

УДК 57.017.6:613.98

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК РАДИАЛЬНОЙ ГЛИИ В АСТРОЦИТЫ – ВЕРОЯТНЫЙ МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2007 г. А. Г. Бойко

*Национальный аграрный университет
03041 Украина, Киев, ул. Героев обороны, 15
Киев, Харьковское шоссе, 50., Украина
e-mail: boyko-l@rambler.ru*

Поступила в редакцию 05.06. 2006 г.

Представлен краткий обзор ряда малопонятных фактов геронтологии, предпринята попытка создания новых представлений о феномене старения. В основу положена астроцитная гипотеза старения млекопитающих, которая сводится к тому, что, старение млекопитающих это ни что иное, как генетическая болезнь со смертельным исходом, причиной которой является приобретение в процессе эволюции тероморфной линии позвоночных всего лишь одного признака: – трансформации клеток радиальной глии (РГ) в звездчатые астроциты в постнатальный период развития, т.е. исчезновения эмбриональных радиальных путей миграции нейронов из пролиферативных зон к местам их конечной локализации в мозгу взрослых особей, что является причиной постмитотичности мозга млекопитающих. Исчезновение РГ индуцирует каскад системных процессов, которые названы как механизм возрастзависимого самоуничтожения млекопитающих (МВСМ). Исчезновение клеток РГ запрещает замену исчерпавших жизненный ресурс нейронов – жестко специализированных клеток с ограниченными репаративными возможностями и сроком службы. По истечении определенного периода, в результате необратимых патологических изменений в нейронах (и особо в гормонсинтезирующих) начинает неуклонно и неблагоприятно изменяться уровень гомеостаза, что наносит ущерб системам жизнеобеспечения организма млекопитающих, посредством чего прерывается течение его жизни, а видоспецифичная максимальная продолжительность жизни определяется скоростью метаболизма в организме. МВСМ, видимо, является, проявлением общего эволюционного принципа, – замены внешних факторов смерти нестареющих многоклеточных организмов, на внутренние.

До сих пор не прекращена начатая еще во времена А. Вейсмана дискуссия о приемлемости двух концепций старения: смерть как результат: накопления случайных поломок или включения программы “самоубийства”. В ряде обзоров (Халявкин, Яшин, 2003) сделан вывод о том, что даже такие общепринятые концепции, как свободно-радикальная и теломеро-теломеразная гипотезы не вполне пригодны для объяснения первопричины старения. Вильямс (Williams, 1957) суммировал аргументы против идеи запрограммированной смерти: в природе практически все животные умирают в относительно молодом возрасте от случайных причин. Другими словами – если существует механизм запрограммированной смерти, то он не может определять продолжительность жизни (ПЖ) у подавляющего числа особей популяции; поиски механизма запрограммированной смерти успехом не увенчались; трудно представить то, как такой признак (программа смерти) мог бы возникнуть в процессе естественного отбора.

Поэтому в наши дни ряд известных геронтологов, например супруги Л.А. и Н.С. Гавриловы (Gavrilov, Gavrilova, 2002), идеи Вейсмана (Weismann, 1889) о том, что старение и смерть есть “нечто вторичное, возникшее в процессе адапта-

ции” (теория запрограммированной смерти, ТПС), именуют не иначе как “усопшими”.

В.П. Скулачев (1999, 2001), пытаясь обновить ТПС, предложил концепцию феноптоза. Запрограммированная смерть организма, или феноптоз, – это самоликвидация индивидуума в интересах популяции, а также ее последний рубеж защиты от эпидемий и монстров с нарушенной генетической программой. В свете этих идей смерть от старости рассматривается как одно из многих проявлений феноптоза, вызываемое включением программы самоликвидации у особей, оказавшихся бесполезными или вредными для популяции.

Что же касается конкретных механизмов старения, то анализ литературы позволяет сделать вывод, что большинство авторов, например Джонсон (Johnson et al., 1999), уверены, что феномен старения можно свести к небольшому числу клеточных и организменных процессов, таких как запрограммированная клеточная смерть или апоптоз, накопление поврежденных молекулами мтДНК, укорочение теломер при митозе, дефектов клеточного цикла, и т.д. В.П. Скулачев, ключевую роль в процессе старения отводит апоптозу. Его аргументы кажутся убедительными, однако они не произвели

на других исследователей должного впечатления. Возражения вызывают представления о соотношении и взаимозависимости фенотоза (запрограммированной гибели отдельных органов или органоптоза) и апоптоза; точнее цепь событий: запрограммированная гибель митохондрий, или митоптоз, – апоптоз, – органоптоз – фенотоз (Skulachev, 1999), так как очевидно, что связи между этими процессами гораздо сложнее и мало предсказуемы (Ванюшин, 2001; Калуев, 2003). Создается впечатление, что упоминаемые В.П. Скулачевым факты носят единичный характер, зачастую они довольно спорны и могут по-разному трактоваться в зависимости от убеждений исследователя (Калуев, 2003).

ПРИЧИНА ПРОТИВОРЕЧИВОСТИ ИЗВЕСТНЫХ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

Обсуждая ту или иную теорию старения, авторы, как правило, упускают из вида существование видов многоклеточных организмов, которые фактически не подвержены старению и обладают потенциальным бессмертием, чему не препятствуют ни генерация реактивных форм кислорода (РФК), ни укорочение теломер, апоптоз и другие процессы, которыми обычно объясняют старение. Более того, эти виды имеют длительную эволюционную историю, и их эволюционные предшественники в большинстве случаев были также потенциально бессмертны. Игнорирование этих фундаментальных фактов геронтологии, видимо, имеет очень простую причину – исследователи не могут их объяснить.

К сожалению, единой классификации процессов старения не существует, а потенциальное бессмертие доказано только для гидры (*Cnidaria vulgaris*) (Mart'inez, 1998). Финч (Finch, 1990) классифицирует живые существа на: быстро стареющих, постепенно стареющих и имеющих пренебрежимое старение. Термин “пренебрежимое старение” обозначает темп старения, который трудно статистически отличить от нуля в масштабах данной выборки, а также “нестарение” – нулевую корреляцию между возрастом и вероятностью смерти. Предложены (Finch, Austad, 2001) минимальные критерии для отнесения конкретного вида в эту категорию: отсутствие увеличения темпа смертности и заболеваемости с возрастом после полового созревания, снижения темпа размножения и ряд физиологических показателей. Такие существа должны стареть так медленно, что зафиксировать какие либо возрастные изменения было бы практически невозможно.

Кроме пресноводной гидры к ним относят, например: много видов морских окуней (рода *Sebastes*) (Leaman, Beamish, 1984; Cailliet et al., 2001; Munk, 2001); пресноводную черепаху Блэндинга (*Emydoidea blandingii*); расписную черепаху (*Chry-*

semys picta); значительную часть древесных форм сосудистых растений (Finch, Austad, 2001); а также морских ежей, которые могут жить неопределенно долго, размножаясь в любом возрасте, причем чем старше, тем активнее (Ebert, Southon, 2003). Петнейк (Patnaik, 1994) к видам с пренебрежимым старением относит крокодилов, а Кара (Kara, 1994) – хвостатых амфибий. Весьма правдоподобно, что видов с пренебрежимым старением очень много. Не исключено, что в ближайшем будущем в эту категорию будут относить многие виды двусторчатых моллюсков, виды омаров (*Homarus*), птиц.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ “БЕССМЕРТНЫХ” ОРГАНИЗМОВ

Гидра (*Cnidaria vulgaris*) относится к одной из наиболее близко стоящих у основания эволюционного дерева группы многоклеточных животных: – кишечноротовых. О потенциальном бессмертии этого организма впервые сообщил Брейан (Brien, 1953), доказал факт потенциального бессмертия Мартинез (Mart'inez, 1998).

Гидра имеет простое строение: трубка, сформированная из примерно 20 клеточных типов, являющихся продуктами дифференцирования трех линий стволовых клеток (СК) с неограниченной способностью к самообновлению: двух эпителиальных и одной интерстициальной (Campbell, 1965, 1967a). Поразительная особенность гидры – динамика ткани. Эпителиальные клетки стенки тела непрерывно пребывают в митотическом цикле и как бы текут с середины тела к его концам, постоянно перемещаясь или вверх к голове, или базально к вегетативным почкам, или к подошве. Клетки гидры имеют очень короткую ПЖ. Неделяющиеся дифференцированные клетки замещаются в теле гидры в течение 20 дней (Campbell, 1967b). Таким образом, специализированные клетки выполняют строго определенную функцию, и имеют ограниченную жизнеспособность. Связанные с возрастом изменения в этих клетках, способные повлиять на функционирование организма, предотвращаются их быстрой сменой на новогенерированные. Видимо, эта способность и является причиной потенциального бессмертия гидры. Тем не менее, варьируя внешними условиями, можно добиться старения и у гидры (Comfort, 1979; Лэмб, 1980). При неблагоприятном изменении температуры или состава воды деление клеток замедляется, гидра стареет и гибнет, т.е. в зависимости от условий среды потенциально нестареющий организм может находиться в стареющем или в нестареющем состоянии (Халывкин, 1998), что зависит исключительно от внешних причин.

Виды костистых рыб. У рыб наблюдается преимущественно быстрое или постепенное старение, напоминающее старение млекопитающих.

Тем не менее ряд видов, например, рода *Sebastes* демонстрирует пренебрежимое старение (Guerin, 2004). У старых особей *Danio rerio* не обнаружено скоплений гранул липофусцина в клетках мышечной ткани, наблюдается высокий уровень активности теломеразы в клетках соматических тканей от эмбрионального состояния по крайней мере до 93 лет. Эти феномены авторы объясняют тем, что у этой рыбы рост и клеточная пролиферация происходит пожизненно (Klapper et al., 1998; Kishi et al., 2003).

ОТ БЕССМЕРТИЯ К САМОУНИЧТОЖЕНИЮ. ВЕКТОР ЭВОЛЮЦИИ ЦВЕТКОВЫХ РАСТЕНИЙ

У голосеменных и двудольных среди покрытосеменных взрослое дерево состоит из вторично утолщенного стебля (ствола) с вторичным разветвлением, корня, листьев, и репродуктивных органов, при этом ствол и корень – постоянные органы и существуют пожизненно. Остальные органы короткоживущие. Ствол и корень дерева формируются первичными и вторичными меристемами – тканями, в которых деление малодифференцированных клеток порождает новые специализированные клетки. Они же формируют листья, боковые почки, цветы и иные органы, а также обеспечивают увеличение размеров дерева. Активность меристем проявляется в течение всей жизни растения. Поэтому древесные растения непрерывно продуцируют и теряют сосудистую ткань, листья и цветы и не проявляют признаков старения, хотя темп роста может снижаться с возрастом. Смерть дерева происходит как результат достижения предельных размеров несоместимых с жизнеспособностью или внешних причин: вредители, затенение и т.д. Древесные растения – самые долгоживущие организмы. Максимальная продолжительность жизни (МПЖ) большинства из них не превышает 700 лет, но есть и такие виды, МПЖ которых исчисляется тысячелетиями: например, сосна остистая (*Pinus longaeva*) – более 4 тыс. лет; секвойя гигантская (*Sequoia gigantea*) – более 2.5 тыс. лет; фицройя (*Fitzroya cupressoides*) – около 2 тыс. лет; арча (*Juniperus turkestanica*) – около 1.3 тыс. лет (Ваганов и др., 2000). Также и клоны, как естественно возникающие, так и перевиваемых культурных древесных растений, в течение тысячелетий не теряют своих ювенильных качеств, что придает им черты беспредельного долголетия. Клон остролиста королевского (*Lomatia tasmanica*) имеет возраст 43 тыс. лет (Lynch et al., 1998).

