

## Содержание

<b>Введение.....</b>	<b>3</b>
<b>Глава 1.</b>	
<b>Методологические принципы изучения феномена старения.....</b>	<b>5</b>
<i>1.1. История взглядов на процесс старения.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2. Методология познания – смена парадигмы.....</i>	<i>13</i>
<i>1.3. Системный подход: современная методология научного познания....</i>	<i>14</i>
<i>1.4. Модели процесса: феноменологическое и сущностное моделирование.....</i>	<i>17</i>
<i>1.5. Старение как глобальный феномен Бытия.....</i>	<i>18</i>
<b>Глава 2.</b>	
<b>Теоретические подходы к изучению феномена старения.....</b>	<b>21</b>
<i>2.1. Сущностное определение и причина старения.....</i>	<i>21</i>
<i>2.2. Основная формула описания старения.....</i>	<i>23</i>
<i>2.3. Основные глобальные механизмы старения.....</i>	<i>26</i>
<i>2.4. Моделирование основных глобальных механизмов старения.....</i>	<i>31</i>
<i>2.5. Регуляторная теория старения как главный механизм старения.....</i>	<i>43</i>
<i>2.6. Единая системная теория старения.....</i>	<i>54</i>

## **Глава 3.**

### **Новая иммуно-регуляторная теория старения.....65**

*3.1. Самоорганизация клеточных систем – основа формирования организмов.....65*

*3.2. «Клеточный гиперцикл» – основа саморегуляции и самообновления многоклеточных организмов.....67*

*3.3. Т-лимфоциты – регуляторы роста соматических клеток.....72*

*3.4. Специализированная клеточная система регуляции роста соматических тканей.....75*

*3.5. Свойства лимфоцитов-регуляторов роста соматических тканей....80*

*3.6. Новая концепция возникновения иммунитета.....83*

*3.7. Новая иммуно-регуляторная теория старения.....85*

*3.8. Перспективы иммуно-коррекции старения.....89*

**Заключение.....106**

**Библиография.....108**

## Введение

Проблемой старения занимаются самые различные теоретической науки и их практические разделы. Так, философии принадлежит ведущая роль в вопросах о сущности жизни и смерти, постоянном движении и самообновлении, а также методологические вопросы о сущности и причине феномена старения и принципиальной возможности его преодоления, о будущем человека как расы и т.п. Знание философии избавляет от типичных ошибок, характерных для современных представителей узко специализированной науки, прежде всего, от подмены сущности старения его механизмами, что и привело к безудержному размножению «теорий» старения, которых насчитывают уже более 200.

Общая биология рассматривает возникновение и эволюцию онтогенеза, видовую продолжительность жизни, экологию видов и общую экосистему Земли. Демография развивает популяционную геронтологию, особенности старения различных групп населения и изменение смертности в различные исторические эпохи. Молекулярная биология, генетика, физиология, биохимия и гистология подробнейшим образом изучила все особенности проявления старения на уровне молекул, генов, клеток, тканей и органов, а также изменение системных отношений органов и тканей в целостном организме в течение жизни. Гериатрия подробно изучает особенности течения и лечения заболеваний в пожилом возрасте.

Профилактическая медицина обращает внимание на раннюю диагностику и профилактику возрастных заболеваний.

К Анти-возрастной медицине относятся прежде всего прикладные способы диагностики и профилактики старения и возрастных заболеваний, а также средства продления жизни, основанные на фундаментальных разработках в области сущности и механизмов старения. Однако, сюда же относятся и большие разделы обще-оздоровительных методик, включая диеты и физическую культуру, а также возрастная косметология и методы биоактивации и гармонизации функций организма.

Общепризнанно, что уровень здоровья и продолжительность жизни населения являются одними из центральных показателей уровня и качества жизни в стране.

Новые исследования в различных областях современной биологии и медицины, новые технологии оздоровления, лечебно-профилактические программы широкого профиля, достижения современной геронтологии и гериатрии позволяют во многом пересмотреть взгляд на период старости как на период неизбежных болезней и страданий, изоляции от общества и культурной среды.

В основе практических успехов всегда лежат новые научные познания и теоретические работы, что особенно важно для науки о старении. В последние годы появилось достаточно много работ фундаментального плана, касающихся молекулярных, генетических, клеточных проявлений старения, муссируются представления о роли в процессах старения апоптоза, теломеразы и иных, относительно новых научных данных о клеточных процессах. В то же время, сколь либо ясного представления о старении как едином процессе, затрагивающим целостный организм, не формируется. Не ясно насколько те или иные изученные механизмы старения важны для старения всего организма, как они взаимодействуют между собой и насколько они важны в целом.

В данной монографии сделана попытка с наиболее общих позиций рассмотреть процесс старения в целом, как феномен, типичный для всего живого, а также выделить наиболее важные процессы и механизмы старения для млекопитающих и человека прежде всего.

В данной публикации мы приводим новый взгляд на главные механизмы старения, связанные с развитием регуляторных моделей старения и конкретизацию их проявления – через посредство иммунных механизмов, причем иммунные механизмы здесь выступают в специфическом виде – как регуляторы непосредственно пролиферативной активности соматических клеток, которая выражено снижается с возрастом, определяя возрастную атрофию тканей.

Данное направление имеет приоритет для отечественных работ и открывает новые возможности как в теории (происхождение многоклеточных, происхождение и развитие систем регуляции клеточного роста, происхождение и развитие иммунной системы, регуляция регенерации и др.), так и для непосредственного влияния на старение иммуно-фармакологическими средствами.

## Глава 1.

### Методологические принципы изучения старения

#### 1.1. История взглядов на процесс старения

Старение живых организмов трудно изучать в рамках одной дисциплины, поэтому исследование этого сложнейшего процесса ведется в разных областях науки: биохимии, молекулярной биологии, генетики, демографии, математики, медицины и социологии (Анисимов, 2003, 2008; Баранов, Баранова, 2009; Белозерова, 2006; Войсков, 2002; Гладышев, 2001; Демьянов, 2005; Донцов, Крутько, Подколзин, 2002; Кишкун, 2008; Крутько, 2000; Крутько, Донцов, 2007; Кочеткова и др., 2008; Конев, Лазебник, 2009; Лазебник, 2009; Макрушин, 2008; Новосельцев, Михальский, 2009; Оловников, 1971, 2007; Пальцев и др., 2009; Скулачев, 1998; Терешина, 2009; Хавинсон, Коновалов, 2008; Хавинсон, Анисимов, 2009; Чеботарев, 1984; Шабалин, 2005; Чернилевский, 2008; Ярыгин, 2003 и др.).

Общие вопросы биологии старения и особенности проявления старения у различных организмов в эволюции рассмотрены, например, в последних обзорах, J.T.Bowles (1998), D.Harman (2001), L.Hayflick (2007), J.Y.Le Gall, R.Ardailou (2009).

Метод теоретического рассмотрения вопроса является более ранним, чем экспериментальный, и не менее важным, а в ряде случаев даже единственно возможным для получения информации о наиболее общих законах, причинах и сущности явления.

Геронтология изучает возрастную динамику жизнеспособности организма человека, проявления старения на всех иерархических уровнях – от молекул и клеток до систем органов и целостного организма, факторы, оказывающие влияние на жизнеспособность, статистические закономерности, характеризующие возрастные изменения смертности в популяциях и в отдельных группах населения, имеющие те или иные различия связанные с полом, профессией, этническими особенностями и т.п., а также методы диагностики старения целостного организма и его частей и возможности и способы воздействия на старение с целью его замедления и обращения.

Это означает, что геронтология имеет дело со сложными и сверхсложными системами и поэтому не может обходиться без построения соответствующих математических моделей, создаваемых на основе имеющихся знаний, гипотез, достаточно обоснованных предположений, допущений и постулатов.

Основой современных научных воззрений на сущность жизни и бытия вообще является учение о развитии, изменении, эволюции, прогрессе всего сущего, что, впрочем, было известно еще в глубокой древности: "Все находится в движении, все течет, нет отдыха и покоя" (Гераклит Эфесский, 480 г. до н.э.). Но почему наряду с несомненным прогрессом и усложнением жизни в целом мы всюду встречаемся и с его противоположностью - старением? Интерес к общим теориям старения отражает именно этот глубинный взгляд на самые фундаментальные основы нашего бытия.

Одним из древнейших объяснений главной причины старения как явления, присущего живым организмам, явилось учение о "жизненной силе" ("энтелехии" Аристотеля), которая имеет тенденцию только растрачиваться со временем для любого родившегося организма. По Бюргеру эта энтелехия проявляется в виде двух зачатков - жизни и смерти. Эти представления послужили основой развития всего комплекса теорий "изнашивания" организма - от Мопя (1888) и Гертвига (1914), считавших, что "организм изнашивается как машина", до современных теорий изнашивания, искавших конкретный материальный субстрат такого "изнашивания" - уникальные гены и пр.

С развитием современной узко специализировавшейся науки, критика общих представлений как "идеалистических" сменилась грубым материализмом, сводящим часто причину, проявляющуюся как общее, к ее частным конкретным манифестациям. Не удивительно, что в результате все теории старения, основывавшиеся на частных положениях, потерпели крах и признаны только описанием механизмов старения, но не его первопричины. Нельзя не видеть преемственности между термином "жизненная сила" и терминами "жизнеспособность" и "жизненность", являющимися главными для медицины, биологии и геронтологии. Аналогичным образом, двойственная "энтелехия" соответствует антагонистичности катаболизма и анаболизма, или противоположности системного процесса разрушительного старения и противостоящего комплекса приспособлений и повышения жизненности организма - "витаукта" (Фролькис, 1975, 1988).

Интересно, что именно общая идея спонтанной утраты "жизнеспособности" является в настоящее время краеугольным камнем всей научной геронтологии. Эта идея была, в частности, положена в основу знаменитой формулы Б.Гомперца (1825), наиболее точно описывающей смертность человека и, видимо, большинства других организмов. Являясь специалистом по страхованию жизни, Гомперц теоретически вывел необходимую для его занятий формулу интенсивности смертности, повышение которой с возрастом и служит наиболее общим определением старения как такового до настоящего времени. Гомперц же отмечал сходство кривых изменения смертности и энтропии, а Perks (1932) прямо писал, что "неспособность противостоять разрушению имеет ту же природу, что и рассеяние энергии" (то есть, старение эквивалентно увеличению энтропии, которая служит мерой неупорядоченности любой системы). А.Комфорт в своей знаменитой, ставшей классической, "Биологии старения" (1967) прямо пишет о том, что загадочная "энтелехия" и "жизненность" на современном уровне понимания может быть сведена к достаточно конкретному, хотя и не вещественному субстрату - "в настоящее время представляется вполне вероятным, что информация, содержащаяся в клетках, и есть та "биологическая энергия", существование которой предполагалось ранее и о которой думали, что она растрачивается с возрастом".

То, что энтропия для любой замкнутой системы только нарастает во времени известно давно как наиболее общий закон нашего Бытия. Жизнь противостоит потоку энтропии, организуя встречный поток порядка, однако, эффективное противостояние возможно только при условии обновления на всех уровнях, всех элементов системы. По этой причине жизнь в целом не стареет, а развивается, но путем смены всех форм - организмов. Организм же, являясь по своей природе "законченным" в морфо-функциональном отношении объектом, может только стареть сразу же после прекращения роста и развития. Эту закономерность улавливали многие, сформировав ряд теорий старения как "продолжения развития", "окончания роста и развития", "последствия дифференцировки клеток", "ограничения роста" и "особого типа ограничения роста" и пр. Однако, этим теориям не хватало методологической законченности - общности, что во многом было связано с отсутствием адекватного языка для описания общих процессов вообще.

В последние годы бурно развиваются новые теории информации, теории систем, самоорганизации и пр., что дает возможность достаточно точно и содержательно выражать общие положения, которые ранее могли быть рассмотрены только как философские заключения, мало пригодные для целей естествознания.

В биологии к собственно проблеме старения тесно примыкает целый ряд направлений, среди которых традиционно выделяется учение об обратимости жизненных процессов, возникшее на почве изучения дедифференцировки и регенерации. Речь идет об обратном (в морфологическом смысле) движении процессов развития, или редукции. Опыты Л.Вудрофа по редукции гидры во время голодания и нового развития ее после голодания косвенно подтверждали возможность направленного воздействия на онтогенез. Ярый сторонник этого направления - русский зоолог Е.Шульц писал о беспредельной способности живого вещества к редукции и омоложению. В исследованиях по редукции тела в опытах на планариях и других многоклеточных животных (1904-1908 гг.) Шульц полагал, что при этом происходит обратное развитие организма. Однако, в более поздних исследованиях Шакселя, Дриша, Хаксли и других было показано, что это не совсем так.

Большая серия работ по омоложению была выполнена на многоклеточных животных, обладающих хорошей способностью к регенерации утраченных частей тела. Так, в опытах Коршельта (1925 г.) периодическое отрезание части тела у планарий приводило к регенерации утраченных частей и к 20-кратному продлению жизни. Еще большие успехи были достигнуты в опытах на одноклеточных животных. Например, Гартман (1928 г.) посредством 130 периодических ампутаций тела амебы сдерживал ее от деления и таким образом продлил жизнь в 65 раз.

Многими исследователями было показано, что целый ряд нарушений обмена веществ и функций органов и систем в стареющем организме являются обратимыми, что открыло путь для исследований по биостимуляции как отдельному направлению в геронтологии. Некоторые препараты клеточной и тканевой терапии, а также цитотоксические сыворотки, относящиеся к группе биологических стимуляторов, обладают высокой активностью и способностью замедлять процессы старения. С целью активации элементов соединительной ткани и иммунной системы академик А.А.Богомолец в 1938 г. разработал и внедрил в практику меди-



цины антиретикулярную цитотоксическую сыворотку, которую успешно используют для замедления процессов старения. Академик В.П.Филатов предложил метод получения из животных и растительных тканей препаратов тканевой терапии, или неспецифических биостимуляторов.

Тесно примыкают к работам по биостимуляции исследования по влиянию стресса на старение. Разрабатывались целые теории, рассматривающие старение как "хронический стресс". Однако, большее значение, видимо, имеет здесь направление по изучению механизмов адаптации, когда стресс является только одним из этапов адаптации в целом. В создании полных теорий адаптации важная роль принадлежит отечественным ученым. Так, исследования Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакиной и М.А.Уколовой, признанные как открытие, показали возможность длительно поддерживать не стрессорные, а активационные реакции, что сопровождается не только выздоровлением от многих хронических болезней, но и явными признаками омоложения. Механизмы таких влияний авторы видят в перестройке всей реактивности организма, в том числе в повышении иммунного статуса.

На важную роль иммунной системы в старении обращали внимание давно, в частности великий русский иммунолог и биолог старения И.И.Мечников, однако, все попытки создать иммунные теории старения и даже выяснить конкретные механизмы влияния иммунитета на старение до последних лет оказывались не состоятельными. Это тем более странно, что из эксперимента было давно известно, что именно лимфотропные препараты являются наиболее эффективными геропротекторами и биостимуляторами, а изменения в органах иммунитета (тимус) наиболее демонстративны при старении.

В последние годы, однако, отечественными учеными были показаны принципиально новые механизмы влияния иммунотропных клеток в организме. Исследования член.корр.РАМН А.Г.Бабаевой и академика Р.В.Петрова, удостоенные признания как открытие, показали, что лимфоциты Т-ряда могут прямо влиять на процессы клеточного роста и дифференцировку самых разнообразных клеток. Это послужило для нас основанием выдвинуть новую иммунную теорию старения, которая прямо связывает инволюцию с возрастом системы иммунитета и резкое снижение клеточного самообновления в тканях с делящимися клетками (кожа, слизистые, паренхиматозные органы). Эти исследования позволяют также

надеяться использовать для профилактики и обращения старения широкий класс иммунофармакологических средств, что эмпирически предлагалось уже давно в качестве многих биоактиваторов, повышающих одновременно и уровень иммунной защиты организма.

В последние 20-30 лет в области геронтологии трудились большое количество исследователей - узких специалистов самых различных областей, в том числе физиков, химиков и др. Отметим далее наиболее важные направления, приведшие к созданию популярных геропротективных и терапевтических средств и методов.

Исследования академика Н.М.Эмануэля знаменовали начало разработок по применению антиоксидантов для профилактики старения и биостимуляции. Современный обширный комплекс кремов и иных средств ухода за кожей практически не обходится без веществ этой группы, как и программы профилактики опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний.

В современные омолаживающие кремы входят также липосомы - результат современных исследований по теории и практике искусственных мембран, а также гиалуроновая кислота и коллаген - результат традиционных исследований по старению соединительной ткани большой группы отечественных и зарубежных ученых.

Современные исследования по биоритмологии и методам восстановления и гармонизации биоритмов, несомненно, связаны с наиболее древними практиками акупунктурной терапии Китая. Современные электроакупунктурные методы доказали свою эффективность (точка "Долголетия" и др.) и ждут более широкого применения для целей биостимуляции, очищения организма и продления жизни.

К сожалению, большое число работ, претендовавших на открытие "фундаментальных причин и механизмов" старения, в настоящее время имеют сугубо исторический интерес. Во многих случаях эти работы только запутывали существо вопроса, так как в основу рассмотрения ставили частные вопросы, которым придавали незаслуженно общее звучание.

Так, фактически все теории, отводящие главную роль в старении химическим изменениям - "порче" белков, ДНК, коллоидов и пр. под действием перекрестных сшивок, кислорода и пр., не учитывают главного свойства живого - самообновления организма и клеток и не могут объяснить накопления таких изменений со временем.

Аналогично, не дали многого ни практике ни теории геронтологии и общие заключения, не связанные с рассмотрением организма во всей его сложности: теория Рубнера, утверждавшая, что количество энергии, перерабатываемой в течение всей жизни одним килограммом массы тела разных животных - одинаково; теории о "часах жизни" и расходовании "жизненного элемента" - фермента (И.И.Шмальгаузен), гена (Л.Сциллард), зародышевой плазмы, дифференцированных клеток и другого материального нестаряющегося субстрата; теории о происхождении старения в эволюции как приспособительного механизма (в т.ч. теории Вейсмана), игнорировавшие очевидный факт подавляющей гибели диких животных в молодом возрасте; общие теории о связи старения и развития, сводящие старение к определенной программе старения, в том числе к "генам смерти" или к запрограммированности количества делений для каждой клетки (теория Хейфлика) и пр.; наблюдения Карреля, указывавшего на "бессмертие" делящихся клеток и не учитывавшего принципиальной разницы между популяционными клеточными феноменами и процессами в целостном организме; представления Майнота, связывающего дифференцировку клеток с их гибелью, но игнорировавшего и внутриклеточное самообновление, позволяющее неделящимся нейронам жить в течение всей жизни целого организма и регуляторные влияния, резко подавляющие потенциально способные к делению клетки, - а также и многие другие как древние, так и самые современные теории.

В то же время, ряд представлений, касающихся конкретных проявлений старения и не претендовавших на глобальность, вылились в популярные методы геропротекции и оздоровления. Так, теории аутоинтоксикации (И.И.Мечников и др.) вызвали к жизни современное увлечение йогуртами, диетами, экологически чистым питанием, фильтрами для воды, энтеросорбентами и т.п.

В целом, можно видеть, что исследования по изучению конкретных механизмов старения, весьма обширные и многообразные, в большинстве случаев вполне успешно привели к созданию тех или иных методов, препаратов и средств биостимуляции и профилактики отдельных проявлений старения. Однако, все претензии исследователей этого типа на создание общих теорий старения оказались полностью не состоятельными. Это не удивительно, так как методологически не верно сводить общие закономерности и принципы (а именно на этом уровне должен

проводиться анализ вопроса о сущности и причине старения) к отдельным механизмам и проявлениям - к частностям сложного и разностороннего явления старения. Крайняя специализация современных ученых, как раз и приведшая к такому результату, в последние годы наконец осознается, что стимулирует развитие общих методов анализа - теории систем, самоорганизации, кибернетики, синергетики и пр. Успехи развития данных наук уже дают себя знать и позволяют видеть те черты общей единой естественной теории старения, к созданию которой так стремились все исследователи данного вопроса.

Бурное развитие статистики и демографии несколько заслонило от биологии старения достижения, полученные специалистами по биологии продолжительности жизни. Между тем, здесь имеются весьма важные достижения по существенным теоретическим и практическим вопросам.

Так, данные радиобиологии, во многом основывающиеся на анализе выживаемости облученных животных, показали возможность ускорения естественного старения – это практически единственный метод, который дает возможность моделировать ускоренное старение.

Анализ исторических данных смертности позволил обнаружить феномен исторической стабильности возрастной компоненты смертности при резком снижении фоновой или "внешнесредовой" компоненты смертности, что указывает на возможности резкого снижения смертности населения за счет социально-профилактических мероприятий, но отрицает возможность повлиять таким образом собственно на сущностные, внутренние для организма процессы старения.

Сравнение возрастной компоненты смертности для разных регионов Мира показало, что хотя для каждого региона они исторически стабильны, но отличаются для различных регионов. Наиболее интересным оказывается, что наложение графиков зависимости интенсивности смертности от возраста для всех регионов дает их перекрест в одной точке, соответствующей 95 годам – это как раз возраст, который и принято считать "максимальной продолжительностью жизни" (МПЖ) - единственная достаточно стабильная для разных популяций человека точка на этих графиках.

Именно математика давно разрешила спор о МПЖ как о некотором, как считали биологи, "предельном возрасте дожития" для организмов, заменив абсолютный предел вероятностным законом дожития, а также коренным образом изменив представления о наследственности долголетия,

возможности увеличить МПЖ борьбой с болезнями, что не соответствует сущности старения и др.

Наконец, перспективными направлениями в биологии старения являются экологические исследования, популяционная геронтология, связь продолжительности жизни (ПЖ) с определенными морфологическими и биохимическими "маркерами старения" и др.

Безусловно, для владеющего математикой сущность многих процессов старения намного яснее, как и перспективы влияния на него, чем для классических биологов, низводящих часто общие вопросы до уровня частных феноменов.

## **1.2. Методология познания – смена парадигмы**

Наличие к настоящему времени более 200 теорий старения указывает не только и не столько на отсутствие единой теории, общих взглядов или не изученность причин и сущности старения, сколько зачастую на методологическое непонимание сути вопроса. Хотя многие геронтологи понимали важность общебиологических законов (Богомолец, 1938; Войтенко, Полюхов, 1986; Дильман, 1984; Догель, 1922; Завадовский, 1923; Комфорт, 1967; Коршельт, 1925; Нагорный, Никитин, Буланкин, 1963; Мечников, 1908; Стрелер, 1964; Фролькис, 1975; Шмальгаузен, 1926), основное внимание большинства было привлечено к исследованию конкретных узких механизмов старения, которым часто придавалась роль причины старения.

Наука в своем историческом развитии прошла три этапа, каждый из которых характеризуется своей глобальной парадигмой (Анохин, 1984; Гвишиани п/ред, 1996; Checkland , 1986).

Первый этап - детерминизм, получивший свое максимальное выражение, видимо, у Лапласа. Согласно крайним его представлениям знание начальных условий однозначно определяет все последующее: знание начальных координат и импульса всех частиц в Начала Мира однозначно определяет картину его до настоящего момента и далее. Ясно, что главный недостаток такого методического подхода, - это механистичность - все предопределено начальными условиями, нет свободы и неопределенности,

собственно, нет места жизни, чувству, разуму, свободе воли и всему реальному разнообразию Мира.

Последующее развитие науки изменило этот взгляд на противоположный. Стохастическое видение Мира, наиболее выраженное в теории вероятности и квантовой механике, основывалось на признании закона природы, гласящего, что невозможно одновременно и точно определить координату и импульс, - принцип неопределенности в квантовой физике. Однако, распространение глобальной стохастичности как метода с микроуровня на уровень сложных объектов привело к другой крайности - всеобщей непредсказуемости явлений, что также не соответствует положению вещей: вероятность без смысла и цели так же отрицает реальную жизнь, как и механистический детерминизм.

Логическим разрешением двух крайностей как раз и явился системный подход, завоевывающий в настоящее время все большую популярность.

### **1.3. Системный подход: современная методология научного познания**

Развитие системного подхода вывело науку из методологического кризиса, причем не отбрасывая достигнутого. Уже одно перечисление его характерных черт, приведенных ниже, показывает огромные потенциальные возможности системного подхода - нового, цельного взгляда на мир:

- это не отдельная дисциплина, как, скажем, физика или биология, а общий методологический подход,
- единство целого находится в основе рассмотрения,
- учет реальности всеобщих взаимосвязей,
- части целого - не обособленные сущности, а единицы членения принципиально иного типа (сущности-во-взаимосвязи),
- рассмотрение вещественной структуры заменяется рассмотрением сущностных взаимоотношений структурных частей,
- рассмотрение слабо структурированных систем (например, метаболизм),
- от анализа равновесных состояний к анализу неравновесных, необратимых состояний (сверх)сложных систем,

- вне эволюции нет сущности, смысла и структуры объекта,
- иерархия рассмотрения отражает разноуровневую реальную структуру объекта вплоть до его сущности,
- сущность явления рассматривается как идеальный закон, определяющий его появление, функционирование и эволюцию в иерархии взаимосвязей целого.

В качестве общей схемы в системном анализе проблем обычно используется следующая методологическая схема стадий его проведения, из которых наибольшее значение придают третьей и четвертой стадиям, а наиболее важно само осознание наличия проблемы:

- 1) Осознание наличия проблемы и сбор полной информации о ней.
- 2) Фиксация проблемной ситуации в виде описания.
- 3) Выработка основных определений.
- 4) Создание и тестирование концептуальных моделей.
- 5) Сопоставление результатов моделирования с реальностью.
- 6) Определение комплекса желательных изменений ситуации.
- 7) Действия по практическому осуществлению этих изменений.

При этом стадии системного анализа в соответствии с самой его сущностью рассматриваются не как последовательные временные этапы его осуществления, а как логические моменты, различные существенные взгляды на предмет исследования в целом.

С биологической точки зрения для любого биолога известно, что продолжительность жизни – эволюционно сформировавшаяся характеристика вида, а конкретные механизмы старения напрямую отражают морфо-функциональные характеристики вида; отсюда влияние на старение сводится к формированию нового вида (!), с новыми морфо-функциональными характеристиками – это однозначно означает исчезновение современного человека как вида, в том числе его современных физических особенностей – это направление имеет ограничения прежде всего морально-этические, чем генно-инженерные.

С физиологической точки зрения старение означает в общем виде изнашиваемость органов и тканей. Целью в таком случае является их «ремонт», что может осуществляться техническими средствами (искусственные органы, что ведет в конечном счете к превращению живого

организма в биоробота, а затем и робота), или биоинженерными – клеточная и тканевая терапия, выращивание и пересадка органов и т.п. В целом, это все большая зависимость человека от цивилизации, все большая «искусственность» его тела, а затем и чувств, мыслей и воли.

Наиболее интересным с биологической и физиологической точек зрения является то, что старение является этапом развития, значит, подвержено регуляторным влияниям, поэтому паллиативными, но действенными мерами должны быть регуляторные влияния на организм; действительно, заместительная гормональная терапия – пример успешной отмены возрастной половой деградации; важнейшим направлением должно быть также влияние на клеточное деление, которое лежит в основе полноценного самообновления тканей и принципиально является регуляторным процессом.

