

ANDRZEJ MYŚLIWSKI

Katedra Histologii i Immunologii

Akademia Medyczna w Gdańsku

Dębinki 1, 80-210 Gdańsk

e-mail: anmys@amedec.amg.gda.pl.

PROCES STARZENIA — PRZEBIEG I KONSEKWENCJE

Proces starzenia się od dawna interesował nie tylko badaczy. Starano się poznać zarówno przyczyny jego powstawania, jak i sposoby zapobiegania mu, a nawet odwracania jego skutków. Szczególnie ostatnio obserwuje się szybki rozwój gerontologii, nauki zajmującej się różnymi aspektami starzenia się i starości, szczególnie u ludzi. Wzrost zainteresowania problemami gerontologicznymi wynika przede wszystkim ze starzenia się społeczeństw, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych. Natomiast rozwój gerontologii jest, z jednej strony, wynikiem większych nakładów na badania, a z drugiej — ogromnego postępu w zakresie biologii komórkowej i molekularnej. Wynikiem tego jest szybki wzrost ilości danych dotyczących zmian jakie zachodzą w starzejącym się organizmie, na różnych poziomach jego organizacji. Znajduje to odbicie w coraz większej liczbie czasopism gerontologicznych, monografii i podręczników poświęconych różnym aspektom starzenia się, przede wszystkim ludzi. Nagromadzenie wielkiej liczby danych dotyczących procesów starzenia się prowokuje niektórych badaczy do podejmowania prób formułowania uogólnień, które przyjmują postać teorii mających wyjaśnić przyczyny starzenia się organizmów żywych. Ponieważ takie próby podejmowano od dawna, gerontologia jest dziedziną nauki, która szczególnie obfituje w różne tak zwane teorie

starzenia (SCHNEIDER 1987). Już samo istnienie dużej liczby teorii tłumaczących na różny sposób przyczyny tego samego zjawiska wskazuje, że problem nie jest dotąd wyjaśniony. Część tych teorii prezentowana już była na łamach KOSMOSU (ŻADZIŃSKI 1996, JURGOVIK I OLIŃSKI 1998) wraz z wielostronnym i krytycznym komentarzem, dlatego też nie będą one przedstawiane i omawiane w tym artykule.

Formułowanie teorii jest próbą rozwiązania, w oparciu o zgromadzone już liczne dane, intrygującej wszystkich zagadki — co jest przyczyną starzenia się? — w nadziei, że jej rozwiązanie pozwoli znaleźć sposób na zapobieżenie lub przynajmniej hamowanie procesów prowadzących do starości. Odpowiada to wyjaśnianiu etiologii choroby, co jest zasadniczym, choć bardzo trudnym do osiągnięcia celem działania nowoczesnej biomedycyny. W sytuacji, gdy ten problem nie jest jeszcze rozwiązany, szczególnego znaczenia nabiera ustalenie jak przebiega proces choroby, czyli jaka jest jego patogenеза. Podobnie jest w odniesieniu do procesu starzenia się. Wyjaśnienia wymaga nie tylko jego pierwotna przyczyna, ale i wiele zjawisk związanych z jego przebiegiem. Jednym z zasadniczych jest pytanie jak zmiany związane ze starzeniem odbijają się na stanie organizmu jako całości, przede wszystkim na jego wrażliwości na działanie czynników patogennych.

STARZENIE SIĘ A PROCESY PATOLOGICZNE

Przedstawione wyżej porównanie procesów starzenia się z chorobowymi (etiologia — patogenеза) jest tylko częściowo uzasadnione. Chociaż niektórzy gerontolodzy, a zwłaszcza geriatrzy, skłonni są traktować starzenie się jako przewlekłe i nieuleczalne schorzenie, to jednak większość nie uznaje starzenia się jako choroby.

Starość jest bowiem częścią rozwoju osobniczego, czyli ontogenezy (TIMIRAS 1972). Nie mniej jednak, związek pomiędzy starzeniem się a występowaniem schorzeń jest dla każdego oczywisty. Jaka jest więc relacja pomiędzy nimi? Otóż zasadniczą cechą procesu starzenia się jest stopniowe, postępujące i nieodwracalne zmniejszenie