По А.Л. Тахтаджяну (1964, 1966, 1970) древесные виды – наиболее примитивные в пределах своих таксонов и все разнообразие покрытосеменных ведет начало от примитивных древесных форм. Ранние цветковые растения были деревьями, ко-

торые в ходе дальнейшей эволюции путем соматической редукции дали начало кустарникам, кустарничкам и разнообразным травам. Их склонность к неотении позволяла им в процессе эволюции легко переходить от первичных бессмертных древесных форм к однолетним или коротко живущим травянистым формам, которые по сути являются древесными проростками, получившими способность к размножению. Травянистые, особенно однолетние растения, имеют перед деревьями серьезные преимущества. У них короткий жизненный цикл, раннее созревание, и как результат – быстрая смена поколений, что в конечном итоге позволяет им быстрее эволюционировать. По Б.Ф. Ванюшину (2001), гибель травянистого растения – это контролируемый гормонами феноптоз: по крайней мере так заканчивают жизнь монокарпические растения.

Таким образом, стержень эволюции цветковых растений шел от потенциально бессмертных древесных форм к короткоживущим травам. Эта тенденция прослеживается для большинства семейств двудольных.

ТРАНСФОРМАЦИЯ КЛЕТОК РАДИАЛЬНОЙ ГЛИИ В АСТРОЦИТЫ – ПРИЧИНА ПОСТМИТОТИЧНОСТИ МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ И, ВОЗМОЖНО, ИХ СТАРЕНИЯ

Среди филогенетических ветвей позвоночных нестареющие виды встречаются у рыб, хвостатых амфибий, черепах, и возможно, у птиц. В тоже время неизвестен ни один нестареющий вид тероморф, ни в палеонтологической летописи, ни среди ныне живущих млекопитающих.

У млекопитающих МПЖ варьирует от 3 лет у мыши (*Mus musculus*) до 211 лет у гренландского кита (*Balaena mysticetus*) (George, Vada, 1999). При этом старение с крайне сходной патофизиологией наблюдается у всех видов (Lamberts et al., 1997). Артрит, изменение гормонального статуса, менопауза, остеопороз, сосудистые нарушения, стирание зубов, поседение и облысение, катаракта, накопление межклеточного коллагена, увеличение количества липофусцина в клетках встречаются у всех изученных видов. В определенных участках головного мозга происходят аналогичные изменения структуры и функционирования нейронов (Morrison, Hof, 1997). Эти факты позволяют предполагать, что причина старения млекопитающих возникла где-то на заре их эволюции.

Среди позвоночных постмитотичный мозг – явление уникальное и встречается только у млекопитающих. Сегодня нет интерпретации физиологической функции этого признака.

Исследования XVIII–XX веков показали возможность как репаративной, так и физиологической регенерации нервной ткани рыб, амфибий и

рептилий (Полежаев, 1968; Barres, 1999). Однако высшие позвоночные – птицы и млекопитающие – кажется, утратили способность к репаративной регенерации нервной ткани. Но физиологическая регенерация нервной ткани высших позвоночных – вопрос дискуссионный, особенно в отношении млекопитающих. В мозгу взрослых млекопитающих нейрогенез все же имеет место, но в строго ограниченных зонах, из которых новые нейроны мигрируют и инкорпорируются также в строго ограниченные части мозга. Эти зоны являются рудиментами нейрогенных зон эмбрионального мозга. Самая обширная из этих зон нейрогенеза – субвентрикулярная зона (СВЗ), расположена в стенках боковых желудочков. СК нервной ткани генерируют нейробласты, которые затем мигрируют из СВЗ по роstralному миграционному тракту в обонятельную луковицу, где они трансформируются в зрелые нейроны. Небольшая зона нейрогенеза расположена в субгранулярной зоне зубчатой фации гиппокампа (СГЛ), откуда новые нейроны мигрируют на короткое расстояние в пределах гиппокампа (Lenington et al., 2003). Благодаря этим фактам преобладает мнение, что, за исключением обонятельных луковиц и гиппокампа, новые нейроны нормально не обновляются в мозгу взрослых особей млекопитающих (Eriksson et al., 1998; Barres, 1999; Gould et al., 2001).

Длительное время считалось, что птицы имеют постмитотичный мозг, но Ноттебом (Goldman, Nottebohm, 1983; Paton, Nottebohm, 1984) показал, что в мозгу птиц нейроны генерируются в вентрикулярной и СВЗ зонах, где персистируют нейрогенные СК, а затем мигрируют вдоль волокон радиальной глии (РГ) на дальние расстояния, преимущественно пополняя пул нейронов конечного мозга (Goldman, 1998). Установлено и наличие хорошо развитой радиальной сети в мозгу взрослых птиц (Kalman et al., 1993). Поэтому был признан факт участия клеток РГ в процессе миграции новогенерированных нейронов и то, что РГ сохраняется в тех областях взрослого мозга, где продолжается нейрогенез и миграция нейронов (Goldman, Nottebohm, 1983; Alvarez-Buylla et al., 1987, 1990; Alvarez-Buylla, Kim, 1997).

Эти и аналогичные факты стали основанием гипотезы о том, что клетки РГ являются предшественниками нейронов как в эмбриогенезе, так и у взрослых особей позвоночных. Действительно, клетки РГ могут быть предшественниками части нейронов мозга и участвуют в посттравматической репарации спинного мозга амфибий и саламандр (Margotta et al., 1991), а также в коре головного мозга рептилий (Molowny et al., 1995; Font et al., 2001). Поэтому общепризнанно, что у рыб, амфибий, рептилий и птиц РГ не только сохраняется, но и генерирует нейроны до конца жизни (Weissman et al., 2003).

Выяснены особенности нейрогенеза и его взаимоотношение с процессом апоптоза у взрослых костистых рыб (Zupanc, 1999). Мозг этих рыб обладает огромным потенциалом генерирования новых нейронов. Так, у *Apteronotus leptorhynchus* в течение 2 ч продуцируется около 0.2% суммарной популяции нейронов взрослого мозга (Zupanc, Horschke, 1995). Количественно митотически активные клетки мозга распределяются приблизительно так: 25% из них находятся в конечном, промежуточном, ромбовидном мозгу и в среднем мозговом пузырьке. Остальные 75% таких клеток локализованы в пролиферативных зонах мозжечка, которые представляют собой остатки эмбриональных пролиферативных зон (Zupanc et al., 1996). Был сделан вывод, что мозжечок взрослых костистых рыб напоминает мозжечок млекопитающих в эмбриогенезе и в первые дни после рождения.

После миграции в место конечной локализации многие из новых нейронов продолжают существовать в течение длительных периодов и, вероятно, пожизненно (Zupanc et al., 1996, Ott et al., 1997). Такое долгосрочное существование вместе с непрерывным продуцированием новых клеток ведет к неограниченному росту мозга. При увеличении массы тела рыб с 1 до 16 г общее количество клеток мозга удваивается с 5×10^7 до 10^8 (Zupanc, Horschke, 1995). Пролиферация нервной ткани взрослых рыб сочетается с неограниченной способностью к посттравматической регенерации (Meyer et al., 1985; Waxman, Anderson, 1986; Stuermer et al., 1992; Zupanc, 1999). Раневой канал в течение нескольких недель постепенно сужается до полного исчезновения. При этом признаков воспаления, образования полостей и рубцевания не наблюдается (Zupanc, 1999). Восстановление нервной ткани достигается каскадом процессов, включая продуцирование и направление миграции новых нейронов к месту повреждения волокнами РГ (Zupanc, Clint, 2001). Наличие у взрослых особей обширных зон нейрогенеза, факты радиальной миграции и долгосрочного существования новогенерированных нейронов подтверждены и для других видов костистых рыб (Zupanc et al., 2005).

Так как исследователи не могли обнаружить пикнотические ядра и установить период, во время которого снижается количество клеток в ЦНС, было принято считать, что апоптоз отсутствует в мозгу взрослых рыб (Fox, Richardson, 1982; Crajon de Caprona, Fritsch, 1983; Waxman, Anderson, 1985; Fine, 1989). Но исследования (Soutschek, Zupanc, 1995, 1996) показали, что во многих областях мозга и мозжечка большое количество клеток подвергается апоптозу. Плотность апоптозных клеток значительно выше в местах конечной миграции, чем в пролиферативных зонах. Это, видимо, свидетельствует о том, что апоптоз главным образом вовлечен в регулирование количества новогенерированных клеток после того, как они достигают своего

места назначения. На основании этого факта был сделан вывод, что, видимо, одна из функций апоптоза – устранять новые нейроны которые после прибытия в место конечной локализации, которые не сумели включиться в функциональную схему ЦНС (Soutschek, Zupanc, 1996). Ранее, аналогичные идеи о функции апоптоза в эмбриогенезе предложил Рафф (Raff, 1992; Raff et al., 1993). Интересно, что с возрастом у костистых рыб наблюдается снижение количества апоптозных событий на единицу массы нервной ткани. В целом около половины молодых клеток подвергается апоптозу, а оставшая часть доживает до конца жизни рыбы, и большая часть выживших клеток дифференцируется в нейроны (Zupanc, 2006).

Также и при посттравматической репарации нервной ткани у костистых рыб доминирует апоптоз, хотя сразу же после повреждения часть клеток подвергаются некрозу, но уже через несколько часов апоптоз становится преобладающим, а возможно, и единственным типом клеточной смерти. Поэтому у костистых рыб даже при травмах ЦНС для удаления поврежденных клеток используется механизм, напоминающий эмбриональный апоптоз млекопитающих (Zupanc, 1999).

Обычно у млекопитающих некроз сопровождается острым воспалительный ответом (Kerr et al., 1995). Воспаление в свою очередь инициирует дальнейшие некротические события с преобразованием места травмы в большую полость, лишнюю клетку (Zhang et al., 1997). Такая полость обычно ограничена шрамом, который является механическим и биохимическим барьером, предотвращающим проникновение нервных волокон и миграцию клеток в место повреждения. Но эти отрицательные эффекты отсутствуют при апоптозе. Поэтому использование у костистых рыб такого “чистого” типа клеточной смерти, как апоптоз, в процессе регенерации нервной ткани определенно объясняет их огромную регенеративную способность.

