

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	11
ЧАСТЬ I ДОРОГА К БЕССМЕРТИЮ	17
1. В поисках определения: кто стар на самом деле	19
2. Старение в числах: о чем говорят графики	31
3. Фантастические твари: можем ли мы так же	51
4. Человек подопытный: как искать таблетку от старости	75
5. Дорога в обход: можно ли ускорить науку	99
ЧАСТЬ II ПОРТРЕТ ВРАГА	111
1. Молекулы: мусорная катастрофа	115
2. Клетки: между жизнью и смертью	141
3. Ткани: борьба кланов	159

4. Микробы: революция в кишечнике	179
5. Иммуитет: война с самим собой	195
6. Гормоны: ставка на безопасность	213
7. Кровь: переливание молодости	227
8. Возрастные заболевания: бег по кругу	237
9. Биологический возраст: старение здесь и сейчас	261
ЧАСТЬ III Я ОБВИНЯЮ	281
1. Виноват стресс: старение как изнашивание . . .	287
2. Виноват рак: старение как защита	311
3. Виноваты гены: старение как программа	341
4. Виновата молодость: старение как побочный эффект	363
Заключение	397
Благодарности	407
Примечания	409
Предметно-именной указатель	465

*Моим родителям,
которые научили меня
рассказывать истории*



ВВЕДЕНИЕ

Про пессимистов и оптимистов

Сможем ли мы победить старение? Неизвестно. На этом можно было бы и закончить эту книгу, но я все-таки попробую рассказать подробнее.

Когда журналист вроде меня приходит к ученому-геронтологу с таким вопросом, то неизменно застает его врасплох. Как на такой вопрос ни ответить, все равно выйдет плохо. Если ученый скажет “да”, то ему потом придется долго объяснять, почему мы еще не достигли бессмертия, раз у него уже есть ответ. Если он скажет “нет”, то не только понизит свои шансы на следующие интервью (увы, многие любят науку на грани фантастики), но и вызовет новые вопросы: например, зачем он занимается проблемой старения, если сделать все равно ничего нельзя.

Говоря о старении и вечной молодости, мне, конечно, очень хочется разделить всех ученых на оптимистов и пессимистов, потому что из этого можно было бы выстроить простой и красивый сюжет. Но, увы, сколько я за ними не наблюдала, геронтологи не делятся на тех, кто пророчит нам верную победу или горькое поражение. Они, скорее, делятся на тех, кто делает вид, что знает ответ, и тех, кто предпочитает молчать.

Ко вторым относится подавляющее большинство ученых, которых я видела, слышала и читала. Вне зависимости от того,

какой теории они придерживаются, они как будто уворачиваются от прямого вопроса о бессмертии и не дают четких ответов. Некоторые из них честно признаются: мы пока ничего сказать не можем. Другие уверяют: все обязательно случится — когда-нибудь.

Те же, кто решительно заявляет о том, что нашел окончательный ответ, не выглядят убедительно. Я видела ученых, которые заявляли с кафедры, что бессмертие невозможно, а затем их за той же самой кафедрой сменяли другие — и, загадочно улыбаясь, говорили, что достижение бессмертия — дело ближайших десятилетий. Однако со стороны и то и другое кажется лишь дешевым способом привлечь внимание. Если кто-то уверяет, что у него есть решение проблемы вечной жизни, — он, скорее всего, либо мечтатель, либо шарлатан, либо пытается скрыть, что не получил серьезных научных результатов.

Поэтому и сам вопрос о том, будем ли мы жить вечно, задавать бесполезно. Хоть он и возникает неизбежно у каждого из нас, отвечать на него всерьез пока рано. Другое дело, что в этой области есть и другие вопросы, и с ними все намного интереснее.

Про хаос и запчасти

Во времена моего детства было принято вешать в каждой комнате часы. Ночами я лежала без сна и слушала бесконечное тиканье. Меня, как и многих детей, пугала темнота за дверью и тишина, но часы раздражали больше всего. Я бы многое отдала тогда, чтобы заставить их замолчать. Сейчас я живу в другом доме, и в моих часах давно нет батарейки, но я помню, что где-то далеко они продолжают тикать. И теперь меня еще больше раздражает этот звук, потому что я знаю: сколько их ни выключай, время все равно не остановишь. Тем не менее мне сложно поверить, что мы так же бессильны перед временем, как маленькая девочка перед часами, висящими высоко под потолком. И я продолжаю задавать вопрос.

Почему стареет человек? В поисках ответа я поехала на международную конференцию геронтологов и за три дня услышала немало версий, но все они слабо походило друг на друга. Каждый исследователь выдвигал своего кандидата на титул виновника старения: это могли быть гены, еда, токсины и десятки других вариантов — и предлагал мобилизоваться на борьбу с ним как единственной преградой на пути к бессмертию.

К концу первого дня конференции число противоборствующих лагерей в моих конспектах перевалило за дюжину. Эти люди посвятили проблеме старения десятки лет своей жизни, они могли рассказать в подробностях, как именно стареет человек, мышь, червь, муха, тропическая рыба, личинка комара — но не могли договориться о том, почему это происходит.

Возможно, подумала я, будет проще получить ответ на вопрос “как?»: как продлить жизнь человека и приблизить его к вечной молодости? Оказалось, на этот вопрос многие геронтологи отвечают охотно, и вариантов здесь тоже множество: в зависимости от причины старения, которую считает главной тот или иной ученый, он предлагает свой способ с ним справиться. Впрочем, они даже не особенно спорят друг с другом, а следят за тем, чей способ на поверку окажется эффективнее.

