

## Starnutie – prirodzený proces organizmu?

*A. Kaiglová, E. Reichrtová: Ageing – the Natural Process? Život. Prostr., Vol. 34, No. 6, 285–288, 2000.*

In general, there is a growing number of persons in the so-called third age, as the life expectancy increases in our planet. The depression and inhibition of the cell division is assumed to be one among the many causes of clinically manifested disease development in the third age, since it may contribute to the decline of immunity. Decreased cell immunity in the elderly results mainly from the reduction of the number of T-cells, leading to the increased morbidity and mortality of seniors due to common infectious diseases such as pneumonia and influenza. Besides the depression of immune system efficiency, some of the studies dealing with the mechanism of the process of ageing take into consideration also the impact of toxic environmental substances on the cells of the body and their gradual functional impairment. Recently, it was established that also the life style may affect the morbidity and morbidity rate in seniors. Smoking habit is supposed to be the serious risk factor in the development of disease such as the hypertension, atherosclerosis, ulcerous gastric disease, catarrhs of respiratory and gastrointestinal tracts, diseases of kidneys and cancer. According to WHO data the life expectancy of smokers is shortened approximately 8–10 years. The combined effect of smoking and exposure to noxious substances from the environment may then result in a pronounced adverse health effect in seniors. Developed countries support the biomedical geriatric research focused on the prevention of ageing, aimed at the retardation of this process, keeping physical and mental vitality and augmentation of the quality of life.

Na prelome milénia sa zvyšuje na našej planéte počet ľudí v tzv. treťom veku života. Tento spoločenský jav súvisí s rozvojom lekárskej vedy, predlžovaním priemernej dĺžky života a so zníženou pôrodnosťou. V súlade s týmto všeobecným svetovým trendom je aj situácia na Slovensku, kde obyvatelia nad 50 rokov predstavujú až 30 % populácie. V odborných kruhoch sa ľudia v treťom veku delia na mladších seniorov (60–74 rokov), starších seniorov (75–89 rokov) a za dlhovekých sa považujú vyše 90-roční. Podľa dostupných prameňov bola najstarším človekom na našej planéte, o ktorom sú v novodobých dejinách vedené záznamy, Francúzka Jeanne Calmetová, ktorá r. 1997 zomrela vo veku 122 rokov.

### Imunita a starnutie

S pribúdajúcim počtom seniorov pribúda i počet ústavov a inštitúcií vo vyspelých krajinách sveta, ktoré sa zaoberajú problematikou starnutia a prevenciou chorôb súvisiacich so starším vekom. Hayfling ako prvý už r.

1961 označil za príčinu starnutia buniek kultivovaných v laboratóriu ich postupne sa znižujúcu schopnosť delenia. V súčasnosti vedci skúmajú príčiny starnutia a zníženia funkcie delenia buniek vo vzťahu k typickým zdravotným problémom seniorov na bunkovej a molekulej úrovni. Zistili napríklad, že gény zodpovedné za spustenie tohto procesu sú lokalizované na chromozómoch 1, 4 a 7 (Pereira-Smith, Ning, 1992). Bunky stavovcov majú na konci chromozómov časti nazývané teloméry, ktoré chránia chromozómy pred zánikom. S každým delením bunky sa však teloméry o kúsok skracujú, až kým úplne nezaniknú a bunka tak stratí schopnosť reprodukovať sa. Enzým telomeráza, objavený v niektorých bunkách (napr. v bunkách zhubných nádorov), však môže zabezpečiť doplnenie telomér a umožniť bunkám nekonečné delenie. Pôsobenie tohto enzýmu v telových bunkách človeka je v súčasnosti v štádiu výskumu (Ishii a kol., 1999).

S pribúdajúcim vekom nastávajú aj zmeny vo funkcii bunkových membrán, v syntéze bielkovín, štruktúre



DNA vrátane glykolýzy a v účinku toxických voľných radikálov (Kirkland, 1992). Zaujímavé sú výsledky štúdií, ktoré prispeli k identifikácii tzv. senescentného faktora buniek, ktorý je zodpovedný za čiastočnú alebo úplnú zástavu bunkového delenia (Hirsch, 1993).