Существует мнение, что способность рыб заменять нейроны, поврежденные через травму или болезнь, причинно связана с пожизненным продуцированием новых клеток. Так как в норме пул недифференцированных клеток непрерывно пополняется путем пролиферации, то в случае травмы рекрутирование этих клеток позволяет заменять поврежденные клетки мозга намного быстрее, чем это было бы только при стимуляции пролиферации клеток после повреждений.

Помимо всего прочего, эти факты свидетельствуют также о том, что концепция феноптоза В.П. Скулачева – умозрительная абстракция, исходящая из ложных предпосылок, так как она предполагает, что феноптоз обусловлен апоптозом в гипотетической цепи событий: митоптоз – апоптоз – органоптоз – феноптоз (Skulachev, 1999). Против этого свидетельствует тот факт, что в мозгу взрос-

лых млекопитающих наблюдается удивительно низкий уровень апоптоза и поэтому пул нейронов в течение их жизни уменьшается незначительно (Morrison, Hof, 1997). Другими словами, очевидно, что у млекопитающих вредные возрастные проявления апоптоза являются не причиной старения, а следствием постмитотичности мозга. А потому борьба с апоптозом не может привести к значительному прорыву в области увеличения продолжительности человеческой жизни.

У млекопитающих во время нейрогенеза 80–90% нейрональных предшественников в коре головного мозга мигрирует вдоль волокон РГ, отростки которой представляют собой как бы путеводные нити направления этой миграции (Gupta et al., 2002). Но в отличие от тех позвоночных, у которых наблюдается нейрогенез у взрослых особей, а клетки РГ сохраняются пожизненно, у млекопитающих после периода миграции нейронов клетки РГ трансформируются в звездчатые астроциты (King, 1966; Zupanc, 1999), за исключением зубчатой фации гиппокампа (Cameron et al., 1993). Тут клетки РГ генерируют нейроны непосредственно или через промежуточные дочерние клетки (Seri et al., 2001). Более того, ряд специализированных клеток, имеющих морфологические, иммунологические и биохимические характеристики РГ, могут рассматриваться как специализированный остаток или форма эмбриональной РГ, например бегмановская глия мозжечка, танициты гипоталамуса или мюллеровские клетки сетчатки (Rakic, 2003).

Из представленных фактов нетрудно сделать вывод, что наличие или отсутствие клеток РГ в мозгу взрослых позвоночных определяет уровень нейрогенеза и тем самым, возможно, ПЖ. Поэтому ранее в наиболее общем виде была выдвинута астроцитная гипотеза старения млекопитающих (Войко, 2004), связывающая практическое отсутствие клеток РГ в мозгу взрослых млекопитающих с возможной причиной их старения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Суть астроцитной гипотезы старения млекопитающих сводится к тому, что в тероморфной линии наземных позвоночных исчезают клетки РГ в мозгу взрослых особей, что и определяет постмитотичность мозга млекопитающих. Другими словами: нейроны – это жестко специализированные клетки с ограниченными репаративными возможностями и сроком службы (впрочем, как и все другие специализированные клетки организма, возникающие из СК путем асимметричного митоза). Исчезновение клеток РГ в конце эмбриогенеза и в начале постнатального периода запрещает замену исчерпавших жизненный ресурс нейронов. Поэтому по истечении определенного периода как результат необратимых патологических изменений в нейронах (особо в гормонсинтезирующих) начина-

ет неуклонно и неблагоприятно изменяться уровень гомеостаза, что наносит ущерб системам жизнеобеспечения организма, посредством чего в конечном итоге и прерывается жизнь организма (Boyko, 2004). По сути в данном случае речь идет не о старении в классическом понимании этого термина, а о функционировании запрограммированного механизма возрастзависимого самоуничтожения млекопитающих (МВСМ).

В контексте астроцитной гипотезы несущественно, что клетки РГ хотя и в незначительном количестве, но все же сохраняются в мозгу как млекопитающих (зубчатая фасция гиппокампа, Cameron et al., 1993), так и птиц. Важно то, что у взрослых млекопитающих эмбриональная радиальная сеть миграции нейронов разрушена полностью, а у взрослых птиц при относительной малочисленности клеток РГ сохраняется хорошо развитая радиальная сеть (Kalman et al., 1993), обеспечивающая миграцию новогенерированных нейронов (Alvarez-Buylla, Kim, 1997).

Представленные в этом обзоре факты подтверждают мнение В.П. Скулачева (1997) о том, что старение в целом сводится к зависимому от возраста самоуничтожению организма или фенотозу, но в то же время резко противоречат одному из главных постулатов его концепции фенотоза: старение – это специфическая биологическая функция, которая обеспечивает прогрессивную эволюцию видов с половым размножением. Иными словами В.П. Скулачев предполагает, что старение обязательный атрибут существования многоклеточных организмов. Но из вышепредставленных фактов следует, что старение характерно только для отдельных филогенетических групп. В частности, за рядом исключений среди позвоночных старение наблюдается только у млекопитающих. Однако отсутствие этого процесса не являлось препятствием для прогрессивной эволюции остальных групп позвоночных.

Второй серьезной ошибкой в концепции фенотоза В.П. Скулачева является вопрос о конкретных механизмах этого процесса. Сведение принципов к механизмам – распространенная методологическая ошибка, часто встречающаяся в биологии. Но В.П. Скулачев (1997, 1999, 2001), кажется, допустил уникальную в своем роде ошибку: игнорируя строгие научные факты, он возвел механизм запрограммированной смерти клетки (апоптоз) в некое “апоптозное кредо”, исходя из того, что если апоптоз выполняет функцию фенотоза у прокариот и одноклеточных эвкариот, то и у многоклеточных этот процесс является якобы первопричиной их старения. Но, как известно, факты – вещь упрямая. С возникновением многоклеточности первые многоклеточные существа как бы избавляются от программы самоуничтожения и получают потенциальное бессмертие. В этих

существах клетка из самодостаточного организма превращается в часть сложной системы. Однако она получает в наследство от одноклеточных предшественников программу апоптоза. Этот механизм в состоянии уничтожить только ту или иную клетку организма, но не организм в целом, и практически не ограничивает продолжительность жизни, что и следует из вышеописанного примера с пресноводной гидрой (впрочем, то же наблюдается и у более эволюционно продвинутых форм, например, костистых рыб). Таким образом, на заре эволюции природа создавала бессмертные организмы. Поэтому старение характерно только для ограниченного количества многоклеточных форм и является более поздним эволюционным приобретением.

Согласно астроцитной гипотезы, среди позвоночных старение эволюционно возникает только у млекопитающих путем приобретения такого признака, как почти полное исчезновение РГ в начале постнатального периода. Кажется, можно предложить четыре возможных варианта этих эволюционных событий:

1. Побочный результат эволюции механизма ограничения роста у позвоночных (Bidder, 1932) тероморфной линии.
2. Побочный результат эволюции механизма постнатального развития млекопитающих (Дильман, 1958; Dilman, 1971, 1981).
3. МВСМ возник как механизм возрастзависимого самоубийства по сценарию Боулса (Bowles, 1998, 2000).
4. Результат дальнейшей эволюции механизма ограничения роста тероморф в многозадачный механизм

Выяснение причин эволюционного исчезновения клеток РГ в мозгу взрослых млекопитающих вызывает интерес еще и потому, что это событие в эволюционной перспективе, кажется, инициировало “физиологическую революцию”. Поэтому каждый из представленных сценариев заслуживает отдельного и подробного обсуждения.

Механизм возрастзависимого самоуничтожения млекопитающих, как побочный результат эволюции механизма ограничения роста тероморф. Биддер (Bidder, 1932) предполагал, что старение является побочным продуктом эволюции механизма ограничения роста неводных позвоночных. Т.е. старение – это результат продолжающегося действия регулятора после прекращения роста, и так как рыбы не имеют механизма ограничения роста, то, следовательно, они не должны иметь и механизмов старения. Действительно, современные данные в какой-то мере подтверждают этот вывод: ряд видов рыб демонстрирует пренебрежимое старение. Верно также и то, что размеры тела наземных позвоночных лимитируются механическими и иными факторами. Поэтому если не все

наземные позвоночные, то по крайней мере птицы и млекопитающие имеют ограниченный рост. Гипотезу Биддера пытаются опровергнуть Резник (Reznick et al., 2001), предлагая взамен идею об отсроченном старении для видов с неограниченным ростом. Но даже и он констатировал, что у короткоживущего вида рыб – гуппи, для которого характерны ранняя зрелость и очень высокий темп смертности от внешних причин, не наблюдается ранних признаков снижения репродуктивного потенциала, как того ожидали исследователи (Reznick et al., 2004).

Выше представленные факты демонстрируют, что у рыб нейрогенез продолжается вне эмбриональных стадий развития, обеспечивая непрерывный рост мозга и его посттравматическую репарацию. Два ключевых фактора допускают этот феномен – устранение поврежденных или ненужных клеток мозга апоптозом и замена утраченных клеток новогенерированными наряду с постоянным пополнением пула нервных клеток в целом. Эти процессы обеспечиваются, в частности, наличием РГ у взрослых особей. Так как в мозгу позвоночных зоны пролиферации нейронов и их конечной локализации разъединены, то исчезновение радиальных путей миграции нейронов может прекратить рост по крайней мере мозга. Утверждать же, что исчезновение РГ у млекопитающих лишает мозг СК и тем самым прекращает пролиферацию и рост нервной ткани, будет видимо не совсем правильно, так как СК СВЗ у взрослых млекопитающих идентифицированы как астроциты (Doetsch et al., 1999; Alvarez-Buylla et al., 2001). Но может ли феномен трансформации РГ в астроциты ограничить рост тела? Я полагаю, что следующий этап в этом каскаде процессов – мозг с ограниченным ростом ограничивает рост тела в целом.

Если проанализировать классические представления о постнатальном развитии, например человека, то вскоре после рождения происходит трансформации РГ в астроциты и прекращение процессов нейрогенеза и миграции нейронов. Далее происходит рост организма до видоспецифичного размера. Кажется, что приостановить рост в таких условиях могут две причины. Видимо, уже началась дискуссия об уточнении сроков прекращения этих процессов, так как в ряде обзоров, например И. В. Викторова (2001) утверждается, что в период с 15 мес. до 6 лет происходит двукратное увеличение числа корковых нейронов, т.е. постнатальный нейрогенез в мозге человека продолжается по крайней мере до 6 лет. Но даже если это и так, то сути дела это вовсе не меняет. Мозг раньше или позже становится практически постмитотичным.