Вместе с тем и в околонульном сообществе по части продления жизни царит хаос. Вот женщина по имени Элизабет Перриш вводит в свой организм вирус, несущий ген теломеразы: результаты неоднозначны, но она собирается таким же способом лечить пожилых людей от болезни Альцгеймера и атеросклероза. Вот в США после предостережений Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (которое, подобно нашему Минздраву, предупреждает граждан о вреде курения и прочих угрозах их здоровью) закрылись несколько стартапов по переливанию старикам крови от молодых доноров — основатели компании, кажется, действительно рассчитывали, что это может

как-то помочь, и, судя по всему, смогли убедить в этом своих клиентов и инвесторов. Вот очередной биохакер опубликовал список добавок, которые он принимает каждый день: их больше сотни, и большинство не встречается в списках, которыми делились с миром его предшественники.

Наконец, на моем пути появился Обри ди Грей: человек со снисходительной улыбкой, густой бородой и терпением школьного учителя, самый, пожалуй, известный в мире пророк бессмертия. У ди Грея есть план победы — не хватает только денег. Организм человека, сообщил мне ди Грей, стоит рассматривать как машину. И если мы уже научились продлевать жизнь машинам, почему не делать то же самое с человеком? Достаточно просто время от времени заменять состарившиеся запчасти на новые — и так потихоньку, маленькими шажками, мы сможем вечно поддерживать жизнь в своем теле. А главное, для этого абсолютно необязательно знать, почему мы стареем. Достаточно обзавестись набором инструментов для мелкого ремонта. Очередной прорыв, пообещал ди Грей на московском фестивале Geek Picnic 2019 года, мы совершим через 17 лет.

К этому моменту я уже собрала внушительную коллекцию идей по поводу продления жизни и обнаружила, что ни в одну из них не верю. Ни одна из них не похожа на панацею и не работает сама по себе, отдельно от остальных. Тогда я поняла, что придется разбираться самой: вспомнить о том, что я биолог, и нырнуть в неизведанную область науки, которая прошла мимо меня за пять лет в университете.

Так появилась на свет эта книга: для тех, кто, как и я, запутался и не знает, за кем идти в бессмертие. Для тех, кто хочет добраться до сути, прежде чем переходить к действиям. Я проведу вас за собой вдоль нити, которую мне удалось размотать за это время, и набросаю портрет современной науки о старении, чтобы мы вместе с вами подумали, каким оружием можно победить минотавра, который ждет где-то на другом ее конце.

Про науку о старении и книгу о нем же

Почему мы вообще допускаем возможность, что условная таблетка от старости может существовать? Над этим вопросом мы будем биться в первой части книги. Далеко не все геронтологи верят в победу над старением и смертью.

Самый очевидный аргумент против таблетки вечной молодости прост: мы до конца не понимаем, каких именно результатов от нее ждем. С чем эта таблетка должна бороться? Несмотря на то что старость мы все себе представляем примерно одинаково, из наших представлений, увы, не вытекает четкое определение, а без него не получится построить грамотное клиническое исследование. Этой проблеме — попыткам сформулировать определение — будет посвящена первая глава. Потом мы поговорим о том, насколько мы уже смогли продлить человеческую жизнь, и сравним успехи человека с другими животными-долгожителями.

Но, если мы можем жить дольше, что нас останавливает? Иными словами — если таблетка от старости возможна, почему ее не придумали до сих пор? Обри ди Грей, конечно, сказал бы, что просто нужно больше денег. Я же в четвертой главе выступлю адвокатом академической биологии, на пути которой на самом деле стоят куда более серьезные препятствия, чем нехватка ресурсов. А затем попробую разобраться в том, что на самом деле предлагает ди Грей и насколько реалистичны его планы.

Во второй части книги мы будем разбирать организм на кусочки и смотреть, как стареет наше тело на разных уровнях, от молекул до тканей и органов. Если взглядеться в этот процесс повнимательнее, то старость перестает быть похожа на изнашивание и разруху — изменения в организме оказываются куда разнообразнее и, главное, не всегда в худшую сторону. То, что на первый взгляд кажется деградацией, при ближайшем рассмотрении оказывается адаптацией, перестройкой, переключением на новый режим работы. Мы пройдемся по всему стареющему организму, от микроскопических поломок до си-

стемных нарушений, и посмотрим, как можно было бы починить каждое из них в отдельности, — а заодно сможем оценить масштаб проблемы, которую предстоит решить тем, кто собрался идти к вечной жизни путем постоянной починки организма.

Когда мы подойдем к третьей части, у нас, я надеюсь, уже поубавится решимости заменять организм на новый по кусочкам. Тут-то мы и поговорим о том, что можно считать корнем всех зол. В 1990 году геронтолог Жорес Медведев насчитал более 300 теорий¹, объясняющих возрастные изменения в организме, — это несколько сотен возможных причин и, следовательно, несколько сотен гипотетических таблеток. Чтобы упростить нам выбор, я разделю все это множество гипотез на четыре группы, в основе каждой из которых лежит своя причина старения. Мы поговорим подробно про каждую из них, попробуем понять, насколько вероятно, что она и есть наш истинный враг, и если да, то каким образом с ней можно бороться.

