

Гарбузов Геннадий Алексеевич

Учредитель и основатель компании ВИТАУКТ, учредитель центра Холлистической Медицины в г. Сочи. Член Ассоциации специалистов по природным сберегающим и восстанавливающим здоровью технологиям. Действительный член общероссийской профессиональной медицинской ассоциации специалистов традиционной народной медицины и целителей. Кандидат наук.



Автор двадцати книг. В газетах и журналах Гарбузовым Г. А. опубликованы более ста статей на тему лечения хронических и трудноизлечимых болезней природными методами.

Старение — это многоуровневый процесс как на верхних этажах регуляторов (системном), так и на нижнем клеточном. Чтобы адресно разрабатывать методы противодействия и сдерживания общего потока старения (геронтоз) необходимо найти правильный ответ — откуда исходят именно истинные первичные начала этого общего процесса. Автор провел глубокий анализ природы старения как в растительном мире, так и животном. Показано, что этот процесс является двусторонним: снизу он исходит с уровня клеток (сенесцент), причиной которого является эпигенетическая коммутация на основе онтофизиса, а также сверху, где верховным драйвером этого процесса является эпифиз, а не гипоталамус, как это считалось ранее. Исходя из этих фундаментальных разработок, предложен комплекс методик воздействия на все уровни сдерживания старения. Показана динамика взаимовлияния друг на друга верхнего и нижнего этажей старения. Именно верхний этаж определяет весь спектр возраст-зависимых заболеваний (анизомалий). Если мы научимся сохранять «эпифизарную молодость» = неотению, то отодвинем старость.

Г. ГАРБУЗОВ • БИОЛОГИЯ МОЛОДОСТИ. КНИГА ВТОРАЯ



Из серии «БИОЛОГИЯ МОЛОДОСТИ»

БИОЛОГИЯ МОЛОДОСТИ

КНИГА ВТОРАЯ

АННОТАЦИЯ

До сих пор научный мир не может дать окончательный точный ответ откуда берут начала механизмы старения организма? Существует масса разрозненных теорий, не позволяющих дать ответ для разработки реальных методов радикального продления жизни. Глубокий аналитический поиск и практика позволили выйти автору на новый уровень понимания глубин этой проблемы. Разработана интегральная теория старения организма (геронтоз), которая рассматривает его в виде взаимодействия 2-х уровневого процесса как на уровне клеток (сенесцент), так и на уровне всего организма (сенилит). Первично сенесцент запускается как элемент возрастного морфогенеза для реализации локальных инволюций в высших центрах регуляторов. В них имеется система резидентных иммунных клеток, которые способны реагировать на динамику в системе путём модификаций, включая и сенесцентные, а на определенном этапе изменений сенесцентные клетки начинают доминировать над ювентальными. Процесс фиксируется эпигеномно появлением новых клеточных фенотипов и модификаторов. Они же через свой секрет «заражают» сенесцентом, трансформируют рабочие и стволовые клетки, локальные ткани. Это является прологом к инволюционным процессам в них из-за повышения резистентности. В итоге, данный «штаб» утрачивает

свою доминантную роль, инволюционирует с ослаблением функциональности и повышением резистентности. Это является первичным механизмом переключения для перехода с одного этапа онтогенеза на следующий. При этом разблокируются и элевационируют нижестоящие звенья «штабов», переводя их в статус доминантности. В них также через иммунные клетки запускаются механизмы сенесцента и провоспаления. Первым сенесцентизирует тимус (обеспечивает этап детства), затем эпифиз (этап юности), гипоталамус (зрелости)... Так происходят продвижения их по онтодианной линии. Повышение резистентности и сенесцента в верховных штабах по системе обратной связи распространяется на железы-мишени, органы, ткани через иммунные клетки-резиденты... Здесь статус сенесцента масштабируется и эскалируется за счёт многократного усиления выброса факторов сенесцента. Это становится причиной обратного эшелона сигналов снизу вверх, что многократно усиливает сенесцент в верхних штабах и становится причиной генерализации (экстернализации) и резкого усиления инволюций и сенилита. Как итог, Гормезис (гармония гомеостазов) такой системы выходит за пределы Витаукта и переходит в Энтроукт, что является неизбежным условием возраст-зависимых «болезней» (анизомалий). Такое понимание проблемы позволило автору осознать принципы по противодействию геронтосу на основе деэлевации и деэскалации для антисенесцента и антисенилита.

Ось эпифиз↔тимус↔гипоталамус – верховный драйвер механизмов старения на общеорганизменном и клеточном уровнях (сенилит и сенесцент). Гипотеза Г.А. Гарбузова

*Сенесцент и сенилит базируются на неспецифической стороне проявлений, присущей для всех болезней и анизомалий**

У каждой из них имеются **специфическая** и **неспецифическая** сторона их проявлений. Это, как и у иммунитета, у которого имеются неспецифичный (*врождённый*), так и специфичный (*приобретённый*) типы. В свою очередь общее старение (*геронтос**) базируется на универсальной платформе неспецифичности. Геронтос движется на тех же общих началах (*механизмы проявления и гены реализации: HIF-1, NF-κB, ATG*...*), которые имеются у хронических болезней (*экзогенной природы*), анизомалий* (*возраст-зависимых «патологий»*) и старения. Неудивительно что хронические болезни и стрессы могут ускорять сенилит.

Старение или по терминологии автора геронтос – это двухэтажный процесс, состоящий из взаимодействия сенесцента и сенилита**

При этом каждый из них вовлекает в свою орбиту противоположный уровень. Делается это ступенчато, когда одна из двух сторон процесса индуцирует другую (*на другом этаже регуляровок*), а та в свою очередь усугубляет глубину противоположной стороны. В итоге процесс развивается ступенчато, по этапам, что проявляется в виде различных этапов онтогенеза: адальтус* ↔ матура* ↔ геронтос ↔ мортус. У каждой ступеньки есть свой порог возможностей, запас прочности, при выходе из которого запускается следующая ступень. Все этапы укладываются последовательно, в сумме представляют *онтодианную линию жизни**. Причём у каждого вида имеется своя (*обозначенная генами*) длина хроноса для этой линии. Геронтос = сенесцент + сенилит, то есть является реализацией взаимоусиления этих двух процессов. При этом сенилит работает на уровне механизмов гормезиса*, а сенесцент - на уровне гомеостазов. Гормезис обеспечивает Витаукт* на уровне организма, а гомеостазы обеспечивают Жизненную Силу* на уровне клеток. Витаукт зависит от Жизненной силы и наоборот ⇔ Жизненная Сила зависит от Витаукта. У Витаукта и Жизненной

Силы имеются свои механизмы регулировок на верхнем и нижнем этаже организма. При этом сенесцент означает утрату Жизненной Силы, а сенилит – Витаукта. Идеальным является, когда эти динамические потоки саморегулировок стабилизированы на каждом этаже, не меняются, что обеспечивает потенциал непрерывного существования у каждого. Например, растительные клетки способны производить деления неограниченно, а вегетативные клоны тоже способны поддерживать нелимитированное существование.

При этом **сенилит** вовлекает некоторые (включая иммунные) элементы ОАС (*Общий Адаптационный Синдром*), **сенесцент** - УКАС (*Универсальный Клеточно-тканевой Адаптационный Статус*), а геронтос через сумму ОАС и УКАС. При этом УКАС здесь работает в другом формате, на принципах, когда клетки находятся на стадии IV, истощения. Это уже не ситуационные фенотипы, а устойчивые модификаты. Такие клетки как штрейкбрехеры (*предатели*) работают в противоположном направлении или недорабатывают полноценно. Это действие происходит в первую очередь через клетки местного иммунитета, которые образуют устойчивые новые **модификаты***.

Роль иммунных клеток в созревании эпифиза и его старении

Эпифиз – центральный орган нейро-иммуно-эндокринной системы. От него зависят возрастные перестройки гипоталамуса. Аналитическое изучение принципов возрастного созревания эпифиза позволило автору создать гипотезу, что старение эпифиза происходит не прямым путём через пинеальные стволовые клетки, а опосредовано через модификации в его иммунных клетках. 20% эпифиза состоит из лимфоцитов. Также в эпифизе преобладают клетки **микроглии** – иммунные клетки, которые выполняют не только защитную, но и регулирующую функцию, поддерживая гомеостаз ткани.

Что такое гомеостаз ткани?

Это когда его оптимальный режим обеспечивается за счёт доминирования ювентальных* клеток, проявляющих максимальную функциональность. Вместе с гормональным созреванием организма происходит рост и доминирование модификатов иммунных клеток, а затем и сенесцентных клеток, функциональность которых ниже, так как им присуща резистентность. С изменением доминантности ювентальных* клеток на сенесцентные происходит изменение качества работы ткани, что и является проявлением ослабления тканевого гомеостаза. Ювентильная ткань базируется на преимуществе ювентальных клеток. Смена доминантности и гомеостазов - пролог к последующим анизопениям* и анизомалиям*. Максимально прочные гомеостазы в ювентильных тканях.

Микроглиоциты встречаются в паренхиме эпифиза среди гормон-синтезирующих клеток пинеалоцитов. Получены данные, свидетельствующие об участии микроглиальных клеток (*разновидность иммунных, образующихся из примитивных макрофагов и попадают в мозг по кровотоку*) в развитии воспаления в эпифизе человека в ходе старения [1]. Микроглия способна вырабатывать цитокины как анти-, так и провоспалительного действия. В зависимости от внешней и внутренней ситуации происходит **модификация микроглии** с запуском тех или иных цитокинов, в том числе и работающих на сенесцент.

В эпифизе с возрастом практически всегда находят отложения кальцинатов, что является прямым следствием провоспаления, а значит и сенесцента

Перестройка эпифиза происходит через сенесцент. Это активное подавление функциональных пинеалоцитов. Причём появление кальцинатов и сенесцент эпифиза начинается в раннем юном возрасте в период становления пубертата и к 25 годам находится в полном становлении. Нигде в головном мозге и организме нет еще появления кальцинатов и сенесцента. Кальцинаты начнут появляться в различных органах в намного более позднем возрасте и будут проявлять провоспаления и сенесцент в них. Это означает что глиальные клетки эпифиза настроены программно на досрочный сенесцент. Если точнее, то они более

чувствительны к сенесценту и скорее всего не они сами по себе запускают сенесцент, а их к этому подстёгивают сигналы из тимуса, который к этому времени еще более ранее запустил программу на инволюцию.

Последовательная череда запусков процессов сенесцента

Последовательная инволюция одних органов (*тимус, эпифиз*) запускает-растормаживает механизмы элевации (*наращивание мощи, усиление функций*) созревания в гипоталамус-гипофизарной системе. В них имеются сенсоры, определяющие уровень гормонов и реагирующие на них путём сенесцента, но почему-то не путём апоптоза. Очевидно в норме апоптоз подразумевает активацию замены на новые клетки, тогда как сенесцент тормозит все варианты репликаций. Ткань эпифиза медленно угасает функционально и перерождается. Здесь сенесцент происходит локально. Это означает что сенесцент это не тотальный процесс во всех клетках, а последовательный и регулируется с верхних этажей, а затем с достижением нужного гормонального порога распространяется и по другим тканям-мышцам.

Эпифиз – главный навигатор и драйвер онтогенеза до 12 лет

По сути эпифиз можно сравнить с работой гироскопа*, который ответственен за ориентир и навигацию. Эпифиз – главный навигатор и драйвер онтогенеза [2]. Он переводит иммунный сигнал сенесцента в гормональный и от него начинаются все последующие гормональные перестройки. Часть сигналов на перестройку эпифиз получает от тимуса, а часть от своих иммунных клеток, которые при росте организма набирают определённую пороговую мощь, что тоже является сигналингом к переключению. При смене этого профиля иммунные клетки-«менеджеры» модифицируются и супрессируют клетки-«функционеры-бенефициары» (*пинеалоциты, то есть стволовые и функциональные стем-клетки*), подавляя их функцию по выработке мелатонина [2]. Модифицируются они в том же направлении, что и все сенесцентирующие клетки: усиление провоспаления, гипоксия, гликолиз... У таких клеток-обслуги происходит смена секрета и ослабление их возможностей по «пакету услуг», включая форсаж и поддержку высокого уровня кислородной энергетики, а также способность обеспечивать своим трофическим потенциалом функциональные клетки. Показано, что клетки иммунной системы принимают активное участие в регуляции метаболического гомеостаза. Наука *иммунометаболизма* изучает динамические взаимоотношения между метаболическими процессами и иммунной системой. По сути эти клетки-обслуга – это стартеры. Они как инжекторы подают свой секретом в стем-клетки. Стем-клетки сами не смогут осуществлять свой высокий накал активности. Особенность клеток-бенефициаров у эпифиза вполне возможно является их высшая степень несамостоятельности, зависимость. Поэтому в отличие от других стем-клеток при модификациях в клетках-менеджерах резко ухудшается состояние бенефициаров, они становятся особенно быстро резистентными и переходят на сенесцент. С нарастанием модификации в клетках-менеджерах происходит сначала подобное появлению M1 (*гиперактивация*), а затем на следующем этапе модификации в M2 (*задача которой гасить, подавлять*).

Следует отметить, что эти перестройки усиливаются и поддерживаются сигналами обратной связи, то есть растущим гормональным фоном. Этот фон для них является стрессом, закрывает «ворота обратного выхода», поэтому нет возврата их в исходное состояние (*как это должно происходить в норме у фенотипов*).

Подтверждением значимости этой обратной связи из гипоталамуса при усилении его генеративной зрелости является уникальный случай, когда из-за генетических нарушений гипоталамус не смог поднять свой гормональный уровень (*этап пубертата*) и поддержать инволюцию эпифиза. Так известен факт не стареющего мальчика Дениса Вашурина, у которого произошла такая мутация и гипоталамус не смог пойти по пути элевации, а значит через половые гормоны дополнительно подавлять эпифиз. Такая генетическая болезнь

называется гипофизарный нанизм. При этом мужчина в возрасте 32 года выглядел внешне на 14 летнего школьника [2].

При возрастных перестройках эпифиза затрагиваются не только иммунные клетки, но и стем-клетки. Типичное старение-сенесцент в данной ткани, как это происходит и в любой ткани. При этом происходит перераспределение в соотношении различных путей энергетического обеспечения: начинает преобладать анаэробный гликолиз. Причём, это не подлинный гликолиз, связанный с гипоксией, а псевдогликолиз, ложный, подобный эффекту Варбурга при онкологии. Это когда в среде кислорода достаточно, но сенесцентные или онкологические клетки им не пользуются. Этим механизм сенесцента схож с онкологическими перестройками. Он связан с модификацией иммунных клеток, а затем угасанием стем-клеток. Это ведёт к пинеалопении* или пинеальной резистентности. Типичное проявление сенесцента. Но важно то, что это происходит в главном регуляторном органе (*дирижёре*), который и определяет геронтос. Первым геронтос разворачивается в тимусе и эпифизе, когда сенесцент и сенилит наступают одновременно. Таким образом, геронтос тоже происходит локально и затем переходит в тотальный процесс.

Ступенчатое становление сенесцента в эпифизе

Причём сенесцент идёт пошагово, ступенчато, начинается в тимусе и эпифизе, а затем «растекается», спускается и по другим тканям-мишеням. При этом изменения и перестройки в гипоталамусе происходят плавно, постепенно, нарастающе. Это связано с медленным снижением функциональной активности эпифизе: при достижении определённого уровня (*порога*) его изменений чувствительные клетки в ряде ядер гипоталамуса сначала поднимают свою активность, приводя к включению половой зрелости (*пубертат*), в последующем идёт зрелость (*адальтус*), а в последующем гиперзрелость (*матура*), а в итоге – сенилит (*инволюционные процессы в гипоталамусе*). Всё это ступени онтогенеза, ведомые через пороги, уровни активности пинеалоцитов эпифиза. При этом повышение зрелости ряда центров гипоталамуса действует подавляюще на эпифиз, усиливая его сенесцент.

Из этого следует что сенесцент это наведённый, запускаемый последовательно процесс. Опосредуется он через онтофизис* и эпигенез. Сенесцент эпифиза открывает дорогу элевационным, растормаживающим процессам перестройки в гипоталамусе. В свою очередь, появление этих провоспалительных модификатов, действует подавляюще на пинеалоциты, что может стать индуктором сигналинга для запуска новых программ зрелости и перехода на новые, следующие этапы онтогенеза. В частности, эти модификаты могут повышать резистентность в таких высших регуляторных центрах как эпифиз и гипоталамус, с переходом перестройкой на новые принципы регуляровок для реализации новых этапов онтогенеза. Эпифиз отключается, а гипоталамус отключает одни ядра-центры регуляровок, но разблокирует, запускает, активирует другие.

Аналогичность процессов сочетания сенесцента (в иммунных клетках) и сенилита в пинеалоцитах (стем-клетках) в эпифизе можно отметить во всех тканях организма

Наглядным примером этого является процесс поседения волос путём через сенесцент и старение в луковицах волос меланоцитов, где вырабатывается уже не мелатонин, а красящий пигмент меланин. Здесь также с возрастом происходит меланопения, остановка выработки меланина в меланоцитах, которая обеспечивает неизбежное поседение волос. Здесь точно также всё начинают раскручивать иммунные клетки. Аналогичный процесс сенесцента происходит в эндотелиоцитах, хондроцитах, пинеалоцитах... Везде во всех случаях этот процесс сопряжен с метавоспалением. **Метавоспаление** (от слова «за», «после») означает, что оно появляется в клетках, вышедших за рамки оптимума, за рамки гомеостаза. Оптимум гомеостаза находится в ювентальной зоне. Выход за рамки этой зоны – путь к сенесценту. Его запускают иммунные клетки. Ткани, вышедшие из ювентальности – это метаткани, то есть в них доминируют сенесцентные клетки над ювентальными.

Новые модификаты (*не фенотипы*) иммунных клеток вместо того, чтобы обслуживать и обеспечивать трофику (*иммунометаболизм*), становятся антагонистами для своих стем-клеток (*например, для пинеалоцитов*), подавляя или истребляя их.

Как вывод, можно уточнить что иммунные клетки микроглии настроены на уровень одних гормонов (*соматотропного, гонадотропных...*), тогда как иммунные клетки-резиденты в других тканях настроены на другие сигналинги, которые у каждого вида тканей различны. Следовательно, эти резиденты представлены изначально для каждого вида ткани и запрограммированы на специфичное сенсорное восприятие уровня их функционирования. Это означает, что у каждого типа резидентов есть свои специализированные сенсоры на контроль и регулировку активности клеток-функционеров. Клетки-резиденты одной ткани не могут заменять резидентов другой ткани. Итак, резиденты имеют специализированные сенсоры для контроля каждого типа тканей.

Преждевременное старение эпифиза – пролог для преждевременного старения и анизомалий организма

Стало понятно, что старение эпифиза сопряжено с сенесцентом его иммунной системы. Известно, что старение эпифиза может начаться и в 10 лет и в 15-16 лет. Чем позже начинается половая зрелость, тем на позже отодвигаются анизомалии*. Иммуностарение играет ключевую роль в развитии не просто большинства хронических заболеваний у пожилых людей, а именно возраст-зависимых, которые и являются его проявлением.

Роль тимуса как представителя нижнего клеточного уровня в эпифизарно-тимусной иммунной оси для поддержания ювенильности

Стареющая иммунная система не только допускает накопление сенесцентных клеток, но и сама способна «подталкивать» клетки к старению

За отправную точку для решения вопроса возьмём мнение ряда работ, что если бы вилочковая железа работала всегда на 100%, то мы бы постоянно находились в каком-то определенном возрасте, например, юности. В основе концепта автора лежит положение о том, что тимус отвечает за поддержку ювентальности клеток, а точнее за сохранение и активность стволовых клеток. С инволюцией тимуса уровень генерации стволовых клеток падает.

Основные органы, где нахождение и активность стволовых клеток максимальна:

- Селезёнка.
- Костный мозг.
- Спинной мозг.
- Яичник у женщин, придатки яичек - у мужчин.

Степень участия у всех одинакова.

Однако же командует этим производством только вилочковая железа. По мере уменьшения энергии тимуса, его команды со временем слабеют.

Регулировки в организме осуществляются двухэтажно. Эпифиз и мелатонин поддерживают юность всех иммунных клеток. Но автор предлагает концепт о наличии общей стороны эпифизарно-тимусной иммунной системы для поддержания ювенальности? Согласно исследованиям, **молодые иммунные клетки противодействуют старению организма**, в то время как сенесцентные иммунные клетки, наоборот, способствуют этому процессу [3].

Удаление тимуса ускоряет старение организма. После удаления органа **риск смерти** от различных причин повышается почти в **три раза** [4]. В молодости тимус поддерживает ювентал клеток, а в более зрелом возрасте противодействует аутоиммунным, раковым и анизомалийным заболеваниям. Удаление тимуса, согласно исследованиям, происходило на взрослых людях, когда размеры тимуса уменьшены в десятки раз. Это говорит о

том, что у тимуса в юном возрасте должна быть особая миссия, связанная с поддержанием ювентальности.

Удаление тимуса в детском возрасте приводит к преждевременному старению иммунной системы

Это вызывает изменения в Т-клетках, которые напоминают нормальное старение иммунной системы [5].

Без тимуса у взрослых увеличивается вероятность развития аутоиммунных заболеваний и рака. Очевидно такое резкое повышение смертности от «всех видов болезней» связано с реализацией механизмов анизомалий* и повышением степени сенесцентности. Проще говоря, ослабевают Жизненная Сила на клеточном уровне, а количество сенесцентных клеток начинает доминировать над ювентальными.

Показано, что стареющая иммунная система не только допускает накопление сенесцентных клеток, но и сама способна «подталкивать» клетки к старению. Значит тимус, как и эпифиз, это еще один как анти-, так и просенесцентный регуляторный орган, а в целом это единая система регулировок сенилиты и юности. Тимус чётко увядает с наступлением пубертата, гормональной зрелости. Но при подавлении его антисенесцентной функции запускаются механизмы сенесцента и во всех других тканях.

У евнухов может отсутствовать инволюция тимуса (атрофия) в связи с отсутствием половых гормонов.

Согласно этой гипотезе, в результате может увеличиваться продолжительность жизни евнухов. Так, исследование о придворных евнухах династии показало, что продолжительность жизни евнухов была на 15–20 лет больше, чем у мужчин с нормальной репродуктивной функцией, живущих в тех же условиях.

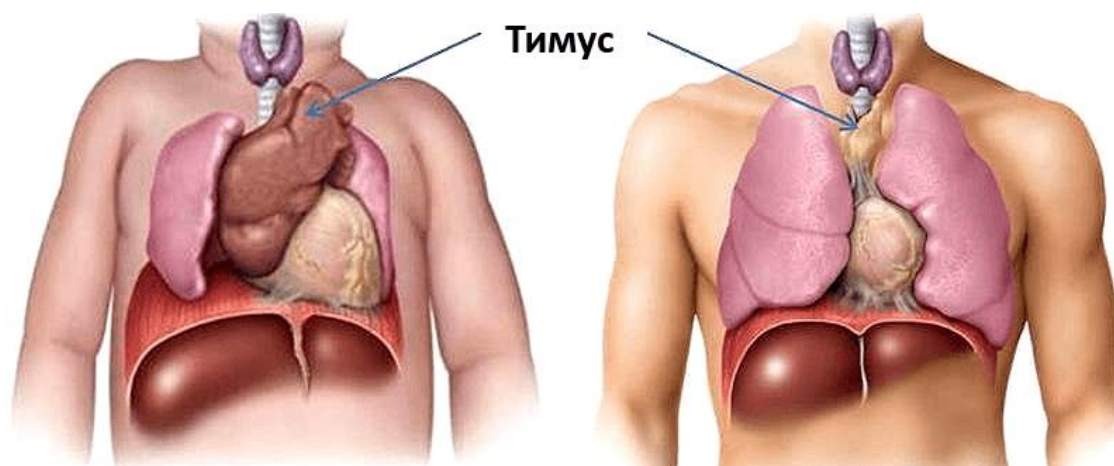


Рис. 1. На рисунке для сравнения приведены размеры тимуса у ребёнка (новорождённого) и у человека 50 лет. По размерам тимус соизмерим с другими важными органами, как печень, лёгкие и др. Эти огромные размеры явно показывает, что у тимуса кроме иммунной функции есть и другая – трофическая (иммунометаболическая), а точнее поддерживать ювентальность иммунных клеток. Наука пока об этом молчит и не догадывается.

На **Рис. 1** показано что у новорождённого ребёнка тимус имеет гигантские размеры, что указывает на его некую иную важную значимость не только в области иммунитета. Автор позиционирует ювенильный тимус как орган поддержки ювентальности иммунных клеток и среды крови. Наука пока об этом не даёт ответа. Детский тимус максимально способен

к парабиогенезу, то есть обеспечивает мощную доминантность ювентальности над сенесцентом. Очевидно вытяжки ювенильного тимуса будут противодействовать лимиту Хейфлика, когда клетки *in vitro* способны к репликациям около 52 раз.

Ряд данных свидетельствуют, что *эпифиз является органом иммунной системы*, а верифицированные в нём иммунные клетки могут выполнять компенсаторную роль при возрастной атрофии тимуса [6]. Но с другой стороны известно, что мелатонин способен активировать вилочковую железу (*тимус*) и стимулировать иммунитет. С угасанием эпифиза угасает и тимус. Обращает на себя внимание, что тимус, как и эпифиз угасает в юности и даже детстве. В обоих этих органах происходит инволюция, вырождение. Расцвет юности возможен только в условиях максимальной активности эпифиза и тимуса.

Для внутренних процессов человеческого организма характерны совершенно иные темпы изменений. «Возрастной порог» нашей иммунной системы расположен гораздо ближе к детству, чем к старости. Уже с первого года жизни в тимусе ребёнка начинают происходить драматические изменения: функциональная ткань органа заменяется на соединительную, уменьшаясь каждый год на 3% до 35–45 лет, а после 45 – на 1%. В 70 лет соединительная ткань занимает 90% тимуса [7]. Наиболее активно тимус функционирует в пренатальный период и до наступления половой зрелости.

Автор выдвигает концепт, что это связано с тем, что тимус в юности, кроме иммунных функций, также вместе с мелатонином ещё поддерживает определённый статус ювентальности иммунных клеток. И в этом ему помогает мелатонин эпифиза. Это означает, что эпифиз и тимус это составные единой системы, у которых имеется, кроме других функций, одна общая сторона взаимодействия - поддерживать ювенил.

Кроме поддержки ювентальности тимус противодействует онкологическим процессам. Дело в том, что сенесцент и онкология имеют много общих механизмов. Автор считает, что возрастная онкология это одно из проявлений сенесцента. Оказывается, тимус участвует в защите организма человека и от рака. Показано, что тимус имеет решающее значение для здоровья взрослых в целом, а также для предотвращения рака и, возможно, аутоиммунных заболеваний.

При этом эпифиз поддерживает на общеорганизменном уровне и противостоит сенилиту, тогда как тимус работает на клеточном уровне иммунитета и противостоит сенесценту.

Люди с прогерией (*преждевременное старение*) живут на много меньше. Также показано, что **прогерия связана с изменениями в тимусе**, при этом заболевании наблюдается **инволюция тимуса** (*уменьшение его размеров*)! Это важнейший аргумент того, что сенесцент и сенилит начинаются с тимуса. Продолжительность их жизни колеблется от 7 до 28 лет, в среднем составляя 12–13,5 года [8]. Основные причины летальных исходов – острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, инсульты на почве атеросклероза – типичные преждевременные аномалии.

Но это же означает и обратное: чем дольше сохраняется юность тимуса, тем дольше организм не стареет. Согласно мнению многих учёных, сохранение функции тимуса может **продлевать молодость организма**. Темпы старения сопряжены с тимусом и иммунной системой.

Также выявлено, что в зависимости от возраста наступления первой менструацией у девочек зависит проявление скорости наступления болезней возраста (*аномалий*). Этот момент (*возраст запуска менархе*) может быть настоящей «лакусовой бумажкой» её будущего здоровья. Женщины, у которых менархе (*первая менструация*) случилось до 10 лет, в зрелом возрасте гораздо чаще страдали от ожирения, гипертонии, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений во время беременности (*например, преэклампсии*). Все эти возрастные проблемы одновременно являются не только гормонозависимыми, но и иммунозависимыми. А вот тем, у кого первая менструация началась позже 15 лет, повезло чуть больше с весом – риск ожирения у них был ниже. Но! Увеличивалась вероятность нерегулярного менструального цикла. Очевидно, что раннее менархе связано с ускоренным

старением тимуса и эпифиза, а значит и ускоренным старением всего организма. Неотенические типы живут дольше. Ускорение старения эпифиза усиливает элевацию гипоталамуса.

Идеальное здоровье – это молодость, это юность

Самый сильный Витаукт и Жизненная Сила в период становления пубертата.

Высокая активность зрелого гипоталамуса всегда находится в противофазе с ювентальностью тимуса и ювенильностью эпифиза. Зрелый гипоталамус всегда будет их подавлять и доминировать над ними. Следовательно, возможность высокой ювентализирующей активности тимуса и ювенилизирующая эпифиза возможны только в возрасте юности, до пубертата. Поддержание максимального здоровья и долголетия на фоне сохранения зрелости организма невозможно.

Эпифиз – основа Витаукта в юности, а тимус – база Жизненной Силы, то есть ювентальности клеточного уровня. Максимальный накал Витаукта и Жизненной Силы – это допубертатный период, то есть ранняя юность (*но не детство*). Также они интегрированы на гормезис и гомеостазы. Следовательно, максимальное проявление Витаукта и продление жизни возможно только на этапе ювенил. Это означает, что высочайшая мощь Витаукта при продлении жизни возможна только при поддержании статуса неотении*. Только здесь обеспечивается высшая эффективность здоровья. Кстати, неотения не означает отсутствие репродуктивных способностей и инфантильность. Аксолотли, сохраняющие неотению, тем не менее, легко размножаются.

Все эти процессы с возрастом движутся, изменяются посредством механизмов гормезисорезов* и гомеостазорезов*. Все остальные этапы после юности это неизбежное отодвижение, удаление от здоровья, то есть выход из зоны оптимума как для Витаукта, так и для Жизненной Силы. Чем слабее Жизненная Сила (*ювентальность*), тем слабее Витаукт (*ювенильность*) и наоборот: чем слабее Витаукт, тем слабее Жизненная Сила. Витаукт – это сугубо прерогатива юности. Крайними антиподами для них являются сенесцент и сенилит.

Первично процесс старения начинается на уровне Жизненной Силы, то есть посредством сенесцента. Начинается этот процесс в юности и пубертате, когда угасают-подавляются тимус, а затем эпифиз. Вместе с этим ослабевает и их миссия по ограничению гиперфункции и перепрограммирования иммунных клеток. В крови появляются SASP*, которые приобретают решающую значимость вместо UASP*, а также «зрелые» иммунные клетки, которые перепрограммированы и отличаются от тех, что были до пубертата. Это происходит в связи с изменением гормонального профиля, в частности на фоне усиления половых гормонов и снижения уровня гормонов роста. Мощь Витаукта резко возрастает, но без обеспечительной поддержки со стороны Жизненной Силы. Усиление основной мощи Витаукта перераспределяется в репродуктивном направлении.

Витаукт в это время находится в расцвете, апогее и он еще долго будет поддерживать организм, вплоть до зрелости и адальтуса*. Но при этом происходит перекося – доминирование Витаукта над Жизненной силой. Потребности отстают от возможностей. Но долго такое доминирование существовать не может. Разрыв в балансах этих процессов ведёт к истощению Витаукта, ослаблению его возможностей. Такие ограничения в свою очередь ведут к ослаблению потенциала поддержки для Жизненной Силы, он тоже слабеет за счёт перекося между SASP и UASP, нарастания процессов онтофизиса* и эпигенеза. Идёт медленное уменьшение потенциалов то Витаукта, то Жизненной Силы. Эта раскачка идёт волнами, ступенчато, пока организм не пройдет весь свод разных периодов, этапов-ступеней на онтодианной линии. Именно это взаимоослабление одного уровня другим, является драйвером онтогенеза, ведущего к геронтосу и мортосу. Это когда становится не возможной поддержка Витаукта для Жизненной Силы и наоборот.

Эпифиз реализует свои задачи по продвижению по онтодианной линии (*созревание организма на верхнем и нижнем уровне в сторону от ювенила, пубертата к адальтосу... сенилиту*) посредством настройки тимуса. Но тимус своей активностью тоже модулирует

эпифизарный иммунный камертон. Запустить сенесцент микроглии эпифиза могут сигналы со стороны тимуса.

Тимус – один из первых органов, где начинают регистрироваться возрастные изменения негативного характера. С возрастом масса тимуса уменьшается, его корковый слой замещается соединительной тканью. Максимальный уровень выработки гормонов тимуса наблюдается в раннем возрасте – до начала полового созревания.