Наконец, с точки зрения общей биологии – теорий развития жизни, биоэкологии биосферы и т.п., имеется цепочка развития: неживая материя – живая материя (растения) – чувствующая материя (животные) – разумная материя (человек). Ясно, что должна быть **следующая ступень развития**. Идеал – полный контроль сознания над телом и средой жизни, новая ступень эволюции, обеспечивающая бесконечное развитие человека как уже надбиологического явления (интересно, что это было понятно уже в глубокой древности, что и послужило формированию психотехник преображения человека в йоге, Дао, Тантре и пр.).

Совершенно ясно, с этих позиций, что представление о решении проблемы старения как консервации отдельного этапа развития (биологической молодости) биологического организма, лишены биологического, да и научного смысла вообще.

Общий вывод – проблема старения - это глобальная, а не частная биологическая, задача, где проблемы этики, общий взгляд на Мир и место Человека в нем, его Предназначения, становятся основными для рассмотрения.



#### **1.4. Модели процесса: феноменологическое и сущностное моделирование**

Создание теоретических моделей изучаемого процесса - важнейший элемент познания, поэтому данному вопросу уделяется центральное внимание в любой современной области науки. Геронтология в этом отношении переживает кризис, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по существу к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений и частных механизмов старения, потерпели крах. Все так называемые теории старения, которых на настоящее время насчитывают более двухсот, оказались несостоятельными в объяснении фундаментальной основы старения и во многом представляют только исторический интерес.

С другой стороны, ряд чисто математических подходов к моделированию старения не встречает интереса и признания среди биологов, так как даже при самом поверхностном изучении видны биологически не обоснованные и фактически не верные изначальные предпосылки моделей. Так, например, модные экологические и эволюционные математические теории старения, основанные на представлении о "целесообразности старения" как механизма ускоренного обновления вида, игнорируют очевидный факт высокой естественной смертности в дикой природе, когда старые животные фактически отсутствуют в популяции и практически все животные умирают молодыми.

В то же время, существует настоятельная необходимость в четком общем взгляде на явление старения в целом с помощью моделей, позволяющих количественно и содержательно интерпретировать старение организмов. При этом можно видеть, что многие элементы таких моделей уже существует в различных областях биологии.

В настоящее время одной из важнейших задач геронтологии представляется достаточно подробная разработка сущностных моделей старения, отражающих само существо этого общего для всего живого явления и являющихся биологически обоснованными и биологически содержательными.

Сущностные модели должны отвечать следующим требованиям:

- четкое представление о биологическом содержании каждого моделируемого элемента;

- четкое представление о биологической значимости получаемых при моделировании результатов;
- четкое представление о месте модели в системной иерархии процессов старения (какая часть более общего процесса описывается);
- учет внешних факторов, принципиально влияющих на моделируемый процесс.

Начальным элементом в таком моделировании должно быть определение исходного термина - "старение".

### **1.5. Старение как глобальный феномен Бытия**

Старение представляет собой по существу количественную характеристику соотношения двух глобальных явлений – жизни и смерти, поэтому рассмотрение старения всегда проводилось с учетом представлений о сути самой жизни и не отделимо от биологической формы движения материи в целом.

В настоящее время при определении феномена жизни различные авторы сходятся в том, что для жизни как глобального явления присущи как минимум следующие пять свойств:

1. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ (а также энергии и информации) с внешней средой.
2. САМООБНОВЛЕНИЕ всех структур жизни на всех уровнях (от метаболизма и клеточной пролиферации до биосферы).
3. ДИСКРЕТНОСТЬ существования в виде индивидуальных живых форм - организмов.
4. ЭВОЛЮЦИЯ форм жизни (в филогенезе - видообразование и в онтогенезе - индивидуальное развитие).
5. РЕАКТИВНОСТЬ - приспособительные реакции организмов на внешние условия в виде явлений раздражимости, возбудимости и у высоко развитых форм - мышления и психики.

Таким образом, старения как первичного отдельного свойства среди свойств жизни в целом нет. Однако присутствует свойство **дискретности**

жизни - существование ее в виде отдельных организмов. Именно это свойство и является тем, что определяет возможность и необходимость появления старения на уровне отдельного организма. Возникает вопрос, - как соотносится свойство дискретности с другими свойствами жизни. Первая задача (цель) при изучении старения, таким образом, объективно сводится к тому, чтобы понять, в каком отношении старение стоит к процессам самообновления, обмена веществ, формообразования – то есть эволюции, а также реагирования организмов на внешние условия среды.

При такой постановке вопроса, совершенно ясной оказывается важнейшая связь геронтологии с выходящими на первый план для современного общества науками - экологией, теорией сложных систем, самоорганизации и саморазвития, психологией, социологией, эволюционной теорией - и проблемами будущего развития человечества и биосферы в целом.

Наиболее ясно выраженной причиной старения является второй закон термодинамики, проявление которого для живого обуславливается дискретностью существования жизни. Именно это глобальное свойство жизни создает глобальное противоречие, предопределенно ведущее к старению со временем любых, не изменяющихся форм живого. Это противоречие конечности “усилий” частей сохранить свое постоянство и бесконечности разнообразных влияний целого на эти части. Это противоречие - глобальный закон, стимулирующий эволюцию и усложнение, но если какая-либо часть не может постоянно эволюционировать (а любой организм имеет конечные морфо-функциональные параметры после достижения взрослого состояния), то развитие старения неизбежно (Давыдовский, 1966; Донцов и др., 2010; Комфорт, 1967).

Если внимательно посмотреть на упомянутые выше свойства жизни (обмен веществ, самообновление, эволюция форм, раздражимость), то мы увидим, что все они как раз и направлены на противодействие энтропии и принципа конечности дискретных форм - главного свойства живого, которое и приводит к старению.

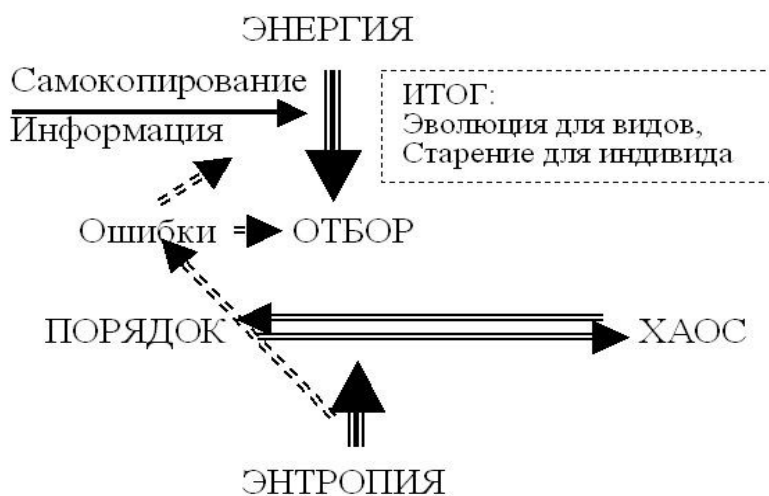
Способ противодействия старению как накоплению хаоса, в общем виде, достаточно хорошо известен - это поступление энергии (а также вещества и информации) **извне**, что дает принципиально значимые эффекты:

- обуславливает не нарастание энтропии в системе, а возможно даже ее снижение при росте и развитии;

- обеспечивает прогрессивную эволюцию (увеличение биомассы и ее усложнение в целом);

- однако не определяет сохранения исходных форм (изначальной структуры системы), т.е. также обеспечивает прогрессивную эволюцию, но путем развития разнообразия форм, их изменения и смены друг другом.

Реально в организме идут **все** возможные процессы, которые реально и следует учитывать, когда речь идет об очень длительных периодах времени и очень сложных системах. Системный анализ как раз и способен это делать. Реальная схема будет следующая:



Энергия необходима для получения Порядка из Хаоса, но она действует в конкретный условиях, по конкретному плану – на основе информации биологических систем (самообновление и развитие тканей и организма на основе его генетики), и путем самокопирования имеющихся биомолекул и биоструктур. Энтропия противодействует этому процессу путем ошибок, которые с неизбежностью проявляются на всех и любых уровнях. Ошибкам противостоит Отбор (естественный отбор для вида и иммунные и другие механизмы внутри организма), однако, отбор также подвержен неизбежным ошибкам и дает лишь материал для эволюции системы (организма).

Практически, внутри организма невозможно достичь бесконечной эволюции и усложнения, кроме того, ввиду самого существования организма как отдельной системы организм принципиально смертен и отбор и эволюция не имеет достаточно времени и необходимости для

формирования не стареющего организма в котором **внутри** него **полностью** компенсируются **все** ошибки и происходит полноценная эволюция и дальнейшее бесконечное развитие. На деле неизбежно накопление ошибок, прекращение развития и снижение упорядоченности в целом, что и есть старение.

Таким образом, старение отменяется путем развития, эволюции всех форм, путем перерастания, развития, эволюции систем, а не путем консервирования всех структур (форм) на длительный срок.

Общим глобальным направлением противодействия старению, исходя из его глобальной причины, является повышение степени открытости системы - организма и обеспечение его дальнейшей эволюции в целом и всех его подсистем в частности. Частные методы воздействуют на отдельные механизмы, синдромы и типы старения и влияют на старение лишь частично - на его отдельные проявления. В этом и состоит принципиальная методологическая ошибка многих, занимающихся проблемой старения, причем эта ошибка свойственна механистическому мышлению, сопровождающем технологическое – «мертвое» развитие цивилизации в настоящее время.

## Глава 2.

### Теоретические подходы к изучению феномена старения

#### 2.1. Сущностное определение и причина старения

Методология рассмотрения общих вопросов была известна еще с глубокой древности и четко определена в настоящее время. Сущность чего-либо в философии трактуется как **принцип** структуры. Таким образом, **сущность** или сущностная, главная, **причина** старения может быть выражена только на языке абстракции высокого уровня как объективная закономерность жизни, бытия, как принцип, но вовсе не как процесс, тем более не как конкретный специальный механизм в организме. Сведение принципов к механизмам - главная методологическая ошибка, в том числе в геронтологии, связанная с современной узкой специализацией

ученых, что прямо отражается и на их типе мышления. Исходя из выше сказанного достаточно ясно, что при определении термина, как и сущности и причины старения, необходимым и достаточным оказывается определение **принципа** старения как явления.

Как ни парадоксально, но сущностное определение глобального явления старения было известно с глубокой древности – как снижение жизненной силы с возрастом. Современное общее определение старения как **снижение общей жизнеспособности** с возрастом, фактически никак не отличается.

Этого определения оказывается необходимо и достаточно для количественного описания старения и выяснения причины и главных механизмов процесса старения организмов, органов и систем.

В наиболее общем виде жизнеспособность - это поддержание структуры и функции – то есть, сохранение идентичности (информации) сложной системы (организма) во времени.

Самопроизвольное направление изменения информации со временем тесно связано в глобальном смысле с наиболее общим законом Бытия – законом нарастания энтропии, где энтропия и информация связаны между собой следующей формулой:

$$E = A * \ln W + B \quad (1)$$

где  $E$  - энтропия,  $W$  - вероятность события,  $A$  и  $B$  - коэффициенты.

То есть, «естественная» вероятность направления (био)химических (и любых!) событий во времени ведет к достижению хаоса как наиболее вероятного события (уже не изменяемого), что известно как 2-й закон термодинамики. Механизм такого пути (глобальный механизм действия энтропии) - случайные процессы. Известно, что противостоять хаосу можно лишь **внешним** потоком энергии. Этот поток энергии - метаболизм, составляет глубинную основу жизни как биологической формы существования материи.

## 2.2. Основная формула описания старения

Первая математическая модель старения была создана около 200 лет тому назад Б.Гомперцем (Gompertz, 1825). Она до сих пор наиболее точно описывает возрастную динамику смертности человека и, видимо, большинства других организмов. Являясь специалистом по страхованию жизни, Гомперц теоретически вывел практически необходимую для его профессии формулу повышения интенсивности смертности с возрастом, которая до настоящего времени является наиболее общим количественным описанием старения как такового.

Смертность, как «количественную характеристику неспособности противостоять разрушению», Гомперц рассматривал как величину, обратную жизнеспособности - способности противостоять всей совокупности разрушительных процессов. Он предположил, что жизнеспособность во времени снижается пропорционально ей самой в каждый момент (формула 2), что для смертности соответствует экспоненциальному нарастанию с возрастом. Такое неспецифическое повышение уязвимости организма ко всем воздействиям с возрастом и носит название старения как такового.

Сам подход к написанию формулы в настоящее время теоретически понятен: это элементарное дифференциальное уравнение, описывающее, например, радиоактивный распад в физике и иные простые вероятностные процессы. Сущность явления заключается в том, что в каждый момент времени изменение состояния не зависит от предыстории, а только от настоящего состояния системы.

Понятны и общие механизмы таких процессов - это принципиально вероятностные закономерности, связанные с конечной устойчивостью любых отграниченных от внешней среды элементов; тогда сложный организм, состоящий из таких элементарных единиц, может со временем их только утрачивать. Главным вопросом является в таком случае природа таких "элементарных единиц жизни".

Сам Гомперц отмечал сходство кривых изменения смертности и энтропии, а В.Перкс (1932) прямо писал, что "неспособность противостоять разрушению имеет ту же природу, что и рассеяние энергии" (то есть, старение эквивалентно увеличению энтропии, которая служит мерой неупорядоченности любой системы); А.Комфорт (1967) пишет, что жизнеспособность может быть сведена к достаточно конкретному, хотя и

не вещественному субстрату – информации в клетках, которая как раз "и есть биологическая энергия".

Таким образом, содержательная интерпретация понятия "жизнеспособности" с самого начала сводилась, и сводится в настоящее время, не столько к вещественному наполнению, сколько к энергетическому и информационному содержанию – к "энтелехии" древних.

В соответствии с разрабатываемой Б.Гомперцем моделью, жизнеспособность (X) снижается во времени пропорционально ей самой:

$$dX/dt = -k X \quad (2)$$

где k – коэффициент, X - жизнеспособность, t - время.

Эта простейшая формула как раз и описывает СЛУЧАЙНЫЕ процессы, например радиоактивный распад. Рассматривая смертность ( $\mu$ ) как обратную жизнеспособности величину ( $\mu = 1/X$ ), из формулы (2) получают основную формулу (3) старения (Б.Гомперца и У.Мейкема) - с возрастом общая смертность растет экспоненциально:

$$\mu = R_0 * \exp(\alpha * t) + A \quad (3)$$

где  $R_0$  - начальный уровень смертности,  $\alpha$  - скорость нарастания смертности, A – коэффициент, характеризующий вклад в смертность внешних влияний, эффект которых слабо зависит от возраста.

Для популяции животных или человеческой когорты, по определению,  $\mu = dN(t)/N(t)$ , где N(t) – число членов вымирающей популяции в момент времени t. Интегрируя уравнение Гомперца-Мейкема, можно получить прямую формулу для расчетов числа доживших до определенного возраста:

$$N(t) = N_0 \exp((-A t - R_0/\alpha (\exp(\alpha t)-1))) \quad (4)$$

Качественный вид кривых выживаемости, смертности и дожития, соответствующий представленным выше формулам, соответствует реальным кривым выживаемости различных популяций человека, а также ряда других организмов.



Общей причиной, позволяющей действовать энтропии в любой системе, является принципиальная ограниченность этой системы от внешней, что не позволяет ей полноценно самообновляться и ставит предел ее существованию.

Аналогично, глобальной причиной старения является дискретность существования жизни в виде индивидуальных форм – живых организмов, их принципиальная ограниченность (пределы адаптации всех механизмов гомеостаза) в сравнении с практически бесконечным разнообразием влияний на каждый частный организм всего остального Мира. Количественная и качественная бесконечность влияний Мира на дискретный организм лишь частично может компенсироваться гомеостазом, что приводит к накоплению некомпенсированных повреждений - это и есть наиболее общий механизм старения.

Самообновление организма на всех его уровнях не является достаточным фактором противодействия старению, так как сам процесс самообновления не абсолютен и имеет те же случайные механизмы поломок – неизбежно накопление мутаций и не репарируемых повреждений или случайных изменений структур и функций.

Интересны некоторые очевидные и экспериментально и демографически подтверждаемые выводы, однако, иногда парадоксально звучащие. Так из вышесказанного очевидно, что наибольшее абсолютное снижение жизнеспособности можно наблюдать в раннем возрасте, что мы и видим по кривым изменения в онтогенезе абсолютного значения многих физиологических функций. В это время, соответственно, эффективны мероприятия по профилактике старения и удобно проводить экспериментальную проверку геропротективных средств.

В то же время, в старости даже небольшие абсолютные изменения жизнеспособности ведут к выраженным изменениям смертности, поэтому в старших возрастах удобно изучать влияния адаптогенов и биостимуляторов, хотя малый жизненный ресурс может и не приводить к повышению длительности жизни при их использовании.

Математический анализ теорий старения, основанный на моделировании его сущности – возрастном снижении общей жизнеспособности, оказался удивительно плодотворным и пригодным как для целей

теоретических изысканий, так и для практических исследований в популяционной геронтологии. В то же время, общая причина старения проявляется некоторыми общими механизмами старения, которые следует тщательно промоделировать и оценить их вклад в общую картину старения.

Для практических целей необходима разработка сущностных моделей старения, отражающих само существо этого общего для всего живого явления и являющихся как биологически обоснованными, так и биологически содержательными.

Другим подходом к количественной оценке старения, основанным на том же определении – снижении с возрастом общей жизнеспособности, является рассмотрение общей жизнеспособности системы как интеграла жизнеспособности ее частей, что в применении к организму означает – общая жизнеспособность организма складывается из сохранения жизнеспособности (функционального ресурса) основных его органов и систем (формула 5).

$$X = x_1 + x_2 + \dots + x_n \quad (5)$$

На этом основано определение индивидуального старения как биологического возраста, что будет рассмотрено отдельно.

### **2.3. Основные глобальные механизмы старения**

Системный анализ позволяет рассматривать старение с нескольких глобальных точек зрения, тем самым, выявив 4 глобальных типа старения, как отражение принципиально однонаправлено действующих механизмов старения.

Хотя конкретные механизмы старения для разных видов тканей и организмов могут быть весьма различными, однако все они могут быть сгруппированы в 4 основных общих механизма старения, являющихся следствием глобальной причины старения - закона нарастания энтропии в отдельных не полностью открытых системах:

1. Системное «загрязнение» организма со временем как следствие принципиальной недостаточности открытости любых частично отграниченных от среды систем, даже если они самообновляются внутри себя.

2. Потеря не обновляемых элементов организма – на всех уровнях его организации.

3. Накопление повреждений и деформаций («дрейф» любых структурных и в результате функциональных параметров) за счет принципиальной недостаточности сил отбора самообновляемых структур для сохранения только "нужных" структур в пределах данной системы, если информация для самосохранения имеется только внутри системы.

4. Неблагоприятные изменения процессов регуляции (окончание и изменение программ роста, дифференцировки тканей, полового развития, иммунитета и т.п., а также системные изменения регуляции самого различного характера).

### **Старение как системное «загрязнение» организма.**

Наиболее общий механизм противостояния энтропии – поток энергии извне, что осуществляется для всех живых организмов процессами питания и дыхания. Эти процессы не могут быть идеальными, неизбежно должны возникать «отходы производства» - неработоспособные балластные молекулы и эндотоксины, удаление которых из организма также в принципе не может быть 100% идеальным процессом, в результате чего «загрязнения» неизбежно накапливаются в организме. Вклад в этот процесс вносят также экзотоксины и просто балластные вещества пищи, вдыхаемого воздуха, можно также сюда отнести и информационные потоки. Результатом данных процессов является накапливающиеся с возрастом "загрязнения", под которыми в общем случае можно понимать мешающие, не функциональные и токсические элементы различной природы, занимающие все большее место и вытесняющие функциональную ткань.

Примерами таких «загрязнений» в широком смысле этого слова могут служить: связанные с жировой тканью токсины и тяжелые металлы; рубцы от старых ран и воспалительных процессов; хронические инфекции; холестериновые бляшки на сосудах; не функционирующие белковые комплексы в клетках, явления остеохондроза; последствия психических травм и неразрешенные психологические проблемы и т.п.

Видимо, данный механизм не является у человека ведущим механизмом старения в целом. Не исключено, однако, что он может вносить существенный вклад на самых поздних этапах жизни. Этот механизм важен, например, для жуков - накопление "загрязнений" в желтом теле критично для них в конце жизни.

### **Старение как потеря не обновляемых элементов организма.**

Сформировавшийся организм имеет множество не обновляющихся элементов на всех уровнях:

- уникальные гены,
- неделиющиеся клетки (например, нервные, в том числе вегетативных центров управления),
- не регенерирующие структуры органов (альвеолы, нефроны и пр.),
- сами органы (например, зубы).

Потеря этих элементов с возрастом носит вероятностный характер и поэтому в простейшем случае описывается той же по виду формулой, что и потеря общей жизнеспособности. Графики общего старения (смертности) по Гомперцу и смертности, связанной со снижением жизнеспособности за счет потери не обновляющихся элементов, таким образом, должны совпадать.

Известно, что потеря альвеол, нефронов с возрастом, достигает 50%, а нервных клеток в гипоталамических регуляторных центрах - 80% (что связывает данный механизм с регуляторным механизмом старения). В природе механизм старения 2-го типа реализован в полной мере у постмитотических животных (например, у дрозофил), у которых существуют только не обновляющиеся структурные единицы – все клетки у них постмитотические и количество данных клеток с возрастом сокращается экспоненциально, строго по формуле Гомперца.

Данный механизм лежит в основе возрастного снижения числа функциональных элементов, но он не может объяснить, например, такого типичного для старения явления, как атрофию тканей, состоящих из постоянно самообновляющихся клеток. Если учесть, что основная часть тканей в организме может самообновляться за счет деления клеток, то можно сделать вывод о недостаточности рассматриваемого механизма для объяснения старения в целом.

### **Старение как накопление повреждений и деформаций.**

С возрастом отдельные структуры в организме могут не только гибнуть, но и изменяться за счет накапливающихся микро- и макроповреждений или изменять структуру и функцию адаптационно. За счет не идеальности механизмов отбора и самообновления таких структур в организме эти структуры накапливаются с возрастом (увеличение числа старых недееспособных клеток во всех органах и тканях, дистрофии, накопление мутаций в геноме, снижение количества и качества сперматозоидов, накопление склеротических элементов в тканях и т.п.); функции таких структур обычно снижаются. Накопление поврежденных элементов носит вероятностный характер, поэтому снижение с возрастом количества нормальных не поврежденных элементов описывается такой же по виду формулой, что и формула Гомперца для потери общей жизнеспособности.

Главную роль в устранении повреждений играет механизм клеточного деления, поэтому ухудшение этого процесса с возрастом проявляется морфологически в виде самых разнообразных изменений тканей – изменение форм и размеров субъединиц, атрофия, гипертрофия функциональной ткани, замещение на нефункциональные соединительнотканые элементы и пр. Он является основой наблюдаемого с возрастом повышения морфологического (и функционального) разнообразия на уровне тканей, однако, видимо, он не является главным механизмом старения ни у каких видов.

### **Старение как неблагоприятные изменения процессов регуляции.**

Рост и развитие - неотъемлемые части жизни. Они всегда регулируются генетической программой, которая реализуется обычно взаимодействием 2-х компонентов на уровне регуляторных центров: стимулирующего и ингибирующего. Нервные регуляторные клетки сосредоточены в гипоталамусе, в ядрах которого наблюдается с возрастом гибель до 80% этих клеток; так как в мозге гибель нервных клеток в целом не превышает 10%, то вполне вероятно рассматривать это как запрограммированные регуляторные изменения.

Нами предложена общая модель такой регуляции, заключающаяся в растормаживание стимулирующих клеток при гибели ингибирующих, что определяет рост и развитие, но если гибель затрагивает и стимулирующие регуляторные клетки, то со временем программа развития истощается –

развивается регуляторное старение (Донцов, 1990-2011). Интересно, что это по существу единственная и очень простая модель, описывающая изменения жизнеспособности (и смертности как количественного критерия старения в целом) во все периоды жизни организма. Последнее наводит на мысль о том, что регуляторным механизмам может принадлежать главная роль в процессе старения организма в целом; тогда как остальные 3 общих механизма старения вносят свой вклад в последние годы жизни и на фоне уже развившихся выраженных регуляторных изменений.

Учитывая тот факт, что в организме имеются достаточно длительно живущие неделяющиеся нервные клетки в других отделах мозга, можно говорить о принципиальной возможности резкого замедления старения путем замены (трансплантации) быстро гибнущих регуляторных клеток длительно живущими, либо молодыми, снижении их гибели и т.п.

Типичными механизмами регуляторных изменений, связанных со старением у человека являются – окончание роста (гормон роста) и развития (половые гормоны, климакс), инволюция иммунитета (эпифизарные гормоны), изменения инсулярной системы (скрытый диабет пожилых) и др., однако, остается главный вопрос – что является основным регуляторным механизмом тесно связанным со старением.

Важнейшим механизмом противостояния старению является, как отмечено выше, клеточное деление, которое одно способно полноценно противостоять всем четырем общим механизмам старения; его замедление - критично для проявления старения самообновляющихся тканей, которых в организме млекопитающих большинство.

Поэтому снижение факторов роста для самообновляющихся клеток и мощности других регуляторных систем клеточного роста (включая истощение и изменение активности стволовых клеток) является по нашему мнению важнейшим механизмом реализации старения у многих видов и у человека в том числе.

Нами в связи с этим была разработана иммуно-регуляторная теория старения (здесь «теория» понимается в узком смысле как важный механизм старения), показывающая, что возрастной иммунодефицит (как результат центральных регуляторных изменений) затрагивает и регуляцию клеточного роста соматических тканей, являясь важнейшим механизмом старения млекопитающих и человека (Донцов, 1990-2011).

### **Взаимосвязи четырех главных механизмов старения.**

Рассмотрение биологического смысла основных механизмов старения приводит к очевидным выводам о том, что данные механизмы с неизбежностью взаимодействуют между собой в целостном организме – влияют друг на друга, взаимопроникают друг в друга:

- *«загрязнение»* снижает устойчивость элементов, увеличивая вероятность их повреждений и гибели, снижает эффективность функционирования, в том числе элементов регуляции в нейро-вегетативных центрах;

- *гибель элементов* снижает эффективность очистки (в т.ч. от поврежденных элементов) и число элементов регуляции;

- *повреждения* действуют как механизм потери и загрязнения (балластными, и плохо функционирующими элементами) и изменяют эффекты регуляции;

- *регуляция*, стимулирующая пролиферацию и обновление, является, по сути, главным механизмом, противостоящим загрязнению («разбавлением» быстро растущей новой биоплазмой), гибели и повреждениям (адаптивными влияниями). В то же время, ухудшение регуляции критично для общей адаптивности и устойчивости организма при старении.

Данная схема может быть математически просчитана и открывает возможности для моделирования и прогнозирования внешних воздействий на основные процессы старения в эксперименте.

### **2.4. Моделирование основных глобальных механизмов старения**

Несмотря на длительную историю изучения старения, до настоящего времени остаются не ясными основные механизмы старения. Более 200 существующих теорий старения акцентируются на нескольких сотнях конкретных механизмов старения. Однако, внимательный анализ этих механизмов и сущностное моделирование процесса старения позволяют сгруппировать данные механизмы в небольшое число классов – общих механизмов старения.

Важной и не решенной до настоящего времени задачей является моделирование и оценка вклада фундаментальных механизмов старения в общую картину старения и взаимодействия данных механизмов между

собой. Под старением мы всегда будем понимать снижение общей жизнеспособности. Для отдельных систем организма под их жизнеспособностью мы будем понимать способность осуществления своей жизненно важной для целостного организма функции (функциональный ресурс).