szanie się zdolności organizmu do utrzymania homeostazy w odpowiedzi na czynniki środowiskowe (ROSE 1991), natomiast wystąpienie stanu chorobowego (morbus) jest wyrazem przełamania tej homeostazy. Tak więc procesy starzenia się, chociaż nie są objawami choroby, to ułatwiają jej wystąpienie (BROCKEHURST i współaut. 1992). Warunkiem przełamania homeostazy organizmu jest nie tylko zmniejszenie zdolności do jej utrzymania, ale i siła działania czynnika chorobotwórczego. Dlatego też jeśli siła ta jest niewielka, czyli, że warunki środowiska są korzystne, to nawet przy znacznym zaawansowaniu procesów starzenia się może nie dochodzić do zachorowań. Tak więc mimo podeszłego wieku można, przynajmniej w teorii, zachować zdrowie. Badania przeprowadzone w Europie Zachodniej w ramach programu „Eura-ge” wykazały, że stosując nawet najbardziej zaawansowane metody diagnostyczne, można istotnie wyselekcjonować grupę ludzi w wieku podeszłym cieszących się pełnią zdrowia. Był to niestety nieduży odsetek całej badanej populacji. Wprawdzie trudno stwierdzić w jakim stopniu zdolność do zachowania zdrowia zależy od

czynników genetycznych, a w jakim od bardzo korzystnego środowiska, to jednak obserwacja ta ma ogromne znaczenie poznawcze, gdyż ostatecznie dowodzi, że starość to nie choroba. Ma też znaczenie dla medycyny, gdyż wskazuje, że ludzie starzy nie są skazani w sposób nieunikniony na choroby, a jeśli już one występują, to są uleczalne w podobnym zakresie, jak u ludzi w innych grupach wiekowych. W jakim stopniu utrzymanie zdrowia w wieku podeszłym jest zależne od uwarunkowań genetycznych, a w jakim od środowiska, trudno obecnie jednoznacznie rozstrzygnąć. Jednak oczywistym jest, że oba czynniki odgrywają istotną rolę. Tak więc, celem badań gerontologicznych powinno być określenie uwarunkowań genetycznych, jak i środowiskowych w utrzymaniu zdrowia starych ludzi. Służą temu prowadzone w niektórych krajach, a rozpoczynane także w naszym kraju, badania ludzi długowiecznych (patrz art. E. SIKORY w tym numerze KOSMOSU). Wyniki tych badań mogą przyczynić się do wyjaśnienia uwarunkowań o odporności organizmu na działanie czynników chorobotwórczych, a tym samym o długości życia.

ŚREDNI A MAKSYMALNY CZAS PRZEŻYCIA

Terminem „średni czas przeżycia” (śred. cz. pż.) określa się średni czas przeżycia osobników danej populacji. Natomiast „maksymalny czas przeżycia” (maks. cz. pż.) to najdłuższy, zarejestrowany, czas przeżycia osobnika danego gatunku. O ile maks. cz. pż. nie ulega zmianie w kolejnych pokoleniach osobników danego gatunku, a więc jest uwarunkowany przede wszystkim genetycznie, to śred. cz. pż. uwarunkowany jest zarówno przez czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Dlatego też w badaniach poszukujących genetycznego tła zmian związanych ze starzeniem się, właśnie maks. cz. pż. traktowany jest jako zasadniczy parametr. Natomiast dla gerontologów zadawalających się trwaniem życia w granicach obecnie istniejącego maks. cz. pż., a szukających raczej poprawy jakości życia w wieku podeszłym, zasadniczym parametrem oceny jest śred. cz. pż. Niekiedy wypowiadający się o problemach starości, mylą sens terminów — średni i maksymalny czas przeżycia. Spotykane nieraz stwierdzenie, że na przykład w średniowieczu ludzie nie przeżywali więcej niż 40 lat jest nieścisłe. Należałoby powiedzieć, że w średniowieczu większość wtedy żyjących ludzi miała małe szanse przeżycia

40 lat, a śmiertelność wśród dzieci była ogromna. Nie ma powodu sądzić, że w średniowieczu i starożytności, a nawet w bardziej odległych czasach, nie było ludzi w sędziwym wieku. Jest wiele danych historycznych wskazujących, że ludzie w wieku podeszłym nie tylko żyli w tych czasach, ale często odgrywali znacznie ważniejszą rolę społeczną niż obecnie. Wynikało to, z jednej strony z ich niewielkiej liczby, a z drugiej strony z tego, że byli oni często skarbnią wiedzy i tradycji przekazywanych następnym pokoleniom. Tak więc nic nie wskazuje na to, że maks. cz. pż. uległ w czasach historycznych zasadniczej zmianie, w przeciwieństwie do śred. cz. pż., który, szczególnie od drugiej połowy XIX wieku, stale się wydłuża. Składa się na to znaczne zmniejszenie śmiertelności wśród dzieci, szczególnie w okresie okołoporodowym oraz istotne zmniejszenie śmiertelności wśród ludzi w wieku podeszłym. Dalsze wydłużanie się śred. cz. pż. będzie zależało przede wszystkim od zmniejszenia śmiertelności właśnie w tej grupie wiekowej i może doprowadzić do tego, że śred. cz. pż. znacznie zbliży się do maks. cz. pż. (OLSHANSKY i współaut. 1990).

