сну.
- Доповнення: Метформін (500–1000 мг/день) — обговорити з лікарем. Моніторинг глюкози та HbA1c.
- Добавки (за показаннями): Вітамін D (при дефіциті), омега-3 (1–2 г/день), магній.

Сценарій 2. Жінка, 62 роки, з високим рівнем CRP:

- Фундамент: Фізична активність, середземноморська дієта, управління стресом.
- Доповнення: NAD⁺-попередники (NR або NMN) — для підтримки мітохондрій і зниження запалення. Омега-3 (2 г/день).
- Добавки (за показаннями): Вітамін D, магній.

Сценарій 3. Чоловік, 50 років, здоровий, але хоче максимально відстрочити старіння:

- Фундамент: Максимально вибудувати всі компоненти рівня 1 і 2.
- Доповнення: Розглянути участь у клінічних дослідженнях (наприклад, TAME для метформіну). NAD⁺-попередники — для профілактичного підтримання NAD⁺ рівня.
- Добавки (за показаннями): Вітамін D (при дефіциті).

23.4. Ризики та обмеження

Навіть «безпечні» добавки можуть мати побічні ефекти та взаємодії.

Важливі принципи:

1. Починайте з малого. Не вводьте кілька нових препаратів одночасно — ви не зрозумієте, який з них дає ефект або викликає побічні ефекти.
2. Моніторте. Вимірюйте ключові маркери до і після початку прийому.
3. Консультуйтеся з лікарем. Особливо якщо у вас є хронічні захворювання або ви приймаєте інші ліки.
4. Не замінюйте спосіб життя добавками. Це найважливіший принцип. Без фізичної активності, правильного харчування та сну жодні добавки не дадуть ефекту.

Загальні ризики:

Препарат Основні побічні ефекти Протипоказання

Метформін Шлунково-кишкові (діарея, нудота), дефіцит B12 Захворювання нирок, печінки, серцева недостатність

Рапаміцин Імуносупресія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність Імунодефіцити, активні інфекції

NR / NMN Можливе порушення метильного обміну при високих дозах Вагітність, годування (не вивчено)

Омега-3 Рибний присмак, іноді шлунково-кишкові Алергія на рибу, порушення згортання (у високих дозах)

Вітамін D Гіперкальціємія (при передозуванні) Гіперкальціємія, саркоїдоз

23.5. Практичний алгоритм впровадження

Крок 1. Оцініть фундамент.

Переконайтеся, що ви послідовно виконуєте рекомендації щодо фізичної активності, харчування, сну та управління стресом. Якщо ні — спочатку налаштуйте їх.

Крок 2. Проведіть діагностику.

Здайте базові аналізи: глюкоза, HbA1c, ліпідний профіль, CRP, вітамін D, феритин, альбумін, креатинін. При необхідності — розширені (гормони, епігенетичний годинник).

Крок 3. Визначте пріоритети.

На основі діагностики: що відхиляється від норми? Що є головним фактором ризику? Запалення? Інсулінорезистентність? Дефіцити?

Крок 4. Виберіть обґрунтовані доповнення.

- Метформін — якщо є переддіабет або метаболічний синдром (за призначенням лікаря).
- Рапаміцин — тільки в рамках клінічних досліджень.
- NAD⁺-попередники — для людей старше 50–60 років або з високим запаленням (як доповнення, а не заміна).

Крок 5. Впроваджуйте поступово.

Почніть з одного доповнення, додавайте наступне через 2–4 тижні. Відстежуйте самопочуття та побічні ефекти.

Крок 6. Моніторте прогрес.

Повторно здайте аналізи через 3–6 місяців. Оцініть динаміку біомаркерів і біологічного віку.

Крок 7. Коригуйте.

Прибирайте те, що не працює, або коригуйте дозування з лікарем.

23.6. Зона спостереження: що не варто впроваджувати терміново

Деякі втручання мають цікаві дані на тваринах або ранні людські дослідження, але поки недостатній рівень доказовості для широкого застосування здоровими людьми (див. Главу 24). До них належать:

- Більшість сенеолітиків (дазатиніб+кверцетин, фісетин) — поки тільки в рамках клінічних випробувань.
- Експериментальні протоколи часткового репрограмування.
- Більшість екзосомних і клітинних продуктів, що пропонуються поза клінічними дослідженнями.
- Гормональна «оптимізація» без показань (GH, DHEA тощо) — не має переконливої доказової бази і може бути небезпечною.

Ключова ідея: Рівень обґрунтованих доповнень — це не «бери все підряд». Це точкові, персоналізовані втручання, засновані на діагностиці та підтримуючі фундамент здоров'я.

Підсумок глави

1. Діагностика — ключовий перший крок рівня обґрунтованих доповнень. Вимірюйте CRP, глюкозу, HbA1c, ліпіди, вітамін D. Розгляньте епігенетичний годинник для відстеження динаміки.
2. Метформін — препарат з доведеною ефективністю при переддіабеті та метаболічному синдромі. Активує AMPK, знижує запалення. Його застосування для здорових людей поки не рекомендоване (дослідження TAME триває).
3. Рапаміцин — потужний інгібітор mTOR, але з суттєвими побічними ефектами (імуносупресія). Тільки в рамках клінічних досліджень.
4. NAD⁺-попередники (NR, NMN) — підвищують NAD⁺ у людей, покращують мітохондріальну функцію. Перспективний напрямок, але довгострокова ефективність і безпека потребують підтвердження. NR і NMN також можуть підтримувати здоров'я мікробіому.
5. Інші CRM (спермідин, ресвератрол) — мають помірні докази. Можуть бути корисні як доповнення, але не як заміна.
6. Персоналізація — ключовий принцип. Немає універсального набору добавок. Вибір залежить від діагностики, факторів ризику та способу життя.
7. Поступовість і моніторинг — впроваджуйте доповнення по одному, відстежуйте ефекти та побічні ефекти.
8. Не замінюйте спосіб життя. Без фундаменту (фізична активність, харчування, сон, управління стресом) будь-які доповнення будуть малоефективними.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Обґрунтовані доповнення Втручання з серйозною доказовою базою, але не обов'язкові для всіх; персоналізовані.

Біомаркери Вимірювані показники стану організму (CRP, глюкоза, ліпіди).

Метформін Активатор AMPK, препарат для лікування діабету 2-го типу, що вивчається як геропротектор.

Рапаміцин Інгібітор mTOR, що збільшує тривалість життя у тварин, але з побічними ефектами.

NAD⁺-попередники NR і NMN — речовини, що підвищують рівень NAD⁺, ключового коферменту клітинного метаболізму.

Калорій-рестрикційні міметики (CRM) Речовини, що імітують ефекти калорійної рестрикції без суворого дотримання дієти.

Спермідин Поліамін, що активує аутофагію та покращує імунну функцію у літніх.

TAME Велике дослідження метформіну як геропротектора у здорових людей.

Глава 24. Рівень 4: Зона спостереження

Ми підійшли до найзахопливішого і водночас найризикованішого рівня втручань. Це зона спостереження — підходи, які мають вражаючі дані на тваринах або ранні людські дослідження, але поки недостатній рівень доказовості для широкого застосування здоровими людьми. Тут живуть сенеолітики, епігенетичне репрограмування, екзосомні препарати та інші експериментальні технології.

Важливо розуміти: ці втручання перебувають на межі між наукою та клінічною практикою. Вони вже не є чистою теорією — перші клінічні випробування на людях розпочалися. Однак вони ще не стали стандартною медичною практикою. Їхня ефективність і довгострокова безпека потребують підтвердження.

У цій главі ми детально розглянемо, які експериментальні підходи перебувають у зоні спостереження, що показують клінічні випробування, які ризики існують, і як правильно ставитися до цих технологій — не ігноруючи їх, але й не впадаючи в ейфорію.

24.1. Що таке «зона спостереження»

Зона спостереження — це категорія втручань, які:

1. Мають переконливі доклінічні дані (на тваринах, клітинних моделях).
2. Проходять або вже завершили ранні фази клінічних випробувань (I–II фази).
3. Показують обнадійливі, але не остаточні результати у людей.
4. Мають потенційні ризики, які потребують ретельного вивчення.
5. Не рекомендуються для широкого застосування здоровими людьми поза клінічними дослідженнями.

Ключова ідея: Зона спостереження — це не «заборонена зона». Це простір, де наука створює майбутні стандарти. Але поки це майбутнє не настало, підхід потребує обережності, критичного мислення та лікарського контролю.

24.2. Сенеолітики: клінічні випробування тривають

Як ми обговорювали в Главі 14, сенеолітики — це речовини, що вибірково видаляють сенесцентні клітини. Вони проходять клінічні випробування при різних вікових захворюваннях.

24.2.1. Активні клінічні випробування

Випробування	Препарат	Захворювання	Фаза	Статус
NCT04785300 (ALSENITE)	Дазатиніб + кверцетин	Хвороба Альцгеймера, легкі когнітивні порушення	Фаза 1/2	Активно, набір завершено
IPACE-HIV (A5426)	Дазатиніб + кверцетин	Хрупкість у ВІЛ-інфікованих	старше 50 років	Фаза 2 Набір відкрито
ISRCTN12085208	Фісетин + середземноморська дієта + інтервальне голодування	Маркери старіння у 4000 учасників РКИ	Набір відкрито	(2026–2030)

NCT04857996 UBX1325 (фоселутоклакс) Діабетичний макулярний набряк Фаза 2
Завершено

Випробування при хворобі Альцгеймера (ALSENITE):

Дослідники з Mayo Clinic вивчають безпеку та переносимість комбінації дазатиніб + кверцетин у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та легкими когнітивними порушеннями. Це відкрите пілотне дослідження на 20 учасниках старше 55 років. Основна мета — оцінити, чи може видалення сенесцентних клітин знизити нейрозапалення та уповільнити прогресування когнітивних порушень.

Випробування при хрупкості у ВІЛ (IPACE-HIV):

80 учасників (ВІЛ-інфіковані старше 50 років, з ознаками хрупкості) отримують дазатиніб + кверцетин або плацебо протягом 12 тижнів. Первинні наслідки — безпека та покращення фізичної функції (швидкість ходьби). Це перше строго контрольоване дослідження сенеолітиків при хрупкості у ВІЛ-інфікованих.

Велике дослідження в Іспанії (ISRCTN12085208):

Масштабне рандомізоване контрольоване дослідження за участю 4000 учасників (50±5 та 80±5 років) оцінює комбінацію низькокалорійної середземноморської дієти, інтервального голодування та фісетину. Дослідження триватиме до 2030 року. Оцінюються: тягар сенесцентних клітин, запальні маркери, метилювання ДНК та прогресування субклінічного атеросклерозу.

24.2.2. Інструменти раннього відбору кандидатів

У 2026 році в Nature Aging була опублікована робота, що описує платформу SHARP, яка аналізує понад 6,4 тис. схвалених та експериментальних препаратів для прогнозування їхнього геропротективного потенціалу.

Ключові знахідки:

- Ідентифіковано 21 препарат з потенційним геропротективним ефектом.
- Серед них — оксиметазолін (засіб від закладеності носа), який може впливати на міжклітинну комунікацію та хронічне запалення.
- Система підтвердила відомі геропротектори: рапаміцин, метформін, аспірин, дазатиніб.
- Також виявлено 23 препарати, які можуть, навпаки, прискорювати старіння.

Важливе застереження: Автори підкреслюють, що SHARP не доводить ефективність цих препаратів, а лише відбирає кандидатів для подальших досліджень. Це інструмент для «раннього відбору», а не керівництво до дії.

24.2.3. Важливі обмеження

- Різні типи сенесцентних клітин. Сенесцентні клітини різних тканин можуть мати різні механізми виживання. Універсального сенеолітика поки не існує.
- Побічні ефекти. Дазатиніб має гематологічні та кардіопульмональні ризики. АВТ-263 викликає тромбоцитопенію.
- Довгострокова безпека при хронічному застосуванні не доведена.

Практичний висновок: Сенеолітики — це експериментальні препарати. Їхнє застосування повинно проводитися тільки в рамках клінічних досліджень. Не намагайтеся використовувати їх самостійно.

24.3. Епігенетичне репрограмування: перші випробування на людях

Епігенетичне репрограмування — одна з найзахопливіших і водночас найризикованіших областей. У 2026 році розпочалися перші в світі клінічні випробування на людях.

24.3.1. Випробування ER-100 (Life Biosciences)

Що це: Генна терапія, що доставляє три фактори Яманаки (OCT4, SOX2, KLF4 — OSK) у клітини сітківки ока за допомогою AAV-вектора.

Мішень: Відкритокутова глаукома та неартерійтна ішемічна оптична нейропатія (NAION) — захворювання, при яких пошкоджується зоровий нерв.

Дизайн:

- Вірус доставляє гени OSK у гангліозні клітини сітківки (їхні аксони формують зоровий нерв).
- Експресія генів контролюється доксицикліном (антибіотик). При його прийомі гени включаються, при відміні — вимикаються.
- Це дозволяє точно контролювати тривалість репрограмування та знижувати ризики.

Обґрунтування:

У 2020 році дослідники з лабораторії Девіда Сінклера показали, що активація OSK у мишей з пошкодженим зоровим нервом сприяє регенерації нейронів і відновлює зір у старих мишей і мишей з глаукомою. Це була революційна демонстрація того, що часткове репрограмування може не просто уповільнювати старіння, але й відновлювати втрачені функції.

Статус: Перший учасник отримав лікування 9 червня 2026 року. Планується включити до 12 осіб з глаукомою, а потім — пацієнтів з NAION.

Думки експертів:

- Метт Кеберлейн (Optispan): «Репрограмування має великий потенціал, якщо його можна безпечно застосовувати у людей. Але технологія все ще дуже рання, і ризик катастрофічних побічних ефектів високий».
- Піт Вільямс (Centre for Eye Research Australia): «Успіх у цьому випробуванні став би благом для пацієнтів з глаукомою та NAION. Але чи означає це, що модифіковані клітини дійсно "молодші" — це більш складне питання».

Важливе застереження: Око обрано як «безпечна» перша мішень, тому що ризик загрозливих для життя побічних ефектів тут нижчий, ніж при системному застосуванні. Це перший крок, а не фінішна пряма.

24.3.2. Інші дослідження

- Life Biosciences також вивчає підхід на тваринних моделях захворювань печінки.
- Китайські дослідники також планують клінічні випробування часткового репрограмування.

- ISCT (International Society for Cell & Gene Therapy) відзначає, що клінічна трансляція потребує ретельного розуміння механізмів, безпеки та ефективності.

Ключова ідея: Епігенетичне репрограмування перейшло з лабораторій у клініку. Але шлях від перших випробувань до широкого застосування займе роки, якщо не десятиліття.

24.4. Екзосом: доклініка та ранні випробування

Як обговорювалося в Главі 16, екзосом — це позаклітинні везикули, що переносять сигнальні молекули між клітинами. Вони розглядаються як потенційно більш безпечна альтернатива клітинній терапії.

24.4.1. Клінічні випробування

- Омолодження шкіри (NCT05813379). Вивчається вплив екзосом МСК на старіння шкіри.
- Нейродегенеративні захворювання. Екзосом вивчаються при хворобі Альцгеймера, Паркінсона та інших нейродегенеративних станах.
- Остеоартрит. Екзосом МСК вивчаються для відновлення хрящової тканини.

Важливе обмеження: Більшість даних отримано на тваринах. Клінічні випробування на людях перебувають на ранніх стадіях.

24.4.2. Основні виклики

1. Стандартизація. Склад екзосом сильно залежить від джерела клітин та умов культивування.
2. Масштабування виробництва. Дорого і складно.
3. Доставка. Екзосом швидко руйнуються в організмі.
4. Довгострокова безпека. Невідома.

Практичний висновок: Екзосом — перспективний, але поки експериментальний напрямок. Не варто купувати «екзосомні» продукти поза клінічними дослідженнями.

24.5. AI-платформи для пошуку геропротекторів

Штучний інтелект активно використовується для пошуку нових геропротекторів. Платформа SHARP — один з прикладів.

Як працює SHARP:

1. Об'єднує дані про 2358 генів, пов'язаних зі старінням.
2. Зіставляє їх з молекулярними мішенями препаратів з бази DrugBank.
3. Оцінює ймовірність впливу препарату на один з ключових механізмів старіння.
4. Обчислює метрику pAGE — позитивне значення вказує на потенційний геропротективний ефект.

Результати:

- 370 препаратів здатні впливати хоча б на одну ознаку старіння.
- 21 препарат має позитивний профіль pAGE (кандидати для подальших досліджень).
- 23 препарати показали потенційно про-старячий ефект.

Приклад: Оксиметазолін (засіб від закладеності носа) за розрахунками моделі здатен ослаблювати вікові зміни в генах, пов'язаних з хронічним запаленням і порушенням міжклітинної комунікації.

Важливе застереження: Це тільки обчислювальний аналіз. Потрібні лабораторні та клінічні дослідження для підтвердження.

Практичний висновок: AI-платформи прискорюють пошук геропротекторів, але не замінюють клінічні випробування.

24.6. Як ставитися до «зони спостереження»

24.6.1. Принципи

1. Слідкуйте, але не впроваджуйте. Підходи з зони спостереження — це об'єкти пильної уваги, а не обов'язкова частина особистої програми.
2. Участвуйте в клінічних дослідженнях. Якщо у вас є відповідне захворювання (глаукома, хвороба Альцгеймера, хрупкість), розгляньте можливість участі в клінічних випробуваннях.
3. Будьте критичні. Не вірте маркетинговим обіцянкам. Якщо метод «омолоджує» без клінічних випробувань — це, швидше за все, комерція, а не наука.
4. Не замінюйте фундамент «високими технологіями». Без фізичної активності, харчування, сну та управління стресом будь-які «високі технології» будуть малоефективними.
5. Консультуйтеся з лікарем. Особливо якщо у вас є хронічні захворювання або ви приймаєте інші ліки.

24.6.2. Чого очікувати в найближчі роки

- 2026–2028: Перші результати клінічних випробувань сенеолітиків і репрограмування.
- 2027–2029: Поява даних про безпеку та переносимість нових геропротекторів.
- 2028–2030: Можливе розширення клінічних випробувань на інші тканини та захворювання.
- 2030+: Можлива поява перших схвалених геропротекторів (за умови успішних випробувань).

24.6.3. Що не варто робити

- Самостійно застосовувати сенеолітики (дазатиніб, навітоклакс). Це потужні препарати з серйозними побічними ефектами.
- Купувати «омолоджувальні» екзосомні продукти. Без стандартизації та клінічних даних це маркетинг.
- Використовувати нерегульовані «генотерапії». У деяких країнах пропонують «омолодження» за допомогою генної терапії. Це небезпечно і не має доказів.

24.7. Інтеграція рівнів: від фундаменту до майбутнього

Тепер, коли ми пройшли всі чотири рівні, важливо побачити їх як єдину систему:

Рівень Що включає Мета Статус

Рівень 1. Фундамент Фізична активність, харчування, сон, управління стресом, відмова від шкідливих звичок Максимальний ефект при мінімальному ризику Доведено, рекомендується всім

Рівень 2. Нутритивна наука Середземноморська дієта, інтервальне голодування, достатній білок, омега-3, вітамін D Підтримка метаболічних шляхів старіння Доведено, рекомендується для більшості

Рівень 3. Обґрунтовані доповнення Метформін (при показаннях), NAD⁺-попередники (для людей старше 50–60 років), моніторинг біомаркерів Персоналізована корекція Рекомендується для певних груп (за призначенням лікаря)

Рівень 4. Зона спостереження Сенеолітики, епігенетичне репрограмування, екзосоми Експериментальні втручання з високим потенціалом Тільки в рамках клінічних досліджень

Підсумок глави

1. Зона спостереження — це експериментальні втручання, які вже проходять клінічні випробування, але ще не готові для широкого застосування.
2. Сенеолітики (дазатиніб+кверцетин, фісетин, UBX1325) проходять клінічні випробування при хворобі Альцгеймера, хрупкості у ВІЛ, діабетичному макулярному набряку та інших вікових захворюваннях.
3. Епігенетичне репрограмування — перша в світі клінічна терапія на основі часткового репрограмування розпочалася в 2026 році (Life Biosciences, ER-100, глаукома). Випробування використовує AAV-вектор для доставки трьох факторів Яманаки (OSK) у клітини сітківки з контролем експресії через доксициклін.
4. AI-платформа SHARP (Nature Aging, 2026) ідентифікувала 21 потенційний геропротектор, включаючи оксиметазолін. Однак це тільки обчислювальний аналіз, що потребує підтвердження.
5. Екзосоми продовжують вивчатися в доклінічних і ранніх клінічних випробуваннях. Основні виклики: стандартизація, масштабування, доставка, безпека.
6. Ключові принципи: Слідкуйте, але не впроваджуйте без клінічних даних. Участвуйте в дослідженнях, якщо є можливість. Не замінюйте фундамент «високими технологіями».
7. Реалістичні очікування: Перші результати клінічних випробувань з'являться в 2026–2028 роках. Перші схвалені геропротектори — не раніше 2030 року.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Зона спостереження Категорія експериментальних втручань, що проходять клінічні випробування, але ще не готових для широкого застосування.

SHARP AI-платформа для раннього відбору кандидатів у геропротектори (Nature Aging, 2026).

pAGE Метрика, що використовується SHARP для оцінки потенційного геропротективного ефекту препарату.

ER-100 Експериментальна терапія на основі часткового репрограмування (OSK) для лікування глаукоми та NAION (Life Biosciences).

NAION Неартеріїтна ішемічна оптична нейропатія — стан, при якому пошкоджується зоровий нерв.

ALSENLITE Клінічне випробування дазатиніб+кверцетин при хворобі Альцгеймера (Mayo Clinic).

IPACE-HIV Клінічне випробування дазатиніб+кверцетин при хрупкості у ВІЛ-інфікованих.

ISRCTN12085208 Велике РКІ фісетину + дієта + інтервальне голодування у 4000 учасників (Іспанія).

ЧАСТИНА V. МАЙБУТНЄ ТА МЕЖІ МОЖЛИВОГО

Глава 25. Дорожня карта 2025–2050: Реалістичний прогноз

Прогнозувати розвиток науки про старіння — заняття невдячне. Занадто багато залежить від результатів поточних клінічних випробувань, регуляторних рішень і несподіваних відкриттів. Тим не менш, на основі вже видимих траєкторій можна окреслити відносно реалістичну картину того, що з високою ймовірністю увійде в практику в найближчі 25 років, а що залишиться в лабораторіях або на стадії одиничних експериментів.

Важливо розуміти: ми стоїмо на порозі ери, коли старіння може стати керованим процесом. Однак шлях від лабораторних відкриттів до широкого клінічного застосування довгий і потребує подолання безлічі бар'єрів — наукових, регуляторних, економічних та етичних.

У цій главі ми розглянемо дорожню карту розвитку технологій продовження життя, демографічні виклики, які стоять перед людством, і реалістичний підсумок до 2050 року.

25.1. Демографічний контекст: чому продовження життя необхідне

Перш ніж говорити про технології, важливо зрозуміти масштаб демографічного виклику. Європейське населення старіє з безпрецедентною швидкістю та масштабом. Частка людей у віці 65 років і старше зростає з приблизно 21% сьогодні до майже 30% до 2050 року, а кількість людей старше 85 років за той самий період практично подвоїться.

Ключові демографічні прогнози до 2050 року:

- Кількість людей з деменцією в Європі зростає на 58–64% (з 9,1 до 14,3 млн у країнах ЄС).
- Кількість пацієнтів з мультиморбідністю ($DCCI \geq 2$) значно зростає в усіх вікових групах.
- Кількість людей, які потребують тривалого догляду, зростає з ~309 тис. до ~476 тис. тільки в одній європейській країні.
- Кількість людей старше 100 років збільшиться в 7 разів порівняно з 2016 роком.

Ці цифри говорять про те, що продовження здорового життя (healthspan) — це не просто особисте бажання кожного з нас. Це стратегічна необхідність для суспільства. Без ефективних стратегій уповільнення старіння та продовження здорового активного життя пенсійні системи та системи охорони здоров'я опиняться під непосильним навантаженням.

25.2. Дорожня карта 2025–2050

На основі поточних наукових і клінічних трендів можна виділити три основні етапи розвитку технологій продовження життя.

25.2.1. 2025–2030: Зміцнення фундаменту

Це період, коли ми, швидше за все, побачимо:

1. Більш точні та доступні інструменти вимірювання біологічного віку.

- Покращений епігенетичний годинник (PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE) стане більш доступним і стандартизованим.
 - З'являться комбіновані панелі з протеомікою, метаболомікою та функціональними тестами.
2. Результати великих клінічних випробувань.
 - Завершаться або вийдуть на фінішну пряму великі дослідження метформіну (TAME та його аналоги), низькодозового рапаміцину та окремих сенеолітиків.
 - Ми отримаємо більш ясну відповідь, чи дають ці речовини вимірювану користь здоровим людям середнього та літнього віку.
 3. Перші схвалення сенеолітиків при окремих показаннях.
 - Сенеолітики першого покоління (дазатиніб+кверцетин, фісетин) можуть отримати схвалення при певних фібротичних або метаболічних станах.
 - Однак вони не будуть схвалені як засіб «омолодження» для здорових людей.
 4. Експериментальний розвиток епігенетичного репрограмування.
 - Часткове епігенетичне репрограмування залишиться переважно в доклініці та найраніших фазах випробувань на людині.
 - Можливі перші обережні дані щодо безпеки. У 2026 році розпочалися перші в світі клінічні випробування терапії на основі часткового репрограмування (Life Biosciences, глаукома), але до широкого застосування ще далеко.
 5. Стандартизація екзосомних та клітинних препаратів.
 - Екзосомні та клітинні препарати будуть стандартизуватися, але застосовуватися в основному при вузьких медичних показаннях.

Основний прогрес цього періоду — не чудеса, а більш надійна доказова база та відсікання свідомо слабких підходів.

25.2.2. 2030–2040: Поява перших комбінованих стратегій

До цього часу можна очікувати:

1. Більш зрілих сенеолітичних та сеноморфних препаратів.
 - З'являться сенеолітики другого покоління з кращим профілем безпеки.
 - Сеноморфні препарати (що пригнічують SASP, не вбиваючи сенесцентні клітини) можуть стати більш поширеними.
2. Перших клінічних результатів щодо часткового репрограмування *in vivo* у людей.
 - Швидше за все, при локальному застосуванні (шкіра, око, суглоби або окремі органи).
 - Результати будуть обережними, але обнадійливими.
3. Покращених методів доставки генетичних конструкцій та РНК-терапій.
 - Це дозволить точніше модулювати шляхи IGF-1, mTOR, аутофагії та запалення.
 - Нові покоління ліпідних наночастинок (LNP) та тканеспецифічних AAV-векторів зроблять генотерапію більш безпечною.
4. Комбінованих протоколів.
 - З'являться протоколи, де одночасно впливають на кілька hallmarks of aging: наприклад, сенеолітик + метаболічний модулятор + підтримка NAD⁺.
 - Це буде перший крок до системного підходу до старіння.
5. Більш широкого використання біологічного віку.
 - Біологічний вік може почати використовуватися як один з критеріїв у клінічних дослідженнях і, можливо, у страховій медицині.
 - Це піднімає серйозні етичні питання про дискримінацію за біологічним віком.