Ряд данных указывает на то, что, возможно, у рыб постэмбриональный нейрогенез связан с процессом неограниченного роста тела. У млекопитающих, для которых характерный ограниченный

рост тела, во время постнатального развития объем мускулов увеличивается за счет увеличения размера составляющих его клеток, но не из-за увеличения количества структурных элементов – миофибрилл (Rowe, Goldspink, 1969), тогда как у рыб новые миофибриллы образуются в течение всей жизни (Koumans, Akster, 1995). Поэтому вероятно, что увеличение количества периферийных моторных элементов в свою очередь вызывает увеличение количества центральных нейронных элементов (ЦНЭ), вовлеченных в управление работой мускулов. Возможности постмитотичного мозга не позволяют увеличивать количество ЦНЭ, тем самым, видимо, ограничивая рост мускулатуры. Аналогично количество сенсорных клеток рецепторных органов у рыб на периферии увеличивается с возрастом по мере роста, например, клеток сенсорных волос во внутреннем ухе акул (Corwin, 1981), клеток ретины в глазу золотых рыбок (Johns, Easter, 1977) и т.д. Безусловно, увеличение количества сенсорных единиц требует генерирование дополнительных ЦНЭ для обработки информации от новообразованных сенсорных единиц (Zupanc, 1997). У млекопитающих, наоборот, продуцирование сенсорных клеток, кажется, прекращается в конце беременности (Ruben, 1967).

У млекопитающих вскоре после рождения нейрогенез прекращается и количество нейронов стабилизируется в том числе и гормонсинтезирующих, а количество гормон-продуцирующих клеток остальной части сомы в процессе ювенильного роста увеличивается на величину, измеряемую порядками. Так как нейросекреция и гормональная секреция остальной части сомы связаны в сложно регулирующую кибернетическую петлю, то при определенном количественном соотношении нейросекреторных клеток к остальным гормон-продуцирующим клеткам, видимо, устанавливается такой гормональный баланс, при котором не только прекращается рост, но могут происходить и неблагоприятные изменения.¹

Механизм возрастзависимого самоуничтожения млекопитающих, как побочный результат эволюции механизма постнатального развития (сценарий В.М. Дильмана). Кажется, последствия исчезновения клеток РГ у взрослых млекопитающих хорошо описаны в эволюционной теории старения В.М. Дильмана (Дильман, 1958; Dilman, 1971, 1981). Он полагал, что если стабильность внутренней среды организма – обязательное условие его существования, то запрограммированное нарушение гомеостаза – условие его развития. Иначе говоря, существует зависимый от возраста механизм постнатального ювенильного развития

¹ Идея, о том, что причина старения млекопитающих заключается в отставании прироста массы мозга от прироста массы тела в процессе развития, принадлежит С.С. Шварцу (1976).

организма, основанный на изменении чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам. Однако в репродуктивный период он вступает в патологическую фазу и его дальнейшее функционирование приводит к неблагоприятным изменениям гомеостаза. Снижается чувствительность гипоталамуса к тормозному влиянию факторов, сигнализирующих по принципу отрицательной обратной связи о состоянии трех основных гомеостатических систем – энергетической, репродуктивной и адаптивной. Поэтому с возрастом, например, увеличиваются уровни холестерина, инсулина и кортизола в крови, снижается толерантность организма к глюкозе, а также происходят другие неблагоприятные изменения. Нарушения гомеостаза приводят к развитию характерных для пожилого возраста заболеваний: ожирения, диабета, атеросклероза, канкриофилии, депрессии, гипертонии, метаболической иммунодепрессии, гипердаптоза, аутоиммунных заболеваний и климакса (В.М. Дильман рассматривал климакс как возрастное заболевание).

Иначе говоря, старение рассматривается как зависимое от возраста возникновение и развитие этих заболеваний, а в целом все сводится к возрастному снижению способности гипоталамуса улавливать сигналы с периферии, что обусловлено снижением количества гормональных рецепторов на поверхности нейронов гипоталамуса (согласно же другим данным, изменяется с возрастом, Фролькис и др., 1991). Но даже если ряд выводов элевационной теории старения и оказались ложными, то в целом это не ставит под сомнение постулированную В.М. Дильманом (Dilman, 1986; Дильман, 1987) онтогенетическую модель старения: а) выполнение программы развития организма требует запрограммированного нарушения гомеостаза; б) у млекопитающих изменение порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам вызывает необходимое нарушение гомеостаза, что в ювенильном развитии играет ключевую роль; в) сохранение этого механизма после завершения развития вызывает трансформацию программы развития в механизм старения и сцепленных со старением главных болезней.

Но какова молекулярная основа того, что приводит к столь печальным изменениям в организме млекопитающих? Есть мнение, что механизмы клеточного старения автономны и не зависят от внешних сигналов и что процессы клеточного и организменного старения могут сосуществовать или служить триггером один другому (Johnson et al., 1999). Рассуждая таким образом, ряд исследователей предлагают два гипотетических сценария событий.

Первый сводится к тому, что старение многоклеточных организмов детерминируется митохондриями клеток постмитотических и медленно обволакиваемых тканей из-за накопления повре-

жденных молекул мтДНК (Литошенко, Хартвиг, 1998; Gracy et al., 1999). Не исключено, что постмитотичный мозг млекопитающих – не только предвосходящая иллюстрация этой модели, но и место, где накопление мутантных мтДНК есть простая функция от времени и скорости метаболизма. Поэтому со временем в результате накопления мутантных молекул мтДНК у значительной части этого пула (в том числе и гормонсинтезирующих нейронов) появляются дефекты окислительного фосфорилирования. Как результат, уменьшается продуцирование АТФ и нарушается функционирование и биогенез митохондрий, а также повышается уровень продуцирования РФК и накопления поврежденных ими структур этих нейронов. Процесс носит самоускоряющийся характер. Исходя из того, что изменение энергетического баланса нейронов может менять чувствительность нейросекретирующих элементов мозга к гормональным стимулам, то это может приводить к изменению уровня нейросекреции и количества гормональных рецепторов на поверхности этих нейронов. Если включать эту схему в онтогенетическую модель старения В.М. Дильмана, то накопление поврежденных молекул мтДНК в гормонсинтезирующих нейронах можно рассматривать как пусковой триггер и биологические часы ювенильного развития и старения (Бойко, 2000).

Второй сценарий предложил А.М. Оловников (2003), пытаясь в контексте современных представлений о роли теломер объяснить старение постмитотичных нейронов и, в частности, нейроэндокринных клеток. Ведь они не пролиферируют и потому процесс концевой недорепликации ДНК на концах теломер к ним не применим, но в принципе возможна концевая недорепарация ДНК (Оловников, 1971, 1992). Процесс неполного копирования конца ДНК проявляет себя как в делящихся, так и в постмитотичных клетках по причине, что ДНК-полимераза репаративного синтеза и ДНК-полимераза репликативного синтеза не может заполнять концевую брешь на 5'-конце реплики ввиду отсутствия свободного 3'-конца, который способна наращивать ДНК-полимераза репаративного синтеза. Поэтому все те факторы (например, свободные радикалы), которые ведут к появлению соответствующих концевых брешей, также неизбежно ведут к укорочению концов двойной спирали ДНК даже в постмитотичных клетках. Чрезмерное укорочение теломер может вести к соответствующим изменениям в нейроэндокринных клетках с аналогичным вышеупомянутому исходом.

Необходимо обратить внимание на то, что из данных, полученных в последние годы, начинают прорисовываться контуры схемы гормональной регуляции ювенильного роста у млекопитающих. Об этом свидетельствуют, например, идеи и обширный материал, представленный в обзоре Даф-

тари и Гора (Daftary, Gore, 2005), в котором убедительно интерпретируются известные факты о том, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) является интегральным гормоном, связывающим ювенильный рост и созревание репродуктивной системы. Но в этом обзоре (впрочем, как и остальной известной литературе) отсутствует анализ количественного соотношения между продуцентами нейрогормонов и продуцентами гормонов остальной части сомы. С учетом этого важного параметра интерпретацию фактов, изложенных в обзоре Дафтари и Гора (Daftary, Gore, 2005), можно свести к более убедительной схеме.

1. Ювенильный рост – сложный процесс, требующий скоординированного действия многих гормонов, но ключевую роль играет гипофизарный гормон роста (ГР). Т.е. для роста необходима определенная концентрация или количество циркулирующего ГР.

2. ГР составная часть гормональной оси, в которую включены два гипоталамических релизинг-фактора: соматолиберин (СМ), вызывающий секрецию ГР гипофизом и соматостатин [СС], который ее угнетает. Собственно гипофизарный ГР, индуцирующий секрецию ИФР-1 тканями внутренних органов, преимущественно печени, а также желудочный гормон грелин, который также стимулирует продуцирование ГР. При этом СС синтезируется кроме гипоталамуса также и тканями внутренних органов и может подобно ИФР-1 проникать через гематоэнцефалический барьер. ГР, СМ, СС и ИФР-1 находятся в гомеостатических отношениях, функционирующих по принципу отрицательной обратной связи. Высокий уровень циркулирующего ИФР-1 вызывает снижение секреции ГР как путем ингибирования соматотропных клеток гипофиза, так и стимуляцией секреции СС гипоталамусом.

3. Так как количество клеток сомы в период ювенильного развития неуклонно возрастает при неизменном количестве нейросекретирующих клеток, то соответственно в этот период увеличивается суммарный ответ секрецией ИФР-1 на ГР и соответственно концентрация циркулирующего ИФР-1.

4. ИФР-1 стимулирует транскрипцию гена гонадолиберина (ГЛ), что вызывает увеличение его продуцирования гипоталамусом и как итог увеличивается продуцирование фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. При определенном уровне циркулирующего ИФР-1 запускается каскад событий, увеличивающих уровень циркулирующих половых стероидов. Другими словами, когда количество циркулирующего ИФР-1 достигает определенных критических значений, инициируется пубертатный период и запуск половой функции. Более того, ИФР-1 понижает эффекты отрицательной обратной связи

эстрогенов на высвобождение ЛГ, что также приближает начало половой зрелости у самок. Есть данные, что эстрогены могут регулировать экспрессию ИФР-1.

В фазе начала половой зрелости происходят менее понятные процессы, в результате которых ИФР-1 теряет влияние на экспрессию гена ГЛ, снижается чувствительность тканей тела к ГР и ИФР-1, прекращается рост, с возрастом увеличивается секреция СС, вызывающая снижение уровня ГР (приблизительно с 10 мг/дл крови в 21 лет до 2 мг/дл крови в 61 лет у человека) и ИФР-1. Это в итоге определяет многие симптомы старения. Но в контексте представленной схемы эти процессы не должны вызывать удивления. Видимо, в фазе начала половой зрелости соотношение количества гормонсекретирующих нейронов и гормонсекретирующих клеток остальной части таково, что устанавливается такой гормональный баланс, при котором модулируется чувствительность как гипоталамуса, так и ряда других тканей к гормонам оси ГР/ИФР-1, что и прекращает рост. До этой точки, действительно, такая схема созвучна идеям В.М. Дильмана и связывает ювенильный рост и половое развитие в единый процесс. Но с возрастом ЦНС, состоящая из незаменимых элементов, обречена на разрушение и, разрушаясь, будет отрицательно изменять жизнеобеспечивающие функции организма в целом, возможно, преимущественно через нейроэндокринную регуляцию. Видимо имеется ряд причин и факторов, способных модулировать этот процесс от накопления мутантной мтДНК до изменений климата и настроения любимой тещи. Но в тоже время, такая постмитотичная ЦНС сама по себе может быть фактором (возможно, ключевым) постнатального ювенильного развития организма млекопитающих, что также созвучно идеям В.М. Дильмана.

