



УДК 577.1

В. А. Кордюм

ПРОБЛЕМА ВЫЖИВАНИЯ: ОТ КРАТКОВРЕМЕННОГО ПРЕБЫВАНИЯ К ПОСТОЯННОМУ ОБИТАНИЮ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

В последние десятилетия на Украине (и некоторых других регионах) сложилась особая ситуация, с которой человечество сколько-нибудь масштабно до сих пор не сталкивалось. Эта ситуация характеризуется переходом от эпизодического кратковременного пребывания значительных групп людей в экстремальных ситуациях к постоянному обитанию в экстремальных условиях. Экстремальная жизнь вызвана соответствующими экологическими и бытовыми условиями. Но решающие события, которые и определяют биологические особенности протекания и последствий экстремальной жизни, реализуются в виде соответствующих молекулярных событий в организме. Последние связаны с системами защиты от внешних и внутренних повреждающих факторов и системами восстановления повреждений, которые по тем или иным причинам не могли быть предотвращены. Анализ молекулярных событий в организме при экстремальной жизни показывает, что в этом случае идут ускоренные процессы старения. Они характеризуются также способностью к саморазгону. С позиций экстремальной жизни и ускоренного старения населения в такой жизни находит объяснение имеющаяся феноменология. Анализ позволяет также сделать прогноз, согласно которому следует ожидать все возрастающей болезненности населения и ухудшения демографической ситуации.

В течение всего времени существования человечества вообще и жизни каждого конкретного индивидуума, в частности, возникают чрезвычайные ситуации. Иногда, то ли в силу необходимости, то ли для особой остроты восприятия, на них идут сознательно. Примеров тому немало — землетрясения, наводнения, голод, вселенский холод, несутенная жара и т. д. Подвергшиеся такой напасти люди — пострадавшие. Или поход на горную вершину, путешествие в Сахару, экспедиция в кратер не совсем погасшего вулкана, полет в космос и т. д. И тогда — это великие путешественники, герои и т. п. Но никому не пришло в голову строить дом и жить с семьей навсегда в кратере не совсем погасшего вулкана либо среди мертвых камней ртутного месторождения. Поэтому чрезвычайной ситуации, которая в силу своих чрезвычайных особенностей создает условия, строго говоря, непригодные для существования в них человека, присваивают особое наименование — «экстремальная», а пребывание в ней именуется выживанием для тех, естественно, кому удается выжить, в отличие от нормальной жизни в нормальных условиях, в которых просто живут, а не выживают (рис. 1).

Поскольку экстремальные ситуации на планете Земля применительно к человечеству возникают достаточно часто (хотя для каждого конкретного места проживания людей это происходит редко), то как можно выжить в таких случаях, хорошо известно. Надо быть, на всякий случай, ко всему готовым, постараться как можно быстрее выбраться из возникшей экстремальной ситуации самостоятельно или продержаться, пока придет помощь. Затем вступает в действие система устранения последствий — более или менее специализированная реабилитация и возврат в нормальные условия существования.

© В. А. КОРДЮМ, 1992

Но во второй половине текущего столетия развитые страны столкнулись с качественно новым фактором — переводом природы в зонах активной хозяйственной деятельности во все более и более враждебную человеку окружающую среду.

Биосфера — система саморегулируемая. И по законам ее (пока еще далеко не познанным) она начала отрицательно воздействовать на то звено, которое при разных поэтических и философских наименованиях — «... венец творения», «разумное начало вселенной» и т. п. биологически не отличается принципиально от других звеньев. Степень нега-



Рис. 1. Схематическое изображение нормальной жизни с редкими экстремумами

тивного воздействия на человека окружающей среды является показателем обратной реакции природы на возмущающий ее элемент с целью уничтожить вызываемое им возмущение. И чем сильнее люди изменяют природу, тем сильнее ее действие в направлении уничтожения людей. И так будет все нарастать, пока возмущающий элемент не исчезнет или не прекратит своей деятельности. Где-то это поняли раньше, где-то позже и, используя знание и волю, начали исправлять ситуацию. Но для ряда регионов бывшего Советского Союза такое понимание еще не наступило. И в результате непрерывного преобразования природы, постоянных и неизменных побед над ней, быстрее, ну просто таки немедленного, обеспечения всего населения всем, что только можно придумать, а также во имя великих целей и величайших свершений сложились предпосылки для того, чтобы мрачный юмор С. Леца — «в своем развитии человечество дойдет до того, что сможет обходиться само без себя» превратится в мрачное пророчество. Правда, не для всего человечества, а только для той его части, которая завершает до логического конца успешно проводимый путь преобразований природы.

Уровень загрязненности окружающей среды, а через нее воды, пищи, воздуха, тканей самих людей во многих местах таков, что нормальная психика просто не выдерживает подобной информации. И это при том, что система контроля в стране поставлена, мягко говоря, недопустимо плохо. Так, обнаружено, что в обычной московской (!!!) питьевой воде «... содержится 800 органических и неорганических соединений. Лишь для трех органических и 18 неорганических соединений установлены ПДК (предельно допустимая концентрация) — остальные 779 компонентов воды нам неизвестны, и что конкретно мы пьем — большая загадка. А чем дышим — уму непостижимо! Еще в 1987 г. в атмосфере 102 городов бывшего Союза (с общей численностью населения 40 млн человек) была обследована ПДК вредных соединений, витающих в воздухе. Она превышала норму в десять раз, причем цифра эта усредненная. Например, в промышленном районе города уровень ПДК только азотных окислов в 30 раз превышал норму, а в «спальном», т. е. экологическим «чистом» в 4 раза» [1]. И это при наших ПДК, которые в ряде случаев (на диоксины, кобальт и др.) установлены так, что считают допустимым за несколько дней получить советскому человеку такое количество яда, которое житель США (по их ПДК) не получает за всю свою жизнь. Очень яркий пример, как у нас декларируется «норма», служит заявление (теперь уже бывшего)

первого заместителя премьер-министра СССР В. Догужиева: «Содержание радиоактивного цезия в продуктах растениеводства, в том числе в овощах и фруктах, с территорий, имеющих загрязнение до 40 Ки на км², практически не превышает международные нормы» [2]. Стало быть, это все идет в пищу. По данным «...ПГО «Совукргеология» и Института ядерных исследований АН УССР к 1985 году фоновое содержание цезия-137 в верхнем пятисантиметровом слое целинных почв Украины, сформировавшихся при глобальных выпадениях в результате ядерных взрывов в атмосфере в конце пятидесятых — начале шестидесятых годов, составляло сотые доли нКи/кг или тысячные — первые сотые доли Ки/км» [3]. Таким образом, на почвах с радиоактивным цезием, в 4000 раз превышающим то, что выпало после всех ядерных взрывов на земле и в воздухе и заставило прекратить ошеломленное человечество атомные испытания в атмосфере, на поверхности земли и в воде, советские овощи отвергают цезий и соответствуют международным нормам для советского человека. Интересно, сколько бы времени просуществовал в своем кресле заявивший такое первый зам. премьера в любой другой стране и где бы он кончил свои дни? А у нас — это норма. И первый зам. премьера стал бывшим отнюдь не за это. «В 1987 г. в пятой части всех проверенных по Советскому Союзу колбасных изделий (официальная проверка Минздрава) содержались ядохимикаты в опасном для здоровья количестве. То же самое относится к 42 % продукции детских молочных кухонь... к 30 % всех продуктов питания в Ленинграде... Из более чем 300 разрешенных к применению ядохимикатов все контрольные службы страны не могут учесть больше 120. А где остальные 180? Мы просто не знаем» [4]. И так — во всем. Украина занимала 2,7 % площади СССР, вырабатывала в суммарном выражении 20 % сырья, добываемого во всей необъятной стране, что составляет 5 % мировой добычи! Зато отходов на Украине больше, чем во всех европейских странах вместе взятых [5].

На территории Украины находится самый загрязненный в СНГ экономический район — Донецко-Приднепровский, далеко обошедший в этом соревновании следующие за ним по массе загрязненных выбросов Центральный и Уральский. Неудивительно, что такое изобилие приводит к тому, что многие регионы успешно выигрывают соревнования на вредные последствия даже с Чернобылем. Так, химический эквивалент радиации по мутагенному эффекту на людях (!!!) в Мариуполе составляет 180 бэр за 30 лет [6]. И это при том, что Мариуполь еще не самый грязный город в республике [7]. Просто он лучше изучен, а для других не хватило ни средств, ни специалистов. И если сопоставить все (часто весьма разрозненные) данные, то приходится признать, что во многих регионах удалось создать условия, биологически неприемлемые для существования в них человека. Это классический пример экстремальной ситуации — отравленные воздух, вода, пища, чрезвычайные условия в социальной и производственной сферах, быт, в котором трудно быть, постоянная психо-эмоциональная напряженность с утра до ночи. Даже во время отдыха средства массовой информации обрушивают на человека такое, что за внимание им надо доплачивать за вредность. И так во всем.

Но если в обычной экстремальной ситуации надо продержаться какое-то время, а потом или ты сам уйдешь в нормальную жизнь, или тебя найдут и вернут туда, то у нас все иначе. Экстремальные условия стали на обозримый период повседневной «нормой» ненормальной жизни. Постоянной и непрерывной — от рождения до смерти и даже еще шире, так как и эмбриональный период проходит в тех же экстремальных условиях, и поколениям предстоит сменяться в них же. Но, может быть, это не так, может быть, все не выходит за рамки нормы и подобные разговоры не более чем нагнетание страстей? Ответом может быть только анализ состояния населения. Если оно, несмотря ни на что, улучшается или хотя бы не меняется, то все в порядке. Если

же ухудшается, то необходимо отказаться от иллюзий. Посмотрим же, что происходит с населением страны в целом и ее отдельных регионов, в частности.

Первое, что обращает на себя внимание — катастрофическое снижение естественного прироста населения республики за последние 10 лет. В 1986 г. он составил 4,4 на 1000 человек населения, в 1987 г. — 1,7 (при среднем по СССР — 8,7) [8]. И этот показатель продолжает падать, пройдя уже нижнюю отметку естественного воспроизводства. Быстро растет смертность населения и, что особенно тревожно, не только в старшей возрастной группе, но и среди людей молодых. Так, общая смертность по республике в 1990 г. более чем на 6 % превысила таковую в 1989 г. Подобная ситуация сложилась фактически по всем регионам и нарастание смертности (теперь уже по сравнению с аналогичными периодами 1880 г.) продолжается. Например, в Киеве за первые 3 месяца 1991 г. жителей умерло на 0,9 % больше, чем за такое же время прошлого года [9]. Можно было бы думать, что таков удел городов, которые будут подпитываться за счет сельских районов, где чисто, здоровый быт, здоровый труд и, следовательно, здоровые люди. Но в сельских районах Украины ситуация еще более тяжелая — там катастрофа приобрела характер очевидности. В целом по Украине смертность в сельских районах превышает рождаемость [8].

Так обстоит дело с интегральными показателями — рождаемостью и смертностью. Но для более информативной оценки состояния и прогноза необходимо знать еще и то, как обстоит дело со здоровьем населения в целом, особенно детей и той их составляющей, которая только появляется на свет. В конце концов, из истории хорошо известно, что в любой стране, у любого народа бывают колебания численности (от войн, голода, вражеских набегов, стихийных бедствий и т. д.). Но как только подобные факторы исчезали или хотя бы ослабевали, здоровая поросль восстанавливала исходный уровень численности населения региона или даже превышала его.

Но для этого те, кому надлежит восстановить популяцию, должны быть здоровыми. Как же обстоит дело в республике сейчас? Если за эталон взять относительно благополучный Киев с в общем-то неплохо поставленным медицинским обследованием, то почти 20 % детей в возрасте до 14 лет имеют хронические болезни [9]. При учете только явно выраженных врожденных нарушений (фактически уродств) за последние 10 лет у новорожденных их рост составил 300 % и быстро растет. Так, только за один год, с 1989 по 1990, количество врожденных аномалий у новорожденных возросло на 50 %. И это при том, что рождаемость за этот же год снизилась более чем на 10 % [10]. А вообще, если учитывать не только крайние проявления в виде уродств, то в целом по Украине почти 70 % новорожденных имеют регистрируемые в условиях наших роддомов (даже при почти полном отсутствии специальной диагностической аппаратуры) отклонения в состоянии здоровья. И такое положение имеет место не только в Киеве [11]. Все это можно было бы списать на какие-то условия, ослабляющие организм, но не влияющие на наследственность. Но, к сожалению, и здесь все иначе. Данные по способности мужских гамет к оплодотворению показали, что с 1986 г. их количество (в среднем по мужской части популяции населения Украины) снизилось с 70 до 30 % [8]. Сама по себе неспособность части гамет к оплодотворению естественная и, судя по всему, является одной из наиболее эффективных форм предотвращения появления основной массы ненормального потомства. Но в то же время это их свойство является показателем и того мутагенного действия, которое достигает зародышевых клеток организма. Достигает, частично реализуется в повреждении наследственного аппарата гамет, препятствующие их функционированию, и отсекается пренатальным фильтром, а частично реализуется в тихие мутации, сказывающиеся на здоровье тех, кто родился и кому предстоит жить [12]. И если теперь сопоставить процент зародышевых клеток, поражаемых до неспо-

способности к оплодотворению, с процентом новорожденных, имеющих отклонения в состоянии здоровья, то приходится сделать единственный адекватный вывод — на смену более здоровому поколению приходит более больное, с более значительным поражением наследственного аппарата.

Справедливости ради необходимо отметить, что жизнь в экстремальных условиях наступила не только на Украине. Многие области одной шестой части суши становятся все менее приемлемыми для су-

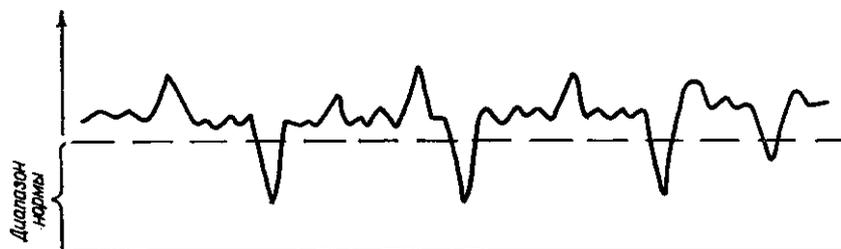


Рис. 2. Схематическое изображение жизни в непрерывно экстремальных условиях с редкими выходами в условия нормальной жизни

ществования в них человека и это четко реализуется в ухудшающееся состояние здоровья и нарушение наследственного аппарата.

«Ситуация такова: 20 процентов населения нашей страны живет в зонах экологического бедствия, еще 35—40 процентов — в экологически неблагоприятных условиях» [4].

В СССР из 280 млн населения 77 (27,5 %) поражены хроническими болезнями и стоят на постоянном (!!!) диспансерном учете [13]. А 3,6 % населения страны (более 10 млн!) составляют люди с различными типами тяжелых врожденных уродств [1].

