**Очерк общей теории старения и где ошибаются современные геронтологи.**

А.Г. Бойко

Следует объяснять вещи настолько просто, насколько возможно, но не проще".

Альберт Эйнштейн

**Резюме**

Выдвинутая гипотеза первичной амортальности многоклеточных организмов постулирует, что у первых возникших на Земле многоклеточных организмов унаследованные от одноклеточных эукариот клеточные механизмы старения и механизм программируемой клеточной гибели, практически не ограничивают продолжительность жизни. Старение и смерть от старения есть более позднее эволюционное приобретение. Это приобретение характерно только для определенного ряда таксонов. Некоторые таксоны живых существ не имели этого феномена первично, другая же часть утрачивает феномен старения вторично в процессе эволюции. (Имеется ввиду та часть живых существ тип старения которых обозначается английским термином negligible senescence). Эта часть из ныне существующих на планете живых существ погибает только от случайных причин. Другая же часть живых существ которые имеют возрастзависимую динамику смертности, исходя из постулата представленной гипотезы о том, что унаследованные от одноклеточных эукариот клеточные механизмы старения и механизм программируемой клеточной гибели, практически не влияют на продолжительность жизни, должны иметь возрастзависимые механизмы самоуничтожения. По истечении определенного срока такой механизм должен наносить ущерб системам обеспечения жизни организма, посредством чего прерывать её течение.

Автор полагает, что возникшие в процессе эволюции механизмы самоуничтожения независимы от механизмов клеточного старения, хотя механизмы клеточного старения в некоторых тканях организма могут быть вторично приспособлены для целей самоуничтожения.

По мнению автора, гипотетическая картина совпадает с реально наблюдаемыми процессами.

Более того, наличие механизма самоуничтожения даёт отдаленные эволюционные преимущества – ускорение эволюционного процесса и темпа замены одних видов на другие.

Автор оппонирует взгляды академика Скулачева, о том, что в основе возрастзависимых механизмов самоуничтожения многоклеточных организмов (феноптоза) лежит механизм програмируемой клеточной гибели - апоптоз. Предложенная Скулачевым в его концепции феноптоза цепь событий митоптоз – апоптоз – органоптоз – феноптоз, это умозрительная абстракция исходящая из ложных предпосылок, по крайней мере, это можно с уверенностью утверждать относительно млекопитающих.

В работе также обсуждаются некоторые вопросы связанные с разработкой методов увеличения продолжительности жизни млекопитающих и человека.

**1. Авторское предуведомление**

Как ни странно, начну с очень назидательной истории от Кирилла Еськова… . Несколько лет назад в Палеонтологическом институте Академии Наук, где работает К. Еськов, проходила научная конференция, посвященная климатам прошлого. Присутствовал весь цвет отечественной и мировой палеонтологии. При разработке представленных на ней палеоклиматических реконструкций были мобилизованы все возможности современной науки. Когда дело дошло до обсуждения докладов, на трибуну вышел профессор N, и начал так:

- Глубокоуважаемые коллеги! Я категорически настаиваю на том, что Земля круглая. (Легкий шум в зале.) Я настаиваю также на том, что Земля вертится, а ось ее вращения наклонена относительно плоскости эклиптики. Из этих трех обстоятельств следует, как вам должно быть известно из курса географии для шестого класса средней школы, существование экваториально-полярного температурного градиента, западного переноса в атмосфере и смены времен года. (Шум в зале сменяется полной тишиной.) Так вот, обращаю ваше внимание на то, что в подавляющем большинстве из представленных здесь палеоклиматических реконструкций нарушается, по меньшей мере, одно из этих исходных условий... (Еськов К.Ю. (1999) История Земли и жизни на ней: Экспериментальное учебное пособие для старших классов. - М.: МИРОС)

Этим анекдотом я хочу обратить внимание на то, что и в геронтологии практически все известные теории и гипотезы старения не учитывают, по крайней мере, одно исходное условие. Первые возникшие на Земле многоклеточные организмы - это всегда почти абсолютно бессмертные организмы (разумеется, в идеальных условиях существования). Пресноводная гидра, например. Их долголетию не препятствуют клеточные механизмы старения, также как и апоптоз. Но авторы гипотез и теорий старения от рядового студента до академика Скулачева об этом феномене почему то забывают.

Какова цель настоящей публикации?

Автору просто не с кем её предварительно обсудить.

Поэтому это не окончательный вариант монографии, а рукопись, в которую я буду постоянно вносить коррективы.

Автор выражает признательность всем лицам, которые сочтут возможным принять участие в её обсуждении.

Увы, моя первая попытка изложить то, что в представленной работе поименовано как "гипотеза первичной амортальности многоклеточных организмов" успехом не увенчалась.

Не удалось, так не удалось.

Строгие рамки научной статьи не позволяют цитировать научно-популярные издания, мнения корифеев (иногда к тому же в умозрительные) высказанные в средствах массовой информации, ход рассуждений, приведших исследователя к обсуждаемым выводам и просто сплетни из Интернета. А без этого работа в некоторых её частях теряет смысл.

Выбирая форму изложения, именно поэтому, во многих случаях я вполне сознательно жертвовал строгими рамками научной статьи в пользу доходчивости.

Честно говоря, я никак не могу поручиться, что мое изложение, к примеру, некоторых аспектов эволюционной теории, которая, разумеется, не входит в сферу моих профессиональных занятий, будет достаточно квалифицированным.

Нужно также предупредить, что в ряде случаев я буду излагать факты и обобщения, которые являются "недостаточно проверенными" и "умозрительными".

**2. В чём ошибка академика Скулачёва?**

Выдвинутая гипотеза первичной амортальности многоклеточных организмов постулирует, что у первых возникших на Земле многоклеточных организмов унаследованные от одноклеточных эукариот клеточные механизмы старения и механизм программируемой клеточной гибели, практически не ограничивают продолжительность жизни. Старение и смерть от старения есть более позднее эволюционное приобретение. Это приобретение характерно только для определенного ряда таксонов. Некоторые таксоны живых существ не имели этого феномена первично, другая же часть утрачивает феномен старения вторично в процессе эволюции. (Имеется ввиду та часть живых существ тип старения которых обозначается английским термином negligible senescence). Эта часть из ныне существующих на планете живых существ погибает только от случайных причин. Другая же часть живых существ которые имеют возрастзависимую динамику смертности, исходя из постулата представленной гипотезы о том, что унаследованные от одноклеточных эукариот клеточные механизмы старения и механизм программируемой клеточной гибели, практически не влияют на продолжительность жизни, должны иметь возрастзависимые механизмы самоуничтожения. По истечении определенного срока такой механизм должен наносить ущерб системам обеспечения жизни организма, посредством чего прерывать её течение.

Автор полагает, что возникшие в процессе эволюции механизмы самоуничтожения независимы от механизмов клеточного старения, хотя механизмы клеточного старения в некоторых тканях организма могут быть вторично приспособлены для целей самоуничтожения.

По мнению автора, гипотетическая картина совпадает с реально наблюдаемыми процессами.

Более того, наличие механизма самоуничтожения даёт отдаленные эволюционные преимущества - ускорение эволюционного процесса и темпа замены одних видов на другие.

Автор оппонирует взгляды академика Скулачева, о том, что в основе возрастзависимых механизмов самоуничтожения многоклеточных организмов (феноптоза) лежит механизм програмируемой клеточной гибели - апоптоз. Предложенная Скулачевым в его концепции феноптоза, цепь событий митоптоз - апоптоз - органоптоз - феноптоз, это умозрительная абстракция исходящая из ложных предпосылок, по крайней мере, это можно с уверенностью утверждать относительно млекопитающих.

В работе также обсуждаются некоторые вопросы связанные с разработкой методов увеличения продолжительности жизни млекопитающих и человека.

**3. Предисловие**

Подобно призраку коммунизма, бродившему по Европе в конце 19 века, в наши дни бродит по лабораториям и кабинетам учёных всего мира привидение одной научной теории, которая также претендует на переворот всех устоев жизни общества. Вырвавшись из пут религии, изломав зубы не одному поколению алхимиков, колдовавших над "эликсиром бессмертия", этот призрак будоражит умы уже на академическом Олимпе. В отличие от материализовавшегося из призрака коммунизма, это привидение не зовет на баррикады, не ищет врагов народа, и даже не предлагает бесплатных экскурсий на Колыму, а только указывает путь кардинального увеличения продолжительности жизни грядущим поколениям сугубо медицинским путём. Речь не идет об идеи бессмертия как таковой, а о том, что в научной среде принято скромно называть общей теорией старения. То есть идея бессмертия есть, а вот общей теории старения нет. А идею, как известно без теории воплотить в жизнь невозможно. Поэтому в целом это привидение. Но, увы, оно коварно, облачено в длинные одеяния и отнюдь не склонно к стриптизу. Поэтому, увы, воспроизвести его светлый образ так до конца никому и не удалось. Трагедия геронтологии (если это явление можно так назвать) состоит в том, что, ни одна из многочисленных теорий и моделей старения не в состоянии предсказать все реально наблюдаемые особенности механизма старения. И это неудивительно, ведь геронтология изучает старение биологических объектов, а их существенной чертой является крайне высокая степень сложности. Они состоят из огромного количества элементов, связанных еще большим количеством разнообразных отношений между ними. Эта сложность затрудняет их изучение и понимание происходящих процессов ввиду необходимости получения и накопления большого объема экспериментальных данных. Но главная трудность это то, что при старении изменяются многие структуры и функции организма и поэтому трудно определить, что же является клеточным, а что организменным инициальным субстратом старения. Более того, существует мнение, что конкретный механизм старения животных пока крайне трудно определить в привычных терминах классической молекулярной биологии. (Потапенко и Акифьев, 2003) Автор тоже столкнулся с этим препятствием. Как его удалось преодолеть судить Вам, дорогой читатель.

Но, ученые мужи и дамы пережив счастливый миг общения с призраком, считают своим долгом выдвинуть новую гипотезу старения. Но то, что на первый взгляд просто и легко, при попытке осмыслить гносеологию феномена старения, превращается в загадку.

Вообще то рассуждения на общебиологические темы нельзя считать бесполезным времяпровождением. Иногда это занятие приоткрывает ящик Пандоры чуть шире, выпуская на свободу клубок неких идей. Не исключено, что большинство из них окажется совершенно не похожими на ныне существующие. Может быть, что они будут враждебны научной традиции, и их интерпретация потребует радикально нового подхода. Но если даже изложенные в этой работе идеи окажутся ложными - то ложная мысль, давшая повод к опровержению, продвигает познание дальше, чем повторение сотни превосходных истин. Поэтому, давайте, исходя, хотя бы из этих позиций, всё же попробуем приподнять тяжёлую крышку ящика Пандоры.

**4. История вопроса**

Впервые призрак общей теории старения явился немецкому биологу Августу Вейсман ещё в конце XIX века. И тогда он в 1881 году выступил с докладом, взбудоражившим общественность, полагая, что старение может быть как средством расчистки места для новых поколений, так и средством антимонстровой защиты. Август Вейсман заявил, что смерть от старости есть изобретение эволюции, а не неизбежный результат поломки сложной системы - нашего организма. Т.е. появилась на свет система взглядов на смерть и старение как на нечто вторичное возникшее в процессе адаптации. (Weismann, 1889)

Из последующих проявлений активности призрака, пожалуй, наиболее продуктивным было его явление нобелевскому лауреату Питеру Медовару во второй половине 20-го века. Но привиделось оно ему, как мне кажется в совершенно ином ракурсе. И он отбросил концепцию Вейсмана, ввиду отсутствия эволюционной логики, как ему тогда казалось. (Medawar, 1952) В его рассуждениях главным аргументом было то, что в дикой природе никто не доживает до старости, а значит, и не может от старости умереть, и поэтому невероятно, чтобы такой механизм был отобран в ходе эволюции.

Интересно, что дискуссия между апологетами и противниками Вейсмана велась в рамках теории эволюции. Существует мнение о том что, теория эволюции обоснована очень слабо. Количественные оценки на время, необходимое для формирования сложных организмов путем случайных проб и ошибок, чудовищно велики. Никто пока детально не проследил, как возникают новые виды. Поэтому, по всей видимости, теория эволюции это такое же привидение, как и общая теория старения, но только еще более туманное. Не вдаваясь в суть вопроса, отмечу лишь, что отношу себя к числу тех исследователей, которые полагают, что в наши дни в биологической науке Дарвинизм выполняет функцию религии, чем собственно научной теории. Этим фактом, а также тем, что концепция Медовара в целом была умозрительной, видимо, необходимо объяснять низкую результативность этой дискуссии.

Академик Скулачев в своих работах полагает, что совершенно неожиданно концепция Вейсмана получила прямое подтверждение в экспериментах на клетках и одноклеточных организмах. В 60-е годы Кайдо Хадсон обратил внимание, что при облучении большинство клеток гибнет не потому, что получили сильную дозу радиации, а потому, что кончают свою жизнь самоубийством в ответ на облучение. Затем в 1972 году Керр и его коллеги опубликовали в British Journal of Cancer работу о том, что любая живая клетка снабжена программой самоубийства, которую назвали "апоптоз".

Принято полагать, что эволюционно программируемая клеточная гибель возникла у прокариот как механизм противовирусной защиты популяций и была закреплена у одноклеточных эукариот. В дальнейшем, с появлением многоклеточных организмов, механизм совершенствовался и был приспособлен, наряду с защитой от патогенов, для реализации важных жизненных функций - дифференцировки клеток и тканей при эмбриогенезе и постэмбриональном развитии, элиминирования клеток иммунной системы, невостребованных, состарившихся клеток либо клеток, подвергшихся воздействию мутагенных факторов.

С этого момента, стало ясно, что концепция старения и смерти Вейсмана заслуживает, по крайней мере, особого внимания. В течение последних десятилетий было установлено, что программируемая клеточная гибель - механизм, широко распространенный в различных царствах живого, включая, прокариот.

Более того, Дж. Боулс (Bowles, 2000) в своих работах убедительно показал, что сентенция Питера Медовара о том, что в дикой природе никто не доживает до старости, а значит, и не может от старости умереть, неприменима ко многим видам в определенные моменты их истории.

Судя из материалов печати, недавно призрак упоминаемой теории посетил и директора института физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ академика В.П. Скулачёва. Встреча видимо была очень бурной. И поэтому академик не сумел заметить некоторые, но самые существенные черты, что придает определенный сумбур его работам.

Скулачёв подобно Вейсману (Weismann, 1889) выдвинул концепцию суть, которой состоит в том, что старение это специфическая биологическая функция, которая обеспечивает прогрессивную эволюцию видов с половым размножением. (Скулачёв, 1999)

Он полагает, что наличие в популяции, даже в минимальном количестве, особей имеющих поврежденный геном, может иметь для неё фатальные последствия. Если это так, то эволюционное преимущество с одной стороны должны получать популяции лучше защищенные от наличия особей с повреждёнными геномами, а с другой стороны должен происходить отбор особей, которые лучше других сумели защитить свой геном от повреждения. Такие особи должны стареть позже и получают шанс оставить более многочисленное потомство. Поэтому в процессе эволюции должен быть выработан механизм, который сводил бы к минимуму саму вероятность изменения генетической программы.

Подобно любой другой важной функции, процесс старения реализуется несколькими молекулярными механизмами, которые функционируют одновременно. К таковым Скулачёв относит:

1) укорочение теломер благодаря подавлению активности теломеразы на ранних стадиях эмбриогенеза;

2) возраст-зависимая активация механизма индуцирующего синтез heat shock proteins в ответ на воздействия, изменяющие естественные свойства

3) неполное подавление генерации реактивных форм кислорода (РФК) с недостаточной удалением уже существующих РФК.