Но что, если в старении виноваты все причины одновременно? Такой расклад вполне возможен, судя по тому, что мы до сих пор не можем договориться о том, какая из них настоящая. Если так, то одной таблетки от старости быть не может: придется сражаться со всеми головами этой гидры одновременно. Для этого нам понадобится не таблетка и не кнопка, а сложносочиненный эликсир бессмертия, из множества ингредиентов, собранных в определенной пропорции и последовательности. Недавно один из таких эликсиров раскопали в Праге — бутылка была замурована в стену алхимической лаборатории XV века. В его составе, как и следовало ожидать, нашли спирт и опий, а также 77 экстрактов разных трав. И хотя сейчас никому не приходит в голову решать проблему старения с помощью травяных настоек, некоторая доля истины в этой идее есть.

На страницах этой книги я буду искать, что можно было бы подмешать в “такой коктейль вечной молодости”, и попробую обрисовать в общих чертах его рецепт, а вы сможете сами оценить, успеет ли ди Грей создать его за обещанные полтора десятка лет.

.....ЧАСТЬ I
ДОРОГА К БЕССМЕРТИЮ



1. В ПОИСКАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ: КТО СТАР НА САМОМ ДЕЛЕ

Несколько лет назад — еще до того, как я начала заниматься журналистикой, — я собралась получать второе высшее образование. Но совсем в другой области — культурологии. Сдала экзамены, поступила, получила студенческий, приготовилась постигать новое, придумала тему магистерской работы, начала собирать материал. Но решимость моя продлилась недолго: сбежала я оттуда уже через две недели учебы. Последней каплей стал семинар под названием “Визуальные исследования”. Друзья, которым я рассказывала про учебу, всегда переспрашивали: исследования чего? Подождите, говорила я, скоро все узнаем. И вот первый семинар, мы слушаем про историю визуальных исследований, про методологию... и вдруг преподаватель говорит: “Проблема визуальных исследований заключается в том, что у них не вполне определен объект”. На этом и закончилась моя магистратура. Мой внутренний биолог не смог смириться с предстоящими исследованиями невесть чего.

Но у судьбы отличное чувство юмора. Сейчас, занимаясь проблемой старения, я оказалась в той же самой ловушке. По собственной воле я снова забрела в такую область, где объект исследования, мягко говоря, не до конца определен. На вопрос “Что такое старение?” есть несколько ответов, но ни один

так и не стал общепринятым. Именно поэтому большинство геронтологов начинают свои тексты с того, что дают свое определение старению или ссылаются на коллег. И я, пожалуй, последую их примеру.

Без четкого определения двигаться дальше не получится: любые рассуждения становятся беспочвенными, а эксперименты просто теряют смысл. Допустим, мы изобрели таблетку, которая должна задержать старение у людей, или хотя бы у мышей. Мы возьмем группу испытуемых, будем кормить их этой таблеткой и подсчитывать, сколько из них и когда стали старыми. Но как это проверить? На какие признаки ориентироваться?

Обычно мы неплохо отличаем старых людей от молодых, а кто-то — и старых мышей от их более молодых сородичей. Давайте попробуем оттолкнуться от наших интуитивных представлений и дать старости строгое определение.

Проводим границу

Начнем с моего детского определения: старый — это тот, кому много лет. Но “много” — не самое строгое понятие. Мне 30 — это уже много? А 40? Или 60? Можно было бы ввести единый для всех возрастной порог, за которым человек начинает автоматически считаться старым. Таким порогом можно считать, например, возраст выхода на пенсию — но во многих странах он не совпадает, а в некоторых о пенсиях вообще не слышали. К тому же этот порог постоянно приходится двигать вслед за средней продолжительностью жизни: например, в Румынии его повышают на год каждые четыре года, а в Бельгии — каждые пять. И как тогда понять, когда и на сколько двигать границу старости? Для этого нам все равно потребуется опереться на какие-то другие, не связанные непосредственно с возрастом признаки.

С любым возрастным порогом есть и еще одна проблема: как только мы устанавливаем границу между старыми и не-

старыми людьми, мы закрываем глаза на процесс старения, а наступление старости назначаем конкретным событием. Человеку исполняется, допустим, 60 лет — и точно в годовщину своего рождения он по щелчку пальцев становится стариком. Это хороший сюжетный ход для сказки, но в жизни выглядит неправдоподобно. В нашем представлении старение — это все-таки постепенный процесс, который занимает годы и не совершается моментально. А если рассматривать старение как часть развития, то, подобно большинству процессов развития, логично считать его непрерывным.

Кроме того, непонятно, как быть с животными. Если мы рассчитываем проверить нашу таблетку вечной молодости на модельных организмах, прежде чем переходить к людям, то для них наш критерий старости тоже должен работать. А продолжительность их жизни бывает очень разной: от нескольких дней до сотен лет, и в лаборатории они часто живут дольше, чем в дикой природе. Поэтому придется либо установить для каждого вида свой порог и постоянно уточнять его в зависимости от обстоятельств, либо придумать какую-то общую для всех организмов точку отсчета.

Судим по внешности

Коль скоро возрастная граница оказалась неудобным критерием, можно попробовать оттолкнуться от внешних признаков старости. В конце концов, каждый из нас может опознать старика на улице, не заглядывая в его паспорт: седые волосы, сгорбленная фигура, сморщенная кожа, неровная походка, нарушения памяти.