WSKAŹNIKI STAROŚCI I WIEK BIOLOGICZNY

Średni i maksymalny czas przeżycia odnośną się, jak wynika z ich definicji, do oceny długości życia w zakresie populacji. Jednak nie są przydatne do oceny zaawansowania procesów starzenia się w odniesieniu do pojedynczego osobnika. Mogą jedynie służyć do określania prawdopodobnego czasu jego przeżycia. Dla potrzeb badawczych, ale i innych, na przykład możliwości wykonywania określonego rodzaju pracy, należałoby znać wskaźniki określające rzeczywisty stopień zaawansowania procesów starzenia się. W tym celu należałoby stwierdzić, które zmiany obserwowane u starych ludzi istotnie wynikają z procesu starzenia się. Dlatego też powinny one wykazywać zależność od wieku, natomiast nie zależeć, a jeśli już to w minimalnym stopniu, od czynników patologicznych (ERSHLER i LONGO 1997). W oparciu o te wskaźniki próbowano określić tak zwany wiek biologiczny, który byłby niejako alternatywą dla wieku metrykalno-chronologicznego osobnika, a który odpowiadałby prawdziwemu zaawansowaniu procesów starzenia się (WILSON 1988). Wprawdzie udało się znaleźć zmiany związane z wiekiem, które mogłyby służyć jako wskaźniki starzenia się, jednak próby sformułowania zasady obliczania w oparciu o te wskaźniki wieku biologicznego okazały się, przynajmniej dotąd, nieudane. Niektórzy gerontolodzy uważają wręcz, że jest to zadanie niewykonalne, chociaż pomysł jest atrakcyjny (COSTA i MCCRAE 1988, DEAN i MORGAN 1988). Problem polega na tym, że zmiany związane z wiekiem mają różne znaczenie dla czasu przeżycia osobnika, na przykład siwienie włosów spełnia wszystkie kryteria dobrego wskaźnika starzenia się, ale jego znaczenie dla czasu przeżycia jest problematyczne. Podobnie zmiana ostrości wzroku, przynajmniej w odniesieniu do ludzi; chociaż dla zwierząt żyjących na wolności ta akurat zmiana ma zasadnicze znaczenie dla szansy przeżycia. Ponieważ układ odpornościowy odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu zdrowia, parametry oddające stan jego sprawności mogą być dobrym wskaźnikiem starzenia się. Istotnie, stwierdzono korelację pomiędzy reaktywnością immunologiczną a śred.cz.pż. myszy i ludzi (MILLER 1996).

Zmianą związaną z wiekiem, która wydawała się dobrym wskaźnikiem starzenia się, jest zmniejszanie się zdolności proliferacyjnej komórek hodowanych *in vitro*, nazywane od nazwiska odkrywcy limitem Hayflicka (HAYFLICK 1965). Jednak również i ten parametr nie wy-

daje się mieć zasadniczego związku z czasem przeżycia osobnika. Problem wpływu zdolności proliferacyjnej komórek na proces starzenia się organizmu oraz jego czas przeżycia jest dość złożony. Przede wszystkim należy stwierdzić, że problem ten nie dotyczy populacji komórkowych, które nie proliferują po urodzeniu, a które są niezwykle ważne dla funkcjonowania organizmu, jak i jego czasu przeżycia, takich jak komórki nerwowe czy komórki mięśnia sercowego. Jednak wiele populacji komórkowych to populacje określane jako odnawiające się, a więc proliferujące przez całe życie. Należą do nich intensywnie proliferujące komórki układu krwiotwórczego oraz komórki nabłonków pokrywających błony śluzowe, szczególnie układu pokarmowego. Komórki pokrywające kosmki jelitowe złuszcza się po kilku dniach od podziału i wędrówki z krypt jelitowych. Granulocyty krwi obwodowej żyją kilka do kilkunastu dni. Naskórek, zależnie od okolicy ciała, odnawia się w okresie od 30 do 50 dni (OSTROWSKI 1995). Czas życia komórek wyżej wymienionych populacji wskazuje, że w ciągu życia ulegają one wielokrotnej wymianie, a liczba podziałów komórkowych jakie w tym czasie zachodzą znacznie przekracza maksymalną liczbę podziałów fibroblastów hodowanych *in vitro*, określaną limitem Hayflicka. Na przykład, fibroblasty z płuc człowieka dorosłego dzielą się *in vitro* maksymalnie 30 razy (HAYFLICK 1977). Jak wytłumaczyć tą, wydawałoby się oczywistą, sprzeczność. Próba jej wyjaśnienia opiera się na występowaniu w populacjach odnawiających się specjalnego rodzaju komórek, nazywanych komórkami pnia (ang. stem cell) lub macierzystymi. Są one źródłem komórek, które podlegają różnicowaniu, następnie śmierci przez apoptozę lub złuszczenie, po uprzednim zrogowaceniu, jak w przypadku naskórka lub włosów. Ponieważ nawet w bardzo zaawansowanym wieku populacje odnawiające się zachowują zdolność do proliferacji, to można sądzić, że albo ilość komórek macierzystych jest po urodzeniu tak duża, że wystarcza ich nawet na bardzo długie życie albo, że dzieląc się nie podlegają one replikacyjnemu starzeniu się i nie dotyczy ich limit Hayflicka. Jest to problem dotąd nie rozstrzygnięty i w wielu opracowaniach dotyczących starzenia się komórek pominięty. Jedną z przyczyn jest to, że komórki macierzyste są bardzo trudnym obiektem badawczym. Mimo to, istnieją próby wyjaśnienia tego problemu w oparciu o pewne właściwości tych komórek oraz poprzez