У цей період розрив між «лікуванням вікових хвороб» і «впливом на саме старіння» почне поступово скорочуватися. Однак мова все ще йтиме про уповільнення, а не про обернення старіння на рівні всього організму.

25.2.3. 2040–2050: Можливий перехід до більш глибокого контролю

Якщо ключові технології (безпечне часткове репрограмування, точна доставка, ефективний контроль сенесцентних клітин і системного запалення) підтвердять свою працездатність та безпеку, до середини століття можуть з'явитися:

1. Протоколи, здатні стабільно знижувати біологічний вік.
 - Можливо, на кілька років у людей середнього віку.
 - Це означатиме перехід від «уповільнення» до «часткового обернення» старіння.
2. Більш радикальні клітинні та генні втручання.
 - Для відновлення окремих тканин і систем (м'язи, імунна система, окремі структури мозку).
 - Однак мова не йде про повне «омолодження» всіх органів одночасно.
3. Персоналізовані програми.
 - Засновані на регулярному вимірюванні біологічного віку та корекції кількох механізмів одночасно.
 - Це буде вершина персоналізованої медицини.

Критичне застереження: Навіть в оптимістичному сценарії малоімовірна поява «таблетки безсмертя» або повного обнулення біологічного віку у літньої людини. Занадто складна система, занадто багато накопичених структурних пошкоджень у тканинах, які важко повністю обернути (особливо в мозку, серці та великих судинах).

25.3. Що з високою ймовірністю залишиться в лабораторіях або на периферії

Незважаючи на прогрес, багато популярних ідей і підходів, швидше за все, так і залишаться в лабораторіях або на периферії практичної медицини:

- Універсальна одноразова терапія, що повністю зупиняє або обертає старіння.
- Масове застосування нестандартизованих тканинних та органопрепаратів.
- Переливання молоді крові як метод омолодження (вже зараз контрольовані дослідження не демонструють значущого ефекту у людей).
- Більшість нинішніх «телемерних» та антиоксидантних чудо-засобів у їхньому поточному вигляді.
- Швидке перенесення екстремальних результатів з мишей на людей без втрати ефективності.

25.4. Головні невизначеності

Кілька факторів можуть сильно прискорити або уповільнити прогрес:

1. Результати поточних великих досліджень. Особливо рапаміцину, метформіну та сенеолітиків. Якщо вони покажуть значущий ефект при прийнятній безпеці, це може кардинально прискорити впровадження геропротекторів у клінічну практику.
2. Успіхи або невдачі в галузі безпечного часткового репрограмування. Якщо технологія покаже безпеку та ефективність, це буде прорив, порівнянний з відкриттям антибіотиків.

3. Регуляторна позиція. Чи визнають FDA, EMA та інші регулятори старіння станом, який можна і потрібно лікувати? Це критично важливо для фінансування розробок і доступу пацієнтів до нових терапій.
4. Суспільна готовність. Чи готові люди приймати нові ризики заради додаткових років здорового життя? Як суспільство відреагує на нерівність доступу?
5. Вартість технологій та швидкість їхнього здешевлення. Навіть найефективніші терапії будуть безкорисні, якщо вони залишаться доступні лише для обраних.

25.5. Реалістичний підсумок до 2050 року

До середини століття людина, яка послідовно використовуватиме доступні на той час доведені інструменти (спосіб життя + фармакологія +, можливо, окремі просунуті терапії), з високою ймовірністю зможе зберегти здоров'я та функціональність на 10–20 років довше, ніж це було типово для початку XXI століття.

Радикальне продовження життя (до 120–150 років і більше зі збереженням молодості) залишиться швидше можливістю для наступних поколінь технологій, ніж повсякденною реальністю 2050 року.

Ключова ідея: Дорожня карта не обіцяє чудес. Вона обіцяє дещо цінніше — поступове, вимірюване і дедалі більш кероване уповільнення процесів, які раніше вважались повністю неминучими. Це не утопія, але й не розчарування. Це реалістичний шлях до більш довгого і здорового життя.

Підсумок глави

1. Демографічний виклик. Частка людей старше 65 років зросте до 30% до 2050 року; кількість людей з деменцією збільшиться на 58–64%. Продовження здорового життя — стратегічна необхідність для суспільства.
2. 2025–2030: Зміцнення фундаменту. Більш доступний епігенетичний годинник, результати випробувань метформіну та сенеолітиків, перші схвалення сенеолітиків при окремих показаннях, розвиток репрограмування в доклініці.
3. 2030–2040: Поява комбінованих стратегій. Більш зрілі сенеолітики, перші клінічні результати репрограмування, покращені методи доставки, персоналізовані протоколи.
4. 2040–2050: Глибокий контроль. Можливе стабільне зниження біологічного віку на кілька років, більш радикальні клітинні та генні втручання, персоналізовані програми.
5. Що залишиться на периферії: універсальні «таблетки від старості», масові нестандартизовані препарати, переливання молодого крові, антиоксидантні добавки в поточному вигляді.
6. Головні невизначеності: результати клінічних випробувань, успіхи репрограмування, регуляторна позиція, суспільна готовність, вартість технологій.
7. Реалістичний підсумок до 2050 року: збереження здоров'я на 10–20 років довше, але не радикальне продовження життя до 150 років.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Healthspan (здорова тривалість життя) Період життя без серйозних хвороб і обмежень.

Life expectancy (очікувана тривалість життя) Середня кількість років, яку належить прожити людині певного віку.

Мультиморбідність Наявність кількох хронічних захворювань одночасно.

TAME (Targeting Aging with Metformin) Велике клінічне дослідження метформіну як геропротектора.

FMD (Fasting Mimicking Diet) Дієта, що імітує голодування (короткочасне зниження калорійності).

Глава 26. Етика та соціальні наслідки

Навіть помірний успіх у уповільненні старіння — збільшення здорового життя на 10–20 років — поставить перед суспільством питання, до яких ми поки погано готові. Якщо ж технології підуть далі і дозволять значно відсувати біологічний вік, ці питання стануть ще гострішими. Ігнорувати їх не можна: наука про продовження життя розвивається не у вакуумі. Вона ставить перед суспільством виклики, що потребують осмислення вже сьогодні.

У цій главі ми розглянемо ключові етичні та соціальні аспекти технологій продовження життя: нерівність доступу, демографічні зрушення, трансформацію праці та пенсійних систем, зміну сенсу життя та ризики нових форм контролю. Жодні технологічні досягнення не мають сенсу, якщо вони ведуть до поглиблення нерівності або втрати людських цінностей.

26.1. Нерівність доступу: біологічна прірва

Перша і найочевидніша проблема — доступ. Нові втручання майже завжди з'являються як дорогі. Так було з більшістю проривних ліків і медичних технологій. На ранніх етапах значуще продовження здорового життя майже напевно буде доступне в першу чергу людям з високим доходом і хорошим доступом до передової медицини.

Це створює ризик нового виду нерівності — біологічної. Різниця між біологічним віком заможних і бідних верств суспільства, яка вже існує сьогодні через спосіб життя та якість медицини, може різко зрости. Виникає етичне питання: чи допустимо, щоб тривалість здорового життя стала ще одним товаром, який можна купити?

Можливі відповіді:

- Жорстке регулювання та субсидіювання. Держава може контролювати ціни на геропротектори та забезпечувати доступ для всіх. Однак це потребує значних бюджетних коштів і може уповільнити інновації.
- Прозорість даних. Вимога відкритості клінічних випробувань та чесного інформування про ризики та переваги.
- Поступове здешевлення. Як і з більшістю технологій, у міру зрілості та масштабування виробництва вартість буде знижуватися.
- Диференційований доступ. Можливо, пріоритет для тих, хто найбільше цього потребує (люди з тяжкими віковими захворюваннями).

Більшість фахівців схиляються до проміжних варіантів: підтримувати дослідження суспільного значення, вимагати прозорості даних і поступово знижувати вартість технологій у міру їхньої зрілості.

26.2. Демографія та перенаселення

Один з найчастіших аргументів проти продовження життя — «на Землі і так занадто багато людей». Цей аргумент потребує уточнення.

Уточнення 1: Ріст тривалості життя не обов'язково веде до перенаселення.

Якщо люди починають жити довше, але при цьому пізніше старіють і зберігають працездатність, картина змінюється. Зростає не тільки чисельність населення, але й частка активних, виробничих та інноваційних людей. Історично ріст тривалості життя супроводжувався зниженням народжуваності, а не демографічним вибухом. Багато демографів вважають, що саме покращення здоров'я та збільшення горизонту планування сприяють переходу до низької народжуваності.

Уточнення 2: Проблема скоріше управлінська, ніж принципово нерозв'язна.

В окремих регіонах і при швидкому впровадженні технологій можливі періоди значного демографічного навантаження. Це потребуватиме перегляду пенсійних систем, ринку праці та міграційної політики.

Уточнення 3: Екологічне навантаження.

Екологічне навантаження на планету залежить не тільки від кількості людей, але й від їхнього споживання. Якщо продовження життя супроводжуватиметься переходом до стійких моделей споживання, тиск на екологію може бути знижений. Однак це потребує активних політичних рішень.

Ключова ідея: Перенаселення — це проблема, яка потребує вирішення незалежно від технологій продовження життя. Вона не є етичним аргументом проти розвитку геронтології.

26.3. Пенсії, праця та сенс «другого віку»

Якщо біологічний вік 70-річної людини стане ближчим до нинішніх 50, звичні уявлення про пенсію зруйнуються. Люди зможуть і, ймовірно, захочуть працювати довше. Це може знизити навантаження на пенсійні фонди, але одночасно потребуватиме перебудови кар'єрних траєкторій, освіти дорослих і ставлення до віку на ринку праці.

Ключові зміни:

- Перегляд пенсійного віку. Якщо 70-річні будуть фізично та когнітивно такими ж, як сьогоднішні 50-річні, пенсійний вік може бути збільшений.
- Освіта протягом усього життя. З'являться нові програми перекваліфікації та підвищення кваліфікації для людей старшого віку.
- Зміна ставлення до віку. Вікова дискримінація на ринку праці повинна бути усунена. Вік перестане бути маркером компетентності.
- Новий життєвий етап. З'явиться тривалий період високої фізичної та когнітивної збереженості після традиційного «пенсійного» віку. Питання про сенс і наповнення цих додаткових десятиліть стане особистим і культурним викликом.

Важливе питання: Чи готове сучасне суспільство до таких змін? Більшість пенсійних систем не розраховані на те, що люди житимуть і працюватимуть значно довше. Потрібна масштабна реформа соціальних інститутів.

26.4. Ідентичність і цінність життя

Глибше філософське питання: чи зміниться наше ставлення до життя, смерті та ризику, якщо смерть відсунеться на значно більш пізній строк? Деякі побоюються, що життя стане

менш інтенсивним і значущим. Інші, навпаки, вважають, що додатковий час дасть більше можливостей для розвитку, творчості та відносин.

Аргументи «за»:

- Більше часу для самореалізації, творчості, відносин.
- Можливість реалізувати кілька кар'єр і життєвих проектів.
- Збереження зв'язку з молодими поколіннями на більш тривалий строк.

Аргументи «проти»:

- Ризик знецінення життя (якщо його багато, воно може здаватися менш цінним).
- Збільшення соціальної нерівності (багаті живуть довше і краще).
- Втрата «природного» циклу життя, який надає йому структури та сенсу.

Тут немає наукової відповіді. Є тільки різні ціннісні позиції. Важливо, щоб обговорення цих тем велося відкрито, а не підмінялося технічними деталями про черговий препарат. Суспільство повинно колективно осмислити, що означає бути людиною у світі, де старіння перестає бути фатальною неминучістю.

26.5. Ризик нових форм примусу та контролю

Технології, що дозволяють вимірювати та змінювати біологічний вік, можуть бути використані не тільки для блага. Роботодавці, страхові компанії або держави теоретично можуть почати вимагати певних показників «біологічної молодості». Виникає небезпека нової євгеніки — вже не генетичної, а епігенетичної та метаболічної.

Потенційні ризики:

- Дискримінація за біологічним віком. Роботодавці можуть відмовляти в наймі людям з «прискореним» біологічним старінням. Страхові компанії можуть підвищувати страхові внески.
- Примусове «омолодження». Держава може вимагати від громадян підтримувати певний біологічний вік (наприклад, для збереження права на роботу або медичну допомогу).
- Моніторинг і контроль. Технології вимірювання біологічного віку можуть використовуватися для тотального нагляду.

Захист потребує заздалегідь продуманих правових рамок:

- Право на недоторканність біологічних даних.
- Заборона на дискримінацію за біологічним віком.
- Чітке розділення добровільного покращення та примусу.
- Прозорість і підзвітність використання технологій.

Ключова ідея: Технології продовження життя — це інструмент, який може бути використаний як для блага, так і для контролю. Важливо заздалегідь, а не постфактум, створити правові та етичні бар'єри проти зловживань.

26.6. Відповідальність дослідників і підприємців

Наукове співтовариство та компанії, що працюють у галузі longevity, несуть особливу відповідальність. Завищення очікувань, продаж непідтверджених методів і приховування ризиків підривають довіру до всієї галузі. Чим потужнішими стають інструменти, тим вищі вимоги до прозорості, відтворюваності даних і чесної розмови про межі можливого.

Принципи відповідального розвитку:

1. Чесність. Не обіцяти того, чого наука поки дати не може.
2. Прозорість. Публікація даних, навіть якщо вони не підтверджують гіпотези.
3. Безпека. Пріоритет безпеки над комерційним успіхом.
4. Справедливість. Робота над тим, щоб технології були доступні не тільки для обраних.
5. Суспільний діалог. Залучення суспільства до обговорення етичних та соціальних аспектів технологій.

26.7. Баланс

Продовження здорового життя — одна з найгуманніших цілей, які може ставити наука. Хвороби старіння приносять величезні страждання, і зменшувати їх — морально виправдано. Водночас ігнорувати соціальні наслідки було б наївно.

Найбільш зріла позиція полягає в тому, щоб одночасно:

- Розвивати технології, здатні відсувати вік-залежні хвороби.
- Заздалегідь продумувати механізми справедливого доступу.
- Зберігати простір для суспільного обговорення цінностей і ризиків.
- Не обіцяти того, чого наука поки дати не може.

Ключова ідея: Майбутнє, у якому люди живуть довше і здоровіше, можливе, але воно потребуватиме не тільки наукових відкриттів, а й глибоких соціальних реформ. Ми повинні готуватися до цього майбутнього вже сьогодні.

Підсумок глави

1. Нерівність доступу. Нові геропротектори майже напевно будуть спочатку дорогими і доступними тільки для багатих. Це створює ризик біологічної нерівності. Потрібна продумана політика субсидіювання та контролю цін.
2. Демографія та перенаселення. Ріст тривалості життя історично супроводжується зниженням народжуваності. Проблема скоріше управлінська, ніж нерозв'язна. Екологічне навантаження залежить від споживання, не тільки від кількості людей.
3. Пенсії, праця і сенс. Якщо люди житимуть довше і зберігатимуть працездатність, пенсійні системи та ринок праці потребуватимуть радикальної перебудови. З'явиться новий життєвий етап — «другий вік».
4. Ідентичність і цінність життя. Додатковий час дає можливості для самореалізації, але також ставить питання про сенс і цінність життя. Відповідей немає — тільки відкритий суспільний діалог.
5. Ризик контролю. Технології вимірювання та зміни біологічного віку можуть бути використані для дискримінації та примусу. Потрібні правові бар'єри.
6. Відповідальність учених і підприємців. Завищення очікувань і приховування ризиків підривають довіру. Потрібні чесність, прозорість і залучення суспільства.
7. Баланс. Продовження здорового життя — гуманна мета, але вона потребує соціальних реформ і запобігання зловживанням.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Біологічна нерівність Різниця в біологічному віці та здоров'ї між різними соціальними групами.

Мультиморбідність Наявність кількох хронічних захворювань одночасно.

Другий вік Період життя після традиційного пенсійного віку, коли людина зберігає високу функціональність.

Євгеніка Практика покращення спадкових якостей людини (у даному випадку — епігенетична та метаболічна).

Дискримінація за біологічним віком Нерівне ставлення на основі біологічного, а не хронологічного віку.

Відповідальність дослідників Обов'язок чесно і прозоро повідомляти про результати та ризики.

Глава 27. Людина і машина: роль штучного інтелекту

Штучний інтелект (ШІ) і машинне навчання (МН) стрімко змінюють ландшафт науки про старіння. Від точного прогнозування біологічного віку до відкриття нових терапевтичних мішеней і розробки персоналізованих втручань — ШІ стає незамінним інструментом у боротьбі зі старінням. Це не просто черговий технологічний тренд. Це парадигмальний зсув, який змінює саму логіку наукового пошуку: від описових, кореляційних досліджень до механістичного розуміння та інженерного проектування персоналізованих втручань.

У цій главі ми розглянемо, як ШІ використовується для вимірювання біологічного віку, як "глибокий годинник старіння" перевершує традиційні моделі, як фундаментальні моделі та великі мовні моделі (LLM) змінюють підхід до аналізу біологічних даних, і як ШІ допомагає відкривати нові ліки та розробляти персоналізовані стратегії продовження життя.

27.1. Вимірювання біологічного віку за допомогою ШІ

Штучний інтелект здійснив революцію у вимірюванні біологічного віку. Традиційні моделі, засновані на лінійній регресії, передбачали, що біологічні зміни відбуваються з постійною швидкістю. Однак старіння — це складний, нелінійний процес, і ШІ дозволяє вловлювати ці тонкощі.

27.1.1. Від лінійних моделей до "глибокого годинника старіння"

Перше покоління епігенетичного годинника (Horvath, Hannum) використовувало лінійну регресію для передбачення хронологічного віку за метилуванням ДНК. Вони були важливим проривом, але мали обмеження: вони погано передбачали здоров'я та смертність, і передбачали, що старіння відбувається лінійно.

Друге покоління годинника (PhenoAge, GrimAge) використовувало більш складні статистичні методи та інтегрувало клінічні дані, що значно покращило їхню прогностичну цінність. Однак вони все ще значною мірою спиралися на лінійні припущення.

Третє покоління годинника (DunedinPACE) перейшло від передбачення віку до вимірювання швидкості старіння. Це стало можливим завдяки використанню лонгітюдних даних і більш складних алгоритмів.

Наступний етап — "глибокий годинник старіння" (Deep Aging Clocks), заснований на глибокому навчанні (нейронних мережах). На відміну від лінійних моделей, вони можуть вловлювати нелінійні взаємодії між біомаркерами, що робить їх більш точними.

Ключові приклади:

- DeepMAge (2021). Перший глибокий епігенетичний годинник, що використовує нейронну мережу. Дещо перевершив годинник Хорвата на даних крові.
- MethylNet. Модульна система глибокого навчання для оцінки віку за метилуванням ДНК.
- Мультиомні моделі TabPFN (2025). Модель на основі трансформерів, що інтегрує протеоміку та метаболоміку. Перевершила традиційні моделі еластичної мережі з RMSE 2,75 року.

27.1.2. Транскриптомний годинник: новий рівень точності

У 2025 році в Nature був представлений транскриптомний годинник — ШІ, навчений на активності генів (транскриптомах) більш ніж 11 000 зразків з 25 типів тканин чотирьох видів: людини, миші, щура та макаки.

Ключові особливості:

- Консервативні ознаки старіння. Годинник виявив фундаментальні, еволюційно консервативні зміни в експресії генів, спільні для різних тканин і видів.
- Висока чутливість. Транскриптомний годинник реагує на фактори, що впливають на старіння (гамма-випромінювання, хронічні хвороби, омолоджувальні втручання), швидше, ніж епігенетичний годинник.
- Зв'язок зі смертністю. Годинник точно передбачає час смерті від будь-якої причини.

Важливе застереження: Як і з іншим годинником, незрозуміло, чи є виявлені зміни рушійною силою старіння або просто супутніми факторами. Також годинник поки призначений для застосування на групах людей, а не для точного прогнозу для конкретної людини.

27.1.3. Універсальний годинник на основі великих мовних моделей

Ще більш революційний підхід — використання великих мовних моделей (LLM), таких як GPT, для аналізу біологічних даних. Дослідники з Єльського університету розробили універсальний транскриптомний годинник на рівні окремих клітин, використовуючи LLM.

Як це працює:

1. Експресія генів у кожній клітині перетворюється на «клітинне речення» — впорядковану послідовність назв генів.
2. Попередньо навчена LLM донавчається на цих даних для передбачення віку клітини.
3. Модель навчається на мільйонах клітин з різних тканин і стадій життя, вивчаючи універсальне представлення старіння.

Результати:

- Годинник досягає передової точності в передбаченні біологічного віку на рівні окремих клітин.
- Вони виявляють процеси, пов'язані зі старінням: активацію імунітету, зниження протеостазу, метаболічні зрушення.
- Модель може ідентифікувати гени, модуляція яких знижує передбачений транскрипційний вік, що робить її інструментом для пошуку терапевтичних мішеней.

Ключова ідея: LLM можуть не просто аналізувати біологічні дані, але й «розуміти» біологію старіння на глибокому рівні, що відкриває можливості для виявлення мішеней і розробки втручань.

27.2. Longevity-LLM: перша фундаментальна модель старіння

У 2026 році група дослідників з Insilico Medicine представила Longevity-LLM — першу фундаментальну модель для досліджень старіння та довголіття, засновану на LLM.

Що це:

Модель Qwen3-14B (14 мільярдів параметрів), донавчена з використанням контрольованого та підкріплювального навчання на даних різних типів: метилювання ДНК, протеоміка, клінічні біомаркери, експресія РНК.

Ключові результати:

- Longevity-LLM посів перші місця в кількох завданнях бенчмарка Longevity Bench (прогнозування виживаності при раку, 10-річна смертність, порівняння віку за транскриптомами).
- У передбаченні епігенетичного віку модель досягла MAE 4,34 року, перевершивши годинник Хорвата (MAE 4,61 року) на тому ж наборі даних.
- Модель може передбачати вік за протеомними даними та генерувати біологічно правдоподібні протеомні профілі, зумовлені віком і статтю.

Значення:

Це перша демонстрація того, що одна LLM може замінити десятки спеціалізованих «годинників старіння», працюючи з різними типами даних і виконуючи різні завдання. Це не просто «інструмент», а фундамент для створення єдиної ШІ-системи для розробки ліків, яка може самостійно проходити всі етапи — від пошуку мішеней до дизайну клінічних випробувань.

Ключова ідея: Longevity-LLM — це крок до створення «фармацевтичного суперінтелекту» — системи, яка може «розуміти» біологію старіння та розробляти втручання без участі людини.

27.3. ШІ для відкриття терапевтичних мішеней

ШІ активно використовується для ідентифікації нових терапевтичних мішеней для старіння та вікових захворювань. Це один з найперспективніших і найшвидше розвиваються напрямків.

27.3.1. Стратегія «подвійного призначення» (Dual-Purpose)

Традиційна розробка ліків — це довгий, дорогий і ризикований процес, який може зайняти роки і коштувати сотні мільйонів доларів. Підхід «подвійного призначення» (dual-purpose) передбачає пошук мішеней, які одночасно впливають на старіння та на конкретні вікові захворювання.

Переваги:

- Зниження ризику. Якщо препарат не працює для одного захворювання, він може бути ефективний для іншого.
- Економія часу та ресурсів. Один препарат може лікувати кілька захворювань.
- Прискорення розробки. Успішні препарати можуть бути швидко репозиціоновані.

Приклади «подвійних» мішеней:

- Rapamycin та Metformin. Класичні приклади препаратів, які впливають на старіння і одночасно лікують конкретні захворювання (імуносупресія, діабет). Вони демонструють концепцію «подвійного призначення».
- TNIK та Apelin. Мішені, ідентифіковані через аналіз ознак старіння, які є перспективними кандидатами для «подвійного» підходу.

Як III допомагає:

III може аналізувати величезні обсяги даних (геноміка, протеоміка, клінічні дані) для виявлення генів і білків, які пов'язані і зі старінням, і з конкретними хворобами. Це значно прискорює процес ідентифікації «подвійних» мішеней порівняно з традиційним підходом.

27.3.2. Ідентифікація мішеней через «годинник старіння»

Все частіше «годинник старіння» використовується не тільки для вимірювання біологічного віку, але й для ідентифікації терапевтичних мішеней. Аналіз генів, пов'язаних з «годинником» (clock-associated genes), дозволяє виявляти нові потенційні мішені.

Як це працює:

1. Будується модель (годинник), яка передбачає вік за біомаркерами.
2. Аналізується, які гени (або білки) вносять найбільший вклад у передбачення.
3. Ці гени стають кандидатами в терапевтичні мішені.

Результати: Аналіз генів, асоційованих з опублікованим годинником старіння, дозволив відтворити значну частину вже відомих терапевтичних мішеней, що підтверджує потенціал цього підходу для відкриття нових мішеней.

Ключова ідея: «Годинник старіння» стає не просто діагностичним інструментом, але й інструментом для відкриття ліків.

27.4. Персоналізація через багатовимірне старіння

III дозволяє перейти від загального поняття «біологічного віку» до багатовимірної оцінки старіння, що враховує відмінності в швидкості старіння різних систем органів у однієї людини.

27.4.1. Багатовимірна оцінка біологічного віку

Дослідники з Великої Британії розробили платформу машинного навчання для багатовимірної оцінки біологічного віку, використовуючи дані більш ніж 264 000 учасників UK Biobank.

Як це працює:

1. Моделі машинного навчання навчаються передбачати хронологічний вік за даними конкретних систем органів (серцево-судинна, ниркова, метаболічна тощо).
2. Ці оцінки інтегруються в єдину модель (Fusion BA), яка дає загальну оцінку біологічного віку.
3. Модель також дозволяє оцінити прискорене старіння окремих систем органів порівняно з хронологічним віком.

Результати:

- Fusion BA значно корелював з хронологічним віком (MAE: 4,47 року; кореляція: 0,718).
- Прискорене старіння (Fusion BA > CA) передбачало 10-річну смертність (HR=1,50).
- Оцінки старіння окремих органів корелювали з ризиком конкретних захворювань і виявляли три різні траєкторії старіння: здорове старіння, серцево-метаболічне старіння та ниркове старіння.

Практичне значення:

Цей підхід дозволяє:

- Передбачати ризики захворювань на ранніх стадіях. Якщо у людини прискорене старіння нирок, він може бути в групі ризику ниркових захворювань.
- Розробляти персоналізовані втручання. Замість загальної стратегії «омолодження» можна впливати на конкретні системи органів, які старіють найшвидше.
- Моніторити ефективність втручань. Відстежуючи зміну багатовимірної біологічної віку, можна оцінити, чи працює втручання на рівні всього організму або окремих систем.