Механизм возрастзависимого самоуничтожения млекопитающих эволюционно мог возникнуть и как механизм возрастзависимого самоуничтожения, и как многозадачный механизм. По Боулсу (Bowles, 1998), генетический дрейф в ограниченных популяциях ведет к гомозиготности, а отбор изменяет вектор дрейфа в аллелях, которые увеличивают жизнеспособность того или иного фенотипа в зависимости от направления давления отбора. Старение, ускоряя смену поколений в популяции, ускоряет получение выгоды от этого процесса, что в свою очередь вызывает развитие механизмов старения. Наиболее распространенными эпизодами давления на отбор были периоды хищничества. Эффективная защита от хищников позволяет развиваться исключительно долгой ПЖ. Без эпизодического хищничества старение не обеспечивает никаких преимуществ и системы старения дезактивируются ввиду выгоды от увеличения репродуктивного потенциала. Периоды выгоды от старения были периодами развития систем

старения. С этой точки зрения предполагается, что постулат Медоуэра: если в естественных условиях большинство организмов гибнет раньше, чем успеет состариться, то механизм старения не имеет практического значения для вида и поэтому не мог быть отобран эволюцией (Medawar, 1952), неприменим ко многим видам в определенные периоды их филогенеза (Bowles, 2000).

Сейчас практически общепризнанно, что тероморфная и завроморфная ветви наземных позвоночных венчаемые первая – млекопитающими, а вторая – птицами и динозаврами, разошлись на уровне амфибий. Обе группы возникли одновременно в позднем карбоне. По С.В. Савельеву (2005), среда, в которой возникли млекопитающие, была очень сложной, динамически изменчивой и весьма агрессивной. Предполагается, что их предки, покинув карбоновые растительные завалы, перешли к обитанию на ветвях деревьев. Такой образ существования, видимо, жестко определял фиксированные видоспецифичные размеры тела. Так как первые 2/3 своей эволюционной истории млекопитающие пребывали в стадии малого размерного класса, то, видимо, как среда существования, так и значительный период эволюционного времени способствовали возникновению механизма, ограничивающего неограниченный рост. Более того, малый размерный класс в большинстве случаев также предполагает короткую ПЖ (Rougier, Novacek, 1998) и быстрое созревание. Поэтому механизм, ограничивающий рост, но вызывающий старение, видимо, мог возникнуть как побочный эффект, так как старение в данном сценарии – нейтральный признак. Альтернативная точка зрения может быть обоснована тем, что ранние млекопитающие ввиду своих размеров могли быть объектом хищничества, что, по Боулсу (Bowles, 1998), индуцирует развитие механизмов старения. А трансформация РГ в астроциты как раз и могла обеспечить этим животным быстрое развитие, ограничение роста и ПЖ одновременно.

На всех этапах эволюции млекопитающих происходили возвраты к наземным формам жизни. Одними из первых “спустились с деревьев” однопроходные, а затем сумчатые. Значительно позднее к ним присоединились плацентарные млекопитающие (Савельев, 2005). Но так как значительных отличий в проявлении феномена старения этих групп нет, то это, видимо, свидетельствует о том, что МВСМ сформировался или на заре эволюционной истории млекопитающих, или даже в рептилийный период их эволюции.

Если полагать, что МВСМ есть побочный результат возникновения и дальнейшей эволюции механизма ограничения роста у млекопитающих, то непонятно, почему аналогичный механизм, сформированный в параллельной эволюционной линии завроморф, имеет более “гуманный” харак-

тер. Эти факты позволяют предполагать, что МВСМ мог эволюционно возникнуть как механизм ограничения ПЖ или как производный механизм, но не как побочный продукт эволюции. Эти же факты дают почву для предположения, что МВСМ эволюционно возник как многозадачный механизм для обеспечения ускоренного созревания, ограничения роста и ПЖ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИЗВЕСТНЫХ И МАЛОПОНЯТНЫХ ФАКТОВ В СВЕТЕ АСТРОЦИТНОЙ ГИПОТЕЗЫ

Моя задача как автора астроцитной гипотезы старения млекопитающих на данном этапе заключается не только в том, чтобы выдвинуть еще одну гипотезу старения, но и в том, чтобы ее апробировать; иными словами, интерпретировать в ее свете малопонятные факты и феномены биологии старения. С другой стороны, такие интерпретации можно рассматривать как косвенные доказательства астроцитной гипотезы.

Факты из области генетики. Ряд исследователей полагают, что старение у млекопитающих контролирует очень незначительное число генов. Например, в обзоре А.И. Потапенко и А.П. Акифьева (2003) утверждается, что универсальность динамики смертности и точное сохранение спектра старческих изменений у млекопитающих при межвидовом различии в ПЖ до 50 раз, а также рост средней ПЖ более чем в 2 раза в эволюции от гоминид до человека также с сохранением спектра старческих изменений, при изменении не более 2% генов, возможен только при условии, что работу механизма старения определяет небольшое число генов. Согласно астроцитной гипотезы, старение у млекопитающих вызвано трансформацией клеток РГ после завершения процессов нейрогенеза в астроциты, что, очевидно, не требует значительных перестроек в геноме: быть может, изменения затронули только один ген.

Факты из области сравнительной гистологии астроцитов. Предположение Рамона и Кахала о том, что клетки РГ – предшественники астроцитов, подтвердилось (Levitt, Rakic 1980; Benjelloun-Touimi et al., 1985; Voight, 1989). РГ – группа клеток, которая присутствует во всех группах позвоночных: доминирует у рыб и амфибий, но в ограниченном количестве встречается у взрослых рептилий, птиц, и млекопитающих. Преобладающая форма клеток РГ у рыб и земноводных, – эпендимальные астроциты², но уже у рептилий эту форму РГ можно обнаружить только в строго определенных областях мозга (Suarez et al., 1995).

² Термин “радиальная глия” был повторно введен Ракис (Rakic, 1981), и в литературе часто включает не только РГ но, также эпендимальные астроциты и изолированные радиальные отростки.

Подтверждена роль РГ и как предшественника глиальных клеток, а также значительной части нейронов у высших позвоночных (Alvarez-Buylla et al., 2001). Факты, изложенные в обзоре (Suarez et al., 1995), убедительно свидетельствуют, что эволюция астроцитов в мозгу позвоночных напоминает их онтогенез у высших позвоночных: первые клетки астроцитной линии – эпендимальные астроциты, затем возникает РГ – предшественник астроцитов. Функционально РГ низших позвоночных охватывает все функции, приписываемые астроцитам у высших позвоночных. Но если у низших позвоночных наблюдается региональная специализация радиальных отростков РГ (Miller, Liuzzi, 1986), то у высших позвоночных имеется специализация астроцитов. Фактически трансформация клеток РГ в астроциты у млекопитающих – это углубление специализации РГ с потерей части функций присущих РГ, в том числе проводящей.

В эволюции астроцитов среди позвоночных рептилии рассматриваются как ключевая группа, так как у них можно обнаружить настоящие астроциты (Vodega et al., 1990) наряду с эпендимальными астроцитами и РГ. Появление астроцитов у рептилий сопровождается уменьшением относительно количества клеток РГ, что предполагает точную замену.

В развивающемся мозгу млекопитающих РГ появляется во время эмбриогенеза. Клетки РГ образуют длинные радиальные отростки, которые соединяют внутреннюю и наружную мембраны нервной трубки, формируя пути миграции нейронов. В конце эмбриогенеза и в раннем постэмбриональном онтогенезе наблюдается массовая трансформация эмбриональной РГ в астроциты (Schmechel, Rakic, 1979). Согласно классическим представлениям, это происходит в момент, когда клетки РГ

теряют связь с мембранами нервной трубки. В астроциты развиваются только те клетки РГ, которые теряют связь как с внутренней, так и с наружной мембранами нервной трубки (Воронова и др., 2005).

Ввиду отсутствия палеонтологических данных трудно ожидать, что сравнительный анализ гистологии мозга современных позвоночных даст ответы на все интригующие вопросы. Но, возможно, представленные факты свидетельствуют о том, что феномен трансформации клеток РГ в астроциты начал возникать с рептилийного уровня эволюции млекопитающих, что совпадает с их исходной мелкоразмерностью и необходимостью ограничения роста и, вероятно, указывает на связь этих процессов, как то и предполагает астроцитная гипотеза.

Факты из области трансплантологии. 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 МПЖ мыши и сопоставимо с МПЖ птиц соответствующих размеров. То же наблюдалось и с трансплантатом ткани эпителия молочной железы, который сохранял жизнеспособность в течение 6 лет (Daniel, Young, 1971; Daniel et al., 1975). При пересадке яичников от старых крыс молодым овариэктомированным животным восстанавливалась эстральная функция. Яичники молодых самок прекращали функционировать в организме старых (Kushima et al., 1961; Aschheim, 1976).

Исключительный интерес представляют сообщения о том, что трансплантация фетальных гипоталамусов старым мышам и крысам восстанавливала их плодовитость, иммунный статус и ряд других признаков, присущих молодому организму, и продлевала жизнь подопытным грызунам (Ата-Мурадова, Донцов, 1987; Huang et al., 1987). Другими словами, перемещение ткани или органа из старого организма в гомеостатические условия молодого организма возвращает этому органу ювенильные качества, а восстановление уровня гомеостаза в стареющем организме до уровня, характерного для молодого возраста, возвращает ювенильные характеристики организма в целом и удлиняет ПЖ. Обычно подобные факты интерпретируются так, что многие делящиеся в организме клетки не успевают за человеческую жизнь полностью исчерпать свой лимит Хейфлика (Оловников, 2003). Но в свете астроцитной гипотезы эти факты указывают на то, что потенциал долгожительства большинства соматических тканей организма млекопитающих сравним с таковым у птиц, но его реализации препятствует функционирование МВСМ. Т.е. постмитотичный мозг с ограниченной жизнеспособностью, разрушаясь, разрушает внутреннюю среду организма, что находит подтверждение в эффектах от упомянутой трансплантации фетальных гипоталамусов старым животным.

Интерпретация экспериментов Г.М. Бутенко. С целью проверки идеи программированного старения соединяли кровеносные системы старой и молодой мыши, создавая разновозрастных парабрионтов. Исходя при этом из того, что если старение происходит по программе, то в крови старого животного должны быть факторы старения, предусмотренные этой программой, и при объединении кровотоков эти вещества должны перейти от старого животного к молодому и оно должно быстро постареть. Действительно, через несколько недель молодое животное проявляло признаки старения. Старческие изменения наблюдались в иммунной и репродуктивной системах, соединитель-

ной ткани, коже и печени и в целом на уровне организма, снижая жизнеспособность молодого организма, присоединенного к старому, что приводило к сокращению его ПЖ. Фактически эти исследования доказали, что старение происходит на системном уровне и в крови старого животного есть неизвестный фактор, который блокирует или включает какие-то гены, наоборот, включает, их что и вызывает старение (Бутенко, 1990; Butenko, 1990). В свете астроцитной гипотезы старения млекопитающих ничего из ряда вон выходящего в этих экспериментах не происходило: старое животное как бы делилось своим уже достигнутым уровнем гомеостатической анархии или гормональным фоном с более молодым, что и вызывало старческие изменения сокращение жизни у более молодого животного. Другими словами, уровень гомеостаза, характерный для старого возраста, как бы вторгался в молодой организм, производя старческие разрушения раньше положенного времени.