rozważania teoretyczne. Komórki macierzyste są komórkami nisko zróżnicowanymi a ich aktywność metaboliczna jest zwykle bardzo niska. Dzięki niskiej aktywności metabolicznej mogą unikać, prawdopodobnie w znacznym stopniu, uszkodzającego działania wolnych rodników, które (jak się obecnie sądzi) decyduje o tempie starzenia się komórek (JURGOWIAK i OLINSKI 1995, ESSER i MARTIN 1995). Ponadto, ich podziały mogą być asymetryczne. W wyniku tego jedna z potomnych komórek zachowuje cechy komórki macierzystej, a więc przez długi okres może pozostawać poza cyklem komórkowym, czyli w fazie G₀, podczas gdy druga dalej się dzieli podlegając różnicowaniu i tworzy klon komórkowy, niekiedy bardzo liczny, zawierający komórki o różnym stopniu zróżnicowania. W oparciu o te właściwości komórek macierzystych zaproponowano hipotezę tak zwanej sukcesji klonalnej (KAY 1965). Komórki macierzyste miałyby dzielić się bardzo rzadko, nawet raz na kilka lat, natomiast potomne komórki mogłyby w kolejnych pokoleniach, w różnym czasie, tworzyć klony zapewniające utrzymanie stałej liczebności odnawiającej się populacji. Tak więc hipoteza ta zakłada, że komórki macierzyste podlegają starzeniu replikacyjnemu, choć ich nieliczne podziały nie pozwalałyby na osiągnięcie w ciągu życia osobnika limitu Hayflicka. Wprawdzie udało się wykazać, że komórki macierzyste w nabłonku jelitowym wykazują z wiekiem zmiany, które mogą świadczyć o ich starzeniu się (MARTIN i współaut. 1998), można jednak sądzić, że komórki pnia, a przynajmniej niektóre z nich, nie podlegają starzeniu. Miałyby to wynikać ze wspomnianej właściwości komórek macierzystych, to znaczy ich niskiej aktywności metabolicznej oraz z tego, że mogą dzielić się asymetrycznie. Podział asymetryczny daje bowiem szansę jednej z nowopowstałych komórek, tej która zachowuje cechy komórki macierzystej, pozbywania się składników zmienionych wskutek starzenia się kosztem drugiej, różnicującej się komórki. Istnieje przypuszczenie, że podobne zjawisko zachodzi w trakcie asymetrycznych podziałów podczas oogenezy, czyli dojrzewania komórki jajowej. Powstające w trakcie pierwszego i drugiego podziału redukcyjnego tak zwane ciała kierunkowe, będące

poronnymi komórkami, miałyby nie tylko przyczynić się do redukcji liczby chromosomów, ale także pozbywania się przez komórkę jajową zmienionych składników jej cytoplazmy. Ten mechanizm „odmładzania się” komórek jajowych miałyby zapewnić optymalny stan cytoplazmy przyszłej zygocie. Mechanizm ten mógłby także zapewnić komórkom macierzystym zachowanie cech komórki młodej. Pełne wyjaśnienie zagadki niewyczerpywania się zdolności proliferacyjnych komórek odnawiających się populacji przyczyniłoby się w znacznym stopniu do zrozumienia procesów starzenia się na poziomie komórkowym i molekularnym.

Tak więc w ocenie zdolności proliferacyjnej komórek starzejącego się organizmu, podobnie jak wielu innych zmian związanych ze starzeniem się, raczej nie należy szukać wskaźników wieku biologicznego. Nie pozwalają one bowiem na spełnienie zasadniczego oczekiwania wobec wieku biologicznego, a mianowicie na określenie szans na przeżycie określonej liczby lat z większą dokładnością niż wynika to z wieku metrykalnego. Jakie więc zmiany związane ze starzeniem należy brać pod uwagę jako takie, które pozwoliłyby na spełnienie wyżej wymienionego postulatu, to znaczy umożliwiłyby określenie szans przeżycia z większym prawdopodobieństwem niż w oparciu o wiek metrykalny? Ze statystyk wynika, że najczęstszymi przyczynami śmierci ludzi po osiągnięciu dojrzałości są choroby układu sercowo-naczyniowego oraz nowotwory. Tak więc zmiany związane ze starzeniem, które ułatwiłyby wystąpienie tego rodzaju schorzeń, byłyby najlepszymi wskaźnikami wieku biologicznego, przynajmniej w określaniu szans przeżycia. Aby znaleźć takie zmiany, powinno się wyjaśnić etiologię procesów miażdżycowych będących podłożem praktycznie wszystkich schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz etiologię procesów nowotworowych. Dopóki nie zostanie to dokonane, można jedynie przypuszczać jakie zmiany zachodzące w procesie starzenia się w układzie naczyniowym, czy też w mechanizmach kontroli proliferacji komórek, mają związek ze schorzeniami będącymi główną przyczyną śmierci ludzi w wieku podeszłym.