V priebehu evolúcie sa u človeka vyvinula zložitá sieť imunitných mechanizmov, ktorá udržuje jednotu vnútorného prostredia proti faktorom vonkajšieho prostredia, ako sú vírusy, mikroorganizmy, chemické látky a nepriaznivé fyzikálne a psychické vplyvy. Imunitný systém človeka pozostáva z osobitného druhu bielych krviniek – lymfocytov, niektorých prídavných buniek, ako sú makrofágy a polymorfonukleárne leukocyty, protilátok, výkonných a regulačných molekúl cytokínov, mikrobicídnych a cytotoxických látok a pod. Lymfocyty sa rozdeľujú podľa toho, v ktorom lymfoidnom orgáne dozrievajú na T- a B-lymfocyty. T-lymfocyty dozrievajú v týmuse a sú zodpovedné za bunkovú imunitu, zatiaľ čo B-lymfocyty dozrievajú vo Fabriciovej burze (u vtákov) alebo v kostnej dreni (u cicavcov) a sú prekursorom plazmatických buniek produkujúcich protilátky.

Zníženie až zastavenie bunkového delenia u ľudí v treťom veku prispieva najmä k znižovaniu obranyschopnosti organizmu (imunity) a hormonálnej činnosti. Imunitný a endokrinný systém sú navzájom funkčne prepojené, takže porucha v jednom sa môže prejaviť po-

ruchou v druhom systéme. S pribúdajúcimi rokmi sa fyziologicky znižuje sekrécia hormónov, čo nepriaznivo ovplyvňuje najrôznejšie funkcie. Postupne sa vyvíjajú klinicky manifestované ochorenia, najmä osteoporóza, poškodenie pečene, kožné zmeny, srdcovo-cievne, nádorové či metabolické ochorenia (najmä cukrovka), glaukóm, Alzheimerova choroba, ako aj zhoršenie zraku a sluchu, čo vedie k zvýšenej nehodovosti.

Znížená obranyschopnosť organizmu u osôb v treťom veku je spôsobená najmä poklesom bunkovej imunity, zapríčinennej zníženým počtom T-lymfocytov. Vyskytuje sa však aj porucha vo výkonnosti týchto buniek v zmysle zníženej kontroly nad B-lymfocytmi, ktoré zodpovedajú za humorálnu imunitu. Charakteristickou poruchou imunity v treťom veku je vznik autoimunitných ochorení, kedy dochádza k chorobnej reakcii – tvorbe protilátok voči vlastnému tkanivu. Autoimunitné ochorenia patria medzi závažné ochorenia imunitného systému a prejavujú sa rôznym klinickým obrazom.

Na úrovni molekulovej imunológie Saltzman a Phillip (1987) zistili zníženú tvorbu interleukínu-2 (IL-2). Interleukíny sú bielkovinové substancie, ktoré patria do skupiny tzv. cytokínov a plnia funkciu poslov pri vzájomnej imunologickej informácii medzi bunkami. Práve IL-2 je zodpovedný za rozvinutie imunitnej odpovede v celej komplexnosti. Prostredníctvom neho totiž komunikujú T-lymfocyty s B-lymfocytmi, ako aj s bunkami, ktoré sú v imunológii definované ako prirodzené zabíjače (NK bunky).

Zníženú výkonnosť imunitného systému seniorov môžu zapríčiniť aj iné faktory. Toto vekové obdobie je často spojené s nepriaznivými sociálnymi zmenami, ktoré v niektorých prípadoch vedú až ku vzniku objektívne diagnostikovateľnej depresie a poklesu aktivity centrálného nervového systému. V ostatných rokoch sa prehĺbili poznatky o interakcii nervového a imunitného systému. Je známe, že chronický psychický stres a depresie zhoršujú výkonnosť imunitného systému, a to najmä v staršej populácii (Guidi a kol., 1998).

Znížená obranyschopnosť organizmu vedie k tomu, že u seniorov sú bežné infekčné ochorenia najčastejšími príčinami chorobnosti. Pneumónia (zápal pľúc) či už bakteriálneho alebo vírusového pôvodu, je typickou príčinou chorobnosti a úmrtnosti u osôb v tejto vekovej kategórii (Feldman, 1999). Klinické príznaky zápalu pľúc bývajú u starších pacientov často atypické, a preto sa zložitejšie diagnostikuje. Vek nad 65 rokov je jedným z faktorov, ktoré významne zhoršujú priebeh ochorenia. Podľa štatistických údajov, ktoré vydalo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) v Atlante (USA) r. 1996, 80–90 % z celkového množstva úmrtí v dôsledku chrípkového ochorenia pripadá na vekovú kategóriu nad 65 rokov. Z tohto dôvodu odporúčalo vo svojom dokumente *Public Health Service's Healthy People 2000*

každoročné preventívne očkovanie osôb nad 65 rokov proti chrípke a bakteriálnemu zápalu pľúc. V Slovenskej republike sa tiež zaviedlo preventívne očkovanie seniorov proti chrípke.