И вот по такому фону Украина идет впереди. Это лидерство уже позволяет формировать новые законы нашего бытия в постоянно экстремальных условиях. О некоторых упоминалось выше — увеличение уровня болезненности ныне живущих, снижение рождаемости ниже уровня естественного воспроизводства, нарастание поражения наследственного аппарата. Строго говоря, такие следствия теоретически можно было прогнозировать. И в данном случае просто теория и практика совпали. Но есть и нечто принципиально новое. Так, в очень загрязненных городах — Запорожье и Мариуполе — в наследственных нарушениях роль профессиональных вредностей перестала быть определяющей [6]. «По-видимому, это объясняется тем, что основные причины, обуславливающие возрастание генетической патологии в загрязненных городах, связаны не только и не столько с профессиональными вредностями, сколько с качеством жизни и, в первую очередь, — загрязнением окружающей среды» [6]. Если действие на организм классических экстремальных условий — профессиональных вредностей на очень грязных производствах с крайне несовершенной защитой сравнивается с действием условий повседневной жизни, то классификация такой жизни в постоянно существующих и всепроникающих экстремальных условиях становится очевидной по определению (рис. 2).

Так обстоит дело с общим представлением о принципиальном изменении нашего бытия. Теперь необходимо оценить последствия такого перехода и ответить на основные вопросы — что (конкретно!) следует из перехода к жизни в экстремальных условиях, какой прогноз и какие могут быть сделаны рекомендации в связи с прогнозом.

Ответ на эти вопросы начнем с основополагающих составляющих экстремальной жизни. С оговоркой, что любое наше деление условно, так как в природе и обществе процессы в той или иной мере взаимосвязаны и взаимообусловлены, достаточно четко просматриваются две составляющие.

Первая может быть условно названа «быт». К ней относятся наше несбалансированное и некачественное питание, необустроенные как следует жилища, совершенно извращенный сервис, вездесущие стрессы, отсутствие нормального отдыха и т. д. Решение всех этих проблем в первую очередь экономическое. Трудно сказать, сколько здесь потребуется времени, но даже при самом благоприятном прогнозе оно будет измеряться десятилетиями.

Вторая составляющая может быть названа «экология». Но не в том рафинированном виде, как ее обычно понимают. Сюда входит и структура промышленности республики, и ее пещерный уровень по части чистоты. Это Чернобыль, расплзающийся повторно в виде миграции радионуклидов на всю Украину. Это уже имеющаяся и быстро возрастающая общая загрязненность воды, воздуха, пищи и т. д. Это наши ПДК, которые устанавливаются от достигнутого уровня грязи и все время пересматриваются в сторону адаптации к растущему загрязнению с целью его оправдания. И многое другое. Здесь тоже значительную роль играет экономика, но проблема выходит далеко за ее пределы: это и собственно экономика, и культура людей, и приоритеты ценностей. Для решения проблемы второй составляющей потребуются жизнь нескольких поколений.

Возможно, удастся сформулировать и другие составляющие, но это не упростит проблему и не сократит сроки прогноза — через сколько времени мы перейдем от экстремальной жизни к нормальной. В конечном итоге все составляющие имеют своей мишенью человека. И сколько бы их ни было, и как их ни делить или группировать, какие меры ни принимать, последняя линия защиты проходит в каждом из нас. И если она не выдерживает, то бытие любого индивидуума, каким бы оно ни было хорошим или плохим, превращается в его небытие. Поэтому критичной во всех случаях является система защиты человека от всего, что на него действует. Более того, состояние этой защиты определяет, что есть экстремум, а что — нет для данного индивидуума, ибо у каждого разные элементы защиты функционируют по-разному, и поэтому одинаковое воздействие для одного человека не выводит его за пределы нормы, а для другого — может оказаться смертельным.

Следовательно, для понимания, что же конкретно происходит в человеке при жизни в постоянно экстремальных условиях, необходимо знать, какие системы защиты имеются в организме, от чего и как они защищают, что происходит с ними и организмом при повышении нагрузки в результате воздействия различных отрицательных факторов, что и почему следует уже считать экстремумом, а что нет (и тоже почему?).

Защита организма от неблагоприятных воздействий происходит на всех уровнях. Ороговевший слой кожи и прочность скелета защищают от механических воздействий. Иммунная система предохраняет от бесчисленных микроорганизмов и вирусов (да и ряда многоклеточных паразитов тоже). Система пищеварения позволяет, в основном, отделить нужное от ненужного и т. д.

Но во всех случаях решающие события происходят на уровне первичных процессов. Даже для того, чтобы наши кости выдержали возникающие нагрузки и перегрузки, чисто механические, необходимо соответствующее поступление кальция, что в виде ключевого звена и притом на молекулярном уровне обеспечивает кальцитонин. А иначе — остеопороз и удивление, с чего бы это вдруг «на ровном месте» перелом. И так — во всем. Поэтому рассмотрению будут подвергнуты только первичные процессы и механизмы защиты на уровне первооснов.

Принято считать, что защита — это нечто особое, по самому своему определению защищающее. А поскольку защищается ею организм, то и существуют — организм и его защита. Но до такого предельного вида, конечно же, рассуждения не доводят. Обычно говорят о защит-

ных системах организма. Но и это подразумевает, что существуют системы беззащитные и системы, их защищающие. А все вместе и есть организм. Такое представление на сегодня, пожалуй, общепринято и начинать нужно с него. Посмотрим же на это с несколько иных позиций. Рассмотрение метаболических путей в организме показывает, что любой процесс связан с образованием или разрушением химических связей. Поскольку абсолютно специфических реакций нет, а в организме присутствуют самые разные биологически важные молекулы, содержащие разнообразные атомные группы, то обычный метаболизм в своей первооснове обладает колоссальной разрушительной силой. Это прекрасно известно. Достаточно нарушить его стройность и клетка буквально на глазах разрушится — произойдет ее лизис, автолиз, апоптоз и т. д.

В норме такого не происходит только потому, что каждый фермент клетки, каждая ее структура имеет совершенную самозащиту. Реакции, вызываемые ферментами, протекают так, что реакционные промежуточные продукты, не подвергаясь дальнейшим превращениям, инактивируются в пределах активного центра.

При метаболической необходимости не отдельной реакции, а цепи реакций они осуществляются так, что реакционноспособные продукты проходят по молекулярному конвейеру, оптимально для этого пространственно организованному. Изменение количества того или иного продукта включает регуляцию, изменяющую количественный уровень данного процесса, связанных с ним других процессов, систем защиты и т. д.

Поэтому первая и самая мощная система защиты организма — это его метаболизм, протекающий в диапазоне нормы, т. е. в том диапазоне, который может обеспечить регуляция. В этом заложен ответ и на те странные, казалось бы, ситуации, при которых внешние поражающие воздействия, по своей величине на много порядков меньше естественно существующих в организме, приводят тем не менее к тяжелым последствиям. Такой ответ (в общей форме, конечно) очень прост. Поступающие извне относительно слабые, но вызывающие ощутимые повреждения, воздействия имеют приложение в местах, где метаболические цепи их не воспринимают. Горелки газовой колонки, подогревающей воду в квартире, дают столько огня, что можно организовать небольшой гейзер. И все нормально. А одна спичка, зажженная в книжном шкафу, вызовет пожар. Такое никого не удивит. Для организма же, где принципиально та же ситуация, подобное часто ставит в тупик.

Но из этого всего вытекает очень важное следствие. Нормальное существование метаболизма является не только собственно метаболизмом (т. е. обеспечением организма всем необходимым), но также первым и основным уровнем защиты организма. И если обменные процессы под влиянием каких-либо факторов выходят за пределы адаптационных возможностей, произойдет разбалансировка метаболических цепей и начнется саморазрушение организма.

Все воспринимают как очевидное то, что моногенная наследственная болезнь разрушает весь организм. А ведь при этом чаще всего дефект гена приводит не к полному отсутствию кодируемого им продукта. Просто его количество становится ниже возможностей адаптационного ответа организма. Фенотипически тот же эффект вызовет и соответствующее по действию воздействие извне. Если же воздействие комплексное, как это имеет место в экстремальной жизни, то и нарушения метаболизма произойдут множественные (и пропорциональные воздействиям). И здесь в таком случае будут решать исход событий специализированные системы защиты, задача которых в основном (или даже полностью) и сводится теперь уже к тому, чтобы защищать.

Уже при первом анализе становится очевидным, что защита организма основана на двух, хотя и тесно взаимодействующих, но в целом

разных принципах. Первый принцип защиты связан с перехватом вредных факторов (эндогенных, а также поступающих из окружающей среды) и превращением их в конечном итоге в безвредные (или, по крайней мере, менее вредные) формы с последующим выводом из организма. Но как бы ни была совершенна такая форма защиты, она, тем не менее, никогда не будет абсолютно успешной. Вредные воздействия в какой-то мере все равно оказывают свое разрушительное действие. И тогда вступает в дело второй принцип защиты — восстановление структур после возникших в них нарушений. Так обстоит дело в самой общей форме. Конкретно же вредные воздействия окружающей среды существуют в виде различных химических соединений, физических воздействий, психологических и эмоциональных перегрузок и т. д.

В организме на молекулярном уровне это реализуется в виде появления определенных группировок молекул, высокореакционных или оказывающих информационное воздействие (например, конкуренция за определенные рецепторы), нарушающих макромолекулярные взаимодействия (например, структуру мембран) и т. д. Поэтому и системы защиты (при всем невообразимом количестве различных соединений) действуют весьма унифицированно — узнавая определенные молекулы или их составляющие, инактивируя реакционноспособные группы и т. д.

Такая унификация, кроме всего прочего, основана и на том, что многие высокотоксические для организма соединения образуются в процессе его нормальной жизнедеятельности. Еще в прошлом веке Бонхард писал: «Организм — это лаборатория ядов» [14]. И не будь систем защиты (в буквальном смысле от самого себя) живое вообще не могло бы существовать, даже без каких бы то ни было неблагоприятных воздействий извне. Более того, строго говоря, то, несовместимое с жизнью, что образуется в живом непрерывно, часто во много раз превышает то, что способно убить его, поступи оно извне. И так же число повреждений, которые производят внутри образующиеся токсические продукты, часто во много раз превосходит то их количество, которое может разрушить организм, если бы они были инициированы только извне. В этом удивительная мощь защитных сил организма. Но в этом же и их слабость — они в основном задействованы для устранения образующихся в процессе метаболизма и обладающих разрушительным действием соединений в местах их образования, а также для устранения последствий такого действия в определенных компартментах. Остающийся же резерв мощности системы защиты не столь уж велик и сконцентрирован часто не там, куда извне поступают повреждающие воздействия.

Разберем теперь основные системы защиты организма. Самой массовой по разнообразию группой веществ, оказывающей весь мыслимый спектр повреждающих действий на все надмолекулярные структуры и отдельные макромолекулы, являются ксенобиотики — чужеродные для данного организма соединения. Сюда входит и практически все, созданное химией, и значительная часть бесконечного разнообразия, образуемого в природе. Ясно, что никаких специализированных систем детоксикации на каждое такое вещество организм иметь не может. И защита от них строится на универсальных основах. Они выполняются в виде реакций двух фаз. И хотя деление на фазы несколько условно, оно хорошо отражает суть процессов (таблица). В ряде случаев попадающие в организм соединения сразу же подвергаются воздействию реакций второй фазы (минуя первую), переводятся в безвредные (или менее опасные) производные и выводятся из организма.

«Однако для большинства ксенобиотиков характерен двухстадийный или даже многостадийный процесс биотрансформации. Это в наибольшей степени характерно для гидрофильных ксенобиотиков, метаболизм и детоксикация которых без участия цитохрома Р-450 практически невозможны. При метаболизме таких ксенобиотиков с участием цитохрома Р-450, как правило, происходит их метаболическая активация с образованием высокоактивных продуктов, что сопряжено для

клетки со значительной опасностью. Следует отметить, что такая ситуация характерна не только для метаболизма ксенобиотиков. При метаболизме различных эндогенных соединений также происходит образование высокотоксичных продуктов, причем это происходит не только с участием некоторых ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков, но и в системах, не имеющих отношения к метаболизму ксенобиотиков» [15].

Что касается чисто эндогенных токсичных метаболитов, то этот вопрос будет проанализирован ниже. Здесь же принципиально важно отметить, что в процессе разрушения ядовитых веществ в организме очень часто они переводятся защитными системами (в виде промежуточных компонентов на пути к безвред-

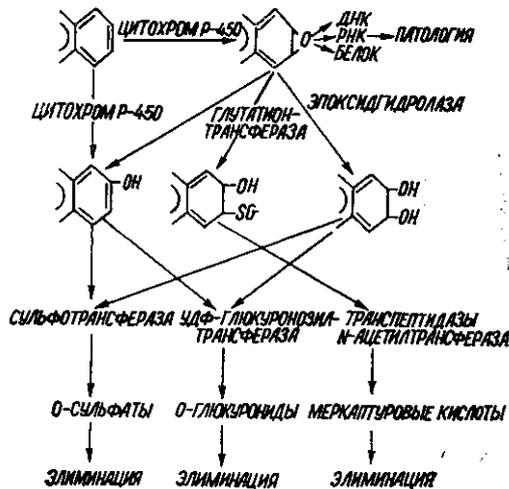


Рис. 3. Образование высокорезионных продуктов при детоксикации хроматических углеводов [15]

ным) в еще более опасные, чем поступающие извне. Один из примеров такой ситуации представлен на рис. 3.

Таким образом, поступающие извне многие нежелательные для организма, но неизбежные в наших условиях компоненты загрязненной окружающей среды обладают двойной токсичностью — сами по себе и в виде промежуточных продуктов на пути устранения из организма. Какие поражения они успеют произвести в организме в своей

Основные типы реакций биотрансформации ксенобиотиков

| Тип реакций | Ферменты и их локализация | |
|---|--|--|
| | Мембрана | Цитоплазма |
| I Фаза | | |
| 1. Окислительные: монооксигеназные реакции; оксидазные реакции; реакции дегидрогенирования | Цитохромы группы Р-450 Флавопротеинмонооксигеназы Моноаминоксидаза | Алкогольдегидрогеназа Альдегиддегидрогеназа |
| 2. Восстановительные: нитросоединений; азосоединений; N-оксидов; карбонильных групп | Азоредуктазы Кетонредуктазы | Нитроредуктазы N-Оксидоредуктазы |
| 3. Гидролиза: деэтерификация; деамидирование; | | Эстеразы Амидазы |
| II Фаза | | |
| 1. Конъюгация: с глутатионом с глюкуроновой кислотой с сульфатными группами с метильными группами с ацетильными группами | УДФ-глюкуронозилтрансферазы Метилтрансферазы | Глутатионтрансферазы Сульфотрансферазы N-Ацетилтрансферазы |
| 2. Гидролиз | | Эпоксидгидролазы |

исходной форме, зависит от первой фазы превращений (т. е. от активности соответствующих ферментов). А какие разрушения вызовут производные такого превращения, зависит от активности систем второй фазы. Из этого вытекают очень важные следствия.