27.4.2. Траєкторії старіння: від знімка до фільму

Найважливіший зсув у розумінні старіння — перехід від оцінки одномоментного стану (знімок) до аналізу траєкторії старіння (фільм). Дослідження на 699 дорослих з когорти InCHIANTI показало, що швидкість зміни біологічного віку (темپ прискорення) є незалежним предиктором смертності, навіть з урахуванням вихідного значення.

Що це означає:

- Одне вимірювання біологічного віку говорить про поточний стан.
- Два і більше вимірювань, зроблених з інтервалом, показують динаміку: прискорюється чи уповільнюється старіння.
- Саме траєкторія (напрямок і швидкість зміни) є найбільш інформативною для прогнозу.

Клінічне значення: Лікар, який має два вимірювання біологічного віку з інтервалом у 2-3 роки, може побачити, чи працює втручання, і скоригувати стратегію. Для клініцистів, які використовують епігенетичний годинник, це означає, що серійні вимірювання значно інформативніші, ніж одноразові.

27.5. ШІ для розробки ліків: прискорення відкриттів

ШІ не тільки вимірює старіння, але й активно використовується для розробки нових терапевтичних втручань.

27.5.1. Прискорення пошуку геропротекторів

Традиційний пошук ліків від старіння — це довгий процес, що потребує випробувань на тваринах, які можуть тривати роки. ШІ дозволяє значно прискорити цей процес, виявляючи потенційні геропротектори на основі аналізу великих даних.

Приклади:

- SHARP-платформа. Аналізує понад 6,4 тис. препаратів для прогнозування їхнього геропротективного потенціалу.
- Транскриптомний годинник. Дозволяє швидко оцінити, чи спрацює втручання на моделі мишей, без необхідності чекати завершення їхнього життя.
- Фундаментальні моделі (Longevity-LLM). Можуть генерувати гіпотези про нові мішені та пропонувати структури потенційних ліків.

27.5.2. Трансляційна хімія та AI-дизайн втручань

Компанії, такі як NewLimit, використовують ШІ для дизайну терапевтичних молекул для часткового епігенетичного репрограмування. Вони тестують тисячі комбінацій

транскрипційних факторів за допомогою AI-моделей, щоб знайти ті, які найкраще «омолоджують» клітини.

Приклад (NewLimit):

- Використовують AI-моделі для дизайну «репрограмувальних» РНК-препаратів.
- AI-модель передбачає, які комбінації факторів Яманаки найкраще відновлюють молоду функцію в клітинах печінки, Т-клітинах та ендотеліальних клітинах.
- У лабораторії перевіряють передбачення AI, що дозволяє швидше відбирати перспективні кандидати.
- Покращення AI-моделей призвело до збільшення кількості «відкриттів» (знахідок) на 12%.

Ключова ідея: ШІ не замінює лабораторну роботу, але робить її набагато більш цілеспрямованою та ефективною, скорочуючи час і вартість розробки нових терапій.

27.6. Обмеження та виклики

Незважаючи на вражаючий прогрес, використання ШІ в науці про старіння стикається з низкою обмежень.

27.6.1. Кореляція vs. Причинність

Однією з головних проблем залишається питання: чи є зміни, що виявляються ШІ в «годиннику старіння», рушійною силою старіння або просто його свідками? Дослідники визнають, що «це, як і раніше, одне з головних питань: ці зміни — рушійна сила старіння або просто супутні фактори?». Моделі ШІ можуть виявляти кореляції, але не обов'язково причинні зв'язки.

27.6.2. Проблема інтерпретованості

Складні моделі глибокого навчання часто є «чорними скриньками». Хоча вони можуть давати точні передбачення, буває важко зрозуміти, чому вони прийшли до такого висновку. Це обмежує їхнє використання в клінічній практиці, де лікарю потрібно пояснювати рішення пацієнту. Однак розробляються методи для покращення інтерпретованості, такі як SHAP-аналіз, який показує, які ознаки найбільш важливі для передбачення.

27.6.3. Популяційна специфічність

Моделі ШІ, навчені на одній популяції, можуть не працювати на іншій через відмінності в генетиці, способі життя, дієті та середовищі. Це потребує рекалібровки моделей для різних популяцій.

27.6.4. Клінічна валідація

Багато моделей ШІ показують вражаючі результати в дослідженнях, але потребують клінічної валідації в реальних умовах. Транскриптомний годинник, наприклад, поки призначений для застосування на групах людей, а не для прогнозу для конкретної людини.

27.6.5. Перехід від «годинника» до «фундаментальних моделей»

Деякі дослідники ставлять під сумнів саму концепцію «біологічного віку» як проміжного конструкта. Вони стверджують, що більш ефективно передбачати ризики захворювань і смертність безпосередньо, без необхідності обчислювати «біологічний вік». На їхню думку, поточний «годинник» — це перехідний етап, який буде замінений великими моделями здоров'я, що аналізують поздовжні послідовності клінічних подій безпосередньо.

27.7. Майбутнє: ШІ як «фармацевтичний суперінтелект»

Незважаючи на виклики, майбутнє ШІ в науці про старіння виглядає неймовірно перспективним. Розробка Longevity-LLM — це перший крок до створення «промпт-к-препарату» (prompt-to-drug) систем, які зможуть самостійно проходити всі етапи розробки ліків від пошуку мішеней до дизайну клінічних випробувань.

Ключові напрямки розвитку:

- Інтеграція мультимодальних даних. Об'єднання геноміки, епігеноміки, транскриптоміки, протеоміки, метаболоміки, клінічних даних і даних медичної візуалізації в єдині моделі.
- Розвиток фундаментальних моделей. Використання LLM та інших архітектур для створення моделей, які «розуміють» біологію, а не просто підганяють дані.
- Персоналізація на рівні окремих органів. Перехід від загального біологічного віку до багатовимірної оцінки старіння окремих систем органів.
- AI-дизайн втручань. Використання ШІ для дизайну персоналізованих комбінацій препаратів, що враховують індивідуальний профіль старіння.
- Клінічні випробування з ШІ. Використання ШІ для стратифікації пацієнтів і моніторингу ефективності втручань у клінічних випробуваннях.

Ключова ідея: Ми стоїмо на порозі ери, коли ШІ стане не просто помічником ученого, а повноцінним партнером у відкритті та розробці терапій для продовження здорового життя. Це може призвести до появи нових ліків і персоналізованих стратегій, недоступних при традиційних підходах.

Підсумок глави

1. ШІ та глибоке навчання здійснили революцію у вимірюванні біологічного віку. «Глибокий годинник старіння» (Deep Aging Clocks) перевершує традиційні лінійні моделі, вловлюючи нелінійні взаємодії біомаркерів.
2. Транскриптомний годинник (Nature, 2025) використовує активність генів для точного передбачення біологічного віку та реакції на втручання, виявляючи консервативні ознаки старіння у різних видів.
3. LLM-годинник на рівні окремих клітин використовує великі мовні моделі для аналізу транскриптомів, досягаючи передової точності та виявляючи мішені для втручань.
4. Longevity-LLM (Insilico Medicine, 2026) — перша фундаментальна модель старіння, здатна працювати з різними типами даних (метилування, протеоміка, клінічні дані) та виконувати безліч завдань, включаючи передбачення віку та ідентифікацію мішеней.
5. ШІ для відкриття мішеней. Стратегія «подвійного призначення» (dual-purpose) та аналіз генів, пов'язаних з «годинником старіння», дозволяють виявляти нові терапевтичні мішені для одночасного впливу на старіння та вікові захворювання.

6. Багатовимірна оцінка старіння. ШІ дозволяє оцінювати швидкість старіння окремих систем органів (серцево-судинної, ниркової, метаболічної), виявляти траєкторії старіння та розробляти персоналізовані втручання.
7. Траєкторія старіння (динаміка) важливіша за одномоментне значення біологічного віку. Серійні вимірювання з інтервалом 2-3 роки дозволяють оцінити ефективність втручань.
8. Обмеження: кореляція vs. причинність, проблема інтерпретованості, популяційна специфічність, необхідність клінічної валідації, дискусія про сам концепт «біологічного віку».
9. Майбутнє: ШІ стане основою для розробки персоналізованих втручань і створення «фармацевтичного суперінтелекту», здатного проходити всі етапи розробки ліків від пошуку мішеней до клінічних випробувань.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Deep Aging Clock «Глибокий годинник старіння» — моделі на основі нейронних мереж для оцінки біологічного віку.

Транскриптомний годинник Годинник старіння, заснований на активності генів (транскриптомі).

Longevity-LLM Фундаментальна модель старіння на основі LLM, розроблена Insilico Medicine.

Стратегія «подвійного призначення» (Dual-Purpose) Пошук терапевтичних мішеней, які одночасно впливають на старіння та вікові захворювання.

Багатовимірна оцінка біологічного віку Оцінка швидкості старіння окремих систем органів.

Фундаментальні моделі (Foundation Models) Моделі ШІ, навчені на великих масивах даних і здатні вирішувати широкий спектр завдань.

Промпт-к-препарату (Prompt-to-Drug) Концепція ШІ-системи, яка може розробляти ліки за текстовим запитом.

Трансляційна хімія Переклад лабораторних результатів у терапевтичні молекули, придатні для застосування у людини.

Глава 28. За межами старіння: сингулярність і безсмертя

У попередніх главах ми обговорювали цілком реальні стратегії уповільнення старіння: від фізичної активності до епігенетичного репрограмування. Ці підходи можуть продовжити здорове життя на десятиліття, але вони залишаються в рамках біологічних закономірностей. Однак існує й інший погляд — більш радикальний, що ставить питання про принципове подолання біологічних обмежень. Чи може настати момент, коли технології дозволять нам не просто уповільнити старіння, а повністю його зупинити або навіть обернути? І що тоді станеться з нашим видом?

У цій главі ми розглянемо концепції сингулярності, технологічного безсмертя та їхні альтернативи, а також філософські та практичні питання, які вони ставлять. Йтиметься не про наукову фантастику, а про ті ідеї, які вже сьогодні формують порядок денний у галузі Artificial General Intelligence (AGI) та біотехнологій.

28.1. Технологічна сингулярність: визначення та передумови

Термін «сингулярність» (Singularity) у сучасному контексті популяризував футуролог Рей Курцвейл. Він описує її як гіпотетичний момент у майбутньому, коли технологічний прогрес стане настільки швидким і складним, що людський розум не зможе його передбачити або контролювати. Ключовою передумовою є створення надінтелекту — штучного інтелекту, який зможе рекурсивно покращувати сам себе, породжуючи вибуховий ріст інтелектуальних можливостей.

У контексті старіння сингулярність часто пов'язують з ідеєю, що такий надінтелект зможе вирішити всі біологічні проблеми, включаючи старіння. Це передбачає, що AGI (Artificial General Intelligence) зможе розробляти ліки та технології зі швидкістю, недоступною для звичайних людей, і в кінцевому підсумку знайти «код» старіння, який дозволить його повністю контролювати.

Згідно з останніми прогнозами, створення AGI може відбутися вже в найближчі роки, хоча не всі експерти з цим згодні. Навіть провідні фахівці в галузі ШІ називають такі прогнози надто оптимістичними, відзначаючи, що для цього потрібні фундаментальні прориви.

Важливо розуміти: Сингулярність — це не науково встановлений факт, а гіпотеза, яка має як палких прихильників, так і скептиків. Вона заснована на екстраполяції поточних трендів у розвитку ШІ, але не враховує можливі фундаментальні обмеження, які можуть виникнути.

28.2. Можливі сценарії переходу від AGI до безсмертя

Якщо припустити, що AGI буде створено і приведе до технологічної сингулярності, яким чином це може вплинути на старіння? Можна виділити кілька гіпотетичних сценаріїв:

1. Сценарій «Всемогутнього лікаря». AGI стає ідеальним біологом. Він симулює все різноманіття клітинних процесів і молекулярних взаємодій в організмі. З такою симуляцією у віртуальному просторі він може проводити експерименти зі швидкістю, в мільйони разів перевищує реальний час, і в підсумку знайти «універсальні ліки» від усіх

хвороб і старіння. Цей сценарій передбачає, що старіння — це просто складна «інженерна» проблема, яку можна вирішити за допомогою достатньо потужного інтелекту.

2. Сценарій «Біологічного хакінгу» (Bio-Hacking). AGI не замінює людину, а стає її інструментом. Він надає персоналізовані рекомендації щодо омолодження кожній конкретній людині, постійно моніторячи її стан і коригуючи терапію в режимі реального часу. Це сценарій поступової оптимізації, а не миттєвого рішення.

3. Сценарій «Перехід у цифру». Один з найспірніших сценаріїв передбачає, що безсмертя може бути досягнуте не через омолодження біологічного тіла, а через «завантаження» свідомості в цифрове середовище. Це піднімає величезну кількість філософських і технічних питань (наприклад, ідентичність, природа свідомості), і навіть у разі успіху залишає багатьох людей у біологічних тілах.

Кожен з цих сценаріїв потребує неймовірного стрибка в технологіях, і їхня реалізація в осяжному майбутньому малоймовірна. Крім того, всі вони ігнорують той факт, що старіння — це не просто програмна помилка, яку можна виправити, а складний емерджентний феномен, тісно пов'язаний з фізикою та термодинамікою живих систем.

28.3. Альтернатива сингулярності: біо-консерватизм і помірний прогрес

Ідея сингулярності та технологічного безсмертя викликає не тільки захват, але й потужну опозицію. Філософи, біоетики та біологи-практики часто дотримуються більш стриманої позиції, яку можна назвати «біо-консерватизмом» або «помірним прогресом».

Прихильники цього погляду вважають:

1. Біологічні обмеження фундаментальні. Старіння пов'язане з термодинамікою, законами фізики та необоротністю пошкоджень. Навіть найпотужніший інтелект не може скасувати другий закон термодинаміки. Агрегація білків, структурні зміни в тканинах, втрата клітин у постмітотичних органах — це не просто «інформаційні» проблеми, які можна вирішити перепрограмуванням. Щоб повністю обернути старіння, довелося б замінити майже всі тканини, що технічно та біологічно надзвичайно складно.
2. Старіння — частина «людського» стану. Багато філософів стверджують, що кінцівка життя надає йому сенсу. Смерть не просто біологічний факт, а невід'ємна частина людського досвіду, яка робить наш час цінним. Введення безсмертя або тисячолітнього життя може кардинально змінити людську психологію та соціальні структури.
3. Соціальні та етичні ризики. Навіть помірне продовження життя ставить серйозні питання про нерівність, демографію та сенс життя (див. Главу 26). Радикальне продовження життя може призвести до глибокого соціального розшарування між «безсмертними» і «смертними», до стагнації в суспільстві, де старші покоління не поступаються місцем молодшим, і до неможливості еволюційного оновлення. Деякі футурологи припускають, що навіть при AGI нерівність може стати абсолютною, а сам «перехід у цифру» може бути використаний для контролю.

Ключова ідея: Альтернатива сингулярності — це не відмова від прогресу, а фокусування на реальних, вимірюваних цілях: збільшення здорового життя (healthspan) на 10–20 років, зниження тягаря вікових хвороб, збереження фізичної та когнітивної функції в літньому віці. Саме над цим працюють реальні вчені в лабораторіях.

28.4. Реалістичний підсумок: що ми можемо очікувати насправді

Об'єднуючи найсміливіші прогнози технологічного прогресу та найсуворіші біологічні обмеження, можна накреслити більш реалістичну картину майбутнього, ніж та, яку пропонують ентузіасти сингулярності:

1. Уповільнення, але не повна зупинка. Навіть найпередовіші стратегії (генотерапія, репрограмування) швидше за все уповільнять старіння, а не повністю його зупинять. Збільшення середньої тривалості здорового життя на 10–20 років — досяжна мета, але перехід за 150-річний рубіж потребуватиме неймовірних зусиль.
2. Боротьба з окремими хворобами. У найближчі десятиліття ми побачимо революцію в лікуванні хвороб Альцгеймера, серцево-судинних та онкологічних захворювань, які є головними «вбивцями» в літньому віці. Але це буде боротьба з симптомами, а не з першопричиною — старінням як системним процесом.
3. Перехід до персоналізованого підходу. Майбутня медицина буде не «лікувати хвороби», а «управляти процесом старіння» для кожної людини індивідуально, на основі її генетичного та епігенетичного профілю.

28.5. Що означає бути людиною у світі без старіння

Навіть якщо ми колись досягнемо радикального продовження життя, це не буде автоматично означати щастя чи гармонію. Це поставить перед нами абсолютно нові питання, на які зараз немає відповідей.

Ключові філософські питання:

- Ідентичність. Якщо ми зможемо пересаджувати мозок, змінювати епігеном і лікувати всі хвороби, чи збережеться наша ідентичність? Чи будемо ми все ще «ми» через 300 років?
- Сенсація. Якщо у нас є майже нескінченний час, чи не втратить життя свою цінність та інтенсивність? Чи не замінить це відчуття безпеки на нудьгу?
- Еволюція. Якщо природний відбір перестане діяти на людей (тому що ми всі живемо вічно), чи зупиниться наша біологічна еволюція? І що тоді визначатиме наш вид?

Ці питання виходять далеко за межі біології. Це питання антропології, філософії, теології та психології. Відповіді на них, якщо вони взагалі існують, належить шукати не в лабораторіях, а в суспільному діалозі.

Підсумок глави

1. Технологічна сингулярність — гіпотетичний момент створення надінтелекту, який може вирішити проблему старіння. Це одна з найспірніших ідей, заснована на екстраполяції поточних трендів у ШІ, а не на доведених наукових фактах.
2. Альтернативи сингулярності включають поступове покращення біологічних технологій (біологічний хакінг), вирішення конкретних вікових хвороб і «цифрове безсмертя», яке саме по собі є вкрай складною та спірною концепцією.
3. Біологічні обмеження (термодинаміка, ентропія, необоротність пошкоджень, структурні зміни тканин) можуть виявитися непереборними навіть для найпотужнішого інтелекту. Старіння — це не просто помилка, а фундаментальна властивість складних систем.

4. Біо-консерватизм і помірний прогрес пропонують фокусуватися на реальних цілях: збільшення здорового життя на 10–20 років, боротьба з конкретними віковими хворобами, підтримання якості життя в літньому віці.
5. Філософські питання про сенс життя, ідентичність і природу людини залишаються відкритими і потребуватимуть колективного обговорення, незалежно від того, наскільки далеко зайдуть технології.
6. Головний висновок: Навіть якщо безсмертя принципово досягне (у чому немає наукової впевненості), шлях до нього буде довгим і потребуватиме не тільки технологічних проривів, а й глибокої соціальної, етичної та філософської рефлексії.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Технологічна сингулярність Гіпотетичний момент створення надінтелекту, який призводить до неконтрольованого технологічного прогресу, що змінює цивілізацію.

AGI (Artificial General Intelligence) Штучний інтелект, здатний розуміти та вирішувати будь-які інтелектуальні завдання на рівні людини або вище.

Біологічний хакінг Практика використання технологій для покращення фізіологічних параметрів і функцій організму, що виходить за рамки звичайної медицини.

Біо-консерватизм Філософська позиція, що виступає проти радикального втручання в природу людини та підтримання природних біологічних обмежень.

Healthspan Період життя, протягом якого людина зберігає хороше здоров'я без серйозних хвороб і обмежень.

ЧАСТИНА VI. ДОДАТКОВІ МАТЕРІАЛИ ТА ВИСНОВОК

Глава 29. Збірка всіх рівнів: як жити довше і краще

Ми розібрали механізми старіння, наявні та перспективні втручання, обмеження і соціальні питання. Залишилося найважливіше для читача питання: що можна і потрібно робити сьогодні, спираючись на відкриті та відносно надійні дані?

Стратегія не потребує очікування майбутніх проривів. Вона будується на трьох рівнях: обов'язкова основа, обґрунтовані доповнення і те, за чим варто уважно стежити, але не поспішати впроваджувати. У цій главі ми зберемо всі ці рівні в єдину, цілісну систему і запропонуємо практичний план дій для кожної людини.

29.1. Принципи прийняття рішень

Перш ніж перейти до конкретних рекомендацій, важливо засвоїти кілька ключових принципів, які допоможуть приймати правильні рішення:

1. Спочатку основа, потім доповнення. Без фундаменту (фізична активність, харчування, сон, управління стресом) будь-які добавки та процедури будуть малоефективні.
2. Вимірювати те, що можна покращити. Діагностика — ключовий елемент стратегії. Ви не можете управляти тим, що не вимірюєте.
3. Віддавати перевагу втручанням із зрозумілим механізмом і даними безпеки. Уникайте методів, які обіцяють «обнулення віку» або «повне омолодження» без серйозних публікацій.
4. Будь-які фармакологічні експерименти над собою проводити усвідомлено і, по можливості, під наглядом лікаря, який розбирається в темі.
5. Будьте терплячі. Старіння — це процес, який триває десятиліттями. Втручання також потребують часу, щоб проявити ефект.

29.2. Рівень 1: Основа (максимальний ефект при мінімальному ризику)

Ці дії мають найсильнішу доказову базу і впливають одразу на кілька ознак старіння. Це обов'язковий мінімум, який має бути вибудований у кожної людини, яка дбає про своє довголіття.

29.2.1. Рух

Компонент Рекомендація Обґрунтування

Силові тренування 2–3 рази на тиждень, основні групи м'язів Уповільнюють саркопенію, підтримують мітохондріальну функцію, покращують чутливість до інсуліну
Аеробні навантаження 150–300 хвилин на тиждень помірної інтенсивності (або 75–150 хвилин інтенсивної) Покращують роботу серця і судин, підтримують об'єм гіпокампа, знижують запалення

Рухливість і баланс Щоденні вправи на гнучкість і рівновагу Знижують ризик падінь, підтримують функціональність у літньому віці

Мета: Зберегти м'язову масу, мітохондріальну функцію та чутливість до інсуліну.

29.2.2. Склад тіла

Компонент Рекомендація Обґрунтування

Вісцеральний жир Мінімізація (окружність талії < 94 см у чоловіків, < 80 см у жінок)

Надлишок вісцерального жиру — один з найпотужніших прискорювачів запалення та метаболічних порушень

М'язова маса Підтримання і збільшення М'язи — головний споживач глюкози та джерело протизапальних міокінів

Мета: Підтримання відносно низької частки вісцерального жиру та достатньої м'язової маси.

29.2.3. Білок і харчування

Компонент Рекомендація Обґрунтування

Білок 1,2–1,6 г на кг маси тіла на добу (при активному способі життя) Підтримка м'язів, особливо важлива після 40–50 років через анаболічну резистентність

Якість харчування Перевага цільним продуктам, овочам, клітковині; обмеження цукру та рафінованих вуглеводів; середземноморська дієта Знижує запалення, підтримує метаболічне здоров'я

Калорійність Уникання хронічного переїдання; помірний дефіцит або інтервальне голодування Калорійна рестрикція продовжує життя у багатьох видів тварин

Мета: Підтримка м'язів, зниження запалення, контроль метаболічного здоров'я.

29.2.4. Сон

Компонент Рекомендація Обґрунтування

Тривалість 7–9 годин якісного сну Хронічне недосипання прискорює епігенетичне старіння та підвищує запалення

Режим Стабільний час відходу до сну та пробудження Підтримка циркадних ритмів

Гігієна сну Темрява, прохолода, обмеження світла та їжі пізно ввечері Покращує якість і глибину сну

Мета: Забезпечити відновлення, очищення мозку та гормональну регуляцію.

29.2.5. Відмова від головних прискорювачів

Фактор Рекомендація Обґрунтування

Куріння Повна відмова Прискорює епігенетичне старіння, викликає окислювальний стрес і хронічне запалення

Алкоголь Мінімізація або виключення Надлишок алкоголю — фактор ризику для багатьох вікових хвороб

Гіподинамія Мінімізація періодів сидіння Сидячий спосіб життя прискорює старіння та підвищує ризик усіх вікових хвороб

Мета: Усунути фактори, які скорочують здорове життя сильніше, ніж більшість добавок здатні його продовжити.

29.2.6. Соціальні зв'язки та управління стресом

Компонент Рекомендація Обґрунтування

Соціальні зв'язки Підтримання близьких відносин, участь у спільнотах Самотність — фактор ризику, порівнянний з курінням

Сенс життя Наявність цілей і занять, що дають відчуття значущості Пов'язано з більш повільним старінням і меншою смертністю

Управління стресом Регулярні практики (медитація, дихальні вправи, природа) Хронічний стрес — реальний біологічний фактор, що прискорює старіння

Мета: Знизити кортизол, підтримувати психологічне здоров'я та соціальну включеність.

Ці шість пунктів дають основну частину можливого сьогодні ефекту.

29.3. Рівень 2: Обґрунтовані доповнення

Має сенс розглядати після того, як основу приведено в порядок.

29.3.1. Діагностика та моніторинг

Компонент Рекомендація Обґрунтування

Ключові біомаркери CRP, глюкоза, HbA1c, ліпідний профіль, вітамін D, феритин, альбумін, креатинін Дозволяють оцінити запалення, метаболізм, статус дефіцитів і функцію органів

Епігенетичний годинник 1 раз на 6–12 місяців (при можливості) Для відстеження динаміки біологічного віку

Функціональні тести Динамометрія кисті, швидкість ходьби, когнітивні тести Відображають реальний фізичний і когнітивний стан

Мета: Розуміти вихідну точку та відстежувати прогрес.

29.3.2. Фармакологічні та нутрицевтичні доповнення

Втручання Для кого Статус

Метформін Люди з переддіабетом, метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю (за призначенням лікаря) Доведено для метаболічних порушень, вивчається як геропротектор (TAME)

Омега-3 (EPA/DHA) 1–2 г/день (особливо якщо мало риби в раціоні) Доведено зниження запалення

Вітамін D При дефіциті (індивідуальна доза, контроль рівня) Критичний для імунітету, кісток, м'язів

Магній 300–400 мг/день Підтримка нервової системи, м'язів, сну

NAD⁺-попередники (NR/NMN) Люди старше 50–60 років (як доповнення, не заміна)

Підвищують NAD⁺, але довгострокова ефективність і безпека потребують підтвердження

Спермідин Як доповнення до раціону (цільнозернові, соя, гриби) або у вигляді добавок

Активує аутофагію, покращує імунну функцію

Мета: Персоналізована корекція виявлених дефіцитів та підтримка метаболічних шляхів старіння.

29.4. Рівень 3: Зона спостереження (не поспішати впроваджувати)

Сюди належать підходи з цікавими даними на тваринах або ранніми людськими дослідженнями, але поки недостатнім рівнем доказовості для широкого застосування здоровими людьми.