PRZEDŁUŻANIE ŻYCIA, REWITALIZACJA

Zależność występowania zmian chorobowych od zmian związanych ze starzeniem się oraz ich znaczenie dla czasu przeżycia wskazują, że aby osiągnąć sukces w przedłużaniu życia należałoby jak najlepiej poznać przyczyny i cha-

rakter zarówno jednych, jak i drugich. Jak wyżej wyjaśniono, prowadzić to może jedynie do wydłużenia życia w zakresie wyznaczanym przez mks.cz.pż. gatunku, przy czym, przynajmniej obecnie, zasadnicze znaczenie miałyby ra-

czej postępie w medycynie niż gerontologii. Dowodzi tego znaczne wydłużenie się śred. cz. pż. w ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat, będące wynikiem znacznego postępu w diagnostyce i terapii, jak i prewencji przez masowe szczepienia. Jaka więc mogłaby być rola postępu w zakresie gerontologii, czyli poznania przyczyn i przebiegu procesów starzenia się, w dążeniu do przedłużenia życia ludzkiego? Problem ten ma dwa różne aspekty. Jeden to wykorzystanie możliwości długiego życia w zakresie określanym przez maks. cz. pż., drugi to podjęcie próby przesunięcia granic przeżycia poza jego dotychczasowe maksimum. Pierwsze zadanie, które wydaje się być łatwiejsze do realizacji, sprowadzałoby się w zasadzie do wyeliminowania chorób, które uniemożliwiają obecnie większości ludzi w wieku podeszłym osiągnięcie maks. cz. pż. Można by ten efekt osiągnąć nie tyle przez wpływanie na powstawanie zmian związanych ze starzeniem się, ile przez zmniejszanie ich skutków.

Co należy rozumieć przez skutki procesów starzenia się? Otóż tylko część zmian obserwowanych w wieku podeszłym spełnia podstawowe kryterium pozwalające określić je jako istotnie decydujące o starzeniu się organizmu. Jest to powszechność występowania oraz nieodwracalność zmian u wszystkich osobników danego gatunku. Takie zmiany nazywane są przez gerontologów pierwotnymi, a ich konsekwencją mogą być zmiany wtórne, które w przeciwieństwie do pierwotnych są odwracalne. Przykładem tego mogą być zmiany w neuronach jąder podwzgórza, które wpływają na funkcję gruczołów dokrewnych. Podwzgórze bowiem steruje układem hormonalnym, co z kolei ma wpływ na funkcje narządów będących docelowymi dla hormonów wydzielanych przez te gruczoły (MACIEIRA-COELHO 1995). W tym przypadku efekt zmian związanych z wiekiem może być niwelowany przez zastępczą terapię hormonalną. Przykładem takiego działania jest terapia hormonalna stosowana u kobiet w okresie menopauzy, kiedy w wyniku zmian inwolucyjnych w jajnikach dochodzi do zaprzestania ich funkcji wydzielniczych. Terapia taka ogranicza więc konsekwencje pierwotnych zmian jakie zachodzą w jajnikach wszystkich kobiet i są nieodwracalne. Jedną z takich konsekwencji są zmiany w kośćcu kobiety, określane jako osteoporoza. Jak z tego wynika, skutki zmian związanych z wiekiem mogą być niekiedy znacznie zmniejszane, mimo, iż nie mamy wpływu na powstawanie i przebieg zmian pierwotnych, stanowiących istotę procesu starzenia się. Dlatego też ujawnianie, które ze zmian obserwowanych u starych osobników są pierwotne, a które wtór-