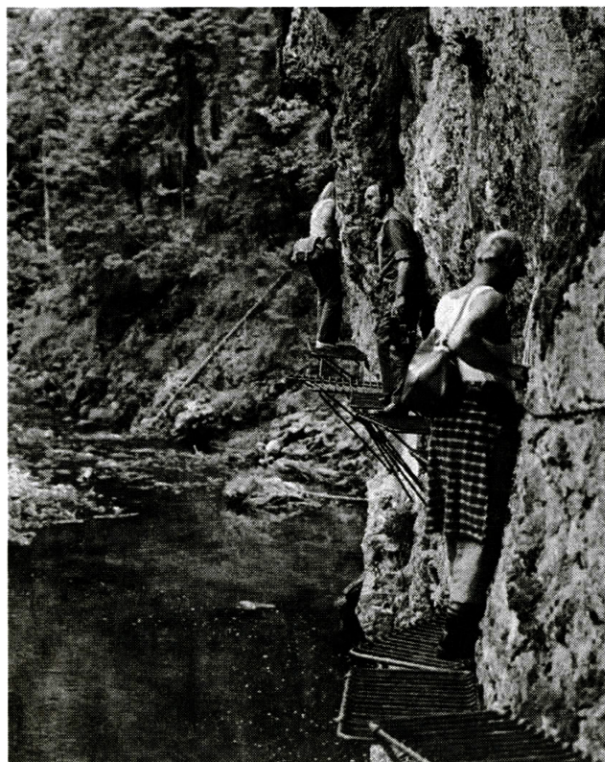
S pribúdajúcim vekom sa zvyšuje aj riziko vývoja chorôb srdcovo-cievneho a nervového systému, ako aj nádorových ochorení. Z tých sa u mužov najčastejšie vyskytuje rakovina prostaty a hrubého čreva, u žien rakovina prsníka, krčka maternice a pľúc. U všetkých týchto ochorení zohráva úlohu znížená výkonnosť imunitného systému. Preto sa na ne zameriava aj primárna prevencia, a to najmä u osôb s pozitívnou genetickou dispozíciou.

### Toxické látky v prostredí a imunita

Niektoré teórie o procese starnutia zohľadňujú okrem postupného znižovania výkonnosti imunitného systému aj vplyv toxických látok z prostredia na bunky organizmu, a z toho vyplývajúce postupné zlyhávanie ich základných funkcií (teórie opotrebovania, somatických mutácií, akumulácie náhodných zmien atď.). Zvýšená chorobnosť a úmrtnosť v dôsledku celej škály chorôb súvisí so životným štýlom. Jedným z vážnych rizikových faktorov pri vzniku chorôb, ako je zúženie ciev, vysoký krvný tlak, kôrnatenie tepien a vredová choroba žalúdka, katary dýchacieho a zažívacieho ústrojenstva, choroby obličiek, a najmä zhubné rakovinové ochorenia, je fajčenie. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) sa život fajčiarov skraca v priemere o 8–10 rokov v porovnaní s nefajčiarimi.

Škodlivé účinky fajčenia spočívajú v pôsobení toxických látok, ktoré vznikajú, alebo sa uvoľňujú pri tlení tabaku, i v účinku samotného nikotínu. Tabakový dym obsahuje celý rad tuhých a plyných substancií, ktoré nepriaznivo pôsobia na dýchacie cesty. Plynú zložku tvoria najmä oxidy uhličitý ( $\text{CO}_2$ ) a uhoľnatý (CO), kyanovodík (CNH) a tuhý jemný aerosól, ktorý obsahuje viac ako 4000 látok. Nikotín pôsobí stimulačne na sympatický nervový systém, čo má za následok zvýšenú sekréciu katecholamínov, ktoré spôsobujú cievne ochorenia, zvýšenie krvného tlaku, srdcových kontrakcií a iné ťažkosti. CO sa viaže na hemoglobín, čím sa vytvorí karboxyhemoglobín, ktorý nie je schopný v dostatočnom množstve prenášať kyslík do tkanív. Iné plyny, napr. oxidy dusíka, pôsobia dráždivo na epitel dýchacích ciest. CNH zasa poškodzuje riasinkový epitel pľúc, a tým aj ich samočistiacu schopnosť. Decht obsahuje karcinogénne zložky (polycyklické aromatické uhľovodíky, napr. 3, 4-benzo(a)pyrén) s lokálnym účinkom na dýchací trakt.