### **Механизм 1-й – «системное «загрязнение».**

Наиболее общий механизм противостояния энтропии - поток энергии извне, что осуществляется для всех живых организмов процессами питания и дыхания. Через организм проходят потоки вещества, энергии и информации, и часть из них задерживается в организме. Результатом является накапливающиеся с возрастом загрязнения, под которыми в общем случае необходимо понимать, мешающие, не функциональные и токсические элементы различной природы.

Изменение с возрастом потока вещества и энергии «Р» через организм можно оценить по уровню метаболизма. Известно, что базальный метаболизм снижается с возрастом, однако, не более чем на 10 % поэтому данными изменениями можно в первом приближении пренебречь и считать интенсивность входного потока в организм постоянной, то есть,  $P = \text{const}$ . Если предположить, что, в связи с не идеальностью процессов очистки, определенная часть данного потока (часть метаболитов и посторонних внешних примесей) накапливается в организме - накопительный механизм старения, то динамика жизнеспособности будет описываться следующим линейным дифференциальным уравнением:

$$dX/dt = -k_1 * P \quad (6)$$

где  $X$  – жизнеспособность,  $P$  - поток вещества и энергии через систему,  $k_1$  – коэффициент пропорциональности.

Из уравнения (6) с очевидностью следует, что в результате накопления загрязнений жизнеспособность снижается с возрастом линейно. Расчет динамики смертности  $\mu$  ( $\mu = 1/X$  - обратная величина жизнеспособности) показывает (рисунок 1), что при действии данного механизма старения смертность в поздних возрастах растет существенно более интенсивно, чем это наблюдается в природе у млекопитающих.



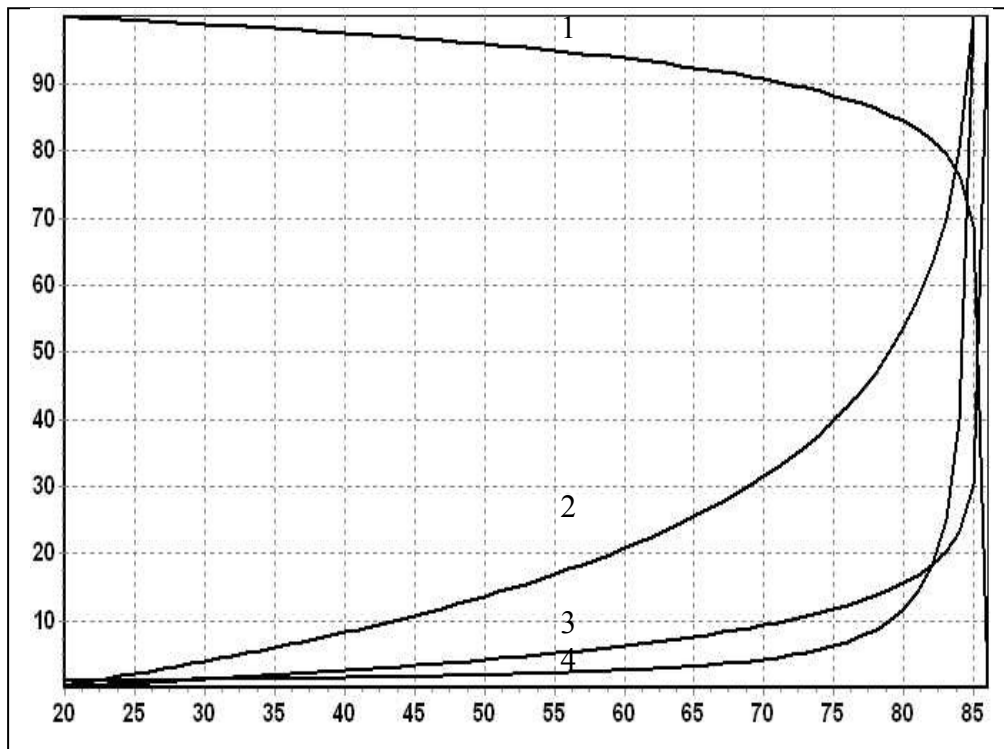


Рисунок 1.

Первый глобальный механизм старения - «системное «загрязнение» организма»

По вертикали - значения параметров в условных единицах,

По горизонтали время в условных единицах.

1 – график дожития, 2 – умершие к данному возрасту, 3 – логарифм интенсивности смертности (масштабирован), 4 – интенсивность смертности (масштабирована),

Поэтому описать старение только данным механизмом не представляется возможным. Видимо, данный механизм не является ведущим механизмом старения в целом. Не исключено, однако, что он может вносить существенный вклад на самых поздних этапах жизни. Это известно, например, для жуков - накопление "загрязнений" в желтом теле критично для них только в конце жизни - для жуков часто описывают механизм старения как гибель от самоотравления.

### **Механизм 2-й - «потеря не обновляемых элементов».**

Полностью сформировавшийся организм имеет множество не обновляющихся элементов на всех уровнях: уникальные гены, не делящиеся клетки (например, нервные, в т.ч. вегетативных центров

мозга), не регенерирующие структуры органов (альвеолы, нефроны и пр.), сами органы (зубы и т.п.).

Потеря этих элементов с возрастом носит вероятностный характер и поэтому в простейшем случае описывается той же по виду формулой, что и потеря общей жизнеспособности:

$$dX/dt = -k_2 * X \quad (7)$$

где  $X$  – количество не обновляющихся элементов организма.

Графики общего старения (смертности) по Гомперцу и смертности, связанной со снижением жизнеспособности за счет потери не обновляющихся элементов, таким образом, совпадают. Потеря альвеол, нефронов с возрастом, достигает 50%, а нервных клеток в гипоталамических регуляторных центрах - 80%. В то же время, изменения, например, жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с возрастом происходит не по экспоненте, а по линейному закону, видимо, за счет компенсаторных изменений, уменьшающих скорость снижения функционального ресурса.

В природе 2-й тип старения реализован у постмитотических животных (дрозофилы и др.), у которых существуют только не обновляющиеся структурные единицы и старение которых проходит строго по формуле Гомперца.

Данный механизм не может объяснить, однако, типичного для старения явления - атрофии тканей из постоянно самообновляющихся клеток.

### **Механизм 3-й - «накопление повреждений и деформаций».**

С возрастом отдельные структуры в организме могут не только гибнуть, но и изменяться за счет накапливающихся микро- и макроповреждений или изменять структуру и функцию адаптационно. За счет не идеальности механизмов отбора и самообновления таких структур в организме эти структуры накапливаются с возрастом (увеличение числа старых недееспособных клеток во всех органах и тканях, дистрофии, накопление мутаций в геноме, снижение количества и качества половых клеток, накопление склеротических элементов в тканях и т.п.).

Накопление поврежденных элементов носит вероятностный характер, поэтому снижение с возрастом количества нормальных не

поврежденных элементов описывается такой же по виду формулой, что и формула Гомперца для потери общей жизнеспособности:

$$dX/dt = -k_3 * X \quad (8)$$

Главную роль в устранении повреждений играет механизм клеточного деления. Ухудшение этого процесса с возрастом проявляется морфологически в виде изменения форм и размеров субъединиц, атрофия и функциональная адаптационная гипертрофия ткани, замещение на соединительнотканьные элементы и пр. Он является основой наблюдаемого с возрастом повышения морфологического (и функционального) разнообразия на уровне тканей.

**Механизм 4-й – «неблагоприятные изменения процессов регуляции».**

Рост и развитие - неотъемлемые части жизни. Они регулируются генетической программой, которая реализуется обычно взаимодействием 2-х компонентов на уровне регуляторных центров: стимулирующего и ингибирующего. Основу механизма программного регулирования на этапе формирования организма можно кратко сформулировать так: гибель (программная, апоптоз) супрессорных клеток (S) ведет к растормаживанию функции стимулирующих (H) клеток, продуцирующих некий регуляторный фактор (F), активирующий рост соматических клеток организма.

Нервные регуляторные клетки (H и S) сосредоточены обычно в гипоталамусе, в ядрах которого наблюдается с возрастом гибель до 80% этих клеток. Растормаживание стимулирующих клеток дает постоянный растущий градиент регулирующего фактора с максимумом при полной гибели ингибирующей популяции. Такой градиент, например, половых гормонов (конечных реализующих регуляцию факторов для данной функции) ведет к включению полового созревания.

Если предположить, что регуляторные клетки с возрастом изнашиваются, гибнут случайным, вероятностным, образом и не возобновляются, то легко видеть, что возрастная динамика этих клеток и регуляторного фактора F будет описываться системой линейных дифференциальных уравнений (9):

$$\begin{aligned}
 dS/dt &= -ks*S; \\
 dH/dt &= -kh*H; \\
 dF/dt &= kf*(H - S) + C.
 \end{aligned}
 \tag{9}$$

где H, S – стимулирующие и ингибирующие клетки; F – регуляторный фактор, выделяемый H клетками; kf – коэффициент пропорциональности; C – константа; ks, kh – коэффициенты вероятностной гибели S и H клеток.

Если считать регуляторный фактор F, обеспечивающий интегральное функционирование организма как системы, главным фактором жизнеспособности (тогда смертность  $\mu = k/F$ , где k - коэффициент) и предположить, что ингибирующие клетки быстрее разрушаются с возрастом (их функция исчерпывается периодом развития), то, интегрируя систему уравнений (9), получим динамику моделируемых переменных, показывающую очень хорошее качественное соответствие реальной кривой смертности у млекопитающих и человека (рисунок 2).

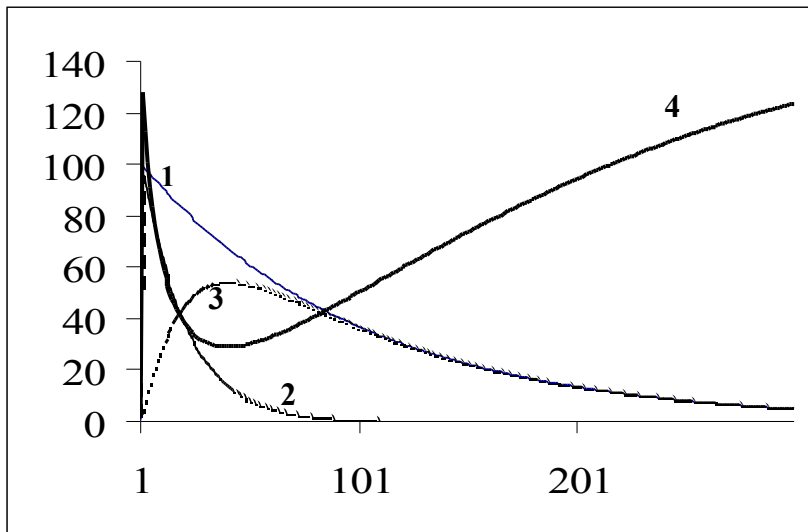


Рисунок 2.

Четвертый глобальный механизм старения

По вертикали - приведенные значения параметров,

По горизонтали - время в условных единицах.

1 - количество клеток-стимуляторов (h) для начального  $h = 100$  при спонтанной гибели 1% клеток за единицу времени; 2 - количество клеток-ингибиторов (s) для начального  $i=100$  при спонтанной гибели 5% клеток за единицу времени; 3 - содержание регуляторного фактора ( $F = h - s$ ); 4 - логарифм смертности: ( $LgM=Lg(1/(F+c)* 100)150$ ) при  $c=10$ ).

При этом воспроизводятся все три главные качественные характеристики графика смертности: быстрый спад в раннем возрасте, экспоненциальный подъем в средних и старших возрастах, замедление подъема в позднем старческом возрасте. Это может указывать на определяющую роль процессов регуляции для старения человека. Важнейшим фактором, определяющим старение в этом случае, является скорость гибели «Н» клеток. Учитывая тот факт, что в организме имеются достаточно длительно живущие не делящиеся нервные клетки в других отделах мозга, можно говорить о принципиальной возможности резкого замедления старения путем замены (трансплантации) быстро гибнущих регуляторных клеток длительно живущими, либо молодыми

### **Взаимосвязи главных механизмов старения.**

Рассмотрение биологического смысла основных механизмов старения приводит к очевидным выводам о том, что данные механизмы с неизбежностью взаимодействуют между собой в целостном организме – влияют друг на друга, взаимопроникают друг в друга:

- *«загрязнение»* снижает устойчивость элементов, увеличивая вероятность их повреждений и гибели, снижает эффективность функционирования, в том числе элементов регуляции в нейро-вегетативных центрах;

- *гибель элементов* снижает эффективность очистки (в том числе от поврежденных элементов) и число элементов регуляции;

- *повреждения* действуют как механизм потери и загрязнения (балластными, и плохо функционирующими элементами) и изменяют эффекты регуляции;

- *регуляция*, стимулирующая пролиферацию и обновление, является, по сути, главным механизмом, противостоящим загрязнению («разбавлением» быстро растущей новой биоплазмой), гибели и повреждениям (адаптивными влияниями). В то же время, ухудшение регуляции критично для общей адаптивности и устойчивости организма при старении.

Таким образом, при моделировании взаимодействий между ведущими механизмами старения необходимо учитывать:

- влияние «загрязнения» на гибель элементов, в том числе регуляторных клеток;

- влияние повреждений на обновляющиеся, не обновляющиеся и регуляторные элементы,

- обратное влияние регуляторных элементов через клеточное самообновление делением на три первых механизма старения.

Данные требования учтены при построении сущностной модели взаимодействия механизмов старения с помощью следующих представляющих естественными групп постулатов.

Изменения жизнеспособности не обновляющихся структур (клеток, тканей, органелл, органов):

- обратно пропорциональны накопленному «загрязнению»;
- обратно пропорциональны скорости их естественной гибели;
- обратно пропорциональны скорости их повреждений;
- пропорциональны жизнеспособности обновляющихся структур.

Изменения жизнеспособности обновляющихся структур:

- обратно пропорциональны накопленному «загрязнению» (что обратно пропорциональны скорости клеточного деления);
- обратно пропорциональны скорости их естественной гибели;
- обратно пропорциональны накоплению повреждений (накопленные повреждения обратно пропорциональны скорости деления клеток);
- пропорциональны жизнеспособности обновляющихся структур (в частности, скорость обновления пропорциональная стимулирующему фактору сыворотки крови - «F»).

При учете данных постулатов, некоторые постоянные коэффициенты предыдущих уравнений становятся функциями от жизнеспособностей обновляющихся и не обновляющихся элементов.

Для моделирования жизнеспособности целостного организма удобно представить общую жизнеспособность (X) как сумму жизнеспособностей обновляющихся (X1) и не обновляющихся (X2) элементов:  $X = k_a * X_1 + k_b * X_2$ .

С учетом вышесказанного, будем считать, что: «загрязнение» (коэффициент  $k_1$ , ставший функцией) обратно пропорционально сохраненному ресурсу X1 и X2 и пропорционально повреждениям ( $k_3$ ); скорости гибели клеток ( $k_{m1}$ ,  $k_{m2}$ ,  $k_{m3}$ ,  $k_{m4}$ ,  $k_h$  и  $k_s$ ) пропорциональны уровням повреждений и «загрязнения»; скорость повреждений - вероятностный процесс.

Полные формулы для расчетов интегрированием отдельно для не обновляющихся (X1) и обновляющихся (X2) элементов показаны ниже (система уравнений (10)). В данной системе используются описанные выше обозначения:  $k_1$ ,  $P$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_s$ ,  $k_h$ ,  $k_f$ ,  $C$ . Смысл дополнительно введенных коэффициентов - следующий:  $km_1$ ,  $km_2$ ,  $km_3$ ,  $km_4$  – коэффициенты, отражающие вероятностную, случайную, гибель элементов по каждому из 4-х общих механизмов старения;  $k_{1\_1}$  – коэффициент обратного влияния имеющегося загрязнения на поток загрязнения;  $k_{1\_2}$  – влияние 2-го механизма старения на поток загрязнения;  $k_{ii}$  – коэффициенты увеличения гибели элементов по  $i$ -му механизму старения вследствие влияния трех других механизмов старения, включая влияния на регуляторные элементы –  $k_{hh}$  и  $k_{ss}$ ;  $k_{i\_j}$  – влияние  $j$ -го механизма старения на данный ( $i$ -тый) механизм старения.

*Система уравнений:* (10)

*Первый механизм старения:*

$$dX1/dt = - k_1 * P - km_1 * X1$$

$$dX2/dt = - k_1 * P - km_1 * X2$$

$$k_1(t+1) = k_1(t) / (k_{1\_1} * X1 + k_{1\_2} * X2)$$

$$km_1(t+1) = km_1(t) + k_{11} * (k_1 + k_2 + k_3 - k_4)$$

*Второй механизм старения:*

$$dX1/dt = - km_2 * X1$$

$$km_2(t+1) = km_2(t) + k_{22} * (k_1 + k_3 - k_4)$$

*Третий механизм старения:*

$$dX1/dt = - k_3 * X1 - km_3 * X1$$

$$dX2/dt = - k_3 * X2 - km_3 * X2$$

$$km_3(t+1) = km_3(t) + k_{33} * (k_1 + k_2 + k_3 - k_4)$$

*Четвертый механизм старения:*

$$dX2/dt = k_4 * F - km_4 * X2$$

$$dS/dt = - k_s * S$$

$$dH/dt = - k_h * H$$

$$F = k_f * (H - S) + C$$

$$km_4(t+1) = km_4(t) + k_{44} * (k_1 + km_2 + k_3)$$

$$k_h(t+1) = k_h(t) + k_{hh} * (k_1 + km_2 + k_3)$$

$$k_s(t+1) = k_s(t) + k_{ss} * (k_1 + k_2 + k_3)$$

Система уравнений (10) представляет собой систему дифференциальных уравнений, которые решаются методом численного интегрирования на ЭВМ. При моделировании рассчитываются изменения  $X_1$  и  $X_2$  за счет каждого из механизмов старения и эти изменения суммируются, чтобы получить интегральную динамику жизнеспособности и смертности.

Данная модель открывает возможности для моделирования и прогнозирования внешних воздействий на основные процессы старения в эксперименте, в том числе для оценки ожидаемой эффективности различных факторов, сдерживающих старение у человека - геропротекторов.

Для моделирования всех взаимодействующих между собой механизмов старения нами разработана компьютерная система, осуществляющая интегрирование системы уравнений (10) и позволяющая получать графики изменения выживаемости и смертности в зависимости от конкретных значений параметров модели. Данная система позволяет имитировать (исследовать в компьютерном эксперименте) различные сценарии воздействий на процессы старения, в частности изменяющих вид и интенсивность взаимодействия между собой основных механизмов старения.

Имитационные эксперименты с моделью показали, что она, как и следовало ожидать, воспроизводит множество траекторий старения, которое генерируют каждый из механизмов старения по отдельности, но позволяет также анализировать величину и форму относительного вклада в старение каждого из этих механизмов. В частности, модельные эксперименты показали, что наиболее перспективной мишенью для радикального торможения старения и увеличения продолжительности активной жизни с высоким уровнем жизнеспособности являются воздействия на регуляторный механизм старения – воздействия, осуществляемые за счет стимуляции пролиферации и самообновления регуляторных клеток (рисунок 3).

Таким образом, проведенное построение математических моделей, описывающих основные механизмы старения живого организма (системное «загрязнение» организма, потеря не обновляемых элементов, накопление повреждений и деформаций, неблагоприятные изменения процессов регуляции) позволило сделать следующий ряд заключений:



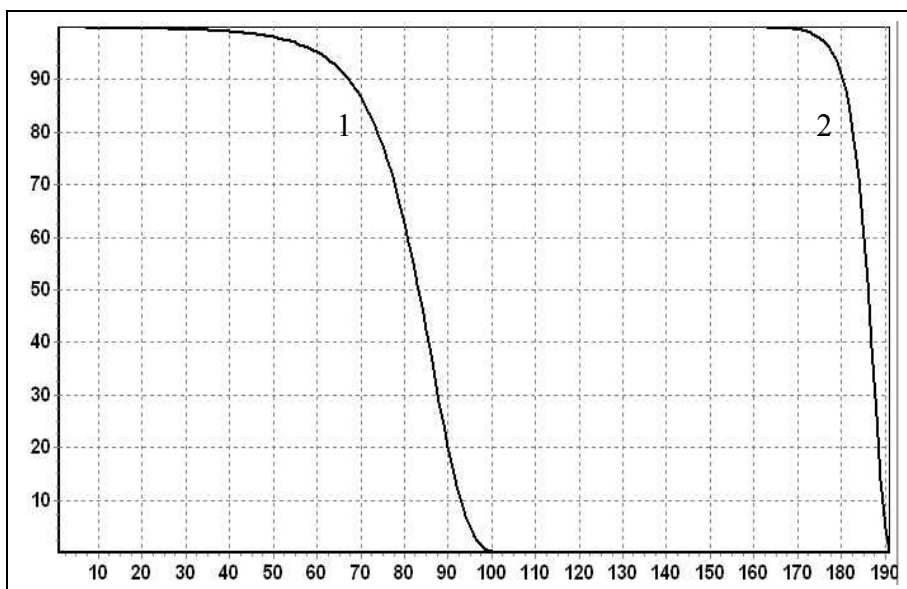


Рисунок 3.

Возможности изменения продолжительности жизни при влиянии на четвертый глобальный механизм старения (модель)

По вертикали – количество доживших до данного возраста в % ,

По горизонтали - время в условных единицах.

1 – количество доживших при обычных условиях гибели регуляторных клеток; 2 – количество доживших при отсутствии гибели стимулирующей популяции регуляторных клеток.

- Механизм системного «загрязнения» не позволяет сам по себе объяснить наблюдающуюся у млекопитающих форму изменений жизнеспособности (смертности), хотя не исключено, что он играет определяющую роль в поздних возрастах.

- Механизмы потери не обновляемых элементов и накопления повреждений и деформаций позволяют каждый в отдельности имитировать динамику жизнеспособности в среднем и зрелом возрастах, то есть, каждого из них достаточно, чтобы получить экспоненциальный рост смертности в возрастном диапазоне, для человека соответствующем 30-80 годам. Однако, данные механизмы не позволяют сами по себе описать некоторое снижение скорости возрастания смертности в поздних возрастах.

- Интересный, в какой-то мере неожиданный, результат был получен при моделировании 4-го механизма старения – неблагоприятных изменений процессов регуляции с возрастом. Здесь в рамках всего одной

гипотезы о механизме изменений регуляции с возрастом удалось воспроизвести динамику смертности на всем возрастном диапазоне - быстрый спад смертности в раннем возрасте, экспоненциальный подъем в средних и старших возрастах, замедление подъема в позднем старческом возрасте.

Таким образом, результаты моделирования эффектов возрастных изменений жизнеспособности и смертности за счет реализации основных механизмов старения по отдельности показали, что, с одной стороны, все эти механизмы несомненно играют важную роль в старении организма, однако только один из них, а именно, неблагоприятные изменения процессов регуляции с возрастом, в состоянии обусловить наблюдающуюся у млекопитающих форму динамики моделируемых показателей на всем возрастном диапазоне. Это указывает на важность данного механизма для процессов старения, на необходимость его углубленного изучения в экспериментах на животных, на перспективность коррекции процессов регуляции для профилактики старения и увеличения продолжительности жизни человека. Доказательством данного тезиса могут служить эксперименты по увеличению продолжительности жизни животных путем пересадки гипоталамуса от молодых животных к старым и восстановления таким образом регуляторного потенциала (Ата-Мурадова, Донцов, 1987).

Рассмотрение биологического смысла основных механизмов старения приводит к очевидным выводам о том, что данные механизмы с неизбежностью взаимодействуют между собой в целостном организме. Поэтому актуальной задачей является изучение эффектов такого интегрального функционирования механизмов старения.

Имитационные эксперименты варьирования формы и интенсивности взаимодействий между механизмами старения в целостном организме выявили важную роль регуляторного механизма старения и его высокие потенциальные возможности в решении задачи увеличения продолжительности активной жизни человека.

## **2.5. Регуляторная теория старения как главный механизм старения**

Исходя из теоретического рассмотрения, математических моделей и известных биологических фактов, представляется, что регуляторный механизм - регуляция клеточного роста и деления в целостном организме, представляет собой центральный механизм роста, развития и старения организмов. Такой механизм эволюционно колеблется в самых широких пределах и может носить достаточно случайный характер (побочный) в отношении влияния на продолжительность жизни (ПЖ).

### **Некоторые примеры из эволюционной биологии.**

ПЖ животных колеблется в очень широких пределах. Коловратки завершают полный жизненный цикл, от яйца до смерти за 50 - 60 часов, а некоторые из пресмыкающихся живут более ста лет (возможно, могут достичь 200-300 лет и более). Величина животных и связанные с этим - зародышевая жизнь, период роста и время достижения половой зрелости обычно пропорциональны их ПЖ. Но мелкие животные - попугаи, вороны и гуси, значительно переживают многих млекопитающих и гораздо более крупных птиц.

Бюффон определяет ПЖ как 6-7-кратный период роста. Но уже Вейсман приводит пример лошади - полная зрелость которой достигается в 4 года, а живет она в 10-12 раз дольше; тогда как ПЖ овцы только втрое превышает период ее роста. Попугаи, отличающиеся большой долговечностью, в то же время растут очень быстро. Они опережаются и способны размножаться уже в 1-2 года. Зародышевая жизнь длится менее месяца. При установленных фактах ПЖ попугаев до 100 лет (попугай Чарли У.Черчилля) ПЖ их в 1000 раз больше периода половой зрелости ("Феномен попугая!"). У домашнего гуся при зародышевой жизни в 1 мес и коротком периоде роста ПЖ достигает десятков лет (ПЖ в сотни раз дольше периода роста).

В целом, в эволюции ПЖ животных должна обеспечить размножение и воспитание потомства. Но при общем обратном соотношении плодовитости и ПЖ, имеется множество исключений - многие виды попугаев несут 2-3 раза в год по 5-10 яиц, утки и гуси также и плодовиты, и долговечны.

Эволюция «не видит» поздних возрастов - за счет большой смертности в более ранних возрастах, поэтому эволюционное давление, направленное на стабилизацию и максимальную адаптацию организмов не распространяется на старшие возраста.

В то же время, старшие возраста по этой же причине «безразличны» для эволюции (она никак не заинтересована в специальных механизмах «убирания» старшего поколения – широко распространенный взгляд, ничем реально не обоснованный!).

Огромные вариации ПЖ указывают на относительно простую возможность повлиять на ПЖ в широких пределах.

Таким образом, границы ПЖ животных колеблются в очень широких пределах и прямо не являются жестким эволюционным признаком.

### **Возрастная дистрофия клеток как основа старения тканей.**

Главными при старении представляются изменения с возрастом **клеток** организма.

Во многих клетках с возрастом происходят однотипные изменения.

Уменьшается проницаемость клеточных мембран со снижением скорости диффузии в клетку питательных веществ и гормонов и снижением скорости выведения из клеток продуктов их метаболизма; уменьшается содержание в клетках воды; происходит метаболическое засорение, в первую очередь необновляющихся, в частности, нервных клеток, липофусцином, солями тяжелых металлов и другими стабильными веществами; уменьшается пролиферативная активность самообновляющихся клеток.

На поверхности клеток уменьшение числа рецепторов вследствие чего меняется реакция клеток на внешние воздействия; изменение соотношения клеточных рецепторов, чувствительных к различным биоактивным веществам, что переводит клетку на иной тип функционирования; снижается энергообразующая возможность клеток – уменьшается пул молекул АТФ и креатинфосфата, изменяется сопряжение процессов окислительного фосфорилирования и окисления.