Выявлены вещества как ВМР4 и активин, которые являются факторами роста и дифференцировки, являющиеся ключевыми в самообновлении и дифференцировке эпителиальных стволовых клеток тимуса, и что изменение их уровней в результате старения вызывает потерю этих эпителиальных клеток. Эта потеря в результате приводит к снижению производства Т-клеток в тимусе, что в конечном итоге оставляет нас открытыми инфекции и болезням. Это исследование является первым в мире, и выявляет основную причину, по которой мы испытываем потерю эпителиальных стволовых клеток тимуса, а также молекулы и механизмы, которые управляют этим процессом.

Конечным результатом процесса иммуносенесценции является то, что наше тело больше не может обеспечить эффективную защиту от болезней, неправильно активируется, что приводит к иммунной дисфункции и хроническому воспалению. Уменьшение тимуса связано с риском развития рака, который резко возрастает с возрастом, согласно концепции иммуносенесцентного рака. Иммунное старение также сильно коррелирует с множественными возрастными патологиями

Эпифиз также претерпевает возрастные изменения: угасание эпифиза начинается после наступления пубертата. Это указывает на то, что эпифиз подчиняется сигналам тимуса на сенесцент. У пожилых людей наблюдается атрофия паренхимы эпифиза, в которой локализованы мелатонинсинтезирующие пинеалоциты. При этом у 29% пожилых людей функциональная активность эпифиза не снижается, и высокий уровень секреции мелатонина может способствовать восстановлению функций тимуса даже при значительных инволютивных изменениях. Эти данные указывают на то, что можно целенаправленно давать длительно (*6 и более месяцев*) взрослому человеку высокие дозы мелатонина (*25 мг/сутки*), то это поможет восстановить и поддержать высокий уровень работы тимуса, что в свою очередь со временем само приведёт к активации эпифиза.

На первом этапе жизни эпифиз и тимус работают как синергисты, но после пубертата переходят на путь антагонизма. На втором этапе жизни тимус тоже оказывает своё влияние на эпифиз, но уже обратным путём, то есть усиления сенесцента в нём. Это связано с тем, что между ними появляется мощный посредник (*триггер*) – репродуктивное созревание и смена гормонального профиля. Половые гормоны подавляют как тимус и его *ювентализирующую* активность, так и эпифиз и его *ювенилизирующую* активность.

Если это так, то сохранение высокого уровня мелатонина возможно сможет вернуть к работе тимус, а значит поддерживать юность иммунных клеток. Только юные иммунные клетки способны удерживать ювентальность своих сородичей-резидентов. Через них обеспечивается ювенальная трофика тканей, которая всегда идеальна по сравнению с трофикой тканей в других возрастах. Это обеспечивается благодаря иммунометаболической функции ювентальных клеток. Тогда как сенесцентные клетки настроены на метавоспаление* - это форма хронического воспаления, вызванного **хроническим метаболическим дисбалансом**, например, в связи с входом сенесцентных клеток в режим неоптимальных гомеостазов или гликолиза. При этом:

- Концентрация медиаторов воспаления низкая, процесс вялотекущий, малозаметный.
- Поддерживается иммунной системой, течение воспаления длительное, само не проходит.

Омоложение тимуса или перспективы отключения старения

Тимус выполняет не только ключевые функции в иммунной системе, но и, по последним научным открытиям, имеет удивительный потенциал в управлении ходом биологических часов и, возможно, в выключении старения. Ряд специалистов считают, что вилочковая железа воздействует на биологические часы нашего организма. Автор считает, что его роль не просто участие в поддержке (*сохранения*) клеточного ювентала*, а значит отодвижении геронтоса, но и обновлении или ювентализации иммунных клеток, что создаёт условия для замедления процессов старения и управления биологическим возрастом.

Воздействие на вилочковую железу может замедлить процессы старения и продлить здоровую продолжительность жизни.

Старение тимуса ведёт к сенесценту в первую очередь среди иммунных клеток, в т. ч. макрофагов и резидентов, а через него ко всему спектру анизомалий. Сенесцент это нижний этаж геронтоса, где верхним этажом является сенилит. Поэтому бороться с геронтосом невозможно, если действовать только на один из этажей, например, на верхний через эпифиз (*сенилит*) или нижний этаж через тимус (*сенесцент*). Это взаимозависимые звенья единого кольца. Система имеет одновременную автонастройку друг на друга как сверху, так и снизу. Эпифиз не может быть ювенильным без ювенильности тимуса, а тимус не может быть сохранять ювенильность без эпифиза.

Удаление эпифиза может влиять на работу тимуса. Установлено, что удаление эпифиза или его функциональное выключение приводит к ограничению иммунной реактивности со снижением гуморального и клеточного иммунитета [9].

Удаление тимуса стимулирует половое созревание. Быстрое и интенсивное развитие половых органов всегда говорит о снижении функции эпифиза и прекращении доминирования над гипоталамусом [10]. Таким образом, ослабление ювентальной функции тимуса приводит к ослаблению ювенильной функции эпифиза. Удаление юного тимуса – это утрата потенциала ювентализации и путь к сенсценту.

Сенесцент или ювентальность клеткам задаёт тимус или иммунные клетки. Такой вывод вытекает из приведённых выше посылок. При этом ювентальность клеток означает и сохранение удлинённых теломер – концевых участков хромосом, защищающих ДНК от повреждений при делении клетки и обеспечивающих возможность к нормальным делениям, что невозможно при сенесценте.

Найден белок, который способен поддерживать молодость тимуса. Ученым удалось запустить неработающий в пожилом возрасте механизм замены старых клеток тимуса на новые. Для этого был использован белок, который вырабатывается клетками самого тимуса. Этот белок контролирует включение генов, управляющих функцией органа. Ученые увеличили концентрацию белка и так перепрограммировали клетки тимуса, что он омолодился.

Очевидно, это **FOXN1** – особый белок, который помогает контролировать включение важных генов, управляющих функцией тимуса.

Также это же можно делать через стволовые клетки, однако их нужно было правильно активировать, чтобы они возместили возрастной ущерб. Для этого простимулировали белок FOXN1, который служит регулятором активности других генов. Активность самого FOXN1 сильно снижается с возрастом, так что понятно, почему исследователи выбрали именно его. Ген FOXN1 стимулировали у старых мышей, и в результате, тимус мышей, бывший из-за возраста совсем крошечным, заметно увеличивался. Причём не просто увеличивался, но и начинал производить больше клеток. То есть его функция тоже восстанавливалась. Иными словами, удалось заставить орган регенерировать прямо в живом организме! Произошло это на фоне высокой степени гормональной зрелости, что конечно должно подавлять процесс регенерации. Поэтому, конечно, высокой степени и длительного процесса ювенилизации органа не достигнуть. Противодействует верхний этаж, отсутствие поддержки со стороны эпифиза. Следовательно, только двухстороннее воздействие окажет максимально высокий и устойчивый процесс омоложения.

Пересадка тимуса от молодого организма старому омолаживает. Во время одного из экспериментов, двум собакам (старой и молодой) сделали операцию по пересадке вилочковой железы. Старому животному вживили молодую железу, а молодой собаке – старую. В результате первое животное очень быстро пошло на поправку, стало больше есть, активнее себя вести и вообще выглядеть на пару лет моложе. А второе быстро старело, дряхло, пока не умерло от старости. Это связано с тимическими гормонами.

Введение мелатонина и синтетического пептида эпیتالона, созданного на основе эпیتالамина – вещества, выделенного из экстракта эпифиза, не только противодействует инволюции тимуса, но и даже омолаживает его. Результаты показали, что мелатонин отчетливо обращал вспять возрастную дегенерацию тимуса, о чем свидетельствовало заметное увеличение клеточной плотности и, особенно, количества тимоцитов и процентного содержания тимоцитов в фазах G2+S. Следовательно, инволюция не является необратимой, а также успешно корригируется интратимической имплантацией эпифиза. Восстановление морфометрических параметров сохранялось в течение 30 дней после прекращения приёма мелатонина, что свидетельствует о том, что восстановленный мелатонином гомеостаз может длиться довольно долго. Благодаря предварительной обработке клеточной культуры тимоцитов с 200 мМ мелатонина перед их обработкой гидроксильными радикалами ($\cdot\text{OH}$), генерируемыми Fe^{2+} , апоптотическая гибель клеток, вызванная $\cdot\text{OH}$, была почти полностью предотвращена. Как видим апоптоз происходит в функциональных клетках – тимоцитах, что и является причиной дегенерации ткани. В данном случае апоптоз произошел как результат оксидативного стресса. Но в организме этот же процесс происходит благодаря неадекватной защитной реакции иммунных клеток на фоне различных изменений.

Экзогенный мелатонин, вводимый через желудочный зонд (5 мг/кг, перорально, через желудочный зонд) самцам крыс, модулирует окислительное повреждение тимуса и обращает вспять возрастную регрессию тимуса во время острой инфекции. Обращение возрастной регрессии тимуса проявлялось в увеличении массы тимуса, общего количества тимоцитов и в уменьшении возрастного накопления т.н. «двойных негативов» – незрелых Т-лимфоцитов. В целом, ассоциированная с возрастом дисфункция иммунной системы характеризуется снижением уровня периферических Т-клеток, образующихся в тимусе, и потерей незрелых клеток линии В в костном мозге. Поскольку концентрация циркулирующего мелатонина уменьшается с возрастом, что коррелирует с возрастным ослаблением иммунной системы, в последние годы интерес был сфокусирован на иммуномодулирующем действии мелатонина. С иммунной системой связан сенесцент. Именно с этой стороной мелатонина автор возлагает большие надежды по противодействию дисфункциональной иммунной системе старения.

Эпیتالон – геронпротектор с противораковым эффектом. Повышает выработку мелатонина. Оказывает влияние на ночную выработку мелатонина, и его эффективность была в 500 раз выше, чем эпیتالамина. Нормализует суточные ритмы выработки норэпинефрина и дофамина в гипоталамусе. То есть сдерживает старение гипоталамуса. От гипоталамуса зависят темпы сенесценции во всём организме. Таким образом, действует одновременно и на сенесцент и на сенилит.

Таким образом, введение экзогенного мелатонина или повышение секреции эндогенного нейромедиатора с помощью, например, эпیتالона или препаратов со сходным действием, могло бы найти применение в качестве эффективного подхода для стимулирования иммунитета, особенно у пациентов пожилого возраста [11].

Владоникс №60 – пептид тимуса. См. Рис. 9. Пептидный биорегулятор нормализует работу тимуса, или вилочковой железы, которая отвечает за иммунные клетки. Результаты применения Владоникса: восстановление клеточного обмена веществ, укрепление иммунитета, снижение аллергических реакций и заболеваемости, повышение защитных свойств организма.

Привыкания при применении Владоникса не происходит потому что **пептиды восстанавливают нормальную работу клеток и запускают процессы самовосстановления организма.**

Владоникс рекомендован к применению людям, страдающим различными иммунодефицитами, как первичными, так и вторичными. Поскольку некорректная работа иммунной системы приводит к возникновению целого ряда заболеваний и к снижению сопротивляемости организма возбудителям болезней, её обязательно необходимо поддерживать в норме. Участвует в нормализации работы тимуса, вилочковой железы.

Очевидно, иммунометаболическое (*трофическое и ювентализирующее**) действие тимуса возможно только при содействии высокого уровня гормонов эпифиза (*мелатонин, эпиталон*).

Снижение уровня половых гормонов уменьшает скорость деградации вилочковой железы. До полового созревания тимус функционирует усиленно (*доминирует*), и его гормоны **подавляют активность половых желёз.** Таким образом, тимус задерживает сроки полового созревания до наступления пубертатного периода [12]. Половые гормоны (*андрогены и эстрогены*) подавляют секрецию гормонов тимуса. Возрастное повышение уровня этих гормонов, а также вызванное беременностью увеличение уровня прогестингов приводит к резкой атрофии тимуса. Эти гормоны вызывают запрограммированную гибель тимоцитов, а эстроген (*эстрадиол*) дополнительно стимулирует атрофию тимуса. Росту тимуса и увеличению разнообразия иммунных клеток способствует угнетение или хирургическое разрушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Однако в физиологических концентрациях половые гормоны (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) и глюкокортикоиды, наоборот, усиливают выработку тимуса.

Эффект по элиминации всплеска гормонального фона можно получить с помощью гормона голода **грелина**. Этот гормон вырабатывается слизистой оболочкой желудка и вызывает чувство голода, действуя на центры гипоталамуса. Оказалось, что **грелин** участвует в Т-клеточном сигналинге, способен снижать связанное с возрастными изменениями воспаление, способствует восстановлению структуры тимуса и стимуляции его функций [13]. *Т-клеточный сигналинг* - процесс, который включает в себя получение, передачу и обработку сигналов Т-клетками для запуска иммунного ответа. Сенесцентные Т-клетки, например, могут способствовать развитию рака и ускорять сенесцент в Т-клетках и других. Голод модулирует иммунные клетки и систему.

Гормон роста обращает вспять атрофию тимуса и сохраняет его функции. В опытах на животных ученые уже обнаружили, что гормон роста способен остановить замещение тимуса жировой тканью. Выяснили, что комбинация веществ (*гормон роста, метформин (препарат, который используют при сахарном диабете второго типа), дегидроэпиандростерон, цинк и витамин D*) приводит к частичной регенерации тканей тимуса у человека и замедлению разрастания жировой ткани. Таким образом, иммунная система работает лучше, а биологический возраст человека уменьшается. Эксперимент длился два года: за это время участники. По окончании исследования ученые отметили увеличение числа Т-лимфоцитов в крови мужчин, а также регенерацию тканей, которые были замещены жировой. Средний биологический возраст после года приёма комбинации лекарств и веществ был примерно на 1,5 года меньше исходного. Проще говоря, организм не просто перестал стареть, он еще и помолодел.

Но при этом, полного омоложения организма и возврата в стадию юности не происходило. Очевидно в опыте не удалось привести к комплексному доминированию гормонов юности над гормонами зрелости.

В то же время запускать в организме слишком высокие уровни гормона роста тоже рискованно, так как это может привести к **акромегалии** (*диспропорциональный рост частей тела*) или юношеской акселерации (*гигантизм*).

Глюкокортикоиды вызывают острую деградацию вилочковой железы. Разрушающе действуют как препараты этого класса, например, дексаметазон, так и глюкокортикоиды,

вырабатываемые самим организмом. Например, при стрессе или при нарушении механизмов регуляции функции надпочечников вырабатывается чрезмерное количество гормона кортизола – естественного глюкокортикоида.

Вирус гриппа А вызывает атрофию тимуса, повышенную гибель незрелых иммунных клеток и снижение их разнообразия. Столь же разрушительно на вилочковую железу влияют и бактериальные инфекции, например, стрептококковая.

Старение организма характеризуется снижением функций иммунной системы. Главная причина этого снижения – деградация тимуса. В результате нарушается процесс созревания иммунных клеток и уменьшается их разнообразие. в организме пожилых людей накапливаются *стареющие иммунные клетки памяти*, которые приводят к хроническому воспалению. Тимус подвергается постоянному возрастному старению вне зависимости от своей способности к омоложению.

Стареющие иммунные клетки памяти приводят к хроническому воспалению, а через него к неизбежному *синдрому хронической усталости (СХУ)*. Это начало всех начал, в том числе сенесцента и сенилита. Это тлеющий огонь, который постепенно разгорится в пожар анизомалий. Через иммунную систему организм включает старение, а затем подводит к мортусу.

Показаны связи между возрастной деградацией вилочковой железы, иммунным старением и хроническим воспалением. Доказана решающая роль этих процессов в прогрессировании возрастных неврологических, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Старение иммунной системы обуславливает старение организма

Среди всех 16 систем организма иммунная система стареет первой. Через врождённую иммунную систему запускается одна из основных характеристик старения, а именно за усиление вялотекущего воспаления, известного как «воспаление старения».

Старение и воспаление (Inflammaging) [14]

Одной из основных характеристик старения является хроническая активация иммунной системы, которая приводит к вялотекущему воспалению, в основном вызванному макрофагами. Активация иммунной системы запускает механизмы сенесцента у подшефных клеток. Старение происходит не из-за тотального сенесцента, а из-за настройки иммунной системы на сенесцент. Иммунная система подталкивает, направляет подшефные им клетки на сенесцент. Стареющие клетки выделяют множество факторов, которые называют «секреторным фенотипом, ассоциированным со старением» (*SASP*). Медиаторами этого системного воспаления являются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа..., уровень которых повышается с возрастом [15]. Эти медиаторы являются не просто причиной хронического воспаления и сенилита, но и целенаправленными факторами, через которые реализуются многочисленные анизомалии (*запрещённо высокая и поголовная «заболеваемость» неизлечимой хроникой*), и мощными рычагами, механизмами, ведущими к мортусу (*смертности*) пожилых людей. Мортус и анизомалии это не случайности сенилита, а направленный акт реализации феноптоза, самоуничтожения. Считается что основная цель выработки *SASP* – активировать клетки врождённого иммунитета, такие как макрофаги, чтобы они фагоцитировали стареющие клетки, вырабатывающие *SASP*, и тем самым предотвращали развитие опухоли [16]. *SASP* включает в себя факторы роста, провоспалительные цитокины, хемокины и протеазы, которые могут способствовать развитию воспаления при старении. НО! Автор считает, что первыми стареют иммунные клетки, что связано триггерно с изменениями в тимусе, эпифизе и гормональном фоне. Происходит это через *стареющие иммунные клетки с фенотипом памяти*. Очевидно с инволюцией тимуса закрепляется феномен фенотипа памяти. Причём

фенотип памяти связан не только с внешними факторами, но и эндогенно. В тимусе происходит ювентализация* этих клеток? Без тимуса невозможно держать баланс доминирования ювентальных над сенесцентными клетками.

Гормоны тимуса. К основным гормонам тимуса относятся *тимозин, тимопоэтин и тимулин*.

Тимозин непосредственно воздействует на клетки, обладающие иммунной реактивностью. Механизм действия тимозина основан на стимуляции лимфопоэза.

Тимопоэтин в первую очередь контролирует дифференцировку Т-лимфоцитов. Он также усиливает экспрессию **проопиомеланокортина**, секрецию продуктов его процессинга - **АКТГ, р-эндорфина и р-липотропина**, а также **СТГ и кортизола**.

Как видим, иммунная система через Тимопоэтин участвует в экспрессии гормонов стресса, роста и...

Гормоны, находящиеся под контролем гормонов тимуса, и являющиеся соучастниками в проявлении поседения волос – как маркера сенилита

Проопиомеланокортин (ПОМС) – полипептид-предшественник, который расщепляется с образованием множества пептидных гормонов. Некоторые из них и их функции:

- **α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH)**. Играет важную роль в регуляции аппетита (стимуляция нейронов ПОМС приводит к ощущению сытости) и сексуального поведения. Также регулирует движение меланина, вырабатываемого меланоцитами в коже.

- **Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**. Регулирует секрецию глюкокортикоидов из клеток пучковой зоны коры надпочечников. Также может регулировать секрецию гонадокортикоидов клетками сетчатой зоны.

- **β -эндорфин и энкефалин**. Являются эндогенными опиоидными пептидами, широко действующими в головном мозге.

- **Проопиомеланокортин** участвует в регуляции многих процессов, включая энергетический гомеостаз и метаболизм, стрессоустойчивость, пигментацию и воспаление. Пигментация волос является лучшим маркером сенилита в целом и сенесцента клеток меланоцитов.

Омоложение эпифиза

Концепция такая: если нам удастся перезапустить работу эпифиза во взрослом состоянии, то это позволит повернуть цепочку развития процессов в нём в обратном направлении, а значит омолодить гипоталамус и гипофиз. Но это всего лишь концепт. Так как можно предположить, что существующий высокий уровень половых гормонов все равно будет подавлять эпифиз. Но, тем не менее, экзогенный мелатонин может постепенно снизить гиперфункцию гипоталамуса, а это откроет сигналинги по возрождению эпифиза. Высокий уровень половых гормонов подавляет, снижает уровень мелатонина. Они антагонисты. С уровнем половых гормонов сопряжены и другие гормональные железы, такие как щитовидная железа и др. Так что процесс перестройки будет происходить синхронно и в др. железах.

Но следует понимать, что в эпифизе происходит не только угасание функции, но и дегенерация ткани и кальциноз. Вытащить избыточный кальций поможет приём высоких доз Mg, см. **Рис. 4**. Любой эффект магния или кальция зависит от соотношения кальция/магний. Если в крови достаточно магния, то он стимулирует образование гормона кальцитонина, который и обеспечивает вход кальция в кости, без этого кальций остается в плазме и повреждает другие ткани. Магниевый дефицит становится нормой поголовно у взрослых и стареющих людей, особенно при климаксе и многочисленных хронических возрастных заболеваниях, стрессе. Выявлена защитная роль магния при кальцификации сосудов.

Кальциноз также всегда проявляется в местах с высоким уровнем провоспаления. Гасить провоспаление поможет Лютеолин, см. **Рис. 2**.

Затем нужно помочь процессам регенерации ткани и апоптоз или сенолитики должны сыграть свою роль. Но нужно запустить и репарацию. Для омоложения эпифиза и поддержания его активной работы используют **пептидные биорегуляторы**. Это белковые соединения, которые несут в себе информацию о правильной работе клетки и запускают процесс регенерации.

«Эндолутен» - один из таких препаратов, см. Рис. 6. В его состав входят пептиды, выделенные из эпифиза молодых животных. Препарат восстанавливает работу шишковидного тела на клеточном уровне, замедляет процессы старения и увеличивает продолжительность жизни.

«Эпиталон» - аналогичный препарат, см. Рис. 7. и Рис. 8.

Другой препарат на основе пептидов для тканей эпифиза – «Эпифамин». Он содержит пептиды, регулирующие метаболизм клеток эпифиза.

Только на этом фоне можно применять высокие дозы мелатонина, см. Рис. 5, чтобы снять доминирование гипоталамуса над эпифизом. Очевидно дозы должны быть не менее 25 мг/сутки.

Вегетативная нервная система и роль её симпатического и парасимпатического отделов в поддержании ювенильности или сенилиты эпифиза

Эпифиз с возрастом подавляется через симпатическое крыло вегетативной системы. Омоложение эпифиза возможно с помощью усиления парасимпатки и подавления симпатического отдела. Симпатический отдел является стороной активации, связанной со стрессом и подавляет эпифиз как в плане его гормональной активности, так и иммунной, то есть ускоряет его старение.

Самый сильный активатор симпатки это свет, поэтому рекомендуется увеличить период темного пребывания организма, то есть поменять актиноритмы*[17].

Примером, подтверждающим возможность омоложения или сохранения молодости через эпифиз, являются случаи, когда люди впадают в длительную кому, что способствует полной остановке стимуляции эпифиза через симпатическую нервную систему, при этом даже спустя десятилетия, у них остановилось старение. Этот феномен зафиксирован и так и не осознан наукой.

Централизация процессов УКАС в ОАС

Важен ответ: кто запускает во всей этой массе различных резидентов сенецент, причём в разное время? Происходит цепная реакция: от одних тканей идёт процесс передачи инициирования в другие. Постепенно процесс из локальных участков переходит на общеорганизменный, тотальный, когда подключается и иммунная система крови, и тоже усиливает цитокиновый выброс провоспаления. В итоге происходит переход с уровня УКАС на ОАС, что проявляется в старческой немощности, синдроме СХУ, саркопении...

Через механизмы УКАС и ОАС сенецент запускает сенилит

Довольно известно, что ОАС спускается вниз на клеточный уровень, но плохо понят переход, восход с первичного клеточного уровня на общеорганизменный.

Сенилит усиливает сенецент через эти же механизмы ОАС в УКАС

Всё осуществляется через неспецифические стороны ответов иммунной системы и сопряженных с ней других механизмов регуляровок.

Многоступенчатое, многоэтапное взаимодействие: 1) сенецент $\Leftrightarrow$ сенилит; 2) сенецент $\Leftrightarrow$ сенилит; 3) сенецент $\Leftrightarrow$ сенилит... = геронтос. Всё начинается с сенецента в тимусе, затем в эпифизе..., а заканчивается тотальным сенилитом.

НО! А если остановить сенецент эпифиза? Организм будет на длительной ювено-нально-вегетирующей фазе роста. Возможно несколько вариантов проявлений, в том числе

и проявление **неотении*** [18]. В одном из таких вариантов процесс может реализоваться через механизм гипофизарного нанизма. В этом случае **гипофиз резистентен к сигналам гипоталамуса** по соматотропному и гонадотропному релизинг фактору. Как результат недовырабатываются гормоны половые и роста. Но, очевидно, это ведёт к тому что растормаживается эпифиз и выделяет повышенное количество мелатонина. Гормональное торможение эпифиза не происходит, исключён его сенесцент. Повышен мелатонин – дорога к неотении. К тому же ряд научных работ прямо показывает, что мелатонин выступает как средство против старения при возрастных заболеваниях [19] (*анизомалиях*).

Является ли сенесцент проявлением одной из модификаций (сенесцентным аналогом фенотипов), в первую очередь иммунных клеток?

Наука пока говорит, что это разные процессы. Тем не менее, автор утверждает, что сенесцент связан с многими механизмами фенотипических модификаций. Фенотипы, модификаты, сенесцент тоже реализуются через эпигенез и тоже сцеплены с тем же блоком генов. В отличие от обычных иммунных фенотипов (*M1, M2...*) при сенесценции эта фенотипия переходит в устойчивую модификацию (*невозвратную, то есть изменения происходят в большей степени не со стороны функциональных возможностей, а структурно*). Это уже фаза не просто активации, а гиперактивации иммунных клеток. В этом режиме они выходят за рамки гомеостазов, становятся резистентными, не подчиняемыми (*сенесцентными*). Фенотипические изменения переходят в модификационные.

Чем отличается фенотип от модификата?

Создаются клетки с новым гомеостазом с новыми правилами, противоположными прежним. Этот гомеостаз с большей автономией и сам себя поддерживает, меньше управляем, выше резистентность. Такие модификаты имеют большую устойчивость и живучесть. Модификаты прорвали границу гомеостаза и перекрыли возврат к прежним фенотипам. Базируются они на принципах гликолиза. На первом месте у них задача выживать самим, а не обеспечивать стем-клетки. Меняясь сами, они меняют статус и стем-клеток.

Понятие **модификат*** ввёл Г. А. Гарбузов. Для их различия предложено им дать свои обозначения: MM1... Очевидно, что онкологические клетки тоже связаны с модификатом сенесцентных иммунных, но с высокой репликационной способностью и их следует обозначить как MM2. Стволовые раковые онкоклетки регулируются иммунными.

Многочисленные данные позволили автору утверждать, что: **сенесцент - это результат активности модифицированных макрофагов**. Причём если для появления фенотипов макрофагов важны внешние факторы, то для модификатов важны больше внутренние факторы клеток (*стресс, исходящий изнутри клеток на фоне гормоно-, иммуно-, нейроперестроек*). Таким образом, сенесцент не является следствием лимита Хейфлика, а сам лимит Хейфлика является результатом стресса для клеток при содержании их в отрыве от всего организма.

Внешние и внутренние факторы для клеток для появления фенотипов и модификатов

Ряд авторов считает, что чтобы омолодить клетку, нужно воздействовать не на сами клетки, а на окружающую их среду (*очевидно подразумевается секретом, в т. ч. и SASP*). Но при этом авторы понимают, что старение клетки связано со средой, в которой они живут. Но сама среда крови созревшего организма является условием для перестроек клеток изнутри, им попросту становится «некомфортно» и они вынуждены перестраиваться. Образование фенотипов и модификатов всегда проходит через изменение среды клеток. Только в одних случаях эту среду меняют внешние факторы (*с появлением M1, M2...*), а в других перестройки изнутри клеток и изменением их секретома (*с появлением MM1, MM2...*). Это означает, что через эту среду для клеток можно вести коррекции в отношении M1, M2...,

ММ1, ММ2... и вплоть до запуска механизма ювентального реверса* (для клеток) и ювенилизации всего организма.

Среда клеток меняет их матричные структуры. Например, когда старые клетки сердца с жесткой матрицей помещали в гидрогель с биохимической средой близкой к молодым клеткам, они начали вести себя как молодые: изменилась активность тысяч генов, связанных со старением и клеточными функциями. Биохимическая среда играет ключевую роль в старении. Этот механизм очень схож с процессом парабиогенеза*, когда молодые клетки при их доминировании способны омолаживать старые и наоборот, когда старые переводят молодые в старые.

Кстати, мелатонин – гормон, который регулирует гомеостаз в микроокружении.

Возможности мелатонина в противодействии сенилиту и сенесценту

Многие работы указывают, что мелатонин перспективен для замедления процессов старения и связанных с ними заболеваний, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные расстройства.

Мелатонин работает не только на общеорганизменном уровне (сенилит, через ремодификацию в эпифизе), но и на клеточном (сенесцент). Длительное лечение пожилых крыс мелатонином не только улучшает функцию митохондрий, но и:

- снимает дисфункцию митохондрий (то есть даже в уже сенесцентных клетках происходит возврат в исходное состояние),
- подавляет активирование (фенотипическую поляризацию) макрофагов М1 [20], а значит и образование устойчивых модификатов (сенесцентоподобных), а через провоспалительные модификаты происходит устойчивое угнетение стем-клеток*, что означает и функциональную слабость этих тканей, или другими словами утрату Жизненной Силы,
- снижает провоспаление в организме,
- осуществляет модуляцию пути сиртуина 1 (тем самым содействует ремодификации и ювентализации макрофагов),
- модуляцию аутофагии, которая снижается с возрастом,
- экзогенный мелатонин эффективно снижает повреждения ДНК, вызванные старением, оказывая антигенотоксическое и антимуtagenное действие,
- может быть рекомендован как при всей хронике с провоспалениями, так и всех аномалиях*.

Обращает на себя внимание, что мелатонин способен останавливать модификацию макрофагов М1 [21], а ведь это путь не только к заболеваниям, но и к сенесценту через макрофаги! Путь сенесцента и хронических заболеваний реализуется на одних и тех же иммунных механизмах. Через сенесцент макрофагов в эпифизе осуществляется переход от этапа юности и детства к пубертату*, а затем к адальтусу* и матуре*, с выходом на геронтос* и мортус*.

Автор предполагает, что мелатонин помогает перевести макрофаги из статуса модификатов (сенесцентоподобных) в статус фенотипов, которые более работоспособны. Имеется в виду что сенесцентные макрофаги подавляют стем-клетки, тогда как фенотипические повышают их работоспособность.

Это указывает на то, что мелатонин должен входить в Комплексные Программы по анти-эйдж. Таким образом, мелатонин является важнейшим компонентом в Программах по преодолению модификатов и сенесцента. Цель поставленных задач запустить механизмы реювенилизации (Витаукт) через механизмы клеточного ювентального реверса* (Жизненная Сила).

Кстати, мелатонин не может синтезироваться из серотонина без витамина D. Но возрастной эпифиз сенесцентен и резистентен к серотонину и витамину D. Восстанавливать его (реювенилизировать и реювентализировать) поможет экзогенный мелатонин в высоких дозах (20 мг/сутки) в течении 18 месяцев. Но важно запускать, стимулировать работу самого эпифиза с помощью высокого фона триптофана (предшественника серотонина) и

витамина D (Рис. 3). Мелатонин выведет макрофаги из состояния *модификатов в фенотипы*. В первую очередь надо снять сенесцентность и резистентность.

В этом же направлении по восстановлению стем-клеток или = клеток-функционала окажет помощь приём магниевого препарата в цитратной форме.

Повышение эффекта Мелатонина с помощью Лютеолина

Следует ожидать, что такие комбинации позволят снизить дозировки лютеолина, повысить чувствительность клеток к нему. Важно то что показания у Лютеолина и Мелатонина в отношении сенесцента, сенилита и онкологии совпадают.

Единство генных механизмов сенилита и онкологии

Автором [22] проанализировано и показано, что возрастная онкология (как проявление канцерогенезного типа анизомалии) является крайним проявлением сенесцента, а генные механизмы, обеспечивающие их становление, практически совпадают. Канцерогенез это один из видов неизбежных анизомалий, обеспечиваемых всем ходом сенилитных и сенесцентных перестроек (*гормональных, иммунных, провоспалительных...*) и становящимся одним из механизмов мортуса* (*мортального исхода*). Неминуемые сенилитные и сенесцентные перестройки являются базой для канцерогенеза.

Гомойотопические механизмы сенилита*

Так при отключении механизмов сенесцента эпифиза (*активаторов его ингибирования*) организм может пойти по пути *пойкилотопии** [2], принцип существования древних животных, когда не было ограничения размеров животных, а многие виды из них достигали гигантских размеров, не оптимальных для существования и видовой целесообразности. Да, многие такие животные с такими программами даже сейчас существуют и могут достигать огромных размеров (*акулы, галапогосские черепахи*), доживать до 400 лет. Умирают они не от старости или старость у них по другим причинам.