ne, czyli odwracalne, ma zasadnicze znaczenie dla podejmowania próby uczynienia organizmu mniej podatnym na działanie czynników chorobowych, a przez to zdolniejszym do utrzymywania zdrowia. Konsekwencją tego byłoby przedłużenie życia i to w miarę aktywnego. Utrzymywanie pełnego zdrowia w podeszłym wieku, które można traktować jako zasadnicze zadanie współczesnej gerontologii, nie jest sprawą prostą, chociaż możliwą. Jednak w obecnej sytuacji, gdy większość ludzi w wieku podeszłym wykazuje mniej lub bardziej nasilone stany chorobowe, chociażby ograniczenie ich skutków miałyby ogromne znaczenie. Przykładem może być skuteczność preparatu o nazwie „Gerioquina” wprowadzonego przez AMĘ ASLAN, a także innych preparatów, których zasadniczym składnikiem jest nowokaina, lek o działaniu przeciwbólowym. Znoszenie bólów, związanych przede wszystkim ze zmianami w układzie kostno-stawowym, powszechnych u ludzi w wieku podeszłym oraz, być może, lekko euforyzujące działanie tego leku, pozwoliło na zwiększenie ich aktywności ruchowej i wywarło dobroczynny wpływ na stan układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. W ten sposób uzyskiwano poprawę ogólnego stanu fizycznego, a w konsekwencji i psychicznego (WIŚNIEWSKA-ROSZKOWSKA i ZGIRSKI 1973). Podobne działania mające na celu przywracanie aktywności ludziom starym przez zmniejszenie skutków procesów starzenia się, przede wszystkim związanych z nimi procesów chorobowych, określane jest jako rewitalizacja, gdyż przywraca ona ludziom starym możliwość w miarę normalnego życia.

Zmniejszenie, czy też nawet likwidacja zmian wtórnych wynikających z procesu starzenia się, przyczyniając się do poprawy zdrowia ludzi w wieku podeszłym, może w odniesieniu do całej populacji jedynie wydłużyć charakterystyczny dla niej śred. cz. pż. Natomiast wydłużenie maks. cz. pż. charakterystycznego dla danego gatunku, wymagałoby wpływania na zmiany pierwotne, a więc na zmiany, jak dotąd, nieodwracalne. Oczywiście nie chodzi o ich odwrócenie, czyli uczynienie człowieka staro młodym lub nawet zatrzymanie rozpoczętych już zmian, gdyż wydaje się to być obecnie niemożliwym i pozostaje w sferze science-fiction. Natomiast realnym wydaje się spowodowanie znacznieszego spowolnienia ich przebiegu. Jak się obecnie sądzi, przebieg procesów starzenia się jest determinowany z jednej strony przez czynniki genetyczne, a z drugiej przez środowisko. Udana próba wydłużenia maks. cz. pż. zwierząt doświadczalnych uzyskane zostały zarówno przez modulowanie warunków życia osobników, jak i przez manipulacje genetyczne.

Do pierwszych należy długotrwałe stosowanie diety o ograniczonej kaloryczności, czyli tak zwana restrykcja kaloryczna. Dzięki temu udało się wydłużyć maks. cz. pż. myszy o 30%, co wiązało się ze zmniejszeniem zapadalności na nowotwory (WEINDRUCH 1996). Inny rodzaj działania, to kojarzenie osobników pochodzących od długo żyjących rodziców, a także transfekowanie genami, których produkty mają korzystny wpływ na przebieg pierwotnych zmian starzenia się. Przykładem jest gen dysmutazy ponadtlenkowej, którego produkt przyczynia się do ograniczenia szkodliwego działania na komórkę wolnych rodników. Transgeniczne osobniki *Drosophila melanogaster*, z dodatkowymi allelami genów dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy, charakteryzowały się wydłużonym maks. cz. pż. o 33%, w porównaniu z osobnikami dzikimi (ORR i SOHEL 1994).

Jak te próby dokonywane na zwierzętach doświadczalnych mają się do ewentualnego zastosowania u ludzi? Manipulacje genetyczne, przynajmniej tego rodzaju jakie przeprowadzono u zwierząt, wydają się być trudne do zastosowania ze względów etycznych. Natomiast działanie poprzez dietę wydaje się możliwe, chociaż stosowanie długotrwałej głodówki, co jest efektem restrykcji kalorycznej, też nie wydaje się łatwe do zastosowania. Jak dotąd brak doniesień o stosowaniu jej u ludzi w formie zastoso-

wanej u zwierząt. Istnieje jednak możliwość, że wyjaśnienie mechanizmu poprzez który restrykcja kaloryczna wpływa na przedłużenie maks. cz. pż. pozwoli na uzyskanie tego efektu bez stosowania długotrwałej głodówki (ROSE i NUSBAUM 1994). Wiąże się z tym również problem badawczy. Aby ocenić ewentualny wpływ restrykcji kalorycznej na maks. cz. pż. u ludzi potrzeba bardzo wielu lat, przynajmniej paru pokoleń badaczy. Natomiast zmiana jakościowa diety poprzez jej wzbogacanie, na przykład witaminami i pierwiastkami śladowymi, wydaje się być znacznie łatwiejsza w stosowaniu. Stwierdzono, że taka dieta może poprawiać stan układu odpornościowego wpływając korzystnie na stan zdrowia, a przez to zwiększyć szanse dłuższego życia (CHANDRA 1992). Czy może to mieć korzystny wpływ na maks. cz. pż. trudno obecnie ocenić?