Снижение лабильность клеток, на ЭЭГ отмечается преобладание медленных ритмов, уменьшение частоты импульсов действия для моторных единиц мышечной ткани и частоты импульсации в афферентных и эфферентных нервах.

Происходят типичные изменения в **клеточных органеллах**. Развивается целый комплекс изменений, наблюдаемых в митохондриях – энергетических «станциях» клетки (увеличение объема митохондрий при снижении площади мембран в каждой отдельной митохондрии, набухание митохондрий и расширение промежутков между кристами, разрушение внутренней и повреждение наружной мембран митохондрий), в связи со всеми этими явлениями интенсивность внутриклеточных дыхательных процессов с возрастом снижается.

В белковообразующем внутриклеточном комплексе отмечается расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума с уменьшением числа рибосом на мембранах, а также редукция и уменьшение площади аппарата Гольджи с проявлением в нем застойных явлений;

Уменьшение надежности лизосомальных мембран, что приводит к извержению в цитоплазму пищеварительных ферментов и аутолизису клетки;

Развивается полиплоидия невозобновляемых и слабо возобновляемых клеток.

Происходит образование многочисленных складок ядерных мембран, дающих увеличение площади соприкосновения кариоплазмы с цитоплазмой, компенсирующее снижение проницаемости мембраны.

Происходит расширение ядерных пор и появление функционально бесполезных ядерных включений.

Наиболее тонкий уровень изменений, происходящих в организме при старении, является молекулярным.

Наблюдается накопление точечных соматических мутаций в молекулах ДНК, приводящих к дедифференцировке клеток, снижению их функциональной эффективности, искажению метаболических процессов; снижается эффективность внутриядерных репаративных процессов. Происходит накопление дефектных, функционально неэффективных и вредных молекул.

Многие клетки старых тканей находятся в состоянии различной степени дегенерации - вакуолизация, нейрофагия, гиалиновая дегенерация, гидropическое набухание, вакуолизация и сморщивание, частичное растворение клеток с возрастом.

Наружная клеточная мембрана клеток также значительно изменяется: отмечаются очаговые уплотнения и утолщения, снижается интенсивность микропиноцитоза, количество микроворсинок, микровыростов. Изменяется количество и функция щелевидных контактов клеток и соединяющего клетки межклеточного вещества.

Качественно меняется реакция клетки на внешние возбудители, прежде всего за счет значительного изменения числа рецепторов на ее поверхности.

Накопление в тканях с возрастом старых клеток, возможно, является результатом появления резистентных к апоптозу стареющих клеток, которые аккумулирует множественные повреждения, приводящие, в конечном счете, к неоплазии, нейродегенеративным процессам и инфаркту миокарда. Как считают, это связано с развитием в старости репрессии генов G<sub>1</sub> фазы, увеличением экспрессии гена анти-апоптоза bcl2 и отсутствием протеолиза, что, является «тройным замком», предотвращающим апоптотическую гибель стареющих фибробластов, как считают ряд авторов.

Апоптоз представляет собой запрограммированную гибель клетки и носит активный специфический характер, отличающийся от пассивного процессе некроза тканей: зависит от синтеза ДНК и РНК, ионов кальция и активных форм кислорода (АФК), сопровождается пикнозом ядра и фрагментацией ДНК специфическими ферментами, для него характерна ранняя потеря потенциала мембран митохондрий и появление фосфатидилсерина на мембране клеток, что индуцирует их активный фагоцитоз, а также отсутствие рубца на месте апоптоза. Этот набор признаков может различаться в зависимости от конкретного механизма апоптоза.

Апоптоз может происходить как запрограммировано (обычно на различных этапах эмбриогенеза), так и индуцироваться – Fas-рецепторами мембраны, фактором некроза опухоли, внешними АФК и внутренним повышением H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, повышающими цАМФ клетки факторами, активацией аденозиновых рецепторов и любым длительным повышением кальция цитоплазмы, что ведет к деэнергизации митохондрий. Цитохром с – зависимый путь апоптоза является, видимо, отдельным путем как реакцией на появление митохондриального цитохрома с в цитоплазме клеток; набухание митохондрий приводит к открытию митохондриальной поры с выходом индуцирующего апоптоз белка. Любое повышение фосфатидил-

серина на клетке ведет к ее фагоцитозу. Повреждения ДНК в ходе мутагенеза, ионизирующего облучения, стресса, возможно и в ходе старения, также может запускать апоптоз.

Главный путь про-апоптических эффектов – белок p53: он осуществляет динамический баланс (с участием белка p26 и др.) основных механизмов повреждения и репарации клетки: повреждение ДНК – репарация ДНК – запуск апоптоза. Белок Bcl2 (баланс bcl2/bax) видимо, главный анти-апоптотический путь: этот белок входит в структуры ядра, митохондрий, саркоплазматического ретикулума, снижает выход ионов кальция из последнего, а также осуществляет иные не совсем ясные по механизму анти-апоптотические эффекты.

Причиной возрастной дегенерации тканей и клеток является, прежде всего, **снижение потенциала клеточного роста** – снижение факторов роста в крови и снижение, таким образом, клеточного самообновления тканей.

Пролиферативная активность большинства клеточных популяций в организме снижается с возрастом (Wynford-Thomas, 1999), что проявляется в снижении митотического индекса, скорости синтеза ДНК, снижении ответа на пролиферативные стимулы (снижение потенциала клеточного роста), удлинении клеточного цикла и увеличении времени самообновления тканей. Так, пролиферативная активность клеток 70-летних людей в 10 раз ниже, чем 20-летних (Stamatas et al., 2006); снижается также, минимум в 2 раза, количество стволовых клеток в коже и других тканях.

Соматические клетки высших эукариот, как правило, имеют ограниченную способность к пролиферации. Постепенное снижение скорости пролиферации клеток *in vitro*, приводящее, в конечном счете, к ее остановке, называют клеточным или репликативным старением. Ограниченность пролиферативной активности клеток была впервые доказана более 40 лет назад (Hayflick, 1965, 2007).

Старые клетки претерпевают характерные изменения в морфологии: становятся более крупными, плоскими и гранулированными. Эти клетки часто характеризуют по экспрессии бета-галактозидазы, активной при pH 6 (лизосомальная гидролаза, в норме активна при pH 4).

Более специфические биологические маркеры для определения репликативного старения разделяют на несколько категорий:

- компоненты сигнальных путей, которые индуцируют и поддерживают состояние старения (индукция ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 и p21);
- маркеры генотоксического стресса (очаги повреждения ДНК и их колокализация с теломерами);
- появление характерного типа факультативного гетерохроматина, ассоциированного со старением;
- секреция определенных воспалительных цитокинов и факторов, модифицирующих ткань.

Стареющие клетки, как правило, сохраняют жизнеспособность и метаболическую активность в культуре в течение длительного времени.

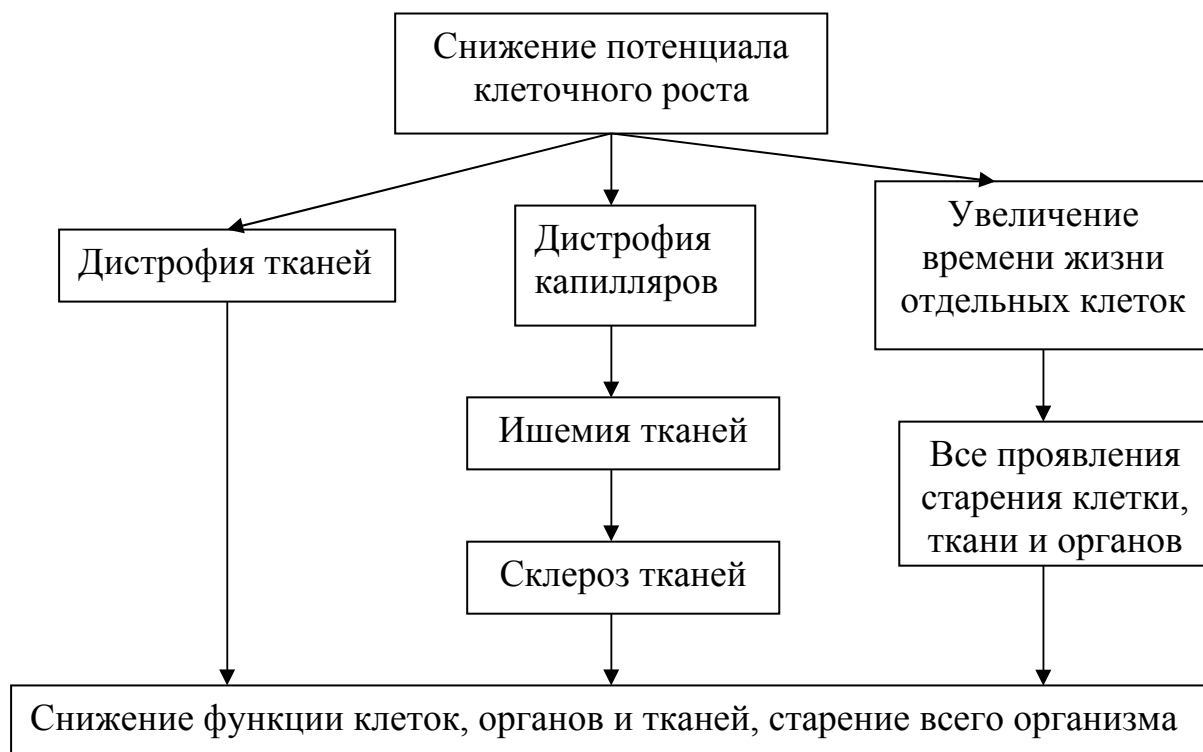
Полипотентные клетки (так называемые стволовые клетки), видимо, мало изменяются в общем количестве, но снижается их рециркуляция и активность на периферии.

Широко используется перенос стволовых клеток (обычно костный мозг как их источник) для исследования их функции у реципиентов, в том числе в комбинациях: молодой донор старый реципиент и старый донор – молодой реципиент. Колониеобразующие единицы при переносе от молодых мышей к старым воспроизводятся меньше в числе и размерах у старых животных, но достаточно активны при трансплантации костного мозга (источник КОЕ) от старых животных к молодым. Активация мобилизации стволовых клеток из депо, повышение их числа в крови, активация их функции в тканях – одно из современных перспективных направлений в профилактике старения и биоактивации тканей в старости.

В целом, отмечено для стволовых клеток при старении: гибель покоящихся стволовых клеток, истощение клона пролиферирующих стволовых клеток, снижение числа СК в костном мозге, снижение числа СК в крови (рециркулирующих СК, репопулирующих ткани), снижение факторов роста микроокружения; функция самих СК с возрастом меняется, видимо, мало (Орловская и др., 1994).

Снижение пролиферативной активности клеток может объяснить практически все основные проявления старения тканей (см. ниже приведенную схему).





### **Некоторые данные из возрастной биологии.**

Каждый вид имеет вполне определенный свой предел для роста и жизни - причину этого, как это четко обобщил великий российский геронтолог Давыдовский, следует искать в морфо-функциональных особенностях каждого организма.

Наиболее важным представляется то, что, в целом, такая причина носит характер принципиально случайный (как показано выше). Кроме того, такая значительная вариабельность для самых различных видов указывает на относительно простой ее характер (определяемость небольшим числом генов - механизмов).

Схожесть тканевого метаболизма, например, мыши и человека, при почти 100-кратном различии в ПЖ и, главное, сходными морфо-функциональными изменениями для 1-летней мыши и 80-летнего человека, а также известные факторы прогерий, указывают на возможность резкого изменения масштаба клеточного старения.

Учитывая данные о клеточном старении как функции клеточного возраста для делящихся клеток (клеточные культуры как типичный пример), можно полагать, что именно снижение скорости клеточного деления составляет основу старения по крайней мере делящихся клеток - а это большинство тканей и органов млекопитающих и человека.

Возможность быстрого старения клеточных популяций при сдерживании деления в культурах и столь же быстрого их «омоложения» при восстановлении клеточного деления указывает на возможность «омоложения» и тканей в организме человека.

При этом клеточный потенциал тканей к делению в старости сохраняется: если частота митозов в старой печени снижается в десятки и сотни раз, то при индукции регенерации печени (резекция печени) за сутки до половины и более печеночных клеток успевают поделиться.

Исходя из всего этого, представляется, что регуляторный механизм - регуляция клеточного роста и деления в целостном организме, представляет собой центральный механизм роста, развития и старения организмов, на который можно повлиять.

Конкретный анализ биологического и экспериментального материала указывает, что морфологическим субстратом старения могут являться регуляторные центры гипоталамуса. Растворивание стимулирующих регуляторных клеток гипоталамуса при гибели ингибирующих клеток дает постоянный растущий градиент некоторого регулирующего фактора с максимумом его при полной гибели ингибирующей популяции. Такой градиент половых гормонов (конечных реализующих регуляцию факторов), например, ведет к включению полового созревания.

Случайная по своей природе скорость гибели стимулирующих клеточных популяций в регуляторных центрах может определять темпы старения. Повышение устойчивости таких нервных регуляторных клеток к гибели представляет собой основное направление противодействия старению.

Возможны:

- нейрофармакологические влияния,
- электрофизиологическая стимуляция оставшихся клеток,
- тканевая инженерия (гематоэнцефалический барьер предотвращает иммунологическое отторжение),
- искусственные стимуляторы,
- восполнение периферического фактора (типа гормональной терапии),
- психофизиологические влияния - например функциональная перестройка и взятие регуляторных функций на себя более высокими сохранившимися нервными структурами (в т.ч. в гипнозе, аутогенной тренировке, психотехниках йоги) и пр.

В целом, на настоящее время представляется технически возможным решение задачи достижения режимов нестарения для самообновляющихся тканей, составляющих большинство в организме и демонстрирующих старение в наиболее выраженном виде.

### **Пути восстановления регуляторных программ.**

Проблема восстановления и коррекции регуляторных программ мозга является центральной в возрастной биологии, так как многие функции организма (половая, иммунная, уровень метаболизма, общий гормональный фон и баланс разных типов гормонов, нервная трофика, программа роста и др.) подвергаются резким изменениям в течение жизни именно вследствие запрограммированных изменений в регуляторных центрах на уровне прежде всего гипоталамуса.

Разработанные в последние годы методы трансплантации мозговой эмбриональной ткани позволяют начать работы по восстановлению истощенных регуляторных программ у старых животных. Показана в литературе возможность восстановления данным методом половой функции у старых крыс (Matsumoto etc., 1984); показана возможность восстановления ЭЭГ и условно-рефлекторной деятельности у старых кроликов (Ата-Мурадова, Черкасова, 1986). Нами показана возможность восстановления иммунокомпетентных клеток у мышей BALB/c в возрасте 20-22 мес. пересадкой ткани эмбрионального гипоталамуса в область заднего гипоталамуса старых реципиентов (Ата-Мурадова, Донцов, 1987). Хорошая переносимость оперативного вмешательства, высокая приживляемость трансплантата с установлением нервных связей с нейронами реципиента и отчетливые функциональные влияния на лимфоидную ткань делают этот метод доступным и удобным для исследования нейроиммунных взаимоотношений. Большие возможности заключены в варьировании топической локализации пересадок, в пересадке отдельных ядер, а также в аллогенных и межвидовых пересадках, например, при пересадке ядер эмбрионального гипоталамуса кролика мышам, учитывая, что длительность жизни этих животных различается на порядок.

Полученные результаты указывают на принципиальную возможность восстановления утраченных или исчерпанных с возрастом программ развития, а также, возможно, навязывания новых программ (например, при

межвидовых пересадках) с целью повлиять на процесс старения в нужном направлении.

Альтернативой хирургическому вмешательству служат методы фармакологической или физиотерапевтической активации соответствующих ядер гипоталамуса, а также создание новых регуляторных центров и водителей ритмов в том числе с применением психотерапевтических техник, гипноза и пр.

### **Практические подходы к радикальному продлению жизни.**

Развиваемые в данной статье взгляды показывают, что определяющими для задач радикального продления жизни у человека являются подходы связанные с влиянием на регуляторные процессы клеточного самообновления и увеличение устойчивости клеток нервных регуляторных центров к гибели. В целом, на настоящее время представляется технически возможным решение задачи достижения режимов нестарения для самообновляющихся тканей, составляющих большинство в организме и демонстрирующих старение в наиболее выраженном виде следующими методами.

1. Генетические – повышение выживаемости регуляторных клеток.
2. Тканевая инженерия (пересадки и подсадки), методы нанотехнологии и пр.
3. Периферический фактор – возможно вводить постоянно как биодобавки к пище.
4. Иммунофармакология – действие на лимфоциты, реагирующие на собственные клетки организма (в так называемой сингенной смешанной культуре лимфоцитов – сСКЛ (sMLC)).
6. Тканевые неспецифические факторы роста – Т-лимфокины для соматических клеток.
7. Электромагнитная стимуляция (работы Гаркави с соавторами и транскраниальная электростимуляция, вживляемые стимуляторы и пр.) с ЭЭГ-полиграфией.
8. Нейрофармакология – сохранение и активация регуляторных нервных клеток.
9. Психотехнические приемы в т.ч. гипноз, психотехники и йогические практики для взятия под контроль и активации вегетативных регуляторных центров, или даже замещения истощенных программ на новые путем формирования функциональных центров - новых водителей

ритма (замена морфологических центров на их функциональные аналоги – ансамбли нейронов более высоких уровней мозга).

10. Комплексные воздействия, влияющие на различные типы старения и главные механизмы старения.

Широко используются в медицине антиоксиданты – эффективные средства защиты клеток общего типа.

Проводился ряд экспериментов с пересадками нервной ткани (в т.ч. на человеке при лечении болезни Паркинсона и др.), а также с подсадкой гипоталамо-гипофизарных трансплантатов в мембранных камерах, защищающих от иммунного отторжения.

Известны нейрофармакологические средства «очищающие» нервные клетки от липофусцина и активирующие мозговые функции (центрофеноксин и др.), а также множество средств влияющих на медиаторы (ноотропил, депренил, фенитоин и т.п.) и метаболизм (например, ДМАЭ-содержащие средства) нервных клеток, из которых можно было бы создать высоко эффективные «коктейли».

Пересадки иммунокомпетентной ткани – пожалуй, самый эффективный (после голодания, влияющего на скорость роста и развития в целом) экспериментальный метод продления жизни. Равным образом, эффективно длительное введение лимфокинов. Иммуностропные средства в настоящее время, пожалуй, - наиболее широко рекламируемые средства для биоактивации и профилактики старения.

Показано наличие у молодых животных в сыворотке крови факторов, увеличивающих потенциал клеточного роста при введении старым животным (Донцов, 1990; Донцов, Крутько, Подколзин, 2002). Известны также выраженные влияния экстрактов некоторых рыб на состояние кожи (и видимо, других обновляющихся тканей) – на их основе разработан препарат «Имедин».

Ряд работ Гаркави с соавт. показали возможность активации нервных центров и удержание их на высоком уровне активности, что эквивалентно высокой тренированности и повышению пределов адаптации. Ими же показано общеомолаживающее действие таких процедур у крыс.

Метод ТЭС (транскраниальной электростимуляции) на основе избирательного резонанса структур мозга позволяет избирательно активировать определенные нейрорегуляторные структуры.

Наконец, до сих пор плохо используется высокая функциональная пластичность мозга. Между тем широко известны случаи быстрого постарения при психических травмах, как и возможность обратного развития такой «психогенной прогерии».

Наследственные прогерии в том числе натогерии – яркое подтверждение широких пределов темпов развертывания старения у человека.

Практикуемые в течение тысяч лет йогами психотехнические приемы включают и приемы омоложения. Интересно, что анализ таких методов показывает направленность их на регуляторные центры мозга и взятие их под активный психический контроль. Обычно начинают с практик концентрации внимания и визуализации психических процессов с концентрацией в области лба – функций произвольного внимания. Затем визуализированный свет проецируют на область затылка – эпифизарно-гипоталамически-гипофизарный комплекс. Когда удастся визуализировать его активность, проявляющийся «нектар бессмертия» - «амриту» продвигают вниз – насыщая все области тела, что у адептов таких практик сопровождается выраженными признаками общего оздоровления и омоложения. Исследования данного процесса с помощью ЭЭГ-полиграфии с топической локализацией функций, с избирательной электромагнитной стимуляцией и иными современными подходами позволило бы уже сейчас достичь прорыва в этой области, с возможностью широкого тиражирования методик.

## **2.6. Единая системная теория старения**

Когда мы говорим о единой естественной теории старения, то достаточно ясно, что она должна отвечать на ряд центральных вопросов:

- является ли старение общим законом периода или частным механизмом существования;
- какова сущность и фундаментальная, общая причина старения;
- каковы общие законы и частные типы и механизмы проявления старения;
- каковы принципиальные особенности старения человека;

- каковы общие перспективы и пути преодоления старения как явления природы;
- каковы конкретные подходы к воздействию на главные типы и механизмы старения;
- значимость старения в целом, генеральный путь его преодоления и особенности осуществления этой задачи у человека.

При создании единой теории старения следует учитывать и объединить конкретные проявления старения, которые можно разделить на несколько уровней изменения морфологии и функции молекул, органов, тканей и целостного организма с возрастом.

Изменения, происходящие в организме при старении, чрезвычайно разнообразны и проявляются на всех уровнях строения организма.

**Первый уровень** - целостный организм в том виде, как он воспринимается окружающими при непосредственном общении и при самых общих обследованиях. По мере старения редуют волосы и выпадают зубы, кожа становится морщинистой и дряблой, появляется сутулость, меняется форма грудной клетки, в голосе исчезают верхние частоты, походка становится вялой и шаркающей, увеличиваются пороги восприятия сигналов всеми органами чувств. Одновременно изменяется и психологическое состояние человека: сужается область интересов, они становятся однообразными и все больше замыкаются на собственные переживания, усиливаются проявления негативных свойств характера - недоверчивость, неуживчивость, эгоизм. На уровне целостного организма происходящие возрастные изменения проявляются не только увеличением заболеваемости по весьма многим нозологиям, но и появлением специфических "старческих" синдромов - хронической интоксикации, хронической дезадаптации, клеточной дистрофии, хронической усталости, иммунодефицита и др.

**Второй уровень**, на котором проявляется старение, - уровень регулирования внутренних характеристик и параметров организма. Любой организм - целостная система, которая стремится к оптимизации своего состояния в соответствии с непрерывно происходящими изменениями окружающей среды. При этом оптимизируются не отдельные параметры и

характеристики, а вся их огромная совокупность во взаимосвязи друг с другом. Критерий оптимизации пока не установлен - вполне возможно, что в организме их несколько и система оптимизации далеко не линейна. Существуют и ограничивающие условия, например, такой параметр, как концентрация сахара в крови, должен поддерживаться практически постоянным. В процессе старения регулирование становится все более инерционным, состояние организма все чаще становится далеким от оптимального, что отрицательно сказывается на самочувствии. Пределы, в которых могут изменяться характеристики и параметры организма сужаются, а это означает, что снижается его возможности адаптации, приспособления к меняющимся условиям окружающей среды. Особую роль играет то, что в процессе старения снижаются возможности адаптации организма к развитию патологических процессов, что выражается снижением сопротивляемости организма и увеличением вероятности смерти за каждую последующую единицу времени.

Существенное ухудшение системы регуляции с возрастом, как предполагается, может быть связано не только с закономерными возрастными изменениями, обусловленными видовыми особенностями человека, но и тем, что давление эволюционного отбора по параметрам, проявляющимся в старости, всегда было минимальным. Это связано с двумя факторами. Во-первых, в течение сотен поколений лишь доли процента людей доживали до возраста начала естественного старения. Во-вторых, как раньше, так и теперь, потомство у человека в основном возникает в юношеском и зрелом возрастах, когда отбор по качеству возрастных изменений, происшедших в регуляторной системе, еще отсутствует.

Особую роль в процессах старения играет специальная система регуляции клеточного роста, осуществляемая субпопуляциями Т-лимфоцитов. Возрастные изменения в Т-лимфоидной системе приводят, в частности, к снижению скорости пролиферации и самообновления самых различных типов соматических клеток.

Как характерное явление, связанное со старением, отмечается общая "децентрализация" регулирования, уменьшение степени его подчиненности "интересам" целостного организма, автономизация регулирования параметров и характеристик отдельных подсистем организма.



**Третий уровень**, на котором прослеживаются характерные изменения, обусловленные старением, - отдельные системы, органы и ткани организма. Общие признаки старения на этом уровне - уменьшение числа высокодифференцированных клеток и частичная их замена малодифференцированной соединительной тканью.

Характерные частные изменения:

- в сердечно-сосудистой системе - уменьшение эластичности кровеносных сосудов и связанное с этим увеличение скорости пульсовой волны и хрупкости капилляров, стойкое повышение артериального давления, уменьшение минутного объема крови;

- в системе дыхания - уменьшение жизненного объема легких и числа альвеол;

- в нервной системе - уменьшение числа нейронов и скорости проведения нервного импульса;

- в выделительной системе - уменьшение числа нефронов, объема почечного кровотока и скорости почечной фильтрации;

- в опорно-двигательной системе - известкование костной ткани, уменьшение числа мышечных клеток;

- во внеклеточной соединительной ткани - замена эластических и ретикулиновых волокон более грубыми и менее эластичными коллагеновыми волокнами, снижение упругости и эластичности этих последних, уменьшение количества межклеточного вещества.

**Четвертый уровень** изменений, происходящих при старении организма - клеточный. К этим изменениям, прежде всего, относятся:

- уменьшение проницаемости клеточных мембран, сопровождающееся, во-первых, снижением скорости диффузии в клетку питательных веществ и гормонов, регулирующих функциональную активность клетки, а, во-вторых, - снижением скорости выведения из клеток продуктов их метаболизма;

- уменьшение содержания в клетках воды, что сопровождается повышением вязкости цитоплазмы и соответствующим уменьшением скорости биохимических реакций;

- метаболическое засорение необновляющихся, в частности, нервных клеток, липофусцином;

- уменьшение пролиферативной активности самообновляющихся клеток, сопровождающееся повышением в клетке количества недопереваренных субстанций и численности первичных лизосом;
- уменьшение числа рецепторов на поверхности клеток, вследствие чего меняется реакция клеток на внешние воздействия;
- изменение соотношения клеточных рецепторов, чувствительных к различным биоактивным веществам, что переводит клетку на иной тип функционирования;
- снижение энергообразующих возможностей клетки, выражающееся в уменьшении молекул АТФ и креатинфосфата, изменении сопряжения процессов окислительного фосфорилирования и окисления;
- снижение лабильности клеток, что на ЭЭГ отмечается преобладанием медленных ритмов, уменьшением частоты импульсов действия для моторных единиц мышечной ткани и частоты импульсации в афферентных и эфферентных нервах.

**Пятый уровень** изменений относится к клеточным органеллам. К этим изменениям, в частности, относятся:

- целый комплекс изменений, наблюдаемых в митохондриях (увеличение объема митохондрий при снижении площади мембран в каждой отдельной митохондрии, связанное с увеличением объема резкое набухание митохондрий и расширение промежутков между кристами, разрушение внутренней и повреждение наружной мембран), в связи со всеми этими явлениями интенсивность внутриклеточных дыхательных процессов с возрастом снижается;
- в белковообразующем внутриклеточном комплексе отмечается расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума с уменьшением числа рибосом на мембранах, а также редукция и уменьшение площади аппарата Гольджи с проявлением в нем застойных явлений;
- уменьшение надежности лизосомальных мембран, что приводит к извержению в цитоплазму пищеварительных ферментов и аутолизису клетки;
- полиплоидия невозобновляемых и почти невозобновляемых клеток;

- образование многочисленных складок ядерных мембран, дающих увеличение площади соприкосновения кариоплазмы с цитоплазмой, компенсирующее снижение проницаемости мембраны;

- расширение ядерных пор и появление функционально бесполезных ядерных включений.