В то же время к любому из этих признаков несложно привести контрпример — то есть найти человека, который обладал бы им и не являлся стариком в глазах окружающих. Например, некоторые люди начинают седеТЬ еще молодыми или вообще лысеют раньше, чем их волосы теряют пигментацию. Проблемы с осанкой мучают не только стариков,

но и многих офисных сотрудников. А сморщенную кожу можно встретить у жителей южных сел, которые много времени проводят под открытым солнцем.

Поэтому если мы решим вычислять стариков по характерным чертам, то в эту категорию попадут люди самого разного возраста, которые случайно обзавелись седой прядью или кривой осанкой. Кроме того, среди “стариков” окажутся многие инвалиды или психически больные люди, потерявшие память. А обеспеченные люди, которые могут позволить себе следить за состоянием кожи и волос, наоборот, будут казаться моложе своих бедных и неухоженных сверстников.

Самый очевидный для нас критерий оказывается неточным, и это неспроста. Дело в том, что он не связан напрямую с механизмами старения. Составляя портрет среднестатистического старика, мы оцениваем процесс по его конечным проявлениям — как если бы мы определяли готовность каши по убежавшему молоку. Но крупа может свариться и не покидая пределов кастрюли, если обращаться с ней аккуратно, а может залить всю плиту в самом начале варки, если включить слишком сильный огонь. Поэтому, чтобы ухватить старость за хвост, нам предстоит заглянуть внутрь кастрюли, то есть отправиться на поиски причин старения и его первых проявлений.

Проверяем в бою

Обращаясь к главному источнику народной мудрости — Википедии, — мы получаем в ответ: “Старость — это период жизни от утраты способности к продолжению рода и до смерти”. Это определение выглядит логичным, потому что, в отличие от предыдущих, отражает конкретные изменения внутри организма. Кроме того, оно кажется довольно четким — в отличие от внешних признаков старости, способность размножаться можно легко измерить: разрешить животному спариваться с другими особями и посмотреть, произведет ли оно потомство.

Но человека не очень удобно оценивать по такому критерию.

Во-первых, далеко не все люди стремятся непрерывно размножаться, демонстрируя свой репродуктивный потенциал.

Во-вторых, не очень понятно, по какому именно параметру нужно этот потенциал определять: по способности произвести на свет потомство или по количеству половых клеток в запасе. Современные репродуктивные технологии позволяют женщине выносить ребенка и произвести его на свет и в 50, и даже в 60 лет (рекорд в книге Гиннеса — почти 67 лет¹), а вот яйцеклетки, по крайней мере здоровые, обычно заканчиваются у них где-то в 40–45 лет.

В-третьих, репродуктивный критерий будет работать для мужчин и женщин по-разному. Сперматозоиды, в отличие от яйцеклеток, образуются постоянно, и организм мужчины может производить их до самой смерти, даже когда у его ровесницы половых клеток давно не осталось. При этом внешние приметы старости вроде седины и морщин появляются у мужчин и женщин почти одновременно, а женщины живут, как правило, дольше.

Мерить старость по репродуктивному потенциалу оказывается так же неудобно, как и по внешности. Современные 40- и 50-летние женщины выглядят молодыми по всем параметрам, которые мы уже перечисляли, но рожать детей чаще всего уже не решаются — а мы не можем проверить, способны ли они на это. А заботами косметологов и пластических хирургов некоторым удается сохранить внешнюю молодость и в 70.

Считаем мутации

Когда на лекциях я спрашиваю у слушателей, что такое старость, мне часто отвечают: это поломки и нарушения в организме. В это определение вписывается и репродуктивный критерий: неспособность размножаться — одна из таких поломок. Но, поскольку она может возникнуть у каждого кон-

кретного человека раньше или позже, вне связи с другими признаками старения, делать ее мерилom старости неразумно, если мы хотим найти единую для всех точку отсчета.

Можно составить список неполадок, характерных для старого организма. По такому принципу работают “индексы хрупкости”² (мы вернемся к ним в главе, посвященной биологическому возрасту), которые часто используют медики, изучающие старение. Индекс хрупкости — это набор симптомов и возрастных заболеваний, которые накопил в себе тот или иной пациент. Чем выше значение индекса, тем ближе к старости.

С индексом может произойти та же неприятность, что и с внешними признаками старости: когда мы ориентируемся на следствия, а не причину, богатые люди оказываются в среднем моложе своих бедных сверстников. Это, впрочем, не значит, что проблему старения можно просто “залить деньгами”: в конечном счете богачи умирают так же, как и бедняки, и не меньше заинтересованы в продлении жизни. Поэтому нам придется смотреть глубже — в отдельные клетки и молекулы, и искать признаки старения уже на микроскопическом уровне.

Образцом молекулярной приметы старости можно считать *точечную мутацию* в ДНК, то есть замену одной “буквы” (нуклеотида) в ее “тексте” (последовательности) на другую. В большинстве случаев такие единичные замены не влияют на жизнь клетки, поскольку генетический код избыточен и застрахован от случайных ошибок. Однако поломка может возникнуть и в значимом месте гена — тогда он либо прекратит работать совсем, либо белок, который он кодирует, получится деформированным. Мутантный белок иногда выполняет свои функции лучше или хуже обыкновенного, и в обоих случаях это может привести к неприятным последствиям для организма, вроде развития опухоли.