Первое из них заключается в том, что, поскольку полной защиты от поражающих факторов нет, то и в идеальных условиях поступающие извне чужеродные организму продукты будут что-то повреждать. Даже без химии, созданной человеком, в природе, чистой экологически, всегда имеется (и совсем не мало) то, от чего необходимо защищаться. Это — естественный фон, к которому эволюционно приспособилось все живое, включая человека. Продукты цивилизации, таким образом, начинают свое действие не с нуля, а с уже имеющегося уровня, на который и рассчитана защита. Конечно, защита должна быть (и является в действительности) избыточной — в природе можно встретить не только некие усредненные наборы и концентрации токсических агентов, но и их достаточно резкие всплески (заплесневевшая или слегка подгнившая пища, вода из биологически не очень чистого водоема, воздух вблизи природных выходов газов или при пожарах и т. д.). Но такие ситуации — кратковременные экстремумы. На них системы защиты реагируют активацией. Если же жизнь протекает в условиях постоянного экстремума, то и системы защиты должны находиться в постоянной активации. И одно это даже в теоретическом идеале, при котором эффективность защиты пропорционально повысится и сохранит тот же низкий процент пропускаемых поражающих агентов, приведет к усилению поражений. Тот же процент ускользающих от защиты молекул по отношению к возросшему общему поступлению вредных соединений выльется в увеличение повреждающих начал.

Второе следствие связано с фазностью процесса детоксикации. Как указывалось выше, большинство ксенобиотиков разрушается в две стадии. Максимальная эффективность системы имеет место тогда, когда существует превышение активности процессов (или потенциальной возможности их осуществления) второй стадии над первой. И если какие-то воздействия уменьшают такое соотношение, то увеличивается поражаемость организма. А у нас лавина токсических факторов должна максимально увеличивать активность первой фазы и исчерпывать резервы второй. Основная причина такой ситуации заключается в следующем.

Среди всех защитных процессов второй фазы особое место принадлежит системе метаболизма глутатиона. Глутатион (гамма-глутамилцистеинилглицин) является основным универсальным элементом защиты. И он сам, и в еще большей степени соответствующие ферменты обеспечивают связывание его с токсическими продуктами, обладающими повышенной реакционной способностью, как поступающими извне, так и образуемыми живым эндогенно в процессе нормального метаболизма и при различных патологиях. На рис. 4 представлены некоторые процессы, демонстрирующие универсальность глутатиона как основной «разменной» молекулы в процессах детоксикации. Глутатиона в организме весьма много. На его долю приходится до 90 % небелковых тиоловых групп (до 10 мМ), имеющих в клетках млекопитающих. Однако и функции, им выполняемые, самые разнообразные. Кроме инактивации различных реакционноспособных молекул (включая перекиси и радикалы), глутатион участвует во многих (в том числе и ключевых) нормальных процессах метаболизма — от транспорта аминокислот в клетку до быстрого клиренса инсулина [16].

При возрастании нагрузки на организм расход глутатиона резко увеличивается и его становится недостаточно. Постоянный экстремум должен вызывать постоянную недостаточность глутатиона и таким путем непропорционально сильно увеличивать поражение чувствительных систем организма. Кроме того, недостаток глутатиона в силу его ключевого участия в различных процессах нормального метаболизма будет нарушать и основную линию защиты.

Третье следствие связано с принципиальной неадекватностью оценки вредности ксенобиотиков (и других факторов окружающей среды) на человека. Двухфазная система детоксикации оказывается эффективной в том случае, когда реакции обеих фаз будут не только сбалансированы в требуемом соотношении, но и высокоактивными в абсолютном выражении. Иначе они просто не справятся с экстремальными нагрузками. И когда осуществляют проверку последствий повышенной концентрации того или иного соединения на животных, это

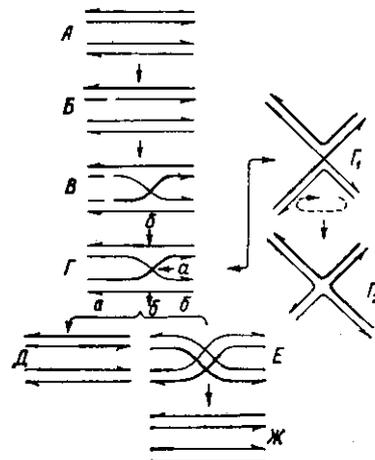
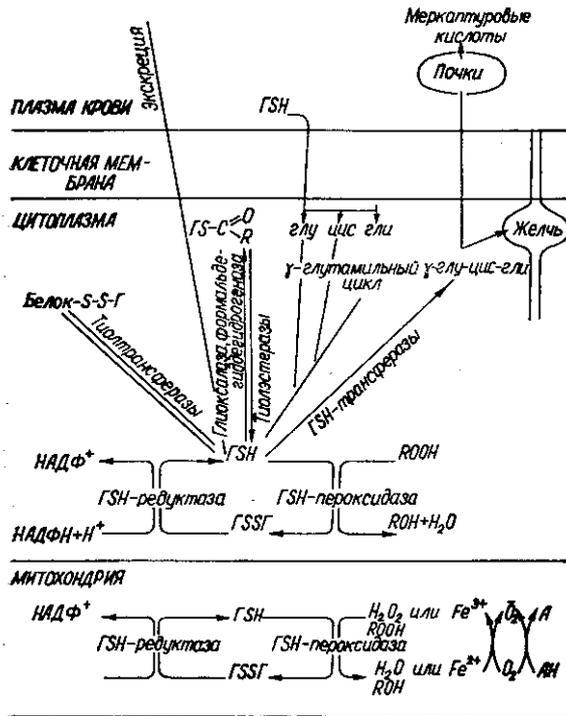


Рис. 5. Схема генетической рекомбинации по Холлидею

Рис. 4. Основные пути метаболизма глутатиона в клетке [15]

требование соблюдается. Во-первых, для таких работ берут молодых здоровых особей, выравненных генетически. Во-вторых, используются даже не за редчайшими, а абсолютно уникальными исключениями животные с короткой видовой продолжительностью жизни (мыши, крысы, кролики и т. д.). А у таких животных все обменные процессы протекают намного интенсивнее, чем у долгоживущих. У них и система детоксикации работает намного активнее. Не следует только путать активность и эффективность систем. Эффективность защиты у человека выше (для здорового индивидуума), чем у мелких животных. Активность же метаболических процессов у этих животных весьма существенно превышает таковую у человека. Но из этого вытекает несопоставимость результатов проверки потенциальных вредностей окружающей среды на животных с действием того же на человека. Можно лишь утверждать, что если на животных отмечено негативное влияние изучаемого фактора, то в большинстве случаев (хотя и не всегда) оно будет негативным и для человека. Но если на животном ничего предосудительного не обнаружено, то из этого не следует, что так же будет и с людьми. Тем не менее других массовых систем проверок, лучших чем на животных, пока нет. И несопоставимое сопоставляют. Однако и это еще не все.

Животных берут для проверки в виде выравненной популяции — по возрасту, наследственности, условиям существования и т. д. И переносят полученные таким путем результаты на людей, которые совершенно различны по наследственности, в том числе и определяющей работу систем защиты, имеют разный возраст, живут в разных усло-

виях и т. д. Статистику выравненной популяции одних организмов, живущих в стандартных выравненных условиях, применяют в виде той же самой статистики совсем для других организмов, разнородных по всем параметрам. Это случай, когда как нельзя более справедливо утверждение о том, что ложь бывает трех типов: ложь простая, ложь злостная и статистика.

Когда-нибудь студентам первого курса в качестве одного из наиболее ярких примеров удивительного несоответствия в прошлом между задачей и путями ее решения в области, жизненно важной для человечества, будут приводить нынешнее установление ПДК по существу в наше время тестированию на животных. И студенты с тоской будут думать о беспредельном примитивизме преподавателей, считающих, что можно поверить, будто в эпоху, когда нога человека уже потопталась по поверхности луны, была поставлена и начата непосредственно решаться задача определения первичной последовательности всего наследственного аппарата человека, уже были построены первые сверхпроводящие приборы для широкого применения, такое могло иметь место. В конце концов элементарное соображение было присуще уже и питекантропу. А тут пытаются убедить, что во второй половине XX века, проверяя какое-то соединение на максимально выравненных линиях животных с короткой продолжительностью жизни и очень интенсивным метаболизмом, содержащихся в стандартных условиях, устанавливали на основе полученных данных всеобщий стандарт для всех людей (даже не мышей!), имеющих совершенно иные темпы обменных процессов, живущих и работающих во всех регионах, во всех мыслимых и немыслимых условиях. Да еще при этом изучали какое-то одно вещество, а результаты экстраполировали на сочетания со всем немногим изученным таким же образом поодиночке и необъятным множеством другого, вообще неизученного, в любых сочетаниях и количествах.

За кого же надо иметь студентов (как говорили тогда в столице юмора — Одессе), чтобы вешать им такое на уши? И убедить подрастающее поколение в том, что так действительно было и что воспринимали все это действительно с серьезным видом, будет невозможно.

А пока — все это есть, все на самом деле с самым серьезным видом и даже с самым серьезным негодованием в адрес тех, кто сомневается в такой серьезности. Таковы реалии нашей жизни.

Адекватной проверкой может быть только тестирование непосредственно живущих в данных конкретных условиях людей. И обязательно индивидуально. У каждого человека имеются слабые места в системе защиты, уже возникший уровень повреждений, особенности функционирования иных систем и т. д. И живет он в конкретных условиях с конкретным сочетанием вредных факторов. Никакие полчища мышей и крыс, принесенных на алтарь безопасности, не определяют, что и как действует на данного конкретного человека в конкретных условиях. Равно, как и никакие усредненные статистические данные о популяции людей «вообще» не могут определить, что будет с данным конкретным индивидуумом. Но приемлемые методы такого тестирования только начинают вырисовываться. Так обстоит дело с первой системой защиты человека, ее оценкой и существующими экстраполяциями.

Теперь рассмотрим следующую группу повреждающих факторов и систему защиты от нее. Если самой массовой по разнообразию группой веществ, влияющей на человека, являются ксенобиотики, то самой мощной по своему поражающему действию — перекиси и свободные радикалы, образующиеся в организме и вне его (но поступающие в организм) за счет различных окислительных процессов, а также индукторы образования свободных радикалов. Центральным событием здесь является абсолютно необходимое дыхание. А особенностью, определяющей неизбежность образования ядовитейших продуктов при дыхании, — квантово-механические особенности кислорода. «В основном

состоянии молекулярный кислород парамагнитен и обладает двумя неспаренными электронами; фактически он представляет собой — би-радикал... По этой причине реакции с кислородом в основном состоянии обычно осуществляются по свободнорадикальным механизмам... Реакция восстановления кислорода (образование воды) требует четыре электрона. Если протекание этого процесса делится на последовательные одноэлектронные стадии, то в качестве промежуточных продуктов, вероятно, выступают надперекисный (супероксидный) анион O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 и гидроксильный радикал $OH\cdot$. Эти реакционноспособные частицы потенциально ядовиты для живых систем...» [17].

«Под свободным радикалом (СР) в современной науке принято понимать молекулу или ее часть, имеющую неспаренный электрон на молекулярной или на внешней (валентной) атомной орбите. С химической точки зрения появление неспаренного электрона есть ни что иное, как появление у молекулы свободной энергии» [18].

Свободные радикалы образуются в организме как обязательные промежуточные продукты между окисленным и восстановительным состояниями вещества при переносе электрона в окислительно-восстановительных реакциях.

«Эти процессы включают различные реакции превращения и утилизации кислорода. Здесь, во-первых, выделяют окисление многих веществ во внутренней мембране митохондрий клетки (митохондриальное окисление), когда кислород используется для образования энергии. Во-вторых, принято особо рассматривать окислительные реакции в эндоплазматическом ретикулуме (микросомальное окисление), когда его система транспорта электронов потребляет кислород для пластического обеспечения клетки, что непосредственно связано с превращением в ней многих чужеродных веществ — ксенобиотиков..., а также различных продуктов обмена — метаболитов. И, наконец, в-третьих, надо иметь в виду свободнорадикальное окисление ненасыщенных жирных кислот в биомембранах и многие другие реакции в субклеточных структурах, приводящие к образованию гидроперекисей и перекиси водорода и протекающие с обязательным потреблением кислорода» [18].

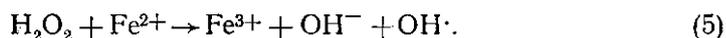
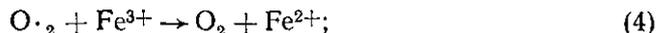
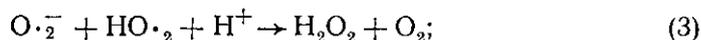
Из этого следует, что в живой клетке непрерывно образуется огромное количество столь высокотоксичных продуктов, что не будь мощной и высокоэффективной антиоксидантной защиты вызываемые ими повреждения за считанные секунды осуществили бы разрушения биологических макромолекул и их ансамблей и привели бы организм к гибели. Но как бы ни была совершенна защита, она не может быть абсолютной. И разрушения от свободных радикалов и перекисей во всем живом имеют место. Самым удивительным подтверждением таких разрушительных процессов является некое правило Рубнера. Согласно наблюдениям Рубнера, обобщенным в некую носящую его имя константу, суммарное количество кислорода, потребляемое в течение жизни на единицу массы тела, постоянно для разных млекопитающих. Эта величина известна и, в ряде случаев, многократно перепроверена. «Общее количество энергии, затраченное на поддержание метаболизма (или эквивалентное ему количество поглощенного O) в расчете на 1 г массы тела для многих исследованных видов млекопитающих составляет, согласно последним данным, 220 ± 73 ккал» [19].

Величина эта, конечно, не абсолютная. Она может несколько изменяться в зависимости от условий существования [20] и немного увеличена для «венца творения» и близких к нему видов. «Так, для многих приматов эта величина составляет 458 ± 89 ккал, а для человека, обезьян капуцина и лемура еще больше — 781 ± 73 ккал» [19]. Но, несмотря на такие отклонения, между жителями тропиков и полюсов, представителями короткоживущих и долгоживущих видов, хищников и травоядных различия в количестве потребленного за всю жизнь (при ее максимальной реализации) кислорода (на единицу массы тела) не достигают между крайними значениями и четырехкратной вели-

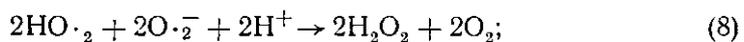
чины. Одно из объяснений такому узкому диапазону заключается в том, что противокислородная защита у млекопитающих почти одинаково совершенна и то, что она все же пропускает, почти одинаково в процентном соотношении. Это пропускаемое разрушает живое. Посему не имеет особого значения, пропускается ли общее количество повреждающих агентов на единицу массы тела за три года у мыши или за 50 лет у слона. Значение имеет то, что его достаточно для уничтожения жизненно важных структур клетки. И уж если в случае мыши суммарный повреждающий пул от последствий окислительных процессов образуется за 3 года, то дальше и жить некуда. А если повреждающий пул достигает своей полной суммы за 50 лет, то столько предопределено хлопать ушами слону.