**Шестой**, наиболее тонкий уровень изменений, происходящих в организме при старении, является молекулярным. На этом уровне наблюдаются следующие явления:

- накопление точечных соматических мутаций в молекулах ДНК, приводящих к дедифференцировке клеток, снижению их функциональной эффективности, искажению метаболических процессов. Мутации возникают главным образом в какой-либо фазе митоза, при репликации молекул ДНК, при этом одновременно снижается эффективность внутриядерных репаративных процессов, что возможно связано с накоплением мутации, и в тех локусах, которые ответственны за синтез различных видов репарационных ферментов;

- накопление дефектных, функционально неэффективных и даже вредных молекул, происходящее за счет процессов окисления свободных радикалов в сложных молекулах органических веществ, участвующих в метаболизме клетки. Подавляющее большинство таких молекул возникает под действием проникающего извне ионизирующего излучения;

Хотя конкретная феноменология старения достаточно хорошо изучена, для создания общей теории следует рассматривать феномен старения с более общей точки зрения.

Достаточно ясно, что старение на современном этапе развития науки должно рассматриваться прежде всего с общей методологической точки зрения, поскольку оно объективно принадлежит к феноменам наиболее общего типа – таким, как жизнь и смерть, бытие и сущность развития Природы в целом и т.п.

Современный системный анализ, как методологический подход к старению, позволяет преодолеть изъяны прежних методов изучения этого явления - метафизичность механистического рассмотрения старения, как следствия какого-то конкретного физико-химического процесса или даже жесткой запрограммированности гибели организма, с одной стороны, и

чрезмерной общности философских трактовок, не позволяющих сущностно наполнить и предметно анализировать этот процесс, с другой. Смыкание фундаментальной и практической отраслей человеческой деятельности в настоящее время, реализованное в новой методологии - системном анализе, позволило выработать достаточно полный, общий и конкретно наполненный метод изучения старения как глобального феномена жизни вообще и человеческой жизни в частности.

Системный подход к процессу старения включает формулирование глобального закона старения как общего феномена, что является определением старения и формулирует причину старения, которая принципиально должна быть определена достаточно обобщенно; определение старения необходимо и достаточно свести к следующему: **старение – глобальное снижение жизнеспособности с возрастом** (устойчивости ко всем формам повреждений), что ведет к повышению вероятности смерти целостного организма со временем в течение взрослого периода его жизни.

Общая **причина** старения, в целом, достаточно понятна на современном уровне обобщения – это дискретность существования организмов, ведущая к отграниченности их от внешней среды и приводящая к принципиальной недостаточности вследствие этого любых внутренних (следовательно, ограниченных пределами организма) механизмов самосохранения при принципиально неограниченном влиянии по качеству и силе со стороны внешних воздействий всего Мира. Это глобальное противоречие «целого и части» ведет к эволюции и развитию жизни, но включает изменение всех форм, а недостаточность изменчивости на индивидуальном уровне ведет к старению и смерти. Общность морфо-функциональной организации особей конкретного вида придает им и общность сроков жизни, темпов старения и главных для каждого вида механизмов старения.

Важнейшим подходом к анализу при системном рассмотрении является учет иерархичности структур реальных сложных систем. При этом системный анализ требует рассмотрения принципов, характерных для каждого иерархического уровня.

Такая иерархия рассмотрения при системном анализе отражает не вещественную структуру объекта, что изучают морфологические науки, а иерархию сущностных принципов, отражающих законы функционирования и связи внутри и между структурными уровнями рассматриваемого

объекта, который выступает как сложная иерархическая динамическая система.

Следующая таблица дает представление об иерархичности старения с точки зрения системного подхода (Таблица 1). Три высших иерархических уровня описания старения принципиально идеальны и доступны только для теоретического анализа.

Таблица 1.  
Иерархичность рассмотрения старения

Уровень	Сущность уровня	Важность для проблемы старения	Доступность Для воздействий
Причина старения	Сущностное описание, принцип	Определяет принципиальную <b>возможность</b> повлиять на старение	Не доступно по своему существу: идеальная суть причины
Типы старения	Общее описание действия причины как направления эволюции систем	Определяет конечное число различных типов изменений при старении	Воздействие выступает как описание общих путей влияния на старение
Синдромы старения	Общее описание взаимосвязанных групп изменений при старении	Определяет взаимообусловленные <b>группы</b> изменений при старении	Воздействие описывается как комплексные группы взаимосвязанных методов
Механизмы старения	Конкретные проявления принципов старения	Определяет бесконечное разнообразие <b>конкретных механизмов</b>	Описывается как отдельный метод воздействия на тот или иной конкретный механизм старения

Последний уровень - структурный и его изучение возможно только при наполнении биологическим содержанием. При таком рассмотрении

видно, что первичная причина, как принцип, проявляется несколькими (в нашем случае четырьмя) наиболее общими закономерностями - типами старения, присущими всем живым существам. Эти типы, в свою очередь, формируют ряд взаимосвязанных групп симптомов - синдромы старения, включающие уже конкретные проявления старения на уровне частных механизмов, реализующих старение в зависимости от конкретных условий.

Системность рассмотрения старения проявляется в том, что в каждом конкретном проявлении, механизме старения можно увидеть все вышеупомянутые четыре уровня: отражение идеальной причины в конкретных условиях; отношение в большей мере к определенному типу старения; закономерную связь на уровне механизмов с другими симптомами - синдромами; и, наконец, собственно конкретное реальное проявление старения для изучаемого явления. Естественно, чем более конкретное и узкое явление мы изучаем, тем более конкретно, но и узко, проявляется причина старения. Для всего организма старение в целом может быть достаточно полно охарактеризовано только с использованием всех четырех иерархических уровней его представления.

Развиваемая системная теория старения имеет не только важное теоретическое значение, но и имеет важные практические выходы. Так, ясно, что для старения сверхсложных систем, каковыми являются все организмы, причина старения не может реализоваться одним механизмом, поэтому поиски «таблеток от старости» методологически не обоснованы. В то же время, системный подход требует системности, комплексности, в подходе как к диагностике индивидуального старения, так и к развитию системы профилактики и обращения старения.

Нами разработаны компьютерные системы и методические пособия для всесторонней оценки индивидуального старения человека (Донцов, Крутько, 2002-2008) и предложено, как это всегда и предлагали ведущие геронтологи, выделять представления об общем биологическом, физиологическом, психологическом, патологическом возрасте, парциальном старении органов и систем, «профиле старения», преимущественном типе и темпе старения, что позволяет разрабатывать индивидуальные подходы к геропротекции и биоактивации у человека (Донцов и др., 2002-2008).

Системный подход к лечению плохо поддающихся моно-терапии патологий апробирован, например, при синдроме хронической усталости,

который мы рассматриваем как модель старения (более 20 совпадающих признаков), с хорошими и отличными результатами (Подколзин и др., 2000). В целом, можно предложить следующую классификацию основных механизмов и проявлений и возможных средств воздействия на старение исходя из предложенных теоретических схем (таблица 2).

Таблица 2

Базовые механизмы старения и средства воздействия

№	Базовый механизм	Неблагоприятные эффекты и следствия старения	Средства антистарения
1	Системное «загрязнение» организма (неполное выведение экзо- и эндогенных токсинов, а также внутренних «отходов» метаболизма)	Токсины и тяжелые металлы в тканях, липофусцин в клетках, камни в печени и почках, рубцы от старых ран и воспалительных процессов, хронические инфекции, холестериновые бляшки на сосудах, не функционирующие белковые комплексы в клетках, явления остеохондроза, увеличение числа мутаций в хромосомах, психические блоки и проблемы.	Энтеросорбенты, детоксиканты. Стимуляция органов «очистки»(печень, почки...) Мануальная терапия. Оптимизация питания. Стимуляция обмена веществ (витамины, электро- стимуляция гипоталамуса). Антиоксиданты, доноры SH групп и пр. Специальные средства (центрофеноксин и др.) Стимуляция клеточного самообновления при регенерации и пр.
2	Снижение количества необновляемых элементов организма	Уменьшение количества: нервных клеток; альвеол в легких; нефронов в почках; зубов; клеток - рецепторов слуха и зрения; яйцеклеток; стволовых клеток; снижение объема функций организма.	Механические протезы. Тканевая и органная инженерия (пересадки, подсадки и пр.). Стимуляция регенерации тканей. Заместительная терапия. Стимуляция оставшихся структур.

3	Старение как накопление повреждений и деформаций структур и функций	Увеличение разнообразия морфологии и функции клеток, тканей, органелл, молекул, генов. Ухудшение регуляции, дисбаланс в работе основных жизненно важных систем, снижение общей адаптации. Увеличение антигенного разнообразия и аутоиммунизация.	Снижение времени самообновления всех структур (клеточное деление). Стимуляция естественного отбора клеток (иммунная система и др.) Стимуляция функций, что косвенно влияет на самообновление (голодание, физическая активность, и пр.).
4	Изменение программ роста и развития	Истощение и нарушение программ роста и развития, прекращение роста (гормон роста), климакс (половые гормоны), снижение иммунитета (гормоны тимуса), дезадаптация (гормоны надпочечников), дисфункция др. гормонов (ДГЭА, инсулин, мелатонин, тироксин, эпифиз).	Заместительная терапия (фито-гормоны, СТГ половые и др. гормоны). Стимуляция клеточного самообновления факторами крови, стволовыми клетками, клеточная инженерия. Иммуностимуляция (гормоны тимуса, трансфер-фактор и ряд других средств). Анти-стрессорные средства. Активация гипоталамуса.

Таким образом, разрабатываемая нами системная сущностная теория старения является наиболее адекватным методом рассмотрения старения в настоящее время, она позволяет анализировать старение на всех уровнях: уровне общих закономерностей и понятий, уровне количественного моделирования, уровне сущностного наполнения биологическим материалом. При этом сохраняется общее видение проблемы и целостности организма со всеми его иерархическими уровнями организации. Эта теория принципиально открыта для развития и позволяет не отвергать уже имеющиеся теории старения, а включать их в единое целое.



## Глава 3.

### Новая иммуно-регуляторная теория старения.

#### 3.1. Самоорганизация клеточных систем – основа формирования организмов

Нет сомнения, что проблема регуляции клеточного деления и тканевого роста является одной из главнейших как для теории, так и практики современной биологии и медицины. Переход от одноклеточных форм живого к многоклеточным организмам явился важнейшим этапом эволюционного процесса, сущность которого во многом не ясна, однако, несомненно, что такой переход должен быть связан с появлением специальных механизмов, ограничивающих пролиферативные потенции одноклеточных организмов в интересах целостного организма.

Организм современного многоклеточного состоит из значительного числа клеток разного типа, большая часть которых делится или способна к делению. Такое многообразие пролиферирующих клеток, при условии сохранения целостности организма, может сохраняться лишь как динамическое равновесие с наличием мощных регуляторных механизмов. Уже наиболее общий взгляд на эту проблему показывает, что система регуляции пролиферации тканей целостного организма и система регуляции роста организма может существовать лишь как кибернетическая иерархическая многоуровневая система регуляции.

Формирование такой системы можно рассматривать как результат постоянно усложняющегося филогенетического процесса, на каждом этапе которого формировались свои, законченные для этого уровня, системы регуляции пролиферации. При переходе на новый уровень возникали новые системы, отражающие новые потребности в регуляции пролиферации, которые надстраивались над предыдущими более ранними.

Для рассмотрения процессов регуляции сложных развивающихся систем в настоящее время существует адекватный теоретический аппарат этой теории самоорганизации, разрабатываемые, например, в рамках синергетики и кибернетики. Прежде всего это работы нобелевских лауреатов: И. Пригожина, М.Эйгена и других ученых, работающих в этой

области (Turing, 1952; Пригожин, 1960; Эйген, Шустер, 1982; Донцов и др., 1997; 2002; Николис, 1989; Крутько и др., 1996, 1997, 2007).

Представляется, что можно выделить следующие уровни регуляции клеточной пролиферации в целостном организме:

1. Внутриклеточный ( $G_1/S$  регуляция как выбор альтернативы деление/дифференцировка и  $G_0/G_1$  регуляция как отражение функциональной регуляции – потребности в клетках данного типа).

2. Внутритканевой – кейлоны как регуляторы обратной отрицательной связи.

3. Межтканевой – процессы кооперации и симбиоза между разнотипными клетками.

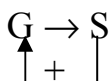
4. Организменный – регуляция роста и развития.

Порядок представления отражает вероятную последовательность возникновения уровней регуляции пролиферации в процессе филогенеза. Исходя из общих кибернетических принципов, разработанных для сложных систем управления, можно представить каким образом могло идти формирование различных уровней регуляции в филогенезе.

### **Регуляция пролиферации однотипных клеток (кейлонная система).**

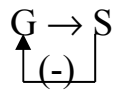
Не ограниченное ничем клеточное деление пропорционально наличному в каждый момент времени числу клеток – это прямая положительная связь, что, как известно, дает экспоненциальный рост тканевой массы. Фактически, его можно наблюдать лишь на самых ранних стадиях деления эмбриона или в начале роста клеточной культуры низкой плотности.

Структурная модель такого процесса для  $G$  – покоящихся клеток и  $S$  – клеток в состоянии деления, является элементарной моделью с положительной (+) обратной связью и может быть представлена как простая схема:



Наиболее общий и древний механизм регуляции клеточного роста – отрицательная (-) обратная связь, известная как кейлонный механизм. При этом скорость деления обратно пропорциональна достигнутой массе

клеток, асимптотически стремящейся к своему пределу. Структура такого процесса, как системы с обратной (-) отрицательной связью, можно представить в виде схемы:



### 3.2. «Клеточный гиперцикл» – основа саморегуляции и самообновления многоклеточных организмов

Следующий уровень регуляции - взаимодействие клеточных популяций, без чего не мыслима дальнейшая эволюция многоклеточных, т.е., должна возникать система межклеточной регуляции и интеграции организма составленного из разнотипных тканей. Работы М.Эйгена, П.Шустера показывают каким образом могли объединиться различные типы клеток с собственными системами регуляции. По определению авторов «гиперцикл – это принцип естественной самоорганизации, обуславливающий интеграцию и согласованную эволюцию системы функционально связанных самореплицирующихся единиц» (Эйген, Шустер, 1982).

Основой теории гиперцикла является доказательство неизбежности формирования в процессе эволюции функциональных связей более высокого порядка между самореплицирующимися единицами – системами более низкого порядка, входящими в единую систему гиперцикла.

При таком объединении образуется саморегулирующаяся система более высокого порядка, сохраняющая постоянство взаимоотношений внутри входящих систем. Авторы подчеркивают возможность распространения ее на уровень более высокой организации живого.

Системы кейлонной регуляции однородного типа клеток как раз и представляет собой элементарные самореплицирующиеся единицы, формирующие между гиперцикл (ниже приведенная схема).

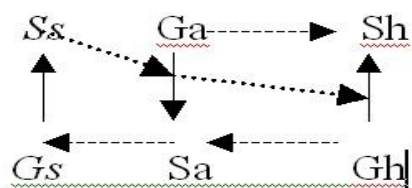


Рисунок 4. Простейший клеточный гиперцикл.

В наиболее простом случае конкретная биологическая причина такого объединения – клеточный синергизм, что дает выгоды для обеих взаимодействующих популяций. Но так как это есть механизм положительной обратной связи, то, чтобы не возникало неограниченного роста, необходимы и клеточные популяции ограничивающие размножение клеток (отрицательная обратная связь): все 3 элемента (регулируемая популяция, хелперная и супрессорная популяция) образуют элементарную саморегулирующуюся единицу из 3-х клеточных популяций, названную нами КЛЕТОЧНЫЙ ГИПЕРЦИКЛ: популяция соматических клеток (Ga) регулируется стимулирующими (h) и ингибирующими (s) регуляторными популяциями, как отражено на рисунке 4.

Несмотря на простоту описания и большую биологическую значимость, «клеточному гиперциклу» не уделено достойного внимания в литературе. Между тем, концепция клеточного гиперцикла означает:

- новый механизм в эволюции при формировании многоклеточных организмов, что сделало возможным само существование многоклеточных как единого целого;

- принципиально новый уровень регуляции клеточного роста в организме (уровень клеточных популяций), а, значит, и новую систему в организме;

- наличие процессов самоорганизации на данном уровне;

- основу для формирования более высоких уровней регуляции (нейро-гуморального) и для опосредованного влияния этих уровней на собственно клеточный рост;

- основу для формирования специальной клеточной системы регуляции роста соматических клеток в организме – новой системы в организме (Донцов, 1986, 1990), которая в свою очередь является основой формирования специальных систем – в том числе системы иммунитета – новая теория формирования иммунитета (Донцов, 1989),

- а также новая «имунная теория старения» как истощения системы иммунитета вследствие изменения в регуляторных системах (Донцов, 1998; 1990).

## Эволюция клеточного гиперцикла.

Дальнейшее развитие клеточного гиперцикла в филогенезе должно происходить по общим эволюционным законам - можно теоретически предсказать и экспериментально наблюдать следующие биологические феномены:

- увеличение числа регулируемых единиц,
- специализацию популяций клеток (выделение соматических и регуляторных популяций);
- специализацию регуляторных популяций, ведущую, например, к феномену "памяти" при регенерации органов и тканей, переносимой Т-лимфоцитами (Бабаева, 1986, 1995; Бабаева и др., 1979; 1982; Донцов, 1990).
- появление функциональной регуляции (появление механизмов  $G_0/G_1$  перехода и его регуляции отдельно от  $G_1/S$  перехода),
- надстраивание систем регуляции целостного организма (для регуляции роста и развития).

На рисунке 5 показана структура гиперцикла, имеющего  $G_0/G_1$  уровень регуляции.

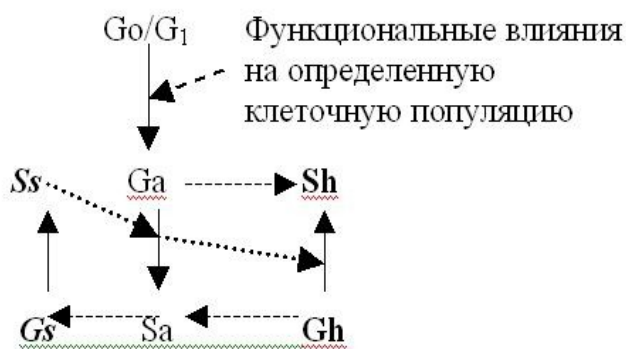


Рисунок 5.

Гиперцикл с  $G_0/G_1$  регуляцией.

Ниже показана полная система регуляции клеточного роста (назовем ее «КРП система» - система Клеточной Регуляции Проллиферации), представленная регулируемыми соматическими клетками, неспецифическими клетками регуляторами (+) и (-) типа (стимуляторы "h" и "i" ингибиторы) и специфическими КРП для отдельных типов клеток.

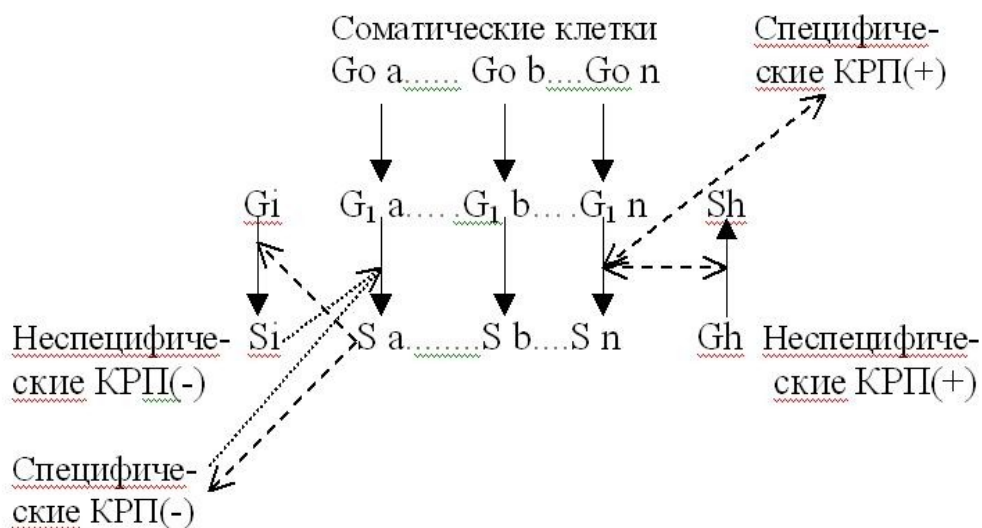


Рисунок 6.  
Общая полная схема «КРП-системы».

### Функционирование клеточного гиперцикла.

Моделирование на основе данной схемы различных биологических процессов дает исключительно плодотворные результаты. Посмотрим, каким образом будет реагировать такая система на внешнее возмущение, отклоняющее ее от имеющегося баланса.

При включении  $G_0/G_1$  перехода (регенерации при повреждении ткани, функциональная нагрузка, модель фармакологически индуцированной искусственной стимуляции (Донцов, 1985, 1990) такого перехода) будет наблюдаться следующая последовательность биологических реакций: повышение количества  $G_1$  соматических клеток активирует «h» клетки к пролиферации и выделению регуляторных факторов; только затем активируется  $G_1/S$  переход соматических клеток и появление активно делящихся соматических клеток активирует «s» клетки, подавляющие избыточную реакцию. От соотношения h/s клеток зависит интенсивность: репаративной регенерации, уровня фонового самообновления тканей и его снижения с возрастом и пр. Важно, что сам уровень такого соотношения есть функция нейро-гуморального фона, а снижение этого фона с возрастом полностью объясняет все особенности «старческой» кинетики регенерации, снижение самообновления органов с возрастом и открывает перспективы влияния на эти процессы иммунофармакологическими средствами (Донцов, 1986, 1990).

### **Фоновая регуляция клеточного гиперцикла.**

Рост и развитие - неотъемлемые части жизни. Они всегда регулируются генетической программой, которая реализуется обычно взаимодействием 2-х компонентов на уровне регуляторных центров: стимулирующего и ингибирующего (рилизинг-факторы гипоталамуса обычно). Основным механизмом программного регулирования на этапе формирования организма – гибель (программная, апоптоз) супрессорных клеток (S) ведет к растормаживанию функции стимулирующих (H) клеток, продуцирующих регуляторный фактор (F).

Нервные регуляторные клетки (H и S) сосредоточены в гипоталамусе, в ядрах которого наблюдается с возрастом гибель до 80% этих клеток. Растормаживание стимулирующих клеток дает постоянный растущий градиент регулирующего фактора с максимумом при полной гибели ингибирующей популяции. Такой градиент, например, половых гормонов (конечных реализующих регуляцию факторов для данной функции) видимо, и ведет к включению полового созревания.

Если предположить, что регуляторные клетки с возрастом изнашиваются, гибнут случайным, вероятностным, образом и не возобновляются, то легко видеть, что возрастная динамика этих клеток и некоторого регуляторного фактора «F», который они коонтолируют, будет описываться системой линейных дифференциальных уравнений, как показано выше. Если считать регуляторный фактор F, обеспечивающий интегральное функционирование организма как системы, главным фактором жизнеспособности (тогда смертность  $\mu = k/F$ , где k - коэффициент) и предположить, что ингибирующие клетки быстрее разрушаются с возрастом (их функция исчерпывается периодом развития), то, интегрируя систему уравнений, получим динамику моделируемых переменных, показывающую очень хорошее качественное соответствие реальной кривой смертности у млекопитающих и человека, как отражено на рисунке выше (рисунок 2 раздела 2.4): воспроизводятся все три главные качественные характеристики графика смертности: быстрый спад в раннем возрасте, экспоненциальный подъем в средних и старших возрастах, замедление подъема в позднем старческом возрасте. Это может указывать на определяющую роль процессов регуляции для старения человека. Важнейшим фактором, определяющим старение в этом случае, является

скорость гибели «Н» клеток. Учитывая тот факт, что в организме имеются достаточно длительно живущие неделяющиеся нервные клетки в других отделах мозга, можно говорить о принципиальной возможности резкого замедления старения путем замены (трансплантации) быстро гибнущих регуляторных клеток длительно живущими, либо молодыми, а также использованием ряда других методов влияния на эти процессы регуляции.

### **3.3. Т-лимфоциты – регуляторы роста соматических клеток.**

Основным вопросом является - какие же именно клетки у современных млекопитающих и человека являются главными в регуляции роста соматических клеток организма. На этот вопрос есть совершенно четкие указания как теоретические представления, так и экспериментальные данные, указывают на преимущественную роль в таких процессах Т-лимфоцитов-регуляторов (хелперов и супрессоров), а именно, их ближайших предшественников, несущих SC антиген (видимо, для неспецифических КРП) и Т-клеток, участвующих в так называемой "сингенной смешанной культуре лимфоцитов", которые реагируют "на свое", а не как иммунные клетки на "чужое" (для специфических КРП).

Действительно, не трудно видеть при анализе требований, вытекающих теоретически из выше разобранных схем, что необходимые свойства, которыми должны обладать такие КРП, совпадают со свойствами регуляторных популяций лимфоцитов (главным образом Т-лимфоцитов). КРП должны:

- быть подвижными (рециркулировать) в организме,
- иметь рецепторы к "своему" осуществлять распознавание "своего",
- КРП должны обладать собственной пролиферацией, ускоряющейся в ходе выполнения ими функций регуляции клеточного роста других тканей, регуляция клетками КРП пролиферации должна иметь место для ЛЮБЫХ типов клеток в организме в т.ч. лимфоцитов-эффекторов при иммунном ответе и пр.

С другой стороны, имеются в настоящее время факты, указывающие на то, что именно лимфоцитам принадлежит главная роль в регуляции клеточного роста не только иммунных, но и любых иных типов клеток в



организме. Эти работы настолько важны, что в свое время были удостоены в СССР авторского свидетельства на открытие и важнейшие работы здесь сделаны российскими учеными.