Также в усилении сенесцента участвует гомойотопия* – механизм торможения роста. Это нужно для сохранения размера организма. Гомойотопия связана как с центральными механизмами гормональной регуляции процессов роста, так и за счёт усиления модификации и сенесцента иммунных клеток, которые вызывают торможение активности стволовых клеток в точках роста и даже их вырождение. Эти точки роста становятся резистентными и попадают в режим гипоксии и провоспаления.

Омоложение (ювенилизация ткани или ювентализация клеток) на одном уровне организма (верхнем или клеточном) в одностороннем порядке невозможны

Это единая система, где каждая сторона будет противодействовать другой. Омоложение возможно только при одновременном изменении процессов геронтоза на двух уровнях (*сенесцент и сенилит*), а именно омоложение главного драйвера – эпифиза, а затем омоложение на нижнем уровне клеток. Омоложение клеточного уровня должно привести к возобновлению работы эпифиза. Но напомним, что эпифиз стареет-сенесцентирует первым. Снятие ограничительных тормозов в нём приведёт к обратной трансформации работы гипоталамуса, значит устранение сенилита. Это опять повысит уровень вегетативных гормонов и понизит уровень репродуктивных. Чем это может закончиться в сформировавшемся организме? Не запустит ли это продолжение фазы роста? Возможно здесь нужно будет умело манипулировать одновременно и процессами катаболизма, аутофагии и апоптоза с помощью особых методик голодания, ускорения процессов метаболизма с целью более быстрого устранения или обратной модификации сенесцентных клеток.

Универсальность процессов сенесцента в разных тканях

Механизмы сенесцента в разных тканях одни и те же. Это означает что методики антисенесцента, которые проявили себя положительно в одних тканях, окажут такое же действие и в других, например, в эпифизе.

Пример антисенесцентного действия Лютеолина в направлении восстановления цвета волос при их поседении. Появились данные показывающие, что поседение волос возможно устранить с помощью Лютеолина [23]. Это означает, что если добиться можно антимеланопении (*в луковицах волос поседение*), то эти же методы и препараты будут помогать и от пинеалопении.

Дозировки и сроки применения Лютеолина для достижения эффекта антипоседения, а также десенесцентизация (реювенилизации) эпифиза

В опытах на мышах для достижения эффекта антипоседения его нужно было принимать в гипердозах (3 г/день). По срокам эффект проявлялся через 6 недель. Если длительность жизни человека 80 лет, а у мыши 2,5 года, то эффект у человека должен проявиться через 32 недели или 8 месяцев. Но, очевидно для **реювенилизации эпифиза (трансформации)** ткани явно этих сроков будет недостаточно. Для того чтобы произвести реювенилизацию, предварительно нужно достигнуть резорбции в нём кальцинации и дегенерации (*вырождения*), то есть для достижения по сути регенерации, явно следует ожидать более длительные сроки, не менее 1-1,5 года.

Важно при этом понимать, что одному Лютеолину с этой многоплановой задачей не справиться. Нужны будут комбинации, включая Мелатонин и др.

Сможет ли Лютеолин снять сенесцент в эпифизе?

Да. По гипотезе автора механизмы сенесцента реализуются через иммунную систему и метавоспаление, которые во всех тканях одни и те же. Лютеолин должен подавлять сенесцент и в эпифизе – главном органе, запускаящем сенилит.

Почему для антисенесцентного эффекта нужны гипердозы Лютеолина?

Лютеолин работает как антипровоспалитель и антиоксидант, а в больших дозах он прооксидант, а значит активизирует оксидативный стресс. Но почему его нужно принимать в прооксидантных дозах? Возможно только так он устраняет сенесцентные клетки, работает как **сенолитик***. Значит сенесцентные клетки первыми не выдерживают гипероксидативный стресс и апоптируют.

О важности кроме сенолитического воздействия ремодифицирующего сигнала

Казалось бы, после сенолитиков на месте сенесцентных клеток должны появляться ювентальные? Но так ли это? В культурах ткани сенесцентные клетки при простом оксидативном стрессе просто вымирают. Мешает парабигенетический* эффект самосохранения от одних старых клеток для других? Очевидно для ювентализации нужен сигнал, который связан с ремодификацией. Не является ли Лютеолин и сигналом для одновременной ювентализации через ремодификацию?

Некоторые исследования показывают, что лютеолин может действовать против сенесцентных клеток.

Г.А. Гарбузов расценивает лютеолин как генетический главный универсальный «переключатель» провоспаления как на местном уровне (*врождённый иммунитет из макрофагов in situ*), так и на системном, общеорганизменном (*подвижные иммунные клетки лимфоциты*). Лютеолин блокирует-регулирует-балансирует сотни генов, связанных с провоспалением. Очевидно это и является ключом к ремодификации сенесцентных иммунных клеток. Таким образом лютеолин действует двойственно: с одной стороны – он сенолитик,

а с другой – ремодификатор. Возможно ремодификация (*достижение омоложенного статуса*) более важный процесс чем сенолитизм.

В частности, есть информация, что лютеолин подавляет вызванное H_2O_2 старение клеток (*сенесцент*) посредством модуляции SIRT1 и p53. Также есть данные, что лютеолин способен подавлять процесс возникновения седины (*индикатор сенесцента и сенилита*). Также есть данные что мелатонин тоже работает в направлении ремодификации при сенесценте. Например, мелатонин способен контролировать пигментацию и рост волос, а его дефицит может приводить к появлению ранней седины.

Эффект связан с влиянием лютеолина на эндотелины – белки, которые играют важнейшую роль в межклеточной коммуникации.

Иммунная система является осью, интегрирующим звеном для всех уровней регулировок

Её действие в одних условиях реализуется через трофическую активность и контроль гомеостаза тканей, а также защитную функцию, а в других - через провоспалительные механизмы и вплоть до уничтожения своих подшефных клеток. Провоспалительная сторона может играть роль как сигналов SOS для системной централизации защитных ответов (*специфических и неспецифических*), так и для самореализации феноптоза*, самоуничтожения. Эволюцией предусмотрено для каждого вида свою продолжительность жизни (*онтодианную линию*), а также то, что ослабленные хроникой организмы должны самоэлиминироваться.

Сенесцент стем-клеток осуществляется через клетки-обслужу

Осуществляется это целенаправленное самоэлиминирование иммунными клетками через подавление, ограничение, лишение Жизненной Силы в стем-клетках. Стем-клетки стареют (*сенесцентизируют*) не сами, а их заводят на этот путь клетки-обслужу (*предварительно модифицированными*).

Значение иммунной системы для повышения уровня зрелости и функциональности высших регуляторных центров

Через иммунную систему трансформируется («*созревает*») работа высших центров регуляций (*элевация гипоталамуса, эпифиза*), а затем инициируется резистентность (*нечувствительность*) в тканях *in situ*, в том числе и в тканях-железах мишенях. Это является прологом для созревания и перезревания (*переходом из ювентальной в репродуктивную фазу пубертата, а затем усиления адальтуса* и матуры**) с последующей инволюцией центров регуляции. Причем элевация, гиперэлевация и инволюция происходят не параллельно во всех центрах регуляции, а путём усиления одних центров и отключения других. Например, угасает работа эпифиза, но резко усиливается работа ряда центров гипоталамуса.

Ослабление роли ювентальных клеток и усиление роли сенесцентных клеток причина угасания Жизненной Силы, а затем и Витаукта

Ювентальные* клетки и их **толерантность** (*устойчивость, сопротивляемость*) подавляются, но на этом фоне в организме постоянно нарастает **резистентность** в связи с усилением роли стареющих клеток. Стареют (*модифицируются*) в первую очередь иммунные клетки. Вслед за этим слабеет Жизненная Сила стем-клеток. Модификация иммунных клеток и трансформация стем-клеток (*то есть ослабление Жизненной Силы*) в ведущих тканях ведёт к подавлению Витаукта на уровне всего организма (*сенилит*). Подавление Витаукта реализуется через систему как **анизомалий***, так и **анизопений***.

Взаимодействие ювентальных и сенесцентных клеток

Таким образом, **сенесцентные иммунные клетки** способствуют старению, в то время как «молодые» **иммунные клетки** ему противодействуют. Если сенесцентные клетки работают через SASP, то ювентальные должны работать через UASP* – свой **ювентальный спектр секретома** (понятие предложил Гарбузов Г.А.). Сюда же входят и SIRT1 (*сиртуины – гены долголетия*). В норме, юности между сенесцентными и ювентальными клетками происходит баланс их секретомов и модификатов в пользу ювентальных, они доминируют и определяют ситуацию, состояние ткани. Смена UASP на SASP является дистрессом на клеточном уровне. **Метавоспаление** является основой для резистентности клеток и запуска эпигенеза на сенесцент. Ювентальная не модифицированная иммунная система элиминирует почти все сенесцентные клетки, но с возрастом возможности ювентальной иммунной системы подавляются путём их модификаций. Появились данные, что иммунная система с возрастом не только хуже справляется со своими функциями, но и сама становится активной причиной старения всего организма [24]. Стареющие клетки иммунной системы способны активировать сенесценцию в здоровых тканях.

Сенесцент и сенилит – неминуемый механизм запуска мортуса

Мало того, эти же механизмы старения через цитокины и анизомалии запускают неизбежный механизм мортуса.

Центральные механизмы подавления ювентального типа иммунитета

С возрастом изменяются:

- гормональный профиль,
- медиаторный фон,
- иммунный фон,
- усиливается прессинг со стороны механизмов гомеостазии*.

Все они воспринимаются как стресс и влияют на баланс ювентальных клеток, но усиления сенесцентных. Так верхние этажи вмешиваются в статус нижних этажей, снижая в них резистентность, а значит повышая сенесцентность.

Внешние изменения переходят во внутренние, что приводит к смене UASP* (*ювентальный секретом*) на SASP (*сенесцентный секретом*).

По сути, смена UASP на SASP или обратное SASP на UASP является механизмом аутопарабиогенеза* (*самосостаривание или самоомолаживание*). Это означает, что смена секретомы на обратный приведёт к обратному парабиогенезу.

Но внутренние изменения в клетках зависят от изменений внешнего фона. Сможем ли мы изменить внешние изменения для клеток? Но с другой стороны внешние изменения зависят тоже от внутренних перестроек. Очевидно важно удерживать изменения внешнего профиля и внутреннего профиля до наступления критических точек. Эти пороги находятся в ранней юности (*допубертат*).

Большую роль в парабиогенной поддержке ювентальности может иметь пища с высоким уровнем UASP.

Основные направления подавления геронтоза (старения)

Изложенное указывает чётко на то, что сдерживание геронтоза должно вестись одновременно с двух направлений:

- верхнего (*центральной регуляции*),
- и нижнего (*иммуно-клеточного*).

Такой комплексный подход на основе интегрированного взаимодействия и взаимовлияния разных этажей регуляций (*гомеостазы определяют гормезис, а гормезис определяет гомеостазы*) в корне отличает предлагаемую автором гипотезу от всех подобных, но с односторонним подходом. Это же означает, что Жизненная Сила определяет Витаукт,

а Витаукт определяет Жизненную Силу. Это же означает, что сенесцент определяет сенилит, а сенилит определяет сенесцент. Клетки стареют не сами по себе (*в связи с укорочением теломер или лимитом Хейфлика*), а их наводят на этот путь, путём изменений во внешнем фоне (*по мере роста или созревания*) для них и реакцией иммунитета на эти изменения.

Особо большое внимание верхнему этажу (*гормональной коррективке*) как причины старения уделял Дильман В. М. [25]. Позже появился ряд работ, проясняющих значимость нижних клеточных этажей как причин старения [24] [3]. Тем не менее, в них так и не была осознана системность процесса и интеграция верхних и нижних этажей становления регуляровок старения.

Механизмы онтогенеза, эпигенеза, нейро-гормоно-иммунного созревания, сенилита и гомойотопии*, а также патологий создают условия для гиперактивации иммунных клеток (*врождённого и приобретённого иммунитета: макрофаги, нейтрофилы и др.*). Это ведёт неизбежно к усилению производства провоспалительных цитокинов (*например, IL-6 и множества других субстанций*), а заодно представляют новый секретом и функциональный протеом.

Выход за пределы оптимального режима работы гомеостаза – путь к сенесценту (сенесцентной модификации)

В норме сенесцентные модификации должны постоянно элиминироваться. Это и происходит, но только в юности. В более поздние этапы иммунные клетки становятся резистентными. Их реювенилизации мешают факторы возрастных изменений. Сенесцентно-резистентные клетки становятся доминирующими над ювентальными.

Сенилит и общеорганизменные перестройки регулируют сенесцент

Возможности такой элиминации с возрастом гаснут из-за подключения возрастных факторов на общеорганизменном уровне. Одним из таких факторов является период половозрелости и роста организма. Например, допубертатный период у животного голый землекоп в разы больше чем у мышей, что сказывается на многократном увеличении продолжительности жизни при сохранении одинаковых размеров. При этом и сенесцент клеток у голого землекопа наступает значительно позже. Определяет их сенесцент не лимит Хейфлика, а длительность этапа ювенильности, то есть длительность сохранения особого гормонального фона. Гормональные факторы сенилита здесь надолго отодвинуты, а эпифиз долго работает как у молодого. Сенесцент у мышей начинается очень рано (*через 8 месяцев*), тогда как сенесцент у землекопа запускается через многие годы. Всё зависит от коммитированной (*изначальное предписание*) генной настройки чувствительности сенсоров иммунных клеток-резидентов в эпифизе на изменение в параметрах некоторых гормонов. Если проще говорить, то чем быстрее стареет эпифиз, тем быстрее стареет и организм. Через иммунные клетки идёт подавление функции эпифиза по поддержанию ювенильности, дополовозрелости. У одних животных эпифиз изначально настроен на длительное функционирование и длительную фазу ювенильности, а у других – на короткое функционирование и быстрое созревание.

Возможно, если мы научимся регулировать степень сенесцента в эпифизе, поддерживать его функционал, мы сможем продлить в разы этап человеческой юности (*неотении*) и продолжительность жизни. Напомню, что продолжительность жизни землекопа в 10 раз выше чем у мышей. Предполагаю, что и человек тоже имеет возможность раздвинуть границы своей жизни в 10 раз.

Отодвижение зрелости и старения (сенилита) регулирует и отодвигает сенесцент

На это указывает выше приведенный пример с животным голым землекопом, а также то что сенесцент это не независимый процесс, обусловленный лимитом Хейфлика. Лимит

Хейфлика – всего лишь следствие, наведённое эпигенезом. Сенесцент обуславливает сенилит и наоборот: сенилит $\Leftrightarrow$ сенесцент. Непрерывное провоспаление и форсаж их выводит работу клеток организма (*клетки-обслуги и стем-клетки*) за пределы оптимума, то есть не в оптимальном режиме функционирования гомеостаза, что повышает их резистентность, но снижает толерантность. В итоге эффективность, функциональная производительность, Жизненная Сила таких клеток значительно падает, так как они находятся в состоянии УКАС* (*Универсальный Клеточный Адаптационный Статус*), в стадии стабилизированной модификации истощения. Сенесцент это и есть модификация УКАС с переходом устойчивую невозвратную фазу истощения. Стабилизацию модификатам придаёт эпигенез*.

Онкологическая модификация является разновидностью сенесцента, противоположным крылом одного механизма [26]. Сенесцент и онкология это две крайности одного и того же процесса, спровоцированного гипоксией и реализованные через HIF-1 и NF-κB.

Здесь тоже запускаются мощно эндогенные механизмы провоспаления с подключением триггерных программ разрегулировки репликаций.

Сенесцент зарождается среди модифицированных иммунных клеток

Путь к сенесценту проходит через появление клеточных устойчивых, невозвратных иммунных модификатов M1, M2, Th1, Th2, Th17... Причем автор считает, что правильнее выделять возвратные (*временные, зависящие от внешних условий*) фенотипы и устойчивые (*независимые от внешних условий*) модификаты. Возврата в исходное состояние нормы у них нет, так как это связано с эпигенетическими закрепляющими их статус перестройками (*перекос процессов метилирования и ацетилирования на гистоновой мантии хроматина*).

Сенесцент – это нарушение геномной транскрипции и экспрессии генов

В частности, гиперэкспрессируются HIF-1 (*гены, регулирующие гипоксию*), а триггером идёт NF-κB (*транскрипционный фактор относят к эндогенным промоторам, который отвечает за провоспаление*), что ведёт к дисфункции аутофагии (ATG*). Как результат ослабляются репарация, реювентализация клеток.

Такие перестройки всегда идут в ущерб основным клеткам-«офицерам» или стем-клеткам. Энергетические и трофические возможности в них ухудшаются, вся клеточная система ткани приближаются к гликолизному существованию. Затем они тоже вырождаются, появляются устойчивые **трансформаты*** (*в отличие от модификатов процесс переходит на стем-клетки*) с последующими дегенеративными процессами. Возможно их правильнее называть **редуктантами**, так как здесь происходит замена стволовых клеток высоко-функциональных клеток на клетки с низким функциональным потенциалом. Связано это с входом в зону гликолизного существования. Гликолизность стем-клеткам передаётся от иммунных клеток (*макрофаги...*).

В клетках-трансформатах и модификатах подавлены системы аутофагии и реювентализации, что не допускает к полному самовосстановлению. Это и является основой для устойчивого проявления репликативного торможения, функциональной недостаточности, включая митохондриальную, шлейфом идут оксидативные стрессы, страдает ретикулярно-рибосомальная сеть с нарушением производства протеома и ювентального UASP, появлением избытка БТШ (*белки теплового шока*), а также внешнего сенесцентного секретома (SASP)... Через свой сенесцентный секретом эти клетки продолжают переактивировать окружающие клетки, переподчиняя их себе.

В этом SASP секретоме избыточно находятся и молочная кислота (*лактат*), перекиси и другие выделения гликолиза (*метаболизм*)... С ними связано появление чувства хронической усталости, немощности... Образуется замкнутый порочный круг: сенилит активирует сенесцент, а сенесцент индуцирует сенилит. Они взаимозависимы и при прогрессии одного активируется и другое. Механизмы гомеостатотопии мы устранить не можем, но компенсировать её негативную сторону можно ускорением механизмов ювентализации. Увеличение количества сенесцентных клеток приводит к их доминантности над ювентальными*. Таким

образом происходит погашение (*не угасание, а навязанное гашение*) функциональности в большинстве тканей организма. Как результат – появление огромного поля возможностей (*которое только расширяется из-за сенесцента*) для проявления самых различных аномалий*, чего не было в юности. Появившиеся проблемы как на клеточном уровне, так и на общеорганизменном сокращают *онтодианную линию жизни** организма, определяют её финальный предел. Эта линия жизни определяет так называемую адаптированную смертность для каждого вида (*самоуничтожение, фенотоз*). Формируется четко выраженный сенилитный фенотип организма, который только наращивает свой потенциал. На определённом рубеже сенесцентность и сенилит становятся доминирующими и подводят организм под итоговую черту – смертельный исход.

Реализация модификации и сенесцента макрофагов через гликолиз и метаболическое перепрограммирование [27]

Специфические метаболические пути в макрофагах тесно связаны с их фенотипом и функциями. Провоспалительные макрофаги (M1) полагаются в основном на гликолиз и демонстрируют нарушение цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и митохондриального окислительного фосфорилирования (ОФ), в то время как противовоспалительные макрофаги (M2) в большей степени зависят от митохондриального ОФ.

Модификация связана с гликолизом. Но там, где гликолиз – там гипоксия (*HIF-1*) и провоспаление (*NF-κB*) иммунных клеток. Но это не настоящая гипоксия, а так называемая негипоксическая гипоксия, то есть вокруг клеток кислорода достаточно, но они к нему не чувствительны. Аналогичный тип негипоксической гипоксии наблюдается и при онкологии, но порог глубины гипоксии здесь на много выше и поэтому вовлекаются триггерно по эпигенетическим механизмам и другие механизмы, включая пролиферативные. Но стволовые клетки или клетки-функционеры не выдерживают длительно гипоксию, им нужен высокий потенциал ОФ. А макрофаги-модификаты не обеспечивают их нужным. Естественно в главных функциональных клетках происходит ослабление их функционального состояния, Жизненной Силы или они вырождаются. Тогда как в онкологических клетках происходит репликационная трансформация, частые репликации помогают им выжить.

Тканевые макрофаги образуются в процессе эмбрионального развития и из циркулирующих моноцитов. Макрофаги обладают особыми метаболическими характеристиками, которые коррелируют с их функциональным состоянием, известным как метаболическое перепрограммирование. Показано что макрофаги с повышенным провоспалением повышают и уровень гликолиза. Гликолитическая активность имеет решающее значение для функции макрофагов.

Метаболическая сигнатура макрофагов M2 сильно отличается от сигнатуры макрофагов M1. Макрофаги M2 не демонстрируют повышенного гликолиза. Но показано, что гликолиз играет роль в начальной активации M2-макрофагов.

Автор считает, что первичные базовые механизмы сенесцента и ракового перерождения схожи, а рак является крайностью сенесцента. Также считает, что методы лечения рака отчасти совпадают с методами борьбы с сенесцентом [28].

Роль селезёнки как представителя нижнего клеточного уровня иммунной. Системы для поддержания ювентальности

Селезёнка – ключевой орган иммунологического надзора, выполняющий роль брандмауэра (*дословно это система безопасности, которая контролирует входящий и исходящий сетевой трафик*) для антигенов и паразитов, распространяющихся по крови. В селезёнках взрослых и младенцев содержится одинаковое количество лимфоидных клеток. Напротив, иммунная среда селезенки у новорожденных резко отличается от иммунной среды взрослых. Селезёнка отвечает за разрушение стареющих и повреждённых эритроцитов и действует как фагоцитарный «фильтр».

Селезёнка – это центр антикатастроф, так как служит резервуаром для важных клеток иммунной системы, так называемых **моноцитов**. Они накапливаются здесь в огромных количествах, и в случае тяжелых травм вроде инфарктов, ранений или микробных атак, селезенка испускает накопленные моноциты в кровеносную систему, что даёт организму возможность устранить негативные последствия подобных событий. Селезёнку сравнивают с казармой, где находится регулярная армия. Но, по-видимому, эти же моноциты являются модификатами и источниками избыточного выделения SASP сенесцента (*секреторный фенотип, ассоциированный со старением*). С возрастом моноциты меняются, то есть образуют субпопуляции. Изменяется процентный состав модификатов (*типа M1 провоспалительных*), что, очевидно, и является предиктором для последующих сенесцентов, например, в гладкомышечной системе сосудов (*вяло текущее провоспаление на фоне высокого уровня цитокинов*), что и определяет склероз, а затем атеросклероз в их.

Показано, что введение экстракта селезенки старых (20 месячных) мышей молодым (2 месячным) животным приводило к ускоренному **старению, затрагивающему всю нейроиммунноэндокринную систему**. То есть, селезёнка - это ещё один из важнейших органов, который показывает, что **старение** всех систем организма (*сенесцент*) **распространяется через сигналы иммунной системы**.

В отличие от тимуса селезёнка с возрастом не дистрофирует.

Можно выдвинуть концепцию, что тимус и эпифиз на начальных этапах онтогенеза предназначены для поддержания ювентальности, а селезёнка на последующих этапах – для мягкого и планомерного регулирования сенесцента. Тем не менее, удаление селезенки не влияет на продолжительности жизни, но может сказаться на характере течения катастрофических (*острых*) состояний типа инфаркт, ранения..., когда уровень смертности повысится.

Итак, основная наша концепция, что старение всего организма начинается в иммунных органах и реализуется через механизмы иммунитета. Тимус и эпифиз, очевидно, сдерживают до 12 лет (*допубертатный период*) старение адаптивных и врожденных иммунных клеток; но в дальнейшем это замедляется, в том числе резко снижается и производство тимусом наивных Т-клеток в 4 раза. Это и будет началом масштабирования сенесцента, а значит ослабления Жизненной Силы на уровне клеток. Клетки-памяти образуются из стареющих наивных Т-клеток, соотношение которых с возрастом меняется за счёт уменьшения наивных Т-клеток. Клетки-памяти – инициаторы сенесцента.

Функциональная активность селезенки при её старении может быть восстановлена под действием пептидных биорегуляторов.

Гипоталамус - нижестоящий этаж (этап) регулировок сенесцента и сенилита

До 12 лет гипоталамус находится в соподчинении у эпифиза (*статус эпифизарного доминирования*) и это время самого высокого уровня гормезиса, а значит и Витаукта, и Жизненной Силы. Затем происходит переломный этап, когда гипоталамус становится верховным дирижёром всего и вся (*статус гипоталамического доминирования*). Вслед за этим идёт гиперэлевация и инволюция.

Важно отметить, что гипоталамус тоже на определённом этапе элеваций при достижении критических порогов инволюционирует, а это и есть тот механизм, который запускает сенилит*.

Гипоталамус – это перекрёсток, эпицентр, где темпы его локального сенесцента определяют темпы сенилита всего организма. Что означает: локальный сенесцент гипоталамуса и общие (*тотальные*) темпы сенилита организма? Без локального сенесцента гипоталамуса не было бы его перепрограммирование и созревание (*разблокирование*).

Без этого созревания через сенесцент не были бы запущены сигналы к элевации и сенилиту. Таким образом, онтогенез регулируется, реализуется, опосредуется через локальные ступени сенесцента, а затем тотальные механизмы сенесцента, которые и определяют

ступени онтогенеза и сенилит. То есть, сенесцент и зрелость высшего регуляторного органа определяет сенилит. Из этого следует, что если мы сможем остановить сенесцент в гипоталамусе (*а значит элевацию и зрелость*), то сможем убрать сенилит, а значит сохранять неотению*.

Продвижение сенесцента на онтодианной линии происходит в направлении: тимус → эпифиз → гипоталамус → селезёнка → железы → мишени → ткани → органы; а оттуда идёт обратное движение в виде потоков сенилита и сенесцента снизу-вверх: печень → почки → мозг → мышцы → кожа → репродуктивные органы → мозг → гипоталамус → эпифиз.

Продвижение сенилита продвигается за чертой гипоталамуса: гипоталамус → гипифиз → железы мишени → органы и ткани...

Если бы не было этого локального сенесцента, то и гипоталамус мог бы не стареть и не давать сигнал на зрелость = сенилит. Он бы мог работать неограниченно долго на принципах ламинарности (*постоянного потока*) = постоянства одних и тех же сигналов. Но такая возможность эволюционно отключена, так как организму в приоритете поставлена задача выхода на генеративную зрелость, половое размножение. Даже на этапе ранней половой зрелости гипоталамус мог бы «заморозить» дальнейшую элевационную динамику и выйти на поддержание ламинарности и существовать в таком статусе длительно. Но организм через гипоталамус запускает этап фертильности..., а в конце климакса, сенилита и мортуса. Всё это записано на онтодианной линии (*запрограммировано через коммитацию в иммунных клетках его*).

Но сенесцент гипоталамуса реализуется через его иммунную систему. Причём идёт последовательное продвижение сенесцента с одних центров на другие центры (*ядра*) регулировок, одно запускает ступенчато сенесцент (*зрелость*) другого. Его иммунные клетки имеют жесткую сенсibilизацию и виргинальный фенотип (*девственный первичный, который меняется*); выход за эти параметры – сигнал к их сенесценту. Сигнал на это дают эпифиз и тимус. В дальнейшем эту же миссию дополнительно будет поддерживать иммунная система зрелой селезёнки (*«казарма для воинов», то есть модифицированных Т-клеток, представителей подвижной формы приобретённого иммунитета с различной памятью, включая и на сенесцент*). Таким образом, появляется многократно усиленный и становящийся доминирующим сигнал на сенесцент, но сдерживается на ювентальность в иммунных клетках. Они то и являются стартером для смены гормонального фона. До 12 лет идёт сигнал на ювентальность. Только после 12 лет уже идут сигналы на сенесцент от желёз и тканей мишеней. В случае если мы удалим эпифиз или тимус, в том числе и стареющие, то тем самым только ускорим сенесцент. Поэтому важнее бороться не просто с сенесцентом, а за продление и восстановление ювентализационных процессов. Бесполезно бороться с сенесцентом путём коррекции гормонального фона, так он производное. Но гормональный фон бывает ювенильный, зрелый и перезрелый. Статус иммунных клеток зависит от ювенильного гормонального фона. Поэтому если корректировать гормональный фон, то только до уровня ювенильного (*до пубертатного*). Блокировать сенесцент также бесполезно, важно активировать реювентализацию. Ювентальная доминанта должна доминировать над сенесцентной доминантой. Их определяют соотношение уровней SASP* и UASP*.

Следовательно, иммунная система тимуса, эпифиза и гипоталамуса строго коммитирована* (*предопределена*) на смену фенотипов иммунных клеток. Именно здесь начало всех начал: сенесцента и сенилита. Если бы мы узнали кто из этих процессов определяет кого, то смогли бы получить ключи от регулировок в этом блоке, а значит смогли бы раздвигать границы жизни. Итак, гипоталамус на постпубертатном этапе задаёт темпы старения организма; а если бы нам удалось тормозить старение гипоталамуса, то значит и организма. Особая пластичность гипоталамуса позволяет акулам-гигантам жить до 500 лет. При этом реализация инволюции происходит через сенесцент, то есть также через первичную резистентность, провоспаление..., а затем сенесцент его иммунных клеток-менеджеров. Отключение эпифиза, а затем гипоталамуса идёт направленно через механизмы сенесцента. Но

сенесцент именно локально здесь - это всего лишь опосредующий механизм. В любом случае сенесцент и метавоспаление опосредуются иммунными клетками. Какими? Действительно, гипоталамус имеет эшелон периваскулярных макрофагов (*резиденты*), о которых известно, что они являются первой линией защиты организма от патогенных организмов, частиц и/или веществ, поступающих из крови. Очевидно часть из них обеспечивает трофические функции, в том числе на сохранение ювентальности (*иммунометаболизм**) или запуск сенесцента (*метавоспаления**), но их ещё предстоит изучить. Они-то и реагируют на изменения гормонального фона, на иммунные сигналы из тимуса... Тем не менее, именно резиденты проявляют статус ювентальности, но с началом сигналинга и эпигенеза запускаются их модификации, которые ведут гипоталамус к различным возрастным дисфункциям. С утратой ювентальности гипоталамус элевационирует, перегруппировку в его многочисленных ядерных-центрах, что ведёт на другие принципы функционирования, обеспечивает иной гормональный профиль, а также является одновременно и условием становления нового зрелого фенотипа организма. Повышаются выносливость, трудоспособность и плодовитость организма... Но всё это происходит за счёт элевации, а затем и гиперэлевации гипоталамуса. Длительная элевация (*перегрузка*) – это всегда и метавоспаление. Гиперэлевация – это расторможение и работа вразнос... Растормаживаются стем-клетки не сами по себе в связи с созреванием, а в связи с утратой ювентальности иммунной obsługi, их модификаций. Смена взаимоотношений иммунных (*трофотропов*) и стем-клеток.

Гипоталамус – это нейромедиаторный центр, в котором также много и глиальных клеток – разновидности иммунных. Изменения затрагивают не только резидентные макрофаги, но и глию. Сенесцент глии связан с такими же изменениями, что и в других иммунных клетках. Происходит выраженное снижение энергетики – выработки АТФ. Показано что методы стимуляции глии в мозговой ткани способствует её функциональному восстановлению, а также нейрогенезу – образованию новых нейронов. Что понимается под стимуляцией? Не является ли это методом ювентализации глии? Подсказкой для понимания сенесцента в гипоталамусе могут быть данные по *депрессии* и *хронической усталости (СХУ)* в пределах гипоталамуса, которые можно рассматривать как производные сенесцента (*анизомалии*)? Они тоже связаны с проблемами в клетках obsługi: глии и астроцитах. Стимуляция их быстро снимает депрессию и СХУ. Реализуется это через активацию астроцитарных рецепторов P2Y₁R, что способствует синтезу нейротрофического фактора BDNF и нейрогенезу. По аналогии такой же результат следует ожидать и при сенесценте. То есть депрессии, СХУ, сенесценту следует противодействовать через иммунную систему.

Ранее при депрессии во главу значимости ставили дисбаланс выработки ряда нейромедиаторов, например серотонин... Но этот дисбаланс является вторичным последствием... В последние годы учёные поменяли приоритеты в пользу нейровоспаления и иммунных клеток мозга. Также надо менять приоритеты с дисбаланса гормоно-медиаторного профиля гипоталамуса на иммунный профиль.

Один из самых **типичных маркеров старости любой ткани – повышенный неспецифический реактивный провоспалительный ответ на различные нагрузки и раздражители**. Сенесцентные ткани попросту постоянно находятся в провоспалении. В здоровом организме всегда имеются механизмы реакция НАРО (*неспецифическая адаптационная реакция организма*). В норме она находится в покое (*выключена*), но всегда находится в готовности ответить адаптационной реакцией, например, с помощью лимфоцитоза. Чем сильнее нагрузка, тем активнее лимфоцитоз. То есть реакция осуществляется через иммунную систему. Особенность старых тканей (*преобладают сенесцентные клетки*) в том, что они уже постоянно находятся в этом состоянии активации (*но связано это с иммунными клетками-резидентами, in situ*), то есть в скрытом стрессе и провоспалении. Причиной этому является увеличенное количество сенесцентных иммунных клеток, которые доминируют над ювентальными. Сенесцент заходит в ткань через иммунную систему. С сенесцентом иммунных клеток сопряжены и дегенеративные процессы ткани, их инволюция.

