

МЕДИЦИНА АНТИСТАРЕНИЯ – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД.

Примак А.В.

Сегодня медицина антистарения это одно из самых динамично развивающихся направлений медицинской практики, в которой работают десятки тысяч врачей во всем мире и эта цифра стремительно растет. Причин тому несколько. Первое – за последние несколько десятков лет, к сожалению, только в Западных странах, наметилась отчетливая тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, что привело к увеличению количества людей, которые достигли пожилого возраста и хотят максимально продлить период нормальной физической, социальной и психологической активности. Второе за последние десятилетия произошло значительное «омоложение» заболеваний, которые существенно снижают продолжительность и качество жизни: сердечно сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, метаболический синдром, сахарный диабет II типа, дегенеративные заболевания нервной системы. Это привело к тому, что эти заболевания затронули здоровье людей среднего возраста, которые активно занимаются бизнесом и очень заинтересованы в поддержании нормального здоровья. В-третьих наша медицина оказалась практически бессильной в вопросах предупреждения развития хронических заболеваний и недостаточно эффективной в случае лечения таких заболеваний как злокачественные новообразования, сахарный диабет II типа, болезнь Альцгеймера, инфаркт миокарда, инсульты и т.д. Именно эти предпосылки привели к тому, что в последние десятилетия прошлого века появилось несколько направлений медицины, задачей которых является улучшение качества жизни пациентов, максимальное продление их активной жизни, предотвращение или существенная отсрочка появления хронических заболеваний, эффективное лечение хронических заболеваний. К сожалению, некоторые направления замкнулись только на некоторых механизмах старения, например гормональном, абсолютно забыв о том, что мы стареем благодаря множеству механизмов, на одни из которых мы не можем повлиять (механизм, который связан с деградацией теломеров), на другие мы можем существенно воздействовать (механизм связанный со свободными радикалами, нарушением процессов детоксикации и т.д.). Наиболее глубоким и всесторонним и перспективным направлением в медицине антистарения, по нашему мнению, является функциональная медицина, которая базируется на следующих принципах.

1. Биохимическая индивидуальность, в основе которой лежит уникальность генетической информации и тех условий внешней среды, в которой реализуется эта генетическая информация. Таким образом, каждый пациент является уникальным и поэтому требует строго персонализированных лечебных интервенций (1).
2. Мишенью лечения является индивидуум, а не болезнь. Болезнь рассматривается как проявление нарушения механизмов, которые поддерживают контроль, устойчивость и равновесие. Болезнь представляет собой системную физиологическую дисфункцию, которая требует интегрированной модели терапевтического вмешательства (2).
3. Существование динамического равновесия внутренних и внешних факторов. Этот принцип говорит о том, что образ жизни пациента транслируется или в здоровье или болезнь посредством биохимических процессов в организме, которые в свою очередь зависят от генетики индивидуума. Вот как об этом говорит руководитель института Функциональной Медицины (США) Д. Блэнд «Внешняя среда модифицирует не только экспрессию индуцируемых генов, но также и посттрансляционную функцию клетки. После того, как гены были экспрессированы и их информация была транслирована в производство белка и других клеточных материалов, эти вещества могут далее подвергаться изменениям вследствие таких процессов, как окисление или гликозилирование. Оба эти посттрансляционных воздействия могут в дальнейшем изменить функционирование клетки в направлении патологического старения. Сочетание влияний окружающей среды, как на экспрессию генов, так и на посттрансляционную модификацию клеточных веществ, приводит к развитию симптомов старения, которые хорошо распознаются в клинической медицине» (3).

4. Тесная взаимосвязь всех физиологических процессов в организме, которые были искусственно разобщены таксономией заболеваний (4).
5. Здоровье как положительная жизнеспособность, а не только отсутствие болезней. Фрайес (Fries, исследователь процессов старения из медицинской школы Стенфордского университета) поясняет, что большая часть потери функции, связанной с болезнью, у пожилых индивидуумов является следствием прогрессивной потери «резерва органа». Когда мы молоды, имеется резерв функции органа помимо такового, который необходим для выполнения основных требований в большинстве систем органов. Однако по мере старения мы теряем резервы органов. Стрессы, к которым мы ранее приспосабливались, теперь превосходят нашу устойчивость, что проявляется в кризисах здоровья. Фрайес подчеркивает, что резервы органов связаны с биологическим возрастом (5).