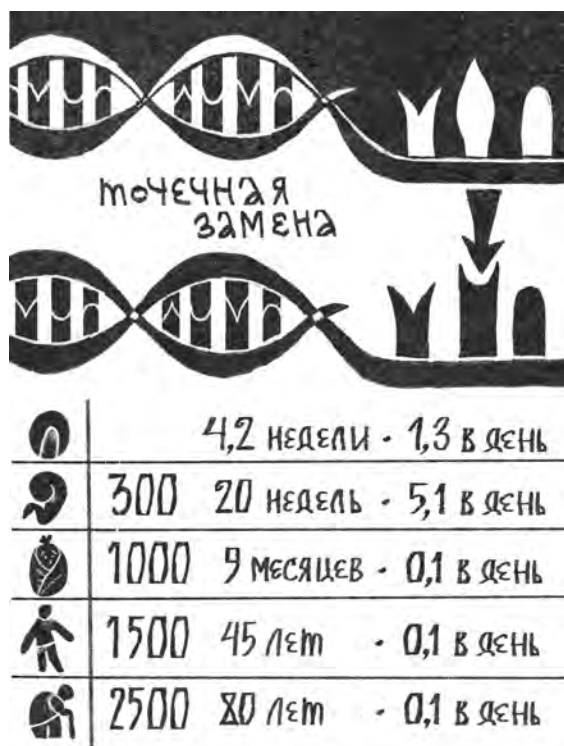
Не все точечные мутации сказываются на жизни организма, но определить эффект, который производит каждая из них в отдельности, довольно сложно. Поэтому для просто-

ты можно любую точечную мутацию рассматривать как поломку. В конце концов, любая из них делает ДНК в клетке отличной от “оригинала”, исходного носителя генетической информации.

В 2018 году вышли статьи сразу у двух³ групп⁴ ученых, которые считали точечные мутации в нервных клетках людей. Исследователей интересовало, в какой момент эти мутации возникают и сколько их накапливается за время жизни. Для этого они брали несколько соседних нервных клеток из головного мозга взрослых людей — и зачатка мозга у зародышей (ученые работали с материалом, полученным в результате аборт) и прочитывали их ДНК. В идеале во всех клетках нашего организма последовательность нуклеотидов в ДНК должна быть одинакова. Но в течение жизни каждая клетка независимо от других накапливает “однобуквенные” замены. Поэтому, если сравнить две клетки между собой, количество точечных отличий в тексте ДНК и будет равно количеству мутаций в каждой клетке.

Результаты подсчетов получились устрашающими. В самом начале развития эмбриона, когда оплодотворенная яйцеклетка дробится на первые клетки, она делится примерно раз в сутки. Каждое такое деление, как оказалось, уже приносит с собой в среднем 1,3 новых мутаций. Позже, когда начинает формироваться нервная система — к 15 неделе развития, — каждый день добавляет клеткам еще около пяти мутаций. И к окончанию нейрогенеза, то есть деления клеток в большинстве областей развивающегося мозга — это примерно 21 неделя, — каждая клетка несет в себе уже 300 уникальных точечных мутаций. К рождению человека в тех клетках, которые продолжают делиться, накапливается до 1000 мутаций. А дальше, в течение жизни, ДНК мутирует медленнее, со скоростью около 0,1 ошибки в день, и к 45 годам клетки содержат примерно по 1500 мутаций, а к 80 годам — по 2500.

Если мы, как и условились, считаем каждую мутацию поломкой, то есть признаком старости, то получается, что человек начинает стареть сразу после зачатия, с момента первого



Уникальные мутации в нервных клетках накапливаются с первых недель развития

деления оплодотворенной яйцеклетки. Но как может дряхлеть структура, которая еще не сформировалась?

На молекулярном уровне наши интуитивные представления о старении подтверждаются: это не событие, а непрерывный процесс. Мутации не возникают вдруг, а копятся с первого дня развития и до конца жизни. И где провести границу “молодости ДНК”, совершенно непонятно. Если отсчитывать старость от появления самой первой мутации, то придется признать состарившейся кучку из нескольких клеток. А если попробовать установить пороговое значение для числа мутаций, то мы столкнемся с той же проблемой, что и в случае с пенсионным возрастом: чтобы граница

не вызывала у нас удивления, придется опереться на другие признаки старости — внешность, способность размножаться или что-то еще, — которые, как мы уже знаем, недостоверны.

Можно было бы ориентироваться не на момент появления ошибок, а на скорость мутирования — например, назвать старым того, у кого мутации начинают появляться быстрее. Но и здесь нас ждет подвох: нервные клетки до рождения копят ошибки быстрее, чем после. К моменту появления на свет они содержат уже больше трети всех мутаций, которые успеют получить за всю жизнь. Можно было бы решить, что это особенность клеток нервной ткани, которые почти полностью формируются в зародышевом периоде, а потом, после появления ребенка на свет, почти не размножаются. Но нет, делящиеся клетки кишечника или печени у взрослого человека мутируют примерно с такой же⁵ скоростью, как и нервные, — около 0,1 ошибки в день. И значит, подсчет ошибок не приближает нас к определению старости.