Любая адаптационная реакция сопряжена с факторами стресса и развивается через механизмы тренировки, спокойной активации, повышенной активации, гиперактивация, дегенерация. Для них всегда нужен **внешний фактор** активирования. Но сенесцент связан только с **эндогенными перестройками**, процесс идёт по тем же рельсам НАРО, но на безвозвратной основе. Сенесцент основан на эпигенезе и входе в гликолиз. Поскольку сенесцент связан с внутренними перестройками, то он проявляет безвозвратный гликолиз. Этим сенесцентные клетки отличаются от клеток, которые могут выйти из гликолиза, когда внешние факторы нагрузки устранены. Сенесцентная адаптация идёт не за счёт механизмов её углубления, а за счёт увеличения числа сенесцентных клеток. Это в итоге ведёт к появлению **сенесцентного секрета SASP**.

Механизм элевации гипоталамуса – это усиление численности и доминирования сенесцентных клеток, а точнее повышения в начале его гиперактивности, перезрелости, а затем его нечувствительности, резистентности, когда ткани-мишени должны усиливать обратный активирующий сигнал. Количество ювентальных здоровых иммунных клеток резко снижается и качество услуги для клеток-бенефициаров резко ухудшается. У гипоталамуса существуют ступенчатые механизмы, позволяющие ему обеспечить высокую компенсаторную способность, что позволяет растягивать этапы, находящиеся под его контролем.

Механизмы эскалации тканей. Вслед за элевацией гипоталамуса как высшего регулятора происходит эскалация (**форсаж**) функций у тканей-мишеней. Причём эта эскалация происходит также этапно, с входом в гиперфункциональность, гиперзрелость и дегенерацию. Также усиливаются процессы сенесцента и сенилита на фоне повышенной гликолизности этих тканей. На этом фоне процветает СХУ (**синдром хронической усталости**), нарастание анизомалий...

В пределах одной ступени адаптационные возможности у тканей гипоталамуса крайне ограничены, но гипоталамус долго может работать форсированно за пределами оптимума (**гормезиса**), на высоком провоспалении и гликолизе, проявляя гиперфункциональность. Орган работает вразнос. На таком профиле гипоталамуса проявляется этап матуры, который всегда сопровождается огромным количеством анизомалийных процессов во всех органах и тканях. Ткани с провоспалением отличаются тем, что выделяют повышенное количество сигнального белка, – так называемый **фактор NF-kB**, который включает клеточную реакцию на самовоспаление. Именно HIF-1 и NF-kB являются ключевыми сигналингами сенесцента. Группа учёных во главе с Дуншэн Цай выявила, что **самая значительная концентрация белка NF-kB отмечалась именно в гипоталамусе** – части самого мозга, управляющей деятельностью гормональной и вегетативной нервной системы. Это указывает на то, что **гипоталамус стареет быстрее всех тканей мозга (кроме эпифиза)** и именно **гипоталамус задаёт темпы старения всего организма**. Через гипоталамус проходит очередная ступенька сенесцента и сенилита в общей череде таких процессов, выстроенных последовательно на онтодианной линии. Сенесцентируя, гипоталамус одновременно и сенилитизирует, тогда как в других частях организма эти процессы могут быть разнесены по времени и месту.

Выбор стратегии пути противодействия геронтозу?*

Важно понимать какой из этих процессов первичен: **сенесцент** или **сенилит** и кто кого запускает? Вопрос не праздный, так как от правильного ответа на него зависит выбор стратегии противодействия, поскольку действовать надо на первопричину, а не на следствие. В тоже время следует понимать, что **сенилит** и **сенесцент** взаимопровоцирующие процессы: одно усиливает другое. Поэтому в определённой степени целесообразно воздействовать одновременно на оба процесса геронтоза. В работе автор продвигает концепт, что эти процессы запускает иммунная система, а это означает что первичен сенесцент! Следовательно, действовать надо с преодоления сенесцента. Но этому мешают развернувшиеся и довлеющие процессы сенилита. Поэтому важно воздействовать одновременно на оба направления. Если это так, то на передний план выходит тактика снижения уровня сенесцента, который

можно подавлять путём снижения уровня метавоспаления* (*проявление степени секретомного дискомфорта, в которой находится зрелая ткань*). Для этого подходят Эндолутен, Владоникс (см. Рис. 6, Рис. 9).

Но метавоспаления и дискомфорт – это следствие изменения в ряде регулирующих профилей, где в числе первых стоит гормональный, гуморальный и др. фоны. Но все они являются факторами для сенилиты. Отсюда правомочен вопрос о целесообразности одновременного воздействия на сенецент и сенилит? Гормональный фон связан с выходом из профиля где должны превалировать ювенильные гормоны в частности мелатонин, гормон роста..., но высокий уровень гормонов половой зрелости. **Подавлять эту гиперзрелость (сенилит)** можно путём подачи гормонов ювенильности в супрафизиологических дозах: *мелатонин, гормон роста*.

Проще всего было бы это трактовать тем, что потенциал иммунной системы гипоталамуса ограничен, быстро закрывается, изнашивается быстрее других тканей. Но изнашивается ли или это наведённый процесс за счёт смены фонов? Ослабление потенциала и инволюция в нём происходит за счёт метавоспаления: оно возможно когда орган работает за пределами коридора гормезиса, то есть не в оптимальном режиме, который присущ в юности. Иммунные клетки здесь из ювентальных переходят в модификаты, а адаптационный потенциал их снижается. После этапа юности и пубертата гипоталамус работает за рамками коридора гормезиса, так как в нём постоянно проявляется метавоспаление. Это принципиально важный ответ, так как позволяет сделать заключение, что **особенности различий по онтогенезу у различных видов животных**, то есть длительности жизни, **зависят от запаса прочности гипоталамуса**, выступающего в роли камертона, настройщика темпов старения всех остальных тканей. Этот запас заложен эволюционно. Запас прочности обеспечивается генетическими механизмами противодействия провоспалению, а также возможностями длительного или неограниченного самовосстановления его стволовых клеток.

Уточню, что приведённые результаты эксперимента получают на мышах, продолжительность жизни которых самая малая – 2 года. Причина ограниченной возможности потенциала их гипоталамуса связана с низкой степенью репараций, но чересчур высокой предрасположенностью к воспалению. Однако большинство животных живут 100 и более лет. Это означает, что темпы наступления провоспаления в гипоталамусе у них происходят намного медленнее за счёт высокой компенсаторной репаративной возможности. Очевидно, механизмы провоспаления и определяют степень работоспособности гипоталамуса, а также то, будет ли животное относиться к числу короткоживущих или к долгоживущим. Через эндогенный потенциал гипоталамуса природа регулирует продолжительность жизни.

Как увядает гипоталамус, так увядает и весь организм

Но с другой стороны, болезни организма тоже определяют темпы старения гипоталамуса. Как стареет организм, так стареет и гипоталамус. В данном случае это будут экзогенные факторы и условия, которые могут значительно варьировать и иметь переменчивые параметры, тогда как темпы старения гипоталамуса обусловлены эндогенно и эволюционно зафиксированы в его возможностях. Почему этот потенциал обеспечивается через механизмы провоспаления, а вернее, через способности или возможности клеток и ткани противостоять сенеценту*. Провоспаляться ткани могут в первую очередь посредством иммунной системы. Но задача иммунных клеток наоборот защищать нейрональные, гормональные и стволовые клетки. У животных долгожителей очевидно возможности иммуннометаболической функции клеток-обслуги выше (*например, у животного голого землекопа*); у животных короткожителей (*мыши*) буферная иммунно-обеспечительная система намного

слабее и огонь провоспаления не гасится. В первую очередь страдают стволовые клетки. Таким образом, клетки-менеджеры обеспечивают более высокие функциональные возможности гипоталамуса и его работоспособность, тем самым он медленнее изнашивается и меньше провоспаляется.

Интенсивность воспалительной реакции гипоталамуса возрастает при всех возраст-зависимых заболеваниях, в том числе при метаболическом синдроме, раке... Только в допубертатном возрасте гипоталамус не проявляет метавоспаление.

Выраженным примером значимости провоспаления в гипоталамусе является факт, что оно – основа для запуска ожирения. Микроглия гипоталамуса (*разновидность иммунных клеток*) участвует в начальной фазе этого процесса. В этом контексте микроглия претерпевает быстрые транскрипционные и морфологические изменения, которые приводят к активации многоуровневой воспалительной реакции, способствующей повышению уровня хемокинов, цитокинов, активных форм кислорода (*АФК*) и оксида азота (*NO*) в микроокружении гипоталамуса.

Перед тем как начать инволюционировать, он проходит через этап гиперфункционирования, элевацию (*гиперзрелости*) с выходом за рамки гормезиса, что является ключом к этапированию онтогенеза, путём прохода через адальтус*, матуру* (*совпадает с климаксом*) и входом в сенилит на этапе инволюции. Сенесцент спускается вниз, проходит через гипоталамус и гипофиз и «растекается» по всему организму.

*Гипоталамус – драйвер Энтроукта**

Если Витаукт – это работа гормезиса в коридоре оптимума, когда проявляется максимально синергия всех гомеостазов и максимальная эффективность существования и долголетия организма, то Энтроукт – это противоположное состояние, когда организм и гормезис работают за пределами оптимума и ведут организм к ускоренному сенесценту и мортусу.

После того как гипоталамус вышел на стадии юности-адальтуса (*12-16 лет*) из-под контроля эпифиза и тимуса (*периода, когда они доминировали, управляя процессами онтогенеза*) он теряет свою девственность, незрелость, берёт под контроль всю «власть» и начинает доминировать. Его активность угнетает активность эпифиза и тимуса. Угнетение происходит постепенно и усиливается с прохождением каждого нового этапа становления в гипоталамусе. В дальнейшем после этапа юности гипоталамус становится главным драйвером, реализующим регуляцию и коррекцию при продвижении по каждому этапу на онтодианной линии и ведёт к сенилиту. Остановить эту динамику можно только до этапа юности, где ещё не подавлена ювентальность. В дальнейшем «машина запущена» и всё ведёт к подавлению ювентальности и наращиванию сенесцента. Сенесцент через SASP и метавоспаления усиливает сенилит, а сенилит усиливает сенесцент. Убрать надо главенство гипоталамуса и вернуть главенство эпифиза и тимуса. Иначе не вернуть статусы-фенотипы ювентальности, то есть виргинальности-первичности-девственности иммунной системы, которая и ведёт к сенесценту.

Напомню, что гипоталамус на этапе юности представляет собой доминирование ювентальных клеток над сенесцентными. Это обеспечивает ювенильный не зрелый гормональный фон. Затем наступает зрелость и повышение функциональности его, это этап ***адальтуса***; после адальтуса наступает гиперфункция гипоталамуса, что обеспечивает наступление этапы ***матуры***, которая проявляет ***климакс*** с заметным выходом за пределы здоровья, зона где максимально проявляют себя анизомалии; за матурой следует ***сенилит*** – исходный этап на онтодианной линии подводящий к черте мортуса, когда потенциал Витаукта слабее Энтроукта и не совместим с дальнейшей поддержкой жизни.

Как через гипоталамус сенесцент активирует сенилит, а сенилит активирует сенесцент?

– **Юность** – этап недозрелости-виргинальности гипоталамуса (*девственности, когда только возможна вегетативная динамика*), длится до 12-16 лет, который проходит на фоне, когда ювентальные клетки доминируют над сенесцентными, а значит не возможны сенилит и анизомалии;

– **Адальтус** – этап полной функциональной зрелости гипоталамуса (18-40 лет), что является условием для подавления ювентальности и усиления сенесцентности, а это в свою очередь становится прологом к усилению резистентности в высших эшелонах регулировки, что побуждает к элевационным перестройкам, стимулированию гиперфункциональности, через механизмы обратной связи это эскалирует активность на местах, где тоже постепенно нарастает сенесцент и резистентность, что означает: эскалация провоцирует элевацию. Если бы не было эскалации, то остановилась бы элевация на верхних этажах. То есть драйвером сенилита уже становится сенесцент.

– **Матура** – этап, когда элевация ведёт к гиперзрелости и гиперфункциональности гипоталамуса, причём работает он не в оптимальном режиме, а в разнос, понижая свои ресурсы, но на фоне высокой степени сенесцентности, которая повышает тотальную резистентность, а также расширяет базу для сенилита;

– **Сенилит** – этап гипофункциональности и инволюции гипоталамуса;

– **Мортус** – этап Энтроукта, не совместимости с возможностями Жизненной Силы и Витаукта.

Омоложение гипоталамуса

Концепция такая: если нам удастся перезапустить работу эпифиза во взрослом состоянии, то это позволит повернуть цепочку развития процессов в нём в обратном направлении, а значит омолодить гипоталамус и гипофиз. Без достижения статуса ювенильности эпифиза, тимуса и самого гипоталамуса невозможно осуществить омоложение организма. Это, как тройная глухая «стена обороны», стоящая препятствием на пути к реювенилизации гипоталамуса, стена которую еще никому не удавалось преодолеть! Ключи от молодости ищут где угодно, предложено огромное количество методик на уровне органов и тканей, но ни одна из них не работает по адресу, не затрагивает суть...

Очевидно, для такого перезапуска нужен приём препаратов длительно и в супрафизиологических дозах. Важны:

- приём препаратов для омоложения тимуса и эпифиза (*мелатонин, эндолутен, эпиталон...*),
- вернуть статус виргинальности-девственности-ювентальности иммунной системы,
- комплекс мер по успокоению разболтанного гипоталамуса, работающего за пределами гормезиса,
- интервальное голодание для достижения эффекта аутофагии,
- периодическое кратковременное сухое голодание для запуска обратного осмоса в тканях и клетках и «успокоения» центра жажды гипоталамуса,
- ограничение калорийности (*полуавтономия в питании*),
- полное исключение лёгких углеводов и легко усваиваемой пищи,
- борьба с ожирением и возврат веса до параметров в 14-16 лет,
- ориентир на пищу с парабиогенными свойствами,
- снять перекос в балансе симпатической и парасимпатической систем в пользу парасимпатии,
- умеренный целибат, ограничение гиперсексуальности,
- контроль качества и длительности сна, устранение стрессов и переутомлений,
- меры по полному преодолению метавоспалительных состояний в организме.

Ткани-мишени следующий уровень сенесцента

На местах в тканях-мишенях в свою очередь тоже запускаются после этапа гиперфункционалирования этап сенесцента. Всё что происходит за рамками гормезиса и Витаукта (*гипер- или гипофункционалирует*) отражается в первую очередь на иммунных клетках с их

клетками-памяти. Смена статуса клеток-памяти запускает программы на сенесцент. Выйдя за рамки статуса ювентальности, иммунные клетки переключаются на иные программы и модификации. Таким образом, везде и всюду во всех типах тканей новые онтоэтапы запускаются, опосредуются через иммунные клетки-памяти.

Часть этих иммунных клеток являются макрофагами-резидентами (*клетки in situ - на местах*), контролирующими и реагирующие на гормональный профиль (*пороги*).

Интервенциональная глобализация сенесцента как причина глубокого сенилита и мортуса

Повышение уровня резистентности и сенесцента в верховных штабах по системе обратной связи распространяется на железы-мишени, органы, ткани через иммунные клетки-резиденты... Выше обсуждалось, что вслед за *элевацией* гипоталамуса, который после 12 лет становится высшим регулятором-драйвером онтогенеза, происходит *эскалация* (*форсаж*) функций у тканей-мишеней. Причём эта эскалация происходит также этапно, с входом в гиперфункциональность, гиперзрелость и дегенерацию. Повсеместно непрерывно усиливаются процессы сенесцента и сенилита на фоне повышенной гликолизности этих тканей. Вместе с эскалацией функций происходит масштабирование сенесцента за счёт многократного усиления выброса факторов сенесцента. Такой процесс резкого усиления сенесцентного выброса можно обозначить как интервенциональной глобализацией. Она в свою очередь не совместима с Витауктом (*на уровне организма*) и Жизненной Силой (*на уровне клеток*), что становится причиной разрушительного Энтроукта* с последующим мортусом; гормезис и гомеостазы выходят за рамки коридора оптимума, гармонии. Такая генерализация (*экстернализация*) становится неизбежной причиной возраст-зависимых «болезней» (*анизомалий*). На этом фоне расцветает их огромный спектр, который затрагивает практически все 16 систем организма. Среди них важнейшими являются синдром хронической усталости, атеросклероз, гипертония, аденома простаты, диабет 2 типа, поседение волос, саркопения...

Метавоспаление* – ключевой фактор, объединяющий возраст-зависимые заболевания (*анизомалии**), опосредованные геронтосом (сенесцент + сенилит) ведущие к смертности

Метаболизм и иммунитет – единая система взаимодействия

Долгое время считалось, что обмен веществ и иммунитет – две отдельные системы. Но теперь ясно: они глубоко связаны между собой.

Жировые клетки (именно жир!) – не просто склад калорий, а активные участники иммунной реакции.

Особенно опасен висцеральный жир – тот самый, что накапливается внутри живота, вокруг внутренних органов. Он действует как иммунный орган, выделяя в кровь целый коктейль воспалительных молекул.

У людей с ожирением более половины клеток в жировой ткани – это иммунные клетки, активные, раздражённые и агрессивные.

Их постоянная активность поддерживает низкоуровневое воспаление, которое становится фоном для целого спектра возраст-зависимых заболеваний.

Вот почему ожирение – это не только вопрос эстетики, а прежде всего – иммунологическая и воспалительная проблема.

Воспаление – это общая нить, связывающая между собой рак, инфаркт, инсульт, диабет, ожирение, болезнь Альцгеймера...

Становится ясным, что возраст-зависимые «заболевания» – это неверный термин, а всего лишь проявления симптоматики более общего синдрома геронтоса, где общим нача-

лом у всех них является провоспаление, исходящего на уровне сенесцента иммунных клеток, а затем и других клеток. У этого явления есть научно-обозначаемый термин – инфламейджинг, то есть плацдарм, механизм реализации через различные анизомалии сенилита и геронтоса.

Как итог, следует указать что все методы современной медицины направлены на каждую конкретную анизомалию, что в корне неверно. У всех анизомалий-симптоматик общий стержень-корень – сенесцент. Лечить надо не отдельно каждую анизомалию, а весь синдром геронтоса целиком. Во всех случаях будут одни и те же универсальные методы противодействия всем анизомалиям.

К таковым относится, например, смена культуры питания, которая будет действовать на все типы анизомалий. Какой принцип питания? То которое ремодифицирует иммунную систему, а затем гасит провоспаление, а это целая наука.

В первую очередь надо воспользоваться всеми возможными методами по сокращению висцерального жира - источника воспалительных веществ.

Огромное воздействие на качество нашей иммунной системы оказывает микробиом нашего кишечника. Это также важнейший источник провоспалительных веществ. Из-за нарушенного микробиома практически поголовно у современных людей наблюдается **лимфоцитоз** в пристеночной зоне кишечника.

Эра новой медицины заключается в том, что воспаление становится главной мишенью для диагностики и лечения.

Что такое сенесцент?

Ранее главенствовала концепция, что сенесцент это тотальный клеточный процесс, который обусловлен лимитом Хейфлика, механизм которого реализуется через укорочение теломер на хромосомах. Это означало, что сигнал на сенесцент заложен изначально внутри каждой клетки. Если бы это было так, то из этой концепции следовало бы, что сенесцент – это тотальный процесс, равномерно происходящий во всех клетках по всему организму. Только в последние годы стало известно, что сенесцент связан с модификациями в иммунных клетках, а все остальные рабочие и стволовые клетки проявляют сенесцент вторично, по наводке, после индукции его иммунными. Также показано, что сенесцент распространяется не равномерно, а первично начинается в органах и системах регуляторов, ответственных за онтогенез. Условия для онтогенеза коммитируют, обуславливают иммунные клетки. Первыми сенесцентируют иммунные клетки.

Механизмы сенесцента могут быть использованы (*задействованы*) в качестве локальных механизмов реализации некоторых процессов в программу развития, зрелости и дифференциации ткани, а также самоуничтожения ткани через апоптоз. Так, например, у растений механизм осеннего листопада реализуется через направленный адресно апоптоз и через локальное старение; эти же механизмы противодействуют фасциации побегов (*их срастания*). Запускает процесс гормон старения растений *абсцизовая кислота*. Как такового первично-наведённого и эндогенно закреплённого механизма сенесцента клеток с последующей передачей этого сигнала наведение другим клеткам у растений нет, но старение клеток есть за счёт внешних гормональных регуляторов.

В животном мире появляется механизм клеточного наведения сенесцента с эндогенным закреплением (*отключается фермент теломеразы ответственной за восстановление теломер*). Такие клетки становятся лимитированными в своих репликациях. Если к этим клеткам добавить третий фактор воздействия (*триггерный акселератор*), то это откроет дверь для механизмов апоптоза, который может использоваться даже в целях морфогенеза.

Через механизмы апоптоза и дегенерации (*превращения одной ткани в другую*) происходят инволютивные процессы в тимусе, эпифизе, гипоталамусе...; или дегенеративные – в простате, матке, груди... Через апоптоз инволюционируют (*уничтожаются*) перепонки на лапках или хвост головастика, или жаберная система..., когда он переходит в лягушку.

Через эти же механизмы запускается инволюция тимуса, эпифиза, гипоталамуса... В животном мире это регулируется через статус фенотипа иммунных клеток и их секретомы, который может быть секретомом сенесцентности и ювентальности. Так что механизмы управляемого сенесцента могут использоваться в морфогенезе. Сенесцент – это не спонтанный процесс, а наводимый, управляемый...

Может возникнуть оспаривающее мнение, что механизмы сенесцента и апоптоза разные, так как сенесцент это механизм блокировки-остановки репликаций, а апоптоз – это механизм выбраковки ненужных или больных клеток. В принципе через апоптоз регулируется статус, численность сенесцентных клеток; у молодых организмов их численность ограничивается апоптозом. Ослабление апоптоза усиливает сенесцент и наоборот - усиление апоптоза ослабляет сенесцент. Апоптоз не может запуститься без предварительного сенесцента. Но апоптоз и сенесцент – это два рычага одного и того же общего механизма регулирования. Любая инволюция состоит из апоптоза, сенесцента, дегенерации...

Сделано открытие в области геронтологии. Выяснили, что клетки человеческого организма, оказывается, могут заражать друг друга старостью, как инфекцией. Это исследование полностью меняет современное представление о процессах старения человека и открывает новые пути борьбы с ним.

Главным виновником старения клеток человека оказался белок – HMGB1, который обычно находится внутри клеток и помогает им нормально функционировать [29]. Этот белок находится в ядре клетки, где он активный участник регуляции ДНК, воспаления, реакции на стресс. Вполне полезный участник обменных процессов в организме, исключить который совсем - нельзя. Очевидно, появление новых фенотипов (*модификаций*) иммунных клеток почему-то способствует выделению этого белка наружу. Похоже, благодаря какому-то клеточному дискомфорту-стрессу он вырабатывается в чрезмерных количествах, что и способствует выделению его наружу. Процесс этот заранее коммитирован (*предначертан*). В норме в молодых клетках балансирует-регулирует этот процесс автофагия, но в определённых условиях и появлении новых фенотипов она не срабатывает и не тормозит этот поток. Здесь он является элементом SASP*. Молекула начинает воздействовать на рецепторы соседних клеток и те в свою очередь тоже "заражаются" процессом старения. В результате угасание распространяется на клеточном уровне по всему организму, от органа к органу, подобно лесному тлеющему пожару. Только вместо дыма здесь распространяется метавоспаление*. Метавоспаление указывает, что клетка находится в дискомфорте. Тушить надо здесь не пожар, так как он всё равно опять будет воспламеняться, а устранять надо причину постоянного самовозгорания. Таковой причиной являются наведённые процессы в иммунной системе отдельных органов (*появление клеток-модификатов, утративших ювентальность*). Из этого следует, что все многочисленные концепции и методики, направленные на подавление провоспаления с помощью инфламаторов и других методов анти-эйдж с целью противодействия сенесценту и старению не правомочны и мало эффективны, так как убирают последствия, а не причину.

Очевидно, решением этого вопроса могут быть специальные методы полуавтономного-парабиогенного питания, которое способно работать глубоко на клеточном уровне, противодействуя накоплению сенесцентных клеток. Об этом расскажу отдельно в главе про автономию.

Этот белок может существовать в двух разных формах: активная восстановленная форма (*ReHMGB1*) способствует старению соседних клеток, неактивная форма – абсолютно безвредна для организма.

Выяснили, что даже молодые, здоровые клетки, если они контактируют с активной формой белка HMGB1, тоже начинают стареть. У мышей при этом повышались маркеры старения (p16, p21), росла SASP-секреция, снижалась мышечная функция. Белок действует как «агент старения» только в восстановленном состоянии, окисление его инактивирует. Клетки перестают делиться и начинают выделять вещества, вызывающие воспаление. Напротив, неактивная форма белка HMGB1 на клетки никак не влияет.

Факт того, что он работает в **восстановленном** виде очень важен, так как подсказывает на возможные механизмы воздействия на него. К сожалению, он не подпадает под теорию антиоксидантов, которые именно и способствуют восстановлению. Только его восстановленная, не окисленная форма способна связываться с рецепторами здоровых клеток и запускать в них каскад реакций, ведущих к старению.

Исследователи проверили это в лаборатории на клетках легких, почек, кожи и мышц человека. Когда к здоровым клеткам добавляли восстановленную форму HMGB1, они переставали делиться и начинали выделять воспалительные молекулы – классические признаки клеточного старения. При этом окисленная форма белка такого эффекта не оказывала.

При введении молодым грызунам активной формы белка HMGB1 у них начинали проявляться признаки старения: их клетки переставали делиться, и там начинались воспалительные процессы. И, наоборот, у пожилых мышей, которым вводили специальное вещество, блокирующее этот белок, травмы заживали быстрее, а физическая активность улучшалась.

Белок явно выделяется иммунными клетками и его действие зависит от его концентрации. Большие уровни его концентрации могут действовать локально, например, приводя к сенесценту и апоптозу в тимусе и его инволюции. Такие же процессы направленного воздействия могут происходить локально в эпифизе и гипоталамусе... Здесь иммунные клетки создают особо высокие его уровни. Но белок может накапливаться не только локально в конкретном органе, но распространяться через кровь по всему организму, правда здесь он не создаёт нужных высоких концентраций и нет эффекта быстрой инволюции, но есть медленный накопительный эффект.

Это создает опасный порочный круг: чем больше в организме стареющих клеток, тем больше они выделяют «агента старости» HMGB1, который, в свою очередь, «заражает» всё больше здоровых клеток. Таким образом, старение распространяется по тканям и органам, ускоряя общий процесс увядания организма.

Когда молодым здоровым мышам вводили восстановленный белок HMGB1, у них всего за неделю развивались признаки старения в мышцах, а в крови резко повышался уровень воспалительных маркеров. И наоборот, когда старым мышам с травмой мышц вводили антитела, блокирующие HMGB1, они демонстрировали поразительные результаты: их мышцы заживали быстрее, а физическая выносливость и сила значительно улучшались.

Редуцированная форма HMGB1 (*молекула старения*) действует на живой организм, как ускоритель угасания, она подобно ржавчине, которая разъедает металл изнутри и снаружи, и также во многом зависит от условий окружающей среды.

Поскольку найден белок сенесцентности HMGB1, то должен быть найден и белок ювентальности, к сожалению, его не нашли. Если бы удалось найти этот белок ювентальности, то с помощью его можно было бы гасить-подавлять белок сенесцентности. Тем не менее, известен феномен гетерохронного парабиоза, когда, например, в старый организм вводили ткани молодого организма или сшивали кровеносную систему старого и молодого организма, что приводило к омоложению старой особи. Известен случай такого омоложения и на человеке, когда старому человеку пересадили печень молодого.

К белкам ювентальности предположительно могут относиться сиртуины (*SIRT1 и SIRT3, митохондриальных белков, которые стимулируют продление жизни в ответ на окислительный стресс*) и фетопротеины [30]. Среди сиртуинов интерес представляет SIRT6, который способен увеличить продолжительность жизни примерно на 30%, но только если удалось поднять уровень этого белка до показателей, характерных для молодых людей. Повышенная активность этого белка в пожилом возрасте способствует не только увеличению лет жизни, но и улучшению здоровья. Фетопротеины вырабатываются в эмбриональных тканях, которые работают на принципах гликолиза. Возможно, этот факт является причиной почему он не вырабатывается у взрослых людей. Нет статуса эмбриональности и гликолиза. Но известно, что

сенесцентные клетки тоже приближаются к гликолизному режиму. Очень много фетопротеинов производят и онкоклетки, которые тоже находятся в гликолизе. Очевидно, это разные статусы, типы гликолиза: восстановительный и окислительный? От этого будет зависеть преобладание выработки HMGB1 или фетопротеинов. Возможно, фетопротеины адресно окисляют HMGB1, делая их не рабочими. При недостатке фетопротеинов усиливается уровень восстановленных (активных) HMGB1.

Но уровень фетопротеинов высок только на эмбриональном этапе:

- В первые несколько недель он достигает 15740 ед.
- 4 недели – 1 год – показатель снижения уровня АФП достигает 64,3.
- 1 год – 8 лет – <7,29.
- От 8 лет и старше при отсутствии беременности – <7,29.

- В период беременности на 30-32 неделе АФП доходит до значений 100-250 и далее начинает снижаться. В крови матери они появляются от плода или от плаценты (*экстракт плаценты лечебен*), но, тем не менее, данный уровень их не оказывает на мать омолаживающего парабриогенного действия (*очевидно не достигает требуемого уровня 15740?*). Это подсказывает, что та методика, которая основана на применении в пищу пробуждённых яиц, тоже не сможет решить поставленную задачу по омоложению.

Во взрослом состоянии значимых значений фетопротеинов нет; что в возрасте 1 год, 8 лет и старше показатели его = 7,29, то есть он не может определять антисенесцентность на этапе детства, юности и позже.

Соотношение уровня, доминирование одного из типов этих белков (*ювентальности или сенесцента*) мог бы определять статус клетки: ювентальный или сенесцентный.

Существует ряд эндогенных факторов, которые усиливают экспрессию ювентального или сенесцентного белка.

Локальное коммитирование на усиление экспрессии того или иного белка в конкретной ткани вписано на онтодианной линии в программу её морфогенеза. У каждого типа клеток своя онтодианная линия: одни запускают сенесцент раньше, другие позже. Причём существует жесткая очерёдность в тканях, последовательность запуска сенесцента.

Белок ювентальности окисляет белок сенесцента и тем самым делает его не рабочим? Через регулировку уровня-соотношения этих белков происходит регулировка-запуск ювентальности или сенесцента. В случае недостатка белка ювентальности (*подавление, ограничение его экспрессии, ослабление транспозитных генных рычагов*) происходит преобладание восстановленного белка сенесцента (*контрпозитного белка?*). Между ними, очевидно, существует какой-то маятниковый механизм авторегулировки. На каком-то этапе в этот балансир (*гомеостаз*) вмешиваются триггерные корректировки и устанавливают новый гомеостаз. Это подсказывает, что правильнее не подавлять выработку белка сенесцента, а активировать выработку белка ювентальности. Простое подавление белка сенесцента (*например, антигенами*) запустит корректирующие механизмы гомеостаза, то есть усиливающий сигнал обратного ответа (*контрпозиты*) на усиление его выработки с целью восстановить гомеостаз. Именно такой выработкой тех или иных белков и занимаются те или иные фенотипы клеток иммунной системы. В каждой клетке имеются механизмы сенесцентной доминанты или ювентальной доминанты. Они встроены в механизмы гомеостазов на онтодианной линии. У каждого фенотипа имеется свой гомеостаз.

Триггеры на сенесценцию могут быть включены как изнутри клетки для реализации некоторых клеточных программ (*например, морфогенеза*), так и быть на уровне механизмов онтоэтапов и сенилиты. В нашу задачу входит отключить сенилитные триггеры.

Эти научные данные помогут найти врачам новые методы борьбы со старением. Кроме того, зарубежные фармкомпании уже заинтересовались идеей разработки препаратов, которые помогут заблокировать вредную форму белка HMGB1.

В этом ракурсе автор книги считает, что такое понимание проблемы ошибочно, так как устраняется следствие, а не причина. Ведь сигнал на сенесцент был уже послан до этого. Нужно устранять сигнал.