Основы функциональной медицины и ее принципы положены нами в основу программ антистарения нашей клиники. Программы антистарения состоят из четырех обязательных частей:

1. Вступительная часть.
2. Диагностический этап.
3. Лечебная программа.
4. Динамическое наблюдение.

Вступительная часть представляет собой ознакомление пациента с программой антистарения, где мы рассказываем пациенту о тех процессах старения, которые протекают в организме, сути нашей методики, даем первые общие рекомендации касательно образа жизни. Этот этап позволяет решить следующие задачи: убедить пациента в серьезности методики, подготовить пациента к оценке тех результатов исследования, которые мы получим в будущем, что позволит сделать его более активным участником лечебной программы.

Диагностический этап – наиболее сложный и ответственный этап. Задачей диагностического этапа является определение генетической предрасположенности к тем или иным заболеваниям или нарушениям метаболических процессов, оценка степени «раскрутки» тех или иных механизмов старения, определение степени риска развития хронических заболеваний (заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, дегенеративных заболеваний нервной системы и т.д.), диагностика скрытых заболеваний и установление причин явных болезней.

Генетические исследования включают исследования в следующих направлениях:

1. Кардиоеномикс – исследование полиморфизма генов, которые влияют на здоровье сердечно-сосудистой системы. Среди этих генов мы исследуем единственный нуклеотидный полиморфизм генов, которые вовлечены:
 - в обмен холестерина: apo E (аполипопротеин E), CETP (белок переносящий эфиры холестерина), SELE (селектин, относится к семейству клеточных адгезивных молекул);
 - в процессы метилирования; MTHFR (метилтетрагидрофолат редуктаза)
 - в регулировании артериального давления: GNB3 (гуанидин нуклеотид связывающий белок), AGT (ангиотензиноген), AGTR1 (рецептор 1 ангиотензина II);
 - в процессах свертывания крови: фактор свертывания крови II (протромбин), фактор V (фактор Лейдена).
2. Детоксигеномикс – исследование полиморфизма генов, которые кодируют различные ферменты, которые принимают участие как в первой фазе детоксикации (цитохромы P 450 следующих серий CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4), так и второй фазы (конъюгирующие ферменты GSTM1, GSTP1, GSTT1, NAT1, NAT2, COMT),

а также антиоксидантные ферменты (супероксид дисмутаза 1 и 2 серии SOD 1 и SOD 2).

3. Иммуногеномикс – исследования полиморфизма генов, которые кодируют различные медиаторы иммунной системы (цитокины: IL-1 β , IL-1RN, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IL-13).
4. Остеогеномикс – исследование полиморфизма генов, которые принимают участие в формировании костной ткани: COL1A1 (коллаген 1 альфа 1), CALCR (рецептор кальцитонина), VDR (рецептор витамина D), PTHR (рецептор гормона паращитовидной железы), маркеры системного воспаления (IL-1RN, TNF- α).

Следующим шагом наших диагностических исследований является изучение различных механизмов старения у пациента. Среди них можно выделить:

- Механизма, который связан с нарушением функции ЖКТ;
- Механизма, который связан с нарушением процессов детоксикации;
- Механизм, который связан с воздействием свободных радикалов;
- Гормональный механизм;
- Митохондриальный механизм;
- Механизма, который связан с образованием поперечных связей;
- Аутоиммунного механизма;
- Механизма, который связан с дефицитом нутриентов;