Ни один из этих феноменов не в состоянии убить организм, а только ослабить его до такой меры, что становится критическим при определенных экстремальных условиях. Этот феномен Скулачёв называет феноптозом. Концепция Скулачёва различает "мягкий" феноптоз, т.е. собственно старение и быстрые механизмы феноптоза, например элиминация зараженных опасным патогеном особей из популяции путем сепсиса. Скулачёв полагает, что все характеристики септического шока указывают на то, что смерть больного организма хорошо организована самим этим больным организмом, в то время как роль патогена в общем пассивная.

И, наконец, Скулачёв предлагает, цепь событий митоптоз - апоптоз - органоптоз дополнить еще одним этапом - запрограммированной смертью особи - феноптозом.

Но есть одно "но"! В какой шкаф спрятать так называемые нестареющие виды многоклеточных организмов, которые фактически не подвержены старению и обладают потенциальным бессмертием. Их потенциальному бессмертию не препятствует ни неполное подавление генерации РФК, ни укорочение теломер благодаря подавлению активности теломеразы, так же как и другие клеточные и организменные процессы которыми обычно объясняют старение. Вот это как раз и есть тот сумбур, который подтачивает на корню железную логику сентенций академика Скулачева, собственно, как и других теорий старения.

Аз грешен. Честно признаюсь, общение с этим призраком пережил и я. Это произошло в одном очень секретном научно-исследовательском центре во время проведения геронтологических экспериментов. Так как их результаты нигде не опубликованы, то упоминание, и ссылка на эти результаты может произвести на читателя впечатление о научно-фантастическом характере представленной работы. Поэтому о них писать не буду, хотя и хочется. Но с той поры я озабочен только поиском инициального субстрата старения, и выдвинул ещё одну теорию старения, но уже свою. Увы, в ней нет ничего нового, так сказать, давно известный материал, но в новой упаковке.

Но как бы там ни было, я предлагаю вам результаты своих исследований в области геронтологии. Это общая теория старения. Само собой разумеется, речь идет только об эскизах. Собственно это еще не общая теория старения, а только её очерк. Благодаря тому, что и как я сделал, моя скромная работа весьма отличается от известных до сих пор трудов по геронтологии. К сожалению, я не могу сразу предложить точные дефиниции, но, по крайней мере, имею возможность сделать первичные обобщения. Пусть даже они не исчерпают всей сложности проблемы, но в первом приближении позволяют получить результаты, вполне пригодные для интерпретации феномена старения.

В математике, абстракция и логика основа выведения и доказательства теорем. Безусловно, из точки A в точку B можно провести прямую линию, и сделать с этого факта некие выводы. Другое дело, что мы никогда не сможем провести прямую линию, как бы мы ни старались, но наша прямая всё равно где-то будет кривой. Природа не знает прямых линий. Прямой же эта линия будет только в нашем воображении, или как ныне модно говорить - виртуально. Если же подобные абстракции вполне допустимы в математике и других точных науках, то почему их нельзя допускать в биологии и в геронтологии, в частности?

Итак, представим себе (хотя бы до конца чтения этой работы), что унаследованные от одноклеточных эукариот клеточные механизмы старения, также как и механизм программируемой клеточной гибели, практически не влияют на ограничение максимальной продолжительности жизни многоклеточных организмов.

2. С чем можно и с чем нельзя соглашаться в концепции феноптоза академика Скулачёва. И почему сие так важно.

Попытаемся критически осмыслить общепринятую сентенцию о том, что бессмертие особей прекратило бы эволюцию, и было бы не выгодно виду. Во первых, абсолютного бессмертия Природа не знает, речь может идти только о потенциальном бессмертии. А во-вторых, довольно много хорошо известных фактов и феноменов не укладываются в рамки этой концепции. Возьмем, например пресноводную гидру ведь это же при определенных обстоятельствах абсолютно бессмертный организм, о котором речь в этой работе пойдет чуть ниже. Также не подвержены смерти от старости половые, раковые, трансформированные клетки многоклеточных животных, и клетки высших растений.

Без сомнения, большинство древесных растений потенциально бессмертны. Смерть древесного организма наступает в результате достижения предельных размеров несовместимых с дальнейшей жизнедеятельностью или случайных причин как-то пожары инфекционные болезни, вредители, затенение и т.д. Древесные растения - самые долгоживущие организмы. Срок жизни большинства из них не превышает 700 лет, но есть и такие виды, возраст которых исчисляется тысячелетиями. В Северной Америке обнаружены деревья сосны остистой (Pinus longaeva) и секвойи гигантской Sequoia gigantea в возрасте более 4 тыс. и 2.5 тыс. лет соответственно. В Южной Америке к долгожителям (около 2 тыс. лет) относится фицройя Fizroya cupressoides, а в горах Тянь-Шаня найдены 1300-летние деревья арчи туркестанской Juniperus turkestanica. (Schweingruber 1993; Brown ,1996; Мухамедшин, 1968)

Клоны пород перевиваемых культурных древесных растений также в течение столетий и тысячелетий не теряют своих ювенильных качеств. Как полагает Д.М. Гродзинский:- "Весьма интересен вопрос старения вегетативно размножающихся растений (например: винограда, многих сортов плодовых культур). Хотя само по себе привитое растение стареет и в положенное время погибает, возможность вегетативного размножения отводками или прививками придает этим растения черты беспредельного долголетия. Во всяком случае, заслуживает серьезного внимания исследования причин отсутствия сигнала старения в многократных сериях вегетативного размножения." (Гродзинский, 1986)

Кроме растений, очевидно, что некоторые виды (в том числе и из разных классов позвоночных) в процессе эволюции вообще утратили способность к старению. К таковым относят некоторые виды Scorpaenidae, морских черепах, двустворчатых моллюсков и омаров и ряд других организмов. (Goldsmith, 2002)

Критерием для отнесения того или иного вида в эту категорию служит отсутствие увеличение темпа смертности с возрастом после созревания, заболеваемости, снижения темпа воспроизводства или снижения физиологических способностей (физической силы, подвижности устойчивости к заболеваниям и т.д.). (Finch and Austad 2001)

Более того, академик Скулачёв к подобным видам относит и большинство видов птиц. "Замечено, что птицы живут гораздо дольше млекопитающих таких же размеров (голубь - 35 лет, крыса - 4 года). Некоторые виды вообще не стареют, их репродуктивные функции с возрастом даже возрастают, а не снижаются. Такие птицы, по-видимому, погибают от несчастного случая или включения какого-то механизма быстрой самоликвидации". (Кокуринa, 2003) С чем автор этой статьи не может не согласиться.

Ещё со времен Мечникова известно то, что максимальная продолжительность жизни видов птиц значительно превышает таковую у видов млекопитающих сравнимых размеров. (Мечников, 1989) Из Таблицы N 1 видно, что подобная тенденция довольно существенная, например, в группе животных массой около 30 гр. млекопитающие имеют максимальную продолжительность жизни от 2-х до 12 раз меньшую, чем птицы.

Таблица 1: Максимальная продолжительность жизни животных имеющих вес около 30 грамм.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | Продолжительность жизни в годах | Средний вес организма |
| Млекопитающие |   |   |
| @ Золотой хомяк (Mesocricetus auratus) | 1,8 | 15-30 g |
| Землеройка (Sorex fumeus) | 2 | 20 g |
| @Мышь (Mus musculus) | 3 | 30 g |
| Полёвка (Microtus arvalis Pall) | 2 | 10-47 g |
|   |   |   |
| Птицы |   |   |
| \*Славка (Sylvia borin) | 24 | 10 g |
| \* Серая мухоловка (Muscicapa striata) | 12.5 | 12-18 g |
| @Канарейка (Serinus canaria) | 24 | 11 g |
| \* Зарянка (Erithacus rebucula) | 12 | 17 g |
| # Ласточка касатка (Hirundo rustica) | 21 | 20 g |
| @ Синица (Parus major) | 9 | 20 g |
| @Соловей (Luscinia luscinia) | 3.8 | 25 g |
| \* Домовой воробей (Passer domesticus) | 11.5 | 32-35 g |
| \* Жаворонок (Alanda arvensis) | 20 | 40 g |

|  |
| --- |
| Данные таблицы взяты из следующих источников:@ - Britannica CD;\* - Соколов, 1989;# - Cutler, 1980. |

Принято считать, что межвидовые сопоставления совершенно непригодны для каких либо доказательств, но являются замечательным методом формулирования гипотез и их предварительной проверки. (Гаврилов и др., 1991) Поэтому подобное сопоставление в данном случае вполне допустимо.

Более детальные таблицы для сравнения максимальной продолжительности жизни птиц и млекопитающих можно найти в: Longevity Records: Life Spans of Mammals, Birds, Amphibians, Reptiles, and Fish. Max Planck Institute for Demographic Research. http://www.demogr.mpg.de/longevityrecords/toc.htm

Максимальная продолжительность жизни птиц варьирует в среднем от 10 до более чем 100 лет. Даже некоторые виды из наименьших птиц, миниатюрные колибри имеют максимальную продолжительность жизни до 15 лет. (Calder, 1989)

Птицам также принадлежит рекорд наивысшего уровня метаболизма у позвоночных животных. Миниатюрные колибри достигают наивысших значений уровня метаболизма среди теплокровных позвоночных. Имея вес около 2г и рекордный уровень метаболизма, некоторые из видов колибри Calypte anna имеют максимальную продолжительность жизни около 6-6,3 года. (Suarez, 1992)

И это несмотря на более высокий уровень метаболизма, температуры тела, и уровня глюкозы в крови. (Как раз эти параметры большинство современных теорий старения связывают с ускоренным старением).

Ряд авторов пытается объяснить этот малопонятный феномен наличием исключительно эффективной клеточной резистентности клеток птиц к оксигенным повреждениям. (Ogburn et al., 2001) Т.е. повышенной активности эндогенных факторов антиоксидантной защиты организма, в частности некоторых ферментов, например, таких как СОД.

Кроме того, существует мнение, что одной из особенностей птиц является с одной стороны низкий темп продуцирования свободных радикалов в клетке, а с другой - высокий темп репарирования ДНК. Ряд авторов феномен исключительного долгожительства птиц связывают с пониженным темпом накопления повреждений ДНК (и мтДНК в частности), чем и объясняют пониженный темп старения птиц. (Barja, 1998)

Как говорят на Украине всё это так, но всё же чуть-чуть не так. Т.е. вышеупомянутых объяснений не вполне достаточно. Логика рассуждений автора, такова:

В наши дни принято (если речь идёт о многоклеточных организмах) разделять клеточное старение, и старение собственно многоклеточного организма. Клеточное старение сводят к небольшому числу клеточных процессов, таких как апоптоз, накопление повреждений молекулами мтДНК, ошибками в контроле клеточного цикла, нестабильность генома, укорочение теломер при митозе. Организменное старение также сводят к вышеупомянутому небольшому числу клеточных и организменных процессов определяющих темп старения организма. (Johnson et al., 1999)

Стало, чуть ли не традицией объяснять старение организма через старение его подсистем. Однако такое традиционное объяснение старения через старение неизбежно ведёт в логический тупик, ибо, переходя от старения организма последовательно к старению органов, тканей и клеток мы, в конце концов, дойдём до атомов. А атомы, как известно не стареют.

Чтобы быть более понятным поставлю ряд риторических вопросов. Почему апоптоз, накопление повреждений молекулами мтДНК, ошибки в контроле клеточного цикла, нестабильность генома, укорочение теломер при митозе другие процессы клеточного старения не препятствуют беспредельному долголетию вегетативно размножающимся растениям и не вызывают даже признаков старения у вышеупомянутых "парадоксальных" видов животных? Почему они не препятствуют "абсолютному бессмертию" гидры? Может быть, что процесс старения заключается в чем-то другом?

Куда же у этих видов исчезает та специфическая биологическая функция, (которую Скулачёв называет старением) что обеспечивает прогрессивную эволюцию видов с половым размножением, и подобно любой другой важной функции реализуется несколькими молекулярными механизмами, которые функционируют одновременно. Почему "не работают" упомянутые Скулачёвым клеточные механизмы старения? Где же активность так называемых плейотропных генов, о которой принято рассуждать почти, что в каждой второй работе по геронтологии? Предлагаю всем исследователям принимать мир таким, каким он есть. И рассматривать феномен старения без призмы давно отживших теорий и гипотез старения.

Поэтому, исходя из выше изложенного, позволю усомниться в двух сентенциях концепции Скулачёва:

1). Так ли уж очевидно, что для прогрессивной эволюции необходима программа самоликвидации отдельно взятой особи?

2). Действительно ли апоптоз, накопление повреждений молекулами мтДНК, ошибки в контроле клеточного цикла, нестабильность генома, укорочение теломер при митозе другие процессы клеточного старения укорачивают жизнь живых многоклеточных существ вообще и высших позвоночных в частности.

Своими примерами в своих же работах Скулачев фактически опровергает самого себя: - "Бамбук 15-20 лет может размножаться вегетативно и, казалось бы, быть бессмертным, но потом вдруг принимает решение перейти на половое размножение, появляются цветы, семена и буквально через несколько дней после созревания семян бамбук погибает."

Менее известный, но тоже характерный пример: мексиканская агава, прожив девять лет, на десятый цветет, дает плод и тут же засыхает. Но ведь другие же виды растений превосходно обходятся без подобных механизмов самоуничтожения?! Так может быть для прогрессивной эволюции необходима программа самоликвидации отдельно взятой особи только в некоторых случаях, что характерно только для определенного числа видов. А процессы клеточного старения идут параллельно и независимо от процессов организменного старения, практически не влияя друг на друга.

Для того чтобы получить ответы на эти непростые вопросы необходимо рассмотреть, а лучше опровергнуть ещё один незыблемый и общепринятый в наши дни постулат геронтологии о том что, старение и смерть появились на Земле одновременно с возникновением многоклеточных организмов.

Этот догмат так вошел в современную культуру, что его можно обнаружить не только в работах по геронтологии, но и в философских и даже художественных произведениях. Например: - "Лишь с многоклеточными в наш мир вошла смерть, с развитием нервной системы - боль, с сознанием - страх... с имуществом - заботы, а с моралью - сомнения". (Вернер Гитт. Творил ли Бог через эволюцию?) Свободный доступ!

Но старение и смерть категории неравнозначные. И смерти необязательно предшествует старение.

Необходимо обратить мысленный взор в те далекие времена, когда из продвинутых одноклеточных эукариот возникали первые многоклеточные организмы. Клетка из самодостаточного организма превращалась в часть сложной системы.

Да, в те времена, каждая клетка примитивного многоклеточного организма получала в наследство от одноклеточных предшественников программы клеточного старения и программу программируемой клеточной гибели. Но они были в состоянии уничтожить или состарить только ту или иную клетку организма, но не организм в целом.

Из подобных реликтов прошедших эпох в наши дни существует ряд таких бессмертных реликтов. Это гидра (актиния), некоторые виды медуз и еще ряд организмов. Прекрасный пример - пресноводная гидра - хищный полип величиной около двух сантиметров, который обитает в водоемах. Впервые на гидру как бессмертный организм указал французский биолог П. Бриан в конце 60-х годов 20го столетия. В оптимальных условиях гидра живет неограниченно долго, никак не меняясь, не старея. Иначе говоря, она - бессмертна. В чем же дело?