Напомним главные экспериментальные факты из этой области:

- наибольший международный и отечественный резонанс имели работы по "ПЕРЕНОСУ ЛИМФОЦИТАМИ РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ ИНФОРМАЦИИ": лимфоциты от животных с регенерацией тканей любого типа были способны индуцировать митозы и рост клеток соответствующего типа при сингенном переносе интактным животным (СветМолдавский и др., 1974; Долгушин, 1978; Бабаева, 1995; Бабаева и др., 1982; Шилова и др., 1982; Ли и др., 1985; Тимошкевич и др., 1984);

- перенос гиперпластической реакции лимфоцитами возможен для любых тканей и при любых процессах например, при изопротеренол-индуцированной гипертрофии слюнных желез грызунов, при функциональной гиперплазии сердца и др. (СветМолдавский и др., 1974; Донцов, 1986, 1990);

- известна регуляция Т-лимфоцитами пролиферации фибробластов в т.ч. выделяемых лимфокинов, специфических для них (Балаж и др., 1982; Ваганов, 1984), и других типов клеток (Петров и др., 1977);

- было показано, что симптомы разрастания костной ткани остеопетроза, коррегируются переносом лимфоцитов от здоровых животных; более того, паратиреоидный гормон, специфический для остеокластов, действует через Т-лимфоциты, на которых, но не на остеокластах, имеются к нему рецепторы (Horowitz et al., 1984; Schneider et al., 1984);

- было показано, что общую задержку роста карликовость мышей можно ликвидировать переносом лимфоцитов от здоровых животных, а на Т-лимфоцитах есть рецепторы к соматотропному гормону и число их выше в период роста животных (Макинодан и др., 1978; Мартыненко и др., 1982);

- известен парадокс "Nude" мышей, противоречащий теории опухолевого надзора, (опухолевый надзор видвигался как главный эволюционный фактор становления лимфоидной системы): у бестимусных мышей частота спонтанных и индуцированных опухолей не повышена, а снижена; более того, повышение частоты опухолей у них восстанавливается при переносе лимфоцитов от обычных мышей; у этих же животных

снижение регенерации и самообновления тканей (дистрофический синдром) не может быть объяснен только снижением иммунитета и бактериальной инфекцией; у этих же мышей со временем Т-лимфоциты все равно появляются, то есть, роль тимуса играют обычные ткани, также стимулирующие пролиферацию и созревание Т-клеток (Макинодан и др., 1978);

- известны факты стимулирования и ингибирования лимфоцитами роста опухолей, не сводящиеся к типичным чисто иммунным феноменам (Балаж и др., 1982; Донцов, 1989; Макинодан и др., 1978; Малыгин и др., 1984; Behferanz et al., 1983; Ponzio, 1983);

- при старении снижению клеточного самообновления (физиологической регенерации) предшествует дегенерация тимуса - источника Т-лимфоцитов (Макинодан и др., 1978; Балаж и др., 1982);

- реакция "трансплантат против хозяина" и иные методы, приводящие к инактивации собственных лимфоцитов "хозяина" сопровождаются типичными "неиммунными" симптомами снижением индуцированной регенерации, дистрофией тканей и пр.;

- система Т-клеток-регуляторов гораздо более сложна, чем система Т- и В-эффекторов иммунитета, причем Т-клетки иммунной системы распознают чужеродный антиген ("чужое") в комплексе со "своим" антигенами главного комплекса гистосовместимости;

- подробно описана и исследована в иммунологии т.н. "сингенная смешанная культура лимфоцитов" sMLC, когда Т-клетки преимущественно Т-хелперного и Т-супрессорного (но не киллерного) типов реагируют бурной пролиферацией на СВОИ клетки организма, в том числе на неиммунные клетки; в классической иммунологии эти клетки "лишние" их можно убрать антисыворотками и обычные иммунные реакции не изменятся; в рамках sMLC интересны факты появления или повышения количества Ia рецепторов, на которые реагируют Т-клетки, на неиммунных клетках различных тканей при подготовке их к клеточному делению, в том числе на опухолевых клетках и пр. (Moody et al., 1983; Ponzio, 1983).

Из других интересных экспериментально найденных и теоретически ожидаемых следствий, вытекающих из теории о существовании КРП-системы, можно указать на следующие.

Известно из иммунологии и иммуногенетики рецепторов Т-клеток, что "распознавание чужого" в принципе не отличается от "распознавания своего", причем возможен перевод "своего" в "чужое" (аутоиммунные реакции) и "чужого в свое" (толерантность) в результате прежде всего изменений в регуляторных Т-клетках.

При распознавании Т-зависимых молекулярных антигенов в ходе иммунной реакции "чужое" распознается в комплексе со "своим" собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости, которые представлены на "презентирующих" антиген клетках разного типа. Необходимость "презентации" антигена для лимфоцитов Ia-несущими клетками собственного организма объясняется тем, что эволюционно Т-клетки приспособлены к реакции именно на клетки, причем на готовящиеся к пролиферации клетки, а не на молекулы.

### **3.4. Специализированная клеточная система регуляции роста соматических тканей**

Исходя из всех выше приведенных фактов, мы предположили, что функция регуляции клеточного роста "своих" клеток является филогенетически более древней и более важной собственно это и есть эволюционная сила, формирующая сложную систему Т-лимфоцитов-регуляторов пролиферации любых клеток, в том числе Т и В-эффекторов иммунитета, которые филогенетически более поздние и более простые. В таком случае, иммунная система только специализировавшаяся в отношении элиминации "чужого" часть более сложной и общей системы регуляции клеточного роста КРП системы (Донцов, 1986, 1989, 1990, Донцов и др., 2002, 2010, 2011).

#### **Концепция «системы КРП» - новой регуляторной системы организма.**

Можно сделать некоторые очевидные выводы:

1. Должна существовать на межклеточном уровне специальная система регуляции роста соматических тканей, появившаяся, сложившаяся и усложняющаяся очень рано в эволюции.

2. Элементами такой системы являются КРП некоторые популяции Т-лимфоцитов (для современных млекопитающих).

3. Элементарные свойства клеток такой системы можно видеть и для иных типов клеток, что позволяет проследить становление такой системы в эволюции (это прежде всего макрофаги и большие гранулярные лимфоциты).

4. Через данную систему осуществляются многие регуляторные влияния иерархически более высокого системного уровня (например, гормонального и еще более иерархически высокого нервного).

5. Функционирование такой системы четко описывается и моделируется.

6. Именно необходимость регуляции клеточного роста в сложном организме, а не надзор за опухолями и явилась эволюционной причиной формирования сложной Т-лимфоидной системы, которая в иммунологии рассматривается односторонне как регуляторная система только для иммуноцитов.

7. КРП можно выделять, изучать, влиять на их активность, получать регуляторные специфические и неспецифические факторы и через них влиять на различные физиологические и патологические процессы.

8. КРП-система является особой, ОТДЕЛЬНОЙ от иммунной, системой организма, решающей задачи более общего и важного плана, чем собственно иммунная. Иммунная система может быть сведена к специализировавшейся части КРП-системы.

Осознанное отношение к лимфоцитам-регуляторам роста соматических клеток как к элементам КРП-системы позволило нам получить качественно более значимые результаты как при теоретическом рассмотрении, так и при экспериментальной работе.

В частности, нами были выделены и охарактеризованы такие Т-регуляторы роста различных соматических клеток организма, изучена их кинетика, особенности фенотипа, реакция на некоторые фармакологические агенты, выделение регуляторных факторов, специфических для соматических клеток и др. (Донцов, 1990).

Для планирования экспериментального изучения системы КРП чрезвычайно полезным оказывается теоретическое рассмотрение вероятных закономерностей функционирования системы КРП.

Индукция КРП-системы выход ее из динамического равновесия, исходя из общей схемы, возможна по следующим типам:

1. Регенерационный запуск ( $G_0 - G_1$  механизм, запускаемый естественными регуляторами той или иной ткани при ее повреждении),

2. Перенос регуляторных клеток ( $G_h$  и  $G_i$  механизм) искусственный механизм, использованный, например, А.Г.Бабаевой при воспроизведении феномена "переноса регенерационной информации" (Бабаева, 1986),

3. Функционально-гипертрофический запуск ( $G_0 - G_1$  механизм), например, воспроизводимый Г.Я.СветМолдавским с соавторами при изучении пассивного переноса лимфоидными клетками компенсаторной гипертрофии миокарда (СветМолдавский, 1974),

4. Экспериментальный фармакологический запуск ( $G_0 - G_1$  механизм), воспроизведенный, например, нами при изопротеренол-индуцированной гипертрофии слюнных желез грызунов (Донцов, 1985, 1990),

5. Экспериментальный фармакологический запуск ( $G_h$  и  $G_i$  механизм), также полученный нами на аналогичной модели (Донцов, 1990),

6. Интерференция при любом клеточном росте (регенерация, опухолевый рост, иммунная реакция) за счет неспецифических КРП ( $G_h$  и  $G_i$  механизм) неоднократно показанные феномены интерференции процессов роста различных типов клеток, в том числе иммунокомпетентных клеток.

Все эти типы индукции системы КРП сводятся, как нетрудно видеть, всего к двум типам запуска:

а) повышение числа клеток в  $G_1$  состоянии;

б) изменение активности или количества самих КРП клеток.

Исходя из известных свойств Т-лимфоцитов, которым приписывается роль КРП, а также исходя из выше приведенных теоретических схем, можно также ожидать и более частных особенностей функционирования системы КРП, которые действительно наблюдаются во многих типах экспериментов самых различных авторов:

- быстрая (в течение часов и минут) активация КРП/+/,

- это возможно если у КРП/+ нет G<sub>0</sub> фазы они должны быть заторможены в G<sub>1</sub>/S стадии (филогенетически древний механизм),
- при любом росте соматических клеток идет пролиферация и КРП/+/,
- выделение клетками КРП/+ регуляторных стимулирующих клеточный рост факторов;
- реакция на "свое" (зависимость эффекта по H-2 системе главного комплекса гистосовместимости) для неспецифических КРП (филогенетически древний механизм);
- в иммунологии должна быть сингенная смешанная культура лимфоцитов "на свое" (действительно есть лимфоциты участвующие в sMLC);
- поздняя активация КРП/-/ уже после начала пролиферации соматических клеток;
- КРП/-/ должны пролиферировать быстрее чем КРП/+/, видимо, постоянно медленно пролиферировать и увеличивать скорость пролиферации в ходе своей активации;
- КРП/-/ должны выделять регуляторные ингибирующие рост факторы,
- КРП могут мигрировать в организме в ходе активации и функционирования;
- при вторичном ответе должны преобладать специфические КРП/+ и КРП/-/,
- специфические КРП должны иметь случайный клоновый механизм активации (реагировать не "на свое", а "на все" в том числе "на чужое" они могут быть не зависимы от главной системы гистосовместимости);
- КРП специфические могут случайно формировать клоны к "чужому", что дает возможность развития иммунитета как специализации системы КРП к антигену,
- в иммунной реакции сохраняются закономерности КРП - реакция "на свое", взаимодействие специфических и неспецифических КРП и другие характерные для системы КРП свойства,
- между различными процессами с клеточной пролиферацией должна быть интерференция (регенерация опухолевый рост иммунитет и другие процессы интерференции),

- при возрастном снижении активности КРП снижается и уровень фонового потенциала роста тканей, но это регуляторный и принципиально обратимый процесс,

- при опухолевом росте активируются КРП/-/ и в меньшей степени КРП/+/,

- так как регуляция опухолевых клеток нарушена, то при опухолевом росте подавляется регенерация, иммунитет и пр., за счет избыточной активации КРП/-/ системы,

- КРП имеет СВОИ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ задачи и формирует СВОЮ СПЕЦИАЛЬНУЮ СИСТЕМУ в организме, отличную от иммунной и филогенетически более древнюю, решающую более важные задачи, чем иммунная система задачи ИНТЕГРАЦИИ многоклеточного сообщества в единый организм, иммунитет появляется как специализация ЧАСТИ системы КРП в иммунную в ходе реакции "на чужое" (в филогенезе и онтогенезе).

Специфические КРП более четко проявляли свои эффекты при повторных индукциях роста соматических тканей, при этом обнаруживался эффект "памяти" и отличия специфических КРП от неспецифических, например, отсутствие Н-2 ограничения их эффекта и межвидовое действие (Донцов, 1990).

Факторы, выделяемые КРП, можно очистить стандартными методами гель-хроматографии и изоэлектрофокусирования.

Адсорбцией на активированной сефарозе с привязанными выделенными мембранами тканей можно показать наличие специфических и неспецифических факторов подобного типа (Донцов, 1990, 2011).

Наконец, КРП – бластные клетки пиков, можно исследовать средствами клеточной и молекулярной иммунологии и биологии: изучить их фенотип, дифференцировку, рецепторы, механизмы активации, чувствительность к различным веществам и пр., что и было во многих отношениях сделано выше поименованными авторами.

### 3.5. Свойства лимфоцитов-регуляторов роста соматических тканей

Здесь приведены таблицы первичной оценки свойств КРП  $/-/$  и  $/+/-$  специфического и неспецифического типа, полученные рядом перечисленных выше авторов и нами в ходе ряда экспериментов (Донцов 1985-2011).

Учитывая значимость снижения потенциала клеточного роста соматических тканей для процессов старения многоклеточных организмов, нами была сформулирована новая иммунная теория старения, указывающая на важную роль в развитии процессов старения возрастного дефицита лимфоцит-зависимой функции регуляции роста соматических тканей.

Таблица 3.

Сводная таблица фенотипических свойств КРП  $/+/-$  и КРП  $/-/$

N	Свойства	КРП $/+/-$ неспецифические	КРП $/-/$ неспецифические	КРП $/+/-$ специфические	КРП $/-/$ специфические
1	Сроки активации	26 часов	20-30 часов	Повторная реакция	Повторная реакция
2	Состояние в покое	в $G_1$ состоянии	в $S$ состоянии	в $G_0$ ?	в $G_0$ ?
3	Характер активации	запуск $G_1/S$	активная пролиферация	клоновый рост	клоновый рост
4	Чувствительность	к $G_1$ клетки-мишени	к $S$ состоянию	к антигенам тканей	к антигенам тканей
5	Антигены	SC(+) Thy1 (-), Ly1(+)	Thy1, Ly2	больше Ly2	больше Ly2
6	H-2 специ-	есть	есть	не типична	не типична



	фич- ность				
7	Ткане- специ- фично- сть	нет	нет	да	да
8	Пред- шест- венни- ки	замена за 3-4 дня	замена за 24 ч	длительно	длительно
9	Интер- ферен- ция	Неспецифи- ческое сти- мулирова- ние	Неспецифи- ческое инги- бирование	Специфиче- ская память	Специфиче- ская память
10	Иммун- ная память	не типична	не типична	типична	типична

Таблица 4.

Сводная таблица молекулярно-биологических свойств КРП +/- и КРП/-/

N	Свойства	КРП +/- неспецифические	КРП -/ неспецифические
1	Плотность активированных клеток	1.07	1.06
2	Актиномицин Д (синтез РНК)	подавляет	мало эффективен
3	Циклофосфан (синтез ДНК)	умеренная чувствительность	высокая чувствительность
4	Ингибиторы протеаз	подавляет	мало эффективен
5	Цинк хлорид (Сазависимость)	подавляет	подавляет
6	Гидрокортизон- чувствительность	умеренная	высокая
	Простагландины		
7	ПГЕ <sub>2</sub>		

	Рецепторы	есть	есть
	Эффект на пролиферацию	стимуляция	не влияет (?)
	Синтез факторов регуляции	не влияет (?)	стимуляция
8	ПГФ <sub>2</sub> альфа:		
	Рецепторы	есть	есть
	Эффект на пролиферацию	подавление	не влияет (?)
	Синтез факторов регуляции	стимуляция(?)	не влияет (?)
	Рецепторы к БАВ:		
9	Серотонин	есть	есть
10	Гистамин	есть (H1)	есть (H2)
	Ингибиторы аминоксидаз		
11	иМАО	э ф ф е к т и в е н in vivo	
12	иДАО	э ф ф е к т и в е н in vivo	
13	ДОФА	э ф ф е к т и в е н in vivo	
14	Лимфокейлон	э ф ф е к т и в е н in vivo	
15	Литий хлорид	э ф ф е к т и в е н in vivo	
16	Эффект цАМФ:		
	На пролиферацию	стимуляция	не эффективен (?)
	Рецепторы	перенос в клетку	-----
	Зависимость от Са:		
	-внеклеточного	не зависит	-----
	-внутриклеточного	зависит	-----
	Зависимость от синтеза белка	зависит	-----
17	Эффект цГМФ:		
	-на пролиферацию	не эффективен(?)	стимуляция

	- Рецепторы	-----	на мембране
	Зависимость от Ca:	-----	
	-внеклеточного	-----	зависит
	-внутриклеточного	-----	не зависит
	Зависимость от синтеза белка	-----	не зависит

### 3.6. Новая концепция возникновения иммунитета

Из выше сказанного ясно, что данная регуляторная и интегрирующая функция лимфоцитов (регуляция клеточного роста взаимодействующих популяций разнотипных клеток и объединение их в единый организм) является древнейшей и важнейшей функцией, которая и является системообразующей функцией для возникновения и формирования в дальнейшем собственно иммунной системы, как ее понимают классически иммунологи.

К настоящему времени теоретическая иммунология вошла в очередной кризис: все ранее выдвинутые теории возникновения иммунитета получили последовательно нобелевские премии, а затем были оставлены:

- теория об анти-инфекционной функции иммунных клеток;
- теория об «опухоловом надзоре»,
- теория о распознавании «свое-чужое», развиваемая в связи с задачами трансплантологии.

Все эти представления оказались частными задачами для системы иммунитета и не объясняют ключевых вопросов иммунологии:

- древнейшее возникновение иммунитета,
- очень раннее развитие Т-системы лимфоцитов,
- очень высокую сложность регуляторных механизмов Т-лимфоцитов,
- наличие регуляторных механизмов у естественных киллеров – древнейших лимфоидных клеток, и у других иммунных и неиммунных клеток,
- наличие идиотип-анти-идиотипической регуляторной сети,
- необходимость презентации антигена в комплексе с главным комплексом гистосовместимости и антиген-выделения презентующими клетками специальных стимуляторов, и пр.

Мы в свое время опубликовали в центральном иммунологическом журнале представление о том, что именно регуляция клеточного роста самых различных типов клеток является системо-образующим эволюционным фактором возникновения, становления и развития иммунитета (Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации - альтернатива теории «противоопухолевого надзора»?//Иммунология. 1989. N. 5. С. 94-96).

Эти представления органично включают все предыдущие теории как составные частные случаи и объясняют ключевые вопросы иммунной теории: объясняют древнейшее возникновение иммунной системы; очень раннее выделение ее как системы специализированных клеток, причем функции регуляции передавались, частично сохраняясь, от древнейших клеток (типа естественных киллеров), до эволюционно наиболее молодых; объясняют иерархическую и сложную системы регуляции; просто и ясно объясняют феномен распознавания «свое-чужое» и презентацию «чужого» в комплексе со «своим»: первично регуляторные клетки взаимодействовали не с молекулами, а с клетками, с собственными клетками организма, причем синергически – обмениваясь взаиморегулирующими влияниями. Эти представления включают в общую теорию иммунитета и множество известных в иммунобиологии фактов, остающихся на периферии внимания классических иммунологов, так как они не относятся, по их мнению, к собственно иммунным: регуляция клеточного роста и дифференцировки соматических клеток, синдромы дистрофии тканей при иммунной недостаточности, благоприятные влияния иммунотерапии на заживление ран и т.п. Эти представления объясняют все усиливающийся интерес практических врачей к использованию иммунотропных средств не по прямому назначению – для ускорения заживления ран, например, и т.п.

Таким образом, развиваемые представления органично переходят в формулировку новой иммунной теории старения, включая новый системо-образующий фактор иммунной системы и ее содержательное наполнение, объясняющее практически все «проблемные» точки классической иммунологии.

### 3.7. Новая иммуно-регуляторная теория старения

После формулировки Ф.Бернетом иммунологической теории старения функции иммунной системы в период старения подверглись пристальному изучению, была показана несомненная связь функций иммунной системы с процессом старения:

- прогрессирующая атрофия тимуса и всей лимфоидной ткани с возрастом,
- снижение предстоящей продолжительности жизни при снижении количества циркулирующих Т-лимфоцитов,
- сходство старческих изменений и процессов, наблюдаемых при ранней тимэктомии и иммунодефицитах иной природы, иммунологические расстройства и нарушения экспрессии антигенов гистосовместимости при прогериях и пр.

Возрастные изменения отмечаются для всех функций системы иммунитета, особенно для Т-системы иммунитета:

- атрофия тимуса, селезенки и лимфоузлов, снижение числа периферических Т-клеток,
- увеличение числа незрелых лимфоцитов вследствие задержки их дифференцировки,
- снижение числа предшественников Т-клеток и выраженное снижение продукции тимических гормонов с диссоциацией в сторону активации Т-супрессорных механизмов, сопровождающейся активацией неспецифических Т-хелперов и Т-супрессоров, что растормаживает аутоиммунные процессы,
  - уменьшение разнообразия антигенного репертуара лимфоцитов,
  - снижение продукции ИЛ-2 Т-хелперами,
  - выраженное снижение способности лимфоцитов активироваться собственными клетками организма снижение так называемой сингенной смешанной культуры лимфоцитов,
  - снижение противоопухолевой устойчивости организма и др.

Наиболее показательными изменениями с возрастом считают (Семенков и др., 2005) следующие.

Наиболее значимо, видимо, изменяется продукция тимических пептидов с возрастом, которые после 40 лет уже практически не обнаруживаются в периферической крови. Это ведет к прогрессирующей возрастной атрофии тимуса, затуханием процесса поставления новых Т-лимфоцитов, способных распознавать новые антигены: снижается количество «наивных» Т-клеток (особенно для CD4+ Т-лимфоцитов - с 56% в 20 лет до 19% в 80 лет) с повышением Т-клеток памяти (для CD4+ Т-лимфоцитов – с 42% в 20 лет до 79% в 80 лет). Одновременно резко снижается экспрессия CD28+ антигена на поверхности Т-лимфоцитов, который является ко-стимулятором пролиферации при активации лимфоцитов в ходе иммунного ответа антигеном.

С возрастом снижается общее соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, а также абсолютное содержание CD4+ и CD8+ клеток, как и В-лимфоцитов, тогда как количество NK (естественных киллеров, с фенотипом CD16+CD56+CD57+) повышается (функциональная активность последних, однако, даже несколько снижается, таким образом, страдает качество этих клеток).

С возрастом закономерно повышается аутоиммунный компонент, антитела против ДНК и тироглобулина, иммуноглобулины крови и изменяются CD4+CD25+ Т-лимфоциты, регулирующие аутоиммунные реакции.

Закономерно повышается содержание провоспалительных лимфокинов: ИЛ-6 и ФНОальфа, которые даже стали называть «лимфокинами старения». Повышается также содержание в крови М-КСФ, онкостатина, фактора стволовых клеток (лиганл c-kit молекулы важной для процессов активации и пролиферации лимфоцитов).

Снижается с возрастом содержание в крови ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-11 и ИЛ-13, а также ИЛ-7, который ответственен за атрофию тимуса.

С возрастом повышается чувствительность лимфоцитов к апоптозу, снижается способность к активации и пролиферации, а также полноценной дифференцировке.

Интересно, что тестостерон и эстрогены способны прямо индуцировать атрофию тимуса, видимо, без участия кортикостероидов, что связывает процессы окончания роста и развития и полового созревания с окончанием формирования иммунитета и началом его инволюции.

Все эти данные подробно описывают возрастные изменения иммунного ответа, но до сих пор, однако, не удавалось теоретически связать два возрастных процесса - прогрессирующую лимфоидную дистрофию с возрастом и прогрессирующее снижение самообновления тканей иного типа как известный главный механизм старения самообновляющихся тканей в старости.

Известно, что такое снижение самообновления разнообразных тканей с возрастом сопровождается по неясным причинам развитием генерализованного G<sub>1</sub>/S блока для процессов пролиферации: увеличивается число готовых к пролиферации, но не получивших дальнейшего стимула для этого процесса клеток.

В то же время, в иммунологии хорошо известен такой G<sub>1</sub>/S блок, типичный для лимфоцитов-эффекторов старых животных, но в иммунологии хорошо изучена многими авторами и причина его – дисбаланс функций Т-лимфоцитов-регуляторов, заключающийся в снижении общего числа Т-регуляторов и повышении доли Т-ингибиторов.

Эти данные, наряду с известным резким снижением sMLC (реакция пролиферации Т-лимфоцитов при контакте с собственными клетками организма) в старости, корреспондируют с выше разобранными представлениями о системе КРП в организме.

Исходя из всего этого, нами была разработана новая лимфоидная теория старения. Основные ее положения могут быть сведены к следующему:

1. Ведущим механизмом старения соматических тканей является снижение их клеточного самообновления.
2. Снижение потенциала клеточного роста соматических тканей при старении определяется изменениями в системе лимфоидной регуляции пролиферации соматических клеток.
3. Сущностью изменений КРП в старости является увеличение доли КРП ингибиторов и абсолютное снижение общего числа КРП.
4. Нарушение соотношения КРП стимулирующего и ингибирующего типов ведет к снижению скорости продвижения соматических клеток из фазы G<sub>1</sub> в S, формируя G<sub>1</sub>/S блок в тканях старых животных.
5. Прогрессирующее снижение пролиферативной активности клеток соматических тканей ведет к увеличению доли "старых" клеток, при этом

"старческие" изменения являются результатом проявления нормальных свойств таких, углубившихся в состояние дифференцировки, клеток с длительным периодом жизни.

6. Так как в тканях всегда идут процессы замещения молодыми клетками, наряду с процессами старения формируются процессы приспособления, гипертрофии и пр.

7. Изменения системы КРП являются результатом продолжения действия регуляторов ограничения роста организма после того, как рост закончен, при участии гипоталамо-гипофизарной системы и тимуса.

Нами показана возможность восстанавливать ростовые потенции тканей старых мышечных некоторых иммуностропными препаратами, особый интерес представляет возможность восстановления ростового потенциала тканей старых мышечных сывороткой крови от молодых животных (Донцов, 1990, 2011; Донцов и др., 1997, 2010).

Можно, таким образом, полагать, что при старении резко снижается функция Т-лимфоцитов КРП-системы как результат изменений в регуляторных системах организма. Мы обнаружили ряд таких данных экспериментально и показали возможность реактивации и быстрого восстановления потенциала роста клеток при воздействии на клетки КРП-системы (Донцов, 1990-2011; Донцов и др., 1997-2010).

Предлагаемая новая иммунная теория, таким образом, имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммунофармакологии для противодействия одному из важнейших механизмов старения снижению с возрастом клеточного самообновления у многоклеточных, в том числе у млекопитающих и человека.



### 3.8. Перспективы иммуно-коррекции старения

#### Изучение Т-лимфоцитов регуляторных клеток КРП системы в эксперименте.

Рассмотрим только некоторые экспериментальные примеры, полученные нами на крысах Wistar, August и мышах BALB/c, C57Black/6 и СВА.

На рисунке 7 показана кинетика формирования бластных клеток селезенки (в процентах к контролю у интактных животных) в ходе индукции регенерации печени после повреждения гепатоцитов четыреххлористым углеродом – типичная модель, на которой был подтвержден феномен переноса регенерационной информации. Внизу для сравнения даны периоды клеточного цикла для гепатоцитов.

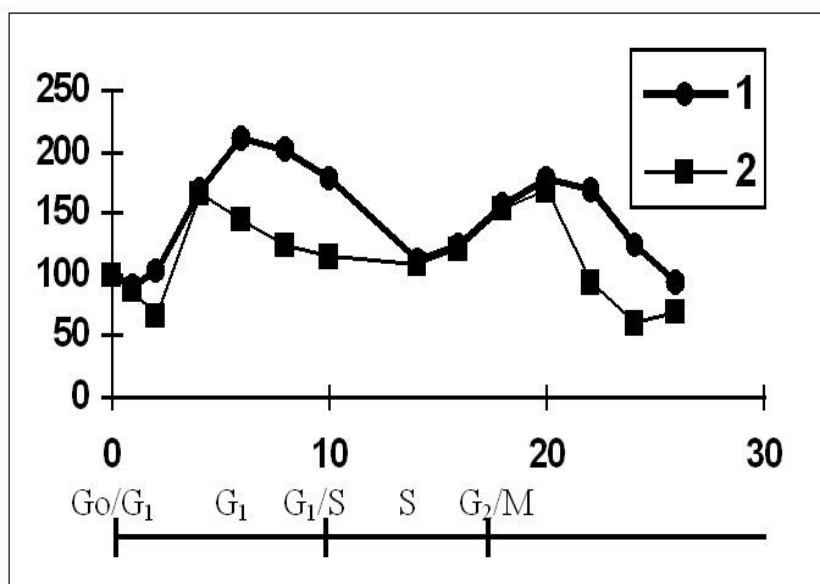


Рисунок 7.