Тем не менее, это новое понимание проблемы. Считалось, что старение клеток происходит постепенно, никто не рассматривал угасание (*отключение*) организма, как активный процесс, который может распространяться по всему организму, как вирусная инфекция.

Оправданы ли сенолитики от сенесцента?

Сенолитки – это вещества, которые помогают устранить сенесцентные клетки. Известно большое количество сенолитиков, например флавоноид **физетин**. Действительно в экспериментах на мышах он показал возможность продления их жизни на 10%. Казалось бы, найдено перспективное направление с помощью сенолитиков решать проблему сенесцента. Но опять же они работают на следствие - появление сенесцентных клеток, а не на причину их появления. Неудивительно что эффективность сенолитиков низкая и временная, так как устраняя одни сенесцентные клетки, последние будут активно восстанавливаться, поскольку для них созданы условия (*сенилит*) их преимущества над ювентальными. Этому способствуют инволюции в тимусе, эпифизе, гипоталамусе..., фенотипы и трансформаты иммунных клеток, которые и создают условия для сенесцентентирования... Поэтому сенолитики не дадут радикального решения.

Возможности методов аутофагии для ремодификации сенесцентных клеток

TOR или рапамициновый механизм регуляции аутофагии

В период ограничения от пищи в организме запускаются процессы, которые **регенерируют поврежденные ткани и удаляют старые, больные клетки**, в том числе и раковые. Регулирует все эти механизмы система распознавания белков под названием TOR. Если живые существа ощущают нехватку пищи, TOR выключается и ждёт благоприятного времени, когда у них опять появится возможность усиленно питаться. В периоды голода с помощью TOR все ресурсы организма направляются на устранение токсинов с помощью аутофагии, на запуск генов долголетия и усмирение генов, вызывающих болезни. Адресные манипуляции с TOR в нашем организме способны увеличить продолжительность жизни и снизить риск развития различных дегенеративных и онкологических заболеваний. Активирование TOR (*например, употребление высокобелковой пищи*) участвует в увеличении риска развития рака, так как в это время происходит рост и размножение клеток. Периоды воздержания от белков и углеводов способны затормозить TOR, а также запустить аутофагию и регенерацию тканей.

TOR это генная мишень для рапамицина. Рапамицин – вещество способное мощно подавлять рост некоторых грибов. Важно, что рапамицин способен подавлять иммунные клетки, то есть это иммунодепрессант. Причём большинство иммунодепрессантов повышают риск рака, а вот рапамицин его *понижал*! Рапамицин мешал делению клеток, а также оказался действенным против опухолей, причём и предотвращал появление новых, и лечил старые. НО! рапамицин еще и умеет продлевать жизнь.

Словно самонаводящаяся ракета, рапамицин приходит прямиком к неизвестному ранее биохимическому сигнальному пути, который (*весьма изобретательно*) назван «мишенью рапамицина у млекопитающих» (*mammalian target of rapamycin, mTOR*). Этот сенсорный сигнальный путь на самом деле настолько фундаментален для живой природы, что присутствует во всех живых существах от дрожжей до людей.

Сенсоры питательных веществ вроде инсулина и mTOR играют важнейшую роль для выживания животного, подстраивая рост его организма под доступность питательных веществ.

Если у клетки нет доступных питательных веществ, она не будет, да и не должна расти. Вместо этого клетка замедляет рост и остается «дремлющей», насколько это возможно. Сенсоры питательных веществ являются важнейшей связью между питательными веществами и ростом клеток. Если питательные вещества доступны, то уровни mTOR и инсулина повышаются, и клетка растет.

Если питательных веществ нет, то mTOR и инсулин понижаются, и рост замедляется. Рост зависит от питательных веществ. А избыточный рост, скорее всего, не слишком способствует продлению жизни.

Гормон инсулин чувствителен к углеводам и белкам в пище, а mTOR в основном стимулируют только белки. mTOR играет важную роль для здоровья митохондрий, генераторов энергии в клетках. Низкий уровень mTOR стимулирует у митохондрий процесс, похожий на аутофагию – *митофагию*; старые, дряхлеющие митохондрии разрушаются и перерабатываются. После того как появляются питательные вещества, появляются и новые митохондрии.

Этот цикл обновления гарантирует максимальную эффективность работы клеток во время цикла «питание – голодание», а это важный фактор для долголетия и здорового старения.

У людей замедление роста может стать профилактикой некоторых видов рака – соответственно, это вещество полезно при лечении онкологических заболеваний. Блокирование mTOR может также замедлить рост иммунных клеток, в частности В- и Т-лимфоцитов, так что рапамицин полезен и как иммунодепрессант. При поликистозе почек блокирование mTOR блокирует и рост новых кист. Напомню, что стареющие иммунные клетки – это источник провоспалений и путь к сенесценту стем-клеток. Поэтому так важно гасить этот тлеющий пожар провоспалений с помощью иммунодепрессантов как рапамицин.

Сигнальный путь mTOR критически важен для регулирования роста. На самом деле есть два отдельных сигнальных пути: комплекс 1 и комплекс 2 (*mTORC1* и *mTORC2*). Рапамицин, который вырабатывается бактериями для борьбы с грибами, блокирует mTOR и отключает сигнальные пути роста грибов, переводя их в спящее состояние. Кратковременное голодание в виде интервального питания (*голодание без стресса, тогда как со стрессом приносит больше вреда приносит чем пользы*) запускает аутофагию и тормозит TOR.

Важным является факт, что совсем не обязательно длительно голодать, чтобы получить все преимущества снижения TOR. Есть определенные продукты, которые тормозят TOR. Это *куркумин, кверцетин, урсоловая кислота, лютеолин, зеленый чай, кофе, какао бобы, клюква, экстракт виноградных косточек...*

Сверхэкспрессия TOR подавляет активацию аутофагии при голодании, солевом и осмотическом стрессе, что указывает на то, что активация аутофагии в этих условиях требует снижения активности TOR. Таким образом, голодание может как усиливать аутофагию, так и её ослаблять. Важна точная калибровка голодания, чтобы не экспрессировать TOR.

Запуская аутофагию, мы запустим процесс регенерации и удаления старых, больных клеток и тканей. И это способствует увеличению продолжительности жизни и снижению риска развития многих болезней.

Рапамицин может быть полезен также при лечении ВИЧ-инфекции, псориаза, рассеянного склероза и, возможно, болезни Паркинсона...

Можно предполагать, рапамицин – одно из самых многообещающих антивозрастных средств, известных человечеству. Замедляя механизм роста, которым управляет mTOR, он не только предотвращает возрастные заболевания, но может и замедлить сам процесс старения. Замедление роста, возможно, связано с продлением жизни.

Самым большим фактором для возраст-зависимых заболеваний или аномалий является возраст.

Рапамицин увеличивает продолжительность жизни и замедляет наступление возрастных болезней у модельных животных. Так продолжительность жизни дрожжей, получавших рапамицин, более чем удвоилась. У червей нематод удалось увеличить продолжительность жизни на 20%, у дрозофил – на 10%, мыши – на 9-14%.

Сейчас единственный известный способ продлить жизнь грызуну (*до 35%*) – резкое ограничение калорий. Это намного больший даёт эффект чем применение препаратов. Важно, что этот эффект наблюдался вне зависимости от того, когда мышь начала получать

лекарство – в девять месяцев (*эквивалент 35 лет у человека*) или в двадцать месяцев (*эквивалент 65 лет*).

Также рапамицин продлевал длительность жизни и у раковых мышей.

Предполагают, что рапамицин может продлить жизнь человеку на 8 лет, а интервальное голодание и ограничение калорий на 25 лет. Таким образом, тот же эффект, если не больше, можно получить путём ограничения калорий и интервального голодания.

Кстати, TOR помогает тормозить и наш препарат Лютеолин. Блокирование mTOR может также замедлить рост иммунных клеток, в частности В- и Т-лимфоцитов, так что рапамицин аналогично аутофагии при голодании полезен и как иммунодепрессант. Напомню, что стареющие иммунные клетки – это источник провоспалений и путь к клеточному старению стволовых-клеток. Поэтому так важно гасить этот тлеющий пожар провоспалений с помощью иммунодепрессантов как *рапамицин*, *лютеолин*... При этом важно не только подавлять, но и устранять старые иммунные клетки для замены их молодыми. Очевидно лечебное голодание будет более эффективным методом чем просто рапамицин и лютеолин. Лечебное голодание будет работать на уровне апоптоза стареющих клеток и замене их новыми, а эти препараты будут способствовать торможению роста и провоспаления в стареющих иммунных клетках. Таким образом, сочетание голодания и этих препаратов повысит общий эффект по омоложению или ювентализации клеток.

Но, у рапамицина есть и побочная сторона действия – это ослабление иммунитета и увеличение возможности инфекционных заболеваний. Подавление роста может привести к токсическому воздействию на легкие, появлению язв во рту, диабету и выпадению волос.

У лютеолина и лечебного интервального голодания (*аутофагии*) таких побочных нет.

Постоянное применение рапамицина может вызвать инсулинорезистентность и повысить уровни холестерина и триглицеридов. Но периодический приём рапамицина может снижать частоту этих побочных эффектов и помочь сполна воспользоваться его потенциалом. Даже краткосрочные периодические курсы лечения могут всё равно продлить жизнь и уменьшить вероятность болезней. Приём рапамицина всего раз в пять дней показал значительный эффект для Т-лимфоцитов и при этом никак не воздействовал на толерантность к глюкозе.

Периодическое, а не постоянное блокирование mTOR, скорее всего, является *ключевым* моментом, потому что наш естественный рацион питания предусматривает смену периодов – то пир, то голод. Уровни инсулина и mTOR должны естественным образом циклически сменяться между высоким и низким, а не постоянно оставаться на одном уровне. Именно баланс роста и долголетия обеспечивает нам оптимальное здоровье.

Для долголетия, возможно, более эффективны низкие дозы рапамицина. С возрастом mTOR может становиться активнее, больше стимулирует сигнальные пути роста, чем восстановления. Снижение активности mTOR может быть полезно для органов, в том числе иммунной системы. Высокий уровень mTOR в детстве и юности – это нормально, потому что на этом этапе жизни рост важнее, чем долголетие.

АМФК (*клеточная протеинкиназа, которая контролирует энергетический баланс клетки*), третий сенсор питательных веществ, работает, в противоположном инсулину и mTOR направлении, подобно противовесу на чашках весов.

Если питательных веществ в достатке, то уровни mTOR, инсулина и ИФР-1 (*инсулиноподобный фактор роста*) высоки, а уровень АМФК – низкий, что способствует росту и размножению.

Если же питательные вещества недоступны, то уровни mTOR, инсулина и ИФР-1 низкие, а уровень АМФК – высокий. У клеток мало энергии, и они занимаются восстановлением, ремонтом и выживанием. Для здоровья и гомеостазов нам нужно оптимизированное равновесие. Иногда нам нужно расти, а иногда – восстанавливаться.

В нормальных условиях **равновесие АМФК в клетке смещено в сторону неактивной формы киназы**, при этом небольшое количество АМФК, находящееся в активном состоянии, определяет базальный уровень активности фермента.

В стрессовых ситуациях равновесие смещается в сторону активной формы, в связи с чем каталитическая активность фермента может многократно увеличиваться в зависимости от характера стресса.

При патологических состояниях, таких как ожирение и диабет, **базальный уровень активности АМФК существенно снижен** за счёт ингибирующего действия высоких концентраций сигнальных молекул.

АМФК принимает участие в адаптации организма к ограниченному по калорийности питанию, гипоксии, стрессам, активируется при тренировках и в любых других ситуациях, когда увеличивается расход энергии.

Так что идеальным графиком будет регулярный периодический переход от одного состояния к другому – этого особенно легко добиться при интервальном голодании. Некоторые лекарства и продукты также влияют на уровни этих веществ.

При интервальном голодании происходит ограничение употребления калорий в течение определенного периода. Например, каждый день можно есть в течение восьми часов, а оставшиеся шестнадцать часов ничего не есть. Такой график циклически переключает нас между состоянием изобилия и недостатка питательных веществ и, возможно, заставляет максимально эффективно работать сигнальные пути и роста, и долгожительства.

Показано, что интервальное голодание повышает уровень SIRT1 и SIRT3, митохондриальных белков, которые стимулируют продление жизни в ответ на окислительный стресс.

Чтобы замедлить старение и снизить риск возрастных заболеваний, при этом не страдая от побочных эффектов рапамицина, нам нужно воздействовать на сигнальный путь mTOR другим, более естественным способом – с помощью диеты. Важно определить главный стимулятор mTOR: пищевой белок.

Ограничение белковой пищи, ИФР-1* и mTOR. Ограничение белка в пище приводит к снижению уровня ИФР-1 и mTOR. Возможно, это обеспечивает большую часть пользы от ограничения калорий. Ограничение калорий без ограничения белка не снижает уровень ИФР-1; это стимулирует рост, но вряд ли благотворно сказывается на продолжительности жизни. Как говорится «палка о двух концах». Важно оптимизировать. Но с другой стороны ряд белков и РНК инициируют обновление клеток.

Снижение потребления белка уменьшает уровень ИФР-1 на 25%, что может быть важной частью «противораковых и антивозрастных диетологических вмешательств».

Гиперактивация сигнального пути mTOR связана с раком, диабетом и процессом старения.

Выводы и основные положения гипотезы (модели) старения по Гарбузову

- Юность и детство это этапы онтогенеза, статус которых поддерживается через тимус и эпифиз. Этот статус основан на доминировании на местах **ювентальных клеток**, в которых преобладает UASP* (*секретом отвечает за ювентальность*), в отличие от **сенесцентных клеток**, в которых преобладает SASP* (*секретом отвечает за сенесцент*). Таким образом, ювентальность снизу синхронизирована с ювенильностью сверху, а сенесцент сопряжен с сенилитом. Каждый из них через механизмы обратной связи регулирует свою сторону на другом уровне.

- Сенесцент является всего лишь одним из закрепленных эпигеномной клеточных фенотипов (*на клеточном уровне*). Эти клеточные фенотипы определяют фенотипы онтофизиса* на уровне организма (*закрепление у возрастных тканей организма неких особенностей роста и онтостадийной зрелости, которые являются маркерами онтоэтапов*). То есть, сенесцент это не изнутри исходящая программа морфогенеза (*типа трансформеры*), а задаётся определёнными внешними условиями становления организма (*эпигенеза*). Такое понимание позволяет всю мозаику картины геронтоза сложить воедино. Геронтоз регулируется одновременно двумя рычагами на двух этажах: на нижнем уровне фенотипа клеток

(сенесцент) и на верхнем уровне всего организма в виде онтофизических фенотипов (сенилит).

- Онтофизис – это образование возрастных фенотипов в масштабах всего организма (отображают этапы онтогенеза: детство, юность, адальтус, матура, сенилит), тогда как фенотипы клеток отображают изменчивые модификаты и трансформаты у некоторых морфотипов.

- Онтогенез у животных регулируется взаимоотношениями и этапными переходами качественных и количественных изменений в статусе сенесцента и сенилита, где количество переходит в качество. Точнее, когда фенотипы сенесцента становятся доминирующими над ювентальными, они запускают усиление проявления фенотипов онтофизиса в тканях и органах; в том числе это является причиной возрастных перестроек в интегрирующих всех центрах регуляций, включая элевацию в одних и инволюцию в других. Это и является механизмом реализации становления (через ступени на онтодианной линии) сенилита.

- Геронтос это не жёсткая внутренняя программа морфогенеза (*“трансформинга”*), а зависит от становления верхних уровней и соответственно статуса становления фенотипов клеток. В животном мире этот статус сенесцента клеток пластичен, управляем, растяжим многократно... Расширяет пластичность сенесцента у различных видов особенности и более широкие возможности буферных механизмов онтофизиса и сенилита.

- Поскольку сенесцент зависит от факторов на уровне становления всего организма, то это указывает на то, что этими процессами можно управлять, корректировать.

- Сенесцент и сенилит базируются на неспецифической стороне проявлений, присущей для всех болезней и аномалий.

- Старение или геронтос – это двухэтажный процесс, состоящий из взаимодействия сенесцента и сенилита. Каждый из этажей создаёт условия, наводит, подстраивает под себя противоположный этаж. Сенесцент и сенилит глубоко соподчинены.

- Иммунные клетки играют основную роль в созревании эпифиза и его старении.

- Старение – это старение в первую очередь иммунной системы, в первую очередь клеток-резидентов, во вторую очередь клеток приобретённого иммунитета.

- Становление сенесцента в эпифизе и гипоталамусе это ступенчатый процесс, который обеспечивает этапы онтогенеза.

- Тимус – это представитель нижнего клеточного уровня в эпифизарно-тимусной иммунной оси для поддержания ювенильности.

- Тимус инволютирует первым и через сигналы иммунной системы даёт сигнал другим.

- Эпифиз – основа Витаукта в юности, а тимус – база Жизненной Силы, то есть ювентальности клеточного уровня. Тимус и эпифиз обеспечивают расцвет организма на верхнем и нижнем уровнях одновременно. Юность это Высшая Гармония = Витаукт + Жизненная Сила. Максимальный накал Витаукта и Жизненной Силы – это допубертатный период, то есть ранняя юность. Реализуются они через механизмы гормезиса и гомеостазов.

- Эпифиз реализует свои задачи по продвижению по онтодианной линии посредством настройки тимуса. Но тимус своей активностью (ювентальной или сенесцентной) тоже модулирует в резонанс эпифизарный «иммунный камертон». Запустить сенесцент микроглии эпифиза могут сигналы (точнее ослабление, отсутствие ювентального сигнала, но усиление сенесцентного) со стороны тимуса.

- Ювентальность клеток-менеджеров эпифиза подчиняется, поддерживается сигналами тимуса на ювентальность, а в случае его отсутствия – расценивается как сигнал на сенесцент. Это означает что омолаживать эпифиз можно через коррекцию тимуса.

- Регулировка онтогенеза осуществляется посредством первичного сенесцента иммунных клеток в тимусе, а затем они передают сигнал на старение эпифизу. Это центральная ось первичных механизмов старения открывающих дверь к общему геронтосу. Начинается всё через появление зрелых иммунных клеток-памяти в тимусе, что сигнализирует в эпифиз,

а там появляются *модификаты* иммунных клеток, которые затем провоцируют образование *трансформатов** клеток в среде рабочих клеток ткани (*стем-клетки*). Эти контрпозитные рычаги подавляют эпифиз, что является условием растормаживания гипоталамуса, активирования гипофиза и желез-мишеней...

- На первых этапах онтогенеза (*детство и юность*) механизм сенесцента является элементом возрастного морфогенеза для реализации локальных инволюций (*перестроек*) в высших центрах регулировок.

- Инволюцию тимуса и эпифиза обеспечивает сенсорная система их иммунных клеток, реагирующих как камертон, когда с выходом из существующего резонанса он перенастраивается на новый, то есть под реальную динамику изменений и объёмы роста.

- До 12 лет эпифиз главный навигатор и драйвер онтогенеза. Он вместе с тимусом играет ведущую роль по сохранению статуса юности или «эпифизарной молодости» за счёт «эпифизарной доминанты» в регулировках, а затем её утрачивает, что реализуется через его инволюцию.

Эпифиз – главный навигатор и драйвер онтогенеза до 12 лет

- После 12 лет ведущим драйвером онтогенеза становится гипоталамус, который реализует управление становления этапов на онтодианной линии, что в конечном итоге через промежуточные этапы его элевации и повышения нечувствительности приводит тоже к его инволюции.

- Гипоталамус, элевационируя сам, эскалирует функции тканей и систем на местах.

- Элевация гипоталамуса происходит по многим причинам, но одной из них является накопление сенесцента как в нём, так и в его мишенях и накоплению резистентности (*не чувствительности*) в нём и тканях на местах. Резистентность форсирует функции гипоталамуса.

- Вместе с становлением и расцветом статуса «гипоталамической доминанты» запускается процесс *гомойотопии*, то есть ограничение роста, что также является первым элементом механизмов сенилиты. При этом многократно усиливается генеративная функция. Количество переходит в качество.

- Сенесцент на местах «заражает» окружающие ткани, органы и системы.

- Такое растекание сенесцента по периферии ведёт к интервенциональной глобализации его во всех системах.

- В свою очередь глобализация становится причиной обратной волны или обратного эшелона сигналов сенесцента наверх, усиливая инволюционные процессы в генеральных штабах регулировок, что является причиной тотального процесса сенилиты и окончательной инволюции в них.

- Глобализация сенесцента передаётся и на селезёнку, которая является «казармой», хранилищем для «спецназа», то есть подвижных лимфоцитов или Т-клеток-памяти, ответственных за приобретённый иммунитет. Этот иммунитет связан не только с антигенной активностью на экзогенные патогенные факторы, но и отягощен модификациями врождённого иммунитета. Такие Т-клетки попросту становятся не только сенесцентными и малоэффективными, ослабляя иммунитет общий, но и не способными к нормальным репликациям. Это начало вырождения приобретённой иммунной системы во взрослом возрасте. Теперь этот тотальный сигнал сенесцента на местах разносится и через мобильную иммунную систему. Это и есть глубокая старость, беспомощность и бессилие.

- Эта эскалация на уровне систем и тканей является условием для эпигенеза, перенапряжению и выхода клеток за рамки коридора оптимума их гомеостазов.

- Утрата гармонии гомеостазов способствует выходу из коридора оптимума на уровне гормезиса.

- Выход из оптимума гомеостазов и гормезиса с утратой гармонии между ними ведёт к ослаблению Жизненной Силы (на уровне клеток) и Витаукта (на уровне организма).
- Ослабление Витаукта ведёт к усилению Энтроукта (энтропийной разрушительной силы).
- Энтроукт является обязательной основой для проявления анизомалий (возраст-зависимых «заболеваний»).
- Анизомалии являются механизмами реализации неизбежного мортуса.
- Поскольку сенесцент и сенилит не являются элементами морфогенеза, то их можно корректировать с помощью ряда факторов.

Комплекс препаратов, предлагаемых для противодействия сенесценции и сенилиту



ЛЮТЕОЛИН

Рис. 2. На рисунке представлен препарат, на котором в эксперименте впервые был получен эффект антипоседения волос, пока на мышах. Также препарат показал свойства ремодификации модификатов иммунных клеток. Это позволяет заявить, что препарат относится к группе реювенилизаторов для сенесцентных клеток и может применяться в анти-эйдж медицине.



ВИТАМИН D3 ЭКСПРЕСС ФОРТЕ

Рис. 3. Витамин D3: фундамент антивозрастной метаболической терапии. Только в условиях высокого фона витамина D3 мелатонин может вырабатываться из серотонина, а серотонин из триптофана. Мелатонин способствует реювентализации за счёт снижения резистентности сенесцентных клеток.



МАГНИЙ ЦИТРАТ ЭКСПРЕСС ФОРТЕ ВИТАУКТ

Рис. 4. Почему с возрастом у людей не хватает Mg?

Анализы часто могут показывать норму Mg в плазме, но при этом его может существенно не хватать в костной и др. тканях, функциональность которых сильно связана с Mg. Сенецентные клетки попросту резистентны и не используют его в достаточных количествах. Это связано с их пониженной энергетикой и гликолизностью.

Снижает уровень скрытого стресса и улучшает сон. Помогает восстановить энергетику сенецентных клеток, так как участвует в выработке АТФ митохондриями.

Заказать их можно на сайте: garbuzov.org



МЕЛАТОНИН

Рис. 5. Ряд данных указывает, что мелатонин тоже работает в направлении ремодификации при сенеценте. В частности, он содействует перепрограммированию иммунных клеток M1 и M2, участвует в восстановлении тимуса. Например, мелатонин способен контролировать пигментацию и рост волос, а его дефицит может приводить к появлению ранней седины. Но кроме того, высокие дозы мелатонина подавляют выработку половых гормонов зрелости, но активируют гормоны тимуса. Это указывает что мелатонин работает как в направлении **антисенецета**, так и **антисенилита**.

В экспериментах мелатонин вводили мышам в виде раствора в питьевой воде (15 мг/мл) в течение 40 дней.



ЭНДОЛУТЕН

Рис. 6. Пептиды, выделенные из эпифиза молодых животных. Препарат восстанавливает работу шишковидного тела на клеточном уровне, замедляет процессы старения и увеличивает продолжительность жизни.

«Эпифамин Классик». Он тоже содержит пептиды, регулирующие метаболизм клеток эпифиза.



ЭПИТАЛОН от компании Пептиды Хавинсона

Рис. 7. Спрей. Вызывает удлинение теломер (отвечают за защиту ДНК от повреждений и от рака) до размера, сопоставимого с их длиной в ходе раннего клеточного деления. Эпиталон противодействует сенесценции путём prolongation жизненного цикла нормальных человеческих клеток из-за преодоления предела клеточного деления Хейфлика.



ЭПИТАЛОН от компании Pure Peptides

Рис. 8. Лечение Эпиталоном у больных с признаками ускоренного старения показали нормализующее влияние его на обмен веществ и состояние различных функциональных систем организма. Повышенные уровни мочевой кислоты, щелочной фосфатазы и холестерина у пожилых пациентов возвращались в норму после 10 дней лечения, и оставались стабильными в течение нескольких месяцев после. Стимулирует выработку мелатонина. Замедляет общее старение (сенилит). Повышает адаптационные возможности организма, укрепляя Витаукт* и ослабляя Энтроукт*. Модулирует иммунную функцию, способствуя её обратной ремодификации и ювентализации*. Улучшает работу иммунной системы, повышая активность Т-лимфоцитов, способствует восстановлению иммунного баланса.



ВЛАДОНИКС

Рис. 9. Пептидный биорегулятор тимуса. Нормализует работу тимуса, который отвечает за иммунные клетки. Результаты применения Владоникса: восстановление клеточного обмена веществ, укрепление иммунитета, снижение аллергических реакций и заболеваемости, повышение защитных свойств организма. Участвует в нормализации работы тимуса.

Возможности механизмов голодания (аутофагии) для реювенилизации и реювентализации – омоложения на общеорганизменном и клеточном уровнях

Почему организмам животных нужны обязательно аутофагия и апоптоз?

Дело в том, что этот тип живого имеет всегда ограниченные размеры (*гомойотопию**). Такой организм, в отличие от растений, не может полностью возобновляться за счёт **регенерации** = отрастания новых побегов во вне; у животных это возможно только путём **репараций** строго внутри в пределах ткани, которая должна обеспечить не только её реституцию, но и запустить **ювентальный реверс*** в клетках, что и является основной проблемой и причиной сенесцента*. У растений нет сенесцента. В организме животных от них надо постоянно избавляться с помощью механизмов аутофагии и апоптоза. Первыми сенесценцирует иммунная система тимуса и иммунные клетки, что является сигналом для сенесцента и в других тканях: эпифиз, гипоталамус... Стареют в первую очередь «генеральные штабы» управления, регулировок, а затем эти сигналы диффундируют по всему организму и сказываются в первую очередь на клетках врождённого и приобретённого иммунитета. Аутофагия в первую очередь направлена на ремодифицирование в этих системах иммунитета, а значит и на реювентализацию в них. Через них сенесцент переходит на основные клетки ткани. С приближением к сенилиту* (*старение на общеорганизменном уровне*) степень сенесцента только увеличивается, а он способствует сенилиту, что в свою очередь опять же содействует сенесценту – в итоге замкнутый круг. Через взаимодействие маятника сенесцент $\rightleftharpoons$ сенилит регулируется продолжительность жизни данного животного или человека. Особенности потенциалов этих же механизмов определяют разнообразие продолжительности жизни среди различных видов.

Если бы механизмы аутофагии и репараций (*апоптоз - клеточные замены*) работали идеально, то есть с одинаковой обратной скоростью противодействия сенесценту, то организм человека мог бы существовать неограниченно. Но на пути к этому огромное количество препятствий, в том числе гормональное перезревание организма (*матура-климакс*), ослабление ювентального реверса, эпигенез... Доказано многократно, что весомую помощь здесь способна оказать аутофагия, которую способны усилить некоторые виды голодания. Но какие оптимальны? Любой крен в сторону от оптимума ведёт от положительного действия к отрицательному. Проанализируем подробности и факты.

Аутофагия – уникальный механизм не только очищения клеток, но и их омоложения, повышения степени ювентальности, а также их количества в ткани. Ткань считается молодой, когда соотношение числа клеток ювентальных доминирует над сенесцентными. Это и есть наша цель. Аутофагия запускается в ответ на нехватку питательных веществ и увеличивает **секвестрацию** цитозольного материала в двухмембранные **аутофагосомы** для деградации в лизосомах.

По сути «сенесцентные» клетки это всего лишь скопление и преобладание в ткани первично модифицированных иммунных клеток, в результате чего происходит гиперзрелость дифференцированных клеток, выпадение значимости регуляторной способности стволовых клеток для запуска апоптозов, что происходит на фоне высокого уровня клеточного стресса и его **стрессового секрета** (*выброса с провоспалительными цитокинами*), что создаёт условия для их доминирования и подавления ювентальных и стволовых клеток.

Ювентальные клетки модифицируются путём смены эпигенома и образования новых фенотипов клеток. Такая ситуация создается, когда в ткани количество ювентальных клеток снижается до 10%. Причём такой сдвиг соотношения ювентальных и сенесцентных клеток происходит многие годы: от 100% до 10%. Стволовые и иммунные клетки работают всего лишь на 10%. При этом следует обратить внимание на понятие: создаются условия доминирования, подавления одного другим: старые глушат молодые. Ювентализация или сенесцентирование возможны только через иммунные клетки: они дают соответствующий сигнал на ювентал или сенесцент. Главным регулятором этих процессов на высшем уровне является ось эпифиз $\rightleftharpoons$ тимус. **Эпифиз** – интегратор и верховный драйвер регуляторных систем (*гипоталамус, гипофиз*). Но он сам зависит от тимуса. Со скоростью угасания эпифиза происходит угасание, укорочение (*как шагреневая кожа*) онтодианной линии или онтогенеза. **Удаление эпифиза** в детстве ведёт к преждевременному созреванию, а затем и старению.

Аутофагия должна быть компенсирующим звеном поддержки балансов ювентальных/сенесцентных клеток через систему сигналинга. По ряду причин этот баланс нарушается, где основной причиной такой разбалансировки является сдвиг иммуно-гормонального профиля или сенилит, вслед за которым идут смена провоспалительного фона на уровне клеток и тканей, затем эпигенез (*сдвиг эпигеномного профиля*) с проявлением нового фенотипа сенесцентных клеток.

При голодании уходят в первую очередь ослабленные и больные клетки, клеточный пул обновляется на более молодые. Уже удалось показать, что через применение приёмов аутофагии стало возможно бороться с рядом возраст-зависимых заболеваний (*точнее аномалий*). К таковым относятся нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, диабет 2, ожирение и даже рак. Многочисленные хронические возрастные заболевания являются симптоматикой общего синдрома сенилита. Все аномалии связаны пениями (*недостаточностью*) в стволовых клетках в данной ткани.

Аутофагия активируется в условиях стресса, таких как недостаток питательных веществ. Нарушения аутофагии могут привести к накоплению токсичных веществ в клетках и развитию хронических заболеваний.

Значение голодания – это естественный стимулятор аутофагии

Когда организм лишён пищи, он начинает искать альтернативные источники энергии и запускает процессы очистки клеток.

Через 12-16 часов: Организм использует запасы гликогена и переключается на переработку жиров.

После 16-24 часов: Аутофагия достигает пика, клетки очищаются от повреждённых белков и органелл.

Через 48 часов: Повышается уровень гормона роста, что ускоряет регенерацию клеток. Это говорит о том, что для более глубоких перенастроек нужны периодически более длительные голодания.

Важно, что аутофагия может быть инструментом-сенолитиком (*избирательно удаляющим сенесцентные клетки, предполагая и онкологические*). Тем самым сдерживается (*устраняется*) базовый механизм старения – сенесцент, когда старые клетки преобладают и подавляют ювентальные.

Аутофагия обладает способностью продлевать жизнь нематоды *Caenorhabditis elegans*, за счёт ограниченного рациона. Казалось бы, что это означает, что, маневрируя техникой аутофагии можно подобрать такую, которая способна продлевать жизнь червю до неограниченной. Но этого недостаточно! Предполагалось что механизмы идеально сбалансированной аутофагии и апоптоза способны до бесконечности саморепарироваться-самообновляться тканям. То есть допускается, что процесс самообновления внутри в пределах ткани неограничен, как это происходит и у растений за счет внешнего отрастания новых побегов.

Эксперименты на животных показали, что сокращение потребления пищи на 40% приводит к увеличению продолжительности их жизни в 1,5 раза. С уменьшением количества пищи шерсть у животных заблестела, а сами они стали вести себя живее и выглядеть моложе и красивее.

Оказалось, стресс-фактор, связанный с недоеданием, снимает эффект нестабильности генома, запускает процессы репарации клетки, тем самым увеличивая продолжительность ее жизни.