В верхней части тела гидры, чуть ниже щупалец, находится зона, где особенно много постоянно делящихся клеток. Отсюда новые клетки мигрируют к концам тела, где дифференцируются в покровные, нервные, стрекательные. Однако через некоторое время уже их вытесняют новые молодые клетки, приходящие из зоны интенсивной пролиферации. Этот процесс идёт бесконечно, и гидра живёт неограниченно долго, не проявляя признаков старения. Но при одном непременном условии: благоприятной внешней среде. Стоит случиться незначительному природному катаклизму - изменению температуры или состава воды - и деление клеток замедляется, гидра стареет и гибнет. Поэтому гидра бессмертна лишь потенциально. А точнее, сама по себе - как биологический объект - она абсолютно бессмертна, однако при взаимодействии с внешней средой её абсолютное бессмертие превращается в относительное.

Как видите, на заре эволюции природа создавала бессмертные организмы.

Вывод из этого примера может быть только один - в момент возникновения многоклеточности, первые многоклеточные организмы избавляются от программы самоуничтожения и получают как бы потенциальное бессмертие.

Не исключено, что это потенциальное бессмертие может быть также потенциально ограничено клеточными программами старения.

Представим себе смерть от старения такого лишенного, каких либо механизмов самоуничтожения организма в идеальных условиях. Данный организм получает возможность жить до тех пор, пока все его клетки не потеряют способность к существованию, в результате процессов клеточного старения. Но для живого существа это означает практически ничем не ограниченную продолжительность жизни. По крайней мере, в том временном континууме, с которым в человеческом мозгу связывается понятие беспредельное долголетие. Например, с долголетием секвойи гигантской Sequoia gigantea с продолжительностью жизни более чем 4 тыс. лет или старением клона малины или винограда. Старение подобных биологических объектов автор предлагает использовать обозначить термином "истинное старение".

Но если у такой бессмертной гидры усложнить морфологию и увеличить уровень метаболизма до максимально возможного для живых существ уровня, то не исключено, что мы будем наблюдать то, что мы наблюдаем у птиц. Автор полагает, что среди всего разнообразия живых существ, только у птиц, учитывая их фантастический уровень метаболизма, максимальная продолжительность жизни ограничена клеточными процессами старения, т.е. среди видов птиц мы можем наблюдать "истинное старение". Безусловно, это мнение пока не подтвержденное, но интуиция это также метод познания. В остальных же таксонах клеточное старение видимо не влияет (точнее, не успевает повлиять) на продолжительность жизни многоклеточного существа. Хотя нельзя исключать, что механизмы клеточного старения могут быть в том или ином эволюционном дизайне пусковым триггером, или биологическими часами отсчитывающими время жизни. В примере с гидрой клеточные механизмы старения начинают влиять на продолжительность жизни, когда организм гидры лишается возможности заменять отработавшие клеточные элементы. Но в природе существует много организмов, в дизайне которых существуют ткани из клеток ""одноразового пользования", т.е. постмитотичных.

Одним словом, постоянная молодость и, фактически, бессмертие не противоречат природе, встречаются в природе и являются возможными! Но если клеточные механизмы старения практически не ограничивают продолжительность жизни растений, гидры, и так называемых "нестареющих видов животных", то почему же они должны ограничивать её у нас, млекопитающих?

Академик Скулачёв в своей концепции феноптоза, цепь событий митоптоз - апоптоз - органоптоз предлагается дополнить еще одним этапом - запрограммированной смертью особи - феноптозом. Но имеет ли место подобная цепь событий? Я имею ряд сомнений о зависимости самоуничтожения многоклеточного организма от процессов апоптоза.

Напомню, что программируемая клеточная гибель (ПКС), или апоптоз - механизм, широко распространенный в различных царствах живого, включая прокариот. Эволюционно ПКС возникла у прокариот как механизм противовирусной защиты популяций и была закреплена у одноклеточных эукариот. Часто прокариоты в случае экстремальных ситуаций используют программируемую клеточную гибель для выживания популяции. Например, апоптоз у E. coli можно рассматривать как пример "бактериального альтруизма". В экстремальных условиях часть голодающих клеток лизируется, способствуя выживанию остальной части клеточной популяции (Adams and Cory, 1998; Gross et al., 1999).

В дальнейшем, с появлением многоклеточных организмов, механизм совершенствовался и был приспособлен, наряду с защитой от патогенов, для реализации важных жизненных функций - дифференцировки клеток и тканей при эмбриогенезе и постэмбриональном развитии, элиминирования клеток иммунной системы, невостребованных, состарившихся клеток либо клеток, подвергшихся воздействию мутагенных факторов. Таким образом, у многоклеточных организмов - животных, растений и грибов генетически заложенная программа гибели клеток не связана с его самоуничтожением.

Да, феномен программируемой смерти (ПКС) необходим для выживания одноклеточных организмов. Безусловно и то, что подобный механизм должен возникнуть в процессе эволюции и среди многоклеточных, но как выше показано в момент своего возникновения эти многоклеточные как бы лишаются механизма самоуничтожения. Эволюционно ПКС "приспосабливается" на совершенно другие цели. Поэтому многоклеточные организмы должны эволюционно как бы заново "изобрести" механизм собственного самоуничтожения. Исходя из того, что мы сегодня знаем, нельзя исключать, и то, что у многоклеточных организмов феноптоз может быть, реализован на совершенно ином уровне чем у одноклеточных, и с использованием совершенно иных механизмов.

Почему же тогда академик Скулачев утверждает, что именно апоптоз причина феноптоза? Ведь у многоклеточных апоптоз "занят" совершенно другими важными жизненными функциями. Никто не будет оспаривать тот факт, что разрегулирование процессов апоптоза в организме млекопитающих может вызывать смерть. Но ведь это сцена из совершенно иной пьесы (а из какой именно - об этом речь пойдёт ниже), и к возрастзависимому самоуничтожению это не имеет никакого отношения. Видимо это вопрос о надежности того или иного эволюционного дизайна в тех или иных условиях существования.

Видимо, также не может рассматриваться как инициальный субстрат старения или самоуничтожения указанный в работах Скулачёва феномен укорочение теломер благодаря подавлению активности теломеразы на ранних стадиях эмбриогенеза.

К достоинствам гипотезы маргинотомии Оловникова следует отнести возможность ее экспериментальной проверки. Достаточно измерить длину теломер в постмитотических клетках молодых и старых доноров (гипотеза предсказывает их укорочение), а также проверить, является ли, согласно предсказанием гипотезы, прекращение работы некоторых генов и гибель клеток причиной смерти организма. Непосредственное измерение теломерных участков показали, что у мыши они значительно длиннее, чем у человека, хотя продолжительность жизни последнего в 50 раз больше. Кроме того, хотя теломерные участки в клетках крови человека укорачиваются с возрастом, в мышечных клетках человека (Decary et al., 1997) и мыши такого не найдено. Нет укорочения теломер и при клональном старении одиночных клеток дрожжей (Finch and Tanzi 1997).

Принимая во внимание указанные соображение Потапенко и Акифьев (Потапенко и Акифьев, 2003) проанализировали известные по этому вопросу литературные источники и пришли к мнению, что теломеразная гипотеза имеет отдаленное отношение к сущности старения. Она может быть предложена в качестве одного из объяснений причины существование лимита на число делений соматических клеток (лимита Хейфлика). Но не больше.

Необходимо обратить внимание еще на один феномен. Траектория эволюции продолжительности жизни носит странный зигзагообразный характер: сначала возникли примитивные нестареющие одноклеточные существа, потом у них возникает программа самоуничтожения, затем почему-то их одноклеточные эукариотические потомки стали как бы стареющими, объединившись в многоклеточный организм они получают опять потенциальное бессмертие. Ну а потом их некоторые потомки стают опять стареющими, причем чрезвычайно короткоживущими, а в последующем происходило медленное увеличение долговечности (млекопитающие- яркий пример).

Дивны дела твои Господи, но логика в этих процессах всё же есть.

Автор берёт на себя смелость поставить с "головы на ноги" сентенцию Питера Медовара о том, что в дикой природе никто не доживает до старости, а значит, и не может от старости умереть, и поэтому невероятно, чтобы такой механизм был отобран в ходе эволюции. Ну а если доживают, или если в процессе эволюции возникают особо надежные живые организмы? Быть может дело в том, что потенциальное бессмертие особей того или иного вида не прекращает эволюцию, если их гибель от случайных причин имеет достаточно высокую степень. А если у конкретного вида степень гибели от случайных причин недостаточно высока, то этот вид обречен на вымирание или у него эволюционно возникают механизмы возрастзависимого самоуничтожения (как у бамбука с агавой). Описаны ли в литературе механизмы самоуничтожения? Безусловно, но на них при выдвижении тех или иных теорий старения не обращают должного внимания.

Как пример самого простого механизма самоуничтожения можно упомянуть поденку - взрослая особь не имеет ротового отверстия. Ну, чем не механизм самоуничтожения?

Из числа хорошо описанных в литературе механизмов самоуничтожения можно упомянуть так называемое старение млекопитающих. Хотя этот процесс и обозначается совершенно иными терминами. Речь идёт о элевационной теории старения В.М. Дильмана. (Дильман, 1958; Dilman, 1971; Dilman, 1981) Согласно этой теории, механизм старения начинает свою работу с постоянного возрастания порога чувствительности гипоталамуса к уровню гормонов в крови. В итоге возрастает концентрация циркулирующих гормонов. (по мнению других авторов изменяется) Как результат, возникают различные формы патологических состояний. Эти болезни ведут к старению и в конечном итоге к смерти.

Другими словами, в организме, есть большие биологические часы, которые отсчитают отпущенное ему время жизни от рождения, до смерти запуская в определенный момент деструктивные процессы которые принято называть старением. В основе элевационной теории старения Дильмана лежит постулат о том, что если стабильность внутренней среды организма есть условие его существования, то программируемое изменение уровня гомеостаза есть условие его развития (закон изменения гомеостаза). Т.е. возрастзависимый механизм ювенильного постнатального развития заключается в изменении порога уровня чувствительности гипоталамуса к регуляторным гомеостатическим сигналам. Но этот механизм по достижении организмом репродуктивного возраста переходит в патологическую фазу и его дальнейшее функционирование приводит к неблагоприятным изменениям уровня гомеостаза. Этот процесс и является причиной старения. Так как он со временем вызывает снижение чувствительности гипоталамуса к тормозному влиянию глюкозы, эстрогенов, кортикостероидов, сигнализирующих по принципу отрицательной обратной связи о состоянии трёх основных гомеостатических систем - энергетической, репродуктивной и адаптационной. Что в свою очередь вызывает рост уровня холестерина, инсулина и кортизола в крови, снижение толерантности к глюкозе. В наши дни признано, что именно этот процесс приводит к возрастному включению и выключению функции репродуктивной системы в женском организме, к возрастным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, обеспечивающей тонический уровень глюкокортикоидных гормонов в крови, их циркадный ритм повышения секреции при стрессе, и, в конечном итоге, к развитию состояния, обозначенному как гиперадаптоз. Развивая и углубляя на протяжении почти 40 лет свою концепцию, В.М. Дильман пришёл к убеждению, что разрегулирование гомеостатических систем ведет к развитию характерных для старческого возраста заболеваний : - ожирения, диабета, атеросклероза, канкриофилии, депрессии, метаболической имуннодепрессии, гипертонии, гиперадаптоза, автоиммунных заболеваний и климакса, которые Дильман обозначил термином нормальные болезни старения. Фактически Дильман стал рассматривать старение как связанное с возрастом возникновение и развитие этих заболеваний и предложил механизм их возникновения. Кроме того, он отрицал возрастную норму и ввёл понятие идеальной нормы, как нормы уровня гомеостаза характерной для наиболее цветущего возраста, который для человека наступает в возрасте 20-25 лет.

Со временем Дильман постулировал онтогенетическую модель старения (Dilman, 1986; Dilman, 1987)

1). Реализация программы развития организма требует программированного изменения (нарушения) уровня гомеостаза.

2). У млекопитающих изменение порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам, играет в постэмбриональном развитии ключевую роль в механизме возникновения необходимого нарушения гомеостаза.

3). Сохранение этого механизма после завершения развития непосредственно ответственно за трансформацию программы развития в механизм старения и сцепленных со старением главных болезней.

В дальнейшем последователями В. Дильмана установлено, также, что в человеческом организме каждые 10 лет суммарная нейросекреция гормона роста снижается примерно на 14%. И в возрасте 60 лет нейросекреция гормона роста составляет всего только 30% от юношеского уровня. Исследования Даниеля Рудмана (Rudman et al., 1990) показали, что определенная нормализация уровня гормона роста в организме вызывает увеличение веса жизненно важных органов: почек, сердца селезенки и мышц в среднем на 8.8%.. В то же время масса жира снижалась на 14.4%.. Исследования проводили на группе мужчин в возрасте от 61 до 81 года которым инъецировали гормон роста в течении 6 месяцев таким образом, увеличивая в организме уровень этого гормона до уровня который был на 10-20% выше их возрастной нормы. В целом многие физиологические параметры этих мужчин возвратились к возрастной норме характерной для более молодого возраста.

Из вышеизложенного может быть только один вывод: млекопитающие не стареют, а погибают от спровоцированной их нейроэндокринной системой гомеостатической анархии, уровень которой в определенный момент стает несовместимым с их дальнейшей жизнедеятельностью. Т.е. самоуничтожаются.

Да, анархия это не только мать порядка для анархистов, но оказывается еще и причина так называемого старения млекопитающих, а по сути самоуничтожения. Вообще увеличение энтропии в системах с большим потоком информации, к каковым можно относить и живые существа, вопрос малоизученный. Сходные процессы, как ни странно, происходят и в человеческом обществе. Когда происходит трансформация управления государством, (речь идет об Украине) скажем так, от князя Святослава, через гетмана Богдана Хмельницкого к какому-нибудь президентишке типа Кучмы, то тогда в этом государстве происходит всё что только может произойти: казалось бы вчера ещё довольно приличные люди начинают искать пропитание в мусорных ящиках, а вчерашние девственные невесты - торговать тем, чем торговать невестам не принято, ученые - собирать металлолом, а уголовники занимать ответственные государственные посты. В таком государстве начинается депопуляция населения, рост преступности, гомосексуализма и ещё черт его знает чего. В конечном итоге оно обречено на гибель.

Когда, подобная трансформация управляющего элемента произойдет, например, в человеческом организме, то есть когда уровень спровоцированной нейроэндокринной системой гомеостатической анархии достигнет неких критических значений, тогда в этом организме, также происходит всё что только может произойти: изменяется уровень активности ферментов, происходит разрегулировка жизненно важных систем, вот тогда многие функции начинают работать не там где им положено. Апоптоз, начинает выводить из строя какой-нибудь жизненно важный орган. Например, сердце. Инфаркт. И пышные похороны, если, безусловно, есть наличные средства. Но в данном случае, "работу апоптоза по обеспечению инфаркта" необходимо рассматривать, как явление вторичное, производное от первопричины - гомеостатической анархии.

3. Почему изменяется порог чувствительности нейросекретирующих элементов мозга млекопитающих. Возможный молекулярный механизм.

Хотя элевационная теория старения Дильмана и является одной из самых ярких и разработанных концепций в геронтологии, но всё же без понимания процессов, происходящих на молекулярных уровнях организации живой материи, она не может быть полной и давать ответы на ряд вопросов. В своих работах Дильман не исследовал вопрос о том, какие молекулярные механизмы в гормонсекретирующих нейронах мозга могут быть ответственны за изменение порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам в организме млекопитающих. А также причину эволюционного возникновения этого феномена. Более того, до сих пор неизвестно, характерен ли механизм "дильмановского" старения для других Vertebrata: птиц, рептилий, амфибий и рыб?