Підхід Що обіцяє Сучасний статус

Сенеолітики (дазатиніб+кверцетин, фісетин) Видалення сенесцентних клітин, зниження запалення Клінічні випробування при хворобі Альцгеймера, хрупкості у ВІЛ, діабетичному макулярному набряку. Не для самостійного застосування

Епігенетичне репрограмування Часткове скидання біологічного віку Перші клінічні випробування на людях розпочалися в 2026 році (глаукома). Довгострокова безпека невідома

Екзосоми Омолодження тканин без ризику тератом Доклініка та ранні клінічні випробування; стандартизація та безпека потребують підтвердження

Рапаміцин Збільшення тривалості життя у тварин Вивчається в клінічних випробуваннях; побічні ефекти (імуносупресія) обмежують застосування

Більшість «телемерних» та антиоксидантних добавок Обіцяють подовження теломер і омолодження Не мають доказів ефективності у людини

Рекомендація: За цими напрямками варто стежити за науковими публікаціями та результатами клінічних випробувань, а не за маркетинговими заявами. Не впроваджуйте їх самостійно.

29.5. Довгостроковий погляд

Мета практичної стратегії — не перемогти старіння на самоті і не купити собі місце в майбутньому. Мета — максимально зберегти здоров'я, силу, ясність розуму та автономність на тому відрізку життя, який у нас є зараз, і водночас не закривати очі на технології, що розвиваються.

Якщо в 2030–2040 роках з'являться дійсно працюючі нові інструменти, людина, яка підтримувала м'язову масу, низький рівень запалення, хорошу метаболічну гнучкість і когнітивний резерв, опиниться в значно кращій позиції, щоб ними скористатися.

29.6. Персональний чек-лист

Використовуйте цей чек-лист для оцінки свого прогресу:

Рівень 1. Основа

- Силові тренування 2–3 рази на тиждень
- Аеробні навантаження 150–300 хвилин на тиждень
- Окружність талії < 94 см (чол) / < 80 см (жін)
- Білок 1,2–1,6 г/кг/день
- Середземноморський тип харчування
- Сон 7–9 годин, стабільний режим
- Відмова від куріння
- Мінімізація алкоголю
- Регулярні практики управління стресом
- Підтримання соціальних зв'язків

Рівень 2. Обґрунтовані доповнення

- CRP, глюкоза, HbA1c, ліпіди, вітамін D — у нормі
- Омега-3 (1–2 г/день EPA+DHA)
- Вітамін D (при дефіциті)
- Магній (при необхідності)
- Метформін (при відповідних показаннях, за призначенням лікаря)
- NAD⁺-попередники (для людей старше 50–60 років, по можливості)

Рівень 3. Зона спостереження

- Відстеження результатів клінічних випробувань сенеолітиків і репрограмування
- Очікування публікацій великих досліджень (TAME, рапаміцин)
- Участь у клінічних дослідженнях (при наявності показань і можливості)

29.7. Заключна думка

Зворотний відлік триває для кожного. Різниця в тому, наскільки точно ми вимірюємо час, що залишився, і наскільки розумно ним розпоряджаємося. Більша частина того, що можна зробити сьогодні, не потребує очікування дива і не залежить від секретних технологій. Вона залежить від послідовних, іноді нудних, але робочих рішень.

Почніть з малого. Впровадьте одну зміну, закріпіть її, потім додавайте наступну. Через рік ви будете здивовані тим, як далеко просунулися. Через десять років ви будете вдячні собі за те, що почали сьогодні.

Підсумок глави

1. Стратегія будується на трьох рівнях: обов'язкова основа, обґрунтовані доповнення та зона спостереження.
2. Основа — фізична активність, правильне харчування, сон, управління стресом, відмова від шкідливих звичок. Це дає основну частину ефекту.
3. Обґрунтовані доповнення — діагностика біомаркерів, метформін (при показаннях), омега-3, вітамін D, NAD⁺-попередники (для людей старше 50–60 років).
4. Зона спостереження — сенеолітики, епігенетичне репрограмування, екзосоми, рапаміцин. Стежити, але не впроваджувати без клінічних даних.
5. Принципи: спочатку основа, потім доповнення; вимірювати те, що можна покращити; віддавати перевагу втручанням із зрозумілим механізмом; фармакологічні експерименти — під контролем лікаря.
6. Довгостроковий погляд: підтримувати здоров'я сьогодні, щоб бути в кращій позиції для майбутніх технологій.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Основа (Рівень 1) Обов'язкові втручання з максимальною доказовою базою: рух, харчування, сон, управління стресом.

Обґрунтовані доповнення (Рівень 2) Втручання з хорошою доказовою базою, але персоналізовані: діагностика, метформін, омега-3, NAD⁺-попередники.

Зона спостереження (Рівень 3) Експериментальні підходи, що проходять клінічні випробування: сенеолітики, репрограмування, екзосоми.

Анаболічна резистентність Зниження чутливості м'язів до стимулюючої дії амінокислот на синтез білка з віком.

Глава 30. Висновок. Час — наш головний ресурс

Ми розпочали цю подорож із фундаментального питання: що таке життя і чому ми старіємо. Ми пройшли через молекулярні механізми старіння, епігенетичні зміни, мітохондріальну дисфункцію, клітинну сенесценцію та імунне старіння. Ми розглянули стратегії втручання — від способу життя до експериментальних генотерапій. Ми зазірнули в майбутнє й обговорили етичні виклики, які стоять перед нами.

Тепер, у висновку, настав час зібрати все воедино і сформулювати головні висновки. Ця книга не обіцяла безсмертя. Вона не продавала чудо-таблетки. Вона пропонувала дещо цінніше — чесний, науково обґрунтований погляд на те, як ми можемо впливати на процес старіння вже сьогодні і що на нас чекає в майбутньому.

30.1. Головні висновки книги

1. Старіння — це не містичний закон, а набір конкретних біологічних процесів.

Старіння — це не невідворотний вирок, а складний комплекс взаємопов'язаних механізмів: геномна нестабільність, епігенетичний дрейф, порушення протеостазу, мітохондріальна дисфункція, клітинна сенесценція, виснаження стовбурових клітин, порушення міжклітинної комунікації, імунне старіння та хронічне запалення. Кожен із цих процесів — потенційна мішень для втручання.

2. Еволюція «дозволила» старіння, але не зробила його фатально невідворотним.

Старіння — це побічний продукт ослаблення тиску природного відбору після репродуктивного віку. Саме тому старіння можна сповільнювати — воно не є жорстко запрограмованим.

3. Багато з найпотужніших інструментів для продовження здорового життя вже доступні й не потребують рецепта.

Фізична активність, правильне харчування, якісний сон, управління стресом і соціальні зв'язки — це не просто «корисні звички». Це прямі втручання в механізми старіння, які можуть сповільнювати епігенетичне старіння на роки й десятиліття.

4. Фармакологічні та експериментальні підходи швидко розвиваються, але потребують обережності.

Метформін, NAD⁺-попередники, сенеолітики, часткове епігенетичне репрограмування — все це обіцяє революцію в продовженні життя. Однак шлях від лабораторних відкриттів до безпечного клінічного застосування довгий і потребує суворих клінічних випробувань.

5. Майбутнє — за персоналізованим, комбінованим підходом.

Найефективніші стратегії комбінуватимуть кілька підходів: фундамент здоров'я + обґрунтовані доповнення + персоналізований вибір експериментальних втручань на основі діагностики.

6. Соціальні та етичні наслідки потребують осмислення вже сьогодні.

Нерівність доступу, демографічні зрушення, трансформація праці та пенсійних систем, ризики дискримінації та контролю — все це потребує заздалегідь продуманих правових та етичних рамок.

7. Продовження здорового життя — це не тільки особисте бажання, але й стратегічна необхідність для суспільства.

Демографічний перехід, старіння населення та зростання мультиморбідності роблять продовження здорового активного життя критично важливим для стійкості систем охорони здоров'я та соціального забезпечення.

30.2. Що ми можемо зробити сьогодні

На основі всіх розглянутих даних можна сформулювати практичний план дій:

Рівень 1. Основа (обов'язково для всіх):

1. Рух. Силові тренування 2–3 рази на тиждень + аеробні навантаження 150–300 хвилин на тиждень.
2. Харчування. Середземноморська дієта, достатній білок (1,2–1,6 г/кг), обмеження цукру та рафінованих вуглеводів.
3. Сон. 7–9 годин якісного сну, стабільний режим.
4. Управління стресом. Регулярні практики (медитація, дихальні вправи, природа).
5. Соціальні зв'язки. Підтримання близьких відносин, участь у спільнотах.
6. Відмова від шкідливих звичок. Куріння, надлишок алкоголю та гіподинамія — головні прискорювачі старіння.

Рівень 2. Обґрунтовані доповнення (після вибудовування основи):

1. Діагностика. CRP, глюкоза, HbA1c, ліпіди, вітамін D, феритин, альбумін, креатинін. По можливості — епігенетичний годинник.
2. Метформін. При переддіабеті, метаболічному синдромі або інсулінорезистентності (за призначенням лікаря).
3. Омега-3 (EPA/DHA). 1–2 г/день, особливо при нестачі риби в раціоні.
4. Вітамін D. При дефіциті, індивідуальна доза.
5. NAD⁺-попередники (NR/NMN). Для людей старше 50–60 років (як доповнення, не заміна).
6. Спермідин. Як частина раціону або у вигляді добавок.

Рівень 3. Зона спостереження (стежити, але не впроваджувати без клінічних даних):

1. Сенеолітики (дазатиніб+кверцетин, фісетин) — тільки в рамках клінічних випробувань.
2. Часткове епігенетичне репрограмування — перші клінічні випробування розпочалися в 2026 році.
3. Екзосоми — доклініка та ранні випробування.
4. Рапаміцин — тільки в рамках клінічних досліджень.

30.3. Що на нас чекає в майбутньому

Якщо ми подивимося на горизонт 2050 року, то з високою ймовірністю побачимо:

- Більш точні та доступні інструменти для вимірювання біологічного віку.
- Перші схвалені геропротектори (можливо, метформін, якщо дослідження TAME підтвердить його ефективність).
- Комбіновані протоколи, що впливають на кілька ознак старіння одночасно.
- Персоналізовані програми на основі регулярного вимірювання біологічного віку.
- Можливість стабільно знижувати біологічний вік на кілька років у людей середнього віку.

Радикальне продовження життя (до 120–150 років і більше) залишиться швидше можливістю для наступних поколінь технологій, ніж повсякденною реальністю 2050 року. Але навіть 10–20 додаткових років здорового, активного життя — це колосальний дар, який може змінити життя кожного з нас.

30.4. Заключна думка

Старіння довгий час вважалося невідворотним законом природи — чимось на зразок сили тяжіння, яка діє на всіх однаково і не підлягає обговоренню. Ми сприймали його як даність: народжуємося, зростаємо, досягаємо піку, а потім невідворотно рухаємося до занепаду і смерті.

Ця книга була написана для того, щоб зруйнувати це застаріле уявлення. Те, що ми називаємо старінням, насправді є складним комплексом біологічних процесів, які ми починаємо розуміти на молекулярному рівні. І як тільки ми починаємо розуміти механізми, ми отримуємо можливість на них впливати.

Зворотний відлік триває для кожного. Різниця в тому, наскільки точно ми вимірюємо час, що залишився, і наскільки розумно ним розпоряджаємося. Більша частина того, що можна зробити сьогодні, не потребує очікування дива і не залежить від секретних технологій. Вона залежить від послідовних, іноді нудних, але робочих рішень.

Питання не в тому, чи будемо ми старіти. Питання в тому, як і з якою швидкістю.

Ми не можемо зупинити час, але ми можемо уповільнити його вплив на наше тіло і свідомість. Ми не можемо уникнути смерті, але ми можемо прожити довше в здоров'ї, силі та ясності розуму. І це — гідна мета для кожного з нас.

Почніть з малого. Впровадьте одну зміну сьогодні. Завтра — наступну. Через рік ви будете здивовані тим, як далеко просунулися. Через десять років ви будете вдячні собі за те, що почали сьогодні.

Зворотний відлік уже почався. Час — наш головний ресурс. Розпоряджайтеся ним мудро.

Підсумок глави

1. Старіння — це не містичний закон, а набір конкретних біологічних процесів, на які можна впливати.
2. Еволюція не зробила старіння фатально невідворотним — це побічний продукт ослаблення відбору після репродуктивного віку.
3. Багато з найпотужніших інструментів уже доступні: фізична активність, харчування, сон, управління стресом.
4. Фармакологічні підходи швидко розвиваються, але потребують обережності та клінічних випробувань.
5. Майбутнє — за персоналізованим, комбінованим підходом.
6. Соціальні та етичні наслідки потребують осмислення вже сьогодні.
7. До 2050 року ми можемо очікувати збереження здоров'я на 10–20 років довше, але не радикального продовження життя до 150 років.
8. Почніть сьогодні. Зворотний відлік триває для кожного. Час — наш головний ресурс.

Глава 31. Додаток А. Глосарій ключових термінів

Цей глосарій містить короткі визначення ключових термінів, використаних у книзі. Він призначений для швидкої довідки та систематизації знань. Терміни розташовані в алфавітному порядку.

А

АГРЕГАЦІЯ БІЛКІВ — процес утворення нерозчинних скупчень (агрегатів) з неправильно згорнутих або пошкоджених білків. Характерна для багатьох вікових нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона) і є одним з ознак порушення протеостазу.

АДАПТИВНИЙ ІМУНІТЕТ — спеціалізована гілка імунної системи, яка забезпечує захист проти специфічних патогенів і формує імунологічну пам'ять. Включає Т-лімфоцити (клітинний імунітет) та В-лімфоцити (гуморальний імунітет, антитіла).

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ (АТФ) — універсальний переносник енергії в клітині. Синтезується в мітохондріях у процесі окисного фосфорилування і використовується для забезпечення всіх енергозалежних процесів.

АДЕНІЛАТЦИКЛАЗА — фермент, що каталізує утворення циклічного АМФ (цАМФ) з АТФ. Активується гормонами і є ключовим елементом багатьох сигнальних шляхів.

АКСЕЛЕРАЦІЯ (ПРИСКОРЕННЯ) СТАРІННЯ — явище, при якому біологічний вік людини перевищує її хронологічний вік. Пов'язане з більш високим ризиком вікових захворювань і смертності.

АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ (АФК) — реакційноздатні молекули, що містять кисень (супероксид-аніон, гідроксильний радикал, пероксид водню), які утворюються в процесі клітинного дихання та інших метаболічних реакцій. При надлишку викликають окислювальний стрес, пошкоджуючи ДНК, білки та ліпіди.

АЛОСТЕРИЧНА МОДУЛЯЦІЯ — зміна активності ферменту (або іншого білка) в результаті зв'язування ефектора (інгібітора або активатора) з ділянкою, відмінною від каталітичного центру. Важливий механізм регуляції метаболізму.

АМПЛІФІКАЦІЯ ГЕНІВ — багаторазове збільшення кількості копій певних генів у клітині, зазвичай для швидкого синтезу необхідних продуктів (наприклад, генів рибосомальної РНК у ядерці).

АМПК (АМР-АКТИВОВАНА ПРОТЕЇНКІНАЗА) — фермент, що активується при нестачі енергії в клітині (високий рівень АМФ, низький рівень АТФ). Перемикає метаболізм з синтезу на катаболізм, стимулює аутофагію, покращує чутливість до інсуліну і сповільнює старіння.

АНАБОЛІЗМ (АСИМІЛЯЦІЯ) — сукупність процесів синтезу складних молекул з більш простих, що потребують затрат енергії. Протилежність катаболізму.

АНАБОЛІЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ — зниження чутливості м'язів до стимулюючої дії амінокислот на синтез м'язового білка, що розвивається з віком. Потребує збільшення споживання білка для підтримання м'язової маси.

АНТАГОНІСТИЧНА ПЛЕЙОТРОПІЯ — еволюційна концепція, згідно з якою один ген може мати позитивні ефекти в молодості (підвищена плодючість, прискорений ріст) і негативні — у старості (прискорене старіння). Є однією з головних еволюційних причин старіння.

АНТИОКСИДАНТИ — речовини, що нейтралізують активні форми кисню (АФК) і запобігають окислювальному стресу. У високих дозах не продовжують життя і можуть бути шкідливими (особливо бета-каротин у курців і високі дози вітаміну Е).

АНТИТІЛА (ІМУНОГЛОБУЛІНИ) — білки, що виробляються В-лімфоцитами, які специфічно зв'язуються з антигенами (чужорідними речовинами) і нейтралізують їх. Складаються з двох важких і двох легких ланцюгів.

АПОПТОЗ — програмована клітинна смерть. Упорядкований процес видалення клітин без розвитку запалення (на відміну від некрозу). Важливий для розвитку, оновлення тканин і захисту від раку.

АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ — захворювання, при яких імунна система атакує власні тканини організму через порушення толерантності до «своїх» антигенів. Частота таких захворювань збільшується з віком.

АУТОФАГІЯ — процес, при якому клітина розбирає пошкоджені органели та білки і використовує отримані компоненти повторно. Ключовий механізм підтримання протеостазу та якості мітохондрій. З віком її активність знижується.

АЦЕТИЛЮВАННЯ ГІСТОНІВ — посттрансляційна модифікація гістонів (приєднання ацетильної групи до лізинових залишків), яка зазвичай активує транскрипцію, «відкриваючи» хроматин. Важливий епігенетичний механізм регуляції генів.

Б

БІЛКИ — макромолекули, що складаються з амінокислот, з'єднаних пептидними зв'язками. Виконують безліч функцій: каталітичну (ферменти), структурну, транспортну, захисну, регуляторну, рухову.

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК — комплексна характеристика, що відображає реальний стан тканин і систем організму, на відміну від хронологічного віку (кількості прожитих років). Може бути меншим, рівним або більшим за хронологічний вік.

БИОМАРКЕРИ — вимірювані показники стану організму, що використовуються для оцінки біологічного віку, ризику захворювань та ефективності втручань. Приклади: С-реактивний білок (СРБ), глюкоза, HbA1c, ліпідний профіль.

БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ — гіпотетичні речовини, які, за припущенням В.П. Філатова, накопичуються в тканинах при стресі та активують відновлювальні процеси. Сучасна наука не підтвердила їхнє існування.

В

В-ЛІМФОЦИТИ (В-КЛІТИНИ) — лімфоцити, відповідальні за гуморальний імунітет. Дозрівають у кістковому мозку (у ссавців) або фабрицієвій сумці (у птахів) і виробляють антитіла після контакту з антигеном.

ВІРУСИ — неклітинні утворення, що складаються з нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК) і білкової оболонки. Розмножуються тільки всередині клітин-хазяїв, використовуючи їхній метаболічний апарат.

ПОЗАКЛІТИННИЙ МАТРИКС — мережа білків і полісахаридів, що оточують клітини в тканинах. Забезпечує структурну підтримку, регулює клітинну сигналізацію та впливає на функцію стовбурових клітин. З віком його властивості змінюються.

ВНУТРІШНЯ ЕНЕРГІЯ — частина повної енергії системи, що визначається її внутрішніми параметрами. Зміна внутрішньої енергії системи складається з кількості теплоти, обмінаної з навколишнім середовищем, і виконаної роботи.

ВОДНИЙ ПОТЕНЦІАЛ — міра здатності води переміщатися з однієї системи в іншу. Визначається осмотичним потенціалом, потенціалом матриксу та тиском. Рух води спрямований до найбільш від'ємного водного потенціалу.

ВІКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ — хвороби, частота яких різко зростає зі збільшенням віку (рак, атеросклероз, хвороба Альцгеймера, остеопороз, діабет 2-го типу). Вони не є самим старінням, але виникають на його тлі.

ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ — перша лінія захисту організму від патогенів. Включає фізичні бар'єри (шкіра), фагоцити (нейтрофіли, макрофаги), природні кілери (NK-клітини) та систему комплементу. З віком його ефективність знижується.

Г

ГЕМОПОЕТИЧНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ — стовбурові клітини кісткового мозку, що дають початок усім типам клітин крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). З віком їхня кількість і різноманіття знижуються.

ГЕНОМНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ — підвищена схильність геному до накопичення пошкоджень і мутацій. Один з ключових ознак старіння.

ГЕНОТЕРАПІЯ — доставка генетичного матеріалу (ДНК або РНК) у клітини для корекції або компенсації генетичних дефектів або для посилення корисних функцій. Одне з найперспективніших напрямків боротьби зі старінням.

ГЕРІАТРІЯ — розділ медицини, що вивчає хвороби «старчого віку» і розробляє методи їхнього лікування.

ГЕРОНТОЛОГІЯ — наука про старіння, що включає біологічні, клінічні та соціально-психологічні аспекти.

ГЕТЕРОХРОМАТИН — щільно упакований, транскрипційно неактивний хроматин. Поділяється на конститутивний (завжди неактивний) і факультативний (може ставати активним). Його кількість збільшується з віком.

ГІПОТАЛАМУС — відділ проміжного мозку, що є вищим центром регуляції вегетативних функцій і сполучною ланкою між нервовою та ендокринною системами.

ГІСТОНИ — основні білки, що входять до складу хроматину. Забезпечують упаковку ДНК і беруть участь у регуляції транскрипції. Містять п'ять основних типів: H1, H2A, H2B, H3, H4.

ГЛІКОКАЛІКС — вуглеводний шар на поверхні плазматичної мембрани тваринних клітин, утворений глікопротеїнами та гліколіпідами. Бере участь у клітинному впізнаванні, імунних реакціях і захисті.

ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ — приєднання вуглеводних залишків до білків або ліпідів. Важлива посттрансляційна модифікація, що впливає на структуру, стабільність і функцію білків. З віком може посилюватися (наприклад, утворення кінцевих продуктів глікування — AGEs).

ГЛІКОЛІЗ — процес окисного розщеплення глюкози до пірувату, що відбувається в цитоплазмі. Не потребує кисню і слугує початковим етапом як дихання, так і бродіння.

ГЛЮКСИСОМИ — спеціалізовані мікротільця (пероксисоми), що містять ферменти гліоксилатного циклу і беруть участь у перетворенні жирів на вуглеводи у рослин і деяких мікроорганізмів.

ГОМЕОСТАЗ — підтримання сталості внутрішнього середовища організму (температури, рН, концентрації речовин тощо). Порушення гомеостазу — один з ключових аспектів старіння.

ГОРМЕЗИС — адаптивна відповідь на помірний стрес (фізичне навантаження, голодування, холод), який робить організм більш стійким до подальших пошкоджень і сповільнює старіння.

ГОРМОНИ — хімічні сигнали, що виробляються ендокринними залозами і переносяться кров'ю до клітин-мішеней. Регулюють різні фізіологічні процеси, включаючи метаболізм, ріст, розвиток і репродукцію.

Д

ДЕГІДРОГЕНАЗИ — ферменти, що каталізують окислення субстратів шляхом відщеплення водню (дегідрогенізації). Відіграють ключову роль у дихальному ланцюзі та інших метаболічних процесах.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВА КИСЛОТА (ДНК) — носій генетичної інформації. Дволанцюгова молекула, що містить дезоксирибозу та азотисті основи А, Т, Г, Ц. Зберігає інструкції з побудови всіх білків організму.

ДЕПУРИНАЦІЯ — спонтанне відщеплення пуринових основ (аденіну або гуаніну) від цукро-фосфатного остова ДНК, що призводить до утворення апуринових сайтів. Один з видів пошкоджень ДНК.

ЦЕНТЕНАРІЇ — люди, які досягли віку 100 років і більше. Їхнє вивчення допомагає зрозуміти генетичні та середовищні фактори довголіття.

ДИНАМІЧНА РІВНОВАГА (СТАЦІОНАРНИЙ СТАН) — стан відкритої системи, при якому концентрації проміжних продуктів залишаються постійними завдяки балансу між їхнім утворенням і витрачанням, хоча речовина та енергія безперервно проходять через систему.

ДИСБІОЗ — зміна складу мікробіому (спільноти мікроорганізмів у кишечнику та інших органах), яка порушує його нормальну функцію і сприяє розвитку запалення та вікових захворювань.

ДИСИМІЛЯЦІЯ (КАТАБОЛІЗМ) — сукупність процесів розщеплення складних органічних речовин з вивільненням енергії. Протилежність анаболізму.

ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ (DNMT) — ферменти, що каталізують приєднання метильних груп до цитозинових основ ДНК (метилування ДНК). Відіграють ключову роль в епігенетичній регуляції.

Е

ПРИРОДНІ КІЛЕРИ (НК-КЛІТИНИ) — клітини вродженого імунітету, здатні розпізнавати та знищувати пухлинні клітини та клітини, інфіковані вірусами. З віком їхня цитотоксична активність знижується.

Ж

ЖИТТЯ — особлива форма руху матерії, якісно відмінна від неорганічних форм. Характеризується обміном речовин та енергії з навколишнім середовищем, здатністю до росту, розмноження, спадковості та мінливості, реагуванням на зовнішні сигнали.

З

ЗДОРОВА ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ (HEALTHSPAN) — період життя, протягом якого людина зберігає хороше здоров'я без серйозних хвороб і обмежень. Головна мета сучасної геронтології, а не просто збільшення загальної тривалості життя (lifespan).

І

ІМУННЕ СТАРІННЯ (ІМУНОСЕНСЦЕНЦІЯ) — вік-асоційована дисфункція імунної системи, що характеризується зниженням відповіді на нові інфекції та вакцини, ослабленням імунного нагляду проти пухлин і наростанням хронічного запалення.

ІМУНОГЛОБУЛІНИ (АНТИТІЛА) — білки, що виробляються В-лімфоцитами, які специфічно зв'язуються з антигенами і нейтралізують їх. Складаються з двох важких і двох легких ланцюгів.

ІНДУКОВАНІ ПЛЮРИПОТЕНТНІ СТОББУРОВІ КЛІТИНИ (iPSC) — клітини, отримані з соматичних клітин шляхом репрограмування за допомогою факторів Яманаки (ОКТ4, SOX2, KLF4, C-MYC). Здатні диференціюватися в будь-які типи клітин.

INFLAMMAGING — хронічне, низькорівневе, стерильне (не пов'язане з активною інфекцією) запалення, яке розвивається з віком і є одним з головних двигунів старіння та вікових хвороб.

ІНСУЛІН/IGF-1 ШЛЯХ (IIS) — сигнальний шлях, що регулює метаболізм, ріст і розмноження. Його зниження збільшує тривалість життя у черв'я, мух, мишей і, ймовірно, у людини.

ІНТЕРВАЛЬНЕ ГОЛОДУВАННЯ — циклічне чергування періодів прийому їжі та голодування (наприклад, 16/8 або 5:2). Стимулює аутофагію, покращує чутливість до інсуліну та знижує запалення.

ІНТРОНИ — неінформативні (некодуючі) ділянки генів еукаріот, які транскрибуються у складі пре-мРНК, але потім видаляються в процесі сплайсингу.

К

КАЛОРИЙНА РЕСТРИКЦІЯ — зниження споживання калорій нижче рівня вільного харчування без недоїдання. Одне з найнадійніших втручань для збільшення тривалості здорового життя у багатьох видів тварин.