Ставим диагноз

Кажется, однозначно определить старость и старого человека у нас не получится: старение — процесс постепенный, с концом, но без начала. Тем не менее есть люди, которые продолжают бороться со старением, несмотря на отсутствие определений, — это врачи. Они распознают старость по конкретным проявлениям: возрастным заболеваниями, и борются — когда это возможно — непосредственно с ними. Все, что сегодня врач может сделать для пожилого пациента: заменить зубы, вставить слуховой аппарат, подлечить сердце или пересадить роговицу — мелкий ремонт тела, замена отдельных деталей. Поэтому старость с точки зрения врача — это совокупность наиболее часто встречающихся дефектов, которые можно исправить.

Стоит отдать медицинскому подходу должное: пока что это самый эффективный способ продления жизни, кото-

рым мы располагаем. Какими бы ни были глубинные механизмы старения, с ними бороться мы еще не умеем, зато многие непосредственные причины смерти побеждаем легко: жители развитых стран больше не гибнут массово от инфекций, паралич давно перестал быть приговором, а справиться с повышенным давлением или уровнем сахара в крови теперь можно с помощью таблетки. Средняя продолжительность жизни за последний век выросла⁶ почти в два раза. В этом смысле битва со старостью, невзирая на отсутствие четкого определения врага, уже идет полным ходом.

Но когда мы говорим об отмене старения, мы едва ли представляем себе вечную борьбу с возрастными заболеваниями. Нам, скорее всего, хотелось бы, чтобы они даже не возникали. Поэтому таблетку от старости, если мы ее придумаем, нужно будет, видимо, принимать еще до появления тревожных симптомов. А это значит, что таблетка должна будет бороться с заболеванием, которого еще нет. То, что сейчас называется “старостью” в Международной классификации болезней⁷ (документе, который раз в 10 лет публикует Всемирная организация здравоохранения для унификации медицинских диагнозов в разных странах), описывает стандартный набор возрастных симптомов: “старческий возраст, старческая слабость, старческая астения”. Но само по себе старение современная медицина болезнью не считает.

Хорошо это или плохо — вопрос спорный. С одной стороны, такое положение дел всерьез тормозит развитие науки. Даже если геронтологи договорятся о том, кого считать старым, а кого молодым, сейчас они не могут провести клинические испытания ни одной таблетки от старости и проверить, работает она или нет. На такое испытание они не получают ни денег, ни разрешения этических комитетов. Чтобы обойти эту проблему, они испытывают препараты против какого-нибудь возрастного заболевания — например, воспаления суставов. Если у пациентов перестанут болеть суставы, это в любом случае будет хорошо. А если они вместе с этим проживут дольше среднего — будет еще лучше.

С другой стороны, давайте представим себе, что старость все-таки официально причислят к болезням. Тогда сразу выяснится, что существенная часть населения земного шара больна, причем неизлечимо. А если измерять старение количеством мутаций, то больны окажутся поголовно все. С точки зрения медика это абсурд: болезнь есть отклонение от нормы, а где искать норму, когда здоровых людей не существует?

Пока геронтологам и врачам договориться не удалось: первые публикуют⁸ призывы признать старение болезнью, вторые упорно сопротивляются. Впрочем, подозреваю, медикам рано или поздно придется сдаться: то здесь, то там отдельные биохакеры начинают экспериментировать на себе сами, а отважные исследователи запускают частные клинические испытания таблеток от старости на деньги самих испытуемых. Борьба с этим хаосом бесполезна, поэтому однажды медицинскому сообществу придется его возглавить и признать старость одной из множества болезней человечества, а заодно и договориться о едином определении.

.....



2. СТАРЕНИЕ В ЧИСЛАХ: О ЧЕМ ГОВОРЯТ ГРАФИКИ

Многие биологи (кроме разве что биоинформатиков) часто не любят математику. Еще школьниками они с трудом сдают вступительный экзамен в университет, а потом их отчисляют из-за нее в первую же сессию. У меня с математикой сложились на удивление неплохие отношения, но время от времени я все же обнаруживаю в себе какое-то недоверие к числам и графикам. Особенно остро оно проявляется, когда кто-нибудь пытается просчитать, как работает живой организм. Есть даже такая шутка среди биологов: “Возьмем идеальную крысу массой один килограмм...” — пародия на тех, кто пытается уместить сложные живые системы в красивые круглые цифры.

Математики, впрочем, не остаются в долгу и упрекают биологов в расплывчатых высказываниях и неконкретных суждениях. Главный проповедник скорой победы над старением и разработчик проектов косметического ремонта человеческого тела Обри ди Грей тоже математик по образованию. Оттуда, вероятно, родом и его “инженерный” подход к человеческому телу: зачем рассуждать об абстрактных причинах и закономерностях, если есть конкретные поломки, которые нуждаются в ремонте?

Если все аккуратно посчитать, говорят математики, сталкиваясь с биологической проблемой, то решение окажется

простым, а долгие рассуждения — излишними. Иногда они оказываются правы. Например, когда речь заходит об определении старости, их подход действительно выглядит более эффективным. По крайней мере, именно его можно встретить в большинстве современных работ по геронтологии. В этой главе мы посмотрим, как можно описать старение в числах и какие выводы из этих чисел делают для себя биологи.

Роковая кривая

Мы воспринимаем старость как дорогу к смерти: чем старше человек, тем меньше ему осталось жить. Или, переводя на язык математики: пожилой человек с большей вероятностью умрет в ближайшее время от естественных причин (то есть от любой болезни), чем молодой.