Парадоксально долгоживущие (нестареющие) виды у позвоночных встречаются только среди рыб, рептилий и как выше упоминалось некоторые исследователи (в том числе и автор этой работы) относят в эту когорту живых существ и класс птиц в целом. Долгоживущие виды среди млекопитающих встречаются, но для них наблюдается характерный для других млекопитающих процесс старения, хотя и сильно растянутый во времени. Например, человек может прожить более 100 лет, а по последним данным максимальная продолжительность жизни гренландского кита (Balaena mysticetus) оценивается в 211 лет. Но, тем не менее, процесс старения у них имеет место.

К парадоксально долгоживущим (нестареющим) видам среди рыб относят некоторые виды скорпеновых. Только недавно, Грегор Калиет, определил то, что среди скорпеновых в одном и том же роде Морской окунь (Sebastes spb.) встречаются как обыкновенные короткоживущие, так и долгоживущие нестареющие виды (Cailliet 2001). Как видно из таблицы №2 максимальная продолжительность жизни рода Sebastes spb. варьирует от 12 до 205 лет.

О чём это может говорить?

Этот факт может свидетельствовать о многом, в том числе и о том, что если у рыб существует механизм самоуничтожения, то они от него в силу определенных обстоятельств могут элегантно избавляться в процессе эволюции. Или более наукообразно, что если такие нестареющие виды существуют одновременно с множеством близких к ним видов, для которых характерно старение то, безусловно, эти виды утратили способность к старению и должны иметь эволюционных предшественников, для которых старение характерно.

Из данных современной биологии известно, что кроме рыб среди эволюционных ветвей наземных позвоночных нестареющие виды встречаются у анапсид (морские черепахи). Но если полагать, что птицы действительно нестареющие животные, то и у завроморф. Из того, что известно, можно сделать вывод, что рыбы, завроморфы и анапсиды могут избавляться от предполагаемого механизма самоуничтожения возникшего, где-то на заре эволюции хордовых. (А в чём его суть, безусловно, необходимо разобраться.) В тоже время современной биологической науке неизвестен ни один вид тероморфного животного утратившего способность к старению.

Общепризнанно, что одна часть механизмов старения является "общими" для всех организмов и другая часть механизмов старения "частными". Т.е. уникальными и присущими только определенному виду роду или иному филогенетическому таксону. (Martin et al., 1996).

Безусловно, что все выше упомянутые механизмы клеточного старения являются "общими" как для стареющих, так и для нестареющих видов, как для клеток абсолютно бессмертной гидры, нестареющих видов рода Sebastes spb. морских черепах, птиц так и для всегда стареющих млекопитающих. Так почему же животные одни животные стареют, а для других оно не характерно? Почему столь высокоорганизованный класс живых существ - птицы с их рекордно высоким уровнем метаболизма не имеют столь быстрого старения, подобно млекопитающим?

Чтобы получить ответ на эти вопросы, попытаемся представить путь Творения или эволюции для абсолютно бессмертного многоклеточного организма возрастзависимого механизма самоуничтожения. Или другими словами, - Каким образом многоклеточный организм может совершить "харакири"?

Начнём с того, что возможностей для саморазрушения в организме чрезвычайно много.

Если бы я был Творцом, я бы предложил, как мне кажется самый простой путь - уничтожение всех одновременно клеток организма путём апоптоза, но кажется, подобная схема не реализована ни в одном живом многоклеточном организме.

Но если бы Творцом был академик Скулачёв, то он бы непременно сотворил бы нечто, что с помощью апоптоза выводило бы из строя какой-нибудь жизненно важный орган, например сердце.

Но природа, кажется, пошла еще более простым, но видимо менее гуманным путем, чем можно даже представить. Это кажется, связано, еще с одним упомянутым выше колоссальным эволюционным приобретением многоклеточных организмов - дифференцировкой и жесткой специализацией клеток.

Чем сложнее организм, тем специализация более выражена - этим достигается эффективность функционирования в целом. Разделение труда клеток абсолютно, и даже по внешнему виду функционально разные зрелые клетки совершенно не похожи друг на друга; нейрон никогда не спутать с гепатоцитом, а гепатоцит с мышечной. Такому разделению, предельной специализации клеточных функций, многоклеточный организм и обязан своим совершенством.

Однако подобное совершенство достигается, в том числе, за счет максимального ограничения жизнедеятельности специализированной клетки. Зачастую специализированные клетки не в силах поддерживать собственный обмен веществ, совершенно неспособны к делению и т.д. Задача у них одна: выполнять ограниченную функцию. А если сбой, поломка, дефект? На сей счет, как мы уже знаем из примера с гидрой, предусмотрен механизм замены. Отработанные клетки заменяются молодыми, свежедифференцированными.

Как выше упоминалось в верхней части тела гидры, чуть ниже щупалец, находится зона, где пролиферируют стволовые тотипотентные клетки. Отсюда новые клетки мигрируют к концам тела, где дифференцируются в покровные, нервные, стрекательные. Однако через некоторое время уже их вытесняют новые молодые клетки, приходящие из зоны интенсивной пролиферации. И так до бесконечности. Но при одном непременном условии: благоприятной внешней среде. Стоит случиться незначительному природному катаклизму - изменению температуры или состава воды - и деление клеток замедляется, гидра стареет и гибнет. Таким образом, стоит прекратить пополнение пула специализированных клеток той или иной ткани, и мы получаем стареющий организм и надежный механизм возрастзависимого уничтожения.

Стареют ли стволовые клетки у гидры? Вопрос риторический. Если да то этот процесс из того, что известно биологической науке, идет очень медленно по сравнению со старением специализированных клеток.

Подобный механизм самоуничтожения реализован у насекомых. Их организм состоит преимущественно из ограниченного числа жестко специализированных и незаменяемых постмитотических клеток срок службы, которых крайне ограничен, а резерва для их замены не предусмотрено. Поэтому насекомые быстро стареют и умирают. Так сказать организм одноразового использования. Но надо признать, что этот эволюционный дизайн оказался удачным: насекомые сегодня - самая многочисленная и процветающая группа животных, если иметь в виду их видовое разнообразие и повсеместное распространение.

Трудно рассуждать о механизме самоуничтожении низших позвоночных, не зная сути его действия. Из хордовых, увы, хорошо описан только механизм самоуничтожения млекопитающих в элевационной теории старения Дильмана. Напомню, так называемое старение млекопитающих вызывается за счет спровоцированной их нейроэндокринной системой гомеостатической анархии. А вызывается она, в результате возрастзависимого изменении порога уровня чувствительности гипоталамуса к регуляторным гомеостатическим сигналам.

Чтобы понять суть эволюционного пути возникновения механизма самоуничтожения (старения) у млекопитающих необходимо сфокусировать внимание на то, что процессы старения у них протекают на фоне почти полной постмитотичности нейронов их нервной ткани. Однако не секрет, что в наши дни, догма о полной постмитотичности нейронов мозга млекопитающих поставлена под сомнение. Но, по всей видимости, интенсивность процессов нейрогенеза и пополнения их пула так низка, что значительных корректив в выше представленную схему они внести не могут.

Классические исследования, начиная с конца 18-го века, показали возможность как репаративной, так и физиологической регенерации нервной ткани (нейронов) у холоднокровных позвоночных - рыб, амфибий, рептилий. (Полежаев, 1982; Полежаев и Резников, 1973; Полежаев, 1968; Barres, 1999) Высшие хордовые - птицы и млекопитающие, кажется, полностью утратили способность к репаративной регенерации. Физиологическая регенерация нервной ткани высших хордовых - вопрос дискуссионный, особенно в отношении млекопитающих. В настоящее время доминирующей точкой зрения по этому вопросу является та, что за исключением обонятельных луковиц и гиппокампа, новые нейроны нормально не генерируются во взрослом мозге млекопитающих. (Barres, 1999; Eriksson et al., 1998; Gould et al., 2001)

Длительное время считалось, что птицы также имеют феномен "постмитотичного мозга", но исследованиями Голдмана показано, что подобное суждение не имеет под собой реальной основы. (Goldman and Nottbohm, 1983)

У позвоночных клетки предшественники нейронов продолжают существовать в переднем мозге организма взрослой особи, находясь первоначально в вентрикулярно / субвентрикулярной зоне (SZ). In vivo, SZ клетки-предшественники дают потомство, которое или погибает или даёт начало глии. Они могут также генерировать нейроны, которые пополняют пул нейронов в очень ограниченных частях мозга, например, обонятельная луковица млекопитающих. (Goldman, 1998)

Когда нейрон мигрирует, он выпускает подвижные, ведущие отростки, которые охватывают глиальный проводник.

Недавно было еще раз подтверждено, что нейральные стволовые клетки существуют не только в развивающейся, но и во взрослой нервной системе млекопитающих, включая и человека.(Gage, 2000) Так почему же тогда нервные клетки у млекопитающих не замещаются?

В гениальном произведении Михаила Булгакова "Мастер и Маргарита" москвичей испортил квартирный вопрос.

А что же тогда "портит" мозг млекопитающих?

Видимо во всём "виновата" радиальная глия.

Напомню, что во время нейрогенеза 80-90% из биллионов нейрональных предшественников в коре млекопитающих мигрирует вдоль глиальных волокон. Принято считать, что отростки радиальной глии представляют собой путеводные нити направления миграции в головном мозге.

Но после периода миграции нейронов клетки радиальной глии трансформируются в звездчатые астроциты.

А вот у птиц радиальная глия никуда не исчезает и поэтому нейрогенез характерная особенность мозга взрослых птиц. Нейроны генерируются в вентрикулярной зоне боковых желудочков. Затем молодые нейроны мигрируют на длинные расстояния, и преимущественно пополняют пул нейронов конечного мозга. В процессе миграции молодых нейронов принимают участие клетки радиальной глии. (Alvarez-Buylla and Kirn, 1997)

Таким образом, клетки радиальной глии у млекопитающих исчезают после завершения процессов нейрогенеза, а в мозгу птиц они продолжают существовать в течение всей жизни. Наличие клеток радиальной глии в переднем мозге взрослых птиц обуславливает феномен нейрогенеза взрослого мозга. Поэтому феномен нейрогенеза имеет место среди птиц и в значительно меньшей степени в мозговой ткани взрослых млекопитающих. (Alvarez-Buylla et al., 1987)

Теперь, с уверенностью можно утверждать, что:

1) Нейрогенез среди взрослых особей имеет место среди всех таксонов Vertebrata .

2) Центральная нервная система взрослых млекопитающих состоит из постмитотичных нейронов, пул которых в течение жизни организма уменьшается путем апоптоза незначительно (Morrison and Hof, 1997)

3) Напротив нервная система нормальных взрослых птиц имеет высокую степень как апоптоза, так и регенерации нейронов путем нейрогенеза. Классический пример - сезонное изменение количества нейронов у певчих птиц.

Таким образом, среди таксонов Vertebrata феномен "постмитотичного мозга" явление уникальное и встречается только у Mammalia.

Если полагать, что постмитотичность мозга млекопитающих и есть причина их "дильмановского" старения, то необходимо обратить внимание на одну из наиболее интересных особенностей их старения. Несмотря на ряд исключений, патофизиология старения изумительно сходна среди всех видов млекопитающих. (Finch, 1994) Менопауза, остеопороз, артрит, сосудистые нарушения, катаракта, и т.д. встречаются у всех хорошо изученных видов млекопитающих. Т.е. следует думать, что если постмитотичность нервной ткани мозга млекопитающих все же причина их старения, то она возникла где-то на заре их эволюции.

Чем же обусловлено эволюционное возникновение постмитотичности нервной ткани мозга млекопитающих?

Ответ мы уже получили, но еще не сформулировали - трансформацией клеток радиальной глии после завершения процессов нейрогенеза в астроциты. Принцип прост, - в определенный момент перекрываются пути миграции для молодых нейронов, ну а старые постепенно утрачивают жизненный потенциал. Увы, нейроны, в том числе и гормонсинтезирующие, относятся к классу специализированных клеток с максимальным ограничением жизнедеятельности. Они не в состоянии сами себя "обслужить" и со временем приходят в негодность. Их нужно заменять. У первых возникших на Земле многоклеточных животных такой механизм "был предусмотрен". Но на заре эволюции млекопитающих процесс замены нейронов был "запрещен". Интуиция подсказывает, что подобный процесс может регулироваться всего лишь одним геном. Вот и вся программа старения ... . Но машина для возрастзависимого самоуничтожения получилась идеальной. И работает без сбоев.

Есть необходимость вспомнить одну очень интересную гипотезу российского геронтолога А.Н. Хохлова. Он полагает, что разные клеточные популяции нашего организма обладают различной интенсивностью пролиферации, то есть различной скоростью роста и обновления. Если в какой-то ткани все клетки пролиферируют очень быстро, то в процентном отношении поврежденных клеток тут будет не так уж много. Тем более, что клетки с дефектами, скорее всего, "все делают хуже" и в силу конкуренции и отбора отмирают. Отсюда следует, что ткани, в которых скорость пролиферации превышает скорость накопления дефектов, должны стареть медленнее. В самом деле, это так: например, в быстро заменяющихся клетках кишечного эпителия повреждения ДНК с возрастом не накапливаются, а вот в нейронах, клетках печени, мышц, где делений нет или они редки, такое накопление происходит. Поэтому кишечный эпителий действительно стареет много медленнее, чем та же печень, и стареет, вероятно, по той причине, что обновление клеточных элементов несколько замедляется с возрастом.

Однако из основной идеи - идеи соотношения скоростей пролиферации и накопления повреждений - прямо выводится, что при некоем сверхблагоприятном соотношении этих скоростей клеточная популяция вообще не будет стареть, оставаясь вечно молодой и... бессмертной. Фантастика? Нет. Вышеупомянутая гидра, кажется, и есть такой организм.

Как выше упоминалось, если уровень метаболизма такой гидры увеличить до максимально возможных для живого организма значений, то не исключено, что мы будем наблюдать то, что мы наблюдаем у птиц. Тотипотентные клетки стареют, также же, как и их клоны. И птицы гибнут. Но это уже не механизм самоуничтожения, это действительно старение.

Ну а если уровень метаболизма клеток очень незначительный, то нам будет трудно замечать процессы старения, например как у древесных форм сосудистых растений.

4. Радиальная глия трансформировалась в астроциты. И что дальше?

А дальше, со временем, в результате накопления мутантных молекул мтДНК у значительной части популяции постмитотичных нейронов (в т.ч. и гормонсинтезирующих), появляются дефекты окислительного фосфолирирования со следствием снижения продукции АТР и нарушение функций и биогенеза митохондрий, повышается уровень продуцирования РФК и накопления поврежденных ими структур этих нейронов. Митохондрии и липосомы постмитотических клеток претерпевают наиболее поразительные возрастсвязанные изменения из всех клеточных органелл. Много митохондрий претерпевают увеличение и структурную дезорганизацию, тогда как липосомы ответственные за биогенез митохондрий постепенно накапливают неструктурированный полимерный материал именуемый липофусцином или возрастным пигментом. Происходит постепенное накопление гранул липофусцина, занимающих порой до 60% объема клетки. Эти взаимосвязанные повреждения митохондрий и липосом безвозвратно ведут к функциональному упадку и гибели постмитотичных клеток. (Brunk and Terman, 1996) Нейроны со значительными повреждениями мтДНК, как правило, первыми подвергаются процессу апоптоза. Ввиду этого пул гормонсинтезирующих нейронов по мере старения также убывает апоптозом. Процесс носит самоускоряющийся характер. Исходя из того, что РФК-индуцированные изменения энергетического баланса нейронов, могут изменять чувствительность нейросекретирующих элементов мозга к внутренним влияниям, в частности к гормональным стимулам, а уменьшение путем апоптоза пула нейросекретирующих нейронов увеличивает нагрузку на оставшуюся часть, то всё это может приводить к изменению уровня нейросекреции. Если интегрировать эту схему в онтогенетическую модель старения В. Дильмана, то в этой интегрированной модели старения, накопление поврежденных молекул мтДНК и другие деструктивные изменения в гормонсинтезирующих нейронах необходимо рассматривать как пусковой триггер и биологические часы ювенильного развития и старения. (Boyko O. G., 2000; Boyko O. G., 2002)

В конечном итоге изменяется спектр и количество секретируемых нейрогормонов нейросекретирующими элементами мозга. То есть изменяется регулирование физиологических процессов нейроэндокринной системой. В организме появляются элементы "гомеостатической анархии" Как результат, возникают характерные для пожилого возраста болезни, от которых организм погибает.