Здесь особенную роль играет изучение функции желудочно-кишечного тракта. По мнению специалистов нашей клиники, желудочно-кишечный тракт играет ключевую роль в старении организма. Как только у пациента появляются проблемы с пищеварением это приводит к существенной активации многих механизмов старения, таких как детоксикационный, оксидантный, гормональный, аутоиммунный и т.д. Это связано с тем, что патологический процесс в кишечнике так или иначе приводит к нарушению поступления нутриентов (витамины, минералы, жирные кислоты, аминокислоты) и антиоксидантов. Это вызывает дефицит кофакторов, которые необходимы для различных ферментативных систем организма, которые принимают участие в детоксикации, антиоксидантной защите, процессах регенерации и других синтетических процессах, образовании энергии и т.д. Помимо этого нарушение целостности слизистой тонкой кишки, которые мы наблюдаем при синдроме повышенной кишечной проницаемости, приводит к поступлению большого количества токсических субстанций в организм, что приводит к существенной перегрузке систем детоксикации. Кроме токсинов в организм, через поврежденную слизистую кишечника, могут поступать крупные молекулы, на которые иммунная система реагирует выработкой антител, что в конечном итоге может способствовать с одной стороны сенсбилизации организма к продуктам питания, с другой, по механизму иммунологической схожести, вызывать перекрестные повреждения собственных тканей, приводя к каскаду аутоиммунных реакций. Весьма интересна и роль кишечной микрофлоры кишечника. Так патогенная кишечная флора может синтезировать ряд токсических субстанций, которые могут существенно нарушать различные метаболические процессы в организме, так образование глюкуронидазы приводит к рециркуляции детоксицированных субстанций из просвета кишечника во внутреннюю среду организма.

Исследуя функцию кишечника мы оцениваем следующие показатели: показатели эффективности: пищеварения, всасывания, работы кишечной флоры, маркеры воспалений и злокачественных образований в кишечнике, культуры «дружественной кишечной флоры», патологических бактерий и грибов, наличие паразитарных и глистных инвазий. Обязательным исследованием является определение уровней иммуноглобулинов G и E к различным продуктам питания. Это связано с тем, что потребление продуктов питания, к которым обнаружена сенсбилизация, существенно

нарушает работу кишечника с одной стороны, с другой стимулирует активность иммунной системы и способствует поддержанию системных воспалительных процессов в организме. Помимо этого отсутствие этой информации значительно ухудшает качество той диетической программы, которую мы будем рекомендовать пациенту, лишая ее индивидуальности.

Следующим механизмом старения, который тесно связан с функцией кишечника, является детоксикационный механизм. Нарушения процессов детоксикации лежат в основе развития злокачественных новообразований, хронических воспалительных состояний, включая воспаления кожных покровов, отторжения силиконовых трансплантатов, непереносимости лекарств и других химических соединений. Исследование процессов детоксикации возможно провести только с помощью специальных «челендж» тестов, когда пациент принимает различные препараты (кофеин, аспирин, парацетамол) и после исследуются их метаболиты (тест разработан GSDL). Эти препараты метаболизируются с помощью различных ферментативных систем детоксикации. Концентрация конечных метаболитов будет говорить об активности работы тех или иных детоксикационных процессов (7, 8).

Оксидантный стресс является одним из важных механизмов старения, который тесно связан с другими процессами старения так как активация любого механизма так или иначе приводит к образованию большого количества свободных радикалов, которые в свою очередь ускоряют старения благодаря повреждению всех структур клетки начиная от клеточных мембран и заканчивая ДНК клетки. ДНК каждой клетки в норме испытывает 100000 повреждений ежедневно благодаря действию свободных радикалов. Оценить оксидантный стресс можно с помощью исследования окислительно-восстановительного потенциала биологических жидкостей, с помощью «челендж»-теста с аспирином (разработан GSDL) (8), соотношения цистеин к цистину. Активность антиоксидантной системы можно с помощью определения концентрации восстановленного глутатиона, активности антиоксидантных ферментов (супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза, каталаза).