Fajčenie okrem priameho nepriaznivého účinku na tkanivá a orgány ovplyvňuje aj imunitnú odpoveď organizmu. V štúdiách porovnávajúcich imunologické para-



metre fajčiarov a nefajčiarov sa okrem iného zistilo významné potlačenie bunkovej imunity (Jung, Irwin, 1999). Keďže seniори majú prirodzene znížený počet T-lymfocytov zodpovedajúcich za bunkovú imunitu, fajčením sa tento nežiaduci stav ešte prehľbuje.

Oslabenie imunitného systému môže byť pravdepodobne príčinou, prečo sa táto skupina populácie (spolu s deťmi, astmatikmi a fajčiarimi) považuje za citlivejšiu aj voči škodlivinám vonkajšieho ovzdušia. Zloženie znečisťujúcich látok v ovzduší závisí od zdroja znečistenia, meteorologických a klimatických podmienok. Emisie z rôznych priemyselných odvetví a dopravy vytvárajú v atmosfére aerosóly s obsahom toxických kovov, ktoré sa dostávajú už do vyvíjajúceho sa organizmu cez placentu (Reichrtová a kol., 1998), ťažko sa vylučujú, a naopak, zabudujú sa v priebehu života do rôznych tkanív.

Začiatkom osemdesiatych rokov nastal pokrok v oblasti toxikológie kovov, predovšetkým pribudli poznatky o genotoxických, karcinogénnych a imunotoxických účinkoch (Bencko a kol., 1995). V pokusoch na zvieratách sa zistil nepriaznivý vplyv aerosólov s obsahom rôznych kovov na nešpecifickú imunitu. Jedným z možných účinkov kovových aerosólov je napríklad poškodenie membránových receptorov pľúcnych makrofágov, ktoré majú význam vo fagocytóze (vychytávaní) inhalovaných častíc, v procese rozpoznania antigénu

(Reichrtová a kol., 1986), ako aj v kontakte s imunokompetentnými bunkami (Bencko a kol., 1995).

Doprava je zdrojom mnohých znečisťujúcich látok. Sú medzi nimi rôzne prchavé organické látky (najmä karcinogénny benzén) a niektoré perzistentné organické látky, ktoré sa akumulujú v tele v priebehu života a sú známe ako imunotoxické a karcinogénne zlúčeniny. Fotochemickou reakciou slnečného svetla s oxidmi dusíka, uhlíka a uhľovodíkmí vznikajú v ovzduší fotochemické oxidanty, ako napr. ozón. Znečisťujúce látky z dopravy nezasahujú iba dýchacie cesty, ovplyvňujú nepriaznivo lokálny imunitný systém pľúc, ako aj systémovú imunitu (Reichrtová, Bencko, 1996). Okrem toho sa z ovzdušia dostávajú do pôdy, vody a potravín, a tak môžu do organizmu vniknúť aj zažívacím traktom a pokožkou.

Ďalším mechanizmom, ktorým môžu chemické látky ovplyvniť imunitný systém, je zníženie aktivity enzýmov v imunokompetentných bunkách. Napríklad organofosfáty, ktoré sú inhibítormi cholinesterázy, môžu ovplyvniť aktivitu lyzozomálnych esteráz potrebných na rad imunitných reakcií. Ovplyvnenie činnosti imunitného systému chemickými látkami z ovzdušia dokumentujú epidemiologické (Neuhann a kol., 1994), ako aj experimentálne štúdie. Kombinovaný účinok fajčenia a expozície škodlivinám vonkajšieho ovzdušia môže potom ešte zvýšiť riziko nežiaducich zdravotných následkov u seniorov.