При всем внешнем упрощении такого рассуждения от фактов уйти не удастся — суммарное потребление кислорода за всю жизнь на единицу массы тела у всех млекопитающих очень близкое. Более того, у животных с большей скоростью метаболизма и соответственно короткой продолжительностью жизни обнаруживается пропорционально большее количество окислительных повреждений жизненно важных структур клеток за единицу времени [21].

Но в полной мере представить себе количество способных к разрушительной деятельности молекул, образуемых в организме, можно, лишь сделав хотя бы приблизительный расчет. В зависимости от конкретного преобразования могут возникать разные промежуточные высокорекреационные продукты. Ниже приведены варианты одноэлектронного восстановления кислорода в организме [17]:



Если принять как пример для расчетов путь, обозначенный реакциями 1—3, то после уравнивания коэффициентов получим:



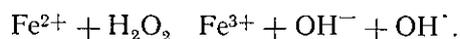
При этом оказывается, что вступают в цепь превращений четыре молекулы свободного кислорода (они подчеркнуты одной чертой), а в процессе всех реакций выделяются (кроме промежуточных продуктов и воды) три молекулы свободного кислорода (они подчеркнуты двумя чертами). Эти молекулы будут опять вступать в исходный цикл превращений. Таким образом, полностью реализуется только одна молекула кислорода, в итоге потребления которой в качестве промежуточных продуктов образуются четыре молекулы $\text{O}\cdot\text{O}_2^-$, две молекулы $\text{HO}\cdot\text{O}_2$ и две молекулы H_2O_2 . Итого на одну поглощенную молекулу кислорода с массой 32 образуются восемь промежуточных реакционноспособных молекул с общей массой 262, т. е. в 8,1875 раз больше. В сутки в среднем человек потребляет 640 г кислорода [22]. Это количество, поступающее из воздуха и усваивающееся (т. е. без учета того, который выделяется опять в виде конечных этапов реакции, затем опять поступает в реакции и в конце концов тоже усваивается), для него и был

проведен вышеуказанный расчет. Такая величина соответствует $\sim 1,2 \times 10^{25}$ молекулам кислорода. И на них будет произведено соответственно $9,6 \cdot 10^{25}$ высокоэнергетических молекул общей массой 5,24 кг. Конечно, такой цикл не единственный в клетке и все к нему сводить не следует. Взят он не более как пример. Но, с другой стороны, надо иметь в виду, что при любых иных циклах окисления образование высокореакционных продуктов (в том числе и более опасных, как, например, $\text{OH}\cdot$ — гидроксидный радикал) тоже неизбежно.

Основными продуцентами свободных радикалов в организме являются дыхательная цепь митохондрий, системы фагоцитоза, системы синтеза простогландинов, цитохромы P-450 [23]. Так что, если все учесть скрупулезно, конечная величина высокореакционных молекул и их масса вряд ли окажутся заметно отличающимися от приведенных цифр.

И если бы все они как поражающие агенты достигли мишеней, то через сутки в человеке не осталось бы ни одного нуклеотида, ни одной аминокислоты ни в свободном виде, ни в составе нуклеиновых кислот и белков соответственно, не поврежденных несколько раз. Таков разрушительный потенциал нормального (и абсолютно необходимого для жизни) метаболизма. Разрушение живого мгновенно не происходит только потому, что и сам метаболизм, и системы защиты работают высокоэффективно. Так, «цитохромоксидаза катализирует четырехэлектронное восстановление O_2 до воды. В ходе этого процесса вплоть до полного завершения восстановления не обнаружено отделения каких-либо промежуточных продуктов» [17]. Это значит, что все превращения осуществляются в пределах активного центра фермента, а сам процесс служит очень наглядной иллюстрацией того, что нормальный метаболизм одновременно является и самой главной линией защиты. А вот если работа фермента в результате каких-то причин нарушится, утечка промежуточных продуктов станет возможной. Такое не только возможно, но в какой-то мере просто неизбежно при нарушениях метаболизма, повреждениях структур, макромолекул. Эффективность работы систем при этом может уменьшиться и весьма незначительно. Но поток повреждающих молекул исчисляется, как было показано выше, астрономическими величинами. Поэтому даже малая толика такого потока способна заметно увеличить повреждающие эффекты.

Противоокислительная защита у человека многоуровневая и очень эффективная. Она состоит из ряда ферментов, специализированных на детоксикации перекисей и радикалов (каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы и др.), а также универсальных систем и в первую очередь — глутатиона и ферментов его метаболизма. Но уровень окислительных процессов в клетке и количество образуемых при этом потенциальных агентов, способных к разрушению жизненно важных структур, тоже исключительно высок. И часть из них, несмотря на всю эффективность защиты, ускользает от нее и вызывает поражения. Поэтому поступающие извне природные окислители, а также факторы, усиливающие сверхдиапазона нормы перекисные и свободнорадикальные процессы в организме, неизбежно увеличат повреждаемость. Необходимо учитывать и то, что естественно протекающие процессы окисления, связанные с дыханием, и защита от них согласованы не только количественно по мощностям, но и по расположению в пространстве. А поступающие извне природные окислители и индукторы свободных радикалов идут по иным каналам, чем нормальное дыхание. При этом в неподготовленных в должной мере к защите участках клетки могут возникать (и действительно возникают) реакции, приводящие к повреждениям. Так, «... супероксидный радикал, реагируя с перекисью водорода, приводит к образованию более мощного окислителя — $\text{OH}\cdot$. Если же в реакции с перекисью водорода вместо супероксидного радикала участвует двухвалентный ион железа, то она протекает по схеме:



Поскольку радикал $\text{OH}\cdot$ — самый сильный из известных окислителей, то его образование в этих реакциях становится определяющим фактором токсического действия кислорода. Попутно отметим, что гидроксильный радикал образуется в реакциях радиолитического распада воды, чем в значительной степени теперь объясняется биологическое действие ионизирующих излучений» [18]. В норме такой процесс в клетке протекает весьма ограниченно и строго локализован. При поступлении же железа извне он возникает в иных местах и с иными последствиями. И защита по тем каналам уже не такая мощная и согласованная. Поэтому поражения будут непропорционально сильные. Здесь имеются и прямые экспериментальные данные. Так, введение в мозг подопытным животным потенциальных доноров свободных радикалов привело к активации перекисного окисления липидов с последующими физиологическими нарушениями на организменном уровне [24]. Свободные радикалы способны вызывать также цепные реакции в клетке, при которых генерируются новые свободные радикалы, в ряде случаев каскадно, с увеличением их числа. И если в клетке в данном участке соответствующая защита, прерывающая размножение свободных радикалов, слабая, даже небольшое количество первичного поражающего агента, проникшее извне, приведет к заметным повреждениям.

В условиях же постоянно экстремальной жизни наше окружение пересыщено неприродными индукторами перекисного окисления. Это и тяжелые металлы, и различные химические соединения с энергоемкими группировками, и окисленные масла и многое другое. Наконец, стрессы, отравления и иные экстремумы приводят к резкому всплеску перекисного окисления в организме. А у нас вся жизнь — сплошные стрессы и экстремумы. Значит, и уровень перекисей и свободных радикалов постоянно повышен.

Кроме этих двух направлений атаки на организм — ксенобиотики и перекисно-радикальное окисление, существует значительный перечень высокотоксичных продуктов, образуемых в организме, и таких же, поступающих извне (и поэтому не относимых к ксенобиотикам), — аммиак, окись углерода, альдегиды, кетоны и т. д. Для их устранения имеются свои специфические системы защиты, а также универсальные детоксикаторы (например, система глутатиона).

Принципиальным моментом действия свободных радикалов является их отрицательное влияние на обычные процессы метаболизма, ферментативную и матричную активность. И одновременно они в нужном количестве и нужной локализации необходимы для нормальной жизнедеятельности. Парацельсу принадлежит удивительная по глубине мысль: «Все есть яд и все есть противоядие. Одна доза делает вещество тем или другим». Если ее суть применить к организму в норме и существованию в экстремальных условиях, то можно было бы сказать, что любой процесс в организме есть норма и есть патология. Только его активность сама по себе и в соотношении с активностями других процессов, а также с пространственной локализацией делает процесс нормой или патологией. Увеличивается сверх определенного диапазона потребление кислорода — возникает окислительный стресс. Уменьшится ниже допустимого — нехватка приведет к кислородному голоданию тоже со стрессовыми последствиями. Уменьшится ниже нормы количество инсулина, начнется голодание ряда тканей по глюкозе — она перестанет в них проникать. Увеличится выше нормы содержание инсулина — ряд тканей начнет голодать по той же глюкозе, так как она исчезнет из крови, чрезмерно поглощаясь другими тканями, и т. д. Меняя уровень метаболических путей, экстремальные факторы приводят к повреждениям за счет изменения активностей ферментных процессов, изменения концентрационных уровней метаболитов и т. д. Сегодня уже понятно, что наследственный дефект, обеспечивающий дефицит (или избыток) фермента, меняет уровень образования (или разрушения) определенного метаболита и приводит к патологии, ведущей к разру-

шению, в итоге, всего организма. И острые экстремумы (особенно хорошо изученные на примерах отравления), приводящие к такой же цепочке процессов (но только фенотипически), тоже не вызывают удивления в плане их механизмов. А если экстремум постоянный, но ниже уровня острого отравления? Тогда изменение под его влиянием метаболических процессов фенотипически сразу не проявляется. Процессы нарушения метаболизма носят более медленный характер — они тем больше растянуты во времени, чем меньше от диапазона нормы оттянуты активности биологических макромолекул.

Тем не менее такие нарушения ведут к повреждениям и проявляются как на уровне первичных молекулярных процессов, так и на уровне организма. И здесь по своим последствиям такая ситуация сходна с генетическими дефектами, но не в виде крупных мутаций, вызывающих патологические проявления при рождении, а тех «тихих» мутаций, обуславливающих «предрасположенность», повышенную заболеваемость, ускоренное развитие сердечно-сосудистой, эндокринной и др. патологий. Но при наследственных дефектах, в том числе и мягких, патологии у индивидуумов, их имеющих, развиваются при нормальных условиях. А в случае экстремальной жизни те же эффекты проявляются у генетически полноценных людей, но фенотипически и под давлением условий существования. Если сопоставить все эти процессы, протянуть всю цепочку от такого абстрактного «отклонение активностей от диапазона нормы» до конкретного состояния человека, то можно дать корректный прогноз жизни в постоянном экстремуме.

Для этого необходимо еще проанализировать вторую составляющую нашей защиты, основанную на втором принципе — восстановлении тех повреждений, которые пропускает по тем или иным причинам первая составляющая, перехватывающая с той или иной эффективностью все виды токсических веществ, поступающих и (или) образующихся в организме.

Когда речь идет о повреждениях, имеют в виду только биологические макромолекулы, хотя изменения могут происходить (и действительно происходят) не только в макромолекулах. Так, если под действием ионизирующей частицы происходит разрушение молекулы воды с образованием свободнорадикальной формы, не говорят о повреждении молекулы воды. Наоборот, говорят о возникновении из молекулы воды свободного радикала, способного вызывать повреждение других молекул.

Если повреждается аминокислота, то говорят об образовании измененной аминокислоты, которая может включиться в таком виде в белок и изменить его функцию, и т. д.

Подобная двусмысленность объясняется разной значимостью молекул. Скажем, одна молекула воды для клеток имеет не такое же значение, как молекула белка или нуклеиновой кислоты. Однако с точки зрения элементарных процессов повреждение молекулы имеет смысл лишь в изменении электронных оболочек определенного атома или группы атомов молекулы. Поэтому ряд защитных систем исправляет повреждения мелких молекул (например, супероксиддисмутаза) и с большей или меньшей эффективностью как мелких, так и крупных (например, система глутатиона). С такой ситуацией приходится считаться при анализе жизни в экстремальных условиях, так как восстанавливающие системы, исправляющие дефекты и микро-, и макромолекул, будут делить свои возможности между ними. Ниже мы более детально рассмотрим такую ситуацию.

При анализе восстановления макромолекул от повреждений чаще всего имеют в виду ДНК. Целостность генетического материала имеет особое значение для всего живого и неудивительно, что именно ему уделялось особое внимание [25]. Поэтому термин «репарация», несмотря на свое универсальное значение, обычно применяется только для процессов восстановления от повреждений нуклеиновых кислот (и в первую очередь ДНК). Восстановление других макромолекул (белки,

липиды, полисахариды и др.), а также надмолекулярных структур (мембраны, рибосомы, цитоскелет и др.) не удостоивается чаще всего индивидуальной терминологии. Да и изучено оно несравненно хуже, чем репарация.

Не вдаваясь в детальное описание механизмов восстановления макромолекул и надмолекулярных структур, рассмотрим их особенности, которые принципиально важны для анализа процесса, обусловленного постоянной жизнью в непрерывно экстремальных условиях.

Начнем с репарации. Существуют весьма разнообразные повреждения наследственного материала и системы, их восстанавливающие [26]. Разные повреждения ДНК имеют очень неодинаковое значение для клетки. В процессе нормальной жизнедеятельности происходят непрерывные и массовые нарушения одних типов, редкие — других и практически отсутствуют третьи.

Так, в среднем на 1 клетку популяции делящихся клеток человека за 1 ч приходится около 3 тыс. различных типов повреждений оснований ДНК, по 2 тыс. однонитчатых разрывов и метаболических брешей [19]. Зато ДНК-белковых сшивок образуется очень мало. А двунитчатые разрывы происходят вообще исключительно редко. Соответственно и системы репарации часто возникающих повреждений в клетке представлены очень хорошо и функционируют высокоэффективно. А для редко возникающих повреждений системы их устранения малоэффективны. Поэтому и внешние факторы, обуславливающие разное повреждение ДНК, будут оказывать неодинаковое биологическое действие. В общем же виде экстремальные условия должны усиливать уровень повреждений и повышать нагрузку на систему репарации. И если защита путем перехвата вредных воздействий не может быть абсолютной (и не является ею), то и защита путем восстановления не может работать со стопроцентной эффективностью. Следовательно, повышение повреждаемости ДНК приведет к тому, что даже при сохранении одинаковой эффективности репарации абсолютное количество невосстановленных повреждений будет увеличиваться. Все эти системы репарации строго специфичны. Но если они по какой-то причине не обеспечивают устранение повреждений, срабатывает последняя линия защиты — неспецифическая. Она реализуется в виде пострепликативной рекомбинации.