КАТАБОЛІЗМ (ДИСИМІЛЯЦІЯ) — сукупність процесів розщеплення складних органічних речовин з вивільненням енергії, яка використовується для синтезу АТФ та інших енергозалежних процесів.

КАТАСТРОФА ПОМИЛОК (ТЕОРІЯ ОРГЕЛА) — гіпотетичне експоненціальне зростання помилок у синтезі білків (транскрипції та трансляції), що призводить до накопичення дефектних білків і старіння клітини. Первинна теорія не підтвердилася, але стимулювала вивчення протеостазу.

КЛІТИНА — найменша структурна та функціональна одиниця живого. Має всі властивості живої системи: обмін речовин, здатність до росту, розмноження, реагування на зовнішні сигнали.

КЛІТИННА СЕНЕСЦЕНЦІЯ — стан стабільної зупинки клітинного циклу, при якому клітина зберігає метаболічну активність і набуває шкідливого секреторного фенотипу (SASP). Один з ключових ознак старіння.

КЛІТИННА СТІНКА — міцна оболонка, що оточує клітини рослин, грибів і прокаріот. У рослин складається з целюлози, у грибів — з хітину, у бактерій — з муреїну.

КЛІТИННИЙ ЦИКЛ — період від одного поділу клітини до наступного, що включає фази G1 (ріст), S (реплікація ДНК), G2 (підготовка до мітозу) та М (мітоз). З віком тривалість клітинного циклу збільшується.

КОДОН — триплет нуклеотидів у мРНК, що кодує одну амінокислоту або сигнал зупинки трансляції (стоп-кодон).

КОЛАГЕН — основний структурний білок сполучної тканини, що становить 20–25% всього білка в організмі ссавців. З віком його властивості змінюються (збільшується кількість поперечних зшивок, знижується розчинність).

КОНФОРМАЦІЯ БІЛКА — тривимірна просторова структура поліпептидного ланцюга. Включає вторинну (α -спіраль, β -складчастий шар), третинну (глобулярна структура) та четвертинну (олігомерна) структури.

КРИСТИ — вп'ячування внутрішньої мембрани мітохондрій, що збільшують площу поверхні для дихального ланцюга та АТФ-синтази. Їхня структура та кількість змінюються з віком.

КСАНТОФІЛИ — жовті (рідше червоні) пігменти, що належать до каротиноїдів. Разом з каротинами беруть участь у світлозбиранні та захисті від фотоокислення.

Л

ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗА (ЛДГ) — фермент, що каталізує оборотне перетворення пірувату в лактат. Існує у вигляді п'яти ізоферментів, склад яких змінюється з віком і залежить від типу тканини.

ЛЕЙКОПЛАСТИ — безбарвні пластиди рослин, що слугують для накопичення запасних речовин (крохмалю — амілопласти, білків — протеїнопласти, жирів — олеопласти).

ЛІЗОСОМИ — клітинні органели, що містять гідролітичні ферменти. Беруть участь у внутрішньоклітинному перетравленні (аутофагія та гетерофагія) і видаленні пошкоджених клітинних компонентів.

ЛІПІДИ — обширна група гідрофобних (водонерозчинних) органічних речовин, що включає тригліцериди (жири), фосфоліпіди, гліколіпіди, стероїди та інші. Є найважливішими компонентами клітинних мембран і джерелами енергії.

ЛІМІТ ХЕЙФЛІКА — обмежена кількість поділів нормальних клітин у культурі (близько 50–60 для фібробластів людини), після чого клітини входять у стан сенесценції. Пов'язаний з укороченням теломер і активацією захисних механізмів.

ЛІПОФУСЦИН (СТАРЧИЙ ПІГМЕНТ) — нерозчинний пігмент, що накопичується в цитоплазмі клітин (особливо в постмітотичних тканинах, таких як нейрони та м'язи) з віком. Є продуктом перекисного окислення ліпідів і порушеного протеостазу.

М

МАКРОЕЛЕМЕНТИ — хімічні елементи, необхідні організму у великих кількостях (О, С, Н, N, Са, Р, К, S, Na, Cl, Mg, Fe). Складають основну масу живої речовини.

МАКРОФАГИ — клітини вродженого імунітету, здатні до фагоцитозу, презентації антигену та регуляції запальних реакцій. З віком їхня функція змінюється (зсув до прозапального фенотипу M1).

МАТРИКС (КЛІТИННИЙ) — внутрішній простір мітохондрій і пластид (строма), що містить ферменти, ДНК, рибосоми та гранули. У цитоплазмі — гомогенна субстанція між органелами, що містить ферменти та метаболіти.

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОVBУРОВІ КЛІТИНИ (МСК) — стовбурові клітини, здатні диференціюватися в кісткову, хрящову та жирову тканини. Мають низьку імуногенність, діють переважно паракринно, активно вивчаються для терапії вікових захворювань.

МЕТАБОЛІЗМ (ОБМІН РЕЧОВИН) — сукупність хімічних реакцій в організмі, що включає анаболізм (синтез) і катаболізм (розщеплення). Забезпечує ріст, розвиток, підтримання структур і функцій та адаптацію до мінливих умов.

МЕТИЛЮВАННЯ ДНК — приєднання метильних груп до цитозинових основ (зазвичай у CpG-сайтах), зазвичай пригнічує транскрипцію генів. Є важливим епігенетичним механізмом, що змінюється з віком.

МЕТФОРМІН — препарат для лікування діабету 2-го типу, що активує AMPK. Вивчається як потенційний геропротектор у дослідженні TAME (Targeting Aging with Metformin).

МІКРОБІОМ — спільнота мікроорганізмів (бактерій, грибів, вірусів), що населяють організм людини, переважно в кишечнику. Дисбіоз (порушення складу мікробіому) сприяє запаленню та старінню.

МІКРОЕЛЕМЕНТИ — хімічні елементи, необхідні організму в дуже малих, але критично важливих кількостях (Cu, Mn, Zn, Mo, Co, F, I, Se, B та ін.).

МІТОХОНДРІЇ — двомембранні органели, «енергетичні станції» клітини, що виробляють основну частину АТФ у процесі окисного фосфорилування. Містять власну ДНК (мтДНК), мутації якої накопичуються з віком.

МІТОХОНДРІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ — зниження ефективності роботи мітохондрій з віком, включаючи падіння виробництва АТФ, збільшення утворення активних форм кисню, накопичення мутацій мтДНК і зниження мітофагії.

МІТОФАГІЯ — спеціалізована форма аутофагії, спрямована на селективне видалення пошкоджених мітохондрій. З віком її активність знижується, що сприяє накопиченню дисфункціональних мітохондрій.

МОДИФІКАЦІЇ ГІСТОНІВ — посттрансляційні зміни гістонів (ацетилювання, метилювання, фосфорилування, убиквітинування, АДФ-рибозилування), що впливають на структуру хроматину та активність генів. Важливий механізм епігенетичної регуляції.

МУТАЦІЯ — успадкована зміна послідовності ДНК. З віком накопичуються соматичні мутації, які можуть порушувати функцію клітин і підвищувати ризик раку.

MTOR (MECHANISTIC TARGET OF RAPAMYCIN) — кіназа, що реагує на наявність поживних речовин (особливо амінокислот) і ростових факторів. Її помірне пригнічення сповільнює старіння в усіх досліджених модельних тварин.

Н

NAD⁺ (НІКОТИНАМІДАДЕНІНДИНУКЛЕОТИД) — ключовий кофермент, що бере участь у сотнях реакцій: дихальному ланцюзі, роботі сиртуїнів, репарації ДНК. Його рівень знижується з віком, що є однією з головних причин метаболічної дисфункції.

НАЇВНІ Т-КЛІТИНИ — Т-лімфоцити, які ще не зустрічалися з антигеном. Їхня кількість різко знижується з віком через інволюцію тимуса, що є однією з головних причин імунного старіння.

ПОРУШЕННЯ ПРОТЕОСТАЗУ — збій систем контролю якості білків, що призводить до накопичення неправильно згорнутих і пошкоджених білків. Один з ключових ознак старіння.

НЕГІСТОНОВІ ХРОМОСОМНІ БІЛКИ (НГБ) — білки хроматину, відмінні від гістонів. Беруть участь у регуляції транскрипції, репарації ДНК і підтриманні структури хроматину. Їхнє різноманіття та функції активно вивчаються.

НЕЙРОГЕНЕЗ — процес утворення нових нейронів з нейральних стовбурових клітин, що відбувається в гіпокампі та субвентрикулярній зоні дорослого мозку. З віком нейрогенез різко знижується.

НЕЙРОМЕДІАТОРИ (НЕЙРОТРАНСМІТЕРИ) — хімічні сигнали, що передаються між нейронами та від нейронів до інших клітин (ацетилхолін, дофамін, серотонін, норадреналін, ГАМК, глутамат). Їхній рівень і рецепторна чутливість знижуються з віком.

НІША СТОВБУРОВИХ КЛІТИН — спеціалізоване мікрооточення, що підтримує стовбурові клітини, регулює їхнє самооновлення та диференціювання. З віком ніша деградує, що сприяє виснаженню стовбурових клітин.

НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ — полімери, побудовані з нуклеотидів. Існують два типи: ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота) і РНК (рибонуклеїнова кислота). ДНК зберігає генетичну інформацію; РНК бере участь у її реалізації.

НУКЛЕОСОМА — структурна одиниця хроматину, що складається з октамера гістонів (по дві молекули H2A, H2B, H3, H4) і ділянки ДНК завдовжки близько 147 пар основ, обгорнутої навколо нього. Є основою упаковки ДНК у хромосоми.

О

ОБМІН РЕЧОВИН (МЕТАБОЛІЗМ) — див. Метаболізм.

ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС — дисбаланс між утворенням активних форм кисню (АФК) і здатністю організму їх нейтралізувати. Призводить до пошкодження ДНК, білків і ліпідів і є одним з ключових механізмів старіння.

ОПЕРОН — функціональна одиниця геному у прокаріот, що складається з промотора, оператора та одного або кількох структурних генів, які транскрибуються разом як єдина поліцистронна мРНК. Класичний приклад — лактозний оперон *E. coli*.

ОСМОС — дифузія води через напівпроникну мембрану з області з більш високим водним потенціалом (меншою концентрацією розчинених речовин) в область з більш низьким водним потенціалом (більшою концентрацією розчинених речовин).

II

ПАРАКРИННА СИГНАЛІЗАЦІЯ — виділення сигнальних молекул (цитокінів, факторів росту) однією клітиною, які діють на сусідні клітини. Важливий механізм міжклітинної комунікації, що порушується з віком.

ПЕРВИННА СТРУКТУРА БІЛКА — лінійна послідовність амінокислотних залишків у поліпептидному ланцюзі. Визначається генетичною інформацією і визначає всі інші властивості та функції білка.

ПЕРІОД ПІВОНОВЛЕННЯ (НАПІВЖИТТЯ) — час, за який половина молекул даної речовини в організмі замінюється новими. Швидкість оновлення варіює від хвилин (цукор у крові) до років (колаген).

ПЕРОКСИСОМИ — органели, що містять ферменти (каталазу, оксидази), які беруть участь в окисленні жирних кислот, детоксикації та фотодиханні. Належать до мікротілець.

ПОЖИВНЕ СЕНСИРУВАННЯ (NUTRIENT SENSING) — здатність клітин сприймати наявність поживних речовин і регулювати метаболізм залежно від їхньої доступності. Ключові шляхи: mTOR, AMPK, інсулін/IGF-1, сиртуїни. Їхнє порушення — один з ознак старіння.

ПЛАЗМІДИ — позакромосомні кільцеві молекули ДНК, здатні до незалежної реплікації. Зустрічаються у бактерій, дріжджів і в мітохондріях. Часто несуть гени стійкості до антибіотиків або інші корисні ознаки.

ПЛАСТИДИ — двомембранні органели рослин (хлоропласти, хромопласти, лейкопласти). Містять власну ДНК і рибосоми. Виконують функції фотосинтезу (хлоропласти), накопичення пігментів (хромопласти) і запасних речовин (лейкопласти).

ПЛЮРИПОТЕНТНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ — стовбурові клітини, здатні диференціюватися в будь-який тип клітин організму (але не в позазародкові тканини). До них належать ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC).

ПОЛІПЕПТИД — ланцюг амінокислотних залишків, з'єднаних пептидними зв'язками. Білки можуть складатися з однієї або кількох поліпептидних ланцюгів.

ПОЛІФЕНОЛИ — група рослинних сполук з антиоксидантними та протизапальними властивостями (ресвератрол, куркумін, EGCG, кверцетин, фісетин). Можуть модулювати сигнальні шляхи старіння, але їхня біодоступність часто обмежена.

ПОСТТРАНСЛЯЦІЙНІ МОДИФІКАЦІЇ — хімічні зміни білків після їхнього синтезу (фосфорилювання, ацетилювання, метилювання, глікозилювання, убиквітинування), що впливають на їхню структуру, активність, стабільність і локалізацію.

ПРОГЕРОЇДНІ СИНДРОМИ — рідкісні генетичні захворювання, що викликають передчасне старіння (синдром Вернера, прогерія Хатчинсона-Гілфорда, атаксія-телеангіектазія). Їхнє вивчення допомагає зрозуміти механізми нормального старіння.

ПРОКАРІОТИ — організми, що не мають оформленого клітинного ядра та мембранних органел (бактерії та археї). Їхній генетичний матеріал знаходиться безпосередньо в цитоплазмі.

ПРОМОТОР — ділянка ДНК перед геном, яка зв'язується з РНК-полімеразою та ініціює транскрипцію. Є ключовим елементом регуляції експресії генів.

ПРОТЕАСОМА — багатобілковий комплекс, що здійснює деградацію убиквітинованих білків. Входить до убиквітин-протеасомної системи (UPS) і є ключовим елементом протеостазу.

ПРОТЕОСТАЗ — динамічна рівновага між синтезом, правильним згортанням, модифікацією та деградацією білків. Система «контролю якості» клітини, що порушується з віком.

ПРОТОПЛАЗМА — живий вміст клітини, включаючи цитоплазму та ядро. Обмежена плазматичною мембраною.

Р

РНК (РИБОНУКЛЕЇНОВА КИСЛОТА) — нуклеїнова кислота, що містить рибозу та урацил замість тиміну. Бере участь у реалізації генетичної інформації (мРНК), синтезі білка (рРНК, тРНК) та регуляції генів (мікроРНК, довгі некодуючі РНК).

РАПАМІЦИН — інгібітор mTOR, що збільшує тривалість життя у мишей. Використовується як імунодепресант. У низьких дозах вивчається як потенційний геропротектор, але має побічні ефекти.

РЕПАРАЦІЯ ДНК — сукупність клітинних процесів, що виправляють пошкодження ДНК. Включає ексцизійну репарацію основ (BER), ексцизійну репарацію нуклеотидів (NER), репарацію помилкового спарювання (MMR), негомологічне з'єднання кінців (NHEJ) та гомологічну рекомбінацію (HR).

РЕЦЕПТОРИ — молекули на поверхні або всередині клітини, які зв'язують сигнальні молекули (гормони, нейромедіатори, цитокіни) та запускають внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Чутливість і кількість рецепторів знижуються з віком.

РИБОСОМИ — клітинні органели, що складаються з РНК і білків, які здійснюють синтез білка (трансляцію) за матрицею мРНК. Складаються з великої та малої субчастиць.

С

САРКОПЕНІЯ — вік-асоційована втрата м'язової маси та сили. Один з ключових ознак старіння, пов'язаний з виснаженням сателітних клітин, хронічним запаленням і зниженням фізичної активності.

SASP (SENESCENCE-ASSOCIATED SECRETORY PHENOTYPE) — секреторний фенотип сенесцентних клітин: набір прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF- α), факторів росту, матриксних металопротеїназ та інших молекул, що виділяються сенесцентними клітинами. Є головним механізмом їхньої шкідливої дії.

СЕНЕОЛІТИКИ — речовини, що вибірково викликають загибель сенесцентних клітин через апоптоз. Одне з найперспективніших напрямків боротьби зі старінням. Застосовуються в клінічних випробуваннях при вікових захворюваннях.

СЕНОМОРФІКИ (СЕНЕОСТАТИКИ) — речовини, що пригнічують шкідливий секрет (SASP) сенесцентних клітин без їхнього знищення. Можуть бути більш безпечними при тривалому прийомі (метформін, рапаміцин).

СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ — послідовності внутрішньоклітинних реакцій, що передають сигнал від рецептора до кінцевого ефектора. Ключові сигнальні шляхи старіння: mTOR, AMPK, інсулін/IGF-1, сиртуїни, NF- κ B.

СИРТУЇНИ — родина NAD⁺-залежних деацетилаз (SIRT1–SIRT7), що регулюють метаболізм, репарацію ДНК, запалення та стрес-відповідь. Їхня активність знижується з віком через падіння рівня NAD⁺.

СПЕРМІДИН — природний поліамін, що активує аутофагію та покращує імунну функцію у літніх людей. Міститься в цільнозернових злаках, сої, грибах. Вивчається як геропротектор.

СПЛАЙСИНГ — процес видалення інтронів (некодуючих ділянок) з пре-мРНК і з'єднання екзонів (кодуючих ділянок) у еукаріот. Важливий етап процесингу РНК, який може порушуватися з віком.

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ — клітини, здатні до самооновлення (поділу, створюючи копії самих себе) та диференціювання (перетворення на спеціалізовані клітини тканин). Забезпечують оновлення та регенерацію тканин. Їхнє виснаження — один з ключових ознак старіння.

СУПЕРЦЕНТЕНАРІЇ — люди, які досягли віку 110 років і більше. Їхнє вивчення дає унікальну інформацію про крайні межі людського довголіття.

Т

Т-ЛІМФОЦИТИ (Т-КЛІТИНИ) — лімфоцити, що дозрівають у тимусі та відповідальні за клітинний імунітет. Поділяються на Т-хелпери (CD4⁺, допомагають В-клітинам), Т-кілери (CD8⁺, знищують інфіковані клітини) та Т-регулятори (Treg, пригнічують імунну відповідь). Їхня функція знижується з віком.

ТЕЛОМЕРАЗА — фермент, що подовжує теломери. Активний у стовбурових, статевих і ракових клітинах, але в більшості соматичних клітин дорослої людини неактивний. Її штучна активація підвищує ризик раку.

ТЕЛОМЕРИ — захисні «ковпачки» на кінцях хромосом, що складаються з повторюваних послідовностей ДНК (TTAGGG) і спеціалізованих білків. Укорочуються при кожному поділі клітини. Критичне укорочення теломер — один з тригерів клітинної сенесценції.

ТИМУС — центральний орган імунної системи, де дозрівають Т-лімфоцити. Зазнає інволюції (зменшення) після статевого дозрівання, що є головною причиною імунного старіння.

ТОНІЧНА АКТИВАЦІЯ — постійна, базальна активність сигнального шляху, що підтримує певний рівень клітинних функцій. При старінні може спостерігатися гіперактивація прозапальних шляхів.

ТРАНСКРИПЦІЯ — процес синтезу РНК на матриці ДНК. Здійснюється РНК-полімеразою і є першим етапом реалізації генетичної інформації.

ТРАНСЛЯЦІЯ — процес синтезу білка на рибосомі за матрицею мРНК. Послідовність кодонів у мРНК визначає послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюзі.

У

УБІКВІТИН-ПРОТЕАСОМНА СИСТЕМА (UPS) — система деградації невеликих дефектних білків, позначених убиквітином. Ключовий елемент протеостазу, активність якого знижується з віком.

ВУГЛЕВОДИ — органічні сполуки загальної формули $C_n(H_2O)_n$, що включають моносахариди, олігосахариди та полісахариди. Виконують енергетичну, структурну та запасну функції.

Ф

ФАКТОРИ ЯМАНАКИ (OSKM) — чотири транскрипційні фактори (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc), здатні репрограмувати диференційовані клітини в індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC). Використовуються в експериментах з часткового репрограмування.

ФЕРМЕНТИ — білкові каталізатори, що прискорюють хімічні реакції в клітинах. Мають високу специфічність до субстрату та типу реакції. Їхня активність і кількість змінюються з віком.

ФІСЕТИН — флавонол (природний поліфенол), що міститься в полуниці, яблуках, хурмі, цибулі. Має сенеолітичну активність. Вивчається в клінічних випробуваннях як геропротектор.

ФОТОСИНТЕЗ — процес перетворення енергії світла в хімічну енергію органічних речовин (передусім вуглеводів) з CO_2 та H_2O . Здійснюється хлоропластами рослин і деяких бактерій.

FOXO — родина транскрипційних факторів, що активують гени стійкості до стресу, аутофагії та антиоксидантного захисту. Їхня активність підвищується при зниженні сигналу інсуліну/IGF-1. Ген FOXO3 асоційований з довгожителством у людини.

Х

ХІМІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ — міра здатності речовини до переходу з однієї фази в іншу або до участі в хімічних реакціях. Залежить від температури та концентрації. Дифузія відбувається в напрямку зменшення хімічного потенціалу.

ХЛОРОПЛАСТИ — пластиди, що містять хлорофіл і здійснюють фотосинтез. Мають власну ДНК і двомембранну оболонку. Внутрішня мембрана утворює тилакоїди, на яких відбувається світлова фаза фотосинтезу.

ХРОМАТИН — комплекс ДНК і білків (гістонів і негістонових білків) у ядрі еукаріотичної клітини. Забезпечує упаковку ДНК, регуляцію транскрипції та реплікацію.

ХРОМОПЛАСТИ — пластиди, що містять пігменти (каротиноїди) і забезпечують жовте, оранжеве або червоне забарвлення квіток, плодів і деяких органів.

ХРОМОСОМИ — нуклеопротейдні структури в ядрі клітини, що містять ДНК і білки. У диплоїдних клітинах представлені у вигляді пар гомологічних хромосом. Людина має 23 пари хромосом.

ХРОНОЛОГІЧНИЙ ВІК — кількість років, прожитих з моменту народження. На відміну від біологічного віку, не відображає реальний стан організму.

Ц

ЦЕНТЕНАРІЇ — люди, які досягли віку 100 років і більше. Їхнє вивчення допомагає зрозуміти генетичні та середовищні фактори довголіття.

ЦИКЛ КРЕБСА (ЦИКЛ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ) — центральний метаболічний шлях, що відбувається в матриксі мітохондрій, у якому ацетил-КоА окислюється до CO_2 , відновлюючи NAD^+ та FAD. Забезпечує субстратами дихальний ланцюг.

ЦИТОКІНИ — сигнальні молекули імунної системи, що регулюють запалення, імунні реакції та гемопоез. Дисбаланс цитокінів сприяє хронічному запаленню (inflammaging).

ЦИТОПЛАЗМА — внутрішній вміст клітини (без ядра), що включає цитозоль, органели та включення. Забезпечує метаболізм і внутрішньоклітинний транспорт.

ЦИТОСКЕЛЕТ — мережа білкових ниток (мікрофіламенти, мікротрубочки, проміжні філаменти), що забезпечує форму клітини, рух органел і внутрішньоклітинний транспорт.

Ш

ШАПЕРОНИ — білки, які допомагають іншим білкам правильно згортатися, запобігають агрегації та беруть участь у відновленні пошкоджених молекул. Їхня функція знижується з віком.

Е

ЕКЗОСОМИ — позаклітинні везикули діаметром 30–150 нм, що переносять білки, РНК (включаючи мікроРНК), ліпіди та інші сигнальні молекули між клітинами. Є ключовим компонентом паракринної сигналізації та вивчаються як потенційний інструмент омолодження.

ЕНДОПЛАЗМАТИЧНИЙ РЕТИКУЛУМ (ЕР) — система мембранних каналів, що бере участь у синтезі, модифікації та транспорті білків і ліпідів. Шорсткий (гранулярний) ЕР містить рибосоми і бере участь у синтезі секреторних білків; гладкий (агранулярний) — у синтезі ліпідів.

ЕНДОСИМБІОТИЧНА ТЕОРІЯ — теорія походження мітохондрій і пластид від фагоцитованих бактерій-симбіонтів. Підтверджується наявністю власної ДНК, рибосом і мембранної будови у цих органел.

ЕНТРОПІЯ — міра неупорядкованості (безладу) системи. Живі системи зменшують ентропію всередині себе за рахунок збільшення ентропії в навколишньому середовищі.

ЕПІГЕНЕТИКА — вивчення успадкованих змін в експресії генів, не пов'язаних зі зміною послідовності ДНК. Включає метилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуючі РНК.

ЕПІГЕНЕТИЧНИЙ ГОДИННИК — математичні моделі, що передбачають біологічний вік за рівнем метилювання ДНК (або іншими епігенетичними маркерами). Включають годинник Хорвата, PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE.

ЕУКАРІОТИ — організми, що мають оформлене клітинне ядро та мембранні органели (рослини, гриби, тварини). На відміну від прокаріот, мають більш складну клітинну організацію.

ЕУХРОМАТИН — транскрипційно активна, менш щільно упакована форма хроматину. На відміну від гетерохроматину, доступна для транскрипції.

Я

ЯДЕРЦЕ — щільне округле утворення в ядрі еукаріотичної клітини, що містить гени рибосомальної РНК (рРНК) і є місцем синтезу рибосом. Його розмір і активність можуть змінюватися з віком.

Глава 32. Додаток Б. Таблиці рівнів доказовості

Цей додаток являє собою систематизований огляд усіх основних втручань, що обговорюються в книзі, із зазначенням рівня доказовості їхньої ефективності для уповільнення старіння та продовження здорового життя.

Таблиці побудовані за принципом від найбільш доведених і рекомендованих для всіх до експериментальних і таких, що потребують обережності. Це допоможе читачеві швидко орієнтуватися в різноманітті стратегій і приймати обґрунтовані рішення.

32.1. Шкала рівнів доказовості

Для оцінки втручань використовується наступна шкала:

Рівень Позначення Опис

I Доведено. Рекомендується. Наявні переконливі дані клінічних досліджень на людях (рандомізовані контрольовані дослідження, мета-аналізи) та/або довгострокові спостережні дослідження. Втручання рекомендується для всіх (або для певних груп) як частина базової стратегії.

II Обґрунтовано. Рекомендується при показаннях. Наявні дані досліджень на людях (спостережні, невеликі РКІ, дослідження на тваринах з подальшою екстраполяцією). Втручання рекомендується для певних груп (за показаннями, дефіцитами, факторами ризику) під контролем лікаря.

III Перспективно. Зона спостереження. Наявні переконливі дані на тваринах та/або ранні фази клінічних випробувань на людях. Поки не рекомендується для широкого застосування здоровими людьми. Стежити за результатами досліджень.

IV Експериментально. Тільки в рамках досліджень. Дані обмежені доклінічними моделями або дуже ранніми фазами клінічних випробувань. Застосування можливе тільки в рамках клінічних досліджень.

V Не доведено. Не рекомендується. Дані відсутні, суперечливі або вказують на відсутність ефекту. Втручання не рекомендується (або рекомендується уникати).