Официальное подтверждение эта зависимость впервые получила⁹ в 1825 году благодаря английскому математику Бенджамину Гомперцу. В середине жизни Гомперц начал работать на страховую компанию и заинтересовался тем, как предсказать для каждого конкретного человека риск внезапной смерти. Для этого он собрал статистические данные по смертности в нескольких городах Англии и подсчитал вероятность смерти от естественных причин для каждого возраста.

Делал он это так: допустим, в городе живут x человек 75 лет и y человек 76 лет. Тогда риск смерти (Гомперц называл его mortality intensity, то есть силой смертности) для средне-статистического человека 75 лет будет равен $(x - y) : x$, то есть доле людей, которые умирают в 75 лет, не дожив до 76. Собрав данные и подсчитав величину риска для каждого возраста, Гомперц пытался найти закономерность, которая могла бы предсказать, как число жителей определенного возраста сокращается со временем.

Он обнаружил, что риск смерти хорошо описывается формулой: $F(x) = Bqx$, где x — это возраст человека, а B и q — коэффициенты (то есть постоянные числа, которые сами по се-

бе не имеют биологического смысла; Гомперц их подобрал опытным путем, чтобы уравнивать правую и левую части формулы). Таким образом Гомперц выяснил, что риск умереть растет с возрастом, причем не равномерно, а по экспоненте — то есть чем дальше, тем быстрее.

Чуть позже к разработке формулы смертности присоединился другой английский математик — Уильям Мейкхем. В 1867 году он добавил¹⁰ к формуле Гомперца независимую от возраста компоненту C : $F(x) = Vqx + C$. Она отражает некоторый фоновый уровень смертности, который есть даже у новорожденного: когда возраст равен нулю, вероятность умереть нулю не равна, $F(x) = C$. Поэтому теперь эту формулу иногда называют¹¹ *законом смертности Гомперца — Мейкхема*, но чаще просто законом Гомперца.

Ни Гомперц, ни Мейкхем не были биологами и не претендовали на открытие каких-либо механизмов старения. Они просто пытались описать статистические данные, оказавшиеся у них под рукой, чтобы предсказать вероятность, с которой тот или иной человек проживет долгую или короткую жизнь. Тем не менее выведенная ими зависимость продолжает соответствовать действительности и полтора века спустя. Какую бы страну в какой бы период времени мы ни взяли (если не учитывать войны и стихийные бедствия), графики смертности окажутся очень похожи на кривую Гомперца, особенно в середине жизни человека, на отрезке 20–70 лет. Поэтому самое распространенное среди геронтологов определение старения оказалось статистическим и звучит так: *старение — это рост риска смерти от естественных причин*.

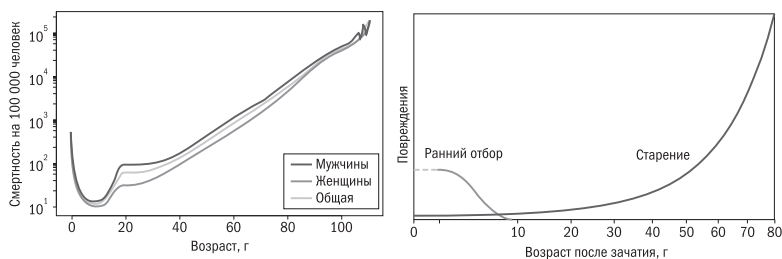
Провал детства

Тем не менее кое в чем кривая Гомперца совсем не совпадает с реальностью. Расхождение между фактическими данными и моделью начинается сразу после рождения: похожий на па-

раболу провал выравнивается и выходит на предсказанную кривую только после 20 лет.

Этому до сих пор не существует однозначного объяснения. Например, можно предположить, что дело в феномене “золотого детства”. Минимальный риск смерти приходится на 9 лет, когда бытовые опасности уже отступили: ребенок достаточно самостоятелен, чтобы не упасть со стула или не опрокинуть на себя кастрюлю с кипятком, а подростковые — вроде самостоятельных прогулок по городу, вождения мотоцикла или уличных драк — еще не начались.

Можно подойти с другой стороны и поискать объяснение не провалу кривой в 9 лет, а ее подъему в самом начале жизни. Чем вызвана такая высокая младенческая смертность? Можно предположить, что это просто раннее действие естественного отбора: в утробе матери и в первое время после появления на свет гибнут те, кому достались неблагоприятные мутации в жизненно необходимых генах. По крайней мере, у мышей известно, что чем раньше¹² в ходе развития включается ген, тем сильнее на него действует естественный отбор. У людей может происходить то же самое — и тогда кривая смертности превращается¹³ в сумму двух кривых: ранней смертности и возрастной смертности. В 9 лет первая уже минимальна, а вторая — еще минимальна, оттуда и видимый “провал”.



Слева — смертность людей растет в соответствии с законом Гомперца. Справа — кривую Гомперца можно сложить из двух кривых: старения и действия раннего отбора. Из Kinzina et al., 2019

Сам Гомперц в своей работе ничего не говорил о минимуме риска и “золотом детстве”, и в его формуле нет ни единого на них намека. Возможно, дело в том, что страхового агента не интересовала детская смертность, а может, ему просто не хватило данных. Так или иначе, самым молодым из тех, кто попал в его статистическую выборку, было уже 10 лет.