Кинетика формирования бластных клеток селезенки при индукции четыреххлористым углеродом регенерации печени у мышей.

По оси абсцисс время в часах после введения перорально 0,2 мл 0,15% масляного раствора  $CCl_4$ ; по оси ординат параметры в процентах к интактным животным. Здесь и далее представлены обычно средние значения по 56 животным.

1 - включение  $^3H$ -тимидиновой метки в кислото-нерастворимую фракцию (ДНК) 4-х часовой культуры переживающих клеток селезенки; 2 - количество бластных клеток селезенки, не осаждающихся при центрифугировании в градиенте плотности фикола 1.07.

Видны типичные для процессов такого рода теоретически предсказанные 2 пика формирования бластных клеток Т-лимфоидной природы, как было показано в тестах с анти-Thy1 и анти-timoцитарной сывороткой и комплементом.

Перенос клеток таких пиков *in vivo* интактным мышам вызывает стимулирование (первый пик) или снижение (второй пик) митозов печени и изменяет включение <sup>3</sup>Нтимидина в интактной или регенерирующей печени реципиентов.

Аналогичная кинетика наблюдается при феномене индуцированной бэта-адреномиметиками гиперплазии слюнных желез у грызунов феномене Селье. Это хорошо изученный и достаточно широко известный феномен увеличения массы слюнных желез грызунов в результате массовой индукции фармакологическими средствами Go/G<sub>1</sub> перехода клеток этих желез с последующим синтезом ДНК, делением и ростом клеток желез: рисунки 8 и 9.

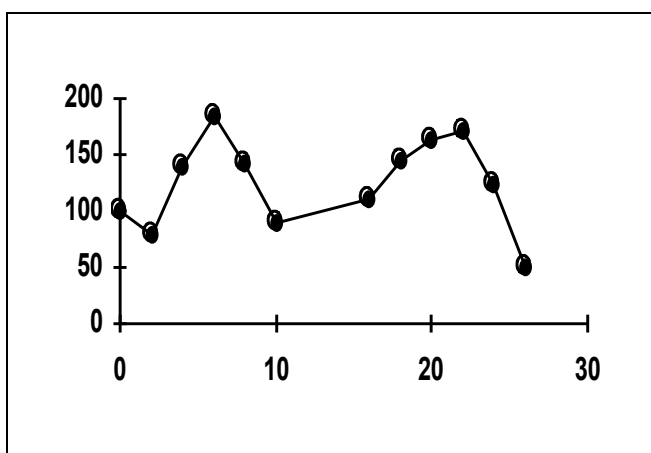


Рисунок 8.

Кинетика формирования бластных клеток селезенки при изопротеренол-индуцированной гиперплазии подчелюстных слюнных желез у мышей.

По оси абсцисс время в часах после внутрибрюшинного введения мышам 5 мг изопротеренола; по оси ординат количество бластных клеток селезенки (плотностью менее 1.07). Видны те же два пика активации лимфоцитов как в селезенке, так и в лимфоузлах шеи.

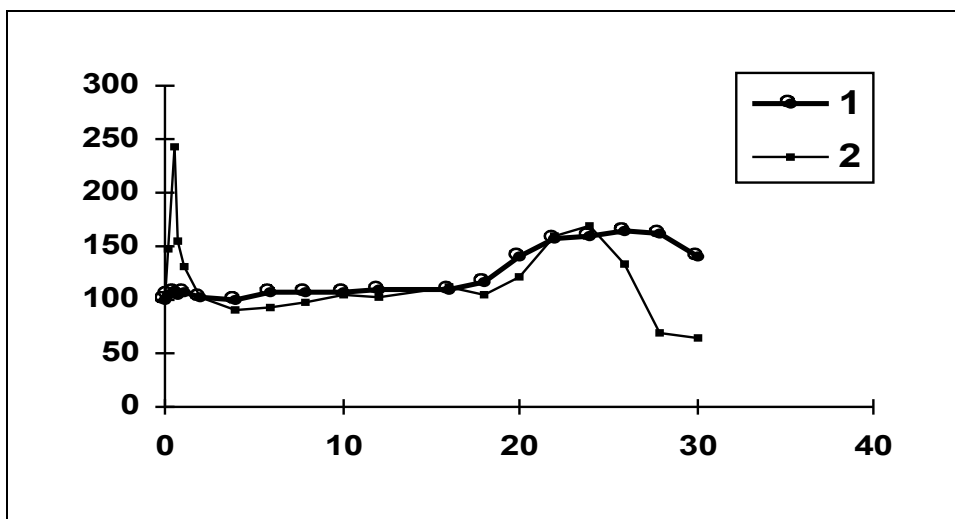


Рисунок 9.

Кинетика формирования бластных клеток подчелюстных лимфоузлов при изопротеренолиндуцированной гиперплазии подчелюстных слюнных желез у мышей. Обозначения как на рисунке 8.

1 - масса подчелюстных слюнных желез, 2 - количество бластных клеток лимфоузлов (плотностью менее 1.07)

Сингенный перенос активированных клеток I пика интактным реципиентам повышает у них массу слюнных желез.

Можно разделить собственно индукцию G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> перехода адrenomиметиками и G<sub>1</sub>/S индукцию перехода лимфоцитами, вводя циклофосфан или гидрокортизон реципиентам, т.е., создавая у них иммунодефицит, что ведет к отмене гиперпластической реакции слюнных желез у иммунодефицитных мышей, тогда как переносимые лимфоциты восстанавливают эту гиперплазию.

С использованием антисывороток против T-лимфоцитов можно убедиться, что с течением времени среди активированных бластных лимфоидных клеток увеличивается количество зрелых, несущих Thy1 антиген, типичный для T-лимфоцитов, и снижается число несущих SC-антиген, типичный для предшественников T-лимфоцитов. Такие антисыворотки отменяют процесс гиперплазии ткани как при введении *in vivo*, так и при обработке лимфоцитов в сингенном переносе интактным животным.

Таким образом, неспецифические КРП, активированные в ходе первичной реакции стимуляции роста соматических тканей, представлены предшественниками T-лимфоцитов, несущими SC-антиген, которые

стимулируются к пролиферации и созреванию сами и активируют рост соматических тканей (в нашем случае ткани печени и слюнных желез).

При переносе активированных бластных клеток селезенки и лимфоузлов интактным или изопротеренол-обработанным мышам были показаны характерные для КРП особенности (рисунок 10):

- наличие клеток памяти КРП (отличие КРП, реагирующих при первом и последующих воспроизведениях реакции гиперплазии ткани),
- сингенное ограничение для первичной реакции и H-2 неограниченность эффекта для КРП памяти,
- наличие неспецифических КРП, ограниченных по H-2 системе и др.

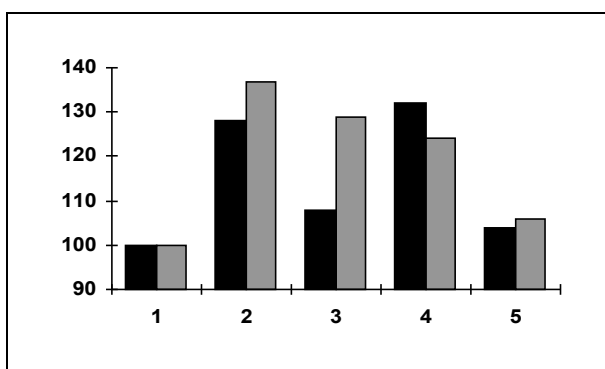


Рисунок 10.

Отличия специфических и неспецифических КРП/+ в тесте сингенного и аллогенного переноса активированных лимфоцитов у мышей.

По вертикали - интенсивность гиперплазии слюнных желез у мышей через сутки после внутривенного переноса 10 млн. активированных бластных клеток I пика от мышей доноров КРП, получивших изопротеренол или  $CCl_4$ ; по горизонтали - условия переноса. Темные столбики - однократное введение веществ; светлые двухкратное введение веществ.

1 - контроль интактных животных (принят за 100%); 2 - перенос клеток от сингенных доноров, получивших изопротеренол; 3 - то же в аллогенной системе; 4 - перенос клеток от сингенных доноров, получивших  $CCl_4$ ; 5 - то же в аллогенной системе.

Сходная картина активации КРП (рисунок 11) наблюдается при изучении роста перевиваемой опухоли АКАТОЛ (аденокарцинома толстого кишечника). Это опухоль из эмбриональной ткани кишечника, то есть, промежуточная между нормальной и опухолевой удобная для наших целей модель (Зинзар и др., 1972).

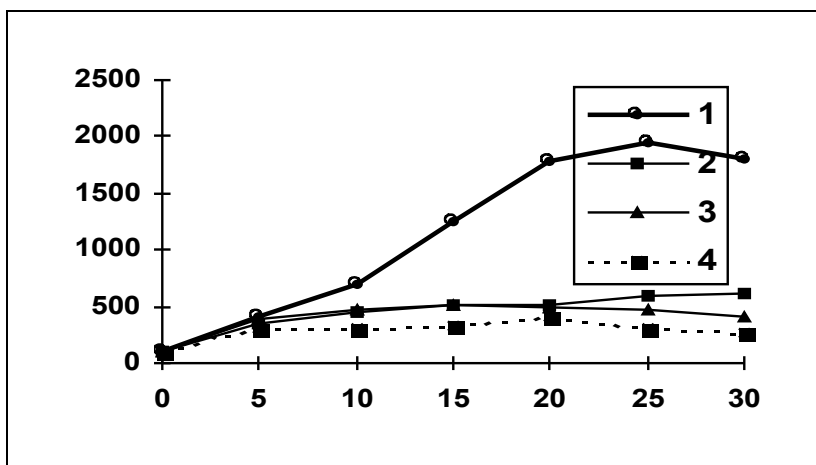


Рисунок 11.

Активация лимфоидной ткани при росте опухоли АКАТОЛ у мышей.

По оси абсцисс время в днях после подкожной переливки 30 мг ткани АКАТОЛ, по оси ординат параметры в процентах к интактным животным.

1 - масса опухоли, 2 - масса селезенки; 3 - бластные клетки селезенки; 4 - включение <sup>3</sup>Нтимидина в ДНК клеток селезенки.

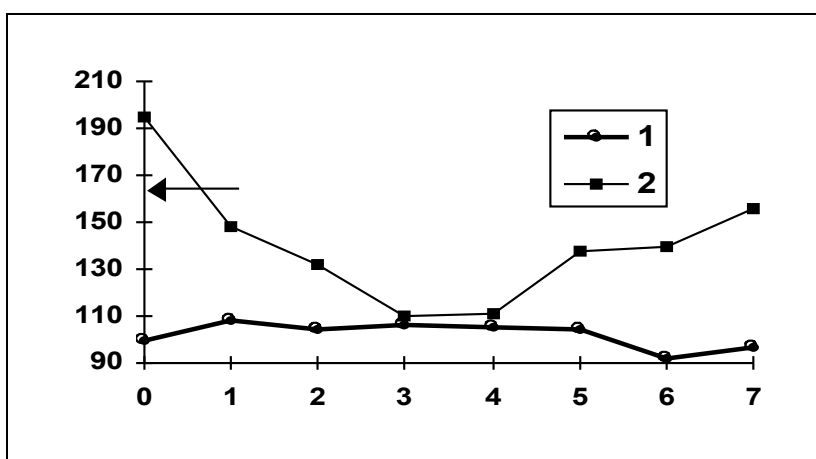


Рисунок 12.

Интерференция процессов регенерации печени и гиперплазии слюнных желез у мышей.

По оси абсцисс время в днях после индукции регенерации печени введением  $CCl_4$ , по оси ординат параметры в процентах к интактным животным.

1 - масса слюнных желез у мышей, не получавших изопротеренол; 2 - гиперпластическая реакция на изопротеренол у мышей с регенерацией печени. Стрелкой показана реакция на изопротеренол у интактных животных.

Рост ее сопровождается увеличением массы селезенки, числа бластных клеток в селезенке и повышением включения  $^3\text{H}$ тимидина в лимфоциты селезенки. У иммунодефицитных животных опухоль не растет, но рост ее может быть восстановлен введением сингенных Т-клеток от мышей опухоленосителей или от мышей с индукцией роста иных типов тканей.

Исходя из общей теоретической схемы должны существовать стимулирующие и ингибирующие КРП неспецифического типа видимо, самые древние типы КРП. Их можно легко обнаружить в процессах интерференции при индукции роста двух различных тканей, например, при воспроизведении реакции гиперплазии слюнных желез у мышей с регенерацией печени (рисунок 12) или при воспроизведении той же реакции у мышей-опухоленосителей.

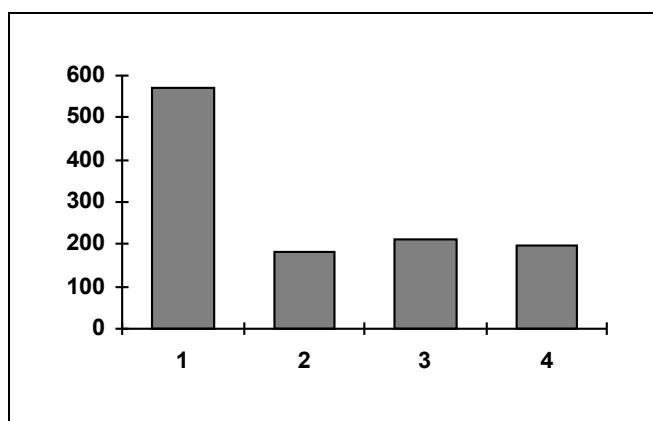


Рисунок 13.

Подавление роста опухоли у мышей введением КРП/-/ от животных с индукцией тканевого роста разного типа.

По оси абсцисс условия переноса, по оси ординат рост опухоли в процентах от перенесенной опухолевой массы на 7-й день после перевивки опухоли. 1 - контроль опухолевого роста; 2 - перенос бластных клеток от мышейопухоленосителей; 3 - перенос бластных клеток селезенки от мышей с индукцией регенерации печени; 4 - перенос бластных клеток селезенки от мышей с индукцией гиперплазии слюнных желез.

В свою очередь, рост опухоли у мышей мог быть подавлен при введении одновременно с перевивкой опухоли клеток П пика (неспецифические КРП/-/) от мышей, получивших инъекцию изопротеренола,  $\text{CCl}_4$  или от мышей с развившейся уже опухолью (рисунок

13); или при воспроизведении иммунной реакции у животных с регенерирующей печенью (рисунок 14).

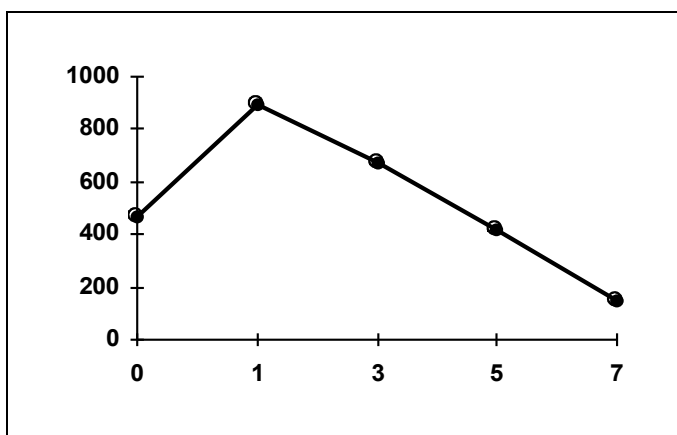


Рисунок 14.

Интерференция процессов иммунной реакции и регенерации печени.

По оси абсцисс время после индукции регенерации печени введением  $CCl_4$ , по оси ординат количество иммунных бляшек на 1 млн клеток селезенки на 4-й день иммунизации эритроцитами барана в тесте АТОК по A.J.Cunningham.

Возможно подавление в сингенном переносе роста опухоли АКАТОЛ при переносе мышамопухоленосителям лимфоцитов от:

- а) мышей-опухоленосителей;
- б) от изопротеренолообработанных или
- в)  $CCl_4$ -обработанных мышей (лимфоциты необходимо брать в точно определенные сроки второй пик активированных КРП).

Выявляется по общему механизму, разобранным выше, также четкая интерференция процессов регенерации печени и иммунной реакции на эритроциты барана (рисунок 14).

Специфичность лимфоцитов к определенной ткани можно показать в обычном розеточном тесте лимфоцитов с эритроцитами, нагруженными мембранами таких тканей.

Возрастной иммунодефицит у мышей показан на рисунке 15. Видно, что с возрастом резчайшим образом снижается относительное количество лимфоидной ткани в отношении на единицу массы животного.

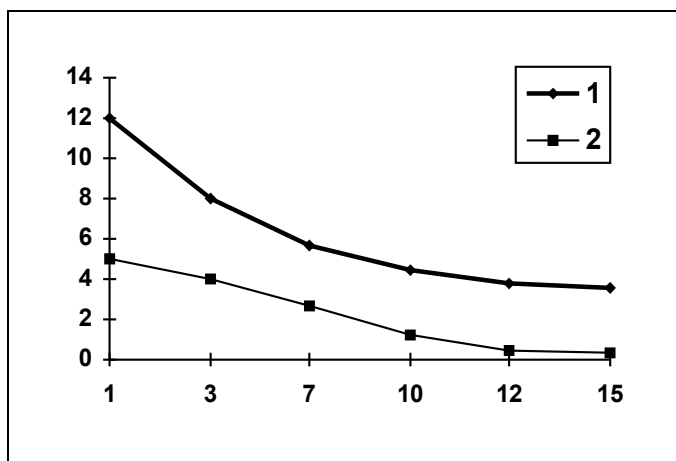


Рис. 15. Снижение относительной массы лимфоидных органов у старых животных.

По оси абсцисс возраст мышей BALB/c в месяцах, по оси ординат относительная масса лимфоидных органов (мг массы органа на 1 г массы тела).  
1 - относительная масса селезенки; 2 - относительная масса тимуса (x10).

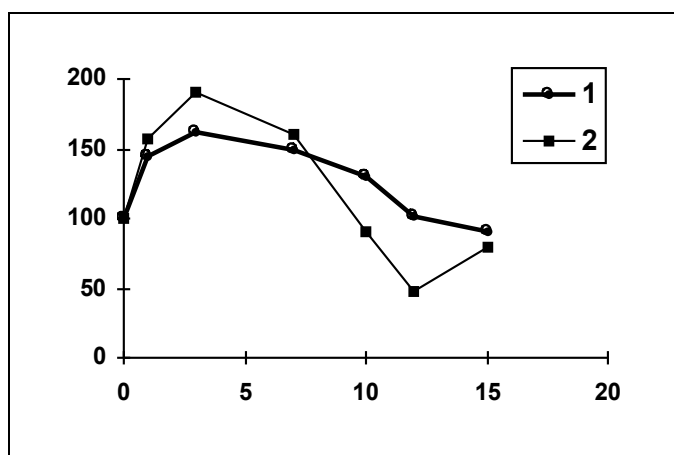


Рисунок 16. Возраст-зависимое снижение изопротеренол-индуцированной гиперплазии слюнных желез у мышей.

По оси абсцисс возраст мышей BALB/c в месяцах, по оси ординат параметры в процентах к интактным животным. 1 - гиперпластическая реакция ткани слюнных желез; 2 - интенсивность бласто-образования в селезенке.

Такой иммунодефицит сопровождается также выраженным снижением с возрастом потенциала роста тканей и снижением реакции КРП в ходе рост-индуцируемых процессов (рисунок 16).

При этом кинетика гиперпластической реакции изменяется характерным для старения образом: удлиняется время реакции, время



достижения пика гиперплазии, снижается абсолютное значение достигаемого максимума реакции (рисунок 17).

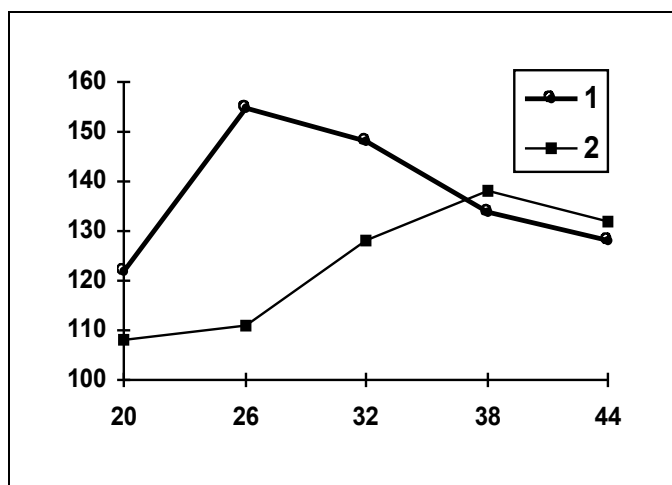


Рисунок 17. Изменение кинетики изопротеренол-индуцированной гиперплазии слюнных желез у мышей с возрастом.

По оси абсцисс время в часах после инъекции изопротеренола, по оси ординат - гиперпластическая реакция ткани слюнных желез; 1 - молодые мыши; 2 - старые мыши.

В литературе показано, что реакция слюнных желез на изопротеренол имеет характер истинной гиперплазии, что доказывается радиоактивной меткой (рисунок 18).

Возрастной иммунодефицит, проявляющийся возрастной дистрофией, можно корректировать некоторыми иммуномодуляторами. Эти же вещества способны восстанавливать и ростовые потенции тканей старых мышей.

Особый интерес представляет возможность восстановления ростового потенциала тканей старых мышей сывороткой крови от молодых животных, что отражено ниже (рисунок 19). Сыворотка крови таких молодых животных была способна стимулировать пролиферацию клеток системы КРП в переживающей культуре клеток.

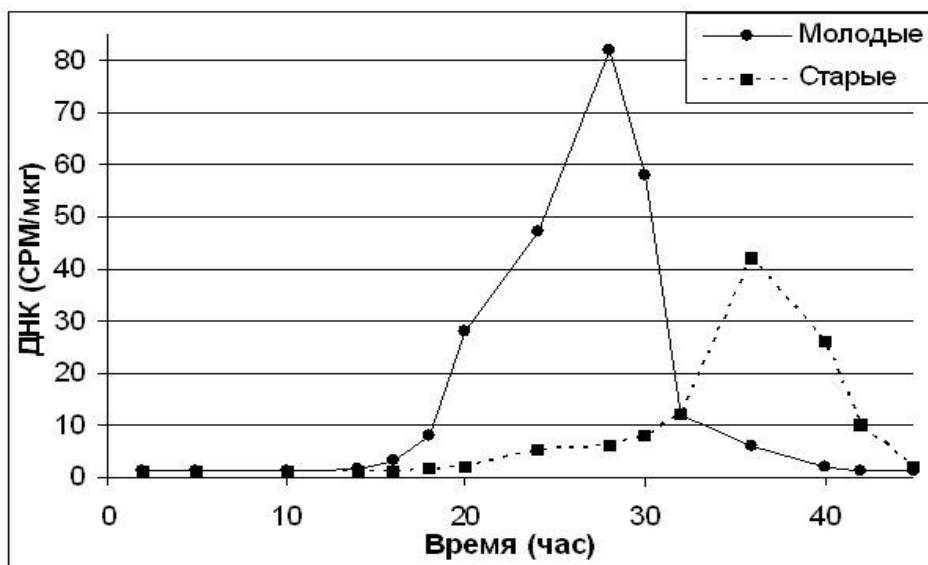


Рисунок 18. Изопротерено-индуцированная гиперплазия слюнных желез у молодых и старых мышей, оцениваемая по включению  $^3\text{H}$ -тимидина (по Adelman, 1971).

По вертикали – радиоактивность ДНК (импульсы в мин на 1 мкг)

По горизонтали – время после введения изопротеренола (часы)

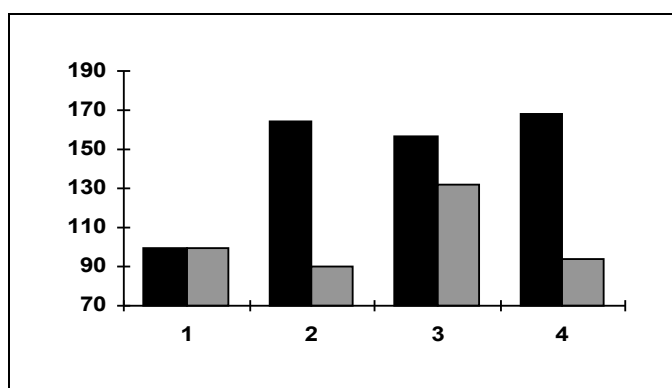


Рисунок 19. Восстановление сывороткой крови молодых мышей изопротеренол-индуцированной гиперплазии слюнных желез у старых мышей.

По оси абсцисс условия, по оси ординат гиперпластическая реакция слюнных желез на изопротеренол в процентах к интактным животным.

Темные столбики молодые животные, светлые старые.

1 - интактные мыши (принято за 100%); 2 - введение изопротеренола; 3 - то же после введения внутривенно 0,3 мл сыворотки крови молодых мышей; 4 - то же для сыворотки крови старых мышей.

Можно, таким образом, полагать, что при старении резко снижается функция Т-лимфоцитов КРП системы как результат изменений в регуляторных

системах организма. Мы обнаружили ряд таких данных экспериментально и показали возможность реактивации и быстрого восстановления потенциала роста клеток при воздействии на клетки КРП-системы, что указывает на регуляторный характер возрастного иммунодефицита и возрастной дистрофии тканей, связанной со снижением клеточной пролиферации и, таким образом, клеточного самообновления организма.

Предлагаемая новая иммунная теория, таким образом, имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммунофармакологии для противодействия одному из важнейших механизмов старения снижению с возрастом клеточного самообновления у многоклеточных, в том числе у млекопитающих и человека.

### **Влияние Трансфер-фактора на старение мышей.**

Наиболее приемлемыми и адекватными для организма человека иммуномодуляторами являются природные, естественные - эндогенные иммуномодуляторы. Препарат «Трансфер-Фактор» (ТФ) представляет собой новую биодобавку получаемую из молозива. ТФ показал выраженные иммуномодулирующие свойства при различных патологиях, а также рекомендуется как профилактическое средство у здоровых лиц (Методическое письмо МЗ РФ, 2004). Так как ТФ получают из молозива (молоко на первых неделях жизни), то ТФ естественным образом входит в группу реювенизирующих (омолаживающих) препаратов – группа средств, с древних времен получаемая из молодых растительных и животных тканей, из проростков зерна и т.п.

В 1949 году H.S.Lawrence было установлено, что иммунитет может передаваться от одного человека другому при введении экстракта лейкоцитов, содержащего молекулы, которые и получили название «трансфер факторы». По современным данным ТФ представляет собой иммунорегуляторный пептид из 44 аминокислот молекулярной массой 3500 - 5000 (до 10 000) дальтон. ТФ не является видоспецифическим и регулирует функцию ряда клеток: Т - супрессоров, Т – киллеров и макрофагов.

Препарат «Трансфер Фактор» компании "4Life Research" (США), является гипоаллергенным продуктом, очищенным от казеина, лактоглобулинов и других крупных белковых молекул, содержащим цитокиновые фракции, идентичные лейкоцитарным цитокинам.