Эти процессы большинство исследователей, которые разрабатывают различные стратегии "антистарения" пытается затормозить, или купировать гормонотерапией. Но борьба с многочисленными следствиями, а не с причиной вряд ли может оказаться эффективной и поэтому вряд ли на этом пути можно достичь радикальных результатов. Вот в чем видимо состоит главная ошибка академика Скулачева. Но об этом речь пойдет чуть позже.

**5. Гипотеза первичной амортальности**

Исходя из выше изложенного уже можно сформулировать собственную гипотезу старения. Назовем её гипотезой первичной амортальности.

В современной геронтологии совершенно неясен вопрос о возникновении и эволюции процесса старения. Хотя и существует точка зрения, согласно которой гены моpтальности возникли с появлением многоклеточности и дифференциации функций между тканями, (Denus and Lavroix, 1993) но, принято также считать, что естественный отбор у животных не может воздействовать на процессы, проявляющие себе только в пострепродуктивном периоде, а потому и не может воздействовать на процесс старения. (Comfort, 1979)

Для того чтобы "разрубить" этот Гордиев узел геронтологии, автор выдвигает гипотезу первичной амортальности. Её суть можно свести к ряду постулатов:

1) в момент возникновения многоклеточности, первые многоклеточные организмы избавляются от программы самоуничтожения и получают как бы потенциальное бессмертие. Хотя каждая клетка примитивного многоклеточного организма получала в наследство программу программируемой клеточной гибели, но эта программа в состоянии запустить процесс уничтожения только той или иной клетки организма, но не организма в целом. Это потенциальное бессмертие ограничивается процессами клеточного старения, но эти процессы растянуты в таком временном континууме, с которым человеческие существа обычно связывают беспредельное долголетие. Другими словами процессы клеточного старения не определяют продолжительность жизни.

2) потенциальное бессмертие особей того или иного вида не прекращает эволюцию, если их гибель от случайных причин имеет достаточно высокую степень.

3) Если гибель от случайных причин особей того или иного вида незначительна, эволюция прекращается, или имеет незначительную скорость. В случае мутации ведущей к возникновению механизма самоуничтожения, такой признак закрепляется, так как дает возможность виду эволюционировать дальше. Такой механизм должен наносить ущерб системам обеспечения жизни организма, посредством чего прерывать её течение. Возникший механизм самоуничтожения должен давать отдаленные потенциальные эволюционные преимущества - ускорения эволюционного процесса и темпа замены одних видов на другие.

4) Как правило, такие возникшие в процессе эволюции механизмы самоуничтожения автономны и независимы от механизмов клеточного старения, хотя механизмы клеточного старения в некоторых тканях организма могут быть вторично приспособлены для целей самоуничтожения.

6. Дилетантские взгляды на эволюцию наземных позвоночных и эволюцию процессов старения

Выдвинутая гипотеза также вдохновляет автора изложить свои довольно дилетантские взгляды на эволюцию наземных позвоночных в целом и эволюцию их старения в частности. Я попытался исходя из гипотезы первичной амортальности, гипотетическую схему эволюции механизмов самоуничтожения наложить на хорошо известные палеонтологические данные относительно эволюции позвоночных. Речь идет о сценарии событий, представленного в ряде работ, сотрудника Палеонтологического института РАН Кирилла Еськова (Еськов, 2000). И получил ответ на первый взгляд, малосвязанных между собой два вопроса: - Почему вымерли динозавры? И почему у птиц с повышением продолжительности жизни наблюдается повышение уровня клеточной резистентности составляющих их клеток к оксигенным повреждениям, тогда как у млекопитающих продолжительность жизни связана с массой теле и мозга?

Из данных современной биологии известно, что среди эволюционных ветвей наземных позвоночных нестареющие виды встречаются у рыб, анапсид (морские черепахи), и если полагать, что птицы действительно нестареющие животные, то и у завроморф. В тоже время неизвестен ни один вид тероморфного животного утратившего способность к старению, ни в палеонтологической летописи, ни среди ныне живущих млекопитающих.

Трудно рассуждать о механизме самоуничтожении низших позвоночных, не зная принципов его действия. Наличие в одном и том же роде Морской окунь (Sebastes spb.) короткоживущих, так и долгоживущих нестареющих видов (Cailliet 2001), кажется свидетельствует о том, что у рыб существует механизм самоуничтожения, но они от него могут элегантно избавляться в процессе эволюции.

Таким образом, из того, что известно, можно сделать вывод, что рыбы, завроморфы и анапсиды могут избавляться от предполагаемого механизма самоуничтожения возникшего, предположительно где-то на заре эволюции хордовых. Из хордовых, увы, хорошо описан только механизм самоуничтожения млекопитающих в элевационной теории старения Дильмана.

По наиболее современным представлениям, в нескольких (минимум в двух) эволюционных линиях амфибий независимо выработался синдром рептилийных признаков и был, достигнут рептилийный уровень организации.

Видимо при достижении рептилийного уровня организации, утрачивается неким образом примитивный, характерный для низших позвоночных механизм самоуничтожения, подобно тому, как это происходит у некоторых видов рыб рода (Sebastes spb.). Безусловно, это умозрительная сентенция, но с одной стороны интуиция это тоже метод познания, а с другой стороны есть наличие неопровержимых фактов, которые легко вписываются в предлагаемый сценарий - долгоживущие виды среди анапсид и завроморф.

Для того чтобы дальнейшее изложение не было лишено логики и было понятным, мысль о том, что при достижении рептилийного уровня организации, утрачивается примитивный, характерный для низших позвоночных механизм самоуничтожения, необходимо постулировать.

Существование двух независимых эволюционных ветвей наземных позвоночных - тероморфной (от греческого "терион" - зверь) и завроморфной (от "заурос" - ящер), разошедшихся еще на уровне амфибий и венчаемых: первая - млекопитающими, а вторая - птицами и динозаврами, сейчас практически общепризнанно. Обе группы возникли одновременно, в позднем карбоне.

Собственно говоря, вся трехсотмиллионолетняя история наземных позвоночных - это история состязания тероморфов с завроморфами, где эволюционный успех сопутствовал попеременно то одним, то другим.

Динозавры и млекопитающие появились на Земле практически одновременно - в конце триаса, и мирно сосуществовали потом на протяжении 120 миллионов лет.

Не вдаваясь в детали эволюционного процесса наземных позвоночных (так как это не есть тема данной работы), необходимо лишь отметить, что основой мирного сосуществования было то, что динозавры и маммалии с самого начала сформировали "параллельные миры", практически не взаимодействующие между собой.

Сегодня полагают, что основой 120-миллионолетнего "мирного сосуществования" динозавров и млекопитающих было полное разделение их экологических ниш в соответствии с различиями в размерных классах. В мелком размерном классе, формируемом млекопитающими, в те времена не существовало настоящих форм плотоядных - только насекомоядные и неспециализированные хищники, типа ежей или опоссумов. Ситуация поменялась в мелу, когда на эволюционную арену вышли териевые млекопитающие, имевшие заметно более высокий уровень метаболизма, нежели триасовые и юрские прототерии. На этой метаболической основе гомойотермным териям впервые удается "создать" фитофага в малом размерном классе, в результате расширяется пищевая база субдоминантного сообщества. Возникают специализированные хищники-млекопитающие. И вот тут-то начинаются "крупные неприятности" у динозавров - ибо детеныши-то их являются членами не доминантного, а субдоминантного сообщества. Детеныш динозавра, не обладающий еще в силу своих размеров инерциальной гомойотермией - это просто большая ящерица, лакомая добыча, для круглосуточно активного хищного млекопитающего.

Защитить детеныша - задача несложная... Но только на первый взгляд. Это (как нам известно) хорошо удается слонам и крупным копытным, ведущим стадный образ жизни, но с динозаврами ситуация иная. Легко наладить охрану кладки (некоторые динозавры в позднем мелу действительно отрабатывают такие типы поведения), однако когда детеныш имеет размер кролика, а родители - ростом со слона, то его быстрее раздавишь, чем защитишь от нападения. Сократить этот разрыв в размерах невозможно (размер детеныша ограничен максимальными размерами яйца: если сделать его слишком большим, скорлупа не выдержит давления жидкости, а если увеличить толщину скорлупы, зародыш задохнется), и молодь динозавров обречена, оставаться членом субдоминантного сообщества. Интересно, кстати, что именно в это время хищные динозавры-тероподы совершают ряд попыток войти в малый размерный класс, чтобы тоже использовать такой новый пищевой ресурс, как млекопитающие-фитофаги, однако все они оканчиваются неудачей: сообщество уже сформировано и все ниши поделены.

Но этом сценарии К. Еськова есть одно но очень большое "НО". Теропод - крошек мы видим каждый Божий день в виде воробьев, ворон и прочих птичьих. Так почему же они выжили?

От мелких хищных динозавров теропод в конце Юрского в начале Мелового периодов эволюционировали птицы. Хотя и полагают, что птицы представляют собой класс позвоночных более высокой ступени организации, чем рептилии, так как сложность биологических явлений, связанных с размножением, и в особенности сложность заботы о потомстве резко отличают их от рептилий. Но уж слишком много анатомических данных указывает на сходства птиц и рептилий. По образному выражению Томаса Гексли, птицы являются ''взлетевшими рептилиями''. Поэтому есть мнение, о том, что ныне живущие виды птиц есть ничто иное, как дожившая до наших дней одна из ветвей динозавров, отличительной чертой, которой является малый размерный класс и немыслимый для других живых существ уровень метаболизма. Учитывая то, что птицы и динозавры филогенетически однородная группа, то видимо, нужно ожидать, что и параметры функционирования систем их организмов не имели значительных различий, за исключением разве одного параметра - скорости метаболизма. Поэтому есть все основания полагать, что подобно птицам их нервная система имела высокую степень как апоптоза, так и регенерации нейронов путем нейрогенеза т.е. нужно думать, что и механизма самоуничтожения динозавры не имели и, что эти создания жили сотни, а может быть и тысячи лет подобно современным морским черепахам.

Интуитивно автор полагает, что в течение 120-миллионолетнего "мирного сосуществования" динозавров и млекопитающих скорость эволюции представителей обеих групп была примерно одинаковой. Но ситуация кардинально изменяется когда в эволюционной линии от триасовых и юрских прототериев до истинно териевых млекопитающих мела возникает механизм самоуничтожения. Радиальная глия стала превращаться в астроциты вскоре после рождения. И механизм, гарантированно сокращающий жизнь индивидуума резко ускорил эволюцию этой группы. Потому на эволюционный вызов млекопитающих динозавры не смогли дать адекватного эволюционного ответа. И вымерли.

А вымирали они весь поздний мел с более или менее постоянной скоростью, но, начиная с некоторого момента, эта убыль перестает компенсироваться возникновением новых видов; старые виды вымирают, а новых им на смену не появляется, и так вплоть до полного исчезновения группы. Иными словами: в конце мелового периода имело место не катастрофическое вымирание динозавров, а не появление новых им на смену. Скорость эволюции у них была очень низкой, ведь они были, возможно, почти, что абсолютно бессмертными существами.

Иной оказалась эволюционная судьба у теропод - крошек ввиду смены образа жизни с целиком наземного на наземно-воздушный давших начало птицам. Смена среды обитания привела к революционным изменениям в скорости эволюции этой группы. Во-первых, резко увеличилась смертность от случайных причин, а во-вторых, уровень метаболизма достигший фантастических значений, привел к тому, что клеточное старение в реальном времени начало ограничивать продолжительность жизни. Как результат скорость эволюции увеличилась, а группа не только выжила, но и дивергировала и стала опасным конкурентом млекопитающих за наземную и водную среду.

Поэтому смена поколений целого ряда групп животных шла более быстрыми темпами ближе к нашей эпохе и была замедленной в эпохи более отдаленные. Эта закономерность ускорения эволюции была подмечена уже давно и рассматривалась как проявление определенных свойств живого вещества в биосфере нашей планеты.

Ускорение темпов развития органического мира от древних времен к современной эпохе было отмечено также одним из основателей эволюционной палеонтологии - В. О. Ковалевским. В письме к брату от 27 декабря 1871 г. он писал: ''Интересен факт ускорения хода жизни, так сказать; от лаурентианской до силгорийской прошло, конечно, больше времени, чем от силюрийской до настоящей эпохи; каждая следующая большая эпоха Земли короче предыдущей, и в это короткое время успевало народиться и вымереть больше разнообразных форм, чем в предыдущую эпоху; начиная от третичной эпохи жизнь мчится на всех парах: с эоцена большие типы, целые семейства появляются и вымирают и развиваются новые... времени, очевидно, прошло сравнительно немного, а перемена большая: наконец явился человек, совсем овладел миром и дело пошло быстрее'' (пит. по: [Давиташвили, с. 413]).

Основываясь на материале работ Э. Геккеля, опубликованных в 1874-1875 гг., Ф. Энгельс отмечал как естественно - историческую закономерность ускорение темпов развития органического мира в течение геологического времени. ''По отношению ко всей истории развития организмов надо принять закон ускорения пропорционально квадрату расстояния во времени от исходного пункта '',- писал Ф. Энгельс. (Маркс К., Энгельс Ф.)

Как видите, заметить это явление сумели от великих ученых до классиков непотребной философии, - а объясняет только моя гипотеза. Да, попытки объяснить это явления были, но как мне кажется, они вовсе неубедительны.

**7. Доказательства**

В свете вышеизложенного попытаюсь предьявить одно элегантное доказательство вышеизложенного сценария. Интересно, что будет происходить у птиц и млекопитающих когда естественный отбор будет в силу неких эволюционных причин начинает "работать" в сторону увеличения продолжительности жизни? В наше время это уже не секрет. У птиц будет возрастать резистентность их клеток к оксигенным повреждениям, (Ogburn et al., 2001) а у млекопитающих будет возрастать масса мозга. В свете высказанной гипотезы эти феномены вовсе не удивительны. Ведь максимальную продолжительность жизни птиц ограничивают только механизмы клеточного старения, а жизнь млекопитающих механизм самоуничтожения в основу которого положена постмитотичность нервных клеток. Поэтому у млекопитающих увеличение продолжительности жизни достигается многократным дублированием нервных незаменяемых клеток. Такое мнение согласуется с выводами Захера и Экономоса, что у птиц и млекопитающих три параметра независимо коррелируют с продолжительностью жизни: вес тела, вес мозга и уровень метаболизма. (Saxer, 1977; Saxer, 1978) Тем не менее, для млекопитающих характерна более отчетливая связь видовой продолжительности жизни с массой мозга, чем с массой тела (Economos, 1980)

Зарезервированность, избыточность на структурные элементы нервной ткани характерная черта мозга млекопитающих. Хотя сколько нейронов рабочих, а сколько в резерве известно одному Богу, но есть довольно авторитетные мнения на сей счёт. Так известный геронтолог А.Н. Хохлов утверждает, что в мозгу человека из 14 млрд. нейронов, реально работают только 3 - 4 процента! (50 г нервной ткани) (Комсомольская Правда (номера от 21 и 22 мая 2002) Поэтому неудивительно что ворона имея относительно небольшой мозг, не уступает своим интелектом высшим приматам. Многих исследователей удивляет миниатюрность мозга динозавров относительно их размеров. Но нужен ли был динозаврам большой мозг, если его все элементы были рабочими.