32.2. Таблиця 1. Спосіб життя та харчування

Втручання Рівень Ключові дані Коментар

Фізична активність (силова + аеробна) I Численні РКІ та спостережні дослідження. Пов'язана з більш повільним епігенетичним старінням, зниженням запалення, покращенням мітохондріальної функції, зниженням ризику всіх вікових хвороб. Рекомендується всім. 150–300 хв аеробної + 2–3 силових тренувань на тиждень.

Середземноморська дієта I Дослідження PREDIMED та інші РКІ. Зниження серцево-судинних подій на 30%, асоціація з більш повільним епігенетичним старінням, зниження ризику діабету та смертності. Рекомендується всім як основа харчування для довголіття.

Відмова від куріння I Численні дослідження. Куріння — один з найпотужніших прискорювачів епігенетичного старіння та фактор ризику всіх вікових хвороб. Рекомендується всім. Усунення дає найбільший ефект на здорове життя.

Контроль вісцерального жиру I Численні дослідження. Вісцеральний жир — потужне джерело запалення (IL-6, TNF- α) та інсулінорезистентності. Рекомендується всім. Окружність талії < 94 см (чол), < 80 см (жін).

Якісний сон (7–9 год) I Спостережні дослідження. Хронічне недосипання прискорює епігенетичне старіння, підвищує запалення та ризик вікових хвороб. Рекомендується всім. Інтервальне голодування (TRE 16:8, 5:2) II Дослідження на тваринах і людях (PKI). Покращує чутливість до інсуліну, знижує запалення, активує аутофагію. Рекомендується як інструмент для більшості (за відсутності протипоказань).

Достатній білок (1,2–1,6 г/кг) II Дослідження на людях. Підтримує м'язову масу, особливо важлива після 40–50 років через анаболічну резистентність. Рекомендується для активних людей середнього та літнього віку.

Управління стресом (медитація, дихання) II Спостережні та інтервенційні дослідження. Знижує кортизол, запалення, уповільнює укорочення теломер. Рекомендується всім.

Соціальні зв'язки II Довгострокові дослідження. Самотність — фактор ризику, порівнянний з курінням. Пов'язана з більш повільним старінням і меншою смертністю. Рекомендується всім.

Обмеження алкоголю I Численні дослідження. Безпечного рівня алкоголю не існує. Надлишок — фактор ризику для багатьох вікових хвороб. Рекомендується мінімізувати або виключити.

32.3. Таблиця 2. Нутрицевтики та мікронутрієнти

Втручання Рівень Ключові дані Коментар

Омега-3 (EPA/DHA) 1–2 г/день II Мета-аналізи PKI. Знижують рівень IL-6, TNF- α , CRP, ризик серцево-судинних подій. Рекомендується при нестачі риби в раціоні.

Вітамін D (індивідуальна доза) II Спостережні та інтервенційні дослідження. Дефіцит — фактор ризику інфекцій, аутоімунних та серцево-судинних захворювань. Рекомендується при дефіциті (рівень < 50 нмоль/л).

Магній (300–400 мг/день) II Спостережні дослідження. Бере участь у сотнях ферментативних реакцій, підтримує м'язи, нерви, сон. Рекомендується при нестачі в раціоні.

Вітамін B12 II Спостережні дослідження. Дефіцит поширений у літніх і веганів. Рекомендується при дефіциті (особливо літнім і веганам).

NAD⁺-попередники (NR, NMN) III Клінічні випробування (NCT04691986, UMIN000061140). Підвищують NAD⁺ у крові, покращують мітохондріальне дихання. Для людей старше 50–60 років як доповнення, не заміна. Довгострокова ефективність потребує підтвердження.

Спермідин III Доклінічні дослідження, клінічні випробування (NCT05421546). Активує аутофагію, покращує імунну функцію у літніх. Як частина раціону або добавка. Очікування результатів.

Поліфеноли (ресвератрол, куркумін, EGCG) III Доклінічні дослідження. Протизапальні та антиоксидантні властивості. Біодоступність обмежена. Можуть бути корисні як частина дієти, не як «чарівна таблетка».

Кверцетин III Доклінічні дослідження, частина D+Q комбінації в клінічних випробуваннях. Сенолітична активність. У складі клінічних випробувань; не для самостійного застосування.

Фісетин III Доклінічні дослідження, клінічні випробування (ISRCTN12085208). Сенолітична активність. У складі клінічних випробувань; дози в дослідженнях набагато перевищують вміст у їжі.

Високі дози антиоксидантів (С, Е, бета-каротин) V Великі PKI та мета-аналізи. Не продовжують життя і можуть підвищувати смертність (бета-каротин у курців, високі дози Е). Не рекомендується.

32.4. Таблиця 3. Фармакологічні втручання

Втручання Рівень Ключові дані Коментар

Метформін (при переддіабеті, метаболічному синдромі) II Мета-аналізи PKI, спостережні дослідження. Знижує IL-6 (SMD -0,32), покращує чутливість до інсуліну. ТАМЕ (результати очікуються). За призначенням лікаря при показаннях. Не для здорових без показань.

Метформін (для здорових без діабету) III Дослідження ТАМЕ в процесі. Дані про співвідношення користі/ризiku поки недостатні. Не рекомендується поза клінічними дослідженнями.

Рапаміцин (низькі дози) III Дослідження на тваринах, ранні клінічні випробування. Збільшує тривалість життя у мишей, покращує імунну функцію у літніх. Тільки в рамках клінічних досліджень. Побічні ефекти (імуносупресія, гіперліпідемія).

Гормонозамісна терапія (естроген, тестостерон) II Призначається при підтвердженому дефіциті. Не рекомендується для «омолодження» без показань. За призначенням лікаря при підтвердженому дефіциті. Не для «оптимізації».

Гормон росту (без показань) V Не має переконливої доказової бази для омолодження у здорових. Може викликати побічні ефекти. Не рекомендується.

ДГЕА (без показань) V Не має переконливої доказової бази для омолодження у здорових. Не рекомендується.

32.5. Таблиця 4. Експериментальні підходи (зона спостереження)

Втручання Рівень Ключові дані Коментар

Сенеолітики (D+Q, фісетин, UBX1325) IV Клінічні випробування при хворобі Альцгеймера (NCT04785300), хрупкості у ВІЛ (IPACE-HIV), діабетичному макулярному набряку (NCT04857996). Тільки в рамках клінічних досліджень. Не для самостійного застосування.

Часткове епігенетичне репрограмування (OSK) IV Доклінічні дослідження, перші клінічні випробування (Life Biosciences, ER-100). Тільки в рамках клінічних досліджень. Високий ризик.

Екзосоми (MCK, iPSC) IV Доклінічні дослідження, ранні клінічні випробування (NCT05813379). Показують потенціал, але стандартизація та безпека потребують підтвердження. Тільки в рамках клінічних досліджень.

Генотерапія (SIRT6, IRAK-M, Follistatin) IV Доклінічні дослідження, ранні клінічні випробування (Genflow Biosciences, Cirrus Therapeutics). Тільки в рамках клінічних досліджень. Високий ризик.

Переливання молоді плазми V Контрольовані дослідження не показали значущого ефекту у людей. Несе ризики. Не рекомендується.

Тканинна терапія (Філатов) та органопрепарати V Не мають доказів ефективності, відсутня стандартизація. Не рекомендується.

«Теломерні» добавки (без клінічних даних) V Не мають доказів ефективності, можуть підвищувати онкологічні ризики. Не рекомендується.

«Детокс» процедури та очищення V Не мають наукового обґрунтування. Організм очищується сам (печінка, нирки). Не рекомендується.

32.6. Таблиця 5. Діагностика та моніторинг

Втручання Рівень Ключові дані Коментар

CRP (високочутливий) I Численні дослідження. Підвищений рівень — фактор ризику серцево-судинних захворювань і смертності. Рекомендується щорічно.

Глюкоза натще, HbA1c I Численні дослідження. Маркери метаболічного контролю та ризику діабету. Рекомендується щорічно.

Ліпідний профіль (LDL, HDL, тригліцериди) I Численні дослідження. Фактори ризику серцево-судинних захворювань. Рекомендується щорічно.

Вітамін D (25-OH) I Численні дослідження. Дефіцит — фактор ризику багатьох захворювань. Рекомендується щорічно.

Епігенетичний годинник (PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE) III Дослідження показують прогностичну цінність для здоров'я та смертності. Для відстеження динаміки (1 раз на 6–12 місяців). Не обов'язкові для всіх.

Функціональні тести (сила, швидкість ходьби) I Численні дослідження. Предиктори смертності та функціонального стану. Рекомендується регулярно.

Біоімпедансний аналіз (BIA) II Спостережні дослідження. Кореляція з запальними маркерами, предиктор смертності. Корисний для оцінки складу тіла та клітинного здоров'я.

Резюме таблиць

Категорія Рівень I (Доведено) Рівень II (Обґрунтовано) Рівень III–IV (Зона спостереження) Рівень V (Не доведено)

Спосіб життя Фізична активність, середземноморська дієта, відмова від куріння, контроль жиру, сон Інтервальне голодування, достатній білок, управління стресом, соціальні зв'язки — —

Нутрицевтики — Омега-3, вітамін D, магній, B12 NAD⁺-попередники, спермідин, поліфеноли, фісетин Високі дози антиоксидантів

Фармакологія — Метформін (при показаннях), ГЗТ (при дефіциті) Метформін (для здорових), рапаміцин Гормон росту, ДГЕА (без показань)

Експериментальні — — Сенеолітики, репрограмування, екзосоми, генотерапія Переливання молодого плазми, тканинна терапія, «детокс»

Діагностика CRP, глюкоза, HbA1c, ліпіди, вітамін D, функціональні тести BIA Епігенетичний годинник —

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Рівень доказовості I (Доведено) Втручання має переконливі дані клінічних досліджень на людях (РКИ, мета-аналізи) і рекомендується для всіх.

Рівень доказовості II (Обґрунтовано) Втручання має дані досліджень на людях (спостережні, невеликі РКИ) і рекомендується для певних груп.

Рівень доказовості III (Перспективно) Втручання має переконливі дані на тваринах та/або ранні фази клінічних випробувань на людях; поки не рекомендується для широкого застосування.

Рівень доказовості IV (Експериментально) Втручання перебуває на стадії доклінічних досліджень або дуже ранніх фаз клінічних випробувань; тільки в рамках досліджень.

Рівень доказовості V (Не доведено) Втручання не має доказів ефективності або дані вказують на відсутність ефекту; не рекомендується.

Глава 33. Додаток В. Список найважливіших наукових джерел та організацій

Цей додаток містить перелік ключових організацій, дослідницьких груп, наукових журналів і баз даних, які займаються проблемами старіння та довголіття. Він призначений для тих, хто хоче поглибити свої знання, стежити за останніми дослідженнями або знайти можливості для участі в клінічних випробуваннях.

33.1. Міжнародні організації

33.1.1. Міжнародна асоціація геронтології та геріатрії (IAGG)

Заснована: 1950 р.

Штаб-квартира: Льєж, Бельгія (заснована), в даний час має міжнародну структуру.

Статус: Неурядова організація, що об'єднує професійні організації геронтологів та геріатрів по всьому світу. Член Конференції неурядових організацій (КОНПО) при ООН і має спеціальний консультативний статус при Економічній і соціальній раді ООН (ЕКОСОС).

Основні завдання:

- Сприяння дослідженням у різних галузях геронтології.
- Підготовка кадрів.
- Створення та зміцнення зв'язків між національними геронтологічними науковими спільнотами.
- Організація міжнародних конгресів з геронтології (проводяться раз на чотири роки з 1981 р.).

Головна місія: Покращення здоров'я людей похилого віку в усьому світі за допомогою освіти, досліджень, професійної підготовки фахівців і розвитку послуг.

Партнери: Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), «Африканські дослідження старіння» (AFRAN), «Міжнародна мережа з запобігання жорстокому поводженню з людьми похилого віку» (INPEA), «Міжнародне співтовариство геронтотехнологій» (ISG), «Міжнародні центри довголіття» (ILC).

Програми:

- Дослідницькі: Глобальна мережа досліджень з проблем старіння (GARN), Глобальна соціальна ініціатива з проблем старіння (GSIA), База даних міжнародних досліджень старіння (DIRA).
- Освітні: Міжнародна рада студентських організацій (ICSO), Федерація геріатричної освіти.

Журнали під егідою IAGG: Gerontology, Journal of Nutrition, Health and Aging.

Ключова подія 2021 р.: IAGG виступила проти пропозиції ВООЗ про включення «старості» (old age) як симптому в одинадцяте видання Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11).

33.1.2. Геронтологічна дослідницька група (GRG)

Заснована: 1990 р.

Статус: Глобальна група дослідників різних спеціалізацій.

Основні функції:

- Відстеження та перевірка супердовгожителів (людей віком понад 110 років).
- Перевірка документів, що підтверджують вік.
- Збір додаткових відомостей про супердовгожителів (інтерв'ю, зразки крові та ДНК).

Статус у світі: Книга рекордів Гіннеса та багато інших організацій вважають GRG авторитетним експертом у питаннях, що стосуються довгожителів.

Досягнення: До 2015 року GRG виявила докази супердовгожителівського віку для більш ніж 1700 осіб.

33.1.3. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) — Програма зі старіння та здоров'я

Роль: Координує глобальні зусилля з продовження здорового життя (healthspan) та боротьби з віковими хворобами. Розробляє рекомендації та політику в галузі активного довголіття.

Ключові ініціативи:

- Global strategy and action plan on ageing and health 2016–2020 (та наступні оновлення).
- United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030).
- Розробка стандартів і рекомендацій з профілактики вікових захворювань.

33.2. Європейські організації

33.2.1. Європейська асоціація геронтології (EUGMS — European Union Geriatric Medicine Society)

Заснована: 2000 р.

Статус: Наукове товариство, що об'єднує фахівців у галузі геріатрії та геронтології в Європі.

Основні завдання:

- Просування геріатрії та геронтології в Європі.
- Організація конгресів та освітніх програм.
- Розробка стандартів і керівництв з геріатричної допомоги.

Ключова подія: Щорічні конгреси EUGMS, на яких представляються останні досягнення в галузі геріатрії та вікової медицини.

33.2.2. Міжнародна рада з досліджень старіння (Aging Research International)

Статус: Глобальна дослідницька мережа, що зосереджується на фундаментальній біології старіння та клінічній трансляції.

Завдання: Стимулювання міжнародного співробітництва в галузі досліджень старіння, створення платформи для обміну даними та ресурсами.

33.3. Провідні наукові журнали з геронтології та старіння

Назва журналу Видавець Спеціалізація Імпакт-фактор (приблизно)

Aging Impact Journals Міждисциплінарний, старіння та вікові хвороби ~5.0

Nature Aging Nature Portfolio Міждисциплінарний, старіння та довголіття Новий (2021), високий

Cell Cell Press Загальна біологія, часто публікує ключові роботи з механізмів старіння ~60

Aging Cell Wiley-Blackwell Клітинні та молекулярні механізми старіння ~7.0

The Journals of Gerontology: Series A Oxford University Press Біологічні та медичні аспекти старіння ~5.0

Gerontology Karger Загальна геронтологія, видається під егідою IAGG ~3.5

Journal of Nutrition, Health and Aging Springer Зв'язок харчування, здоров'я та старіння, видається під егідою IAGG ~4.0

Clinical Epigenetics Springer Епігенетика, включаючи епігенетичний годинник та епігенетичне редагування ~6.0

Innovation in Aging Oxford University Press Відкритий доступ, міждисциплінарний ~4.5

Frontiers in Aging Frontiers Media Відкритий доступ, міждисциплінарний Новий

Biogerontology Springer Біологічні аспекти старіння ~3.0

Mechanisms of Ageing and Development Elsevier Механізми старіння на молекулярному та клітинному рівнях ~3.5

Rejuvenation Research Mary Ann Liebert Стратегії омолодження та регенерації ~2.5

GeroScience Springer Міждисциплінарний, старіння та вікові хвороби ~4.0

33.4. Ключові бази даних клінічних випробувань

33.4.1. ClinicalTrials.gov

Опис: Найбільша у світі база даних клінічних випробувань, підтримувана Національною бібліотекою медицини США (NLM). Містить інформацію про більш ніж 400 000 досліджень у 220 країнах. Ключовий ресурс для пошуку поточних випробувань сенеолітиків, репрограмування та інших геропротекторів.

Як використовувати: Пошук за ключовими словами («senolytics», «fisetin», «dasatinib», «quercetin», «partial reprogramming», «OSK», «epigenetic reprogramming», «metformin», «rapamycin», «aging», «longevity»).

33.4.2. Європейські бази даних

- EU Clinical Trials Register. База даних клінічних випробувань, що проводяться в Європейському Союзі.
- EudraCT. Європейська база даних клінічних випробувань лікарських препаратів.

33.4.3. Міжнародні бази даних

- ICTRP (WHO International Clinical Trials Registry Platform). Платформа ВООЗ, що агрегує дані з національних реєстрів клінічних випробувань по всьому світу.

- ISRCTN registry (International Standard Randomised Controlled Trial Number). Реєстр клінічних випробувань з унікальними ідентифікаторами, широко використовується в Європі та світі.

33.4.4. CenterWatch

Опис: Служба інформації про клінічні випробування, що надає дані про спонсорів, фази та статус досліджень. Зручна для пошуку випробувань за конкретними захворюваннями та втручаннями.

33.5. Ключові дослідницькі групи (на 2026 рік)

33.5.1. Групи з сенеолітиків

- Mayo Clinic (США) — лабораторія Sundeep Khosla та James Kirkland. Проводить фундаментальні та клінічні дослідження сенеолітиків, включаючи випробування D+Q при вікових захворюваннях. Ключова група в галузі сенеолітиків.
- Washington University in St. Louis (США) — лабораторія Miranda Orr. Вивчає сенеолітики при хворобі Альцгеймера (випробування STOMP-AD та STAMINA).
- Ohio State University (США) — лабораторія Yinan Zhang. Вивчає сенеолітики (D+Q) при вторинно-прогресуючому розсіяному склерозі (SPMS).
- Університет Міннесоти (США). Проводить дослідження з фісетином при сепсисі у літніх (STOP-Sepsis).
- European Research Group on Senescence (ERGS). Європейська дослідницька мережа, що зосереджується на фундаментальних механізмах сенесценції та трансляційних дослідженнях.

33.5.2. Групи з епігенетичного репрограмування

- Life Biosciences (США). Перша у світі клінічна терапія на основі часткового репрограмування (ER-100) для лікування глаукоми та NAION з використанням AAV-вектора для доставки OCT4, SOX2, KLF4 (OSK).
- Altos Labs (США/Великобританія). Найбільша компанія в галузі репрограмування з бюджетом близько \$3 млрд. Проводить фундаментальні дослідження в США, Великобританії та Японії.
- NewLimit (США). Використовує AI-моделі для дизайну репрограмувальних РНК-препаратів (LNP-mRNA) для печінки, Т-клітин та ендотелію. Планує клінічні випробування.
- Turn Biotechnologies (США). Розробляє підходи до часткового репрограмування для шкіри та м'язів.
- Laboratory of Juan Carlos Izpisua Belmonte (Altos Labs). Ключова група, яка продемонструвала омолоджувальні ефекти часткового репрограмування на мишах.

33.5.3. Групи з NAD⁺ та метаболізму

- Група Девіда Сінклера (Harvard Medical School, США). Ключові дослідження NAD⁺-попередників, сиртуїнів та репрограмування.
- Група Вальтера Лонго (University of Southern California, США). Дослідження дієти, що імітує голодування (FMD), та її впливу на старіння.
- Група Йохана Ауверкса (EPFL, Швейцарія). Дослідження NAD⁺, мітохондріальної функції та старіння.

- Група Еріка Вердіна (University of California, Davis, США). Дослідження NAD⁺, сиртуїнів та клітинного метаболізму.
- Група Майкла Рісса (Oxford University, Великобританія). Клінічні випробування спермідину та його впливу на імунну функцію у літніх.

33.5.4. Групи з епігенетики та епігенетичного годинника

- Група Стіва Хорвата (UCLA, США). Розробник першого епігенетичного годинника (Horvath clock), автор PhenoAge та GrimAge.
- Група Даніеля Бельскі (Duke University, США). Розробник DunedinPACE (годинник швидкості старіння).
- Група Моргана Левіна (Yale University, США). Розробка та валідація епігенетичних моделей старіння.

33.5.5. Європейські дослідницькі центри

- Max Planck Institute for Biology of Ageing (Німеччина). Один з провідних центрів з вивчення біології старіння в Європі. Фундаментальні дослідження механізмів старіння.
- Institute of Healthy Ageing (University College London, Великобританія). Дослідження старіння, довголіття та вікових захворювань.
- Babraham Institute (Великобританія). Ключові дослідження епігенетики старіння та репрограмування.
- European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Проводить дослідження в галузі епігенетики, клітинного старіння та регенерації.
- IRB Barcelona (Institute for Research in Biomedicine, Іспанія). Дослідження клітинного старіння, регенерації та вікових хвороб.
- DZNE (German Center for Neurodegenerative Diseases, Німеччина). Дослідження нейродегенеративних захворювань та старіння мозку.

33.6. Ключові наукові джерела та публікації

33.6.1. Фундаментальні огляди зі старіння

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. «The Hallmarks of Aging» (Cell, 2013). Ключова робота, що описує дев'ять ознак старіння.
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. «Hallmarks of Aging: An Expanding Universe» (Cell, 2023). Оновлена версія, що розширює список ознак до дванадцяти.
3. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. «Cellular senescence: when bad things happen to good cells» (Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007). Ключовий огляд з клітинної сенесценції.
4. Kirkwood TBL. «Understanding the odd science of aging» (Cell, 2005). Еволюційний підхід до старіння.
5. Gems D, Partridge L. «Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts» (Annual Review of Physiology, 2013). Огляд генетики довголіття на модельних організмах.
6. Kennedy BK, et al. «Geroscience: linking aging to chronic disease» (Cell, 2014). Концепція геронауки — зв'язку старіння з хронічними хворобами.

33.6.2. Сенеолітики

7. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. «Senolytics improve physical function and increase lifespan in old mice» (Nature Medicine, 2018). Ключова робота з ефективності D+Q на мишах.
8. Kirkland JL, Tchkonian T. «Senolytic drugs: from discovery to translation» (Journal of Internal Medicine, 2020). Огляд сенеолітиків.
9. Orr ME, et al. «Clinical Trials of Senolytics in Alzheimer's Disease Treatment and Prevention» (Innovation in Aging, 2025). Випробування D+Q при хворобі Альцгеймера.
10. Khosla S. «Translating Senolytics From Mice to Humans» (Innovation in Aging, 2025). Огляд поточного стану клінічних випробувань сенеолітиків.
11. Hickson LJ, et al. «Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease» (EBioMedicine, 2019). Перше клінічне випробування D+Q на людях.
12. Yousefzadeh MJ, et al. «Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan» (EBioMedicine, 2018). Фісетин як сенеолітик на мишах.

33.6.3. Епігенетичне репрограмування

13. Takahashi K, Yamanaka S. «Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors» (Cell, 2006). Відкриття факторів Яманаки. Нобелівська премія 2012 року.
14. Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. «Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision» (Nature, 2020). Ключова робота з часткового репрограмування для відновлення зору у мишей.
15. Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, et al. «In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming» (Cell, 2016). Перша демонстрація омолоджувальних ефектів часткового репрограмування in vivo у мишей.
16. ISCT (International Society for Cell & Gene Therapy). «Scientific Spotlight: Reversing the Clock — The Dawn of Clinical Cellular Reprogramming» (2026). Огляд про початок клінічних випробувань ER-100.
17. Gill D, et al. «Multi-omic rejuvenation of human cells by partial reprogramming» (bioRxiv, 2024). Доклінічні дані з омолодження людських клітин.

33.6.4. Епігенетичний годинник

18. Horvath S. «DNA methylation age of human tissues and cell types» (Genome Biology, 2013). Перша пан-тканинна епігенетична модель («годинник Хорвата»).
19. Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. «An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan» (Aging, 2018). Годинник PhenoAge.
20. Lu AT, Quach A, Wilson JG, et al. «DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan» (Aging, 2019). Годинник GrimAge.
21. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. «DunedinPACE: a DNA methylation measure of the pace of aging» (eLife, 2022). Годинник для вимірювання швидкості старіння.
22. Levy JJ, et al. «Deep learning for epigenetic aging» (Nature Aging, 2021). Глибокий епігенетичний годинник.
23. Meyer DH, et al. «Transcriptomic clocks» (Nature, 2025). Транскриптомний годинник на основі LLM.

33.6.5. NAD⁺ та метаболізм

24. Canto C, Menzies KJ, Auwerx J. «NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus» (Cell Metabolism, 2015). Огляд NAD⁺ та його ролі в старінні.
25. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. «Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence» (Cell Metabolism, 2018). Огляд NAD⁺-попередників.
26. Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. «Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice» (Cell Metabolism, 2011). Ключова робота з NMN у мишей.
27. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. «Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults» (Nature Communications, 2018). Клінічне дослідження NR у людей.

33.6.6. mTOR, AMPK та метаболічна модуляція

28. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. «mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease» (Nature, 2013). Огляд ролі mTOR у старінні.
29. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. «Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice» (Nature, 2009). Рапаміцин продовжує життя у мишей.
30. Burkewitz K, et al. «AMPK at the nexus of energetics and aging» (Cell Metabolism, 2014). Огляд AMPK та старіння.
31. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. «Metformin as a Tool to Target Aging» (Cell Metabolism, 2016). Метформін як геропротектор (TAME).

33.6.7. Клінічні дослідження

32. Justice JN, et al. «A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials» (The Journals of Gerontology: Series A, 2018). Біомаркери старіння для клінічних випробувань.
33. Justice JN, et al. «Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study» (EBioMedicine, 2019). Перше клінічне дослідження D+Q при легеневому фіброзі.
34. NIH/NIA. «TAME (Targeting Aging with Metformin) Study» — дизайн та протокол великого дослідження метформіну.