Диагностика механизма старения, который связан с гормональными нарушениями, имеет несколько существенных особенностей. Она не заканчивается просто определением уровня гормонов натошак, так как это не дает нам развернутой картины гормональных нарушений. Для получения более глубокой информации необходимо исследовать динамику некоторых гормонов в течение суток (например, кортизола и мелатонина), а у женщин эстрадиола и прогестерона необходимо исследовать в течение менструального цикла, а также проверять концентрации метаболитов гормонов (например, 2-ОН-эстрогена, 16-ОН-эстрогена, 5-дегидротестостерона). Это связано с тем, что метаболиты гормонов иногда оказывают существенное действие на органы мишени и нарушение их соотношений рассматривается как фактор риска гормон зависимых раков. Помимо этого необходимо сравнивать концентрацию гормона и концентрацию того параметра, на который он действует. Например, инсулина и глюкозы. Также полезно проводить параллели между уровнями гормонов, которые обладают антагонистическим действием, между гормонами, которые регулируют синтез и секрецию друг друга, а также гормонами предшественниками и гормонами, которые являются конечным звеном синтеза (например прогестерон и кортизол).

Диагностика механизма старения, который связан с митохондриями, достаточно сложна. Митохондрии – это клеточная органелла, в которой происходит образование до 95% всей энергии в клетке. К сожалению, по мере того как мы становимся старше, активность этих клеточных органелл существенно снижается. Единственными инструментами оценки их активности служат диагностические тесты GSDL – метаболический профиль и профиль клеточной энергии. Этот тест позволяет определить по анализу мочи все промежуточные метаболиты цикла трикарбоновых кислот, а также: пируват, лактат, бета-гидроксиметилглутаровую кислоту, адипиновую кислоту, бета-

гидроксibuтировую кислоту. Зная начальный и конечный субстрат реакций цикла трикарбоновых кислот можно достаточно уверенно говорить об активности того фермента, который принимает участие в этой реакции. Таким образом, это позволяет точно установить те биохимические реакции, которые могут лежать в основе нарушения процесса выработки энергии.

В основе механизма старения, который связан с образованием поперечных связей между молекулами коллагена лежат процессы гликозилирования – это связывание молекул глюкозы с аминокислотами белков. Образование большого количества поперечных связей между молекулами коллагена и эластина приводит не только к снижению эластичности и прочности этих компонентов соединительной ткани, но также нарушает процесс диффузии питательных веществ от капилляров к клеткам и эффективное удаление продуктов их жизнедеятельности. Оценка процессов гликозилирования достаточно проста – это определение уровня гликозилированного гемоглобина или фруктозамина. Однако фруктозамин адекватно отражает выраженность процессов гликозилирования только при нормальном уровне альбумина крови.

Диагностика аутоиммунного механизма также достаточно проста и сводится к определению органоспецифических аутоантител. Однако для выяснения истинных причин развития аутоагрессии и разработки эффективных лечебных мероприятий, необходимо принять во внимание результаты исследования на кишечную проницаемость. Так как повышенная кишечная проницаемость является причиной образования аутоантител по механизму «иммунологической схожести».

Диагностика дефицита нутриентов весьма важна в разработке лечебных программ. Это связано с тем, что как бы мы с вами идеально не питались все равно с питанием мы не обеспечиваем себя нутриентами в дозах, оптимальных для поддержания нашего здоровья. Об этом свидетельствуют широкомасштабные исследования проведенные в США еще в 1982 году. Причиной тому может быть как существенное снижение концентрации нутриентов в продуктах питания за последние 100 лет, так и более высокая потребность в них у современных людей. Более высокая потребность связана с ухудшившейся экологической обстановкой, отсутствием адекватной физической нагрузки, продолжительными психо-эмоциональными стрессами, отсутствием рационального отдыха и т.д. Оценка нутриентного статуса пациента требует проведения высокотехнологических тестов таких как: определение концентрации аминокислот и витаминов крови, микроэлементов в волосах или эритроцитах крови, незаменимых жирных кислот в мембранах эритроцитов. Данные исследования дают не только информацию о абсолютном недостатке того или иного нутриента, но и позволяют оценить относительный его дефицит. Относительный дефицит нутриента встречается когда на фоне нормальной концентрации в организме его не хватает для эффективного протекания тех или иных метаболических процессов. Об этом нам может сказать изучение различных метаболических реакций в организме с помощью таких тестов GSDL как: метаболический профиль, анализ аминокислот крови, анализ незаменимых жирных кислот в мембранах эритроцитов.