Факт высокого потенциала долгожительства птиц в сравнении с млекопитающими аналогичных размеров и “энергетического правила” Рубнера. Исследователи сходятся в том, что птицы стареют медленнее, чем млекопитающие (Holmes, Austad, 1995; Holmes et al., 2001), но нет проверенных данных о птицах, демонстрирующих пренебрежимое старение. Тем не менее среди птиц, обычны виды с очень продолжительной МПЖ, при незначительном возрастном снижении репродуктивного потенциала или даже его увеличении. В целом, за исключением семейства куриных и еще ряда видов, птицы демонстрируют незначительное увеличение темпа смертности с возрастом (Ottinger, 2001).

Эти факты наблюдаются на фоне того, что МПЖ птиц намного больше, чем у млекопитающих со сравнимым весом мозга и тела, при более высоком уровне метаболизма и температуры тела, что малопонятно с точки зрения существующих теорий старения. Эта тенденция довольно существенная. Например, среди животных с массой до 30 г млекопитающие имеют МПЖ от 2 до 12 раз меньшую, чем птицы того же веса тела (Boуко, 2004).

Так как масса возрастает пропорционально линейным размерам, взятым в кубе, а площадь – в квадрате, то организм крупных теплокровных, например кита, для поддержания температуры с расчета на единицу массы тела требуется меньше энергии, чем на “прогрев” организма мыши, ввиду несоразмерности соотношения массы и поверхности тела. Поэтому у крупных млекопитающих гораздо более низкий уровень обмена веществ по сравнению с мелкоразмерными. Оказалось, что крупные млекопитающие живут дольше, чем мелкие. Эта закономерность положена в основу

“энергетического” правила поверхности – гипотезы старения Рубнера (Rubner, 1908). Самым интересным результатом этих исследований оказалось, что за немногими исключениями представители различных видов млекопитающих в течение жизни используют примерно одинаковое количество энергии на единицу массы – 200 ккал/г. Поэтому высокий расход энергии у мыши приводит к тому, что она быстрее исчерпывает отведенные ей энергетические ресурсы, чем слон, и срок её жизни намного короче. Астроцитная гипотеза предполагает ограниченную жизнеспособность постмитотического мозга млекопитающих.

Выше было продемонстрировано, что жизненный потенциал большинства тканей млекопитающих намного превышает МПЖ их организма в целом. Другими словами, умирая, мозг млекопитающих убивает остальную сому. Поэтому, видимо, эти 200 ккал/г ограничивают жизнеспособность только мозга млекопитающих и указывают на единый механизм их старения. Очевидно, что если жизнеспособность мозга ограничена объемом использованной энергии, то тогда эволюционное модулирование видовой МПЖ возможно только двумя путями: снижение метаболической нагрузки, т.е. увеличение массы тела, или многократное дублирование клеток, которые незаменимы, т.е. увеличение размеров мозга. И действительно, энергетическое правило Рубнера было подтверждено в исследованиях Захера на 63 видах млекопитающих, но более строгая зависимость наблюдалась в том случае, если принимался во внимание индекс цефализации – отношение массы мозга к массе тела в степени 2/3 (Sacher, 1977, 1978).

Сравнение млекопитающих с птицами обнаруживает удивительный парадокс. У птиц МПЖ, так же как у млекопитающих, сохраняет тенденцию увеличиваться с увеличением размера. Однако МПЖ птиц намного выше (иногда на порядок), чем у млекопитающих того же размера, а суммарные затраты энергии у птиц на протяжении жизни на единицу массы намного превышают расчетные согласно энергетического правила поверхности, даже с учетом поправок Захера. По В.А. Гусеву (2000), изолированные митохондрии мозга, печени и сердца голубя потребляют в 2–3 раза больше кислорода, чем у крыс, но при этом митохондрии голубя продуцируют только 1/3 или чуть больше того объема H_2O_2 , что генерируют митохондрии крыс. Исходя из этого факта, В.А. Гусев (2000) большую МПЖ птиц объясняет их более совершенными, чем у млекопитающих, митохондриальными процессами. Но на фоне того, что МПЖ колибри (вес от 1.5 г), демонстрирующих наивысший уровень метаболизма среди теплокровных позвоночных, достигает у ряда их видов до 15 лет (Calder, 1989), такая интерпретация неубедительная. Иными словами, большинство видов колибри потребляет в день энергии больше, чем среднестатисти-

ческий человек (Best, 2006). Очень простой расчет: в день колибри потребляет энергии столько, сколько человек весом 70–90 кг, при этом продуцируется в 10 раз меньше РФК и H_2O_2 , но колибри имеет массу 1.5–3 г! Такой темп метаболизма можно сравнить разве что с горением. Очевидно, если бы колибри (впрочем, как и остальные птицы) имели такой же темп продуцирования РФК и H_2O_2 , как млекопитающие, то они отравились бы ими. Очевидно также и то, что в целом объем продуцируемых РФК и H_2O_2 на единицу массы у колибри намного больше, чем у млекопитающих. Отсюда вывод: нет никаких оснований предполагать, что у птиц генерация оксидантов митохондриями жестко и напрямую связана с ПЖ. Видимо, совершенство митохондриальных процессов – не причина долгоживучести птиц, а адаптация к рекордным уровням метаболизма. Поэтому этот феномен, представленный в обзоре В.А. Гусева (2000), более убедительно интерпретируется в свете астроцитной гипотезы: птицы имеют огромный потенциал долгоживучести потому, что имеют возможность замены исчерпавших свой ресурс нейронов.

ВЫВОДЫ

Возможно, что астроцитная гипотеза старения млекопитающих, станет существенным аргументом в пользу идеи запрограммированного старения, по крайней мере для млекопитающих, так как трансформация РГ в звездчатые астроциты – процесс безусловно программируемый. Но нельзя исключать, что старение млекопитающих возникло как побочный продукт эволюции иных механизмов.

Запрограммированное самоуничтожение млекопитающих, видимо, является проявлением общего эволюционного принципа – замены внешних факторов смерти нестареющих многоклеточных организмов на внутренние. Из “метеорологического” старения потенциально бессмертной гидры ясно, что варьированием внешних условий можно добиться старения ее организма, нарушая процесс замены отработавших свой ресурс специализированных соматических клеток. Другими словами, утрата именно этого процесса у организма, состоящего из потенциально бессмертных СК и стареющих специализированных соматических клеток, индуцирует старение и потерю потенциального бессмертия. Аналогично, утрата того же процесса индуцирует старение и у млекопитающих, но разница в том, что эта утрата у млекопитающих генетически запрограммирована и не зависит от внешних факторов. С рядом существенных оговорок можно признать, что и у травянистых семенных растений старение реализуется тем же способом – редукцией в филогенезе “бессмертной” части ствола, который обеспечивает пренебрежимое старение древесных растений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ата-Мурадова Ф.А., Донцов В.И.*, 1987. Влияние пересадки эмбрионального гипоталамуса на лимфоидные ткани у старых мышей // Докл. АН СССР. Т. 297. С. 237–240.
- Бойко А.Г.*, 2000. Гипотетический метод преодоления барьера максимальной видовой продолжительности жизни млекопитающих и человека // 3-й Национальный конгресс геронтологов і геріатрів України. 26–28 вересня 2000 р. в м. Київі: Тези доповідей. С. 170.
- Бутенко Г.М.*, 1990. Активные механизмы дисфункции в процессе старения // Вестн. Акад. Мед. Наук СССР. № 1. С. 20–23.
- Ваганов Е.А., Наурзбаев М.М., Хьюс М.К.*, 2000. Свидетели средневекового потепления климата // Природа. № 12. С. 54–57.
- Ванюшин Б.Ф.*, 2001. Апоптоз у растений // Успехи биол. химии. Т. 41. С. 3–38.
- Викторов И.В.*, 2001. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток *in vivo* и *in vitro* // Изв. РАН. Сер. биол. № 6. С. 646–655
- Воронова Н.В., Климова Н.М., Менджеричкий А.М.*, 2005. Анатомия центральной нервной системы: Уч. пособие для студентов вузов. М.: Аспект Пресс. 128 с.
- Гусев В.А.*, 2000. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтологии. Вып. 4. С. 271–272.
- Дильман В.М.*, 1958. О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров // Тр. Ин-та физиологии им. И.А.Павлова АН СССР. Т 7. С. 326–336.
- Дильман В.М.*, 1987. Четыре модели медицины. Л.: Медицина. 288 с.
- Калуев А.В.*, 2003. Феноптоз и человек (по поводу концепции акад. В.П. Скулачева) // Современная нейробиология и нейронауки / Научно-образовательный сервер. URL: <http://www.neuroscience.ru/content/view/18/26/>
- Литошенко А.Я., Хартвиг М.*, 1998. Митохондрии и старение // Проблемы старения и долголетия. Т. 7. № 3. С. 241–250.
- Лэмб М.*, 1980. Биология старения. М.: Мир. 206 с.
- Оловников А.М.*, 1971. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. Т. 201. С. 1496–1499.
- Оловников А.М.*, 1992. Старение есть результат укорочения “дифферотены” в теломере из-за конечной недорепликации и недорепарации ДНК // Изв. АН СССР. Сер. биол. Т. 4. С. 641–643.
- Оловников А.М.*, 2003. Старение как универсальная хроническая “болезнь количественных признаков”: клеточное старение и РНК-зависимая ионная модуляция продуктивности генов // Медлайн РУ. Т. 4. С. 31.
- Полежаев Л.В.*, 1968. Утрата и восстановление регенерационной способности у животных. М.: Наука. 248 с.