Продлить жизнь нематодам можно на 30 – 100%, не более! Что-то мешает раздвинуть этот предел 25 дней $\pm$ 25 дней? Похоже, здесь удалось ослабить сенесцент (*клеточное старение*), но не сдвинуть рамки сенилита-онтофизиса (*сдвига гормонального профиля*), а значит не убрать геронтос. Вмешивается растущий прессинг иммуно-гормональных изменений (*сенилит*), которые противодействуют реювентализации и реэпигенезации. Сенилит создаёт дискомфорт клеткам. Для полной остановки геронтоса надо остановить сенилит и сенесцент.

Это означает что одновременно надо запускать механизмы по восстановлению тимуса и эпифиза и тем самым ограничить активность гипоталамуса (*достичь неотении*). Поэтому в Программу должны входить и методы, и препараты по усилению их функций.

Сенесцент связан с возможностями клеточного гомеостаза, а сенилит связан с возможностями гормезиса (*комплекса регуляторных систем, включая эпифиз, гипоталамус и иммунную систему*). Они создают условия выхода из Витаукта и входа в Энтроукт*.

Реювентализация и реювенилизация должны вестись одновременно на верхнем уровне и нижнем клеточном

Одним из механизмов реювентализации и реювенилизации являются методы аутофагии с помощью интервального голодания.

Грелин – гормон голодания активизирует аутофагию и омоложение клеток

Известно, что люди, использующие пищу в виде *яиц* и *горошка*, быстрее получают чувство насыщения, утоления голода. Связано это с ограничением выработки **гормона голода – грелина**. Быстрее тухнет чувство ненасытной прожорливости. Причём эта пища абсолютно полноценная. Переедание – это бич современных людей, которое укорачивает нашу жизнь. Бороться с этим чувством простому человеку практически невозможно, так как эта жажда насыщения подобна наркомании, от которой избавиться вряд ли удастся без лечения. Переедание усиливает возбуждение не только гипоталамуса, но и иммунной системы и её провоспаление. Любое провоспаление усиливает сенесцент. Просто так ограничить питание невозможно, так как чувство голода измучит человека и усилит стресс. Поэтому воспользоваться мягким голодом (*интервальное питание*) и подбором специальных продуктов - это хорошо, так как легче будет переноситься чувство жажды поесть.

Но с другой стороны только при голодании возможно не просто выработка грелина, но и запуск важного механизма аутофагии.

Полуголодом является ограниченное по калорийности питание (*менее 1900 ккал*), но при этом количество раз приёма пищи не ограничено. Это так называемое щадящее питание, которое нам не подходит, так как не вырабатывается грелин. Но также это может быть и 1-разовое интервальное питание с *ограниченной калорийностью*. Гормон грелин вырабатывается слизистой оболочкой желудка и вызывает чувство голода, действуя через центры гипоталамуса, а это запускает аутофагию.

Современное **трёхразовое питание полностью исключает** достаточную и нужную обязательно **выработку грелина!** А это совершенно неправильно, так как грелин запускает аутофагию, без которой организм не может полноценно самовосстанавливаться на клеточном уровне. Как видим с одной стороны грелин стрессит, а с другой - он важен и нужен для оздоровительной аутофагии. Грелина не должно быть слишком много или слишком мало. Между двух крайностей нужно искать «золотую середину». И этим оптимумом является интервальное питание с 1-2 разовым приёмом пищи, но «пищевое окно» должно составлять не менее 18-20 часов. Только так мы можем не вызывать избыточный стресс, но запускать выработку грелина. Здесь надо выбрать позицию воина и ответственности перед собой, и не поддаваться наркоманическому соблазну поесть, даже если мучительно сосёт в желудке. Следует с пониманием относиться к тому, что чувство голода на протяжении 16 часов наработает достаточное количество грелина и не бойтесь этого чувства, а наоборот приветствуйте его, помогайте и радуйтесь ему, так как это ваше лечение и оздоровление, омоложение. Высокого изнурительного стресса от голода при этом вы не получите, как это бывает при более длительных голодовках.

Эффект аутофагии и омоложения накопительный, постепенный с минимальным стрессом. Соблюдать такой стиль жизни и питания следует на постоянной основе, а не время от времени.

При этом важно знать, что любой малейший перекус, например, вишенка, ягодка, печенюшка... организм расценивает как питание и грелин не вырабатывается.

Получены данные показывающие, что аутофагия может заменить эффект кастрации в ювенильном возрасте, что увеличивает продолжительность жизни на 15-20 лет. С кастрацией связаны ликвидация гормональных всплесков, ограничение «гормональных бурь», что сдерживает старение на уровне организма (*сенилит*), а также разблокирует тимус и иммунную систему, от ослабления которых зависит дискомфорт на клеточном уровне (*сенесцент*). Режим аутофагического питания имеет потенциал продления жизни на много больше – до 35%.

При этом следует понимать, что такой режим сам по себе имеет предел возможностей по расширению онтодианной линии, но в то же время он является обязательной базой, плацдармом, на которой могут полноценно проявиться другие методы из Комплексной Программы. Например, жирный человек не может даже и мечтать об улучшении качества жизни и её продления даже если он будет тщательно исполнять все остальные рекомендации. Все усилия будут сведены на нет.

Оказалось, что **грелин** участвует в Т-клеточном сигналинге, способен снижать связанное с возрастными изменениями воспаление, способствует восстановлению структуры тимуса и стимуляции его функций [13].

«Щадящий» режим. Существует много сторонников, которые уверены, что лучше есть очень *небольшими объёмами*, но *каждые два часа*, за исключением периода сна. Якобы это снимает нагрузку на поджелудочную железу и предотвращает диабет. Это полуправда. Да, такую методу можно использовать только в крайних острых случаях, но не постоянно. Но намного лучше просто при 1-, 2-х разовом питании резко ограничить калорийность. Они не учитывают **главное!** и более важное: любой перекус, даже типа маленькая ягодка, вишенка и т.п. уже запускает гормон насыщения – *лептины*, а это **отключает механизмы аутофагии!** Для аутофагии нужен отдых, **метаболическое окно** за счёт остановки поступления экзогенных субстратов. Только тогда станет возможным противодействие сенесценту, начнут работать лизосомы, которые устраняют не только отложения и отходы, но и больные органеллы клеток, а также целиком устраняют больные клетки. Это же открывает дорогу к запуску механизмов образования новых обновленных клеток – ювентальных и тормозит сенесцент. Значит при *щадящей диете* ни на какие механизмы омоложения на клеточном уровне и противодействия сенесценту не следует рассчитывать.

Непрерывное дробное питание не даёт покоя главному гормональному дирижёру – гипоталамусу, который работает на форсаже непрерывно, на износ! Также на износ работает и поджелудочная, которая без остановки вырабатывает инсулин и другие ферменты. Такого в природе нет! Без остановки, как загнанная лошадь, работает и печень с непрерывным выделением желчи, холестерина, медиаторов провоспаления...

Вред от 3-х и 5-ти разового питания или что такое преждевременный сенесцент клеток печени

Такая нагрузка без отдыха в первую очередь трансформирует клетки печени, повлияет на их эпигеном. Перестройка в клетках будет аналогична тому, что и в случае если поставлять слабые ядовитые вещества. Даже кратковременное воздействие определённых химических веществ может привести к преждевременному **старению эпигенома печени**. Причём обратного возврата к норме эпигенома не происходит даже в условиях приближения к здоровому питанию. Смена эпигенома, по сути, является преждевременным клеточным старением с укорочением теломер = сенесценту. Клеточный сенесцент может быть преждевременным и нормальным, также, как и сенилит организма преждевременным и обычным.

Эпигенез клеток в норме на примере печени. Эпигенез клеток, по сути, то же самое, что и онтогенез организма: есть начало и есть конец. Онтогенез обуславливает эпигенез. В норме он соответствует возрастному изменению гормонального профиля, но при функциональных перегрузках, клеточных стрессах, хронической усталости, интоксикациях, провоспалениях этот эпигенез резко ускоряется. Это ведёт к преждевременному сенесценту на

уровне данной ткани. В этом случае сенесцент будет ускорять сенилит, а не наоборот. Онтогенез продвигается вдоль онтодианной линии, проходя через станции-этапы развития, а эпигенез продвигается вдоль эпигеномных программ по возрастной смене клеточных фенотипов: от ювентальных... до сенесцентных.

Реальность описанного **ускоренного сенесцента** клеток печени подтверждают эксперименты. Это означает, что сенесцент клеток можно существенно ускорить и он будет автономным, не связанным с общими процессами сенилита – смены гормонального фона. Как вывод, можно утверждать, что на сенесцент можно влиять, ускоряя его или замедляя. Как видим здесь сенесцент никак не связан с лимитом Хейфлика (*изначально ограниченном числе репликаций клеток*). Но сдерживать сенесцент можно, очевидно, только при его ускоренном развитии, а для сдерживания нормального сенесцента потребуются иные подходы. Замедление сенесцента в этом случае будет замедлять сенилит. Но с другой стороны можно выдвинуть концепт, что сдерживание сенилита будет сдерживать сенесцент! В свою очередь сдерживать сенилит можно через сдерживание сенесцента.

Можно утверждать, что сенесцентирующая печень будет задавать тон на ускоренный сенесцент и всем остальным тканям. Очевидно, делает это она через медиаторы воспаления, уровень которых у неё на много выше. Так показано, что при стеатогепатите и фиброзе печени уровень ФНО- α ИЛ-6, ИЛ-10 в крови выше. Больная печень – значит и старая. Такие преждевременно состарившиеся органы будут проявлять негативный парабриогенный* эффект на весь организм (*напомню, что существует и позитивный парабриогенный эффект*). Кстати, парабриогенный эффект может тормозить сенесцент.

Модифицированные сенесцентные клетки печени будут выделять свой спектр секретом-метаболизма и медиаторов воспаления, которые будут играть роль клеточных «прогормонов»-модуляторов и менять профиль интерстициальной среды клеток, влиять на другие окружающие клетки, тем самым модифицируя под себя судьбу клеток-сателлитов и клеточной obsługi; а также влиять на эпигеном клеток иммунной системы, крови, а через них на стволовые клетки других органов. Больная печень ускорит сенилит всего организма. Скрытый процесс больше похож на бомбу замедленного действия, когда дополнительные провоцирующие факторы смогут вскрыть, проявить проблему «старой» печени. Старой – значит не способной к самовосстановлению, регенерации. Да, сенесцентные клетки могут функционировать, но не обновляться. Для этого надо быть ювентальными. Путь преодоления этой проблемы только один – устранять препятствие - сенесцентные и переродившиеся клетки. Избыточность последних перекрывает дорогу для появления линий ювентальных клеток.

Известен случай, когда пересадки печени от молодого (27 лет) человека старому (61 год) приводила к десенесцентированию или реювентализации его клеток, что отразилось даже на замене седых волос на чёрные.

Параметры жизнедеятельности таких клеток, а затем и организма в целом выйдут как за пределы клеточных гомеостазов, так и за пределы гормезиса – коридора устойчивого существования систем. Казалось бы, печень обладает большей чем у других органов степенью к регенерации, восстановления и аутофагии из-за усиленного пула стволовых клеток, но это в случае, когда количество ювентальных клеток доминирует над сенесцентными. В случае если число сенесцентных клеток доминирует, то в этом случае клетки печени больше чем других органов способны к «необратимому» сенесценту. Выяснено что клетки печени стареют быстрее, чем клетки головного мозга. Это показывает разница в их эпигенезе.

На переедание и избыток жира печень запускает воспаление (*genatium*), из-за которого повреждаются клетки органа. Практически повсеместная проблема с возрастом у печени это её стеатоз – жировое перерождение. После 40 лет печень практически у всех поголовно становится вялой – пролога к ускоренному старению. Именно печень в состоянии хронического воспаления постоянно выбрасывает в огромном количестве белок сенесцента - HMGB1 – главного виновника ускоренного старения клеток. Напомню, что у людей

до 30-40 лет не бывает избытка холестерина в крови даже на фоне питания жирной пищей в больших количествах или переедания; и только в более высоком возрасте холестерин начинает расти, что связано с проблемами в печени. До сих пор научная медицина тупит, когда лечит атеросклероз путём уменьшения выработки холестерина. Но он вырабатывается в избытке в печени из-за её сенесцента. У молодых людей холестерин не избыточен, а в норме. Значит надо подавлять не функционал печени, а её сенесцент! Печень просто перегружена как загнанная лошадь... Она изношена. Ей нужны банальный покой, голод, режим восстановления, а не статины! Важно резкое снижение калорийности пищи чуть ли не до 900-1200 ккал. Статины только усугубят статус сенесцента печени. От моих новаций многие врачи-ортодоксы приходят в ужас, так как не понимают, что речь идёт о разных целях: их принципы направлены на временное активирование здоровья путём истощения резервов, но не на продление жизни и молодости путём аутофагии и включения ювентальности. Высококалорийная пища нужна молодому растущему организму, но ни в коем случае зрелому, остановившему рост.

Запуск ювентализации клеток печени через аутофагию и их обратную ремодификацию позволит инициировать процессы омоложения всего организма.

Печень огромный орган в норме с особо большим количеством стволовых клеток, то есть ювентальных, которые определяют трофику и молодость других органов за счёт выделения антипровоспалительных медиаторов, то есть обратного действия. Стволовые клетки печени, как и мезенхимальные стромальные клетки, обладают плюри- и мультипотентностью и иммуномодулирующими свойствами. Доказано, что они способствуют восстановлению и регенерации тканей. Показано что стволовые клетки печени взаимодействуют и с окружающими их тканями через паракринный интерфейс (*поддержания статуса множества маркерных показателей*), в котором используются внеклеточные везикулы (EV) в качестве переносчиков активных биологических материалов. Изучено *in vivo* способности внеклеточных везикул, полученных из стволовых клеток печени, модулировать регенерацию тканей, воспаление, фиброз и рост опухолей. Показано, что в печени взрослых и эмбрионов содержатся особые популяции стволовых клеток, которые экспрессируют некоторые маркеры, схожие с HLSC. Исследования указывают на наличие нескольких популяций клеток-предшественников/стволовых клеток, полученных из печени человека, которые имеют общие черты и различия и обладают регенеративными свойствами.

Обратите внимание, в данном случае жировое перерождение печени ассоциируется с сенесцентом печени.

Техники голодания для запуска максимального эффекта

С одной стороны, длительное голодание может вызвать стресс и истощение организма, а с другой стороны кратковременное и редкие курсы могут не запустить полноценно аутофагию и сопряженные с ней процессы повышения потенциальности клеток (реювентализацию). Поэтому очень важно найти оптимальное решение.

Интервальное голодание даёт в этом направлении наибольший обнадеживающий результат. Для начала рассмотрим **Рис. 10**.



Рис. 10. На фото японский хирург Ёсинори Нагумо в возрасте 67 лет, который практикует интервальное голодание. Обращает внимание абсолютно здоровое лицо молодого человека и отсутствие седых волос.

Доктор самостоятельно пришел к питанию **один раз в день**. Он обнаружил, что, если уменьшить калорийность пищи и перейти на традиционное японское питание типа легкий суп и миска овощей + чашка риса, то вес начинает быстро снижаться, а физическая форма улучшается. В своих книгах он показал, что проповедуемая сейчас польза 3-х разового питания – это миф! Гены долголетия – не единственные гены подобного рода. Только при голодании активизируются гены голода, помогающие выжить при недоедании, гены фертильности, способные увеличить рождаемость, иммунные гены, которые защищают от инфекций, антираковые гены, противостоящие онкологическим заболеваниям, восстанавливающие гены, которые борются со старением и болезнями. Проблема заключается в том, что все эти гены (в сенесцентных клетках) активируются только в условиях голода и холода. А во времена изобилия они действуют совершенно противоположным образом.

Двухразовый приём пищи – это практика позднего завтрака (например, в 10-11 часов), а затем плотный ужин примерно в 17 часов (не позже! так как иначе в ночное время органы пищеварения и печень не будут отдыхать). Все остальное время, между этими приёмами пищи, возможен только приём жидкости, без перекусов. Даже маленький глоток компотика после 17 часов сломает всю систему, так как обязательно подавит выработку грелина (гормон голода), а он является сигналингом для аутофагии.

Допустимо в это время приём Цитрата Mg с тёплой водой.

Одноразовое питание – это приём пищи, например, в обед, объемом около 1000 ккал, а в течение всего оставшегося дня есть ничего нельзя. Это приводит к достаточно быстрой потере лишнего веса (точнее нормализации).

Два приёма пищи или один: за или против?

По мнению специалистов, вполне можно комфортно жить, если соблюдать диету, которая включает в себя интервальное голодание. Людям 40-50 лет лучше подходит 2 приёма, а в более старших возрастах 1-разовый. Для убедительности еще раз посмотрите на внешний вид на Рис. 10. Ё. Нагумо в возрасте 67 лет.

Индукторы антисенесцента или инициаторы реювентализации - дополнительный мощный потенциал для реювентализации

Ключи к ювентальному реверсу (реювентализации) клеток*

Показано, что у голодания и аутофагии есть определённый потенциал для продления жизни. НО! радикального сдвига нет. Почему? Как найти ключи для усиления этого потенциала? Как блокируется ювентальный реверс (*механизм возврата клеток из фенотипа сенесцентных в юные*)?

Разгадка явно вскрывается на примере пчёл, где трудовые особи живут 52 дня, а матка – 3 года или 1068 дней.

Геном один и тот же, но морфотип, фенотип и эпигеном разные. По сути, сенесцент является всего лишь одним из закрепленных клеточных фенотипов (*на клеточном уровне*), определяющим фенотипы онтофизиса* (*закрепление у возрастных тканей организма неких особенностей роста и онтостадийной зрелости, которые являются маркерами онтоэтапов*). Это означает, что сенесцент это не изнутри исходящая программа морфогенеза (*типа трансформеры*), а задаётся определёнными внешними условиями становления организма (*эпигенеза*). Тогда вся мозаика картины геронтоса складывается воедино. Геронтос регулируется одновременно двумя рычагами: изнутри клеток (*сенесцент*) и на уровне всего организма (*сенилит*). Таким образом, геронтос это не жесткая программа морфогенеза, а зависит от статуса фенотипов, которыми можно управлять.

Мёд — это *быстрые* углеводы: глюкоза + фруктоза, которые работают сугубо на форсированную энергетику клетки, её работоспособность, активируя митохондрии, перегружая и даже способствуя оксидативному стрессу в них; но при этом никак не способствует обновлению и регенерации иммунных и стволовых клеток, не содействует их реювентализации.

Вывод: для повышения эффективности аутофагии и автономии нужны дополнительные меры по стимулированию реювентализации

Особенностью жизни пчело-матки является то, что питается она не мёдом, а **маточным молочком**. Это концентрат лецитина, фосфолипидов, нуклеотидов (*действующих аналогично олигонуклеотидам молока рыб*), биоактивных белков (*пептидов*), аминокислот и ростовых веществ - активаторов стволовых клеток. Они не просто нужны для построения ДНК, РНК и мембран, но **в высоких концентрациях** становятся молекулами сигналинга для эпигеномных программ, то есть активаторами клеточных циклов, а значит блокаторами клеточному сенесценту. Вообще-то пчелы кормят матку только маточным молочком.

Как видим, действие маточного молочка действует противоположным образом мёду. Очевидно, эта их противоположность несколько подобна действию SASP* (*секретом отвечает за сенесцент*) и UASP* (*секретом отвечает за ювентальность*).

Напомню, что когда матка погибает, то её миссию занимает личинка одной из **обычных пчёл**, которую начинают кормить маточным молочком. Таким образом, через обычное изменение состава пищи меняются генные программы на смену морфотипа, с глубокой перестройкой всего гормонального и иммунного профиля, подавления доминирования сенесцентных клеток, стимулирование ювентальных, а также генеративных, регенеративных и репаративных стволовых клеток. Подчёркиваю, что происходят радикальные перестройки из обычной пчелы, что говорит об обратимости морфотипов! И всё это осуществляется через смену пищевых субстратов.

Считаю этот элемент питания важным инструментом в онтокорректировках и для организма человека. Особенно это будет повышать эффект при сочетании с методами интервального питания (*для активирования аутофагии*), а также методу автономного питания (*длительного ограничения калорийности*).

Кстати, яйца содержат похожий состав.

Попутно отмечу, что **мёд**, как и все **сахара** и **углеводы**, – это продукты, содержащие огромное количество **фруктозы**. В человеческом организме она возбуждает генетический

аппарат иммунных клеток, перепрограммирует его (*особенно моноцитов*). При этом активирует генетический переключатель SP1, который резко увеличивает количество рецепторов TLR2 на поверхности клеток. Эти рецепторы распознают молекулы бактериального происхождения, и их избыточное количество делает искаженной работу этих сенсоров и делает их сверх чувствительными даже к незначительным раздражителям. На простой углевод - реакция как на атаку инфекции! Это переводит моноциты в режим возбужденности (*а значит модифицирует и ускоряет и сенесцент*). Показано, что всего лишь три дня высокого потребления фруктозы заметно изменили поведение моноцитов. Такое состояние их гипернастороженности, не нужной, избыточной активности работает против организма, ни капельки не усиливая иммунитет. В таком состоянии повышенной боеготовности некоторые иммунные клетки-обслуги становятся менее разборчивыми в своих целях и атакуют всё подряд (*аутоиммунные атаки*), в том числе и их клеток-бенефициаров, вызывая воспаление – один из триггеров для сенесцента. На **избыток сахаров** клетки реагируют как на чужеродную инфекцию и ведут себя как «опьяневшие». Эти реакции сопровождались нарастанием высвобождения воспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1бета и фактор некроза опухоли альфа. Это состояние боевой активности способствует переходу клеток на гликолизный режим. Длительное нахождение в гликолизе может вести к неадекватному аутоиммунному поведению, перестройкам на сенесцент или онкологию. Даже разовое, но массивное поступление фруктозы в организм здорового человека серьезно влияет на иммунную систему, усиливая общее воспаление. Воздействие фруктозы на организм происходит при её расщеплении, что активирует генетический переключатель, переводя иммунную систему в режим чрезмерного реагирования на вещи, которые она обычно игнорирует. Очевидно, иммунные клетки-резиденты от этого запускают модификацию и меняют свой принцип иммуно-метаболической поддержки на противоположное действие. Также фруктоза способствует ожирению и неалкогольной жировой болезни печени.

Питание, активирующее реювентализацию клеток

Для здоровья нужны не калории и усиленное питание, а качество пищи с уклоном на реювентализацию! Это объясняет почему правильными являются рекомендации по:

- ограничению калорийности пищи, вплоть до 1000 ккал!
- но обязательно на фоне приёма пищи с активирующими реювентализацию клеток свойствами,
- интервального питания для открытия «окон» для запуска аутофагии. Дробное, но малокалорийное питание будет удерживать эти «окна» закрытыми.

Все калорийные продукты типа мучнистых макарон, пышек, оладий, пироги, вареники, пельмени, каши, сладкие фрукты, сладкие напитки, квас и т. п. имеют действие аналогичное мёду! Мы все ежедневно сами себе нарабатываем ускоренный сенесцент.

Правильные продукты: морская рыба, морепродукты, молоки и икра рыб, из бобовых чечевица, зелёный горошек, яйца, орешки...

Что такое нуклеотиды и почему они важны в нашем питании?

Нуклеотиды – это основания из которых строится наша ДНК и РНК. Последние в свою очередь являются источником для образования адениновых дериватов, выступающих в роли индуктора и активатора «точек самовосстановления», а значит, реювентализатора клеток = их самоомоложения.

Пыльца растений, икра, молоки рыб – лучший источник нуклеотидов

Пчёлы вырабатывают концентрат нуклеотидов из пыльцы растений. Причём пыльца – это половые гаметы, которые обладают активированными гаплоидными хромосомами, индуцированными для запуска репликативных программ у зигот.

Высокая концентрация нуклеотидов в пище является сигналингом для усиления синтеза ДНК и запуска образования новых клеток. Таким образом, они работают в пользу реювентализации и противодействия сенесценции.

Из 4 видов нуклеотидов особо важна высокая концентрация **аденина**, который играет роль сигналингового вещества (*аналог растительного гормона молодости – цитокинина*), которое «раскупоривает» ингибиторные статусы на подавление одной из фаз митоза. Тем самым можно утверждать, что аденин и другие дериваты выступают в роли индуктора и активатора «точек самовосстановления», а значит, реювентализатора клеток = их самоомоложения.

Этим можно объяснить высокую активность по омоложению применения продуктов из активно растущих и индуцированных на тотипотентность одноклеточных. Таковыми, например, являются *спирулина, молоки рыб, пыльца растений, молодые побеги и проростки семян включая их корешки*. В корнях растений вырабатывается гормон молодости растений цитокинин, в основе которого находится аденин.

Аденин, как и **цитокинин** (*гормон молодости растений*), снижает уровень инактивации, **запускает механизмы синтеза новой ДНК и цитокинеза**, повышает уровень стволовой потентности клеток, что позволяет деблокировать механизмы клеточной реювентализации и тем самым обойти лимит Хейфлика. Цитокинин - контролирует **S-фáзу** клеточного цикла у растительных клеток. S-фаза – фаза клеточного цикла, в которой происходит репликация ДНК. Стадия интерфазы, расположенная между G1–G2-фазами. Главным событием S-фазы является репликация ДНК. Цель этого процесса - создание двух абсолютно идентичных хроматид.

У растений цитокинин вырабатывается в корнях и может поддерживать репликации бесконечно. В клетках животного типа нет цитокинина, но аденин обладает несколько похожим действием. Чтобы это сработало нужна высокая концентрация аденина. Но именно этого нет в стареющих и сенесцирующих тканях. У растений нет сенесцента клеток и очевидно его снимает цитокинин.

Препараты с высоким содержанием нуклеотидов – индукторов для реювентализации

Спирулина это цианобактерия, но особенная, так как имеет наличие хлорофилла; если точнее, то это промежуточный смешанный тип организма между животным и растительным миром. Но по метаболизму, составу мембран и белков она ближе к одноклеточным животного происхождения. Поэтому их лизаты олигонуклеотидов должны работать подобно олигонуклеотидам из молок рыб. Уточню что по составу мембран спирулина несколько отличается от сперматозоидов, но полностью отличается от целлюлозной мембраны растений. Очевидно, эта сторона действия спирулины будет незначительно отличать её от молок? Мембрана спирулины состоит из мукополисахаридов и фикоцианов, что позволяет ей хорошо усваиваться в организме человека. У сперматозоидов преобладают фосфолипиды, лецитин. В свою очередь, икра рыб ближе по фосфолипидному содержанию к маточному молочку пчёл.



Рис. 11. Пример высшего качества спирулины отечественного производства от компании Витаукт.

В принципе во всех случаях будут получены одни и те же олигонуклеотиды (*строительные кирпичики ДНК*). По своим особенностям молоки и спирулина аналогичны стволовым клеткам тем, что они обладают тотипотентностью по способности к неограниченному делению. Отчасти аналогичны они и мезенхимальным клеткам, из которых производят препарат **«Мезенов АП»** - для продления молодости.

Уточню что *мезенхимальные стволовые клетки (МСК)* – это тип *мультипотентных* стволовых клеток – следующий уровень потентности после *тоти-* и *плюрипотентных*. Последними уровнями потентности являются *прогениторные* и *сенесцентные* клетки. В пище человека преобладают продукты именно из клеток данного низкого уровня потентности, а значит не несущих ювентальных начал. Наша пища ориентирует к производству наиболее дифференцированных и соматических клеток, а уровень мезенхимальных и более высокой потентности клеток непрерывно снижается.

В молодости наш организм держится за счёт отсутствия матура– и сенилитных статусов в гормезисе, которые усиливают сенесцент. Это позволяет легко противостоять нагрузке продуктов без ювентальных начал, что компенсируется высокими резервами тканей в условиях низкой степени сенесцента. Но в последующем груз приближения климактерия и сенилита увеличивает скорость наращивания сенесцентных клеток с последующим их преобладанием в ткани. Ткань теряет функциональность. В итоге ускоряется снизу развитие геронтоза – как интегративного процесса сенилита и сенесцента. Подчеркну – они не суммируются, а интегрируются, что означает значительное усиление общего результата-знаменателя на последних этапах онтогенеза. При этом продвижение степени-численности сенесцентных клеток в центрах регуляровок ведёт к очередному этапу продвижению онтогенеза от адальтуса к матуре, а от матуры к – сенилиту. Организм выходит за рамки как на уровне гомеостазов, так и гормезиса.

Допустим, что в процессы становления этапов онтогенеза как матура (*перезрелость*) человек не может вмешиваться, но на уровне клеток это отчасти нам по силам. Задача – остановить сенесцент, что позволит остановить и отодвинуть рамки этапов зрелости и перезрелости, что в свою очередь ослабит процессы на уровне клеток – сенесцента.

Считаю, что разные уровни включения потентности обеспечиваются разными сигнальными веществами. Это означает что у тотипотентных клеток молоко и пыльцы будут свои сигналинги. А у мезенхимальных клеток свои. Спирулина, очевидно, будет иметь в качестве регуляторов именно дериваты её мембран и нуклеотидов.

Препарат **«МЕЗЕНОВ АП»** из мезинхимальных тканей костного мозга обладает теми же свойствами что и **«Диэнай»** (*ДНК молоко лососевых рыб*). Тем не менее, олигонук-

леотиды у всех типов клеток будут одинаковыми! Поэтому из олигонуклеотидов спирулины можно получать аналогичные препараты типа DNA – «Диэнай», «Мезенов АП». Но, очевидно, они имеют несколько иной метаболит и секретом.

Оценим возможности препарата «Мезенов АП», который играет важную роль в восстановлении различных повреждений органов и тканей взрослого организма. Мезенхимальные стволовые клетки характеризуются высоким пролиферативным потенциалом, способностью к самообновлению, а также дифференцировкой практически в всех направлениях.

Препарат Мезенов-АП содержит индукторы (активаторы) собственных мезенхимальных стволовых клеток. Уникальное свойство мезенхимальных стволовых клеток – способность находить место, где имеется патологический процесс и необходимость регенерации тканей. Эти клетки попадают туда, где они требуются, начинают дифференцироваться в те клетки, которые оказались повреждёнными. Если точнее, они отвечают за региональную репарацию, но не регенерацию. Для регенерации нужно подключать более высокий уровень стволовости, для которого нужны свои сигнальные вещества и которых нет в мезенхиме. Истинная регенерация возможна только на фазе бластулы и эмбриона. Здесь нужны особые сигналы связанные с морфогенезом на начальных этапах онтогенеза. Это отдельная тема.

С возрастом количество мезенхимальных стволовых клеток в костном мозге заметно уменьшается, соответственно, наступает процесс старения организма. Возникает необходимость активизировать собственные ресурсы организма, и поэтому требуется введение индукторов мезенхимальных стволовых клеток (*далее – МСК*). МСК находят пораженные места и начинают активно восстанавливать пораженные ткани и органы. Применение индукторов МСК оказывает мощное омолаживающее и лечебное воздействие на весь организм, поэтому эффект сохраняется длительное время. У всех пациентов с различной патологией, которые применяли Мезенов-АП, были получены существенные результаты.

Наиболее перспективными направлениями клинического применения Мезенов-АП, как индуктора мезенхимальных стволовых клеток, являются:

- заболевания сердечно-сосудистой системы, кардиология (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, болезни артерий, вен и капилляров, миокардит, кардиосклероз);
- ишемия нижних конечностей;
- инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения;
- постлучевые повреждения различных органов и тканей;
- атеросклероз;
- заболевания нервной системы (травмы головного и спинного мозга, невриты, рассеянный склероз, инсульты, деменция, болезни Альцгеймера, Рейно, Паркинсона);
- сахарный диабет, диабетическая стопа;
- поражения печени, хронический гепатит, цирроз печени;
- болезни почек;
- атеросклероз сосудов нижних конечностей;
- псориаз;
- остеохондроз;
- артрит;
- артроз;
- остеопороз;
- аутоиммунные заболевания;
- рассеянный склероз;
- эмфизема лёгких;
- деструктивные формы туберкулёза лёгких, резистентные к проведению специфической противотуберкулёзной терапии;
- общее оздоровление организма;
- ревитализация, омоложение, косметология;

- онкология и онкогематология (для снижения гематотоксичности у пациентов при проведении химиотерапии и для восстановления подавленного кроветворения);
- незаживающие раны и язвы;
- неспецифический язвенный колит.

Применение препарата Мезенов-АП оказывает выраженный омолаживающий и оздоравливающий эффект. Биологический возраст (*уровень геронтоза*) человека снижается. Сначала регулируется работа мозга, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек и других важных органов, происходит восстановление их функций.

Как видим **показания** применения *Мезенов-АП* практически **совпадает** с показаниями для *Спирулины* и «*Диэнай*».

Нуклеотиды, аденин, полисахариды, фикоцианы, лецитин – важнейшие нутриенты, активирующие пролиферацию клеток, противодействуют сенесценту.