Немаловажную роль в наших исследованиях играет установление степени риска развития заболеваний, которые существенно влияют как на качество, так и продолжительность жизни. Наш с вами генотип запрограммирован на 120-140 лет жизни, а в нашей стране мы живем приблизительно половину отведенного срока. Причиной тому являются сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, дегенеративные заболевания нервной системы и др. Поэтому продление жизни может быть достигнуто пока только с помощью превентивных мер, которые отодвинут появление этих недугов. С учетом того, что появлению этих болезней предшествует весьма длительный период (несколько десятилетий), то своевременное обнаружение их и на доклиническом этапе и эффективное лечение в этот

период позволит нам предотвратить их развитие или отодвинуть их манифестацию на несколько десятилетий.

Степень риска сердечно-сосудистых заболеваний определяется на основе не только определения холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов и данных коагулограммы, но и на основании определения: субфракций липопротеинов, гомоцистеина, hs-CRP, гликозилированного гемоглобина, и других современных маркеров риска развития атеросклероза.

Степень риска злокачественных новообразований определяется на основании определения: онкомаркеров, показателей метилирования, калпротектина, соотношения вторичных желчных кислот, концентрации n-бутирата, соотношение 2-ОН к 16-ОН эстрогенам у женщин, оценки оксидантного стресса, оценка процессов детоксикации, а также наличия полиморфизма генов, которые отвечают за антиоксидантную защиту, метилирование, детоксикацию.

Степень риска дегенеративных заболеваний нервной системы оценивается с помощью следующих показателей: наличия ApoE 4 аллели, маркеров гликозилирования и метилирования, уровня гормонов, наличия хронических отравлений тяжелыми металлами, степени оксидантного стресса, наличия сенсбилизации к продуктам питания, эффективности работы митохондрий.

Наиболее сложным аспектом диагностического этапа является анализ полученной информации. Он включает: группировку данных, установление взаимосвязи лабораторных исследований между собой, между данными клинической картины и инструментальными исследованиями, а также установление причинно-следственной связи обнаруженных нарушений.

На основе тщательного анализа полученных данных разрабатывается индивидуальная лечебная программа, которая включает: лекарственную терапию, коррекцию питания, подбор адекватной физической нагрузки, нормализацию сна и психологического состояния в случае необходимости.

Особенность лечебной программы состоит в том, что мы используем в своей практике препараты, которые отвечают следующим требованиям. Во-первых, их химическая структура должна точно соответствовать химической структуре молекул, которые встречаются в нашем организме или действующее вещество должно быть естественного происхождения. Во-вторых, они должны быть высококачественные. В-третьих, они должны быть строго стандартизированы по действующему веществу. В-четвертых, концентрация действующего вещества в препарате должна строго соответствовать данным на этикетке.

Рассматривая вопросы лечебной программы, необходимо остановиться на принципах коррекции обнаруженных нарушений. Так в случае обнаружения гормональных нарушений прежде всего необходимо попытаться восстановить собственную секрецию, нормализовать систему транспорта гормонов в периферической крови, поддержать систему детоксикации и выведения гормонов, повысить чувствительность периферических тканей к гормональным сигналам. И только в случае неэффективности вышеприведенных мероприятий или наличии невосстановимого дефекта секреции гормонов только тогда следует прибегнуть к заместительной гормонотерапии натуральными гормонами.

При диагностированном оксидантном стрессе необходимо определить причину чрезмерного образования свободных радикалов, определить в какой среде (водной или жировой) отмечается наибольшее количество свободных радикалов, установить на сколько организм обеспечен теми нутриентами, которые принимают участие в антиоксидантной защите. Лечебная антиоксидантная терапия должна обязательно учитывать полиморфизм генов, которые кодируют те или иные антиоксидантные ферменты.