Основой всех предложенных молекулярных схем генетической рекомбинации послужила модель Холлидея (рис. 5). «Предполагается, что после сближения двух гомологичных участков молекул ДНК (хроматид, рис. 5, А) могут произойти симметрические однонитчатые разрывы — по одному в каждой биспирали ДНК (рис. 5, Б). Концы нитей около разрывов отделяются от комплементарных партнеров и перебрашиваются на брешу в гомологичных молекулах ДНК (рис. 5, В). Образуется перекрест одиночных нитей (полухроматид) и создается «структура Холлидея». Концы переброшенных нитей лигируются с концами нитей реципиентных молекул ДНК (рис. 5, Г). Далее возможны два пути в зависимости от того, где произойдут новые разрывы (*a* или *b* на рис. 5, Г): *a* — разрыв происходит в месте перекреста точки *a*, где нити оставались неспаренными; в результате этого завершается симметрический (реципрокный) обмен фрагментами нитей ДНК, и брешу зашиваются (рис. 5, Д); *b* — разрывы возникают в точках *b*, концы нитей обмениваются между молекулами ДНК, которые переворачиваются относительно друг друга (процесс изомеризации, рис. 5, Е) и расходятся (рис. 5, Ж).

На каждой ДНК образуется «гибридный» район (гетеродуплекс, рис. 5, Д и Ж). Если внутри него находятся последовательности разных аллелей гена, то там оказываются неспаренные нуклеотиды и происходит репарация: одна из нитей «исправляется» по образцу другой, т. е. осуществляется конверсия генов.

На схеме можно видеть, что при варианте *a* фланги молекул ДНК

не обменялись, произошел обмен только центральным участком (рис. 5, Д). В отличие от этого при варианте б между собой соединяются фланги разных молекул ДНК (рис. 5, Ж)» [75].

При этом типе репарации за счет активации рекомбинационных событий происходят обмены нитей и возможна ситуация, при которой поврежденные участки концентрируются на одной из двух хромосом-гомологов, а неповрежденные — на другой. Для восстановления функции совсем не обязательно, чтобы все поврежденные участки ушли на

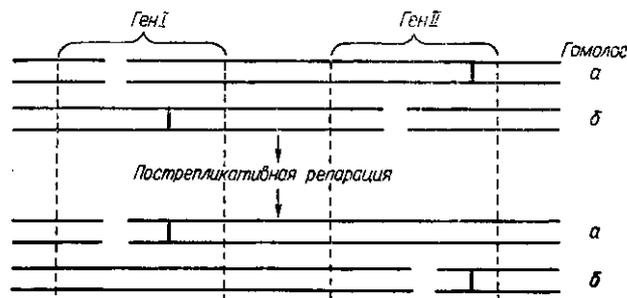


Рис. 6. Схема восстановления генов за счет пострепликативной репарации. В результате повреждений в обоих гомологах гены I и II имеют двунитчатые разрывы и сшивки. В таком виде они функционально неполноценны. Вследствие пострепликативной репарации неповрежденная часть гена I гомолога а обменялась с поврежденной частью гомолога б. Далее ген I гомолога б структурно и функционально восстановился, а гомолог а получил дополнительное повреждение. Аналогичный процесс, но с восстановлением на гомологе а произошел с геном II

один гомолог, а неповрежденные — на второй. С точки зрения вероятности такое невозможно. Но если такое перераспределение произойдет хотя бы в пределах отдельных генов (вместе с их *цис*-регуляторными областями), то нормальное протекание процессов восстановится (рис. 6).

Таким образом, репарация характеризуется двумя типами процессов — истинным исправлением повреждений с полным восстановлением гена и процессом, приводящим к восстановлению функции ценой сохранения количества первичных повреждений, обеспечивая лишь их перераспределение.

Из этого вытекает интересное и важное следствие. В каждый данный момент пострепликативная репарация только перераспределяет уже возникшие повреждения. Но в процессе жизнедеятельности по мере возникновения новых повреждений пострепликативная репарация обеспечивает их накопление! Следовательно, в клетке заложен механизм накопления повреждений с сохранением (естественно, до поры до времени) функциональной полноценности клетки!! И если кратковременный экстремум чуть-чуть включит (или ускорит) этот процесс, то жизнь в постоянных экстремальных условиях реализует его постоянно.

Так обстоит дело с качественной стороной анализа влияния экстремальных условий на репарацию.

Но, кроме ДНК, в клетке существуют и другие макромолекулы и соответственно другие системы их восстановления от повреждений. Они основаны на процессах двух типов.

Первый тип, как и в случае репарации, чисто восстановительный. Он исправляет повреждения в уже существующих макромолекулах с восстановлением их индивидуальной функциональной активности. В случае белков и липидов повреждения в наибольшей мере связаны с окислением. Для этих молекул восстановление чаще всего идет посредством системы глутатиона.

Второй тип восстановления белков и липидов динамический. Он связан с разрушением поврежденных молекул и синтезом новых. Этот путь вообще заложен в один из механизмов регуляции белковой активности. Многие белки короткоживущие и несут сигнал быстрого уни-

чтожения. Но и долгоживущие белки через какое-то время деградируют. Здесь существенно то, что такая деградация не связана с нарушениями структуры белков. Деградируют совершенно неповрежденные молекулы по статистическому принципу [27]. Связано это с тем, что регуляция должна совершаться оперативно. И если появившийся белок будет все время функционировать, высокая инертность системы сделает ее неуправляемой. Деградация является одним из способов регуляции. Если же в молекуле белка возникает еще и нарушение, оно узнается системами быстрого уничтожения и деградирует уже не по статистическому принципу [28]. Часто разница в скорости может быть весьма значительна. «Вызывает удивление быстрота, с которой исчезают из клетки белки, имеющие ошибку в структуре. Скорость их распада иногда в 10 раз превышает среднюю скорость распада обычных белков» [27]. Но только иногда и во всех случаях лишь медленнее, чем обычные, которые тоже подвергаются постоянному разрушению, хотя часто и более медленному, да к тому же еще очень сильно различающемуся по скорости для различных белков.

Имеются и такие формы нарушений, обладатели которых с большим трудом подвергаются деградации в клетке (даже с большим, чем нормальные). Так, в частности, ведут себя перекрестносшитые молекулы разных белков друг с другом и с липидами.

Наконец, повреждениям подвергаются и те белки, которые призваны сами осуществлять деградацию других макромолекул. В результате повышение повреждаемости белков в клетке приводит к сложным процессам. Увеличение количества искаженного материала, подлежащего уничтожению, должно инициировать ускоренный синтез тех систем, которые будут проводить требуемую деградацию. Но искаженные белки и липиды это не просто «мусор», это биологические макромолекулы с измененной структурой и функцией, способные в свою очередь искажать внутриклеточные процессы. А активируемые системы уничтожения, как указывалось выше, обладают отнюдь не исключительной специфичностью.

В той или иной мере они уничтожают также нормальные белки и липиды. Это еще сильнее нарушает внутриклеточные процессы — поврежденные белки искажают метаболизм (количественно, а в некоторых случаях и качественно), а ускоренная деградация нормальных макромолекул влияет на интенсивность такого процесса. И при всем этом поврежденные молекулы в определенных своих формах (например, в виде липофусцина) оказываются более устойчивыми к деградации, чем полноценные макромолекулы. Поскольку же разные белки по своей природе имеют разное время существования, то ускоренная общая деградация будет нарушать их баланс и, как следствие, баланс разных цепей метаболизма. Здесь принципиально то, что ускорение деградации усиливается несбалансированно, в отличие от нормального процесса, когда имеет место координированное изменение всех систем.

При усилении повреждения макромолекул включаются адекватные системы. При скоординированной деградации в норме функционируют все системы в той пропорции, которая эволюционно выработалась как норма. И так же координированно осуществляется синтез. Так, например, в норме гормон роста, обуславливающий общее усиление синтеза белков, в основном вырабатывается ночью [29]. А деградация (опять же общая) активируется днем. И если такая цикличность нарушается, нарушается и сбалансированность. Аварийные же системы деградации функционируют «по необходимости». Поскольку же экстремум — «норма» жизни, то «необходимость» постоянная и работают они с перегрузкой и в отсутствие естественной координации. Для функции, осуществляемой с постоянной нагрузкой, в физиологии хорошо известен и еще один эффект — истощение. Применительно к системе защиты через деградацию поврежденных макромолекул истощение будет иметь выражение в виде ослабления способности к деградации. Тогда ускорен-

ное разрушение белков сменится замедленным. Фенотипически такие процессы лежат в основе проявления ряда наследственных патологий. Но возможны и иные варианты, при которых нормальные процессы нарушаются до истощения или независимо от него.

В условиях кратковременного экстремума почти любое нарушение через некоторое время нормализуется, так как клетка — высокоэффективная саморегулируемая система. Но в жизни при постоянных экстремальных условиях нормальная саморегуляция невозможна, поскольку идет постоянное повреждение молекул и как первый этап саморегуляции — активация систем деградации, влияющих также и на неповрежденные белки и липиды. Компенсировать это, в свою очередь, можно только усилением белкового синтеза и не вообще, а пропорционально уровню деградации каждого индивидуального белка. В случае же липидов — должны усиливаться активности генов, кодирующих ферменты, еще и пропорционально темпам разрушения синтезируемых ими индивидуальных липидов. Хорошо известно, что многие гены клетки, если и имеют регуляцию уровня экспрессии, то в очень малом диапазоне. Поэтому в случае выхода потребностей компенсации за рамки такого узкого диапазона регуляции полноценная компенсация становится невозможной. И с этого момента постоянный экстремум приводит к постоянному нарушению метаболизма. Постоянное же нарушение метаболизма пропорционально своему уровню приводит к той или иной патологии соответствующей тяжести протекания. Фактически экстремум воспроизводит фенотипически ту или иную наследственную болезнь!

Особенно неприятны последствия нарушения макромолекул в надмолекулярных структурах, при которых меняется функция последних. Это хорошо видно на мембранах. Повреждение в них липидов приводит к изменению проницаемости, ухудшению функционирования рецепторов, снижению активности ядра и т. д.

Но при всех таких нарушениях должен быть какой-то критический элемент. Таким элементом является уровень повреждаемости биологических макромолекул. И если пропустить все промежуточные звенья, то станет видно, что повреждающие факторы оказывают двойное нарушение. Первое из них реализуется в виде непосредственного повреждения макромолекул этими факторами (сразу или после их активации), а второе — в виде повреждений, возникающих вследствие искажения (количественного или качественного) метаболизма, вообще и в частности затрагивающего в той или иной мере либо системы специализированной защиты, либо системы, нормально продуцирующие высокотоксические метаболиты, либо те и другие одновременно.

Таким образом, теперь можно ответить на первый вопрос — что считать экстремумом. Это такое воздействие (или значительно чаще — множественные воздействия), которое приведет к увеличению числа поврежденных биологических макромолекул в клетках организма, сдвинув равновесие между повреждением и восстановлением. Постоянным экстремумом будет такое воздействие, которое вызовет постоянное превышение повреждаемости над восстановлением макромолекул и, как следствие, постоянное содержание поврежденных молекул выше уровня, существующего в оптимальных условиях, из-за сдвига равновесия.

Если бы условия не выходили за уровень нормы, то повышение повреждаемости компенсировалось бы адаптационным резервом регуляции и количество поврежденных макромолекул не менялось бы (или после некоторого повышения вернулось бы в норму). Но если их количество повышено постоянно, значит возможностей адаптации уже не хватает. Так (пока чисто качественно) можно связать понятия постоянной жизни в непрерывных экстремальных условиях с понятиями возможности адаптации и уровнем повреждаемости организма. Жизнь в экстремальных условиях приводит к тому, что нагрузка на организм превышает его нормальный диапазон компенсации за счет возможно-

стей всех систем и это реализуется в постоянное превышение как уровня повреждаемости биологических макромолекул, так и количественного уровня содержания поврежденных макромолекул в клетках организма. И как следствие — количественного и качественного изменения функций организма в сторону от нормы. Подобная ситуация в общем виде хорошо известна и описывается при разных патологиях. Но и такой новый уровень равновесия непостоянен. «... Сама адаптация, доведенная до определенного предела, несет в себе основы недостаточности. Так, имеющее приспособительное значение увеличение интенсивности гликолиза может привести к накоплению метаболитов в сердце и способствовать развитию аритмии, нарушению состояния сократительной способности миокарда; гиперфункция и гипертрофия клеток может смениться их функциональным перенапряжением, истощением. Если это возникает, например, в β -клетках поджелудочной железы, то процесс будет способствовать развитию сахарного диабета, если в миокардиальных волокнах — сердечной недостаточности и т. д.» [30].

Разница лишь в том, что для экстремальной жизни частные и временные случаи превращаются во всеобщее и постоянное состояние. В результате экстремальная жизнь, реализуя адаптацию к ней, ведет к ускоренному разрушению организма еще и по механизму, который в обычной жизни реализуется лишь эпизодически, а как патология — у отдельных лиц, да и то чаще всего вследствие особенностей наследственности (т. е. соответствующих нарушений наследственного аппарата). В экстремальной же жизни все переходит в стационарный режим (постоянная адаптация под действием постоянного экстремума), а механизм разрушительного действия реализуется на уровне первичных процессов и тоже индуцируется экстремумом по многочисленным каналам.

Это, казалось бы, совершенно очевидное определение понятий «экстремум» и «экстремальная жизнь» (или, что тоже самое, «постоянная жизнь в непрерывных экстремальных условиях») приводит к совершенно неожиданным выводам и влечет за собой удивительные следствия. Они позволяют связать некие общие представления об экстремуме с известными процессами в организме.

Повреждаемость биологических макромолекул, как уже хорошо изучено на основе исключительно большого и неопровергаемого никем (при конкретных определениях) экспериментального материала, связана со старением организма [31—35]. И если при постоянной жизни в непрерывных экстремальных условиях происходит увеличение и степени повреждаемости, и количественного уровня содержания поврежденных биологических макромолекул, то такая картина характерна для ускорения старения. И здесь также имеет место аналогия с наследственными болезнями. Те из них, которые вследствие соответствующих генетических дефектов приводят к ускорению накопления поврежденных макромолекул, например синдром Хатчинсона — Гилфорда, характеризуются резко ускоренным старением [36] в нормальных условиях. То же по фенотипическим проявлениям будет иметь место в экстремальной жизни даже у людей с неповрежденным геномом. Следовательно, за жизнь в экстремальных условиях общество расплачивается ускоренным старением. И чем сильнее экстремальные условия, тем быстрее стареют люди, живущие в них. И это не удел отдельных особо чувствительных индивидуумов или увеличенной смертности пусть даже от более частых, но все же просто несчастных случаев, ошибок от переутомления и т. д. Это удел всех живущих в постоянном экстремуме — ускоренное старение со всеми вытекающими отсюда последствиями для каждого персонально и всей популяции (общества!?) в целом.