Czy jednak dążenie do wydłużenia maksymalnego czasu przeżycia, który dla ludzi, jak się obecnie przyjmuje, wynosi około 120 lat, jest uzasadnione? Znalezienie odpowiedzi na to pytanie pozostawiam czytelnikom. Autorowi tego artykułu, być może dlatego, że jest z wykształcenia lekarzem, wydaje się, że znacznie ważniejsze jest uczynienie starości wolną od stanów chorobowych, a przez to sprawienie, że korzystanie z uroków życia będzie możliwe do ostatnich lat jego trwania.

POZYTYWNY CHARAKTER NIEKTÓRYCH ZMIAN ZWIĄZANYCH ZE STARZENIEM SIĘ

Wprawdzie zdecydowana większość zmian zachodzących w procesie starzenia się ma charakter negatywny ze względu na wzmożone występowanie stanów chorobowych, to jednak przynajmniej część zmian związanych z procesem starzenia się ma charakter pozytywny (FROLKIS 1984). Opinie te oparte są jednak raczej na przypuszczeniach niż na wynikach doświadczeń czy obserwacjach. Istnieje opinia, że starzenie się replikacyjne (limit Hayflicka) przyczynia się do ograniczenia występowania transformacji nowotworowych w starych organizmach.

Wprawdzie w okresie starości stwierdza się częstsze niż we wcześniejszych okresach życia występowanie nowotworów (YANCIK 1997), jednak nie musi to wynikać ze zwiększonej podatności na działanie czynników rakotwórczych a jedynie być konsekwencją znacznie dłuższego czasu ekspozycji na te czynniki (DIX 1989). Natomiast rozwój przeszczepionego nowotworu oraz jego przerzutowanie są u myszy mniej nasilone w okresie starości (ERSHLER i współaut. 1984). Jednak trudno jest stwierdzić, jaki mechanizm jest za to odpowiedzialny. Być może

są to trudniejsze warunki dla angiogenezy, czy też zmiany w układzie immunologicznym (ERSHLER i LONGO 1997). Zmiany w układzie odpornościowym prowadzące do stanu określanego jako niedobór immunologiczny, czyli stanu obniżonej jego sprawności, z jednej strony zmniejszają możliwości obrony organizmu przed zakażeniami, z drugiej zaś ograniczają rozwój chorób z autoagresji. Występowanie menopauzy w okresie poprzedzającym starość kobiety, które oznacza ustanie jej funkcji rozrodczych, zmniejsza przez to zagrożenie dla jej życia, gdyż ciąża w okresie starości mogłaby takie zagrożenie stwarzać. Obniżenie w organizmie kobiety poziomu hormonów płciowych, które stymulują proliferację komórek w narządach dla nich docelowych, zmniejsza w niektórych z tych narządów, na przykład w gruczole piersiowym, zagrożenie wystąpienia transformacji nowotworowych. Jest także inny aspekt ograniczenia zdolności rozrodczych kobiety w okresie jej starości, który ma znaczenie nie tyle dla jej zdrowia, ile dla trwania gatunku. Uniemożliwienie wydawania potomstwa przez kobiety w okresie starości

powoduje, że nie jest ono obciążone efektem starzenia się jej komórek rozrodczych, a także nie jest zagrożone nieprawidłowymi warunkami do rozwoju płodowego.

Wprawdzie niewiele można obecnie wymienić pozytywnych aspektów zmian zachodzących w okresie starzenia się, jednak ich istnienie powinno być brane pod uwagę w trakcie planowania procedur mających niwelować skutki procesów starzenia się, w celu uniknięcia ich ewentualnych negatywnych efektów. Przykładem może być hormonalna terapia zastępcza w okresie menopauzy, która może zwiększać zagrożenie wystąpienia transformacji nowotworowych. Mimo wszystko poszukiwanie sposobów modulowania przebiegu procesów

starzenia się jest w pełni uzasadnione, gdyż stwarza to szanse, że starość, która ze swej natury ma wiele stron negatywnych, mogłaby być w mniejszym stopniu obciążona zmianami chorobowymi. Podejmując procedury wpływające na przebieg procesu starzenia się należy pamiętać o tym, że różnice osobnicze są szczególnie duże w okresie starości, gdyż na różnice w zakresie genotypu nakładają się różnice fenotypowe wynikające z różnych życiorysów. Dlatego też, aby procedury takie były skuteczne należałoby każdego, przed ich podjęciem, poddać dokładnym badaniom, uwzględniającym nie tylko stan zdrowia ale i zaawansowanie procesów starzenia, w oparciu o znane już ich wskaźniki.