- Потапенко А.И., Акифьев А.П.*, 2003. На пути поиска программы и инициального субстрата старения // Медлайн РУ. Т. 4. С. 103–107.
- Савельев С.В.*, 2005. Происхождение мозга. М.: Веди. 368 с.
- Скулачев В.П.*, 1997. Старение организма – особая биологическая функция, а не результат поломки сложной биологической системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. Т. 62. С. 1191–1195.
- Скулачев В.П.*, 1999. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. Т. 64. № 12. С. 1418–1426.
- Скулачев В.П.*, 2001. Старение организма – частный случай феноптоза // Соросовский образовательный журн. Т. 7. № 10. С. 7–11.
- Тахтаджян А.Л.*, 1964. Основы эволюционной морфологии покрытосеменных. М.; Л.: Наука ЛО. 236 с.
- Тахтаджян А.Л.*, 1966. Система и филогения цветковых растений, М.; Л.: Наука. 612 с.
- Тахтаджян А.Л.*, 1970. Происхождение и расселение цветковых растений. Л.: Наука. 147 с.
- Фролькис В.В., Безруков В.В., Богацкая Л.Н., Бурчинский С.Г., Верхратский Н.С., Горбань Е.Н., Квитницкая-Рыжова Т.Ю., Кузнецова С.М., Маньковский Н.Б., Мартыненко Н.А., Межиборская Н.А., Полюхов А.М., Потапенко Р.И., Пугач Б.В., Рушкевич Ю.Е., Ступина А.С., Танин С.А.*, 1991. Старение мозга. Л.: Наука. С. 223–225.
- Халявкин А.В.*, 1998. Взаимодействие “организм-среда” и причины старения // Успехи геронтологии. Вып. 2. С. 43–48.
- Халявкин А.В., Яшин А.И.*, 2003. Средовая и генетическая модификация картины старения. Границы пластичности // Проблемы старения и долголетия. Т. 12. № 4. С. 417–425.
- Шварц С.С.*, 1976. Экологические подходы к анализу старения и изменения продолжительности жизни // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. 1975. Биологические возможности увеличения продолжительности жизни. Киров. С. 19 – 29.
- Alvarez-Buylla A., Kirn J.R.*, 1997. Birth, migration, incorporation, and death of vocal control neurons in adult songbirds // J. Neurobiol. V. 33. P. 585–601.
- Alvarez-Buylla A., Buskirk D.R., Nottebohm F.*, 1987. Monoclonal antibody reveals radial glia in adult avian brain // J. Comp. Neurol. V. 264. P.159–170.
- Alvarez-Buylla A., Theelen M., Nottebohm F.*, 1990. Proliferation 'hot spots' in adult avian ventricular zone reveal radial cell division // Neuron. V. 5. P. 101–109.
- Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M., Tramontin A.D.*, 2001. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells // Nat. Rev. Neurosci. V. 2. P. 287 – 293.
- Aschheim P.*, 1976. Aging in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in the rat // Hypothalamus, Pituitary and Aging / Eds Everitt A., Burges J.A. Springfield: Ch. C. Thomas. P. 376–418.
- Barres B.A.*, 1999. A new role for glia: generation of neurons! // Cell. V. 97. P. 667–670.
- Benjelloun-Touimi S., Jacque C.M., Derer P., De Vitry F., Maunory R., Dupouey P.*, 1985. Evidence that mouse astrocytes may be derived from the radial glia. An immunohistochemical study of the cerebellum in the normal and reeler mouse // J. Neuroimmunol. V. 9. P. 87–97.
- Best B.*, 2006. Mechanisms of Aging / URL <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Bidder G.P.*, 1932. Senescence // Brit. Med. J. V. 2. P. 583–585.
- Bodega G., Suirez I., Rubio M., Fernandez B.*, 1990. Distribution and characteristics of the different astroglial cell types in the adult lizard (*Lacerta lepida*) spinal cord // Anat. Embryol. V. 181. P. 567–575.
- Boyko O.G.*, 2004. Do mammals die young!? An age-dependent mechanism of mammals self-destruction // Ukr. Bioorg. Acta. V.1–2. P. 3–12.
- Bowles J.T.*, 1998. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology // Med. Hypotheses. V. 51. № 3. P. 179–221.
- Bowles J.*, 2000. Shattered: Medawar's test tubes and their enduring legacy of chaos // Med. Hypotheses. V. 54. № 2. P. 326–339.
- Brien P.*, 1953. La pe'rennite? somatique // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. V. 28. P. 308–349.
- Butenko G.M.*, 1990. Heterochronic chimeras as a model in gerontological research // The Theoretical Basis of Ageing Research / Eds Robert L., Hofecker G. Wien: Universitätsverlag. P. 65–67.
- Cailliet G.M., Andrews A.H., Burton E.J., Watters D.L., Kline D.E., Ferry-Graham L.A.*, 2001. Age determination and validation studies of marine fishes: do deep-dwellers live longer? // Exp. Gerontol. V. 36. P. 739–764.
- Calder W.A.I.*, 1989. Avian longevity and aging // Genetic Effects on Aging II / Ed. Harrison D.E. Caldwell: Telford Press. P. 187–204.
- Cameron H.A., Woolley C.S., McEwen B.S., Gould E.*, 1993. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat // Neuroscience. V. 56. P. 337–344.
- Campbell R.D.*, 1965. Cell proliferation in hydra: An autoradiographic approach // Science. V. 148. P. 1231–1232.
- Campbell R.D.*, 1967a. Tissue dynamics of steady state growth in *Hydra littoralis*. I. Patterns of cell division // Dev. Biol. V. 15. P. 487–502.
- Campbell R.D.*, 1967b. Tissue dynamics of steady state growth in *Hydra littoralis*. II. Patterns of tissue movement // J. Morphol. V. 121. V. 19–28.
- Comfort A.*, 1979. The Biology of senescence. Edinburgh; London: Churchill Livins. 414p.
- Corwin J.T.*, 1981. Postembryonic production and aging of inner ear hair cells in sharks // J. Comp. Neurol. V. 201. P. 541–553.
- Crapon de Caprona M.D., Fritsch B.*, 1983. The development of the retinopetal nucleus olfacto-retinalis of two cichlid fish as revealed by horseradish peroxidase // Dev. Brain Res. V. 11. P. 281–301.
- Daftary S.S., Gore A.C.*, 2005. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function // Exp. Biol. Med. V. 230. P.292–306.
- Daniel C.W., Young J.T.*, 1971. Influence of cell division on an aging process // Expl. Cell Res. V. 65. P. 27–32.
- 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. V. 34. P. 64–67.
- Dilman V.M.*, 1971. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease // Lancet. № 1 (7711). P. 1211–1219.
- Dilman V.M.*, 1981. The law of deviation of homeostasis and disease of aging. Boston: J. Wright PSG Inc. 380 p.
- Dilman V.M.*, 1986. Ontogenetic model of aging and disease formation and mechanisms of natural selection // J. Theor. Biol. V. 118. № 1. P. 73–81.
- Doetsch F., Caille I., Lim D.A., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A.*, 1999. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain // Cell. V. 97. P. 703–716.
- Ebert T.A., Southon J.R.*, 2003. Red sea urchins (*Strongylocentrotus franciscanus*) can live over 100 years: confirmation with A-bomb 14carbon // Fish Bull. V. 101 № 4. P. 915–922.
- 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. V. 4. P. 1313–1317.
- Finch C.E.*, 1990. Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago: Univ. of Chicago Press. 922 p.
- Finch C.E., Austad S.N.*, 2001. History and prospects: symposium on organisms with slow aging // Exp. Gerontol. V. 36. № 4–6. P. 593–597.
- Fine M.L.*, 1989. Embryonic, larval and adult development of the sonic neuromuscular system in the oyster toadfish // Brain Behav. Evol. V. 34. P. 13–24.
- Font E., Desfilis E., Perez-Canellas M.M., Garcia-Verdugo J.M.*, 2001. Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult reptilian brain // Brain Behav. Evol. V. 58. P. 276–295.
- Fox G.Q., Richardson G.P.*, 1982. The developmental morphology of *Torpedo marmorata*: electric lobe electromotoneuron proliferation and cell death // J. Comp. Neurol. V. 207. P. 183–190.
- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.*, 2002. Evolutionary Theories of Aging and Longevity // Sci. World J. V. 2. P. 339–356.
- George J.C., Bada J.*, 1999. Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization // Can. J. Zool. V. 77. P. 571–580.
- Goldman S.A.*, 1998. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic // J. Neurobiol. V. 36. № 2. P. 267–286.
- Goldman S., Nottebohm F.*, 1983. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 80. P. 2390–2394.
- 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. V. 98. P. 10910–10917.
- Gracy R.W., Talent J.M., Kong Y., Conrad C.C.*, 1999. Reactive oxygen species: the unavoidable environmental insult? // Mutat. Res. V. 428. P.17–22.
- Guerin J. C.*, 2004. Emerging Area of Aging Research: Long-lived Animals with “Negligible Senescence” // Ann. N.Y. Acad. Sci. V. 1019. P. 518 – 520.
- Gupta A, Tsai L.H., Wynshaw-Boris A.*, 2002. Life is a journey: a genetic look at neocortical development // Nat. Rev. Genet. V. 3. P. 342 – 355.
- Holmes D.J., Austad S.N.*, 1995. Birds as animal models for the comparative biology of aging: a prospectus // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. V. 50. № 2. P. 59–66.
- Holmes D.J., Fluckiger R., Austad S.N.*, 2001. Comparative biology of aging in birds: an update // Exp. Gerontol. V. 36. № 4–6. P. 869–883.
- Huang H.H., Kissane J.Q., Hawrylewicz E.J.*, 1987. Restoration of sexual function and fertility by fetal hypothalamus transplant in impotent aged male rats // Neurobiol. Aging. V. 8. P. 465–472.
- Johns P.R., Easter S.S.Jr.*, 1977. Growth of the adult goldfish eye. II. Increase in retinal cell number // J. Comp. Neurol. V. 176. P. 331–342.
- Johnson F.B., Sinclair, D.A., Guarente L.*, 1999. Molecular biology of aging // Cell. V. 96. P. 291–302.
- Kalman M., Szekely A.D., Csillag A.*, 1993. Distribution of glial fibrillary acidic protein-immunopositive structures in the brain of the domestic chicken (*Gallus domesticus*) // J. Comp. Neurol. V. 330. P. 221–237.
- Kara T.C.*, 1994. Ageing in amphibians // Gerontology. V. 40. № 2–4. P. 161–173.
- Kerr J.F.R., Gobe G.C., Winterford C. M., Harmon B.V.*, 1995. Anatomical methods in cell death // Cell Death / Eds Schwartz L.M., Osborne B.A. San Diego: Acad. Press. P. 1–27.
- King J.S.*, 1966. A comparative investigation of neuroglia in representative vertebrates: a silver carbonate study // J. Morphol. V. 119. P. 435–466.
- Kishi S., Uchiyama J., Baughman A.M., Goto T, Lin M.C., Tsai S.B.*, 2003. The zebrafish as a vertebrate model of functional aging and very gradual senescence // Exp. Gerontol. V. 38. №. 7. P. 777–786.
- Klapper W, Heidorn K, Kuhne K, Parwaresch R, Krupp G.*, 1998. Telomerase in “immortal fish” // FEBS Lett. V. 434. P. 409–412.
- Koumans J.T.M., Akster H.A.*, 1995. Myogenic cells in development and growth of fish // Comp. Biochem. Physiol. V. 110A. P. 3–20.
- Kushima K., Kamio K., Okuda V.*, 1961. Climacterium, climacteric disturbances on rejuvenation of sex center // Tohoku J. Exp. Med. V. 74. P. 113–129.
- Lamberts S.W.J., Beld A.W., Lely A.J.*, 1997. The endocrinology of aging // Science. V. 278. P. 419–425.
- Leaman B.M., Beamish R.J.*, 1984. Ecological and management implications of longevity in some northeast Pacific groundfishes // Bull. Int. North Pacific Commn. V. 42. P. 85–97.
- Lenington J.B., Yang Z., Conover J.C.*, 2003. Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis // Reprod. Biol. Endocrinol. V. 1. P. 99–106.
- Levitt P., Rakic P.*, 1980. Immunoperoxidase localization of glial fibrillary acidic protein in radial glial cells and astrocytes of the developing Rhesus monkey brain // J. Comp. Neurol. V. 193. P. 815–840.
- Lynch A.J.J., Barnes, R.W., Cambecedes J., Vaillancourt R.E.*, 1998. Genetic Evidence that *Lomatia tasmanica* (Proteaceae) Is an Ancient Clone // Austr. J. Bot. V. 46. P. 25–33.