Такой вывод вызывает непреодолимый моральный протест, так как он несет в себе теперь уже фатальную обреченность, конкретизированную к тому же в виде такой формы существования, которая по

всем меркам и у всех людей является наихудшей. Может быть, здесь нет причинно-следственной связи, а имеется просто чисто случайное совпадение — повреждаемость при постоянном экстремуме и при старении?

Для ответа на этот вопрос рассмотрим, что сегодня вкладывается в понятие «старение», а затем некоторые молекулярные механизмы повреждаемости, следствия их, последствия для организма и феноменологию на уровне популяции в сравнительном аспекте — при экстремуме и при старении.

Общепринятого определения того, что такое старение нет. Поэтому наиболее распространенные (и не вызывающие возражений) понятия термина «старение» строятся на очевидных последствиях того, что определяют. «Термин «старение», вероятно, лучше всего рассматривать как общее обозначение группы явлений, которые приводят к уменьшению продолжительности жизни с возрастом» [32]. «Старение закономерно развивающийся разрушительный биологический процесс ограничения адаптации организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, процесс, способствующий развитию возрастной патологии» [37]. Есть и другие определения, но все они излагают ту же самую суть. Это — определение старения через последствия для организма. Весьма интересно определение последствий старения индивидуумов для общества (в виде постарения населения) через влияние на экономику. «Основными прямыми экономическими последствиями процесса постарения населения являются следующие:

а) увеличивается доля населения неработоспособного или частично работоспособного, в связи с чем, при прочих равных условиях, увеличивается экономическая нагрузка работоспособных, что тормозит рост национального дохода на душу населения;

б) уменьшаются и изменяются источники и усложняются формы пополнения трудовыми ресурсами народного хозяйства, а также распределения и перераспределения рабочей силы в отраслевом, профессионально-квалифицированном и территориальном резерве» [38]. И если теперь приложить все это к жизни в экстремальных условиях, то как в плане индивидуумов, так и в плане общества феноменологически происходящее иначе как ускоренное старение обозначить невозможно. Теперь посмотрим, что же происходит на уровне первичных процессов. В отношении белков молекулярная феноменология старения свидетельствует о росте «несанкционированной» (т. е. не связанной с регуляцией и осуществляемой для этого специальными ферментами) модификации. Она вызывается случайными взаимодействиями с реакционно-способными группами продуктов нормального метаболизма, не детоксицированными полностью защитной системой. Такие реакции идут в виде окислительных процессов со свободными радикалами и перекисями, пептидного гликозилирования и карбомилирования, реакцией с альдесгидами и кетонами и т. д. [39, 40]. Но они (и с такими же последствиями) протекают с ксенобиотиками и могут сопровождаться всей гаммой искажений — перераспределением заряда белков, нарушением четвертичной структуры, частичным разворачиванием и т. д. [41].

Строго говоря, в таких случаях, имея на выходе искаженные белки, часто по результатам их изменений невозможно определить, явились они следствием естественного старения или следствием воздействия извне постоянного экстремума, трансформированного в поражающие процессы и их последствия в организме.

Классическим примером накопления поврежденных (в основном за счет окисления) липидов и белков является липофусцин. Он считается одним из типичных маркеров старения. При этом его выявляют в клетках человека очень рано. Отмечается он у детей, начиная с 6-летнего возраста, накапливается с годами и при различных патологических процессах [42]. Но к такому же эффекту приводят и многие

экстремальные условия. Другим примером являются часто возникающие с возрастом нарушения, связанные с обменом и транспортом холина в головном мозгу. Такие нарушения приводят к гибели нейронов и различным патологиям (например, болезни Альцгеймера). Но именно так (угнетение узнавания, транспорта и обмена холина в головном мозгу) ведут себя ионы алюминия [43]. А этим металлом сегодня перенасыщено у нас все — земля, вода, воздух, пища. Даже посуда алюминиевая.

Наибольшее внимание при изучении молекулярных процессов старения уделяется ДНК, в конечном итоге определяющей все процессы в клетке. На ее функционирование влияют самые различные, накапливающиеся как с возрастом, так и под влиянием внешних экстремальных условий продукты. Это можно продемонстрировать на примере амилоида, до недавнего времени, казалось бы, биологически нейтрального. Он способен интеркалировать в ДНК и ингибировать активность топоизомеразы II [44]. В результате будут нарушаться процессы, связанные с обеспечением необходимой для оптимальной экспрессии генов степени суперскрученности и релаксации ДНК. Такой пример мягкого действия (нет ни повреждений, ни необратимости связывания), снижающего функциональную активность генома и, как следствие, неизбежно отражающегося на организме (сужение диапазона адаптационного ответа, повышенная восприимчивость к экстремумам), характерен для многих естественно накапливающихся с возрастом метаболитов. Но такой же эффект будет иметь место при накоплении тех же метаболитов под действием экстремальных условий. Однако последние, равно как и иные процессы старения, приводят не только к мягким эффектам.

При старении происходят различные типы повреждений ДНК и нарушения хромосом как надмолекулярных образований. Такими нарушениями являются мутации различных типов, интенсивно идущие хромосомные обмены, хромосомные aberrации, сопровождающиеся появлением их продуктов — А-хромосом, элиминации из клеток отдельных хромосом, общая нестабильность генома и т. д. [45]. Все эти процессы усиливаются под влиянием экстремальных факторов, особенно при их длительном действии [46, 47].

Так, в регионах, загрязненных кадмием, частота А-хромосом в клетках людей возростала пропорционально содержанию этого элемента в организме [48]. Характерно, что количество кадмия при этом в абсолютных единицах было очень невысокое (менее 4 мкг на 1 л мочи). В этой связи важно отметить, что у киевлян, по данным центральной лаборатории ПГО «Севукргеология», кадмий определяется в ряде случаев в крови (не в моче) в количестве до 20 мкг на литр. Соизмеримые дозы, вводимые кратковременно (!) крысам, оказывали региструемое повреждающее действие даже на ооциты [49].

Для некоторых токсических продуктов — спутников экстремальной жизни известны и молекулярные механизмы повреждающего действия. Ионы хрома и формальдегида, например, вызывают ДНК-белковые сшивки [50]. Как указывалось выше, эти повреждения трудно репарируются, редко возникают при обычном метаболизме и накапливаются при старении. В этой связи следует учитывать, что у киевлян в крови содержание хрома иногда превышает 0,5 мг на 1 л (по данным той же лаборатории). При старении в соматических клетках растет число мутаций, возникают различные нарушения хромосом (цитогенетические эффекты). К таким же последствиям ведут обильно присутствующие в окружающей среде генотоксические агенты. Если их действие на репродуктивные клетки дискутируется (в силу методических трудностей идентификации), то для соматических оно ни у кого не вызывает сомнений. Но старение индивидуума — это и есть следствие изменений в соматических клетках. Вообще с оценкой мутагенного давления на наследственный аппарат человека сложилась крайне своеобразная ситуация. Все, что делается, оценивается с точки зрения влияния на ге-

неративную сферу, да и то лишь в связи с возможным увеличением наследственных патологий в потомстве. Если мутагенное давление достигает следующего поколения, действуя на родителей, значит оно опасно (и это конечно же так). А вот если не достигает, ограничиваясь соматической сферой родителей, значит все в пределах допустимого (норм, ПДК и т. д.). Трудно себе даже представить неадекватность такого подхода. Во многих (если не в подавляющем большинстве) случаях благодаря, с одной стороны, особой защите, а с другой — эффективнейшему пренатальному фильтру мутагенез соматических клеток у родителей крайне слабо (часто вообще не определяемо существующими методами) соответствует мутационному изменению у потомков. Тому примеров накопилось столь много, что одной из проблем (кстати, так пока и нерешенной) является нахождение соответствия мутагенеза (всех типов) в соматических клетках предыдущего поколения количеству мутаций, затрагивающих следующее поколение.

При одновременном сравнительном анализе различие в результатах мутагенного давления четко видно даже по типам клеток — вегетативных и генеративных у одного и того же индивидуума.

Так, под действием сильных мутагенов пик количества повреждений ДНК в соматических клетках наступал раньше, сами повреждения были существенно сильнее, а их репарация медленнее, чем в генеративных [51]. И далее это различие возрастает. Относительно слабое внешнее облучение (5 сГр) родителей обычно не приводит к регистрируемым изменениям у потомства. А нарушения генома соматических клеток при этом увеличиваются в несколько раз и т. д. [52].

Но ныне живущие индивидуумы всю эту нагрузку на себя принимают в полной мере. Повреждения макромолекул (фиксируемые в конечном итоге в нерепарируемых нарушениях), их соматических клеток — это их судьба, определяющая и срок жизни, и состояние здоровья при такой жизни. Невероятно, но на все это внимания не обращают и нарушения генетического аппарата соматических клеток не связывают с состоянием и перспективой ныне живущих. Объяснить подобное можно только тем, что в нормальной жизни воздействия, приводящие к повреждениям соматических клеток, все же редки и укорачивают жизнь людей не столь уж сильно. Но в экстремальной жизни они постоянны и их связь с ускоренным старением должна оцениваться количественно совсем иначе. И здесь все то разнообразие, сочетание и высокий количественный уровень неблагоприятных факторов, постоянно действующих на человека в экстремальной жизни, вполне можно соизмерить с процессами, в ней происходящими — увеличением смертности, сокращением средней продолжительности жизни, повышением болезненности и т. д. Даже низкоэнергетические факторы — шум, микроволны и т. д., которые сами по себе не влияют на клетку, оказывают тем не менее множественные генетические повреждающие эффекты (по крайней мере в соматических клетках). Через изменение функций эндокринной системы они создают для человека дискомфорт, включающий цепь процессов, достигающих в конечном итоге наследственного аппарата [53].

С возрастом в геноме клеток растет количество ковалентно пришитых к ДНК различных эндогенных веществ — белков, полисахаридов и др. И точно такие же повреждения накапливаются под действием различных аномальных (т. е. экстремальных) внешних факторов [54].

Эффекты от экстремума могут быть разные. При высоких дозах токсических продуктов будет иметь место острое отравление, на которое тут же обращают внимание. При меньших дозах немедленного эффекта вроде бы и не видно, но на молекулярном уровне поражения происходят. И разница в концентрациях между такими крайними эффектами может быть очень значительна. Вот один из примеров (крайне редкий из-за сложности количественных оценок). Как указывалось выше, разные повреждения ДНК репарируются с разной эффектив-

ностью. В результате при воздействии моно- и бифункциональных алкилирующих агентов в клетке возникают аддукты, оказывающие разный биологический эффект. При их изучении установлено, что для гибели 90 % клеток (в культуре) на 1 клетку в среднем должно возникнуть 26 000 аддуктов от бифункционального агента и 4 600 000 — от монофункционального. Это может быть моделью острого (или даже летального) отравления и относится к событиям, безусловно, чрезвычайным.

А вот на один сестринский хроматидный обмен достаточно всего 116 и 8500 алкилированных аддуктов би- и монофункционального агентов соответственно [55]. Такие величины для экстремальной жизни — явление обычное и тестируется очень часто. Но именно такой тип повреждений и характерен для старения.

От молекулярных повреждений к старению и, в конце концов, к смерти цепочка протягивается очень четко. Накапливающиеся повреждения макромолекул приводят к снижению жизнеспособности клеток. По мере ее падения до уровня, исключающего адаптивный ответ при обычных (а тем более необычных) колебаниях внутриорганизменных или индуцированных извне условий, клетки гибнут. Их число в жизненно важных структурах уменьшается и, по ряду причин, полноценно (а для некоторых типов клеток вообще) не компенсируется. Функция угасает — клеток, ее выполняющих, становится все меньше, а оставшиеся все более повреждаются. Так, например, в легких в возрасте 90 лет респираторная функция уменьшается на 80 % по сравнению с тем, что было в молодости [56]. И так почти по всем тканям ключевых органов — мозг, почки, мышцы и др. [57].

По таким же механизмам жизнь в экстремальных условиях усиливает повреждаемость макромолекул и тем самым, по уже известной цепочке, ускоряет старение.

При введении понятия «экстремальная жизнь» или «постоянная жизнь в непрерывных экстремальных условиях» важным моментом является представление о том, что считать непрерывными экстремальными условиями. В пределе, когда «непрерывно» имеется непрерывно в прямом смысле, все понятно. Так, при температуре воздуха 40 °С, сжели такое все время, постоянство экстремального воздействия налицо. Если, скажем, кадмий все время тестируется в крови, то никто не поставит под сомнение непрерывность его действия. Но уже здесь непрерывность действия в организме может не совпадать с непрерывностью пребывания человека во внешнем окружении фактора. Он может контактировать с ним раз в день или в неделю и этого будет достаточно для поддержания тестируемого уровня фактора в организме. Такое может быть описано в общем виде понятием равновесного состояния. Контакты с агентом могут быть частыми или редкими, но если они достаточны для поддержания в организме его тестируемого уровня, то экстремальные условия постоянны. В конце концов имеет значение не то, что где-то имеется (даже рядом), а то, что действует на организм.

Кадмий, запаянный в ампулу, можно носить в кармане всю жизнь и, тем не менее, он не окажет на человека никакого действия. А поступление его в организм, скажем, раз в неделю может создать некую равновесную концентрацию. Значительно более сложными являются случаи, при которых токсическое соединение может через какое-то время исчезнуть из организма, а молекулярные эффекты, вызванные им, будут еще долго иметь место. И не просто в виде эффекта последствия (например, произошла мутация и теперь уже все время оказывает действие на клетку), а в виде непрерывно протекающего события. Так, афлотоксин В при однократном введении в дозе 100 нг на 1 кг массы организма (это 1 на 10 млрд, т. е. всего 7—8 мкг при расчете на человека!) индуцирует повышенный уровень образования абберрантных хромосом у обезьян в течение почти двух лет [58]. Сомнительно, чтобы сам афлотоксин физически присутствовал так долго в организме

при столь малом введенном количестве. Скорее всего, он запускает какой-то процесс, с которым организму удастся справиться и погасить его только за два года. И если контакт с таким агентом происходил бы, скажем, всего один раз в год, то он обеспечил бы у данного организма непрерывный повышенный кластогенный эффект на протяжении всей жизни. Афлотоксин — естественный продукт ряда плесневых грибов и попадает в пищевые продукты очень часто при низком уровне производства и плохом контроле. У нас все это есть, за исключением плохого контроля содержания афлотоксина в пищевых продуктах, так как такого контроля, даже плохого, у нас вообще нет. Как и контроля за большинством токсических продуктов, что отмечалось выше. Афлотоксин не единственный продукт, вызывающий длительный эффект сохранения повышенного уровня повреждающего действия после своего исчезновения из организма. Но для организма во всех подобных случаях это уже не имеет значения, ибо важен не сам агент, а изменения, им вызываемые. Поэтому непрерывные экстремальные условия надо считать по непрерывности вызываемых ими разрушительных процессов в организме независимо от того, как часто оказывается подпитывающее разрушение действие. И тогда контроль должен быть обязательно двойным — и за самими экстремальными факторами, и за вызываемыми ими разрушительными процессами в организме. А пока такого нет, но даже вопрос о двойном контроле не обсуждается.