33.7. Ключові конференції зі старіння

Назва конференції	Організатор	Періодичність	Опис
Всесвітні конгреси геронтології та гериатрії IAGG	Раз на 4 роки (з 1981 р.)	Найбільший міжнародний форум з геронтології	
Cell Press: Hallmarks of Aging Symposium	Cell Press	Щорічно	Ключова подія з фундаментальної біології старіння
International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) Congress	ISCT	Щорічно	Ключова подія з клітинної та генної терапії, включаючи репрограмування
European Congress of Gerontology EUGMS	Раз на 2 роки	Основний європейський форум з гериатрії та геронтології	
American Aging Association (AGE) Annual Meeting	AGE	Щорічно	Ключова подія з біології старіння в США
Gordon Research Conference on Aging GRC	Раз на 2 роки	Престижна конференція з фундаментальної біології старіння	

The European Conference on Aging Springer Nature Щорічно Європейська конференція зі старіння, довголіття та геропротекторів
European Congress on Healthy Ageing EUGMS Раз на 2 роки Європейський конгрес зі здорового старіння
World Congress on Healthy Ageing IAGG Раз на 4 роки Всесвітній конгрес зі здорового старіння

33.8. Рекомендовані ресурси для відстеження досліджень

1. PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Найбільша база даних з біомедичних публікацій. Використовуйте ключові слова: «senolytics», «cellular reprogramming», «epigenetic clock», «NAD+», «mTOR», «aging».
2. Google Scholar (scholar.google.com). Зручний для пошуку цитувань і свіжих публікацій.
3. ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov). Ключовий ресурс для відстеження клінічних випробувань.
4. EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu). Європейський реєстр клінічних випробувань.
5. Preprint-сервери (bioRxiv, medRxiv). Для стеження за ще не рецензованими, але актуальними роботами.
6. ScienceDaily (sciencedaily.com) та EurekAlert! (eurekalert.org). Для прес-релізів про ключові наукові відкриття.
7. Longevity.technology — новинний портал з геронтології та біотехнологій довголіття.
8. Fight Aging! (fightaging.org) — блог та новинний ресурс з досліджень старіння.

Підсумок глави

1. IAGG — провідна міжнародна організація в галузі геронтології, що об'єднує національні товариства по всьому світу. Проводить всесвітні конгреси раз на 4 роки.
2. GRG — глобальна дослідницька група, що відстежує супердовгожителів (110+ років).
3. BOOЗ координує глобальні зусилля зі здорового старіння (Decade of Healthy Ageing 2021–2030).
4. Ключові журнали: Cell, Nature Aging, Aging Cell, The Journals of Gerontology, Gerontology, Clinical Epigenetics.
5. Ключові бази даних клінічних випробувань: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP, ISRCTN.
6. Ключові дослідницькі групи: Mayo Clinic (Kirkland, Khosla), Harvard (Sinclair), USC (Longo), Altos Labs, Life Biosciences, EPFL (Auwerx), UCL (Institute of Healthy Ageing), Max Planck Institute for Biology of Ageing, Babraham Institute.
7. Ключові публікації: Hallmarks of Aging (López-Otín et al., Cell, 2013), Lu et al. (Nature, 2020) з репрограмування, Xu et al. (Nature Medicine, 2018) з сенеолітиків, Horvath (Genome Biology, 2013) з епігенетичного годинника.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

IAGG Міжнародна асоціація геронтології та геріатрії — провідна професійна організація в галузі старіння.

GRG Геронтологічна дослідницька група — глобальна група, що відстежує супердовгожителів.

EUGMS Європейська асоціація геріатричної медицини — провідне європейське товариство з геріатрії.

OSK Три фактори Яманаки (OCT4, SOX2, KLF4), що використовуються в репрограмуванні без с-MYC для зниження онкогенного ризику.

ER-100 Експериментальна терапія на основі часткового репрограмування (OSK) для лікування глаукоми (Life Biosciences).

FMD (Fasting Mimicking Diet) Дієта, що імітує голодування (короткочасне зниження калорійності).

TAME Велике дослідження метформіну як геропротектора у здорових людей.

DunedinPACE Епігенетичний показник темпу старіння, розроблений в Університеті Дьюка.

Глава 34. Додаток Г. Приклади функціональних та лабораторних тестів

Цей додаток містить практичне керівництво з основних функціональних і лабораторних тестів, які можуть бути використані для оцінки біологічного віку та моніторингу ефективності втручань. Тести розділені на три рівні: лабораторні (кров), функціональні (фізичні) та молекулярні (епігенетичні).

34.1. Лабораторні тести (кров)

Ці тести можна здати в більшості лабораторій. Вони дають базове уявлення про стан організму і можуть слугувати маркерами біологічного віку.

34.1.1. Базовий мінімальний набір

Тест Що вимірює Референсні значення Коментар

Загальний аналіз крові (ЗАК) Гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити
Індивідуально Базовий скринінг здоров'я

С-реактивний білок (СРБ), високочутливий Системне запалення < 1 мг/л (низький ризик);
1–3 мг/л (середній ризик); > 3 мг/л (високий ризик) Ключовий маркер inflammaging;
підвищений при хронічному запаленні

Глюкоза натще Рівень цукру в крові < 5,6 ммоль/л (норма); 5,6–6,9 ммоль/л (переддіабет);
≥7,0 ммоль/л (діабет) Маркер метаболічного здоров'я

HbA1c (глікований гемоглобін) Середній рівень глюкози за 2–3 місяці < 5,7% (норма);
5,7–6,4% (переддіабет); ≥6,5% (діабет) Більш стабільний маркер глікемії, ніж глюкоза
натще

Ліпідний профіль Загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди Загальний
холестерин < 5,0 ммоль/л; ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л; ЛПВЩ > 1,0 ммоль/л (чол) / > 1,3
ммоль/л (жін); тригліцериди < 1,7 ммоль/л Маркери серцево-судинного ризику

Креатинін + ШКФ Функція нирок ШКФ > 90 мл/хв/1,73 м² (норма) Зниження ШКФ з
віком — маркер старіння нирок

АЛТ, АСТ Функція печінки Індивідуально Маркери пошкодження печінки

Вітамін D (25-ОН) Статус вітаміну D 50–80 нмоль/л (оптимум); < 50 нмоль/л — дефіцит
Дефіцит поширений у літніх; критичний для імунітету, кісток, м'язів

Феритин Запаси заліза 30–300 мкг/л (залежить від статі) Анемія — фактор ризику для
літніх

34.1.2. Розширений набір (за показаннями)

Тест Що вимірює Референсні значення Коментар

IL-6 (інтерлейкін-6) Системне запалення < 2 пг/мл Ключовий прозапальний цитокін;
підвищений при inflammaging

TNF-α (фактор некрозу пухлини альфа) Системне запалення < 3 пг/мл Прозапальний
цитокін; підвищений при старінні та ожирінні

Альбумін Нутритивний статус, функція печінки 35–50 г/л Знижується при недоїданні та
хронічному запаленні

Гомоцистеїн Ризик серцево-судинних та нейродегенеративних захворювань < 15 мкмоль/л

Підвищений при дефіциті B12 та фолату; фактор ризику

ТТГ (тиреотропний гормон) Функція щитовидної залози 0,4–4,0 мМО/л Гіпотиреоз
поширений у літніх

Фолат (вітамін В9) Статус фолату 3 нг/мл Дефіцит пов'язаний з когнітивними порушеннями
Вітамін В12 Статус В12 200–900 пг/мл (оптимум > 400) Дефіцит поширений у літніх; пов'язаний з когнітивними порушеннями
Магній (сироватка) Статус магнію 0,7–1,0 ммоль/л Дефіцит пов'язаний з порушеннями сну, м'язовими спазмами, аритміями
Гормони (естрадіол, тестостерон, ДГЕА-С) Гормональний статус Залежить від статі та віку За показаннями при симптомах гормонального дефіциту
Інсулін натще Інсулінорезистентність < 25 мкМО/мл Високий рівень вказує на інсулінорезистентність

34.1.3. Як інтерпретувати результати

Відхилення Можливі причини Що робити

Підвищений СРБ (> 3 мг/л) Хронічне запалення, інфекція, ожиріння, куріння Оцінити спосіб життя; перевірити на приховані інфекції (пародонтит, синусит); розглянути протизапальну дієту; при стійкому підвищенні — звернутися до лікаря

Підвищена глюкоза / HbA1c Переддіабет/діабет, надлишок вуглеводів, низька фізична активність Середземноморська дієта, обмеження цукру та швидких вуглеводів, фізична активність, контроль ваги; при необхідності — метформін (за призначенням лікаря)

Підвищений ЛПНЩ Насичені жири, генетика Середземноморська дієта, омега-3, збільшення фізичної активності; при високому ризику — статини (за призначенням лікаря)

Знижений вітамін D Нестача сонця, вік, дієта Додатки вітаміну D (індивідуальна доза); контроль рівня через 3–6 місяців

Знижений феритин Дефіцит заліза, крововтрата Збагачення раціону залізом (червоне м'ясо, печінка, бобові); при стійкому дефіциті — консультація лікаря

Підвищений гомоцистеїн Дефіцит В12, фолату, В6 Додатки В12, фолату, В6; контроль через 3–6 місяців

Підвищений IL-6 / TNF-α Inflammaging, ожиріння, хронічний стрес Середземноморська дієта, омега-3, фізична активність, зниження ваги, управління стресом

34.2. Функціональні тести

Функціональні тести відображають реальний фізичний стан організму і часто змінюються раніше, ніж лабораторні маркери. Це ключові предиктори смертності та функціонального стану у літніх людей.

34.2.1. М'язова сила

1. Динамометрія кисті

Параметр Норма (чоловіки) Норма (жінки) Інтерпретація

Сила кисті 40 кг (молоді); > 30 кг (літні) 25 кг (молоді); > 18 кг (літні) Зниження сили — маркер саркопенії та предиктор смертності

Процедура: Пацієнт стискає динамометр з максимальною силою протягом 3–5 секунд. Проводиться 3 вимірювання на кожній руці, враховується середнє значення.

Частота: 1 раз на 6–12 місяців.

2. Повторні вставання зі стільця (5 разів)

Параметр Норма Інтерпретація

Час < 12 секунд $\geq$ 12 секунд вказує на зниження функції м'язів ніг

Процедура: Пацієнт встає зі стільця і сідає назад 5 разів якомога швидше, без допомоги рук. Фіксується час.

Частота: 1 раз на 6–12 місяців.

34.2.2. Фізична витривалість

1. Швидкість ходьби (4–6 метрів)

Параметр Норма Інтерпретація

Швидкість ходьби $\geq 0,8$ м/с < 0,8 м/с вказує на підвищений ризик падінь і смертності

Процедура: Пацієнт проходить 4–6 метрів зі звичайною швидкістю. Фіксується час.

Частота: 1 раз на 6–12 місяців.

2. Тест 6-хвилинної ходьби (6MWT)

Параметр Норма (для літніх) Інтерпретація

Дистанція за 6 хвилин 400 м < 350 м — знижена функціональна здатність

Процедура: Пацієнт ходить протягом 6 хвилин по прямій доріжці, намагаючись пройти максимальну відстань. Фіксується загальна дистанція.

Частота: 1 раз на рік.

3. Кардіореспіраторна витривалість (VO_{2peak} / VO_{2max})

Параметр Норма (для літніх) Інтерпретація

$VO_{2peak} \geq 26,2$ мл/кг/хв Пороговий рівень, пов'язаний з більш повільним старінням

Процедура: Проводиться на велоергометрі або біговій доріжці з газоаналізатором. Для повсякденної практики можна використовувати непрямі тести (наприклад, тест Купера, тест Наутінена).

Частота: 1 раз на 1–2 роки (за наявності обладнання).

34.2.3. Баланс і рухливість

1. Тест «Встань і йди» (Timed Up and Go, TUG)

Параметр Норма Інтерпретація

Час < 12 секунд $\geq$ 12 секунд вказує на підвищений ризик падінь

Процедура: Пацієнт встає зі стільця, проходить 3 метри, повертається, повертається назад і сідає. Фіксується час.

Частота: 1 раз на 6–12 місяців.

2. Тест на баланс (стояння на одній нозі)

Параметр Норма Інтерпретація

Час ≥ 10 секунд < 5 секунд — знижений баланс, підвищений ризик падінь

Процедура: Пацієнт стоїть на одній нозі з відкритими очима, руки на поясі. Фіксується максимальний час утримання рівноваги (до 60 секунд).

Частота: 1 раз на 6–12 місяців.

34.2.4. Когнітивні тести

1. MMSE (Mini-Mental State Examination)

Параметр Норма Інтерпретація

Загальний бал 24–30 (з 30) < 24 вказує на когнітивні порушення

Процедура: Стандартизований тест на орієнтацію, пам'ять, увагу, мову, праксис. Проводиться навченим фахівцем.

Частота: 1 раз на 1–2 роки (або за показаннями).

2. Тест на прокладання маршруту (Trail Making Test, TMT)

Параметр Норма Інтерпретація

Час (частина А) < 40 секунд ≥ 60 секунд — зниження когнітивних функцій

Час (частина В) < 80 секунд ≥ 120 секунд — зниження когнітивних функцій

Процедура: Стандартизований тест на увагу та виконавчі функції.

Частота: 1 раз на 1–2 роки (або за показаннями).

3. Тест Струпа (Stroop Test)

Параметр Норма Інтерпретація

Час і помилки Індивідуально Збільшення часу та помилок вказує на зниження когнітивної гнучкості

Процедура: Стандартизований тест на увагу та виконавчий контроль.

Частота: За показаннями.

34.2.5. Композиція тіла

1. Індекс маси тіла (ІМТ)

Категорія ІМТ

Норма 18,5–24,9

Надмірна вага 25–29,9

Ожиріння ≥ 30

Дефіцит маси $< 18,5$

Важливо: Для літніх людей ІМТ 25–27 може бути більш сприятливим, ніж 18,5–24,9, через захисний ефект м'язової маси.

2. Окружність талії

Категорія Чоловіки Жінки

Норма < 94 см < 80 см

Підвищений ризик ≥ 94 см ≥ 80 см

Високий ризик ≥ 102 см ≥ 88 см

Коментар: Окружність талії відображає вісцеральний жир — потужне джерело хронічного запалення.

3. Біоімпедансний аналіз (BIA)

Параметр Значення Інтерпретація

Фазовий кут (Phase Angle) $\geq 5,5^\circ$ (норма); $< 5,0^\circ$ (знижений) Показник клітинного здоров'я та цілісності мембран; корелює з запальними маркерами

М'язова маса Індивідуально Зниження м'язової маси — маркер саркопенії

Відсоток жиру Індивідуально Надлишок жиру — фактор ризику

Процедура: Неінвазивний метод, заснований на вимірюванні опору тканин електричному струму. Проводиться в клініках або за допомогою портативних пристроїв.

Частота: 1 раз на 6–12 місяців.

34.2.6. Інші функціональні тести

Тест Що вимірює Інтерпретація

Спірометрія (FVC, FEV1) Функція легень Зниження — маркер старіння дихальної системи

Анкета SF-36 Якість життя Зниження — показник погіршення функціонального статусу

Анкета GDS (Geriatric Depression Scale) Депресія у літніх ≥ 5 балів — можлива депресія

Анкета PSQI Якість сну ≥ 5 балів — порушення сну

34.3. Молекулярні тести (біовік)

Ці тести дають більш глибоке розуміння біологічного віку. Вони зазвичай дорожчі та менш доступні в рутинній практиці.

34.3.1. Епігенетичний годинник

Тип годинника Що вимірює Де зробити Частота

Horvath clock Біологічний вік за метилюванням ДНК (353 CpG-сайти) Спеціалізовані лабораторії (наприклад, EpiAge, TruDiagnostic, MyDNAge) 1 раз на 6–12 місяців

PhenoAge Біологічний вік (інтеграція клінічних біомаркерів) Спеціалізовані лабораторії 1 раз на 6–12 місяців

GrimAge Біологічний вік (сильний предиктор смертності) Спеціалізовані лабораторії 1 раз на 6–12 місяців

DunedinPACE Швидкість старіння (темп) Спеціалізовані лабораторії 1 раз на 6–12 місяців

Інтерпретація результатів:

Результат Інтерпретація

Біовік < хронологічного Ваш організм «молодший» за свої роки. Продовжуйте те, що робите.

Біовік $\approx$ хронологічному Ви старієте в середньому темпі. Є куди прагнути.

Біовік > хронологічного Ваш організм «старший» за свої роки. Привід задуматися про спосіб життя та звернутися до лікаря.

Важливо: Зміна на 1–2 роки може бути шумом. Значущою вважається зміна > 3–4 роки. Порівнюйте результати однієї й тієї ж лабораторії.

34.3.2. Довжина теломер

Параметр Інтерпретація

Довжина теломер у лейкоцитах Предиктор, але обмежений; в даний час розглядається як зашумлений маркер

Процедура: Аналіз крові, вимірювання середньої довжини теломер.

Коментар: Довжина теломер у лейкоцитах корелює з ризиком вікових захворювань, але є обмеженим маркером для прогнозу для окремої людини. Краще використовувати епігенетичний годинник.

34.3.3. Протеомні та метаболомні панелі

Тип Що вимірює Доступність

Протеомний годинник Рівні сотень білків плазми, що відображають старіння Спеціалізовані лабораторії

Метаболомний годинник Рівні метаболітів, що відображають старіння Спеціалізовані лабораторії

34.4. Як використовувати тести для моніторингу прогресу

Етап Дія Коментар

1. Вихідний замір Провести базові лабораторні та функціональні тести Визначити вихідну точку
2. Впровадження втручань Почати з фундаменту: фізична активність, харчування, сон, управління стресом Не починайте з добавок та експериментальних втручань
3. Перший моніторинг (3–6 місяців) Повторити лабораторні тести (кров) Подивитися динаміку метаболічних маркерів і запалення
4. Другий моніторинг (6–12 місяців) Повторити функціональні тести Оцінити зміну фізичної функції
5. Довгостроковий моніторинг Повторити епігенетичний годинник (1 раз на 6–12 місяців) Оцінити зміну біологічного віку
6. Коригування На основі результатів скоригувати стратегію Прибрати неефективне, посилити працююче

Ключове правило: Одне вимірювання — це знімок. Два і більше — це фільм. Трасекторія важливіша за абсолютне значення.

34.5. Де зробити тести

Тип тесту Де зробити (Україна) Де зробити (онлайн/міжнародно)

Лабораторні тести (кров) Сінево, Діла, Медичні лабораторії Медіс, приватні клініки Biostarks, Labcorp, Quest Diagnostics (США)

Функціональні тести Лікар ЛФК, реабілітолог, фітнес-тестування Будь-який лікар загальної практики, реабілітолог

Епігенетичний годинник Обмежено; можна відправити зразок у міжнародні лабораторії EpiAge (Німеччина), TruDiagnostic (США), MyDNAge (США)

Довжина теломер Відправка в міжнародні лабораторії Life Length (Іспанія), Telomere Diagnostics (США)

Біоімпедансний аналіз (BIA) Клініки функціональної діагностики, фітнес-клуби Портативні пристрої (наприклад, InBody, Tanita)

Підсумок глави

1. Лабораторні тести (кров). Базовий набір включає CRP, глюкозу, HbA1c, ліпідний профіль, креатинін, вітамін D. Розширений — IL-6, TNF- α , альбумін, гомоцистеїн, B12, фолат, гормони, інсулін.
2. Функціональні тести. Оцінюють реальний фізичний стан: сила кисті (динамометрія), швидкість ходьби, 5 повторних вставань зі стільця (TUG), баланс, когнітивні тести, кардіореспіраторна витривалість (VO₂peak). Важливі для прогнозу смерті та функціонального стану.
3. Молекулярні тести (біовік). Епігенетичний годинник (Horvath, PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE) дає оцінку біологічного віку за метилуванням ДНК. Вважається «золотим стандартом» для оцінки біовіку.
4. Біоімпедансний аналіз (BIA). Дозволяє оцінити м'язову масу, вісцеральний жир та клітинне здоров'я (фазовий кут).
5. Трасекторія важливіша за абсолютне значення. Вимірювання повинні бути серійними, з інтервалом 6–12 місяців, щоб відстежувати динаміку.
6. Не замінюйте лікарський контроль. Будь-які відхилення в тестах потребують консультації з лікарем.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

CRP (С-реактивний білок) Маркер системного запалення; підвищений при inflammaging.

HbA1c Маркер середнього рівня глюкози за 2–3 місяці.

IL-6 Ключовий прозапальний цитокін, маркер хронічного запалення.

Динамометрія Вимірювання сили кисті; маркер м'язової сили та предиктор смертності.

VO₂peak Максимальне споживання кисню; маркер кардіореспіраторної витривалості.

TUG (Timed Up and Go) Тест на рухливість та ризик падінь.

Епігенетичний годинник Моделі на основі метилування ДНК для оцінки біологічного віку.

Фазовий кут (Phase Angle) Показник клітинного здоров'я, що вимірюється при BIA.

Саркопенія Вік-асоційована втрата м'язової маси та сили.

Inflammaging Хронічне запалення, пов'язане зі старінням.

Глава 35. Додаток Д. Рекомендоване подальше читання

Ця книга, якою б глибокою вона не була, являє собою лише вступ до складного і стрімко розвивається світу науки про старіння. Для тих, хто хоче продовжити дослідження, нижче представлений ретельно підібраний список книг, які допоможуть поглибити знання з різних аспектів геронтології — від фундаментальної біології до практичних стратегій і філософських питань.

Рекомендації розділені за тематичними категоріями, щоб ви могли вибрати найбільш цікавий для себе напрямок.

35.1. Фундаментальна біологія старіння

How We Age: The Science of Longevity — Coleen T. Murphy (Princeton University Press, 2025)

Одна з найавторитетніших і найактуальніших книг з фундаментальної біології старіння. Коллін Мерфі, провідний молекулярний біолог з Прінстонського університету, директор Дослідницького інституту старіння імені Гленна, пропонує читачеві унікальний погляд на механізми старіння — від роботи з модельними організмами (нематодами, мухами, мишами) до передових досліджень на людях.

Книга структурована за ключовими тематичними напрямками: генетика старіння, клітинні пошкодження та репарація, метаболізм і запалення, мікробіом, а також фармакологічні та немедикаментозні втручання. Мерфі майстерно пояснює складні молекулярні механізми — інсулінову сигналізацію, клітинну сенесценцію, калорійну рестрикцію — за допомогою яскравих аналогій, роблячи науку доступною для читачів без спеціальної підготовки.

Особливу цінність становить виважений підхід автора. На відміну від багатьох популярних книг, що обіцяють «прориви» та «чудеса», Мерфі чесно обговорює межі поточного знання, виявляє прогалини в доказовій базі та уникає перебільшень щодо клінічної готовності тих чи інших інтервенцій. Це робить книгу незамінним орієнтиром для лікарів, студентів і всіх, хто хоче зрозуміти, що дійсно працює, а що залишається на рівні гіпотез.

Кому буде цікаво: Лікарям, дослідникам, студентам медичних та біологічних спеціальностей, а також продвинутим читачам, які цікавляться молекулярними основами старіння.

35.2. Практичне керівництво з довголіття

Super Agers: An Evidence-Based Approach to Longevity — Eric Topol (Simon & Schuster, 2025)

Ерік Тополь, один з найповажніших і найвпливовіших медичних дослідників у світі, професор молекулярної медицини в Scripps Research, пропонує читачеві науково обґрунтоване керівництво з продовження здорового життя (healthspan).

Книга побудована навколо п'яти ключових вимірів науки про довголіття: Lifestyle+ (розширене визначення здорового способу життя, включаючи сон, дієту, фізичну активність, соціальні зв'язки та управління стресом), клітинна біологія, оміксні технології (геноміка, протеоміка), штучний інтелект і нові ліки та вакцини.

Тополь проводить читача через чотири основні групи «хронічних убивць»: ожиріння/діабет, серцево-судинні захворювання, рак та нейродегенерація. Він показує, як нові інструменти — від AI-аналізу геномних даних до інженерії клітин і таргетних препаратів — змінюють підхід до профілактики та лікування вікових хвороб.

Ключова перевага книги: Тополь не обіцяє «срібної кулі» для магічної зупинки старіння. Натомість він пропонує реалістичну, науково обґрунтовану дорожню карту того, як запобігти розвитку хронічних захворювань, використовуючи доступні вже сьогодні або в найближчому майбутньому засоби. Книга також критично розглядає «anti-age» індустрію, відокремлюючи реальні досягнення від маркетингових обіцянок.

Кому буде цікаво: Практикуючим лікарям, людям середнього та старшого віку, які дбають про своє здоров'я, і всім, хто шукає баланс між науковими відкриттями та повсякденними рішеннями.

35.3. Сучасні керівництва та монографії

Старіння людини: від процесів на клітинному рівні до стратегії продовження життя: керівництво — Джузеппіна Кандоре, Калоджеро Карузо та ін. (ГЕОТАР-Медіа, 2025)

Фундаментальне керівництво, в якому представлена інформація про те, як старіння впливає на організм на молекулярно-генетичному та клітинному рівнях, а також про вікові зміни імунної та ендокринної систем. Розглянуто етичні питання геронтології та показано, як за допомогою харчування та регулювання способу життя можна досягти здорового довголіття.

Керівництво призначене для лікарів-геріатрів, геронтологів, наукових співробітників, а також студентів та аспірантів медичних вишів.

Старіння та довголіття людини: монографія: у двох томах — за редакцією О.Н. Ткачової (Еко-Вектор, 2025)

Масштабне видання, присвячене проблемі старіння та довголіття людини. Перший том розкриває демографічні аспекти, теоретичні механізми старіння та методи оцінки швидкості старіння, а також розглядає феномени тривалості життя та геропротективні технології. Другий том присвячений закономірностям старіння органів і систем на клітинному, тканинному та органному рівнях.

35.4. Науково-популярні книги про старіння

Чому ми вмираємо: Передова наука про старіння та пошук безсмертя — Венкі Рамакрішнан (Альпіна нон-фікшн, 2025)

Книга запрошує читача в захопливу подорож до передових рубежів біології в пошуках відповіді на питання, чи обов'язково нам вмирати. Рамакрішнан розглядає найсучасніші

методи продовження життя шляхом втручання в фізіологію людини, але також ставить філософське питання: що, якщо смерть виконує необхідну біологічну функцію?

120 років життя – тільки початок. Як перемогти старіння? — Олексій Москальов (Ексмо:БОМБОРА)

Доктор біологічних наук Олексій Москальов спростовує уявлення про старіння як про неминучий процес, на який не можна вплинути. Книга розповідає про найпередовіші уявлення науки про довголіття і дає практичні поради щодо підтримання молодості та здоров'я, включаючи харчування, фізичні навантаження, сон і відпочинок, а також способи боротьби зі стресом.

Тверезий погляд на антистаріння — Магомед Хайдаков (2021)

Критичний аналіз сучасної геронтології та індустрії антивікових технологій. Автор пропонує об'єктивний погляд на досягнення науки про біологію старіння та продовження життя, відокремлюючи реальні відкриття від шарлатанства та надмірного оптимізму.

Продовження буде. Книга про вік (Дискурс, 2019)

Книга про геронтологію як науку про старіння, про те, як прожити роки після 60 гідно, незалежно та повноцінно, щоб вік не був причиною дискримінації, а тільки приводом для гордості.

35.5. Книги про практичні стратегії та спосіб життя

Технологія геронтологічного харчування. Навчальний посібник для вишів — Світлана Юдіна (Видавництво ЛАНЬ, 2025)

Практичний посібник, у якому розглянуто медико-біологічні аспекти геронтологічного харчування, відображено якісні показники їжі для людей похилого віку, потреби в основних харчових речовинах та енергії. Наведено дієтологічні рекомендації при різних видах вікової патології: цукровому діабеті, ожирінні, серцево-судинних захворюваннях, атеросклерозі, хворобах органів травлення, йододефіцитних та залізодефіцитних станах.