Еще один пример, но уже из жизни насекомых. Насекомые, как один из классов Arthropoda известны с середины Девона. По числу видов среди животных насекомые занимают первое место. Этот наиболее многочисленный класс беспозвоночных насчитывает свыше 1 млн. видов. Очевидно, что число видов насекомых резко превышает число видов любого класса живых организмов. Но, по заключению энтомологов, помимо учтенных видов насекомых, в пределах биосферы существует еще столько же неучтенных. Поскольку насекомые способны к быстрому размножению, очевидно, что они представляют собой мощный биологический и геохимический фактор. Ориентировочные расчеты показывают, что на нашей планете обитает минимум 108 млрд. насекомых, т. е. на каждого человека на Земле приходится около 250 млн. представителей этого класса. Их организм состоит (имеется в виду имаго) из ограниченного числа жестко специализированных и незаменяемых клеток. У жестко специализированных клеток, из которых состоят насекомые, срок службы крайне ограничен, а резерва для их замены природа в данном случае не предусмотрела. Поэтому это очень короткоживущие существа. Опять постмитотичность, опять механизм самоуничтожения, (иначе это назвать нельзя) и опять всё это у одной из самых многочисленных и процветающих подобно млекопитающим группы животных.

Напрашивается крамольная мысль, а не является ли постмитотичность части клеток организма не только признаком наличия механизма самоуничтожения, но и эволюционным коридором который ведёт к достижению максимального эволюционного прогресса.

Выдвинутая автором гипотеза прямо подразумевает, что мы (люди и млекопитающие в целом) не умираем от старения, а совершаем в относительно молодом возрасте самоубийство, унося в мир иной ткани с ещё значительным митотическим потенциалом. Т.е. тканями, состоящими из клеток которым еще очень далеко до достижения лимита Хейфлика. Если бы это удалось доказать, то можно было бы утверждать, что выдвинутая гипотеза, в какой то мере доказана. Доказательства нужно искать в области трансплантации внутренних органов и тканей и области клеточных и тканевых культур.

Так как представленная гипотеза предполагает что, даже самая старая особь млекопитающего обладает относительно молодыми соматическими тканями, то, следовательно, гипотетические прогнозы таковы:

а). В области трансплантации внутренних органов и тканей мы должны наблюдать следующие феномены:

1) При последовательной трансплантации нормальных органов и тканей среди изогенных молодых млекопитающих, эти органы и ткани должны переживать не одного хозяина. (Т.е. продолжительность функционирования этих органов и тканей должна в несколько раз превышать максимальную видовую продолжительность жизни).

2) У млекопитающих, органы и ткани, полученные из старых доноров при перемещении их в организм молодых реципиентов должны восстанавливать свои ювенильные качества. В частности их физиологические функционирование в реципиентном организме должно восстанавливаться, даже если в организме донора они уже прекратили своё физиологическое функционирование. Например: яичники, матка и др.

3) У млекопитающих, органы и ткани, полученные от молодых доноров при перемещении их в организм старых реципиентов должны терять свои ювенильные качества. А в некоторых случаях их нормальное физиологическое функционирование должно прекращаться.

Действительно, ряд публикаций подтверждают эти предположения.

Исследования, проведенные на инбредных и сингенных мышах, показали, что трансплантат кожи, взятый у старого хозяина приживался на молодом хозяине. Когда второй хозяин старел, трансплантат пересаживали третьему более молодому и т.д. Жизнеспособность и пролиферативный потенциал клеток сохранялся в течение 7-8 лет, что значительно превышает продолжительность жизни мыши и удивительно сопоставимо с максимальной продолжительностью жизни птицы таких же размеров, как и мышь. Однако после 5-6 пассажей трансплантат уменьшался в размере, с каждым последующим переносом пролиферация клеток снижалась, и в конечном итоге ткань дегенерировала.

Подобный результат был получен и с трансплантатом ткани эпителия молочной железы. В условиях гомеостаза молодого организма трансплантат сохранял жизнеспособность в течение шести лет. (Kanungo, 1982; Daniel and Young, 1971; Daniel et al. 1975)

При пересадке яичников от старых крыс молодым животным, у которых предварительно удалялись яичники, восстанавливается эстральная функция, тогда как яичники молодых животных прекращали свое функционирование у старых животных. (Kushima et al., 1961: Aschheim, 1976).

Более того, среди специалистов занятых трансплантацией печени доминирует мнение, что возраст донора не является противопоказанием для трансплантации. (Oh et al., 2000)

Логично полагать, что согласно выдвинутой автором гипотезы, корреляция между возрастом донора и продолжительностью репликации (the replicative life-span) клеток в клеточных и тканевых культурах должна быть небольшой или не обнаруживаться вообще.

Действительно, сможет ли исследователь, работающий с культурой тканей млекопитающих, установить большую значимую корреляцию между возрастом донора и продолжительностью репликации клеток в культуре, если эти клетки хотя, и получены от разновозрастных доноров, но являются довольно молодыми с хорошо сохраненным митотическим потенциалом?

Этот прогноз подтверждается многочисленными литературными данными. Например, еще со времен Гольдштейна (Goldstein et al., 1978) известно, что продолжительность репликации нормальных человеческих фибробластов полученных от здоровых доноров в культуре не коррелирует с возрастом донора, что ещё раз подтвердили недавние исследования. (Cristofalo and Beck, 1998) Многочисленные исследования, проведенные с использованием фибробластов кожи грызунов, подтвердили наличие хотя и значимой, но небольшой обратной корреляции между возрастом донора и продолжительностью репликации. (Bruce et al., 1986; Bruce end Deamond, 1991; Deamond end Bruce, 1991)

**8. Выводы и комментарии**

Из вышеизложенного материала напрашивается довольно обнадёживающий и даже представляющий практический интерес вывод. Согласно изложенной гипотезы, млекопитающие не стареют, а погибают от спровоцированной их нейроэндокринной системой гомеостатической анархии, уровень которой в определенный момент стает несовместимым с их дальнейшей жизнедеятельностью. Но если "отключить" этот механизм самоуничтожения, то тогда потенциальная продолжительность жизни млекопитающих будет ограничена подобно птицам только факторами клеточного старения. Т.е. продолжительность жизни млекопитающих должна возрасти до "птичьего" уровня, т.е. в 3-4 раза.

Вопрос в том, как достичь "отключения" механизма самоуничтожения у млекопитающих? Известны ли современной биологической науке методы, позволяющие это сделать? И какие "подводные" камни может встретить исследователь на этом пути?

Логично полагать, "отключение" механизма самоуничтожения (или хотя бы его торможение) у млекопитающих можно достичь путем:

1) искусственного удерживания уровня гомеостаза организма на наиболее оптимальном уровне.

2) Вмешательство в ключевые пункты механизма самоуничтожения млекопитающих с целью увеличения продолжительности их жизни.

3) путем восстановления эволюционно утраченной способности к нейрогенезу в постнатальный период жизни. (Но так как, по всей видимости, стволовые клетки в мозгу млекопитающих сохраняются более правильно ставить вопрос о его нормализации)

Беру на себя смелость оценить возможность достижения успеха на этих путях. Видимо наиболее перспективный путь это искусственное удерживания уровня гомеостаза организма на наиболее оптимальном уровне. Глобальная гормонотерапия. Но не в наше время. Это дело будущего. Далёкого или близкого - судить не берусь.

Почему?

Да потому что гомеостаз, как философская категория - понятие всеобъемлющее и включает в себе сотни, тысячи, а может быть и сотни тысяч биохимических и физиологических показателей. Не исключено, что в настоящее время большинство, из этих факторов современной науке просто неизвестны. Кардинальным решением в этом направлении было бы проведение резекции всей системы нейросекретирующих элементов мозга и подключения организма к некой искусственной нейросекретирующей железе. Но это, как Вы дорогой читатель понимаете - дело весьма отдаленного будущего.

Тем не менее, следует упомянуть, что фрагмент нечто подобного предпринял Денкла. Проводя эксперименты на крысах, он обнаружил, что у старых животных с удаленным гипофизом и получавших тироксин, происходит эффект омоложения, который проявляется в работе сердечно-сосудистой и иммунной систем и даже внешне, например, в усиленном росте шерсти. Эти крысы не только выглядели "моложе", но и данные их биохимического и физиологического обследования соответствовали молодым животным. (Denckla, 1975; Denckla, 1978)

Ну а пока что геронтология пытается задержать старение путем гормонотерапии. При этом некоторые исследователи достигают определённых результатов. У Дильмана были положительные результаты использования фенформина, а его последователь Даниель Рудман разработал неплохую терапию старения с использованием человеческого гормона роста. Безусловно, гормон - поддерживающая терапия - важный фактор в создании системы антистарения, с помощью которого возможно хоть в какой-то степени корректировать уровень гомеостаза стареющего организма, увеличивая продолжительность жизни. Но это в наше время, увы, не кардинальное решение вопроса.

Второй путь это вмешательство в ключевые пункты механизма самоуничтожения. Этот сценарий предполагает, что любые вмешательства в ключевые пункты механизма самоуничтожения млекопитающих должны изменять продолжительность их жизни. Как было выше показано, что гомеостатическая анархия в организме млекопитающих есть следствие накопления мутантной мтДНК в гормонсинтезирующих нейронах и связанное с этим феноменом изменение уровня нейросекреции в организме. Поэтому можно полагать, что именно таким ключевым пунктом являются накопление мутантной мтДНК в гормонсинтезирующих нейронах. В пользу этого предположения говорит хорошо известный факт про то, что уровень продуцирования РФК негативно коррелирует с максимальной продолжительностью жизни млекопитающих. (Barja, 1998)

Следовательно, факторы, которые изменяют, темп накопления повреждений молекул мтДНК в гормонсинтезирующих нейронах изменяют и соответственно продолжительность жизни организма.

Копаясь в "академических сплетнях" я обнаружил одно интересное интервью академика Скулачёва в "Российской научной газете" от 17 сентября 2003 г., No 35 (38). Под названием "Без вето на бессмертие".

В начале публикации сообщалось, что ученые начали синтез вещества, которое может избавить организм от старения, и что еще десять лет назад о такой ситуации можно было прочесть лишь в фантастическом романе: крупный бизнесмен спонтирует работу ученых, пытающихся создать в лаборатории радикальное средство продления жизни и что сегодня это уже реальность.

Далее Скулачёв утверждает, что есть основание полагать, что самоубийство организма, или старение, также опосредовано активными формами кислорода. И если бы мы могли каким-то способом их обуздать, то, возможно, отменили бы программу феноптоза. В этом и состоит наша стратегия.

Наш подход состоит в следующем. Я предполагаю, что активные формы кислорода, которые участвуют в клеточном самоубийстве, возникают внутри митохондрий. А стало быть, и бороться с ними надо именно там.

В конце 60-х мы совместно с профессором Е. Либерманом обнаружили, что митохондрии превращают химическую энергию в электрическую. На мембране митохондрий возникает разность потенциалов, направленная так, что внутри - знак минус. Эту особенность мы решили использовать. Мы попытаемся синтезировать вещество, которое должно быть очень сильным антиоксидантом и при этом нести положительный заряд. Впервые такие работы начал профессор Мэрфи в Кембридже. Мы хотим улучшить свойства, примененного им антиоксиданта (у нас есть идеи, как это сделать) и попытаться использовать это как средство против старения. Вещество будет накапливаться внутри митохондрий и должно "на корню" уничтожать все активные формы кислорода, которые там возникают.

Думаю, что подобный путь, также не является кардинальным путём решения проблемы. Хотя можно ожидать, что определенные результаты все же могут быть достигнуты.

Да потому, что не ломает (или, выражаясь словами Скулачева, не отменяет) механизм самоуничтожения млекопитающих, а заранее предполагает только его торможение. Сценарий Скулачёва не затрагивает суть механизма самоуничтожения млекопитающих - дезорганизации нейрогенеза в постнатальный период. Поэтому довольно трудно оценить эффективность предлагаемого Скулачёвым пути. Для кардинального увеличения продолжительности жизни млекопитающих необходимо в первую очередь нормализовать процессы нейрогенеза. А это сценарий Скулачева как раз и не предусматривает. Это сценарий не отмены, а купирования старения. Из медицины известно, что купирование синдромов болезни, облегчает ее течение, но не излечивает пациента. Так, что это, увы, не отмена старения. А именно как раз "отмена старения" и есть целью исследований академика Скулачёва.

Почему же этот путь не является кардинальным?

Единственное, что можно утверждать, так это то, что это видимо единственный путь увеличения продолжительности жизни организмов лишенных механизма организменного самоуничтожения, например, таких как птиц, но не млекопитающих.

Если исходить из постулатов представленной работы, то кардинальное увеличения продолжительности жизни млекопитающих может быть достигнуто только путем восстановления эволюционно утраченной способности к нейрогенезу в постнатальный период жизни, и тем самым уровень гомеостаза стареющего организма удерживать в пределах допускающих его жизнеспособность.

Теоретически видимо это возможно, так как стволовые клетки в мозгу млекопитающих сохраняются в течение всей жизни. Но известны ли современной биологической науке методы, позволяющие достигать подобные результаты?

Имею мнение, что в наше время только один метод может претендовать на подобную роль. Речь идёт об использовании экзогенной органоспецифической РНК (эоРНК) с целью биологической модуляции.

К такому выводу автор пришел, рассматривая историю биологической науки второй половины 20-го века.

В 1973 году английский исследователь Макс Оденс (к сожалению, автор, знаком только с рефератом его работы) использовал смесь РНК + ДНК для предотвращения "пагубного действия старческого возраста". Эксперимент проводился на 10 крысах с нормальной продолжительностью жизни 800-900 дней, из которых 5 крыс составляли контрольную группу, а остальные 5 крыс получали еженедельные инъекции ДНК + РНК. Все крысы получали одинаковое питание. После двенадцати недель эксперимента наблюдалась разница в поведении, весе и других показателях. 5 контрольных крыс умерли, не дожив до 900 дней. Из крыс, которые получали инъекции РНК-ДНК, 4 умерли в возрасте 1600-1900 дней, и 1 в 2250 дней. (Odens, 1973)

Примерно в тоже время в бывшем СССР, группа ученых под руководством профессора Л.В. Полежаева начала исследования, которыми было установлено, что органоспецифическая РНК модулирует процессы регенерации различных тканей и органов организма млекопитающих. В т.ч. и постмитотических - таких как нервная и мышечная ткани.