Если экстремальная жизнь вызывает процессы, идентичные таковым старения, и характеризуется их ускорением, то выходит, что для устранения биологических последствий постоянного экстремума надо контролировать старение! Но, может быть, все же здесь только кажущаяся идентичность, может быть, на организменном уровне последствия экстремальной жизни и естественного старения реализуются в проявлении, которые только кажутся идентичными? Проанализируем и это. Начнем с того, что факт ускоренного старения под влиянием непрерывного экстремума вообще-то хорошо известен. Когда о сорокалетнем наркомане или алкоголике «со стажем» говорят, что он (она) выглядит как дряхлый старик (или старуха) и имеет соответственно полностью разваленное здоровье (т. е. множественные и далеко зашедшие патологии), то это полностью соответствует действительности. Налицо (и даже просто на лице) ускоренное старение. Тем не менее именно эту терминологию стараются чаще всего не употреблять в силу чисто психологических причин. Из признания возможности ускоренного старения под влиянием внешних факторов (пусть даже наркотиков или алкоголя) протягивается логическая цепочка к любым экстремумам вообще и экстремальной жизни, в частности. И, проследив ее до конца, каждый может такой процесс перевести «на личности», доведя его до самого себя. Поэтому, скорее подсознательно, яркие и, увы, далеко не единичные примеры ускоренного старения индивидуумов от постоянной персонально создаваемой ими самим себе экстремальной жизни именуется как угодно, но только иначе: деградация личности, разрушение организма и т. д.

Самым общим свойством старения является повышение смертности. Изменения в организме, связанные с возрастом (их предпочитают называть возрастными, а не старческими, пока они не приводят к явно выраженным внешним изменениям индивидуума), наступают рано и у разных людей протекают с разной скоростью. Уже начиная с 30-летнего возраста происходит увеличение смертности в два раза каждые 8 лет [59]. Принципиально то же — повышение смертности — происходит и при воздействии экстремальных условий и пропорционально таким условиям. Даже если это не постоянная жизнь в непрерывно экстремальных условиях, а периодические экстремумы — смертность растет.

Так, в благополучных по данному показателю США за детально

исследованный период (80-е годы) умерло от профессиональных заболеваний (т. е. раньше, чем если бы не было контакта с экстремумами) более 10 % всех взрослых мужчин [60].

Вторым общим показателем старения является повышение болезненности, т. е. часто возникающие состояния, требующие амбулаторного или стационарного лечения. При старении в нормальных условиях болезненность заметно повышается после 40 лет [61]. При экстремальной жизни повышенная болезненность начинается уже у подростков и быстро нарастает.

Если перейти к более специфическим проявлениям последствий старения, то окажется, что и здесь качественное совпадение с последствиями экстремальной жизни имеет место даже в деталях.

Так, заболевания пожилых людей (обитающих в нормальных условиях) отличаются от заболеваний в молодом возрасте по следующим показателям:

- 1) одновременное протекание нескольких заболеваний у одного человека;
- 2) появления острых заболеваний на фоне уже существующих хронических;
- 3) повышенная вероятность смертности даже для больного, находящегося в условиях медицинского стационара;
- 4) заболевания часто вызывают органические изменения;
- 5) эффективность лечения понижена;
- 6) частая невозможность полного излечения даже в стационарных условиях [62].

То же самое в полной мере, да к тому же еще в очень яркой форме, имеется у нас для людей среднего возраста во многих регионах, а по отдельным пунктам и для молодежи и даже детей. Сведения об этом приведены выше.

Болезни, которые в обычных условиях считают свойственными старению или частота которых возрастает при старении — атеросклероз, гипертония, злокачественные новообразования, различные повреждения нервной системы, диабет, снижение остроты зрения, поражения межпозвоночных дисков и позвоночника и т. д. [63, 64], у нас растут, начиная уже с детского и юношеского возрастов.

Те же самые процессы происходят и с защитными системами организма. Так, реактивность иммунной системы достигает максимума (при нормальной жизни) во время полового созревания и далее уменьшается по мере старения человека до 30 %, а в особо дряхлом состоянии даже до 5 % от максимального уровня [65]. Во многих наших регионах иммунодефицит является массовым и постоянным во всех возрастных группах, часто падая до крайних старческих уровней, определяемых у людей, состарившихся не в экстремальной жизни.

Наконец, специальная проверка, проводимая по классическим для возрастных изменений тестам физиологических и функциональных показателей, засвидетельствовала для тех, кто находится в экстремуме, ускоренное старение непосредственно. Так, для металлургов в возрастной группе 30 — 49 лет среднегрупповой возраст был на 2,9 года большим, чем для таких же лиц, не связанных с данной профессией [66]. И это сравнение было сделано в экологически очень грязном городе, где и контрольная-то группа живет в экстремуме и ее старение тоже должно быть ускоренным. Может быть, 2,9 года слишком малая величина? Если человек начал работать металлургом в 20 лет, то за 20 лет работы (среднее от 20 лет до 30 — 49 регистрируемого возраста) он постарел дополнительно на эти 2,9 года, т. е. жизнь сократилась за это время на 14,5 %. И это при том, что, как указывалось выше, в очень «грязных» регионах между профессиональными вредностями и просто жизнью в тех местах существенной разницы по заболеваемости уже нет. А старение все равно идет еще быстрее.

В модельных же экспериментах на животных зависимость продол-

жительности жизни от степени ее экстремальности изучена в разных вариантах. Так, если в пище дрозофилы присутствует фенол, продолжительность жизни сокращается почти вдвое [67].

Неправильное питание крыс во время беременности (особенно жирная диета) приводит к тому, что у потомства в 5 раз увеличивается частота злокачественных опухолей [68] и т. д.

Если же (в силу нашего незнания) эксперимент ставится на людях, он свидетельствует о том, что существующие представления о последствиях очень далеки от действительности. Так, из публикаций о безопасности малых доз облучения можно составить многотомник. А реальность засвидетельствовала, что для детей, отцы которых за всю жизнь (!) облучились в дозе более 100 МЗв (всего-то сверх 10 бэр, т. е. примерно по 0,2—0,3 бэра (!) в год), риск заболевания лейкозом был в 7 раз выше, чем для не имевших этой лучевой прибавки [69].

Получается, что, как ни сопоставляй, на каком уровне ни проводи анализ, а вывод один и тот же — в экстремальной жизни происходит ускоренное старение людей по всем параметрам со всеми вытекающими из этого следствиями, затрагивая даже следующие поколения. И если судить по укорочению средней продолжительности жизни, уровню болезненности, вовлечению в этот процесс все более молодых групп населения, включая детей, то можно говорить о том, что этот процесс круто ускоряется.

Вообще-то понятие «ускоренное старение» не новое, оно хорошо известно и обсуждается в геронтологии. Там оно связывается с отдельными личностями, живущими в обычных, а не в экстремальных условиях. В геронтологии ускоренное старение объясняют либо отягощенной наследственностью, создающей данному человеку экстремальную жизнь во внешне самых прекрасных условиях, либо временными экстремумами, если они для такого несчастного человека повторяются слишком часто. Никаких обобщений для популяции в целом при этом не делается. Но, может быть, именно в силу нетипичности (по сравнению с обществом в целом) таких отдельных событий в нормальной жизни целесообразно ознакомиться, как же определяют ускоренное старение специалисты по старению и сравнить это с тем, что происходит со всеми людьми, живущими в непрерывно экстремальных условиях. «Под преждевременным старением следует понимать любое частичное или более общее ускорение темпа старения, приводящее к тому, что рассматриваемое лицо «опережает» средний уровень старения той группы, к которой оно принадлежит... Иначе говоря, при преждевременном старении биологический возраст человека опережает его календарный (паспортный) возраст» [70]. А вот что приводит к таким последствиям. «Эмоциональное перенапряжение, психические стрессы, облучение радиоактивными веществами и многие другие факторы часто являются причиной преждевременного и быстрого развития старческих изменений» [70]. «Из огромного числа обсуждаемых факторов риска преждевременного старения можно выделить эндогенные (болезни, наследственность) и экзогенные, средовые факторы (гиподинамия, психические стрессы, избыточное питание, вредные привычки, загрязнение окружающей среды и др.)» [70]. Таким образом, то, что окружает людей в экстремальной жизни, совпадает принципиально и существенно превосходит по разнообразию и количеству то, что канонически известно в виде факторов, ускоряющих старение, если таковые входят в жизнь отдельных индивидуумов общества, обитающего, в целом, в нормальных и полноценных условиях.

Но в нашей жизни ускоренное старение не является какой-то постоянной величиной, раз возникшее ускорение продолжает увеличиваться.

Вклад в ускорение (и без того ускоренного) старения людей в экстремальной жизни вносят три фактора. Первый из них очевиден — быстрое усиление напряженности самого экстремума: нарастающее за-

грязнение окружающей среды, ухудшение условий жизни в связи с разрушением экономики, повышение частоты и глубины психологических стрессов и т. д.

Второй фактор — нарастание болезненности в поколениях в результате «тихих» мутаций [12] и, как следствие, повышение чувствительности даже к тому уровню экстремума, который был раньше в относительно более благоприятных условиях.

Третий фактор пока вообще никак не учитывается, хотя он начинает вносить все более заметный вклад. Хорошо известно, что многие (если не подавляющее большинство) лечебные препараты (и способы лечения) оказывают побочные нежелательные эффекты на организм пациента. Уже одно это в условиях экстремальной жизни должно усугублять воздействие неблагоприятных внешних воздействий, что как указывалось выше, в конечном итоге реализуется в ускорение старения.

Однако, кроме такого общего (и чаще всего относительно мягкого) действия, ряд лекарств и лечебных процедур оказывает непосредственное угнетающее действие на защитные системы организма (часто к тому же одновременно с прямым поражающим эффектом). Так ведут себя многие противоопухолевые препараты, иммунодепрессанты, облучение в терапевтических целях и т. д. В условиях экстремальной жизни это вызывает дополнительное ускорение старения. К сожалению, по мере углубленного изучения различных лекарств, которые, казалось бы, не должны оказывать таких же эффектов, как вышеуказанная группа, выявляются все новые препараты (уже достаточно широко используемые) с аналогичными свойствами. Так, нейролептические препараты флуфеназин и карбонат лития подавляют репарацию ДНК и одновременно стимулируют окисление липидов в клетках центральной нервной системы [71]. Норбактин, применяемый в качестве бактериального средства, при лечении урологических и гинекологических болезней (как, впрочем, и некоторые другие антибиотики) вызывает столь сильный кластогенный эффект, что индуцируемые им повреждения наследственного аппарата затрагивают не только соматические, но и генеративные клетки и могут передаваться потомству [72]. При действии стероидов также отмечается мощный кластогенный эффект [73] и т. д. И это все — в оптимальных условиях. При наложении же экстремумов вызываемые побочные эффекты лекарств усиливают (и часто очень сильно) действие внешних неблагоприятных факторов на организм. Так, теofilлин подавляет репарацию ДНК. И если по фону его применения накладывается действие мутагенов (проверялся в эксперименте метилметансульфонат), то повреждающие эффекты последних резко усиливаются [74]. Данных о таких эффектах накопилось уже достаточно много. Все вместе они приводят к непропорциональному отягощению экстремальной жизни. Чем напряженнее экстремальная жизнь, тем сильнее повреждение организма и выше потребности в лечении. Но лечение в виде необычного (для жизни в нормальных условиях) побочного эффекта усилит общую направленность экстремума, т. е. ускорит повреждение организма. Это потребует еще более усиленного лечения и т. д. Не лечиться нельзя — в экстремальной жизни болезненность усиливается. Лечение, в той или иной мере устраняя патологию (или замедляя ее течение), против которой оно направлено, само вызывает повреждения и, кроме того, усиливает общее поражение организма экстремумом. В результате в условиях экстремальной жизни собственно лечение ускоряет и без того ускоренное старение, хотя без лечения, как это совершенно очевидно, финал наступит намного быстрее. Такова еще одна особенность жизни в непрерывно экстремальных условиях. Из этого следует, что лекарства надо бы проверять еще и на объектах, обитающих в экстремальных условиях. Но такая постановка вопроса пока вообще отсутствует.

В концепцию экстремальной жизни и ее следствие — ускоренное старение населения полностью укладываются все те наблюдения, кото-

рые сегодня очень эмоционально, но крайне эпизодически описываются в печати и на которые указывалось выше: сокращение средней продолжительности жизни, повышенная смертность мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных категориях (и это по фону сокращения средней продолжительности жизни и женщин тоже), повышение болезненности населения вообще и детей, в частности, непрерывный рост хронических болезней, снижение сопротивляемости организма к самым различным неблагоприятным воздействиям и т. д. В контексте обычных представлений все это выглядит хаотично и непонятно. В контексте же экстремальной жизни и ускоренного старения как его следствия иначе просто не может быть, все укладывается в единое целое. Только целое это хуже любой известной до сих пор катастрофы — как в каком-то фильме ужасов происходит ускоренное старение населения целых регионов. Не просто постарение в обычном понимании, при котором люди дольше живут, а рождаемость падает, а всеобщего старения, в которое вовлечены все возрастные категории. Даже само постарение приобретает дополнительную особенность — люди живут меньше, старея за этот меньший срок быстрее, а рождаемость падает.

И никакие разговоры такой процесс не остановят. Здесь есть только две возможности. Первая — сделать экстремальную жизнь нормальной. Однако, как указывалось выше, для этого потребуется время нескольких поколений. Но и в таком случае надо начать ее менять к лучшему немедленно. Пока же она меняется в противоположную сторону. А время нескольких поколений — это жизнь нескольких поколений, которые должны будут своим ускоренным старением оплатить и прошлое и будущее. Но будущее не свое, будущее других, если оно вообще будет, даже у других.

Вторая возможность — понять механизмы процесса и использовать возможности современной цивилизации, потенциал науки, вмешаться в протекающие механизмы на уровне тех элементарных процессов, начиная с которых идет дальше вся цепочка событий. Но если данный процесс — ускоренное старение, то механизмы его — это механизмы старения. Сегодня о феноменологии старения на всех уровнях известно много. Много говорится и о механизмах. Но пока все это — разрозненные данные и представления. А для того чтобы механизмы старения стали понятными, они должны из конкурирующих гипотез превратиться в единую, внутренне не противоречивую концепцию. Нужна общая теория старения. И на ее основе — система анализов, показывающая, как и с какой интенсивностью работают механизмы старения. И система воздействий на эти механизмы, замедляющая процесс разрушения.