PROCESS OF AGEING — COURSE AND CONSEQUENCES

Summary

The primary cause of the ageing process is still unknown although there are many theories which attempt to explain it. However, the number of observations concerning the course of the ageing process and its consequences is quickly growing. The main consequences of the changes connected with ageing is the increase in the vulnerability of

the organism to the action of pathogens, which is the reason of the so-called age-associated diseases. Elimination of such diseases could increase the mean life span. However, the increase of the maximum life span would be possible only by diminishing or eliminating the primary cause of ageing, and this is much more difficult.

LITERATURA

- ASLAN A., 1956. *Novocain als eutrophischer Faktor und die Möglichkeit einer Verlängerung der Lebensdauer*. Ther. Umschau. Bern, 9, 165-173.
- BROCKEHURST J. C., TALLIS R., FILLIT H., 1992. *Geriatric medicine and gerontology*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- CHANDRA R. K., 1992. *Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects*. Lancet 340, 1124-1127.
- COSTA P. T., MCCRAE R. R., 1988. *Measures and markers of biological aging: „a great clamoring of fleeting significance”*. Arch. Gerontol. Geriatr. 7, 211-214.
- DEAN W., MORGAN R., 1988. *In defence of the concept of biological aging measurement — current status*. Arch. Gerontol. Geriatr. 7, 191-210.
- DIX D., 1989. *The role of aging in cancer incidence: an epidemiological study*. J. Geront. 44, 10-18.
- ERSHLER W., STEWART J., HACKER M., MOORE A., TINDE B., 1984. *B16 murine melanoma and aging: slower growth and longer survival in old mice*. J. Natl. Cancer Inst. 72, 161-164.
- ERSHLER W., LONGO D., 1997. *The biology of aging*. Cancer 80, 1284-1294.
- ESSER K., MARTIN G., 1995. *Molecular aspects of aging*. John Wiley & Sons. Chichester.
- FROLKIS V. V., 1984. *Physiology of cell aging*. Interdisciplinary Topics in Gerontology. Vol. 18. S. Karger. Basel.
- HAYFLICK L., 1965. *The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains*. Exp. Cell Res. 37, 614-636.
- HAYFLICK L., 1977. *The cellular basis for biological aging*. [W:] *Biology of aging*. FINCH C., HAYFLICK L. (red.). Van Nostrand Reinhold Company, New York, 159-186.
- JURGOWIAK M., OLIŃSKI R., 1995. *Wolne rodniki a starzenie się*. Kosmos 44, 71-88.
- JURGOWIAK M., OLIŃSKI R., 1998. *Proces starzenia — przegląd aktualnych teorii i poglądów*. Kosmos 47, 1-11.
- KAY H. E. M., 1965. *How many cell generations?* Lancet 2, 418-420.
- MACIEIRA-COELHO A., 1995. *Molecular basis of aging*. CRC Press, Boca Raton.
- MARTIN K., KIRKWOOD T., POTTEN C., 1998. *Age changes in stem cells of murine small intestinal crypts*. Exp. Cell Res. 241, 316-323.
- MILLER R. A., 1996. *The aging immune system: primer and prospectus*. Science 273, 70-74.
- OLSHANSKY S. J., CARNES B., CASSEL CH., 1990. *In search of Methelah: estimating the upper limits to human longevity*. Science 250, 634-640.
- ORR W. C., SOHEL R. S., 1994. *Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in Drosophila melanogaster*. Science 263, 1128-1130.
- OSTROWSKI K., 1995. *Histologia*. PZWL, Warszawa.
- ROSE M., 1991. *Evolutionary biology of ageing*. Oxford Univ. Press, New York, Oxford.
- ROSE M., NUSBAUM T., 1994. *Prospects for postponing human aging*. FASEB J. 8, 925-928.
- SCHNEIDER E. L., 1987. *Theories of aging: a perspective*. [W:] *Modern biological theories of aging*. WARNER H., BUTLER R., SPROTT R., SCHNEIDER E. (red.). Ageing Series 31, 1-4.
- TIMIRAS P. S., 1972. *Developmental physiology and aging*. Macmillan, New York.
- WIENDRUCH R., 1996. *Kalorie a proces starzenia*. Świat Nauki. 3, 24-31.
- WILSON D., 1988. *Aging hypothesis, aging markers and the concept of biological age*. Exp. Gerontol. 23, 435-438.
- WIŚNIEWSKA-ROSZKOWSKA K., ZGIRSKI A., 1973. *Starość, metabolizm, rewitalizacja*. PZWL, Warszawa.
- YANCIK R., 1997. *Cancer burden in the aged*. Cancer 80, 1273-1283.
- ŻADZIŃSKI R., 1996. *Program czy niedoskonałość — nierozwiktana zagadka gerontologii*. Kosmos 45, 69-96.