Эти исследования показали, что травма прокол, или же инъекция органоспецифической РНК непосредственно в мозг приводит к стимуляции с последующей дифференцировкой клеток эпендимы и митотического или амитотического размножения нейронов. Фактически, наблюдались элементы полной регенерации нервной ткани и физиологической регенерации нейронов мозга. (Полежаев, 1968; Полежаев и Резников 1973; Полежаев, 1982; Polezhaev et al., 1991)

"Наши опыты на взрослых крысах и котятах показывают, что физиологическую регенерацию нервной ткани коры больших полушарий можно значительно стимулировать, если подействовать на нее продуктами распада нервной ткани головного мозга или высокополимерной свежеприготовленной РНК. Введение в мозг этих веществ, как и фактор травмы мозга, вызывает сильное разрушение и дедиффеpенциpовку нервной ткани. Часть клеток погибает. Оставшиеся глиальные и нервные клетки при этом активируются и как бы омолаживаются. Ядра нейронов увеличиваются, округляются, светлеют, в них появляются крупные ядрышки. Цитоплазма светлеет, в ней мелко распыляется и исчезает тигpоид, увеличиваются отростки. Такие активированные нейроны интенсивно амитотически размножаются, проходя три стадии: двуядpышковую, двуядерную и двуклеточную. В случае очень сильного воздействия возникает митотическое деление нейронов, которое, однако, во многих случаях абортивно - доходит до стадии метафазы, после чего клетки погибают. Глиальные клетки усиленно размножаются митотическим и амитотическим путем. С другой стороны, стимулирующие воздействия резко активируют процессы продуцирования камбиального типа клеток из эпендимы и субэпендиального слоя, их миграцию в белое и серое вещество и превращение части из них в нервные клетки. Это особенно ясно видно в белом веществе и молекулярном слое коры больших полушарий".

Неужели метод использования органоспецифической РНК с целью биологической модуляции позволяет преодолеть постмитотичность нервной ткани и тем самым увеличить продолжительность жизни? Необходимо рассмотреть этот вопрос в деталях.

Этот метод известен с середины пятидесятых годов 20-го столетия (Sterzl и Hrubesova 1955), суть которого состоит в том, что суммарную РНК получают из отдельного органа или из целого организма донора фенольным способом и вводят в культуру клеток, ткань, орган или организм-реципиент. С его помощью воспроизводили индукцию различных иммунных реакций, процессы дифференцировки, развития, регенерации и адаптации в тканях организма реципиента, а также эффекты гормонов и других биологически активных веществ. (Смирнов, 1988; Смирнов, 1989; Смирнов и другие, 1993; Полежаев, 1968; Полежаев и Резников 1973; Полежаев, 1982; Segal et al., 1965; Satz et al., 1980; Villee and Goswami, 1973)

Инъецированные в организм реципиент эндогенные органоспецифические РНК (эоРНК) донора в течение очень короткого времени поглощаются с помощью механизма пиноцитоза и накапливаются преимущественно в клетках органа - мишени реципиента, поэтому их действие носит, выражено тканеспецифичный характер. (Белоус и другие, 1974; Stebbing, 1979)

Т.е. эоРНК из мозга донора будет преимущественно накапливаться в мозгу реципиента, из печени донора - в печени реципиента и т.д. (Белоус и другие, 1974; Белоус, 1968; Конышев, 1969; Niu, 1963)

В реципиентных клетках при внутри и межвидовом переносе эоРНК индуцирует синтез белков, которые функционально близкие к донорским, но, по всей видимости, с иРНК матрицы реципиентного генома. (Полежаев, 1974; Полежаев, 1982; Полежаев, 1968; Niu and Mulherkar, 1970; Hillman and Hillman, 1967).

Полагают, что наиболее вероятным механизмом действия экзогенной РНК является специфическая депрессия/ дерепрессия генов в реципиентных клетках мишенях путём взаимодействия экзогенной РНК с регулярными белками хроматина.

В настоящее время большинство исследователей склоняется к тому, что действующим фактором экзогенных РНК является фракция низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК. Низкомолекулярные ядерные/ ядрышковые РНК являются подклассом некодирующих белки ядерной РНК и существуют в клетке преимущественно в виде малых ядерных/ ядрышковых рибонуклеопротеидов. (Stroun et al., 1977; Смирнов, 1988; Белоус и другие, 1974)

Какую биологическую роль выполняют низкомолекулярные ядерные/ ядрышковые РНК?

В дополнение к матричным РНК, рибосомным РНК и транспортным РНК, которые играют центральную роль внутри клеток, в них находятся также значительное количество регуляторной некодирующей белки РНК. Размер этих частиц варьирует от 100 до 300 нуклеотидов, и они играют роль риборегуляторов. Их главной функцией является пострансскипционная регуляция генной экспрессии.

Малые ядерные РНК включаются в сплайсинг ядерных предшественников индивидуальных мРНК, а малые ядрышковые РНК облегчают биогенез рибосом.

Многие из некодирующих белки РНК принимают участие в специфическом распознавании участков нуклеиновых кислот, а также в контроле клеточного роста и дифференцирования. Они идентифицированы и описаны как у прокариот, так и в эукариот. Другие некодирующие белки РНК совершают регулирование с помощью модулирования активности протеинов. (Erdmann et al., 2001; Peculis, 2000; Chambon, 1981; Crick, 1979; Darnell, 1982; Alberts et al., 1986; Lerner and Steitz, 1981; Perry, 1981)

Из известных классов РНК только низкомолекулярные ядерные/ ядрышковые РНК имеют наиболее значительную метаболическую стабильность, что дает им возможность проникать у реципиентные клетки в полимерном состоянии и функционировать в них на протяжении времени достаточном для индукции специфического эффекта. (Weinberg and Penman, 1969)

Низкомолекулярные ядерные/ ядрышковые РНК имеют возможность с одной стороны проникать из ядра в цитоплазму или даже вообще покидать пределы клетки. А с другой стороны наличие специфических переносчиков в мембране ядра, создает условия возможности транспортировки низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК из цитоплазмы в ядро против значительного градиента концентрации. В ядре эти РНК, связываясь с белками хроматина, вызывают специфическую дерепресию генов, подобных, или функционально сходных тем, на которых синтезировались эти молекулы низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК и соответствующих им мРНК, поэтому в пределах организма специфическое действие в первую очередь проявляется в гомологических тканях с подобным типом функционирования генетического аппарата. Подобный эффект возникает в гомологичных тканях и при переносе низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК в другой организм одного и того же вида. Сходные явления наблюдаются и при межвидовом переносе низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК, но в намного меньшей степени.

Второй возможный механизм действия низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК состоит в том, что, по всей видимости, в ядрах на всех стадиях развития транскрибируется одно и то же очень большое число структурных генов. Но лишь определенные подмножества этих транскриптов подвергаются процессингу с образованием специфичных мРНК, транслируемых на каждой отдельной стадии развития организма. (Kleene and Yumphreys, 1977; Wold et al., 1978)

Для предотвращения связывание новосинтезированной РНК с рибосомами, прежде чем завершится её процессинг, необходим специальный механизм, обеспечивающий отбор ядерных транскриптов, экспортируемых в цитоплазму. В самом деле, только 5% общей массы РНК-транскриптов покидает клеточное ядро. (Gruss et al., 1979) Есть мнение, что таким специфическим сигналом, который бы мог быть "пропуском" на выход из ядра различных РНК может быть один из классов низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК. (Alberts et al., 1986)

Исходя из вышеизложенного, можно чётко представить как механизм действия эоРНК полученную из тканей молодого организма-донора на клетку реципиент старого организма, так и ожидаемые последствия применения эоРНК на клеточном, тканевом и организменном уровне:

1.) Попадая в полимерном состоянии в кровяное русло реципиента, эоРНК донора частично деградируют под воздействием РНКаз крови реципиента, частично не специфически поглощаются с последующей деградацией и реутилизацией клетками лимфоидной системы реципиента. Но большая часть этой эоРНК будет в полимерном состоянии специфически поглощена путем органоспецифического пиноцитоза клетками соответствующих органов реципиента (эоРНК печени - печенью, эоРНК мозга - нейронами и т.д.) (Slomski and Latos, 1979; Stebbing, 1979; Niu, 1963; Niu et al., 1968; Белоус и другие, 1974; Белоус, 1968; Конышев, 1969; Eltceiri, 1976; Hillman and Hillman 1967)

2.) Специфически поглощенная полимерная эоРНК сначала поступает в цитоплазму клетки-реципиента, а затем транспортируется в ядро, где, по всей видимости, фракция низкомолекулярных ядерных/ ядрышковых РНК каким то образом активируется и остается, оставшаяся в цитоплазме часть эоРНК деградирует и не принимает участия в трансляции. (Белоус, 1968; Конышев, 1969; Niu, 1963; Niu et al., 1968; Slomski and Latos, 1979; Eltceiri, 1976)

3.) низкомолекулярные ядерные/ ядрышковые РНК из фракции эоРНК донора проникшие в ядро клетки реципиента могут:

a) принимать участие в процессинге транскриптов РНК подобных транскриптам РНК донора, но генетически принадлежащих реципиенту и/или

b) быть специфичным сигналом, который дает пропуск на выход мРНК из ядра клетки подобных мРНК донора, но генетически принадлежащих реципиенту и/или принимать участие в отборе для процессинга транскриптов РНК подобных транскриптам РНК донора, но генетически принадлежащих реципиенту. (Kleene and Yumphreys, 1977; Wold et al., 1978; Gruss et al., 1979; Alberts et al., 1986)

c) вызывать специфическую депрессию \ дерепресию генов, путём взаимодействия с регуляторными белками хроматина.

4.) После синтеза белков в клетке реципиенте характерных для клетки донора изменяется состав клеточной среды, и наступают необратимые изменения.

5.) В активированных эоРНК клетках (в том числе и постмитотических тканей) активизируются процессы митоза, амитоза и апоптоза (Полежаев и Резников, 1973; Полежаев, 1968). В результате чего ткани организма (в т.ч. постмитотические) с одной стороны очищаются от дегенерированных клеток (клеток со значительным индексом изменений в мтДНК), а с другой стороны не исключено, что пул потерь может восполняться митотическим путём.

В целом, исходя из вышеизложенного, можно ожидать, что инъекции в стареющий организм эоРНК полученной из молодого организма, могут вызывать самый разнообразный букет эффектов. Не исключая того, что в стареющем организме реципиенте может быть, воспроизведен уровень гомеостаза молодого организма, подобно тому, как копировальный аппарат воспроизводит наименьшие детали оригинала на копии. Или даже то, что под действием эоРНК в мозгу на какой-то миг восстановится радиальная глия, что позволит тоже на какой-то миг нормализовать процессы нейрогенеза в стареющем мозгу. Но этого видимо вполне достаточно для кардинального увеличения жизни. Что и продемонстрировали опыты Оденса.

**9. Вместо заключения (или информация к размышлению)**

В общем и целом, представленная работа это не только научная гипотеза но также поиск противоречий в очень перспективной концепции феноптоза академика Скулачева. Несмотря на своевременность, концепция феноптоза академика Скулачева страдает определенной механистичностью. В этой концепции цепь событий митоптоз - апоптоз - органоптоз предлагается дополнить еще одним этапом - запрограммированной смертью особи - феноптозом. Никто не будет оспаривать тот факт, что разрегулирование процессов апоптоза в организме млекопитающих может вызывать смерть. Но, увы, этот процесс нельзя считать инициальным субстратом старения многоклеточных организмов.

Концепция Скулачёва также предполагает, что в организме должен существовать некий механизм или даже орган противомонстровой защиты. С одной стороны подобный орган не обнаружен ни в одном живом существе, а с другой стороны существование подобного органа или механизма само собой предполагает резкое торможение скорости эволюции. Но данные современной биологической науки свидетельствуют об обратном - ускорение темпов эволюции органического мира от древних времен к современной эпохе.

Тем не менее, недавно в исследованиях Джанг (Jiang et al, 2001) установлен факт, что в гипоталамусе старых мышей повышен уровень экспрессии энзимов включенных в дыхательную цепь митохондрий по сравнению с таковым уровнем экспрессии у молодых мышей.

Экспрессия четырех субъединиц NADH-убихинон оксиредутазы, двух субъединиц цитохром - С- оксидазы, и трёх субъединиц ATP синтазы увеличивалась более чем в 2-раза. Высокие уровни экспрессии дыхательных белков митохондрий позволяют полагать, что с возрастом в гипоталамусе старых мышей возрастает продуцирование РФК. Так как подобные изменения не обнаружены в других частях коры головного мозга, то это позволяет предполагать, что различные ткани мозга имеют неравномерный темп старения. (Jiang et al, 2001)

А почему именно в гипоталамусе, а не в других частях мозга? Из элевационной теории В. Дильмана следует, что именно в гипоталамусе находятся те гормонсинтезирующие нейроны, у которых с возрастом изменяется порог чувствительности к уровню гормонов в крови, что и есть причиной старения или самоуничтожения, исходя из гипотезы автора.

О чем это может свидетельствовать?

Так как фактов практически нет никаких, то извольте, кроме фэнтези на биологическую тему ничего предложить не могу. А что если такой результат свидетельствует о том, что накопление РФК-индуцированных повреждений в мтДНК нейросекретирующих нейронов головного мозга функция регулируемая неким антимонстровым механизмом Скулачёва?

Как это может быть?

Если для простоты изложения использовать терминологический аппарат и понятия теории зародышевой плазмы Августа Вейсмана, то все события по прекращению функционирования организма млекопитающих происходят в клетках соматоплазмы. Но, повреждения генетической программы даже во всех клетках соматоплазмы не могут иметь существенного значения для сохранения и эволюционного прогресса популяции. Ухудшить генофонд популяции могут только мутации в клетках зародышевой плазмы организма. Поэтому процессы накопления ошибок мтДНК в пуле гормонсинтезирующих нейронов и накопления мутаций в клетках зародышевой плазмы организма неким образом связаны. Т.е. процесс (темп) накопления ошибок мтДНК в пуле гормонсинтезирующих нейронов мозга является функцией от суммы (темпа) накопления мутаций в клетках зародышевой плазмы организма. Это в свою очередь предполагает, что должны существовать хорошо регулируемые гормонами взаимодействия между зародышевой плазмой и соматоплазмой. Т.е. наличие с одной стороны гормональных факторов секретируемых зародышевой плазмой в кровоток, а с другой - наличие регулированного этим гормональным(и) факторам(и) внутриклеточного механизма определяющего темп накопления повреждений ядерной ДНК клеток зародышевой плазмы. Так сказать некий эрзац гормона смерти.

Трудно представить, что клетка, каким то образом может определить степень мутагенного повреждения собственного генома, и в ответ на эти повреждения секретировать некий гормональный фактор. Сие мнение находит подтверждение в ряде примеров. У человека кастраты не отличаются особым долголетием, они так же стареют и умирают подобно полноценным гражданам, и продолжительность их жизни укладывается в сроки предусмотренные Творцом. Поэтому видимо для антимонстрового механизма Скулачева ни для так называемых гормонов смерти в организме места нет. Нет, потому, что быть не может. Ну а почему именно в нейронах гипоталамуса высокий темп накопления ошибок мтДНК, необходимо разобраться. Возможно, что этот вопрос имеет ключевое значение.

Несмотря на вышеизложенное, автор остается при своем мнении. Кардинальное решение вопроса об увеличении продолжительности жизни лежит в плоскости нормализации нейрогенеза в постнатальном мозгу млекопитающих и человека. А практические результаты можно ожидать только после реанимации незаслуженно забытых исследований Оденса и Полежаева.

Эта публикация также претендует на роль иллюстрации одного гениального предвидения. Анализируя процесс старения, Розен предполагал, что система взаимодействующих элементов может потерпеть крах глобально, без краха любой входящей в неё субсистемы. (Rosen, 1978) Видимо, оно так и есть. Мы умираем молодыми.

**Список литературы**

Албертс, Б., Брей, Д., Льюис, Дж., Рэфф, М., Робертс., К., Уотсон, Дж. (1986) Молекулярная биология клетки. Москва "Мир" т.2 C. 237.