Как отмечает академик РАМН А. А. Воробьев, достоинством ТФ перед другими иммуномодуляторами, в том, что он обладает широким спектром действия, абсолютно безопасен и безвреден, применяется перорально, не имеет противопоказаний к применению, не вызывает побочных действий, одинаково эффективен для взрослых и детей; являясь универсальным иммунокорректором, ТФ индуцирует или ослабляет, или нормализует иммунный ответ в зависимости от вида нарушений. Последнее возможно в связи с тем, что ТФ имеет три основные фракции, названные в соответствии с их основным действием на иммунную систему: индукторы, антиген – специфические трансфер факторы и супрессоры. Индукторы обеспечивают общую готовность иммунной системы, антиген-специфичные ТФ – это набор определенных антигенов и цитокинов, с помощью которых иммунная система может заранее научиться распознавать многие микроорганизмы и антигены; супрессоры ограничивают иммунную реакцию на разумном уровне, регулируя функцию клеток-супрессоров, адекватную иммунную реакцию и степень активации патологического процесса. Отмечено, что антиген–презентирующий компонент ТФ значительно снижает период выработки антител, ускоряя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Установлено, что ТФ значительно активнее, чем широко известные иммуномодуляторы, так как ТФ усиливал активность НК - на 103% самостоятельно и на 240% для ТФ с добавлением адаптогенов. Исследования в Российском онкологическом научном центре (Киселевский М.В., Халтурина Е.О), показали, что в лабораторных условиях ТФ стимулирует противоопухолевую и цитоксическую активность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров с максимумом через 48 часов инкубации в широком диапазоне доз - 0,1 - 100 мкг/мл.

За период 2000–2003 гг. в клиниках России проведены исследования, показавшие высокую клинко-иммунологическую эффективность использования ТФ при лечении больных различными заболеваниями вирусными (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, герпес), и тяжелыми бактериальными инфекциями (остеомиелит), при глистных инвазиях (описторхоз), а также при злокачественных опухолях (рак желудка), дерматозах (псориаз, atopический дерматит) и язвенной болезни 12-перстной кишки.

Так, эффект ТФ у больных вирусным гепатитом превосходил терапию интерфероном и использование ТФ существенно улучшает

иммунный статус у больных ВИЧ-инфекцией. Использование ТФ в виде компонента питания как БАД открывает новые перспективы модулирования локальных (в пределах желудочно-кишечного тракта) и общих иммунных реакций при пищевой аллергии, атопических кожных реакциях и при заболеваниях, в патогенезе которых ведущее место занимают атопические реакции.

При опухолевых заболеваниях назначение ТФ увеличило содержание CD3+, CD4+, CD8+ субпопуляций лимфоцитов крови и значительно повысило содержание NK-клеток, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунной системы. В показателях гуморального звена иммунитета отмечалась нормализация спонтанной продукции ФНО-альфа и ИЛ-1. В клинической картине уменьшалась выраженность интоксикационного синдрома, улучшалось общее самочувствие, аппетит, исчезали слабость и быстрая утомляемость. Типичные схемы назначения ТФ составляют 1-2 капсулы 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Что касается возможностей влияния ТФ на непосредственные механизмы старения, то известно, что центральный механизм старения самообновляющихся тканей связан со снижением клеточного самообновления – снижением потенциала клеточного роста.

Нами показана возможность восстановления снижаемого с возрастом потенциала клеточного роста тканей под действием ТФ, что дает право говорить о вероятности влияния ТФ и на другие проявления старения. Показано, что ТФ способен снижать биологический возраст, оцениваемый по целому ряду параметров, у человека (Донцов и др., патент № 2404784); и корректировать возрастной иммунодефицит с повышением потенциала клеточного роста (Донцов и др., патент № 2400239), Параллельно нами отмечалась возможность ТФ предотвращать развитие возрастного ожирения у мышей и снижать стресс-индуцированную дистрофию тимуса.

Таким образом, новый биоактивный иммуномодулятор из молозива – ТФ, является перспективным агентом в геронтологической практике, с возможностью оказывать иммунорегуляторные влияния на механизмы старения тканей и благотворно действующим при ряде патологий.

Целью нашей экспериментальной работы было изучение эффектов ТФ на отобранные ранее множественные показатели старения у мышей (22 лабораторных показателя и 5 показателей-баллов общего состояния и вида животных).

В работе использовали старых мышей линии Balb/c, самок, в возрасте 8 месяцев, которым вводили ТФ (производства компании "4 Life Research Co."), вместе с пищей (вода с молоком), в дозе соответствующей используемой у человека (1 капсула на 50 кг веса). Для исследования показателей старения использовали следующую ранее отобранную палитру показателей.

Общие физиологические показатели:

- общий вид по 6 показателям в баллах: блеск, цвет и лоск шерсти, наличие старческого горба и блеск глаз – по 4-бальной шкале (4 балла – норма у молодых), рост (с точностью 1 мм) и длина хвоста (в мм), вес тела (с точность 0,1 г); активность животных и ориентировочный рефлекс: число стоек и умывания за определенное время;

- физическая сила: время в сек. висения на струне, натянутой на высоте 80 см, и максимальная сила натяжения динамометра.

Общая реактивность:

- уровень потребления кислорода оказался весьма лабильным индивидуальным показателем, связанным с подвижностью животных;

- температура тела отражает интенсивность общего обмена, и с возрастом у мышей она снижается на 1,5-2°C и более. Температуру тела оценивали в прямой кишке медицинской термометром, на глубине 1 см глубиной (точность 0,1°C).

Морфологические показатели:

- вес внутренних органов (абсолютный и относительный к массе тела) исследовался для оценки возрастной атрофии тканей.

Состояние антиоксидантной системы:

- состояние антиоксидантной системы (АОС), отражает процессы повреждения тканей и составляет сущность свободнорадикальной теории старения; оценивалось общее содержание продуктов свободно-радикального повреждения – ТБК-активных веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, выражая результат в единицах оптической плотности;

- активность пероксидазы – по времени расщепления перекиси в кислой среде и каталазы – спектроскопически, при окончании реакции перекиси реакцией с молибдатом аммония;

- индуцированная перекисью флюоресценция сыворотки крови измерялась на люминометре в течение 5 мин;

- осмотический гемолиз эритроцитов измерялся фотокалориметрически;

Состояние иммунной системы:

- исследовали относительный вес органов иммунитета (тимуса и селезенки);

- определяли количество активных – бластных клеток в селезенке, не осаждающихся при центрифугировании в градиенте плотности фиколла 1,065;

- количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) с нефелометрической регистрацией степени помутнения на спектрофотометре, выражая результаты в у.е. равных оптической плотности. Для определения ЦИК к 0,05 мл сыворотки крови мышей добавляли 0,1 мл 0,1 М боратный буфер с рН 8,4. и 1 мл ПЭГ, через 1 час при 20°C замеряли оптическую плотность при 450 нм.

Потенциал клеточного роста оценивали на примере реакции Селье – фармакологически индуцированной гиперплазии слюнных желез; реакция резко снижается с возрастом и зависит от определенных популяций Т-лимфоцитов, регулирующих клеточный рост соматических клеток .

Введение ТФ в течение 3-х месяцев выражено влияло на подопытных животных (рисунок 20). В отличие от контрольных мышей, у них улучшались общие показатели – блеск глаз, цвет и лоск шерсти, число умываний и стоек – ориентировочный рефлекс.

Не изменялся рост животных, но вес выражено снижался – мыши выглядели более молодыми, с меньшим количеством жира (контрольные мыши проявляли признаки значимого ожирения); видимо, с последним связано относительное повышение массы внутренних органов - печени, почек и сердца при назначении ТФ.

Увеличивалась сила животных в тестах динамометрии, висения на струне и ОВИМ; повышалась температура тела и потребление кислорода опытными животными, что указывает на общую активацию метаболизма.

Выражено улучшались показатели иммунной системы: число бластных клеток селезенки, масса тимуса и селезенки, а также восстанавливалась лимфоцит-зависимая гиперплазия слюнных желез – тест на ростовой потенциал тканей, выраженно снижающийся с возрастом.

Несколько активировалась сорбция красителя тканью печени.

Мало изменялись показатели индуцированной перекисью флюоресценции, гемолиз и активность каталазы, но улучшались показатели ТБК-активных веществ крови и пероксидаза крови.

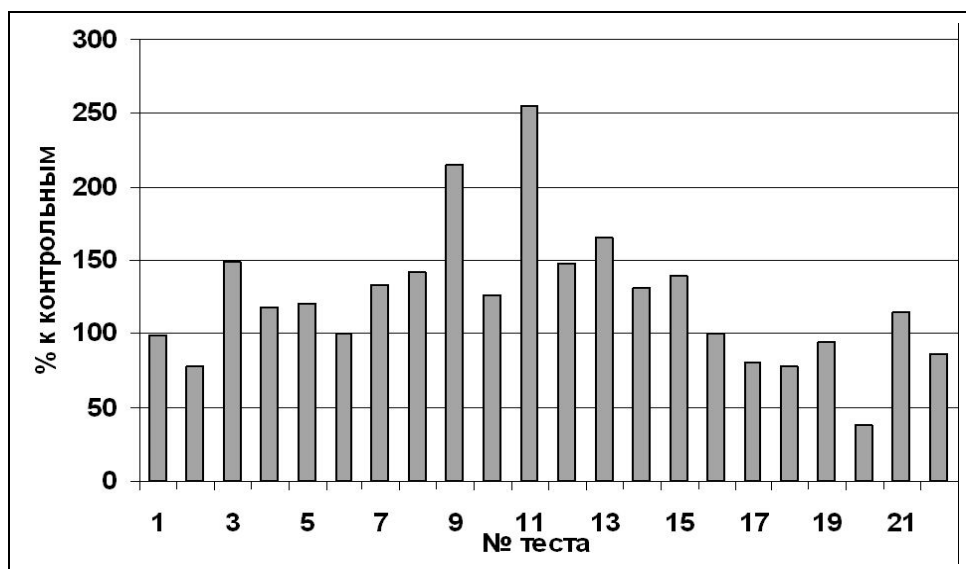


Рисунок 20. Ближайшие (3 мес) влияния ТФ на старение мышей

Тесты расположены в следующем порядке: 1. Рост (мм); 2. Вес (гр); 3. Сила (гр); 4. Умываний за 30 мин; 5. Стоек за 10 мин; 6.  $t^{\circ}\text{C}$ ; 7.  $\text{pO}_2$  мм.водн.ст./100 г; 8. Гиперплазия слюнных желез (%); 9. Бласты (млн клеток); 10. ОВИМ; 11. Тимус (мг); 12. Селезенка (мг); 13. Почки (мг/гр); 14. Печень (мг/гр); 15. Сердце (мг/гр); 16. Осм. Гемолиз (%); 17. ТБК (OD); 18. ПО (Сек); 19. КТ (%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ); 20. Флюоресценция (у.е.); 21. Сорбция красителя печенью (%); 22. ЦИК (оптическая плотность).

Несколько повышались показатели ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, отражающие аутоиммунную реакцию, которая нарастала с возрастом и дополнительно стимулировалась назначением ТФ.

Назначение ТФ в течение 10 мес показала аналогичные изменения, при этом активация иммунной системы была менее значительна: масса тимуса увеличивалась в меньшей степени, а масса селезенки – в большей, чем при назначении в более короткие сроки. Несколько повышались показатели ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, отражающие аутоиммунную реакцию, которая нарастала с возрастом и дополнительно стимулировалась назначением ТФ.



Через 3 месяца после отмены ТФ все показатели имели тенденцию к возвращению к норме, хотя опытные животные продолжали выглядеть более молодыми и меньшими по массе; снижалось также количество ЦИК, активированных ранее под действием длительного назначения ТФ.

Таким образом, назначение ТФ старым мышам сопровождается ясно выраженным благоприятным влиянием на все показатели старения животных, особенно на показатели иммунной системы. Длительное назначение ТФ снижает эффекты и индуцирует аутоиммунные процессы, которые нивелируются при отмене ТФ.

Можно заключить, что ТФ является мощным общим биоактивирующим и реювенизирующим препаратом с иммуностропным механизмом действия, который, видимо, следует назначать курсами с перерывами, под контролем состояния иммунитета и ауто-иммунных реакций.

Исходя из теоретического концептуального анализа и известных биологических фактов можно заключить, что регуляция клеточного роста и деления в целостном организме, представляет собой центральный механизм роста, развития и старения организма.

Морфологическим субстратом главного механизма старения могут являться регуляторные центры гипоталамуса.

Повышение устойчивости таких нервных регуляторных клеток к гибели и влияние на всю физиологическую цепочку осуществления таких эффектов на периферии, представляет собой основное направление противодействия старению, что может быть достигнуто уже сейчас целым рядом биологических и иных методов.

Имунофармакология является перспективным методом влияния на основной механизм старения и открывает также большие перспективы воздействия на процессы клеточного роста самых разнообразных соматических клеток.

## Заключение

Теоретическое моделирование закономерностей процессов саморегуляции клеточного роста в организме указывает на необходимость существования специализированных клеточных популяций, выполняющих функцию межклеточной регуляции роста разнотипных соматических тканей.

Анализ экспериментальных данных иммунологии и клеточной биологии показывает, что такая система может быть представлена специализированными Т-лимфоидными клетками. Снижение функции таких регуляторных клеток с возрастом может являться центральным механизмом для старения самообновляющихся соматических тканей организма и определять снижение с возрастом ростового потенциала тканей старого организма.

Таким образом, новая иммуно-регуляторная теория старения может быть сведена к следующим главным постулатам:

1. Существование многоклеточных организмов требует надежных регуляторных систем координации и взаимосогласования процессов клеточного деления и тканевого роста.

2. Важнейшим уровнем такой регуляции является система межклеточной регуляции клеточного роста разнотипных соматических тканей.

3. Теоретическое моделирование закономерностей самостановления и саморегуляции такой системы указывает на необходимость существования специализированных клеточных популяций, выполняющих функцию межклеточной регуляции роста соматических тканей.

4. Рассмотрение экспериментальных данных иммунологии и клеточной биологии показывает, что такая система может быть представлена специализированными Т-клетками стимулирующих и ингибирующих популяций, реагирующих в "сингенной смешанной культуре лимфоцитов" на собственные растущие клетки организма.

5. Снижение функции таких Т-регулирующих клеток с возрастом может являться центральным механизмом для старения само-

обновляющихся соматических тканей организма и определять снижение с возрастом ростового потенциала тканей старого организма.

Общая схема возможных влияний на процесс старения, исходя из иммуно-регуляторной теории старения, показана ниже на рисунке 21.

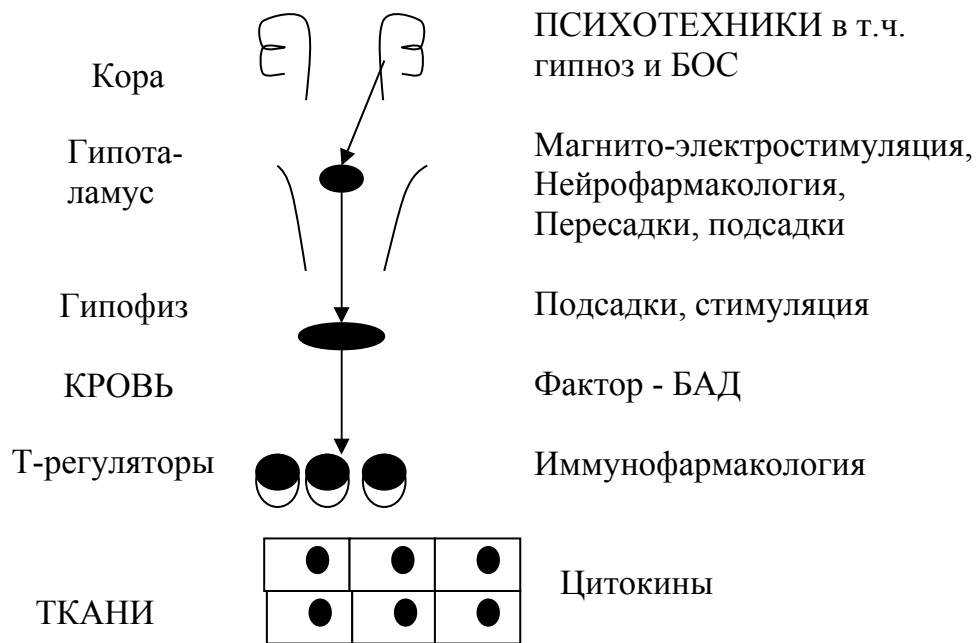


Рисунок 21. Возможные типы воздействия на регуляторные процессы клеточного самообновления.

## Библиография

- Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука. 2008. 460 с.
- Анисимов В.Н. Успехи геронтологии. 2003. №12. С.9-27.
- Анохин П.К. Функциональные системы. В Кн.: Нейропсихология. М., 1984. С.23-28.
- Ата-Мурадова Ф.А., Донцов В.И.//ДАН СССР. 1987. Т.297. №1. С.237-240.
- Ата-Мурадова Ф.А., Черкасова В.А.//ДАН, 1986. Т. 290. №2. С.496-500.
- Бабаева А.Г., Зотиков Е.А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. АН СССР. МОИП. М.: Наука. 1987. 206 с.
- Бабаева А.Г., Нестеренко В.Г., Юдина Н.В.//Бюл. эксперим. биол. мед. 1982. №6. С.98-99.
- Бабаева А.Г., Шубникова Е.А. Структура, функции и адаптивный рост слюнных желез. М.:МГУ. 1979. 190 с.
- Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции нелимфоидных клеток//Бюлл. exper. биол. мед. 1995. №9. С.230-234.
- Балаж А., Блажек И. Эндогенные ингибиторы клеточной пролиферации. Будапешт. М.:Мир. 1982. 302 с.
- Баранов В.С, Баранова Е.В.//Успехи геронтол. 2009. Т.22. №1. С.84
- Белозерова Л.М.//Клинич. геронтология. 2006. Т.12, №3. С.50-52.
- Богомолец А..А.//Продление жизни. К.: АН УССР. 1938. 92 с.
- Ваганов Ф.В.//Архив патологии. 1984. №6. С.47.
- Вейсман А.//Новые идеи в биологии.СПБ.1914. С.1-66.
- Войеков В.Л.//Успехи геронтологии. 2002. №9. С.54-66.
- Войтенко В.П., Полухов А.М. Системные механизмы развития и старения. Л.: Наука. 1986. 184 с.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.:Наука. 1986. 169 с.
- Гаркави Л.Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических

адаптационных реакций организма//«Открытия в СССР». 1975. №3. С.56-61.

Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Ч.1 — Екатеринбург: «Филантроп». 2002. 196 с.

Гартман М. Общая биология. М.,Л.:Медгиз. 1931.

Гертвиг Р. О причине смерти. Новые идеи в биологии. 1914. №3.

Гвишиани Д.М. ред. Системные исследования. Ежегодник. ИСА РАН. М.: 1996.

Гладышев Г.П.//Успехи геронтологии. 2001. №7. С.42-45.

Давыдовский И.В. Геронтология. М.:1966. 300 с.

Демьянов В.Ф.//Успехи геронтологии. 2005. №17. С.18-28.

Дильман В.М. Большие биологические часы. М.:1981. 208 с.

Догель А.С. Старость и смерть. Л.:Мысль. 1922.

Долгушин И.И.//Патол. физиол. эксперим.терап. 1978. №6. С.30-33.

Донцов В.И.//Успехи современной биологии. 1986. Т.101. Вып.1. С.18.

Донцов В.И.//Экспер.онкол. 1989. Т.11. №5. С.48 - 51.

Донцов В.И.//Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации - альтернатива теории “противоопухолевого надзора”? Иммунология. 1989. №5. С.94-96.

Донцов В.И. Иммунобиология постнатального развития.М.:РАН, МОИП. Наука. 1990. 152 с.

Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропротекции. М.: Биоинформсервис. 2002. 464 с.

Донцов В.И., Крутько В.Н., Чижов А.Я. Способ снижения биологического возраста (омоложения организма). Патент РФ № 2404784 от 27 нбр.2010 г.

Донцов В.И., Крутько В.Н., Чернилевский В.Е., Чижов А.Я. Способ восстановления снижающегося с возрастом потенциала клеточного роста тканей (омоложения тканей). Патент РФ № 2400239 от 27 сент.2010 г.

Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина анти-старения: фундаментальные основы.:URSS. 2010. 680 с.

Завадовский М.М. Проблемы старости и омоложения в свете учения о внутренней секреции. М.:Красная новь. 1923.

Зинзар С.И., Лейтина Б.И., Туманян Б.Г., Свет-Молдавский Г.Я. //Вопр.онкологии 1972. Т.18. С.89-92.

Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных и соматических заболеваниях с использованием трансфер факторов. Методическое письмо МЗ РФ. 2004. 64 с.

Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. М.:ГЭОТАР-Медиа.2008. 974 с.

Комфорт А. Биология старения. М.:Мир. 1967. 398 с.

Конев Ю.В., Лазебник Л.Б.//Клинич. геронтология. 2009. Т.15, №1. С.39-46.

Коршельт Э. Продолжительность жизни, старость и смерть. М-Л.: 1925.

Кочеткова Н.Г., Ширяев В.И., Кувшинов Б.М., Аршинов А.В.//Успехи геронтол. 2008. Т.21. №4. С.570–574.

Крутько В.Н., Донцов В.И.//Системные исследования. Российская академия наук. Институт системного анализа РАН.М.:1996. С.329-348.

Крутько В.Н., Подколзин А.А., Донцов В.И.//Успехи геронтологии. 1997. Вып.1. С.34-40.

Крутько В.Н.//Физиология человека. 2000. №5. С.161

Крутько В.Н., Донцов В.И. Системные механизмы и модели старения. М.:РАН.URSS.2007. 336 с.

Лазебник Л.Б.//Клинич. геронтология. 2009. Т.15, №1. С.3-9.

Ли С.Е., Иванец Т.А., Турченко Г.В.//Бюл. эксперим. биол. мед. 1985. N 4. С.464.

Макинодан Т., Юнис Э. п/ред. Иммунология и старение.М.: Мир. 1980. 278 с.

Макрушин А.В.//Успехи геронтол. 2008. Т.21. №4. С.546–547

Малыгин А.М., Погодина О.Н., Чернышева М.Д., Фель В.Я.//Иммунология. 1984. №4. С.46.

Мартыненко Ф.П., Шостак И.Н.//Доклады АН УССР. 1982. Серия Б. №2. С.67.

Мечников И.И. Этюды о природе человека.М.:1908. 218 с.

Мечников И.И. Этюды оптимизма.М.:Наука. 1988. 328 с..

Новосельцев В.Н., Михальский А.И.//Успехи геронтол. 2009. Т.22. №1. С.117–128

Нагорный А.В., Никитин В.Н., Буланкин И.Н. Проблема старения и долголетия. М.:Медгиз. 1963. 756 с.

Николис Дж. Динамика иерархических систем: эволюционное представление. М.:Мир. 1989. 486 с.

Оловников А.М.//Доклады АН СССР. 1971. Том.201. С.1496-1499.

Оловников А.М.//Онтогенез. 2007. Вып.38. С.136-158.

Орловская И.А., Дубинина Л.В., Халдояниди С.К., Козлов В.А.// Онтогенез. 1994. Т.25. С.26-32.

Пальцев М.А, Кветной И.М., Полякова В.И. и др. Успехи геронтол.// 2009. Т.22. №1. С.24–36

Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: Иностран.лит. 1960. 128 с.

Петров Р.В., Сеславина Л.С.//Журн. микробиол. 1977. №11. С.28.

Подколзин А.А. Патофизиологические механизмы синдрома хронической усталости. М.:2000. Биоинформсервис.126 с.

Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.:Иностран.лит. 1960. 128 с.

Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4т. М.: Медицина. 2003. 528 с.

Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Ковальчук Л.В. Иммуногеронтология. М.:Медицина. 2005. 206 с.

Свет-Молдавский Г.Я., Шхвацабая И.К., Зинзар С.Н.//Доклады АН СССР. 1974. Т.218. №4. С.246.

Скулачев В.П. Биохимия//1998. Т.63. Вып.11. С.1570-1579.

Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.:Мир. 1964. 272 с.

Терёшина Е.В. Успехи геронтол.//2009. Т.22. №1. С.129–138.

Тимошкевич Т.В., Харлова Г.В., Юдина Н.В. Бюл. эксперим. биол. мед.// 1984. №3. С.352.

Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. М.:1975. 272 с.

Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.:Наука. 1988.

Хавинсон В. Х., Анисимов В.Н.//Успехи геронтол. 2009. Т.22. №1. С.11-23.

Хавинсон В.Х., Коновалов С.С. Избранные лекции по геронтологии. Спб: Прайм-Еврознак, 2008. – 890 с.

Чеботарев Д.Ф. П/ред. Биологический возраст, наследственность и старение. Ежегодник "Геронтология и гериатрия". Киев. 1984.

Чернилевский В.Е. Проблемы гипобиоза и продление жизни. Доклады МОИП. Т.41. 2008. С.105.

Шабалин В.Н. Руководство по геронтологии. – М., Цитадель-трейд, 2005. 800 с.

Шмальгаузен И.И. Проблема смерти и бессмертия. М.: 1926.

Шилова Л.Я., Полторакин В.С., Сулова А.Г.//Бюл. эксперим. биол. мед. 1982. №6. С.99-101.

Эйген М., Шустер П. Гиперцикл: принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир.1982. 270 с.

Эмануэль Н.М.//Изв. АН СССР. Сер.биол. 1975. №4. С.785-794.

Adelman R.C.//Exp. Gerontol. 1971. Vol.6. P.75-78.

Behferanz M., Eardley D.D., Gerny J.//J.Immunol. 1983. Vol.131. P.2576.

Bowles J.T.//Med. Hypotheses. 1998. Vol.51. P.179-221.

Checkland P.B. System Thinking. System practice. J.Willey and sons. Chichester. 1986. 380 p.

Cunningham A.J.//Nature. 1965. Vol.207. P.1106-1107.

Gompertz B.//Philos. Trans. Roy. Soc. London 1825. Vol.115. P.513.

Harman D.//Aging: overview. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. Vol.928. P.1-21. Review.

Hayflick L.//Exp. Cell. Res. 1965. Vol.37. P.614.

Hayflick L.//Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol.1100. P.1-13. Review.

Horowitz M., Vignery A., Gershon R., Baron R.//Proc.Nat.Acad. Sci. USA. 1984. Vol.81. P.2181-2189.

Lawrence H. S., Borkowsky W.//Biotherapy. 1996. Vol.9. P.1-3.

Le Gall J.Y., Ardaillou R.//The biology of aging. Bull. Acad. Natl. Med. 2009. Vol.193. P.365-402.

Matsumoto A., Kobayashi S., Murakami S., Arai Y.// Proc.Japan Acad. 1984. Vol.60. Ser.B. N4. P.73-76

Moody C.E., Hausman P.B., Gutowski J.K. etc.//Behring Inst. Mitt. 1983. N.72. P.7.

Perks W.//J.Inst.Actuaries.1932. Vol.63. P.12.

Ponzio N.M.//Behring Inst.Mitt. 1983. N.72. P.28.

Schneider G.B., Relbsom M.//Immunology. 1984. Vol.167. P.318-323.



Stamatas G. N., Estanislao R. B., Suero M. etc.//Br. J. Dermatol. 2006.  
Vol.154. P.125-132.

Turing A. The chemical basis of morphogenesis//Trans. Roy. Soc.  
1952. Vol.237. P.32.

Wynford-Thomas D.//J. Pathol. 1999. Vol.187. P.100—111.