Как итог, отмечу что дополнительно методики аутофагии и голодания надо усиливать подключением применения клеточных активаторов и деиндукторов сенесцента.

Рыбные молоки в качестве источника нуклеотидов. Молоки представляют собой семенную жидкость рыб-самцов. Содержат в составе высококачественную дезоксирибонуклеиновую кислоту = ДНК, которая распадается в организме на отдельные части из нуклеотидов. Их высокая концентрация может стать сигналом к усилению синтеза ДНК и запуску образования новых клеток, в том числе половых. Очевидно, высокая концентрация аденина является сигнальным веществом, которое «раскупоривает» ингибиторные статусы на подавление одной из фаз митоза. Этим можно объяснить сильный антивозрастной эффект при употреблении продукта из молок. Как и цитокинин, аденин снизит уровень инактивации, повысит уровень потенции клеток, что позволит запустить клеточную реювенилизацию и тем самым обойти лимит Хейфлика. Кстати, научный интерес представляет такой эксперимент в культуре ткани с повышенным содержанием аденина и других нуклеотидов в целях обойти этот лимит.

Полинуклеатиды содержатся в таких продуктах как рыбные молоки, пыльца растений... относят к пролекарствам. Они снабжают клетки необходимым количеством митогенных дезоксирибонуклеотидов, дезоксирибонуклеозидов, а также азотистых оснований. По своей структуре полинуклеатиды – это низкомолекулярные фрагменты, которые не вызывают генетической трансформации и являются абсолютно безопасными для организма человека. Их применяют в косметике для сдерживания процессов клеточного хроностарения с целью омоложения кожи, за счёт восстановления как капиллярной сети, так и репрограммирования дермы. Выраженная эффективность полинуклеотидов связана с их способностью замещать «сломанные» азотистые основания, связывающие ДНК. Таким образом, препараты на основе полинуклеотидов не стимулируют работу старых функциональных структур в коже, а удаляют повреждённые участки клеток, способствуя их восстановлению и провоцируя рост молодых функциональных структур.

Пыльца растений как источник нуклеотидов. Ежедневно рекомендуется принимать 1-2 чайные ложки.

Питание на основе 2 яиц, сваренных «пашот» и пол стакана зелёного горошка в день и не больше

Опишу опыт нутрициолога, который практиковал этот метод и отметил следующие изменения:

- через неделю исчезала послеобеденная усталость и потребность отдохнуть. Раньше к 15:⁰⁰ ему требовался кофе или энергетик, но тут вдруг – бодрость как после пробежки;
- через две недели отпало желание перекусить печенюшками или сладостями;
- через три недели тяга к сладостям и шоколаду исчезла вообще;
- через 4 недели осознал кое-что неочевидное: стал спокойнее реагировать на стресс.

Ранее любые проблемы заставляли его хвататься за чипсы, но теперь... даже в авралы сохранял концентрацию. Таким образом, исчезла извращенная наркоманическая страсть к пище. Это не нормально, когда человек 3 раза в день ест и еще перекусывает.

Конечно, такое однообразие в пище рано или поздно начнёт надоедать. Яйца начнут раздражать. Придётся разнообразить питание. Но главное другое: это позволяет понять хотя бы, что такой принцип питания абсолютно нормален и позволяет решить многие проблемы со здоровьем и бояться таких ограничений не следует.

Страх что яйца – это избыточный холестерин – давно опровергнут! Причины атеросклероза совершенно иные. Наука долгие десятилетия ошибалась по поводу холестерина.

Этот опыт показывает, что люди постоянно переедают, используют излишние калории. И это тоже очередная глубокая научная ошибка. Люди на низкой калорийности, но полноценной пище чувствуют себя на много лучше!

Если присмотреться к описанному питанию, то это полноценный легко усваиваемый животный белок, фосфолипиды. Это подобно тому чем питается пчело-матка – маточному молочку. Холин из яиц участвует в выработке ацетилхолина – нейромедиатора, который участвует в парасимпатике – крыла вегетативной нервной системы, состоящей из симпатки и парасимпатки. Причем с возрастом идёт перекося в сторону симпатки, что и является одним из механизмов старения. Кроме того, избыток холина, фосфолипидов и улучшает память и снижает тревожность.

Горошек, кроме необходимой нам клетчатки и белков, – это абсолютно полноценный зачаток жизни, в котором есть **всё** для жизни! Также горошек с его клетчаткой это лучший пребиотик для здоровья нашей микрофлоры.

Также интересен опыт 108-летнего долгожителя, который за основу питания взял бобовые и употребляет их каждый день уже 70 лет. При этом он бодр, читает лекции, живёт с удовольствием. Исключил мясо, сахар.

Причина помощи яиц для оздоровления – полный набор ингредиентов важных для жизнедеятельности

Яйца для этих целей – лучшее решение, так как это лучший источник альбумина, и они содержат его максимальное количество, а именно до 65% овальбумина от всех белков. Их основное назначение – связывающее, транспортное и осмотическое. Они же являются основой плазмы крови и ликвора. В сырых яйцах концентрация альбуминоидов выше, в термообработанных – большая часть их денатурирует и распадается на производные.

Яйца – важный источник всего спектра аминокислот, липидов, нуклеотидов, который относят к «золотому стандарту», в том числе и нужного строительного материала для теломер, а также репаративных процессов, в частности клеток мозга и т. д.

Исследование показало, что употребление от одного до шести яиц в неделю снижает риск смерти от любых причин на 17%, и на 29% меньше от болезней сердца, а тех, кто был дополнительно еще и на ограниченной по калорийности пище она снижалась до 44%.

Оживлённые яйца – овореанимация для противодействия старению

Известен пример 85-летнего мужчины, который едва мог ходить. Поправился он благодаря пяти яйцам в день.

Почти все показатели анализа крови были не хорошими. Обращало на себя внимание то, что уровень альбумина в крови у него был на нижнем уровне и составлял всего 3,6 грамма на децилитр, тогда как в норме должны быть 3,5-5,4. А это указывает также на проблему в печени, где альбумин вырабатывается, и в почках, где с возрастом нарастает почечная недостаточность.

Ему предложили есть как можно больше яиц. Через четыре месяца это стал почти другой человек: лицо стало светлым, а волосы – блестящими и темными. При этом он ежедневно съедал пять яиц. Его улыбающиеся глаза были преисполнены жизненной силой. По сути пробуждённые яйца – это пример парабиогенной пищи.

Повышение эффективности путём использования пробуждённых яиц

Для этого их выдерживают в инкубаторе 6-10 дней и принимать из них гоголь-моголь.



Рис. 12. Слева – яйцо без пробуждения; справа – яйцо пробужденное.

Способ получения оживленных в инкубаторе яиц. Для этого использовать инкубатор.



Рис. 13. На фото внешний вид домашнего инкубатора.

Сырой желток яиц источник альфа-фето-протеинов. Это белки, которые образуются преимущественно в эмбриональных тканях. С ними связывают возможность ювенилизации клеток, что придаёт тканям содержащих их восстановление Жизненной Силы. Это белки (АФП) присутствующие на стадии развития плода. Также они присутствуют в околоплодных водах беременных. АФП помогает течению беременности и нормальному развитию плода. При содержании яиц в инкубаторе он вырабатывается волнами в 5-й, 10-й, 15 и 19 дни. Это обычно совпадает с периодами максимальной пролиферации клеток, активного органогенеза.

АФП может стать ключом-отмычкой к реювентализации. При реювентализации нет провоспаления. Употребление живых пробуждённых яиц очевидно является одним из вариантов парабиогенеза* и UASP*.

Фетопротеины также нашли своё место в роли геропротектора. АФП обладает значимыми биоактивирующими и антивозрастными эффектами, что позволяет рассматривать его как кандидата на самое перспективное геропротекторное средство.

Животные, получавшие АФП, проявляли четкую тенденцию к улучшению внешнего вида, потеря шерсти и плешивые участки были статистически значимо меньше.

Сыроедческий принцип питания на основе горошка и других бобовых в качестве парабиегенного питания

Оказывается, пользу от такого питания можно усилить путём применения их **проростков**. По сути, проростки это **парабиегенное питание**. Такая пища ближе к сыроедению. А главное живые ростки горошка, сохраняя всю полезность семян, приобретают новые целительные свойства, главное из которых является сохранение живых ферментов, которых нет у консервированного и термообработанного горошка. Живые ферменты позволяют в условиях кишечника вести переваривание пищи путём **аутолиза**, а не за счет ферментов поджелудочной железы или ферментов микробиома кишечника. Сыроедение – единственный способ избавиться от **пищеварительного лимфоцитоза кишечника и лейкоцитоза крови**. Это причина преобладания **гнилостного крыла микрофлоры** (гликолизный тип метаболизма) над ферментативным, а значит дисбиоза кишечника – основы для провоспалительных состояний, ослабленного иммунитета и сопряженных с ними «болезней цивилизации». Хроническое провоспаление и лейкоцитоз – предрасполагающий фон для повышенного гистамина (**гистаминоз**) и аллергизации. Лимфоцитоз – важнейший скрытый симптом перехода людей на питание мертвой пищей и скрытого дисбиоза. Повышенное количество лейкоцитов – это реакция приспособления организма к новым условиям питания.

Потребление живой пищи позволит увеличить рост полезных лакто- и бифидобактерий. Причем ценность представляет не только зелёная часть, но и корешки. Именно в корнях производится растительный гормон молодости – **цитокинин**. Эту биомассу целиком следует измельчать на блендере и применять в свежем виде.



Рис. 14. На фото внешний вид проростков зелёного горошка – основы для парабиегенного питания.

Что такое автономное питание и что оно может дать для реювентализации?

Людям, которым уже за 70 лет одной аутофагии уже будет недостаточно. Здесь надо работать глубже и ориентироваться на автономию. В буквальном смысле **автономное питание** подразумевает питание внутренними резервами за счёт полного отказа от пищи и жить на воде и минералах.

Практика показывает, что такие люди крайняя редкость, но они есть. Никому не понятна суть этого феномена.

Концепция автора в том, что только с помощью автономии возможно вернуть «разболтанный» возрастом и болезнями гипоталамус в исходное состояние как в юности, то есть вывести его из состояния глубокой элевации, перезрелости и нечувствительности на обратные сигналы. Запуск механизма автономии возможен, когда она происходит на фоне отключения чувства голода и зависимости от пищи. Одновременно с гипоталамусом должны восстанавливаться эпифиз и тимус – первоисточники сенесцента, а значит ремодификация стареющих иммунных клеток, включая моноциты и макрофаги...

Считаю, что в основе этого феномена от автономии лежит не просто возможность проводить её без возбуждения гипоталамуса, но даже снизить порог его чувствительности, то есть омолодить. Именно эта реакция голода вызывает «военный» режим, то есть стрессовый статус с выделением гормонов стресса разрушающих организм.

Есть основания полагать, что организм у некоторых людей может отключить зависимость от пищи или чувство голода полностью. Это запустит механизмы эндогенного питания и автономный режим энергетики. Обычно такое состояние уменьшения стресса при голоде приходит автоматически через 3-5 дней, у некоторых – 6-7 дней, но у некоторых вообще не приходит и голод проходит на экстремальном истощении всех резервов.

Для правильной, мягко текущей автономии важно снять возбуждение гипоталамуса, его разболтанность, вздыбленность, нечувствительность, то есть утрату тонкой настройки, которая возможна только в юности. Это же происходит также и в подчинённых ему центрах, включая центр голода и насыщения. В этом случае стресса от голода не будет. Именно в этом отличие автономии от голодания. Именно этот внутренний стресс мешает к переходу на длительное нахождение на автономии, но приводит к быстрому истощению организма, вплоть до кахексии. Но если гипоталамус не вырабатывает гормоны-медиаторы стресса, то организм переходит на механизмы длительного автономного питания, которое может проходить неделями и месяцами (*нечто похожее анабиозу у медведей, а черепахи могут жить без пищи зимой под водой без дыхания до полугода*).

Только на фоне отсутствия стресса и воспаления могут запуститься глубинные механизмы самовосстановления.

На рационально проводимой автономии организм может многократно дольше находиться в этом состоянии, чем при голодании.

Некоторые авторы утверждают, что наш организм имеет скрытую возможность перестроиться и перейти на принципы электрической энергетики, а эту энергию получать из космоса и называют это **праной**. Тогда в этом случае становятся ненужными органические субстраты для получения энергетики.

При автономии организм приспособливается и включает механизмы рециклинга, то есть возвращает отработанные продукты жизнедеятельности – отходы и восстанавливает их обратно. Для этого также используются и механизмы аутофагии (*аутофагосомы*). Замкнутый цикл. Длительная автономия имеет больший потенциал возможностей для ремодификаций и ювентализации.

Казалось бы, фантастика, но существует такое учение и некоторые редкие энтузиасты, которые якобы подтверждают такую возможность безвредного существования многие месяцы. Конечно, нет научно обоснованных подтверждений, разве что на эту тему имеются наукоподобные репортажи.

Тем не менее, воспользуемся этим термином, а некоторые рациональные стороны этой концепции возьмём на вооружение. Для чего? Автор предполагает, что *частичная автономия* (*высокое длительное ограничение калорийности пищи*) не только окажет своё положительное действие, но и позволит повысить эффективность приёма *активаторов ювентализации*. Это позволит расчистить «сенесцентное поле», ослабить сенилитный прессинг (*метавоспаление и SASP*), откроет дорогу парабиогенезу*. Важно чтобы все эти новые мероприятия не вызывали скрытый стресс. Цель: пересилить баланс сил сенесцент $\rightleftharpoons$ ювентальность, а также сенилит $\rightleftharpoons$ ювенильность в пользу последних. Такой метод полуавтономии даёт выше результат, чем простая аутофагия при интервальном питании. Полуавтономия или

автономия усилят и углубят аутофагию, а также ослабят сигналинги со стороны сенилитного статуса и эпигенеза, позволят ослабить провоспаление (*запуск системы антиинфламмантов = подавителей провоспаления, например, UASP**), а значит активнее противодействовать иммунным модификациям и появлению клеточных трансформатов* в стем-клетках.

Активаторы ювентализации: пыльца растений, молоки, икра, пчелиное маточное молочко, ряд препаратов, что приведены в этой работе.

Способы содействия автономии, снятия голодового стресса.

Этому содействует система клизмления. Дело в том, что кишечник с его калом источник сильнейших интоксикаций, стресса и провоспалений.

Переходить на автономию следует с интервального голодания (1-разового).

Применение успокаивающих травяных настоев.

Применение антипровоспалительных средств (*лютеолин, дигидрокверцетин, мелатонин...*).

Применение бани и контрастного душа. Окувание в холодную воду способствует сжатию-расширению с выделением токсинов.

Ограниченный приём воды (0,5 л), периодически полный отказ от воды и напитков, периодически сухое голодание. Похоже организм расценивает приём большого количества воды как приём пищи и этим тоже возбуждает гипоталамус.

Приём воды с набором минералов, включая Mg цитрат.

Праноедение это «питание» энергией напрямую из окружающего пространства. Усваивать энергию из вне в виде праны – это настоящее искусство. Но на самом деле Праны не существует, это всего лишь символ, и она, по сути, является простым неедением или точнее эндогенное питание.

Предполагается что человеку на автономии помогает его *симбиотическая микрофлора* кишечника. Напомню, что существуют растения, которые усваивают азот из воздуха и почвы, а затем с помощью азотобактерий в клубеньках превращают его в аминокислоты. Очевидно, такие азотобактерии есть в микробиоме человека.

Некоторые практикующие автономию утверждают, что достижение такого феномена возможно длительным путём, готовя организм, вплоть до 2 лет.

Важна полная уверенность, что ты на правильном пути. Ум – это то, что отделяет человека от непосредственно реальности. Иногда надо уметь отключить ум и выйти за его рамки. Выстроить свою «другую» реальность, которую практикуешь. Всё что мы воспринимаем умом делаем через логику и опыт, для этого организм создаёт «контролер реальности», который запускает сигнал SOS и не пропускает вход за эти рамки. Нужно уметь обойти этот «контролёр», тогда автономия станет более реальной и менее проблемной. Тело автоматически подберёт путь к режиму минимализма. И это надо уметь прочувствовать, когда человек чувствует себя комфортно. Ум не должен стать препятствием на пути к неедению. Ум должен стать слугой нашей воли, а не его хозяином. Чувство пустого желудка должно не угнетать и стрессировать, а вызывать психологическую приятную лёгкость, освобождение и эйфорию.

Учиться жизни без еды нужно обязательно постепенно. Выход на этап без длительного приёма пищи или воды – это конечный этап длительного пути. Если Вы не чувствуете легкость – не форсируйте события, потому что Ваш ум ещё не подготовлен, и Вы загоните себя в стресс. Возможным препятствием могут быть различные хронические болезни, которые надо предварительно излечить, например, аутофагией, краткими голоданиями и диетой на принципах парабиогенеза.

Каждый приём пищи отражается в нашем мозге чувством удовольствия, выброса гормона удовольствия повсеместно в мозге – эндорфинов, то есть стимуляторов эндогенной опиоидной системы мозга, отвечающую за сигналы удовольствия, приятных ощущений и насыщения. Вкусная плотная пища (*пицца*) вызывает удовольствие, а обычная (*в т. ч. питательные жидкости*) – насыщение с выработкой тоже эндорфинов. **Насыщение и удовольствие** – это разные сигналы, где мы всегда держим ориентир на удовольствие. Насыщение

происходит в гипоталамусе, а удовольствие – во всём мозге. Эндогенная опиоидная система, вероятно, регулирует как чувство удовольствия, так и чувство насыщения. Для жизнеспособности важно насыщение, а не удовольствие. Но отсутствие такого сигнала от удовольствия может привести к длительной депрессии или возбуждению-активации гипоталамуса, надпочечников, симпатического отдела нервной системы... Поэтому доводить до крайности вредно. Так как депрессия – это тоже стресс, напряженность, раскочка **гипоталамуса**, при котором происходят нарушения в эндокринных системах, в том числе в оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники. За истощением гормонов надпочечников стоит появление новых проблем (*ожирение, усталость...*). Поэтому только принцип интервального голодания позволяет не допускать до этих крайностей, держать его в режиме оптимума. Практикующий должен приучить организм к этому и при этом ощущать свежесть, бодрость, работоспособность, лёгкость.

Напомню, что такое же удовольствие человек получает и от наркотиков, которые вызывают зависимость. Современные люди практически поголовно тоже находятся в зависимости от удовольствия питания и не видят меры насыщения. Мысли о еде и дискомфорт – это та же самая мучительная ломка. А ведь только при достаточно длительном отсутствии пищи возможен запуск механизмов самоочищения, разблокирования и перезапуск программ-генов омоложения. Здесь где-то находится «золотая середина», оптимум. От этого оптимума зависит длительность нашей юности, которую современные люди теряют в раннем возрасте.

Не забывать о полезной роли физических нагрузок. При устоявшемся неедении отсутствует посттренировочная боль на следующий день (*скопление молочной кислоты, лактоацидоз*). Но такое возможно только при длительном неедении и устоявшемся метаболизме, когда прошли мимо фазы перестройки на **неоглюкогенез**, то есть питания только собственными внутренними резервами путем превращения жира и белков в глюкозу. Но эта перестройка тоже идёт за счёт гликолиза, а значит выброса гликолизных метаболитов. На первом этапе это идёт форсировано, без режима экономии, а метаинтоксикация и метавоспаления усилены. Напомню, что лактоацидоз является следствием гликолиза, а значит и метавоспаления. Они являются базой для сенесцента и онкологии. Следовательно, автономия работает против них. Но где на какой фазе автономии отключается полностью метавоспаление? Это только можно прочувствовать по лёгкости самочувствия. Где та грань где начинается эта лёгкость, но не начинается другая фаза истощения? Как найти эту черту чтобы искусственно лавировать и удерживать организм в этом безпровоспалительном состоянии?

Практикующие автономию верят, что *любая еда мешает телу*. Не важно, что вы едите, будь то фрукты, овощи или соки. Это всё не нужно телу вообще. Все эти так называемые ступени перехода – всего лишь ступени убеждения вашего ума. С точки зрения полезности для тела – они все бесполезны.

Человек практикующий автономию должен быть духовно продвинутым и с пониманием относится к этому, понимать, что им должны двигать воля, а не привычки, разум, чувства... Человек, которым правит его Воля, это тот который проэволюционировал и ушел от стереотипов и догматов.

Полная автономия – на этот счёт считаю, что пока это спорный вопрос... НО!...

Известные положительные результаты от автономии. По данным людей, её практикующих, известно, что могут уходить многие проблемы, которые обычная медицина просто не в состоянии решить. Если человек становится энергичным как в детстве, не знает болезней, вышел на путь просветления и счастлив – это высшее достижение. Хотя некоторые практикующие утверждают о невероятных фактах как избавление от онкологии, диабета... Воспринимать эти «чудеса» простому человеку сложно, но практикующие это заранее настраивают себя только как на достижимую реальность. Человек «возрождается» сам в себе, без лекарств, диет... Это **Возрождение** кажется не вероятным. Это принцип Высшего Целительства, который работает совершенно на иных принципах, чем то, что предлагает медицина.

Цели автономного режима существования.

Итак, если **аутофагия** обладает способностью запускать **репаративные** механизмы, то **автономия** – **регенеративные**. Снимаются все препоны для этого на всех уровнях. Например, считаю, что следует ожидать от автономии возможности регенерации зубов, устранения седины волос, улучшения зрения... Для многих это покажется чушью, так как нет ни одного такого случая научного подтверждения. Однако, нет и ни одного исследования, когда сочетали предлагаемую методику автономии с активацией реювентализации и парабиогенеза. Правда у животных грызунов зубы растут постоянно. Также можно было бы ожидать восстановление дегенеративных возрастных процессов, например, потеря слуха, зрения, дегенерация почек, поджелудочной, печени, кожи, выпадение волос, атеросклеротические изменения, мозговые проблемы как болезнь Альцгеймера, Паркинсона... При сенесценце надо прорабатывать восстановление не просто на уровне прогениторных* стволовых клеток, но и на уровне ткани в целом. Это означает что надо **запустить более высокую степень потенции стволовых клеток**. Именно они полностью заблокированы. А для этого надо убрать, разблокировать скопившиеся и доминирующие пулы модифицированных сенесцентных клеток, «расчистить поле» от старья, чтобы дать ход молодой поросли. Без методов глубокой автономии (*не сугубо голодания*) здесь не справиться. Именно эта блокировка сенесцентными клетками стволовости мезенхимы и является механизмом реализации сенилиты, феноптоза или мортуса организма.

Автономия и Витахора, или, когда иррациональные начала выше рациональных

Голод обостряет и утончает наши чувства, возвращает ключи от «закрытых для нас экзистенциальных дверей», за которыми спрятаны сакральные смыслы, открывает проход к тонкой настройке гипоталамуса... Дано это только человеку высоко Духовному...

Существуют состояния автономии, когда человек достигает чувство лёгкости, полёта, эйфории, радости... Это нечто, что приближает нас к Витахоре* [30]. Термин предложил автор книги, чтобы хоть как-то обозначить это неведомое состояние. Дословно термин **Витахора** означает – нематериальная потенция горметической модуляции Жизненной Силы (Витаукта) извне. Точнее путём вскрытия Духовных начал. Искать Витахору во вне бесполезно, её там нет, но она есть Информационное Начало проявления нашего внутреннего Духа, Воли. Иногда можно услышать, что мысль материальна. Нет, это Дух наш настраивает мозг в резонанс с нашей Волей, например, на состояние юности в гипоталамусе... Этому могут помогать наши чувственные образы иммажинации... [31]. Мы погружаемся в свет этих экстатических чувств, а мозг реагируя на это погружение, подстраивает себя, эпифиз, гипоталамус и всю вегетатику, воспринимая это как реальность, мы принимаем другую реальность через иррациональность, через понимание и приемлемость невозможного возможным..., и это возможно, так как мозг доверяет такой информации как Высшей Вашей реальности. Это высшее наше начало, о котором мы не знаем. Его фактически нет, но оно может Воплощаться, Родиться и Возрождать. Это не эйфория благодати, а Высшая наша духовная одежда. Наш Дух может творить «Чудеса», не подвластные законам материально-рационального мира.

Автономия может восстановить Витаукт и Жизненную Силу, но только на особом отрезке её потенций и при условии расцвета в нас Витахоры. Важно уметь уловить эту полосу возможностей и поддерживать её. Этому способствует и степень нашей Духовности. Не духовному человеку достичь этих феноменов не дано. Горметическая модуляция означает с помощью Информационных Духовных Начал возврата нашего гормезиса в оптимальный статус, который проявляется в возрасте 12 лет. У всех зрелых и старых людей гормезис выходит за рамки коридора оптимума. Это и есть причина угасания потенциала гормезиса и механизмов его обеспечивающих – Витаукта, а такая неустойчивость статусов ведёт к *сенилиту* и *сенесценции*, а затем к *мортусу*. Точно также и сенесцентные клетки выходят за пределы оптимума работы их гомеостазов. Гормезис это высший интеграл (*идеал*) работы клеточных гомеостазов, которые тоже работают в режиме оптимума.

Через автономию можно запустить Витахору, а значит утраченные Великий Гормезис и гомеостазы. В принципе это можно трактовать как коррекцию работы эпифиза и «успокоение» гипоталамуса, то есть возврата его из запредельного в режим работы на этапе юности и детства. Рациональных начал здесь нет, всё иррационально, то есть через наш Дух. Очевидно, автономия нужна не ради самой себя и её *эффектов*, но цель автономии: создать условия для Витахоры с её *феноменами*.

Это поле неизведанного и пока необъяснимого. Примерами таких духовных феноменов может быть феномен неубиенного святого Себастьяна, которого, будучи привязанным обнаженным к столбу за исповедование христианства, казнили многократным пронзением стрелами... Но ни одна капля не вышла из его ран, а он сохранял жизнь, не проявляя чувства боли и страха, но при этом в состоянии экстаза свой дух обратил к Высшему, к Небу с мольбой...

В наше время аналогичный феномен неубиваемости известен с йогом Мерин Дажо, который экспериментально подтвердил возможность «бессмертности». Эксперименты проводились в Цюрихе в 1947 г, всё было заснято на камеру: его тело многократно протыкали *насквозь* шпагами, ножами, рапирами по всему туловищу: сквозь лёгкие, селезёнку... и даже сердце. Затем шпагу вынимали, а на этом месте оставался небольшой рубец без видимых капель крови. Рентген подтверждал проникновение шпаги сквозь тело. Испытуемый не проявлял признаков боли. Абсолютно иррационально, НО!... Съёмки этого можно увидеть в интернете [32].

Очевидно, один из таких иррациональных феноменов может проявиться и при автономии, когда человек может длительно месяцами или больше находиться без пищи...

Наша цель в другом: воспользоваться феноменом Витахоры (*материализация-реализация-воплощение через мозг отраженной в нём нашей Воли*) для полного восстановления юности тимуса, эпифиза и гипоталамуса, а значит вернуть статус юности (*не старения*) всего организма. Напомню, что такую возможность подтверждают научные данные о случаях с людьми попавших в коматозное состояние на десятилетия, но при этом их тело всё это время сохраняло то состояние молодости, в котором они попали в кому. Совершенно иррациональные случаи, но они неопровержимы.

Что означает повысить потенность стволовых клеток?

Существует последовательность степеней потенности стволовых клеток. Самый высокий уровень потенности клеток бластулы – тотипотентный, из которых можно восстановить целый организм, а самый низкий уровень – у прогениторных клеток. Между ними большое количество промежуточных этажей-потенностей. Каждый этаж имеет свои генные ключи к запуску. Первый этаж имеет свой замок развития, когда открывается дверь в комнату, которая является цехом по производству первичных стволовых клеток. В свою очередь ключами-индукторами для этого являются мультипотентные белки. Они-то и запускают процесс становления развертывания бутона из трёх основных лепестков: эндо-, мезо- и эктодермального происхождения, которые и являются основой для становления всех последующих тканей. Каждый лепесток является особой комнатой-цехом для производства последующих генных ключей-индукторов – плюрипотентных белков, которые затем открывают замки для унипотентных белков. Такая вот лестница последовательного развертывания программ развития зародыша и закладки всё новых и новых уровней и стадий становления последующих линий стволовых клеток.

Причём на каждую последующую «комнату» появляются всё новые и новые наборы ключей. Причем каждая открытая новая комната может блокировать работу предшествующей. Так производство первых тотипотентных ключей тормозится уже на самой ранней стадии диапаузы эмбриогенеза, на стадии зиготы. Это означает, что их производство закрывается уже в первые дни пробуждения зародыша. В то же время наличие тотипотентных ключей является самым ценным началом инициации живого. В культурах ткани бесконечно могут делиться только клетки зиготы = тотипотентные. Тогда как на стадии бластулы они

уже превращаются в плюрипотентные и способны делиться ограниченное количество ≈ 60 раз.

При развитии куриного эмбриона в яйце процесс раскрытия происходит за 3-6 дней.

Наша задача с помощью одновременного применения механизмов автономии (*для расчистки от сенесцентности*) и подачи с пищей активаторов реювентализаторов (*например, через пробуждённые яйца и др.*) вернуть организм и клетки с верхних этажей сенилита в более нижние этажи, где возможно реализовать более полное восстановление. Конечно, простой метод автономии сам по себе не обеспечит все поставленные задачи по омоложению и регенерации организма. Это возможно очевидно только в условиях и на фоне подачи в организм извне с пищей таковых «ключей», которые имеются в пробужденных яйцах и др. Активация стволовых клеток высшего порядка возможна в условиях только когда они **разблокированы**, снято доминирование сенесцента. Наличие одних «ключей» ничего не даст. Для этого клетки должны быть подготовлены за счёт полной автономии.

Ниже предложен материал по «**овореанимации**» сенесцентного организма.

В свете изложенного автор считает, что для приближения к режиму автономии нужно калорийность пищи снизить до 500-700 калорий, причем на фоне интервального принципа питания. Напомню, что норма обычно 1900-2400 кал. Предвижу что придётся стать в позу глухой обороны из-за жесткой критики. Но существующие догмы попробую раздвигать. При этом отмечу, что автор против чистого голодания, так как это огромный стресс. Но низкую калорийность практически на грани балансирования возможного можно и важно научиться соблюдать.

Итак, для наших целей нужно употреблять малое количество калорий, но при этом пища должна быть полноценной и стимулирующей к регенерациям.

Напомню, что автономный принцип питания (*когда организм большую часть пищевых субстратов берёт не из вне, а из своих резервов, но затем продукты метаболизма опять восстанавливает и возвращает в метаболизм*) нами больше рекомендован для людей старше 70 лет, когда методы аутофагии недостаточны.

Взаимопроникновение сенесцента и сенилита на уровне тканей и органов

Сенесцент и сенилит на примере печени

С возрастом печень подвергается глубоким сенесцентным изменениям, влияющим на её работу и являющихся условием к неизбежным анизомалиям* в ней. Важно понимать, что это не болезни в общепринятом понимании, а различные проявления сенесцента. Стареющая печень теряет свою функциональную организацию, увеличивается в размере на клеточном уровне и становится более подверженной воспалению. Эти изменения могут лежать в основе возрастающего риска хронических болезней печени, включая стеатогепатит и цирроз.

Печень считается органом с высокой способностью к регенерации и сравнительно низкой подверженностью старению. Однако на практике возрастные изменения увеличивают риск таких заболеваний, как метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени (MASLD). Изучен профиль активности десятков тысяч клеток и обнаружено, что с возрастом печень теряет свою четкую структуру функциональных зон (*зонирование гепатоцитов*), что может ослаблять реакцию органа на стресс и повреждения. Типичная возрастная резистентность. Выявлено увеличение количества сенесцентных клеток – не делящихся, но поддерживающих хроническое воспаление. Этот процесс, известный как «воспалительное старение» (*inflammaging*), считается одним из главных механизмов старения тканей на местах и повышения уязвимости к заболеваниям. Но сенесцент на местах (*in situ*) всегда идёт шлейфом, последующим актом после сенесцента в высших эшелонах регулировок. В дальнейшем сенесцент на местах становится доминирующим и определяющим весь сенилит. Этот местный сенесцент не позволит вести меры по десенесценции в высших эшелонах.

Печень настолько большой орган, что своими выделениями SASP может значительно ускорять или замедлять старение других органов. Так пересадка печени от молодого человека старому будет оказывать парабиогенный эффект в виде омоложения. Известен такой пример парабиогенеза, когда у старого человека (61 год) после пересадки печени молодого человека (21 год) через 2 года стали уходить типичные признаки старости, как седина волос, сахарный диабет... Конечно, омоложение было частичное, а не полностью всего организма. Это чётко показывает, что старение на местах способствует старению всего организма, в том числе и в высших эшелонах. Когда мы с помощью препаратов для омоложения эпифиза и тимуса будем пытаться омолаживать весь организм, то конечно эффективность от этого будет низкая, так как существуют огромные зоны сенесцентных тканей, которые будут препятствовать этому. Поэтому надо работать не только на верхних этажах по трансформированию эпифиза, тимуса, гипоталамуса, но и на нижних этажах, таких как печень... Поэтому важнейшим условием является подключение методов оздоровительного автономного питания.