### Zvýšenie kvality života v treťom veku

Podľa sociologických predpovedí sa do r. 2030 v USA zvýši počet ľudí nad 65 rokov dvojnásobne. Takáto predpoveď znamená hrozbu veľkej ekonomickej krízy. Americká federácia pre výskum starnutia (The American Federation for Aging Research) podporuje základný aj aplikovaný biomedicínsky výskum zameraný na prevenciu starnutia, a s tým spojených chorôb seniorov. Ročne sa naň vydávajú obrovské finančné prostriedky. Cieľom výskumu je spomaliť procesy starnutia, udržať fyzickú a duševnú vitalitu, a tak zvýšiť kvalitu života ľudí v treťom veku.

Nielen výskum, ale aj aktívny prístup seniorov k zdravému životnému štýlu môže prispieť k ich kvalitnému a spokojnému životu v treťom veku, kedy sa môžu venovať záľubám, na ktoré nebolo v predchádzajúcom období veľa času.

### Literatúra

Bencko, V., Cikrt, M., Lener, J., 1995: Toxické kovy v životnom a pracovnom prostredí človeka. Avicenum, Praha, 282 pp.

- Feldman, C., 1999: Pneumonia in the Elderly. *Clin. Chest. Med.*, 20, p. 563–573.
- Gilmour, M. I., 1995: Interaction of Air Pollutants and Pulmonary Allergic Responses in Experimental Animals. *Toxicology*, 105, p. 335–342.
- Guidi, L., Tricerri, A., Frasca, D., Vangeli, M., Errani, A. R., Bartoloni, C., 1998: Psychoneuroimmunology and Aging. *Gerontology*, 44, p. 247–261.
- Hirsch, H. R., 1993: Accumulation of a Senescence Factor in Yeast Cells. *Exp. Gerontol.*, 28, p. 195–201.
- Ishii, Y., Tsuyama, N., Maeda, S., Tahara, H., 1999: Telomerase Activity in Hybrids Between Telomerase-negative and Telomerase-positive Immortal Human Cells is Repressed in the Different Complementation Groups But Not in the Same Complementation Group of Immortality. *Mech. Ageing Dev.*, 110, p. 175–193.
- Jung, W., Irwin, M., 1999: Reduction of Natural Killer Cytotoxic Activity in Major Depression: Interaction Between Depression and Cigarette Smoking. *Psychosom. Med.*, 61, p. 3263–3270.
- Kirkland, J. L., 1992: The Biochemistry of Mammalian Senescence. *Clin. Biochem.*, 25, p. 61–75.
- Largue, G., Branellec, A., Lebargy, F., 1993: Toxicology of Tobacco. *Rev. Prat.*, 43, p. 1203–1207.
- Neuhann, H. F., Stiller-Winkler, R., Malin, E. M., 1994: The Concentration of Alpha-1-Pi in the Serum of 55-year-old Women From Regions With Different Levels of Air Pollution in North Rhine-Westphalia. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.*, 195, p. 463–469.
- Pereira-Smith, O. M., Ning, Y., 1992: Molecular Genetic Studies of Cellular Senescence. *Exp. Gerontol.*, 27, p. 519–522.
- Reichrtová, E., Takáč, L., Kováčiková, Z., 1986: The Effect of Metal Particles From Nickel Refinery Dump on Alveolar Macrophages. Part 2-Environmental Exposure of Rabbits. *Environmental Pollution*, 40, p. 101–107.
- Reichrtová, E., Bencko, V., 1996: Immune Response to Exhaust Gases Derived From Two-cycle Combustion Engine Following Experimental Exposure. *Centr. Eur. J. Publ. Hlth.*, 4, p. 7–10.
- Reichrtová, E., Ursínyová, M., Palkovičová, L., Wsólóvá, L., 1998: Contents and Localisation of Heavy Metals in Human Placentae. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 361, p. 362–364.
- Saltzman, R. L., Phillip, P. K., 1987: Immunodeficiency of the Elderly. *Rev. Infect. Dis.*, 9, p. 1127–1139.
- Schwab, E. P., Callegari, P. E., 1992: How Aging Impacts the Immune System. *Internal. Med.*, 13, p. 34–41.

**MVDr. Alžbeta Kaiglová, PhD. (1959), vedecká pracovníčka Oddelenia kliniky imunológie a farmakoterapie, Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, 833 01 Bratislava. E-mail: kaigl@upkm.sk**

**MUDr. Eva Reichrtová, DrSc. (1938), vedúca vedecká pracovníčka Oddelenia kliniky imunológie a farmakoterapie, vedúca Laboratória environmentálnej toxikológie, Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, 833 01 Bratislava. E-mail: reichrt@upkm.sk**