- Margotta V., Fonti R., Palladini G., Filoni S., Lauro G.M.*, 1991. Transient expression of glial-fibrillary acidic protein (GFAP) in the ependyma of the regenerating spinal cord in adult newts // *J. Hirnforsch.* V. 32. P. 485–490.
- Mart'inez D.E.*, 1998. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // *Exp. Gerontol.* V. 33. № 3. P. 217–225.
- Medawar P.B.*, 1952. An unsolved problem of biology. L.: H. C. Lewis & Co LTD. 24 p.
- Meyer R.L., Sakurai K., Schauwecker E.*, 1985. Topography of regenerating optic fibers in goldfish traced with local wheat germ injections into retina: evidence for discontinuous microtopography in the retinotectal projection // *J. Comp. Neurol.* P. 239. P. 27–43.
- Miller R.H., Liuzzi F.J.*, 1986. Regional specialization of the radial glial cells of the adult frog spinal cord // *J. Neurocytol.* V. 15. P. 187–196.
- Molowny A., Nacher J., Lopez-Garcia C.*, 1995. Reactive neurogenesis during regeneration of the lesioned medial cerebral cortex of lizards // *Neuroscience* V. 68. P. 823–836.
- Morrison J.H., Hof P.R.*, 1997. Life and death of Neurons in the Aging brain // *Science.* V. 278. P. 412–419.
- Munk K.M.*, 2001. Maximum ages of groundfishes in waters of Alaska and British Columbia and considerations of age determination // *Alaska Fish Res. Bull.* V. 8. P. 12–21.
- Ott R., Zupanc G.K.H., Horschke I.*, 1997. Long-term survival of postembryonically born cells in the cerebellum of gymnotiform fish, *Apteronotus leptorhynchus* // *Neurosci. Lett.* V. 221. P. 185–188.
- Ottinger M.A.*, 2001. Quail and other short-lived birds // *Exp. Gerontol.* V. 36. № 4–6. P. 859–868.
- Patnaik B.K.*, 1994. Ageing in reptiles // *Gerontology.* V. 40. № 2–4. P. 200–220.
- Paton J.A., Nottebohm F.N.*, 1984. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits // *Science.* V. 225. P. 1046–1048.
- Raff M.C.*, 1992. Social controls on cell survival and cell death // *Nature.* V. 356. P. 397–400.
- Raff M.C., Barres B.A., Burne J. F., Coles H.S., Ishizaki Y., Jacobson M.D.*, 1993. Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system // *Science.* V. 262. P. 695–700.
- Rakic P.*, 1981. Neuronal-glial interaction during brain development // *Trends Neurosci.* V. 4. P. 184–187.
- Rakic P.*, 2003. Developmental and Evolutionary Adaptations of Cortical Radial Glia // *Cereb. Cortex.* V. 13. № 6. P. 541–549.
- Reznick D., Buckwalter G., Groff J., Elder D.*, 2001. The evolution of senescence in natural populations of guppies (*Poecilia reticulata*): a comparative approach // *Exp. Gerontol.* V. 36. P. 791–812.
- Reznick D.N., Bryant M.J., Roff D., Ghalambor C.K., Ghalambor D.E.*, 2004. Effect of extrinsic mortality on the evolution of senescence in guppies // *Nature.* V. 431. № 7012. P. 1095–1099.
- Rougier G.W., Novacek M.J.*, 1998. Early mammals: teeth, jaws and finally a skeleton! // *Curr. Biol.* V. 8. № 8. P. 284–287.
- Rowe R.W.D., Goldspink G.*, 1969. Muscle fibre growth in five different muscles in both sexes of mice. I. Normal mice // *J. Anat.* V. 104. P. 519–530.
- Ruben R.J.*, 1967. Development of the inner ear of the mouse: a radioautographic study of terminal mitoses // *Acta Otolaryngol. (Suppl.)* V. 220. P. 1–44.
- Rubner M.*, 1908. Das problem des Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung. Munich: med. Wochenshr. 260 s.
- Sacher G.A.*, 1977. Life table modification and life prolongation // *Handbook of the Biology of Aging* / Eds Finch C., Hayflick L. N.Y.: Reihold. P. 582–638.
- Sacher G.A.*, 1978. Longevity and aging in vertebrate evolution // *Bioscience.* V. 28. P. 497–501.
- Schmechel D., Rakic P.*, 1979. A Golgi study of radial glial cells in developing monkey telencephalon: Morphogenesis and transformation into astrocytes // *Anat. Embriol.* V. 156. № 2. P. 115–152.
- Seri B., Garcia-Verdugo J.M., McEwen B.S., Alvarez-Buylla A.*, 2001. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus // *J. Neurosci.* V. 21. P. 7153–7160.
- Skulachev V.P.*, 1999. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms // *Mol. Aspects Med.* V. 20. P. 139–184.
- Soutschek J., Zupanc G.K.H.*, 1995. Apoptosis as a regulator of cell proliferation in the central posterior / prepacemaker nucleus of adult gymnotiform fish, *Apteronotus leptorhynchus* // *Neurosci. Lett.* V. 202. P. 133–136.
- Soutschek J., Zupanc G.K.H.*, 1996. Apoptosis in the cerebellum of adult teleost fish, *Apteronotus leptorhynchus* // *Dev. Brain Res.* V. 97. P. 279–286.
- Suarez I., Bodega G., Rubio M., Fernhuiez B.*, 1995. Evolution of Astrocytes in the Vertebrate CNS // *Neuron-Glia Interrelations During Phylogeny / I. Phylogeny and Ontogeny of Glial Cells.* Totowa: Humana Press. P. 41–58
- Stuerner C.A.O., Bastmeyer M., Bahr M., Strobel G., Paschke K.*, 1992. Trying to understand axonal regeneration in the CNS of fish // *J. Neurobiol.* V. 23. P. 537–550.
- Voight T.*, 1989. Development of glial cells in the cerebral wall of ferrets: direct tracing of their transformation from radial glia into astrocytes // *J. Comp. Neurol.* V. 289. P. 74–88.
- Waxman S.G., Anderson M.J.*, 1985. Generation of electromotor neurons in *Sternarchus albifrons*: differences between normally growing and regenerating spinal cord // *Dev. Biol.* V. 112. P. 338–344.
- Waxman S.G., Anderson M.J.*, 1986. Regeneration of central nervous system structures: *Apteronotus* spinal cord as a model system // *Electroreception* / Eds Bullock T.H., Heiligenberg W. N.Y.: John Wiley & Sons. P. 183–208.
- Weismann A.*, 1889. Essays upon heredity and kindred biological problems. V. 1. Oxford: Claderton Press. 455 p.
- Weissman T., Noctor S.C., Clinton B.K., Honig L.S., Kriegstein A.R.*, 2003. Neurogenic Radial Glial Cells in Reptile, Rodent and Human: from Mitosis to Migration // *Cereb. Cortex.* V. 13. № 6. P. 550–559.
- Williams G.C.*, 1957. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence // *Evolution.* V. 11. P. 398–411.
- Zhang Z., Krebs C.J., Guth L.*, 1997. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat:

- etiological role of the inflammatory response // *Exp. Neurol.* V. 143. P. 141–152.
- Zupanc G. K. H., 1996. Peptidergic transmission: from morphological correlates to functional implications // *Micron.* V. 27. P. 35–91.
- Zupanc G.K.H., 1997. Towards a cellular understanding of motivation // *Adv. Ethol.* V. 32. P. 19.
- Zupanc G.K.H., 1999. Neurogenesis, cell death and regeneration in gymnotiform brain // *J. Exp. Biol.* V. 202. P. 1435–1446.
- Zupanc G.K., 2006. Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult fish brain // *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* / Epub ahead of print. P. 1–22
- Zupanc G.K., Clint S.C., 2001. Radial glia-mediated up-regulation of somatostatin in the regenerating adult fish brain // *Neurosci. Lett.* V. 309. № 3. P. 149 – 152.
- Zupanc G.K.H., Horschke I., 1995. Proliferation zones in the brain of adult gymnotiform fish: a quantitative mapping study // *J. Comp. Neurol.* V. 353. P. 213–233.
- Zupanc G.K.H., Horschke I., Ott R., Rascher G.B., 1996. Postembryonic development of the cerebellum in gymnotiform fish // *J. Comp. Neurol.* V. 370. P. 443–464.
- Zupanc G.K., Hinsch K., Gage F.H., 2005. Proliferation, migration, neuronal differentiation, and long-term survival of new cells in the adult zebrafish brain // *J. Comp. Neurol.* V. 488. № 3. P. 290–319.

Differentiation of radial glia cells into astrocytes is a possible ageing mechanism in mammals

O. G. Boyko

*National Agrarian University
ul. Groyev oborony 15, Kiev 03041, Ukraine
e-mail: boyko-l@rambler.ru*

Several obscure facts of gerontology are briefly reviewed. The attempt is made to shape new notions of the phenomenon based on the astrocyte hypothesis of ageing in mammals. This hypothesis interprets mammal ageing as a genetic disease with fatal outcome. The disease is caused by single character acquired by the theromorph lineage of the vertebrates in the course of evolution: the transformation of radial glia cells (RGC) into star-shaped astrocytes during the postnatal development, i.e. the disappearance of the fetal radial ways of nerve cell migration from proliferative zones to the sites of their ultimate localization in the brain of adult individuals. This process is the cause for the mammal brain being postmitotic. The disappearance of RGC induces a cascade of system processes termed age-dependent mechanism of self-destruction of mammals (AMSM). The disappearance of RGC inhibits the replacement of the nerve cells that have exhausted their living resources. Nerve cells are rigidly specialized and have restricted lifetime and ability of reparation. After some period, the level of homeostasis in nerve cells starts changing steadily for the worse due to irreversible pathological changes in the cells (especially in the neurosecretory cells). This brings damage to life-support systems of the mammal organism thus causing its death. The species-specific maximum life span is thus determined by the rate of metabolism in the organism. AMSM probably displays a general evolutionary principle: outer factors causing death (in non-ageing organisms) are replaced by inner factors.