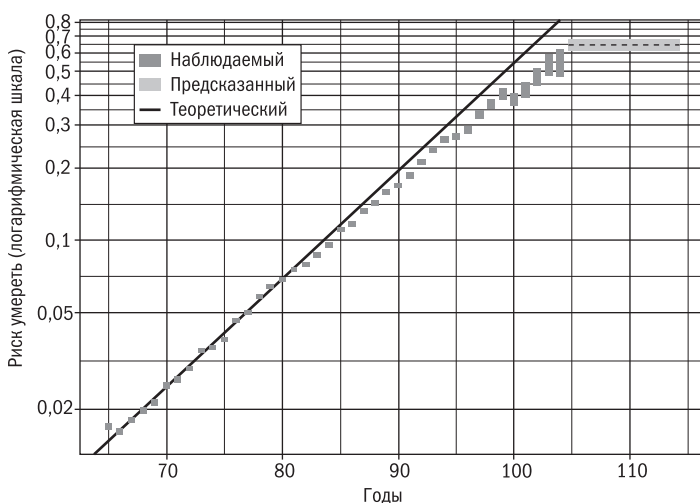
Кроме того, провал на кривой на самом деле довольно неглубокий. Он становится заметен, только если специальным образом подобрать масштаб. Внимательный читатель, рассматривая график смертности современных людей, мог заметить, что он построен нелинейно. На оси Y риск умереть отложен по логарифмической шкале, то есть каждое крупное деление на ней соответствует не единицам, а порядкам величины (тысячные доли процента, десятые, единицы, десятки, сотни). Дело в том, что смертность возрастает очень резко, устремляется вверх гораздо круче, чем прямая линия. Если бы мы откладывали последовательно все тысячные доли процента риска в первые годы жизни, то на нашем графике не хватило бы места для десятков процентов во взрослом возрасте.

Такая логарифмическая шкала позволяет рассмотреть все изменения в подробностях. Как только мы переходим на привычную линейную шкалу, “провал детства” исчезает. Это значит, что, даже если бы Гомперц интересовался детской смертностью, он мог бы просто этого провала не заметить: по сравнению с тем, как сильно риск умереть растет у взрослых людей, его колебания в детстве кажутся несущественными.

Плато надежды

С другой, верхней, частью кривой Гомперца тоже не все оказалось гладко — в прямом смысле этого слова. Уже сам автор закона обнаружил (а впоследствии это подтвердили¹⁴ и другие ученые), что его формула плохо описывает смертность после 75–80 лет. Реальный риск умереть во многих выборках оказывается ниже предсказанного: как в изначальных

подсчетах Гомперца, так и во многих современных исследованиях. Например, в одной из недавних работ¹⁵, авторы которой собирали статистические данные по долгожителям, кривая смертности и вовсе вышла на плато, то есть риски перестали расти после определенного возраста. Правда, это произошло лишь на 105-м году жизни. Поэтому даже если риск умереть действительно снижается, то людей, которые могли бы ощутить это на себе и своих сверстниках, среди нас очень мало.



Риск умереть выходит на плато к 105 годам. Из Barbi et al., 2018

Многим геронтологам этот факт кажется странным. Совершенно непонятно, что может произойти в организме человека в 105 лет (но не в 106 и не в 104), что вдруг повысило бы его шансы на выживание и тем самым, получается, остановило бы старение. Поэтому кривую смертности в позднем возрасте несколько раз пытались построить заново, другими методами и на других данных. Некоторым исследователям не удалось обнаружить¹⁶ никакого снижения рисков, не говоря уже о выходе на плато, по крайней мере до 106 лет (а дальше уже

сложно набрать достаточно данных). Откуда такое расхождение в результатах?

Первая причина — выборка людей, которая в каждом исследовании своя. В зависимости от ее размера и однородности (в идеале это должны быть люди одной национальности, с похожими датами рождения и жизненными историями) графики будут получаться разной формы. Если же в выборке оказались, например, половина граждан богатой и благополучной страны, а половина — бедной и терзаемой войнами, то итоговая зависимость не будет верна ни для тех, ни для других.

Вторая причина — искажения данных. Люди, которым сейчас больше 100 лет, родились в начале XX века, когда рождаемость и смертность не во всех странах строго фиксировались. Современные долгожители пережили несколько войн, иногда переезжали, у некоторых в связи с возрастом уже нарушена память, и они не могут снабдить исследователей точной информацией о себе. Кроме того, кто-то из них мог потерять документы во время войны или, наоборот, специально подделать их, чтобы его взяли в армию или сочли негодным к службе. И проверить истинность их даты рождения мы можем далеко не всегда.

Наконец, третья причина — недостаток людей, доживших до этого возраста. Чем меньше размер выборки, тем проще исказить статистику. Недавно австралийский исследователь Сол Ньюман подсчитал¹⁷, что, если год рождения даже одного человека из 100 000 указан неверно, этого достаточно, чтобы создать на кривой Гомперца видимость плато. Если же таких ошибок будет 10 из 100 000, кривая и вовсе уйдет вниз, и получится, что в 110 лет люди рискуют умереть меньше, чем их 105-летние братья и сестры.

Тем не менее проблема плато старения не относится к принципиально нерешаемым (в отличие от поиска критериев старости). Базы данных расширяются, статистических исследований становится больше. Подрастает поколение долгожителей, родившихся после мировых войн в благополучных странах с четкой регистрацией рождаемости. По по-