При обнаружении нарушений функций митохондрий, прежде всего, необходимо исключить те факторы, которые нарушают процесс выработки АТФ, прежде всего накопление жирных кислот в них, отравления тяжелыми металлами. Помимо этого митохондрии необходимо обеспечить достаточным уровнем кофакторов, которые принимают участие в ферментативных процессах в них и назначить высокие дозы антиоксидантов. Наиболее сильным стимулятором митохондрий являются аэробные физические нагрузки.

В случае нарушенных процессов детоксикации необходимо исключить действие токсина, сбалансировать первую и вторую фазу детоксикации, обеспечить ферменты детоксикации достаточным количеством нутриентов и конъюгирующими субстратами, назначить антиоксиданты и способствовать активной элиминации конъюгированных токсических соединений. Лечебные мероприятия желательны проводить с учетом полиморфизма генов, которые кодируют ферменты детоксикации.

Если мы сталкиваемся с наличием аутоиммунных заболеваний, тогда прежде всего мы должны восстановить кишечный барьер, нормализовать процессы детоксикации, назначить антиоксиданты, исключить продукты питания к которым сенсibilизирован пациент, назначить препараты, которые воздействуют на каскад PARS (поли-АДФ-рибозо синтетазы) (10).

Проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта решаются проведением программы 4 R., которая представляет собой:

- элиминацию патогенной микрофлоры, грибковых инвазий, паразитов глистов и исключение из рациона продуктов, к которым обнаружена сенсibilизация;
- восполнение желудочного сока, ферментов поджелудочной железы, в случае их недостатка
- заселение «дружественной» кишечной флорой
- восстановление целостности слизистой кишечника.

Программа питания разрабатывается индивидуально для каждого пациента. Однако у нас существуют общие принципы:

- 5 разовое питание
- Питание должно быть сбалансированным по белкам жирам и углеводам
- Субоптимальная калорийность
- 5 разовое потребление свежих овощей и фруктов
- Ограничение пищи, которая прошла промышленную обработку
- Исключение из рациона транс-жирных кислот
- Ограничение животных жиров
- Увеличение потребления омега-3 жирных кислот
- Потребление клетчатки не менее 40 грамм в сутки
- Исключение продуктов, к которым установлена сенсibilизация
- Ограничение продуктов с чужеродными лектинами
- Уровень потребления воды должен быть около 2 литров в сутки

Наиболее сложным и важным этапом программы является динамическое наблюдение за пациентом. Вы осуществляете постоянный мониторинг состояния здоровья пациента, оперативно изменяете свои назначения в зависимости от изменений внешних условий и по мере достижения целей ваших лечебных интервенций. Длительность этого этапа определяется уровнем доверия пациента к вам. Идеально, чтобы он продолжался в течение всей жизни. Это позволит пациенту оптимально использовать его генетический потенциал, для поддержания высокого качества жизни и активного долголетия.

Список литературы.

1. Bishop JE, Waldholz M. Genome. New York: Simon and Schuster; 1990.
2. Baker SM. Detoxification and Healing. New Canaan, Conn: Keats Publishing, Inc; 1987.
3. Bland JS. The use of complementary medicine for healthy aging. *Alt Therapies*. 1998;4(4):42-48.
4. Baker SM. Detoxification and Healing. New Canaan, Conn: Keats Publishing, Inc; 1987:173.
5. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *NEJM*. 1980;303:130.
6. Setchel K, Welsh M, Klooster M, et al. Rapid high-performance liquid chromatography assay for salivary and serum caffeine following an oral load-an indicator of liver function. *J Chromatography*. 1987; 385: 267-274.
7. Patel M, Tang B, Kalow W. Variability of acetaminophen metabolism in Caucasians and Orientals. *Pharmacogenetics*. 1992; 2: 38-45.
8. Hutt A, Caldwell J, Smith R. The metabolism of aspirin in man: a population study. *Xenobiotica*. 1996; 16(3): 239-249.
9. Halliwell B, Kaur H. et al. Hydroxylation of salicylate as an assay for hydroxyl radicals: a cautionary note. *Free radical Biology & Med* 1991; 10: 439-441.
10. Szabo C. Role poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation. *Eur J Pharmacol*. 1998; 350(1): 1-19.