Енергія довгих років. Як перетворити вік на джерело сили, а не обмежень — Керрі Бернайт (Ексмо, 2026)

Книга пропонує новий, науково обґрунтований погляд на довголіття, зосереджуючись на концепції "joyspan" — періоду радісного, повноцінного життя в зрілому віці.

35.6. Наукові огляди та публікації (для глибокого вивчення)

Для тих, хто хоче звернутися до першоджерел, рекомендується почати з ключових наукових оглядів:

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. «The Hallmarks of Aging» (Cell, 2013). Фундаментальна робота, що описує дев'ять ознак старіння. Обов'язкова до прочитання для розуміння сучасної парадигми геронтології.

2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. «Hallmarks of Aging: An Expanding Universe» (Cell, 2023). Оновлена версія, що розширює список ознак до дванадцяти.
3. Kirkland JL, Tchkonian T. «Senolytic drugs: from discovery to translation» (Journal of Internal Medicine, 2020). Ключовий огляд з сенеолітиків — одного з найперспективніших напрямків геропротекції.
4. Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. «Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice» (Cell Metabolism, 2011). Ключова робота з NAD⁺-попередників.
5. Horvath S. «DNA methylation age of human tissues and cell types» (Genome Biology, 2013). Перша пан-тканинна епігенетична модель («годинник Хорвата»).
6. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. «Cellular senescence: when bad things happen to good cells» (Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007). Ключовий огляд з клітинної сенесценції.

35.7. Ресурси для відстеження актуальних досліджень

Інтернет-ресурси та платформи:

- PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Найбільша база даних з біомедичних публікацій. Використовуйте ключові слова: «senolytics», «cellular reprogramming», «epigenetic clock», «NAD⁺», «mTOR», «aging».
- ScienceDirect (sciencedirect.com). Платформа для доступу до наукових статей, включаючи огляди та дослідження зі старіння та довголіття.
- ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov). Ключовий ресурс для відстеження клінічних випробувань нових геропротекторів.
- Nature Aging. Молодий, але вже авторитетний журнал, що спеціалізується на дослідженнях старіння та довголіття.
- Longevity.technology. Новий портал з геронтології та біотехнологій довголіття.
- Fight Aging! (fightaging.org). Блог та новинний ресурс з досліджень старіння.

Підсумок глави

1. «How We Age» (Murphy, 2025). Фундаментальне введення в біологію старіння від провідного молекулярного біолога. Чесний і виважений погляд на науку, без перебільшення клінічної готовності інтервенцій.
2. «Super Agers» (Topol, 2025). Практичне керівництво від всесвітньо відомого дослідника. Фокус на п'яти вимірах довголіття: Lifestyle+, клітинна біологія, омікси, AI, нові ліки.
3. «Старіння людини» (Кандоре, Карузо та ін., 2025). Фундаментальне керівництво для лікарів і дослідників від молекулярного рівня до стратегій продовження життя.
4. «Чому ми вмираємо» (Рамакрішнан, 2025). Науково-популярна подорож по передових рубежах біології старіння, включаючи філософські питання про необхідність смерті.
5. «120 років життя – тільки початок» (Москальов). Практичні поради щодо підтримання молодості та здоров'я з опорою на передові наукові уявлення.

Ключові терміни глави

Термін Визначення

Healthspan Період життя в хорошому здоров'ї, вільний від хронічних хвороб і обмежень; центральна концепція сучасної геронтології.

Lifestyle+ Термін, введений Еріком Тополем для позначення розширеного розуміння здорового способу життя, що включає дієту, фізичну активність, сон, соціальні зв'язки, управління стресом та вплив навколишнього середовища.

Wellderly study Дослідження Scripps Research, що вивчало генетичні та немедичні фактори, які сприяють здоровому довголіттю.

Joyspan Період радісного, повноцінного та осмисленого життя в зрілому віці.

Хронічні убивці Термін, який використовується в книзі «Super Agers» для позначення чотирьох основних груп вікових захворювань: ожиріння/діабет, серцево-судинні захворювання, рак та нейродегенерація.

Глава 36. Додаток Е. Персональний чек-лист із подовження життя

Цей додаток являє собою практичний інструмент для оцінки поточного стану та відстеження прогресу на шляху до довголіття. Чек-лист заснований на принципах, викладених у книзі, і розділений на три рівні відповідно до стратегії: основа, обґрунтовані доповнення та зона спостереження.

Використовуйте цей чек-лист як щомісячний інструмент самооцінки. Відзначайте виконані пункти та відстежуйте свій прогрес.

36.1. Рівень 1. Основа — обов'язково для всіх

Цей рівень становить фундамент, без якого будь-які додаткові втручання будуть малоефективні. Відзначте пункти, які ви вже виконуєте регулярно.

36.1.1. Фізична активність

№ Пункт Виконується? Коментар

- 1 Силові тренування — 2–3 рази на тиждень (всі основні групи м'язів) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 2 Аеробні навантаження — 150–300 хвилин помірної інтенсивності на тиждень (або 75–150 хвилин інтенсивної) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 3 Рухливість і баланс — регулярні вправи на гнучкість і рівновагу (йога, пілатес, стретчинг) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 4 Мінімізація сидіння — перерви щогодини (2–3 хвилини руху) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 5 Прогулянки на свіжому повітрі — мінімум 30 хвилин на день ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

Підсумок за фізичною активністю: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

36.1.2. Харчування

№ Пункт Виконується? Коментар

- 6 Білок — 1,2–1,6 г на кг маси тіла на добу ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 7 Рівномірний розподіл білка — 25–30 г за кожен прийом їжі ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 8 Середземноморський тип харчування — оливкова олія, риба, овочі, фрукти, цільнозернові ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 9 Овочі та фрукти — 5–7 порцій на день, різноманітність кольорів ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 10 Клітковина — 25–35 г на день (овочі, фрукти, цільнозернові, бобові) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 11 Обмеження цукру та рафінованих вуглеводів — мінімум солодких напоїв, кондитерських виробів, білого хліба ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 12 Контроль калорійності — уникання хронічного переїдання ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 13 Обмеження алкоголю — не більше 1 порції на день (краще мінімізувати або виключити) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково
- 14 Достатнє пиття — 1,5–2 літри води на день ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

Підсумок за харчуванням: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

36.1.3. Сон

№ Пункт Виконується? Коментар

15 Тривалість сну — 7–9 годин ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

16 Стабільний режим — відхід до сну та пробудження в один і той самий час (включаючи вихідні) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

17 Темрява в спальні — штори блекаут, маска для сну ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

18 Прохолода в спальні — температура 18–20°C ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

19 Обмеження світла та їжі пізно ввечері — без екранів за 1–2 години до сну, без їжі за 2–3 години ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

20 Без кофеїну після 14:00 ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

Підсумок за сном: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

36.1.4. Управління стресом і соціальні зв'язки

№ Пункт Виконується? Коментар

21 Регулярні практики зниження стресу — медитація, дихальні вправи, прогулянки на природі (мінімум 10–15 хвилин на день) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

22 Соціальні зв'язки — підтримання близьких відносин, участь у спільнотах ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

23 Наявність сенсу та цілей — заняття, що дають відчуття значущості ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

24 Хобі та заняття для душі — час для себе ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

25 Природа — час на свіжому повітрі, у зелених зонах ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

Підсумок за управлінням стресом: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

36.1.5. Відмова від шкідливих звичок

№ Пункт Виконується? Коментар

26 Відмова від куріння (повна) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

27 Відмова від електронних сигарет і вейпів ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

28 Мінімізація алкоголю (або повна відмова) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

29 Мінімізація перероблених продуктів (фастфуд, напівфабрикати) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

30 Контроль ваги — підтримання нормального ІМТ (18,5–24,9) ☐ Так ☐ Ні ☐ Частково

Підсумок за відмовою від шкідливих звичок: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

Підсумок за Рівнем 1

Загальна кількість пунктів: 30

Виконано: _____ з 30

Оцінка:

· 27–30: Відмінно! Ви вибудували надійний фундамент здоров'я. Можна переходити до Рівня 2.

· 20–26: Добре. Ви на правильному шляху. Доопрацюйте ті пункти, які ще не виконуються.

- 12–19: Задовільно. Зосередьтеся на найслабших областях. Пріоритет: фізична активність, сон, харчування.
- Менше 12: Потрібна серйозна робота. Почніть з найпростіших змін — ходьба, режим сну, відмова від шкідливих звичок. Не поспішайте, але почніть сьогодні.

36.2. Рівень 2. Обґрунтовані доповнення

Цей рівень призначений для тих, хто вже вибудував фундамент Рівня 1. Відзначаєте пункти, які ви виконуєте.

36.2.1. Діагностика та моніторинг

№ Пункт Виконується? Коментар

- 31 СРБ (високочутливий) — 1 раз на рік ☐ Так ☐ Ні
- 32 Глюкоза натще та HbA1c — 1 раз на рік ☐ Так ☐ Ні
- 33 Ліпідний профіль (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди) — 1 раз на рік ☐ Так ☐ Ні
- 34 Вітамін D (25-ОН) — 1 раз на рік ☐ Так ☐ Ні
- 35 Креатинін + ШКФ — 1 раз на рік ☐ Так ☐ Ні
- 36 Альбумін, феритин — 1 раз на рік ☐ Так ☐ Ні
- 37 Епігенетичний годинник — 1 раз на 6–12 місяців (при можливості) ☐ Так ☐ Ні
- 38 Функціональні тести — динамометрія, швидкість ходьби, TUG — 1 раз на 6–12 місяців ☐ Так ☐ Ні
- 39 Біоімпедансний аналіз (BIA) — 1 раз на 6–12 місяців (при можливості) ☐ Так ☐ Ні

Підсумок за діагностикою: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

36.2.2. Нутрицевтичні доповнення

№ Пункт Виконується? Коментар

- 40 Омега-3 (EPA/DHA) — 1–2 г на день (якщо мало риби в раціоні) ☐ Так ☐ Ні
- 41 Вітамін D — індивідуальна доза при дефіциті (контроль рівня) ☐ Так ☐ Ні
- 42 Магній — 300–400 мг на день (при нестачі в раціоні) ☐ Так ☐ Ні
- 43 Вітамін B12 — при дефіциті, особливо веганам і літнім ☐ Так ☐ Ні
- 44 NAD⁺-попередники (NR або NMN) — для людей старше 50–60 років (як доповнення, не заміна) ☐ Так ☐ Ні
- 45 Спермідин — як частина раціону (цільнозернові, соя, гриби) або у вигляді добавок ☐ Так ☐ Ні
- 46 Поліфеноли — куркумін, зелений чай (EGCG), ресвератрол (з їжі, не у високих дозах) ☐ Так ☐ Ні

Підсумок за нутрицевтиками: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

36.2.3. Фармакологічні втручання

№ Пункт Виконується? Коментар

- 47 Метформін — при переддіабеті, метаболічному синдромі, інсулінорезистентності (за призначенням лікаря) ☐ Так ☐ Ні
- 48 Контроль артеріального тиску (регулярне вимірювання, при необхідності — терапія) ☐ Так ☐ Ні
- 49 Контроль ліпідів (при необхідності — статини за призначенням лікаря) ☐ Так ☐ Ні

50 Вакцинація — щорічна вакцинація проти грипу, вакцинація проти пневмокока, COVID-19 (за віком) ☐ Так ☐ Ні

Підсумок за фармакологією: ☐ Все виконано ☐ Потребує доопрацювання

Підсумок за Рівнем 2

Загальна кількість пунктів: 20

Виконано: ____ з 20

Оцінка:

- 18–20: Відмінно! Ви використовуєте всі обґрунтовані доповнення. Слідкуйте за новими дослідженнями.
- 12–17: Добре. Визначте пріоритети: які маркери у вас відхиляються? Які добавки найбільш необхідні?
- Менше 12: Зосередьтеся на діагностиці та корекції дефіцитів. Почніть з вітаміну D та омега-3 — це найпростіші та найефективніші доповнення.

36.3. Рівень 3. Зона спостереження

Цей рівень призначений для тих, хто хоче бути в курсі експериментальних підходів. Не відзначаєте пункти, які ви виконуєте самостійно (якщо ви не берете участі в клінічних дослідженнях). Відзначаєте тільки участь у клінічних дослідженнях або відстеження прогресу.

№ Пункт Відстежую Беру участь

51 Сенеолітики (D+Q, фісетин, UBX1325) — відстеження результатів клінічних випробувань ☐ Так ☐ Так (в рамках дослідження)

52 Часткове епігенетичне репрограмування (OSK) — відстеження перших клінічних випробувань (ER-100, Life Biosciences) ☐ Так ☐ Так (в рамках дослідження)

53 Екзосоми — відстеження клінічних випробувань (NCT05813379 та ін.) ☐ Так ☐ Так (в рамках дослідження)

54 Рапаміцин (низькі дози) — відстеження клінічних випробувань ☐ Так ☐ Так (в рамках дослідження)

55 Дієта, що імітує голодування (FMD) — відстеження результатів (JUVENILE, NCT05857241) ☐ Так ☐ Так (в рамках дослідження)

56 Генотерапія (SIRT6, IRAK-M, Follistatin) — відстеження клінічних випробувань ☐ Так ☐ Так (в рамках дослідження)

36.4. Моніторинг прогресу (щоквартальний)

Використовуйте цю таблицю для відстеження ключових показників. Записуйте значення кожні 3–6 місяців.

Показник Цільовий діапазон Дата 1 Дата 2 Дата 3

СРБ (мг/л) < 1 (низький), 1–3 (середній), > 3 (високий) _____

Глюкоза натще (ммоль/л) < 5,6 _____

HbA1c (%) < 5,7 _____

ЛПНЩ (ммоль/л) < 3,0 _____

ЛПВЩ (ммоль/л) 1,0 (чол) / > 1,3 (жін) _____
Тригліцериди (ммоль/л) < 1,7 _____
Вітамін D (нмоль/л) 50–80 (оптимум) _____
ІМТ 18,5–24,9 _____
Окружність талії (см) < 94 (чол) / < 80 (жін) _____
Сила кисті (кг) 30 (чол) / > 18 (жін) _____
Швидкість ходьби (м/с) $\geq 0,8$ _____
TUG (сек) < 12 _____
Вага (кг) Індивідуально _____

36.5. План дій на місяць

Використовуйте цю таблицю для планування конкретних дій на наступний місяць.

Запишіть 3–5 конкретних цілей на місяць:

1. ---
2. ---
3. ---
4. ---
5. ---

Приклади цілей:

- Додати 2 силові тренування на тиждень
- Збільшити денне споживання білка до 1,4 г/кг
- Лягати спати до 23:00
- Скоротити споживання цукру до 25 г на день
- Здати аналіз крові (вітамін D, ліпіди, СРБ)

36.6. Принципи, які варто пам'ятати

1. Спочатку основа, потім доповнення. Не починайте з добавок, поки не вибудували фундамент.
2. Поступовість. Впроваджуйте зміни по одному, дайте їм стати звичкою.
3. Консистентність. Регулярність важливіша за інтенсивність. Краще робити трохи, але кожен день.
4. Вимірюйте. Ви не можете управляти тим, що не вимірюєте.
5. Слідкуйте за динамікою. Одне вимірювання — це знімок. Два і більше — це фільм.
6. Не замінюйте спосіб життя добавками. Без фізичної активності, харчування та сну жодні добавки не дадуть ефекту.
7. Консультуйтеся з лікарем. Особливо при фармакологічних втручаннях і наявності хронічних захворювань.
8. Будьте терплячі. Старіння — це процес, який триває десятиліттями. Втручання також потребують часу.
9. Отримуйте задоволення. Стратегія довголіття має приносити радість, а не бути покаранням.

Підсумок глави

1. Чек-лист складається з трьох рівнів: Рівень 1 (основа — 30 пунктів), Рівень 2 (обґрунтовані доповнення — 20 пунктів), Рівень 3 (зона спостереження — 6 пунктів).
2. Рівень 1 включає фізичну активність, харчування, сон, управління стресом, соціальні зв'язки та відмову від шкідливих звичок. Це обов'язковий мінімум для всіх.
3. Рівень 2 включає діагностику (СРБ, глюкоза, ліпіди, вітамін D), нутрицевтичні доповнення (омега-3, вітамін D, магній, B12, NAD⁺-попередники) та фармакологію (метформін при показаннях).
4. Рівень 3 — зона спостереження (сенеолітики, репрограмування, екзосоми, рапаміцин, FMD, генотерапія). Не впроваджуйте самостійно, тільки в рамках клінічних досліджень.
5. Щоквартальний моніторинг ключових показників (СРБ, глюкоза, HbA1c, ліпіди, вітамін D, ІМТ, окружність талії, сила кисті, швидкість ходьби, TUG) дозволяє відстежувати прогрес.
6. Щомісячний план дій допомагає перетворити знання на конкретні кроки.
7. Принципи: спочатку основа, поступовість, консистентність, вимірювання, відстеження динаміки, не заміна способу життя добавками, консультація з лікарем, терпіння, задоволення.

Післямова

Підсумок титанічної праці: перша у світі книга з таким глибоким системним змістом

Ми підійшли до фінальної точки нашої подорожі. Того, що починалося як амбітний задум — створити найглибшу, найсистемнішу і найпрактичнішу книгу про науку продовження життя, — тепер стало реальністю. Тридцять шість глав, шість частин, сотні сторінок тексту, тисячі наукових фактів, десятки стратегій і одна об'єднувальна ідея: старіння — це не вирок, а процес, який ми можемо контролювати.

Ця книга — результат титанічної праці, що об'єднала фундаментальну біологію, молекулярну генетику, клінічну медицину, еволюційну теорію, епігенетику, нутриціологію та філософію. Ми пройшли шлях від будови клітини до соціальних наслідків радикального продовження життя. Від теорії до практики. Від «чому ми старіємо» до «що ми можемо зробити вже сьогодні».

Що ми створили

Ми створили книгу, яка не має аналогів у світовій літературі за глибиною системного підходу та практичною придатністю. Це не просто збірник фактів і не просто керівництво зі здорового способу життя. Це інтегральна система знань, де кожен елемент — від біології мітохондрій до стратегії інтервального голодування — пов'язаний з кожним іншим.

Унікальність нашої книги:

1. Системність. Ми не просто перерахували ознаки старіння. Ми показали, як вони пов'язані одна з одною, як утворюють мережу позитивних зворотних зв'язків і чому точковий вплив на один механізм дає обмежений ефект.
2. Глибина. Ми не обмежилися поверхневим описом. Ми занурилися в молекулярні механізми, епігенетичні зміни, сигнальні шляхи та клітинні процеси, які лежать в основі старіння.
3. Практичність. Ми не зупинилися на теорії. Ми запропонували конкретні, вимірювані, науково обґрунтовані стратегії — від фундаменту здоров'я до експериментальних підходів у зоні спостереження.
4. Чесність. Ми не обіцяли чудес. Ми розділили доведені втручання, обґрунтовані доповнення та експериментальні підходи. Ми попередили про ризики та обмеження. Ми показали, що працює, а що — ні.
5. Актуальність. Ми використали найсвіжіші наукові дані, включаючи дослідження 2025–2026 років: епігенетичний годинник, транскриптомний годинник, часткове репрограмування, сенеолітики, AI-платформи для пошуку геропротекторів.
6. Доступність. Ми переклали складну мову молекулярної біології та клінічних досліджень на зрозумілу, але при цьому точну та науково коректну мову.

Головні висновки нашої роботи

1. Старіння — це не містичний закон, а набір конкретних біологічних процесів.

Ми показали, що старіння — це не невідворотний вирок, а складний комплекс взаємопов'язаних механізмів: геномна нестабільність, епігенетичний дрейф, порушення протеостазу, мітохондріальна дисфункція, клітинна сенесценція, виснаження стовбурових клітин, порушення міжклітинної комунікації, імунне старіння та хронічне запалення. Кожен із цих процесів — потенційна мішень для втручання.

2. Еволюція «дозволила» старіння, але не зробила його фатально невідворотним.

Ми зрозуміли, що старіння — це побічний продукт ослаблення тиску природного відбору після репродуктивного віку. Саме тому старіння можна сповільнювати — воно не є жорстко запрограмованим. Гени довголіття — це не «гени безсмертя». Це гени, що регулюють метаболізм і відповідь на стрес.

3. Багато з найпотужніших інструментів уже доступні й не потребують рецепта.

Фізична активність, правильне харчування, якісний сон, управління стресом і соціальні зв'язки — це не просто «корисні звички». Це прямі втручання в механізми старіння, які можуть сповільнювати епігенетичне старіння на роки й десятиліття. Різниця в біологічному віці між людьми, які послідовно дотримуються цих принципів, і тими, хто їх ігнорує, може досягати 10–15 років.

4. Фармакологічні та експериментальні підходи швидко розвиваються, але потребують обережності.

Метформін, NAD⁺-попередники, сенеолітики, часткове епігенетичне репрограмування — все це обіцяє революцію в продовженні життя. Однак шлях від лабораторних відкриттів до безпечного клінічного застосування довгий і потребує суворих клінічних випробувань. Ми не повинні піддаватися ейфорії та обіцянкам швидких чудес.

5. Майбутнє — за персоналізованим, комбінованим підходом.

Найефективніші стратегії комбінуватимуть кілька підходів: фундамент здоров'я + обґрунтовані доповнення + персоналізований вибір експериментальних втручань на основі діагностики. Немає універсальної «таблетки від старості». Є індивідуальний шлях, заснований на ваших біомаркерах, генетиці, способі життя та цілях.

6. Соціальні та етичні наслідки потребують осмислення вже сьогодні.

Нерівність доступу, демографічні зрушення, трансформація праці та пенсійних систем, ризики дискримінації та контролю — все це потребує заздалегідь продуманих правових та етичних рамок. Технології продовження життя — це інструмент, який може бути використаний як для блага, так і для контролю. Ми повинні підготуватися до цього майбутнього вже сьогодні.

Що ми можемо зробити вже сьогодні

На основі всіх розглянутих даних ми сформулювали чіткий, практичний план дій:

Рівень 1. Основа (обов'язково для всіх):

- Рух (силові + аеробні навантаження)
- Харчування (середземноморська дієта, достатній білок)
- Сон (7–9 годин, стабільний режим)
- Управління стресом і соціальні зв'язки
- Відмова від шкідливих звичок (куріння, надлишок алкоголю)

Рівень 2. Обґрунтовані доповнення (після вибудовування основи):

- Діагностика (СРБ, глюкоза, HbA1c, ліпіди, вітамін D)
- Омега-3 (1–2 г/день)
- Вітамін D (при дефіциті)
- Магній (300–400 мг/день)
- NAD⁺-попередники (для людей старше 50–60 років)
- Метформін (при переддіабеті, метаболічному синдромі — за призначенням лікаря)

Рівень 3. Зона спостереження (стежити, але не впроваджувати без клінічних даних):

- Сенеолітики (D+Q, фісетин) — тільки в рамках клінічних випробувань
- Часткове епігенетичне репрограмування — перші клінічні випробування розпочалися в 2026 році
- Екзосоми — доклініка та ранні випробування
- Рапаміцин — тільки в рамках клінічних досліджень

Що на нас чекає в майбутньому

Якщо ми подивимося на горизонт 2050 року, то з високою ймовірністю побачимо:

- Більш точні та доступні інструменти для вимірювання біологічного віку.
- Перші схвалені геропротектори (можливо, метформін, якщо дослідження TAME підтвердить його ефективність).
- Комбіновані протоколи, що впливають на кілька ознак старіння одночасно.
- Персоналізовані програми на основі регулярного вимірювання біологічного віку.
- Можливість стабільно знижувати біологічний вік на кілька років у людей середнього віку.

Радикальне продовження життя (до 120–150 років і більше) залишиться швидше можливістю для наступних поколінь технологій, ніж повсякденною реальністю 2050 року. Але навіть 10–20 додаткових років здорового, активного життя — це колосальний дар, який може змінити життя кожного з нас.

Шлях завдовжки в 36 глав

Ми почали з фундаментальних основ біології та визначення старіння. Ми пройшли через класичні теорії, еволюційну біологію та генетику довголіття. Ми занурилися в молекулярні механізми старіння — геномну нестабільність, епігенетичний дрейф, порушення протеостазу, мітохондріальну дисфункцію, клітинну сенесценцію, виснаження стовбурових клітин, імунне старіння та хронічне запалення.

Ми розглянули стратегії втручання — від сенеолітиків та епігенетичного репрограмування до метаболічної модуляції та генотерапії. Ми розробили практичну систему рівнів — від фундаменту здоров'я до зони спостереження. Ми зазирали в майбутнє й обговорили етичні виклики, які стоять перед нас.

Кожна глава була ретельно опрацьована, кожен факт перевірено, кожна рекомендація обґрунтована. Це не просто книга — це інструмент для зміни життя.

Подяка читачеві

Дякуємо вам, дорогий читачу, за те, що пройшли цей шлях разом з нами. Ви проявили допитливість, терпіння та готовність занурюватися в складні теми. Ви не злякалися ставити запитання та шукати відповіді. Ви зробили перший і найважливіший крок — ви почали розуміти.

Розуміння — це основа контролю. Тепер ви знаєте, чому ми старіємо, як ми старіємо і що ми можемо з цим зробити. Залишилося тільки одне — діяти.

Заклучна думка

Старіння довгий час вважалося невідворотним законом природи — чимось на зразок сили тяжіння, яка діє на всіх однаково і не підлягає обговоренню. Ми сприймали його як даність: народжуємося, зростаємо, досягаємо піку, а потім невідворотно рухаємося до занепаду і смерті.

Ця книга була написана для того, щоб зруйнувати це застаріле уявлення. Те, що ми називаємо старінням, насправді є складним комплексом біологічних процесів, які ми починаємо розуміти на молекулярному рівні. І як тільки ми починаємо розуміти механізми, ми отримуємо можливість на них впливати.

Зворотний відлік триває для кожного. Різниця в тому, наскільки точно ми вимірюємо час, що залишився, і наскільки розумно ним розпоряджаємося. Більша частина того, що можна зробити сьогодні, не потребує очікування дива і не залежить від секретних технологій. Вона залежить від послідовних, іноді нудних, але робочих рішень.

Питання не в тому, чи будемо ми старіти. Питання в тому, як і з якою швидкістю.

Ми не можемо зупинити час, але ми можемо уповільнити його вплив на наше тіло і свідомість. Ми не можемо уникнути смерті, але ми можемо прожити довше в здоров'ї, силі та ясності розуму. І це — гідна мета для кожного з нас.

Почніть з малого. Впровадьте одну зміну сьогодні. Завтра — наступну. Через рік ви будете здивовані тим, як далеко просунулися. Через десять років ви будете вдячні собі за те, що почали сьогодні.

Зворотний відлік уже почався. Час — наш головний ресурс.

Розпоряджайтеся ним мудро.

З повагою, Геннадій БУРЯК

Київ, 2026 рік