Белоус, А.М., Годин, В.П., Панков, Е.Я. (1974) Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. Москва: "Медицина".

Белоус, А.М. Экзогенная рибонуклеиновая кислота как фактор индукции в процессах регенерации костной ткани: Автореф. дис.... д-ра биол. наук. Харьков: Харьковск. гос. мед. ин-т, 31с.

Бойко, А.Г. (2000) Гипотетический метод преодоления барьера максимальной видовой продолжительности жизни млекопитающих и человека. В:3-й Національний конгрес геронтологів і геріатрів України. 26-28 вересня 2000 р. в м. Києві. Тези доповідей, C.170.

Гаврилов, Л.А., Гаврилова, Н.С. (1991) Биология продолжительности жизни. - Москва: "НАУКА" (2-е издание) С. 138-153.

Гродзинский, Д. М. (1986) Старение у растений. В: Надежность и элементарные события процессов старения биологических объектов. (сборник научных трудов) Киев "Наукова думка" C. 12-20.

Дильман, В.М. (1958) О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров. В кн.: Труды Ин-та физиологии им. И.А.Павлова АН СССР. 7:326-336.

Дильман, В.М. (1987) Четыре модели медицины. Л.;"Медицина".- 288с.

Еськов, К. (2000) Наши отдаленные предки - зверозубые ящеры: гениальные неудачники. В мире животных 10: 8-11

Канунго, М. (1982) Биохимия старения. Москва: "Мир". - С. 245-251

Кокурина, Е. (2003) Интервью с академиком Скулачёвым. Российская научная газета от 17 сентября 2003 г., No 35 (38).

Конышев, В. А. (1969) О механизмах регуляции роста органов и тканей в эмбриогенезе. Успехи современной биологии. 68(3):412-433.

Маркс К., Энгельс Ф. Диалектика природы. Соч. 2-е изд. Т. 20. С. 620.

Мечников, И.И. (1989) Пессимизм и оптимизм. Москва:"Советская Россия" C.113.

Мухамедшин, К. (1968) Старейшие деревья в Средней Азии как объект дендрохронологических исследований В: Мат. Всесоюз. совещ. по дендрохронологии и дендроклиматологии. Вильнюс, стр. 104-111.

Полежаев, Л.В. (1968) Утрата и восстановление регенерационной способности у животных. Москва: "Наука" 248 стр.

Полежаев, Л.В., Резников, К.Ю. (1973) Стимуляция компенсаторно-восстановительных процессов в нервной ткани коры больших полушарий при гипоксемической гипоксии. Онтогенез. 4:145-153.

Полежаев Л.В. (1982) Природа нейротрофических явлений при регенерации и эксплантации. Успехи физиол. наук. 13(3): 31-55.

Полежаев Л.В. (1974). Регенерация и дедифференцировка. Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 66(2): 102-114.]

Потапенко А. И., Акифьев А. П. (2003) На пути поиска программы и инициального субстрата старения. Медлайн РУ - Российский биомедицинский журнал. Свободный доступ!

Скулачёв, В.П. (1999) Феноптоз: запрограммированная смерть организма. Биохимия. 64(12):1418-1426.

Смирнов, А.В. (1988) Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК. Успехи современной биологии. 106(вып. 1 N 4):20-36.

Соколов, В.Е. (ред) (1989) Жизнь животных. Москва "Просвещение"т.7..

Adams, J.M., Cory, S. (1998) The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. Science., 281(5381):1322-1326.

Alvarez-Buylla, A., Buskirk, D. R. and Nottebohm, F. (1987) Monoclonal antibody reveals radial glia in adult avian brain. J. Comp. Neurol. 264:159-170.

Alvarez-Buylla, A., Kirn, J. R. (1997) Birth, migration, incorporation, and death of vocal control neurons in adult songbirds. J. Neurobiol. 33:585-601.

Aschheim, P. (1976) Aging in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in the rat. In Hypothalamus, Pituitary and Aging. (ed. A. Everitt and J. A. Burges), pp. 376-418. Spring-field.

Barres, B. A. (1999) A new role for glia: generation of neurons! Cell. 97:667-670.

Barja, G. (1998) Mitochondrial free radical production and aging in mammals and birds. Ann N Y Acad Sci 854:224-38.

"Biological Growth and Development: AGING AND SENESCENCE: Life-span: ANIMALS: Maximum and average longevity. Table 4: Maximum Longevity of Animals in Captivity." Britannica CD, Version 98(c) 1994-1997. Encyclopaedia Britannica, Inc.

Bowles, J. (2000). Shattered: Medawar's test tubes and their enduring legacy of chaos. Med Hypotheses 54(2):326-39.

Boyko, O. G. (2002). Mammals die young!? Hypothetical age-dependent mechanism of self-destruction of mammals. Ukr. Bioorg. Acta, 1:1-13 Свободный доступ!

Brown, P.M. (1996) Oldlist: a database of maximum tree ages. In: Tree Rings, Environment and Humanity ( Eds J.S.Dean, D.M.Meko and T.W.Swetnam) P.727-731.

Bruce, S. A., Deamond, S. F., Ts'o, P. O. (1986) In vitro senescence of Syrian hamster mesenchymal cells of fetal to aged adult origin. Inverse relationship between in vivo donor age and in vitro proliferative capacity. Mech. Ageing Dev. 34:151-173.

Bruce, S. A., Deamond, S. F. (1991) Longitudinal study of in vivo wound repair and in vitro cellular senescence of dermal fibroblasts. Exp. Gerontol. 26:17-27.

Brunk, U. T., Terman, A. (2002) The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. Accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. European Journal of Biochemistry 269(8):1996

Chambon, P. (1981) Split genes. Sci. Am. 244(5):60-71

Comfort, A. (1979) The Biology of senescence. Edinbourgh; London: Churchill Livins, - 414p.

Crick, F. (1979) Split genes and RNA spicing. Science. 204:264-271

Cristofalo, V. J., Beck, J. C. (1998) Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture: A reevaluation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:10614-10619.

Cutler, R. G. (1980) Evolution of Human longevity. In: Ageing, cancer, and cell membranes. (Ed. C. Borek, C. M. Felongio and D. W. King), pp. 43-79. Stuttgart.

Darnell, J.E.Jr. (1982) Variety in the level of gene control in eucaryotic cells. Nature 297:365-371

Dilman, V. M. (1986) Ontogenetic model of ageing and disease formation and mechanisms of natural selection. J. Theor. Biol. 118(1):73-81.

Dilman, V. M. (1971) Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageine, and disease. Lancet. 1(7711):1211-1219.

Dilman, V. M. (1981) The lau of deviation of homeostasis and disease of aging. Boston: J. Wright PSG Inc. 380 pp.

Daniel, C. W., Aidells, B. D., Medina, D. Faulkin, L. J. Jr. (1975) Unlimited division potential of precancerous mouse mammary cells after spontaneous or carcinogen-induced transformation. Proc. F.A.S.E.B. 34:64-67.

Daniel, C. W., Young, J. T. (1971) Influence of cell division on an aging process. Expl. Cell Res. 65:27-32.

Deamond, S. F., Bruce, S. A. (1991) Age-related differences in promoter-induced extension of in vitro proliferative life span of Syrian hamster fibroblasts. Mech. Ageing Dev. 60:143-152.

Decary, S., Mouly, V., Benhamida, C., Sautet, A., Barbet, J.P., Butlerbrowne, G.S. (1997) Replicative Potential and Telomere Length in Human Skeletal-Muscle - Implications for Satellite CellMediated Gene-Therapy. Human gene therapy 8(12):1429-1438

Denckla, W. D. (1975) A time to die. Life Sci 16:31-44.

Denckla, W. D. (1978) Interactions between age and the neuroendocrine and immune systems. Fed. Proc. 37(5):1263-1267.

Denus, H., Lavroix, J.C. (1993) The dihotomy between germ line and somatic line, and the origin o sell mortality. Trends in genetics. 9:7-11

Finch, C.E, Tanzi, R.E. (1997) Genetics of Aging. Science 278:407-411

Finch, C. E. (1994). Longevity, Senescence, and the Genome. The University of Chicago Press. pp. 619

Finch, C.E., Austad, S.N. (2001) History and prospects: symposium on organisms with slow aging. Exp Gerontol. 36(4-6):593-597.

Economos, A. C. (1980) Brain-life-span conjecture: a revolution of evidence. Gerontology. 226:82-89.

Eltceiri, G.L. (1976) Some properties of the small homodisperse RNA4s in the cytoplasm of HeLa cells. Biochim. et biophys. Acta 425(2):202.

Erdmann, V.A., Barciszewska, M.Z., Hochberg, A., de Groot, N., Barciszewski, J. (2001) Regulatory RNAs. Cell Mol Life Sci 58(7):960-77

Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., Gage, F. H. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat. Med. 4:1313-1317.

Gage, F.H. (2000) Mammalian Neural Stem Cells. Science. 287(5457):1433-1437

Goldman, S. A. (1998) Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. J. Neurobiol. 36:267-286

Goldman, S., Nottbohm, F. (1983) Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:2390-2394.

Goldstein, S., Moerman, E. J., Soeldner, J. S., Gleason, R. E., Barnett, D. M. (1978) Chronologic and physiologic age affect replicative life-span of fibroblasts from diabetic, prediabetic, and normal donors. Science. 199:781-782.

Goldsmith T. C. (2002) The Evolution of Aging. Web publication of this document provided by Azinet LLC Свободный доступ!

Gould, E., Vail, N., Wagers, M., Gross, C. G. (2001) Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98:10910-10917.

Gross, A., McDonnell, J.M., Korsmeyer, S.J. (1999) BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. Genes Dev., 13(15):1899-1911.

Gruss, P., Lai, C.J., Dhar, R., Khoury, G. (1979) Spicing as a requirement for biogenesis of functional 16S mRNA of simian virus 40. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 76:4317-4321.

Hillman, N., Hillman, R. (1967) Competent chick ectoderm: non-specific response to RNA. Science, 155(3769):1563-1565

Jiang, C. H., Tsien, J. Z., Schultz, P. G., Hu, Y. (2001) The effects of aging on gene expression in the hypothalamus and cortex of mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98(4):1930-1934.

Johnson, F. B., Sinclar, D. A., Guarente, L. (1999) Molecular biology of aging. Cell. 96:291-302.

Kleene, K.C., Yumphreys, T.( 1977) Similarity of hnRNA sequences in blastula and pluteus stage sea urchin embryos. Cell. 12: 143-155.

Kushima, K., Kamio, K., Okuda, V. (1961) Climacterium, climacteric disturbanceson rejuvenation of sex center. Tohoku J. Exp. Med. 74:113-129.

Lerner, M.R., Steitz, J.A. (1981) Snurps and scyrps. Cell 25:298-300

Martin, G. M., Austad, S. N., and Johnson, T. E. (1996). Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. Nat Genet 13(1):25-34.

Medawar, P.B. (1952) An unsolved problem of biology. H.K.Lewis, London.

Morrison, J. H., Hof, P. R. (1997) Life and death of neurons in the aging brain. Science 278: 412-418.

Niu MC, Mulherkar L. (1970) The role of exogenous heart-RNA in development of the chick embryo cultivated in vitro. J Embryol Exp Morphol. 24(1):33-42.

Niu M.C. (1963) The stability of the RNA-induced cellular changes. Federat. Proc. 22(2): 354.

Niu M.C., Niu L.C., Guha A. (1968) The entrance of exogenous RNA into the mouse ascities cell. Proc.Soc. Exptl. Biol. and Med. 128(2):550-555

Odens, M. (1973). Prolongation of the life span in rats. J Am Geriatr Soc 21(10):450-451.

Ogburn, C. E., Carlberg, K., Ottinger, M. A, Holmes, D. J., Martin, G. M., Austad, S. N. (2001) Exceptional cellular resistance to oxidative damage in long-lived birds requires active gene expression. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 56: 468-474.

Oh, C. K., Sanfey, H. A., Pelletier, S. J, Sawyer, R. G, McCullough, C. S., Pruett, T. L. (2000) Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. Clin Transplant. 14: 386-390.

Peculis, BA. (2000) RNA-binding proteins: if it looks like a sn(o)RNA... Curr Biol. 10(24):916-918.

Perry, R.P. (1981) RNA processing comes of age. J. Cell. Biol. 91:28-38

Polezhaev, L.V., Cherkavosa, L.V, Vitvitsky, V.N and Timonin, A. V. (1991) Normalisation of protein synthesis in dystrophic neurons of cerebral cortex in rats after hypoxia, opening of the blood brain barrier and treatment with organospecific RNA. J. Hironforsch., 32:51-54.

Rosen, R. (1978) Cells and senescence. Int. Rev. Cytology. 54:161-191

Rudman, D, Feller, A.G., Nagraj, H.S., Gergans, G.A., Lalitha, P.Y., Goldberg, A.F., Schlenker, R.A., Cohn, L., Rudman, I.W., Mattson, D.E. (1990) Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med. 323(1):1-6.

Satz, M.L., Sztein, M.B., Serrate, S., Braun, M. (1980) Mechanisms of immune transfer by RNA extracts. Molecular & biological biochemistry, 33:105-113.

Saxer, G. A. (1977) Life table modification and life prolongation. In Handbook of the biology of aging. (ed. C. Finch and L. Hayflick), Reihold, New-York . USA, pp. 582-638.

Saxer, G.A. (1978) Longevity and aging in vertebrate evolution. Bioscience. 28:497-501.

Schweingruber, F.H. (1993) Trees and Wood in Dendrochronology. Berlin.

Segal, S.J., Davidson, O.W., Wada, K.(1965) Role of RNA in regulatory action of estrogen. Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A. 54(3):782

Slomski, R., Latos, A.M. (1979) Uptake of immune RNA by normal mouse spleen cells. Mol. and Cell Biochem. 24(1):15-20

[Smirnov, АV (1989) Mechanisms of reproduction by exogenous RNA of specific effects of biologically active substances] Farmakol Toksikol. 52(4):111-119. [Article in Russian]

Smirnov, A.V., Gancho, V.Iu., Ivanova, L.I. (1993) An analysis of the mechanism of the resistance to barbiturate action by using exogenous RNA] Biull Eksp Biol Med. 116(9):286-288 [Article in Russian]

Stebbing, N. (1979) Cellular uptake and in vivo fate of polynucleotides. Cell. Biol. Int Rep. 3(6): 485-502

Sterzl, J., Hrubesova, M. (1955) Ceskosl. biol. 4(10):606.

Stroun, M., Anker, P., Maurice, P. and Gahan, P. B. (1977) Circulating nucleic acids in higher organisms. Int. Rev. Cytol. 51:1-48

Suarez, R.K. (1992) Hummingbird flight: sustaining the highest mass-specific metabolic rates among vertebrates. Experientia 48(6):565-70

Villee, D. B., Goswami, A. (1973). Effects of exogenous RNA on steroid metabolism in adrenals and gonads. In: The role of RNA in Reproduction and Development. North-Holland Publishing Company; London. pp. 73-85

Weinberg, R.A., Penman, S. (1969) Metabolism of small molecular weight monodisperse nuclear RNA. Biochim. et biophys. acta. 190(1): 10.

Weismann, A. (1882) Ueber die Dauer des Lebens, Fischer, Jena.

Weismann, A. (1889) Essays upon heredity and kindred biological problems. Oxford: Claderon Press, UK

Wold, B.J., Klein, W.H., Hough-Evans, B.R., Britten, R.J., Davidson, E.H. (1978) Sea urchin embryo mRNA sequences expressed in the nuclear RNA of adult tissues. Cell. 14: 941-950.]