Вторая волна (эшелон) сенесцента

С печенью связывают возрастные пятна на коже – лентиго – типичная симптоматика позднего геронтоза. См. **Рис. 15**. Считается, что это проявление меланоцитопении (*функциональной недостаточности стволовых клеток, отвечающих за выработку пигмента меланина*), от которой также зависит и седина волос. Можно предположить, что SASP* старой печени ускоряет сенесцент меланоцитов кожи, а это проясняет причину восстановления цвета седых волос у мужчины после пересадки печени. Пятна старости появляются на этапе тотального распространения сенесцента, то есть в поздней старости. Это уже вторичная волна (*эшелон*) процессов сенесцента.



Рис. 15. На фото изображены для наглядности примеры качества кожи руки юного и старого человека.

Таким образом, можно утверждать, что сенесцент распространяется по организму сверху через иммунную систему эшелонировано.

Ступени этапов распространения сенесцента и сенилита по организму:

- 1-ый эшелон: тимус,
- 2-ой эшелон: эпифиз,
- 3-ий эшелон: гипоталамус (*запуск зрелости, сенилита*),
- 4-ый эшелон: железы-мишени,
- 5-ый... (*через органы и ткани усиливается сенилит*)...
- 6-ой эшелон: органы и ткани на местах (*in situ*), например, печень,

- 7-ой эшелон: вторичное усиление сенесцента в кожных покровах (*например, благодаря SASP стареющей печени и сенилиту инволютирующего гипоталамуса*),
- 8-ой эшелон: обратное провоцирование с нижних этажей тканей и органов в верхние этажи, ускорение сенилита и инволюции гипоталамуса,
- 9-ый эшелон: обратное провоцирование сенесцента со стороны инволютирующего гипоталамуса и дегенеративных процессов в органах...

Как видим, большинство эшелонов сенесцента ускоряет сенилит. Эта система сенесцент $\Leftrightarrow$ сенилит интегрирована и каждое из них не только зависит от другого, но и провоцирует его. Динамика сначала идёт сверху вниз, а затем снизу-вверх, когда происходит тотальный сенесцент, то есть процесс уже идёт вширь.

Как правильно направить противодействие на геронтос? Многочисленные методики, направленные якобы против геронтоса, по сути, всегда направлены на тот или иной эшелон общего процесса. Такой подход всегда снивелирует все методики на нет. Так как у каждого эшелона на пути препятствием стоят другие эшелоны. Нужно наводить мосты взаимодействия противодействию разных этажей и сенесцента сенилиту и наоборот.

Термины

- *Адальтус* – этап онтогенеза, когда проявляется максимальная генеративная зрелость. У людей 25-45 лет.

- *Актиноритмы* – это суточное чередование света и темноты. В процессе длительной эволюции все живые организмы приспособились к определённым суточным ритмам лучистой энергии. **В организме человека** изменение актиноритмов (*соотношения длины дня и ночи*) может влиять на внутренние механизмы. Например, увеличение длины дня и светового потока возбуждает организм и истощает его, а ограничение света, наоборот, может быть профилактическим средством от некоторых болезней.

- *Анизомалия* – неадекватные для Витаукта параметры жизнедеятельности, которые находятся за пределами коридора гормезиса и ведут к неизбежным особым состояниям. Они накапливаются с возрастом. Понятие «*анизомалия*» следует обязательно отделять от понятия «возрастные болезни», так как при болезнях обязательно следует обращать внимание на конкретные механизмы патологии и локальное воздействие на них, что абсолютно не подходит при анизомалиях, то есть возрастных перестройках, связанных как с сенесцентом, так и сенилитом всего организма, при которых в первую очередь нужны совершенно другие методы, в частности общего омоложения и оздоровления организма (повышения **жизненной силы**, противодействующей сенесценту) и укрепления его **витаукта** (противодействующего сенилиту), иначе все остальные частные методики будут неэффективны. Аналог устаревшему термину «возраст-зависимые болезни». *Анизо* – перекося, несоответствие, «*малия*» – часть от слова «аномалия», то есть отклонение от нормы. - Термин предложил Г.А. Гарбузов.

- *Анизопения* – процесс, сопряженный с сенесцентом клеток, но с привязкой к конкретному типу ткани, например, *меланопения* связана с недостаточностью стволовых клеток меланоцитов, что проявляется в поседении волос; *тимопения* связана с недостаточностью стволовых клеток тимуса; *пинеалопения* – недостаток стволовых клеток и ослабление функций эпифиза; *ретинопения*; *остеопения*... - Термин предложил Г.А. Гарбузов.

- *Витаукт* – дословно жизненная сила, сила или программы, сохраняющие интегрированный оптимум всех гомеостазов, поддерживающая идеальное здоровье. Но в нашем

смысле Витаукт подразумевает работу организма в оптимальном коридоре гормезиса, то есть нахождение всех систем организма в оптимальном режиме и взаимодействии.

- *Витахора* – нематериальная потенция горметической модуляции Жизненной Силы (Витаукта) извне - *термин предложил Г.А. Гарбузов*. В буквальном смысле хора означает: «нечто», что находится за пределами собственно пространства, материального субстрата, но влияющее на них. Скорее всего, это наше личное духовное начало, о котором мы ничего не знаем и не используем.

- *Гироскоп* – прибор в самолёте определяющий отклонение от заданного курса и корректирующий его направление.

- *Гомеостазорез* – механизмы возрастного смещения параметров гомеостаза.

- *Гомойотопия* – ограниченность роста (от слова «гомойо» – способность всех особей вида или органов в них достигать жёстко заданных величин, например, размеров, а «топо» – от слова «топология» – размеры, пространство). - *Термин предложил Г.А. Гарбузов*.

- *Гормезис* – интегрированный свод гомеостазов, задающий коридор оптимума для проявления жизнедеятельности в живой системе, который имеет верхние и нижние границы регуляции, где каждая граница имеет свои механизмы, обеспечиваемые противоположными генными программами: центральные параметры регулируют *транспозиты*, а крайние пограничные – *контрпозиты*. - *Термины предложены Г.А. Гарбузовым*. - Следует выделять понятия *Большой Гормезис* – интегральный свод механизмов, которые определяют предел, границы возможностей динамики онтогенеза организма, в том числе при выходе его за рамки *Великого Гормезиса*, ведущего к сенилиту, который тоже реализуется через механизмы гипоталамуса, а также *малый гормезис* = просто гормезис, то есть интегральная возможность противостоять всем внешним стрессовым факторам, которые откладывают свой отпечаток на темпы старения гипоталамуса. Но это влияние не превышает возможности *Большого Гормезиса*. - *Понятия ввёл Г.А. Гарбузов*.

- *Гормезисорез* – механизмы возрастного смещения параметров гормезиса.

- *Жизненная Сила* - если гормезис обеспечивает Витаукт на уровне организма, то гомеостазы обеспечивают Жизненную Силу на уровне клеток. Витаукт зависит от Жизненной силы и наоборот: Жизненная Сила зависит от Витаукта. У Витаукта и Жизненной Силы имеются свои механизмы регуляций на верхнем и нижнем этаже организма. - *Понятия ввёл Г.А. Гарбузов*.

- *ИФР-1* – инсулино-подобный фактор роста.

- *Коммитация или коммитированные клетки* – с обязательством, внутренним «предписанием» производить только на определённом фоне один тип клеток; эти клетки включены только на одну потенцию, например, унипотентные клетки выполняют только один функционал либо создают только одну морфогенную единицу. Концевые линии стволовых клеток, то есть в меньшей степени универсальные и с низким порядком потенции, начиная с мезенхимальных, а также прогениторных клеток имеют коммитацию на лимит Хейфлика.

- *Модификаты* – невозвратное изменение макрофагов и иных иммунных клеток в условиях приспособления клеток к эндогенным перестройкам и изнутри исходящего секрета. - *Термин предложил Г.А. Гарбузов*.

- *Матура* – этап онтогенеза, перзрелости, климакса с выходом за пределы, границы оптимума коридора гормезиса, предшествующий сенилиту. - *Биологический смысл этого термина ввёл Г.А. Гарбузов*.

- *Метавоспаление* – это форма эндогенной природы хронического воспаления, вызванного **хроническим метаболическим дисбалансом**, например, в связи с входом сенецентных клеток в режим неоптимальных гомеостазов или гликолиза. Отличается от термина *провоспаления*, которое может быть вызвано также и внешними неинфекционными факторами.

- *Мортус* – механизмы реализации фенотоза, отмирания организма.

- *Неотения* – способность организма продлевать свои ювенильные этапы существования и тем самым продлевать жизнь.

- *Парабиогенез, парабиогенетический эффект* – от слов «биогенез», которое в эмпирическом обобщении означает стимулирование живого организма, а точнее когда одно живое активирует, оживляет другое, где «пара» (дословно – рядом, около) означает, что активация происходит за счёт живого начала, но не близкородственного происхождения. - *Термин предложил Г.А. Гарбузов.*

- *Пубертат, пубертатный период* – этап онтогенеза, когда наступает половозрелость.

- *Пойкилотопия* – неограниченный тип роста (от слова «пойкило» – различный, меняющийся в зависимости от внешних факторов, «топо» – пространство, размеры, которые занимает организм). *Термин предложил Г.А. Гарбузов.*

- *Прогениторные стволовые клетки* – существует последовательность степеней потенции стволовых клеток. Самый высокий уровень потенции клеток бластулы - тотипотентный, из которых можно восстановить целый организм, а самый низкий уровень - у прогениторных клеток.

- *Стем-клетки* – недифференцированные биологические клетки, которые могут дифференцироваться в функциональные.

- *Трансформаты* – в отличие от *фенотипов* (возвратное изменение макрофагов и иных иммунных клеток в условиях их реакции на внешние факторы) и *модификатов* (невозвратное изменение макрофагов и иных иммунных клеток в условиях приспособления клеток к эндогенным перестройкам и изнутри исходящего секрета), *трансформаты* - это когда процесс с иммунных клеток-резидентов и других клеток-менеджеров переходит на стем-клетки с последующими дегенеративными процессами. - *Термин предложил Г.А. Гарбузов.* Начинается процесс с иммунных клеток, но переходит на все клетки данного вида ткани. Так стареет постепенно вся ткань. Возрождение, омоложение ткани возможно только с восстановления модификатов иммунных клеток.

- *Онтодианная линия жизни, онтодианность, онтодиана, фенотипическая онтодианность* – показатели длительности онтогенеза, на которую рассчитан данный вид, исчисляемый в годах. Как в растительном, так и животном мире имеются виды, где одни из них проявляют короткожителство, а другие – долгожителство, которое обеспечено у каждого конкретного вида своим механизмом регуляции онтогенеза (*через взаимодействие сенесцента и сенилита*). Это означает, что у каждого вида длительность жизни изначально коммитирована, то есть генетически запрограммирована. Термин создан по аналогии с *циркадианностью*, когда ритмы жизни связаны не с внешними факторами, а с внутренними. - *Термин предложил Г.А. Гарбузов.*

- *Онтофизис* – подразумевает у растений не простое закрепление у клонов неких особенностей роста и плодоношения, а проявление более общего процесса, то есть сохранения степени онтостадийной зрелости, в том числе и высшую её степень, когда полностью заблокированы рост или плодоношение на нижних побегах. В отличие от высшей степени онтофизиса у побегов растений в животном мире аналогом этому является сенесцент у клеток. Онтофизис = сенесценту. Разблокировать такое состояние у растений возможно только при особых условиях реювенилизации, то есть снятии апикального доминирования, и обязательном превалировании цитокининового фона. При этом расширено понимание данного явления не только для клонов, но и в пределах данной особи растения, когда новое поколение побегов в пределах одного и того же дерева проявляет продвинутое физиологическую или морфологическую стадийную зрелость. Программы на ювенильность у них заблокированы. Если расширять понимание этого термина на животных, то подразумевается закрепление неких возрастных и онтогенетических перестроек, которые сохраняются и у линий клеток в культуре ткани, аналогично тому, как это сохранение происходит и у клоновых потомств в виде топофизиса (особенностей роста: ортотропного или плагиотропного), или циклофизиса (способность к закладке или не закладке тех или иных генеративных органов),

или онтофизиса (с сохранением темпов клеточного роста или самообновления либо их полной блокировки). Особенностью клеток животного типа является то, что до сих пор не найден гормон реювенилизации сенесцентных или онтофизических клеток, что и является причиной «непреодолимости» лимита Хейфлика. При этом особенностью выращивания клеток в культуре ткани является быстрый «перескок» через все онтостадии и остановка на крайней онтофизической стадии. - *Термин предложил Г.А. Гарбузов.*

- *Феноптоз* – механизмы обеспечивающие неизбежное отмирание субъектов вида.

- *Фенотипы* – возвратимые состояния иммунных клеток, когда они, например, макрофаги, могут переходить из M0 в M1 и M2 фенотипы.

- *Эпигенез* – это когда вновь приобретённые особенности клеток и тканей связаны не с морфогенезом за счёт генопрограмм, а базируются на эпигенетическом уровне. Эпигенетический уровень основа для фенотипов, модификаторов, сенесцента, которые тоже реализуются через эпигенез и тоже сцеплены с тем же блоком генов. В отличие от обычных иммунных фенотипов (M1, M2...) при сенесценции эта фенотипия переходит в устойчивую модификацию (*невозвратную, то есть изменения происходят в большей степени не со стороны функциональных возможностей, а структурно*). Это уже фаза не просто активации, а гиперактивации иммунных клеток. В этом режиме они выходят за рамки гомеостазов, становятся резистентными, не подчиняемыми (*сенесцентными*). Фенотипические изменения переходят в модификационные.

- *Энтроукт* – патогенетические силы, противодействующие Витаукту. Чем меньше Витаукт, тем больше Энтроукт. Любая патогенная нагрузка, когда ей не хватает противостояния Витаукта, приводит к энтропии, десинхронизации (*на верхних этажах регуляровок организма*) и рассинхронизации (*на нижнем, клеточном уровне*) и утраты устойчивости системы систем, то есть общеорганизменное системное состояние, процесс, или системное заболевание. Создается материально-программный плацдарм болезни, так называемый Энтроукт, когда силы энтропии преобладают над силами Витаукта. Если Витаукт – это интеграл сил и механизмов, поддерживающих гомеостаз, то Энтроукт – это свод сил, работающих за пределами коридора гомеостаза и противодействующие ему. – *термин предложил Г.А. Гарбузов.*

- *Ювентальный реверс* – механизм возврата клеток из фенотипа сенесцентных в нормальные – *термин предложил Г.А. Гарбузов.* Термин связан с понятием *ювентальные клетки, ювентальность* – *термин предложил Г.А. Гарбузов* и понимает состояние клеток противоположное сенесценции, в отличие от термина *ювенильность*, то есть молодости всего организма на основе особого гормонального фона. Ювентальные клетки имеют разблокировку от генов сенесцента или наоборот сенесцентные клетки **заблокировали** гены ювентальности. Речь идёт об антисенесцентных генах (*антисенесценция*) и о генах ювентальности и сенесцента (*коммитирующих генах*).

- *ATG* – комплекс генов, регулирующих аутофагию.

- *UASP* – ювентально-ассоциированный спектр секрета – (*понятие предложил Гарбузов Г.А.*). Альтернативное состояние модификаторов (*фенотипов*), когда вырабатывается SASP, то есть сенесцентно-ассоциированный спектр секрета.

- *SASP* – стареющие клетки выделяют множество факторов, которые называют «секреторным фенотипом, ассоциированным со старением», который является антиподом UASP.

Оглавление

Ось эпифиз ⇔ тимус – главный регулятор механизмов старения на общеорганизменном и клеточном уровнях (сенилит и сенесцент). Гипотеза Г.А. Гарбузова

Сенесцент и сенилит базируются на неспецифической стороне проявлений, присущей для всех болезней и аномалий

Старение или по терминологии автора геронтоз – это двухэтажный процесс, состоящий из взаимодействия сенесцента и сенилита

Роль иммунных клеток в созревании эпифиза и его старении

Что такое гомеостаз ткани?

В эпифизе с возрастом практически всегда находят отложения кальцинатов, что является прямым следствием воспаления, а значит и сенесцента

Последовательная череда запусков процессов сенесцента

Эпифиз – главный навигатор и драйвер онтогенеза до 12 лет

Ступенчатое становление сенесцента в эпифизе

Аналогичность процессов сочетания сенесцента (в иммунных клетках) и сенилита в пинеалоцитах (стем-клетках) в эпифизе можно отметить во всех тканях организма

Преждевременное старение эпифиза – пролог для преждевременного старения и анизомалий организма

Роль тимуса как представителя нижнего клеточного уровня в эпифизарно-тимусной иммунной оси для поддержания ювенильности

Стареющая иммунная система не только допускает накопление сенесцентных клеток, но и сама способна «подталкивать» клетки к старению

Удаление тимуса в детском возрасте приводит к преждевременному старению иммунной системы

Здоровье – это молодость, это юность

Омоложение тимуса или перспективы отключения старения

Старение иммунной системы обуславливает старение организма

Старение и воспаление (Inflammaging)

Гормоны, находящиеся под контролем гормонов тимуса, и являющиеся соучастниками в проявлении поседевания волос – как маркера сенилита

Омоложение эпифиза

Вегетативная нервная система и роль её симпатического и парасимпатического отделов в поддержании ювенильности или сенилита эпифиза

Централизация процессов УКАС в ОАС

Через механизмы УКАС и ОАС сенесцент запускает сенилит

Сенилит усиливает сенесцент через эти же механизмы ОАС в УКАС

Является ли сенесцент проявлением одной из модификаций (сенесцентным аналогом фенотипов), в первую очередь иммунных клеток?

Чем отличается фенотип от модификата?

Внешние и внутренние факторы для клеток для появления фенотипов и модификатов

Возможности мелатонина в противодействии сенилиту и сенесценту

Повышение эффекта Мелатонина с помощью Лютеолина

Единство генных механизмов сенилита и онкологии

Гомеостатические механизмы сенилита

Омоложение (ювенилизация ткани или ювентализация клеток) на одном уровне организма (верхнем или клеточном) в одностороннем порядке невозможны

Универсальность процессов сенесцента в разных тканях

Дозировки и сроки применения Лютеолина для достижения эффекта антипоседения, а также десенесцентизация (реювенилизации) эпифиза

Сможет ли Лютеолин снять сенесцент в эпифизе?

Почему для антисенесцентного эффекта нужны гипердозы Лютеолина?

О важности кроме сенолитического воздействия ремодифицирующего сигнала

Иммунная система является осью, интегрирующим звеном для всех уровней регуляторов

Сенесцент стем-клеток осуществляется через клетки-обслужу

Значение иммунной системы для повышения уровня зрелости и функциональности высших регуляторных центров

Ослабление роли ювентальных клеток и усиление роли сенесцентных клеток причина угасания Жизненной Силы, а затем и Витаукта

Взаимодействие ювентальных и сенесцентных клеток

Сенесцент и сенилит – неминуемый механизм запуска мортуса

Центральные механизмы подавления ювентального типа иммунитета

Основные направления подавления геронтоса (старения)

Выход за пределы оптимального режима работы гомеостаза – путь к сенесценту (сенесцентной модификации)

Сенилит и общеорганизменные перестройки регулируют сенесцент

Отодвижение зрелости и старения (сенилита) регулирует и отодвигает сенесцент

Сенесцент зарождается среди модифицированных иммунных клеток

Сенесцент – это нарушение геномной транскрипции и экспрессии генов

Реализация модификации и сенесцента макрофагов через гликолиз и метаболическое перепрограммирование

Роль селезенки как представителя нижнего клеточного уровня иммунной. Системы для поддержания ювентальности

Гипоталамус - нижестоящий этаж (этап) регуляций сенесцента и сенилита

Выбор стратегии пути противодействия геронтосу?

Как увядает гипоталамус, так увядает и весь организм

Гипоталамус – драйвер Энтроукта

Как через гипоталамус сенесцент активирует сенилит, а сенилит активирует сенесцент?

Омоложение гипоталамуса

Ткани-мишени следующий уровень сенесцента

Интервенционная глобализация сенесцента как причина глубокого сенилита и мортуса

Метавоспаление - ключевой фактор, объединяющий возраст-зависимые заболевания (аномалии), опосредованные геронтосом (сенесцент + сенилит) ведущие к смертности

Метаболизм и иммунитет – единая система взаимодействия

Что такое сенесцент?

Возможности методов аутофагии для ремодификации сенесцентных клеток

TOR или рапамициновый механизм регуляции аутофагии

Выводы и основные положения гипотезы (модели) старения по Гарбузову

Комплекс препаратов, предлагаемых для противодействия сенесценту и сенилиту

Возможности механизмов голодания (аутофагии) для реовенилизации и реовентализации – омоложения на общеорганизменном и клеточном уровнях

Почему организмам животных нужны обязательно аутофагия и апоптоз?

Значение голодания – это естественный стимулятор аутофагии

Реовентализация и реовенилизация должны вестись одновременно на верхнем уровне и нижнем клеточном

Грелин – гормон голодания активирует аутофагию и омоложение клеток

Вред от 3-х и 5-ти разового питания или что такое преждевременный сенесцент клеток печени

Техники голодания для запуска максимального эффекта

Индукторы антисенесцента или инициаторы реювентализации - дополнительный мощный потенциал для реювентализации

Недостающее звено реювентализации

Питание, активирующее реювентализацию клеток

Пыльца растений, икра, молоки рыб – лучший источник нуклеотидов

Препараты с высоким содержанием нуклеотидов – индукторов для реювентализации

Что такое автономное питание и что оно может дать для реювентализации?

Питание на основе 2 яиц, сваренных «пашот» и пол стакана зелёного горошка в день и не больше

Причина помощи яиц для оздоровления – полный набор ингредиентов важных для жизнедеятельности

Оживлённые яйца – овореанимация для противодействия старению

Повышение эффективности путём использования пробуждённых

Сыроедческий принцип питания на основе горошка и других бобовых в качестве парабактериального питания

Взаимопроникновение сенесцента и сенилита на уровне тканей и органов

Сенесцент и сенилит на примере печени

Вторая волна (эшелон) сенесцента

Термины

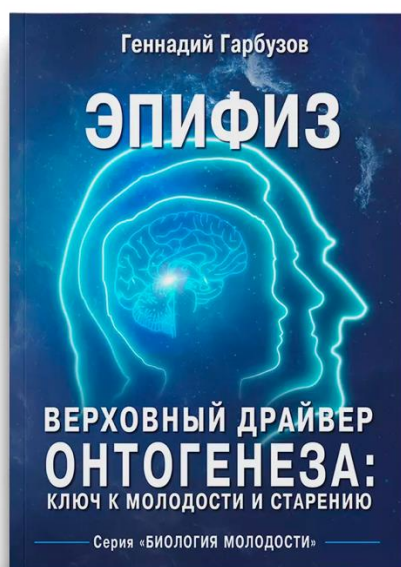
Литература

Литература

1. Суфиева Д.А. Микроглия и макрофаги в шишковидной железе человека;
2. Г.А. Гарбузов. Эпифиз – верховный драйвер онтогенеза. Ключ к молодости и здоровью.
3. Валерий Мун. Старость – упущение иммунной системы или ее предательство?
4. Житова Дарина. Ученые выяснили, что удаление тимуса повышает риск смерти почти в 3 раза.
5. Трине Х. Попперуд. Тимэктомия при ювенильной миастении безопасна с точки зрения долгосрочных иммунологических последствий.
6. Линькова Н.С. Иммунные клетки эпифиза при его старении.
7. Melissa S Ventevogel, Gregory D Sempowski. (2013). [Thymic rejuvenation and aging](#). *Current Opinion in Immunology*. 25, 516-522;

8. Синдром Гетчинсона-Гилфорда (прогерия) | Фофанова | Проблемы Эндокринологии probl-endojournals.ru/jour/article/view/11459
9. Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер. Мелатонин биология, фармакология, клиника.
10. bspu.by/blog/pugachvalentin/article/lection/... Лекция. Структурно-функциональные особенности эндокринной системы детей и подростков.
11. Эпиталон и эпифиз – «Russian Peptide».
12. В.Ф. Черник. Возрастная физиология: лекция 3.
13. Анастасия Сукальская, Петр Старокадомский. Наивные Т-клетки – ключ к долголетию.
14. Franceschi et al., 2000. One of the main characteristics of aging is chronic activation of the immune system that results in low-grade inflammation, which is mainly driven by macrophages.
15. Bruunsgaard, 2006; Maggio et al., 2006. The mediators of this systemic inflammation are pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha, which increase with increasing age.
16. Coppe et al., 2008; Freund et al., 2010. The SASP includes growth factors, proinflammatory cytokines, chemokines, and proteases, all of which can contribute to inflammaging.
17. Г.А. Гарбузов. Актиноритмическое лечение онкологии (Книга. Электронная версия)
18. Г.А. Гарбузов. Неотения – продлённая молодость. Можно ли её сохранять неограниченно с помощью аутофагии? на сайте garbuzov.org
19. Вирна Маргарита Мартин Хименес. Мелатонин как средство против старения при возрастных сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях.
20. Мэн-Мэн Сюй... Мелатонин улучшает состояние при остром обострении ХОБЛ, вызванном вирусом гриппа, подавляя поляризацию макрофагов M1 и апоптоз.
21. Лузикова Е.М... Влияние мелатонина на макрофаги и клетки дисперсной эндокринной системы селезенки.
22. Г.А. Гарбузов. Единство иммунных механизмов реализации старения клеток (сенесцент), старения организма (сенилит) и онкологии.
23. Shivali. Scientists have uncovered a simple way to banish grey hairs
24. [Tae-Won Kang, Tetyana Yevsa, Norman Woller, Lisa Hoenicke, Torsten Wuestefeld, et al.. \(2011\). Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. Nature. 479, 547-551;](#)
25. Дильман В. М. Почему наступает смерть , 1972 г.
26. Г.А. Гарбузов. Единство иммунных механизмов реализации старения клеток (сенесцент), старения организма (сенилит) и онкологии
27. Ян Лю... Метаболическое перепрограммирование в реакциях макрофагов
28. Г.А. Гарбузов. Как продлить молодость? Серия: Биология молодости. Книга 2, на сайте garbuzov.org.
29. Metabolism Journal: [Propagation of senescent phenotypes by extracellular HMGB1 is dependent on its redox state](#)

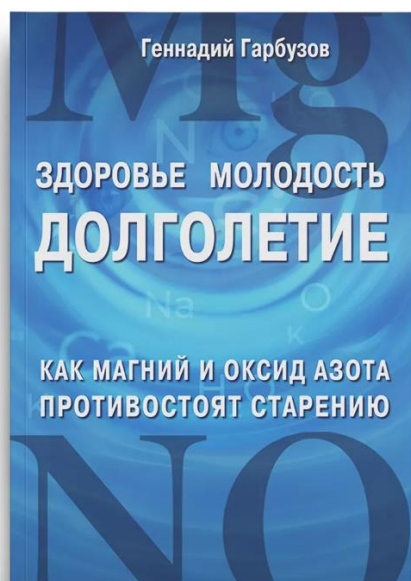
30. Г.А. Гарбузов. Витахора – нематериальная потенция горметической модуляции Жизненной Силы (Витаукта) извне, на сайте garbuzov.org
31. Г.А. Гарбузов. Иммагинация – метод самопрограммирования здоровья, на сайте garbuzov.org
32. Видео из *med_community*. Бессмертный человек? 31 мая 1947 г. Швейцария
33. Г.А. Гарбузов. Фетопротеины – путь к молодости и остановки старения, на сайте garbuzov.org



ЭПИФИЗ – ВЕРХОВНЫЙ ДРАЙВЕР ОНТОГЕНЕЗА. КЛЮЧ К МОЛОДОСТИ И СТАРЕНИЮ

Старение – это многоуровневый процесс как на верхних этажах регулировок (системном), так и на нижнем клеточном. Чтобы адресно разрабатывать методы противодействия и сдерживания общего потока старения (геронтос) необходимо найти правильный ответ – откуда исходят именно истинные первичные начала этого общего процесса. Автор провел глубокий анализ природы старения как в растительном мире, так и животном. Показано, что этот процесс является двусторонним: снизу он исходит с уровня клеток (сенесцент), причиной которого является эпигенетическая коммитация на основе онтофизиса, а также сверху, где верховным драйвером этого процесса является эпифиз, а не гипоталамус, как это считалось ранее. Исходя из этих фундаментальных разработок, предложен комплекс методик воздействия на все уровни сдерживания старения. Показана динамика взаимовлияния друг на друга верхнего и нижнего этажей старения. Именно верхний этаж определяет весь спектр возраст-зависимых заболеваний (анизомалий). Если мы научимся сохранять «эпифизарную молодость» = неотению, то отодвинем старость.

ЗДОРОВЬЕ, МОЛОДОСТЬ, ДОЛГОЛЕТИЕ. КАК МАГНИЙ И ОКСИД АЗОТА ПРОТИВОСТОЯТ СТАРЕНИЮ



Глубокий анализ существующих причин старения позволил автору создать свою единую теорию «биологии старения», которая строится на интеграции процессов сенесцента (на уровне клеток) и сенелита (на системном уровне). Показана решающая роль магния и оксида азота в регулировке на клеточном уровне сенесцента. Именно сенесцент (нарушение гомеостазов) определяет механизм сенелита (нарушение гомеостазов и витаукта), а с ними и возрастзависимых «болезней», которые на самом деле не болезни, а естественные анизомалии, то есть механизмы реализации старения. Только правильное понимание сути природы старения позволит выйти на правильные пути преодоления возрастных болезней и продления жизни человека через механизмы неотении (продлённой молодости), чему посвящена следующая книга автора «*Биология молодости*».

САМОУНИЧТОЖЕНИЕ РАКОВЫХ ОПУХОЛЕЙ. ФЕНОМЕН АПОПТОЗА



Книги можно заказать на сайте: garbuzov.org

Онкология. Можно ли её вылечить безвредными способами? Автор впервые показывает, что можно

и нужно! Для этого нужно запустить механизмы избирательного самоуничтожения раковых клеток в организме на основе клеточных программ апоптоза и аутофагии, которые нужно адресно открыть. Предложена **Комплексная Программа** из противоположно направленных методов, вычлененных в 2 фазы и направленных на расшатывание и перебалансировку основных жизнеобеспечивающих механизмов клеток, в т. ч. антиоксидантной↔прооксидантной, провоспалительной↔антивоспалительной и др. У онкоклеток коридор возможностей самозащиты, их гормезис намного уже чем у нормальных клеток, у которых жизненная сила, Витаукт намного выше. Такая разность возможностей позволяет создавать особые условия, когда становится возможным запуск механизмов самовыбраковки онкоклеток.



БИОЛОГИЯ МОЛОДОСТИ, 2020 год. Неоконченная рукопись

Ознакомиться с ней можно на сайте garbuzov.org.

Все мы хотим жить намного больше, чем имеем возможность, но при этом в молодости, а не большую часть жизни в болезнях и немощной старости. Какова природа стадий онтогенеза и в частности молодости и можно ли её продлевать за счёт укорочения старости? Действительно, природа показывает возможности неотении, то есть растянутой молодости. Может ли человек воспользоваться этими же принципами и механизмами? Оказывается, да. Но здесь есть глубокие законы природы, которые надо понимать и управлять ими.

Среди важнейших понятий, определяющих онтогенез, автор впервые показал, что он зиждется на принципах онтофизиса и онтостадийности, которые и являются движущими силами. Сделан глубокий экскурс во всю биологию развития живых организмов, чтобы «раскопать» принципы, по которым можно строить методики сохранения молодости.

Важным на этом пути, чтобы получить ответы на главные вопросы, необходимо было ответить, откуда идут первичные, истинные начала переходов на новые стадии и старение. Существовала путаница, с каких этажей организма исходят истоки старения и почему стадия молодости столь коротка. Чтобы ответить на эти вопросы, пришлось создать концепцию матричных осей, на которых происходит реализация развития организма.

Показано, что существует два направления развития старения: нижний — сенесцент на уровне клеток и тканей и верхний — на уровне общеорганизменных нейрогормональных регулировок — сенилит, которые имеют разные механизмы, но являются двумя рычагами

единой матричной системы. Эти потоки сливаются в единый геронтос, который проявляется внешне как симптомокомплекс болезней старости.

На основе этих теоретических посылов автором предложены новые принципы запуска матриц развития на неотению, то есть продления молодости, а значит, и на преодоление болезней старости.

Книгу или *Программу-консультацию* Вы можете купить по нашему адресу.

Вы можете обратиться с вопросами или за консультацией к Гарбузову Геннадию Алексеевичу на сайте ***garbuzov.org*** либо по адресу: ***vitauct@yandex.ru*** или по телефону **8 (928) 239-13-64**