И надо все это не в каком-то далеком будущем, а сейчас. Мы живем в постоянно экстремальных условиях. И если не изменить ситуацию немедленно, самое большое за несколько лет, то по крайней мере у живущих в постоянном экстремуме будущего просто не окажется.

S u m m a r y. At last decades in Ukraine (and some other regions) particular situation has taken place that mankind had never encountered before in such proportions. For this situation the transition is characteristic from episodic stay of large groups of people in extreme parameters to constant inhabiting in extreme conditions. Such inhabiting can be called the extreme life (to be more precise — constant life in lasting extreme conditions). The extreme life is provoked by proper ecological conditions and mode of people's life. But most important events (those that determine the biological peculiarities of extreme life continuance and consequences) are realized as certain molecular events in organism. These events are defined by system of protection from external and internal damaging factors and systems of recovery for those damages that for certain reasons could not been prevented. The analysis of molecular events in organism in the course of extreme life shows that in such situation the processes of progressive ageing take place. Such processes can also accelerate themselves with growing speeds. All current

phenomenology can be explained from the standpoint of extreme life and progressive ageing of population. Using such analysis one can also prognosticate the growing sickness of population and the deterioration in demographic situation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнисов В. Страна в нокДАУНе, когда 10 миллионов ее детей лишены будущего // Комсомол. правда.— 1991.— № 51 (20051), 5 марта.
2. Догужиев В. Что сделано и что впереди // Правда.— 1991.— № 100 (26548), 26 апреля.
3. Остапенко В. Мы живем в эпицентре ядерного взрыва // Комсомол. знамя.— 1991.— Апрель—май.
4. Яблоков А. В. Выступление на съезде народных депутатов СССР // Известия.— 1989.— № 161 (22699), 10 июня.— С. 5.
5. Гавриленко М. М. Комори суверенітету // Вечірній Київ.— 1991.— № 88, 12 травня.
6. Антипенко Е. Н., Козут Н. Н. Генетические последствия загрязнения окружающей среды и перспективы их предупреждения.— Киев : Знание, 1990.— 89 с.
7. «Евро-икс»-91. Полезен север для меня.. // Комсомол. знамя.— 1991.— № 90—91, 17 мая.
8. Шкиряк-Нижник З. Задля кого відроджувати Україну? // Вечірній Київ.— 1991.— 11 січня.
9. Симкович В. Що знає статистика // Там же.— 1991.— № 111 (14226), 12 червня.
10. Голота В. Я. Родити — не родити... // Там же.— № 178 (14293), 17 вересня.
11. Медико-генетический анализ заболеваемости популяции Житомирской области / С. А. Кравец, В. В. Шеверев, П. А. Глинка, О. П. Иськив // 2-й Всесоюз. съезд мед. генетиков (Алма-Ата, 4—6 декабря, 1990) : Тез. докл.— М., 1990.— С. 217—218.
12. Кордюм В. А. Генная терапия неизбежна, но успеем ли? // Биополимеры и клетка.— 1991.— 7, № 2.— С. 25—72.
13. Время действий // Правда.— 1990.— № 339 (26422), 5 декабря.
14. Назорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н. Проблема старения и долголетия.— М. : Медгиз, 1963.— 575 с.
15. Саприн А. Н. Детоксикация ксенобиотиков в организме // Итоги науки и техники.— М. : ВИНТИ, 1990.— С. 31—122.— (Сер. Общ. пробл. физ.-хим. биологии; Т. 22).
16. Основы биохимии / А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит и др.— М. : Мир, 1981.— Т. 2.— 490 с.
17. Там же.— Т. 1.— 534 с.
18. Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Г. И. Человек и противокислительные вещества.— Л. : Наука, 1985.— 230 с.
19. Виленчик М. М. Биологические основы старения и долголетия.— М. : Знание, 1987.
20. Алексеева Т. А., Владимировна И. Г., Зотин А. И. Продолжительность жизни и константа Рубнера при разных температурах у *Drosophila melanogaster* // Изв. АН СССР. Сер. биол.— 1990.— № 3.— С. 450—454.
21. Ames B. A. Endogenous DNA damage, aging and cancer // Age.— 1989.— 12, N 3.— P. 111.
22. Мишин В. П., Бочнарев В. В., Гюрюханов В. В. Кислород // Большая совет. энциклопедия.— М. : Совет. энциклопедия, 1979.— Т. 10.— С. 325—326.
23. Hurman D. The aging process // Oxygen radicals in biol. and med. : Proc. 4th. Int. Congr. (Ja Jolla, Calif., June 27-July 3, 1987).— New York; London, 1988.— P. 1057—1065.
24. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke? // Acta neurol. scand.— 1989.— 80, Suppl., N 126.— P. 23—33.
25. Томилин Н. В. Генетическая стабильность клетки.— Л. : Наука, 1983.— 156 с.
26. Rao K. S. DNA-repair in developing and aging brain // Proc. Indian Nat. Sci. Acad. B.— 1990.— 56, N 1.— P. 141—150.
27. Дин Р. Процессы распада в клетке.— М. : Мир, 1981.— 120 с.
28. Makrides S. C. Protein synthesis and degradation during aging and senescence // Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.— 1983.— 58, N 3.— P. 343—422.
29. Loss of enhanced nocturnal growth hormone secretion in aging rhesus males / L. Kaler, P. Gliesman, J. Craven et al. // Endocrinology.— 1986.— 119, N 3.— P. 1281—1284.
30. Фролькис В. В. Старение и болезни // Руководство по гериатрии.— М. : Медицина, 1982.— С. 12—24.
31. Стрелер Б. Время, клетки и старение.— М. : Мир, 1964.— 251 с.
32. Комфорт А. Биология старения.— М. : Мир, 1967.— 307 с.
33. Виленчик М. М. Молекулярные механизмы старения.— М. : Наука, 1970.— 168 с.
34. Лэмб М. Биология старения.— М. : Мир, 1980.— 206 с.
35. Каууго М. Биохимия старения.— М. : Мир, 1982.— 296 с.
36. Проллиферация культивируемых клеток человека при наследственном преждевременном старении / В. М. Михельсон, Н. М. Плещак, В. В. Прокофьева и др. // 1-я Всесоюз. конф. «Геном человека» (Переславль-Залесский, 8—12 окт., 1990) : Тез. секц. и станд. сообщ.— М., 1990.— С. 173—174.

37. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — Киев: Наук. думка, 1981.— 320 с.
38. Сонин М. Я. Экономические проблемы, возникающие при постарении населения // 9-й междунар. конгр. геронтологов (Киев, 2—7 июля, 1972): Тез. докл.— 1972.— Т. 2.— С. 279—282.
39. Stadtman E. R., Oliver C. N., Starke-Redd P. Role of oxygen radical-mediated oxidation of enzymes in aging // *Age*.— 1989.— 12, N 3.— P. 111.
40. Monnier V. M. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process // *J. Gerontol.*— 1990.— 45, N 4.— P. B105—B111.
41. Non-enzymic posttranslational modification of proteins in aging, a review / J. J. Harding, H. T. Beswick, R. Ajiboyl et al. // *Ageing and Dev.*— 1989.— 50, N 1.— P. 7—16.
42. Lipofuscins in human perioral muscles / D. Fundolanu-Dayan, I. Abrahami, A. Bucher, M. Gorsky // *Arch. biol.*— 1985.— 96, N 3.— P. 350.
43. The abnormal aging of the brain: inhibition of brain proteins by aluminium ions and its reversal by tetrahydroaminoacridine / Y. Pocker, D. D. Dahlen, G. G. Gulick, K. Mason // *Age*.— 1989.— 12, N 3.— P. 121.
44. Amiloride intercalates into DNA and inhibits DNA topoisomerase II / J. M. Besterman, L. P. Elwell, S. G. Blanchard, M. Cory // *J. Biol. Chem.*— 1987.— 262, N 27.— P. 13352—13358.
45. Slagboom P. E. The aging genome: determinant or target? // *Mutat. Res. DNAging: Gen. Instab. and Aging*.— 1990.— 237, N 3—4.— P. 183—187.
46. Fucic A., Horvat D., Dimitrovic B. Mutagenicity of vinyl chloride in man: comparison of chromosome aberrations with micronucleus and sister-chromatid exchange frequencies // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.*— 1990.— 242, N 4.— P. 265—270.
47. Гильдиева Б. С., Казарова В. Л. Молекулярные повреждения ДНК в норме и при различных патологических процессах // Эксперим. мутагенез и клин. генетика.— Ташкент: Ташкент. гос. мед. ин-т, 1990.— С. 81—88.
48. Cytogenetic investigation in lymphocytes of people living in cadmium-polluted areas / Tang Xue-Ming, Chen Xiao-Qing, Zhang Ji-Xiu, Qin Wen-Qing // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.*— 1990.— 241, N 3.— P. 243—249.
49. Pisa J., Cibulka J., Ptacek M. Effect of subcutaneous application of a single cadmium dose on oocyte maturation *in vitro* // *Physiol. bohemosl.*— 1990.— 39, N 2.— P. 185—190.
50. A blotting method monitoring the formation of chemically induced DNA-protein complexes / M. D. Cohen, C. A. Miller, L. S. Xu et al. // *Anal. Biochem.*— 1990.— 186, N 1.— P. 1—7.
51. Evaluation of chemically-induced DNA damage in germ cells of male mice using the single cell gel (SCG) electrophoretic assay / D. K. Croom, P. W. Andrews, B. Nasimbeni, R. R. Tice // *Environ. and Mol. Mutagenes.*— 1991.— 17, Suppl., N 19.— P. 19.
52. Сравнительное изучение дозовых зависимостей выхода радиационноиндуцированных аберраций хромосом при микроядерном и метафазном методах их анализа / М. А. Анкина, Т. А. Завитаева, Г. Ф. Михайлова, В. М. Козлов // Актуал. пробл. радиац. биологии и радиац. генетики: Материалы 4-й Всесоюз. конф. к 90-летию Н. В. Тимофеева-Ресовского (Обнинск, 18—19 сент., 1990).— Обнинск: НИИ мед. радиологии АМН СССР, 1990.— С. 9—12.
53. Тимченко О. И., Антипенко Е. Н. Основы подхода к оценке мутагенной опасности действия низкоэнергетических физических факторов // 2-й Всесоюз. съезд мед. генетиков (Алма-Ата, 4—6 дек., 1990): Тез. докл.— М., 1990.— С. 435—436.
54. Randerath K., Li D., Randerath E. Age-related DNA modifications (1-compounds): Modulation by physiological and pathological processes // *Mutat. Res. Rev. Genet. Toxicol.*— 1990.— 238, N 3.— P. 245—253.
55. Bodell W. Molecular dosimetry for sister-chromatid exchange induction and cytotoxicity by monofunctional and bifunctional alkylating agents // *Mutat. Res.*— 1990.— 233, N 1—2.— P. 203—210.
56. Sirtori C. Senility and molecular suicide // *Pharmacol. Res. Commun.*— 1984.— 16, N 10.— P. 1049—1055.
57. Шок Н. В. Геронтология — прошлое, настоящее, будущее // 9-й междунар. конгр. геронтологов (Киев, 2—7 июля, 1972): Пленар. и секцион. заседания, реф. докл.— Киев, 1972.— С. 7—13.
58. Barta I., Petr T., Tubek B. Delayed biological effects of low single doses of aflatoxin B1 *in vivo* // *Sci. Total Environ.*— 1991.— 101, N 1—2.— P. 179.
59. Watkin D. M. The physiology of aging // *Amer. J. Clin. Nutr.*— 1982.— 36, N 4, Suppl.— P. 750—758.
60. Wagener D. K., Buffler P. A. Geographic distribution of deaths due to sentinel health event (Occupational) causes // *Amer. J. Ind. Med.*— 1989.— 16, N 4.— P. 355—370.
61. Schwarz F. W. Lebenserwartung-Morbiditat-Mortalitat. Demographische Entwicklungstrends und Konsequenzen für die ärztlichen Aufgaben // *Munch. med. Wochenschr.*— 1986.— 128, N 5.— S. 68—72.
62. Harasawa M. Special features of the diseases in the elderly // *Asian Med. J.*— 1990.— 33, N 2.— P. 61—66.
63. Kohn R. R. Aging and age-related diseases: normal processes // *Relat. between norm. aging and diseases symp.*, Amer. aging assoc. (New York, sept., 1982).— New York, 1985.— P. 1—44.
64. Granata Q. Geriatria // *Med. geriatr.*— 1988.— 20, N 5.— P. 338—342.

65. *Walford R. L.* Studies in immunogerontology // *J. Amer. Geriatr. Soc.*—1982.—20, N 10.—P. 617—625.
66. *Мазай Г. Г., Ковальчук В. А., Шумлянський Л. А.* Оценка биологического возраста рабочих металлургического комбината // Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и проф. заболеваний АМН СССР.—1990.—2, № 42.—С. 282—283.
67. *Mrcarica E., Zivanov-Curlis J.* Promene u duzini zivota vinske musice *Drosophila melanogaster* izazvane delovanjem fenola // *Acta med. medianae.*—1990.—29, N 4.—P. 5—11.
68. *Raloff Y.* Mom's fatty diet may induce child's cancer // *Sci. News.*—1990.—137, N 1.—P. 5.
69. *Child leukemia may be linked to fathers radiation doses* // *Nucl. News (USA).*—1990.—33, N 3.—P. 19—20.
70. *Коркушко О. В., Минц А. Я.* Преждевременное старение, факторы риска. Пути профилактики // Руководство по гериатрии.—М.: Медицина, 1982.—С. 25—34.
71. *Inhibition of DNA repair synthesis in the rat by in vivo exposure to psychotropic drugs and reversal of the effect by co-administration with α -tocopherol* / R. J. Sram, B. Binkova, J. Topinka, I. Fojtikova // *Mutat. Res. Lett.*—1990.—244, N 4.—P. 331—335.
72. *Manna G. K., Roy U.* Genotoxic potential of the antibacterial drug, norbactin tested in mice // *Cytologia.*—1990.—55, N 4.—P. 581—588.
73. *In vitro and in vivo genotoxicity evaluation of hormonal drugs. I. Hydrocortisone* / D. Bali, J. R. Singh, H. Singh, D. Sandhu // *Environ. and Mol. Mutagenes.*—1990.—16, N 4.—P. 250—254.
74. *Slamenova D., Bohusova T., Oravec C.* Inhibitory effect of theophylline on repair of potentially lethal MMS-induced damages to DNA in V79 cell // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.*—1990.—242, N 2.—P. 127—134.
75. *Хесин Р. Б.* Непостоянство генома.—М.: Наука, 1984.—472 с.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН Украины,
Киев

Получено 17.09.91