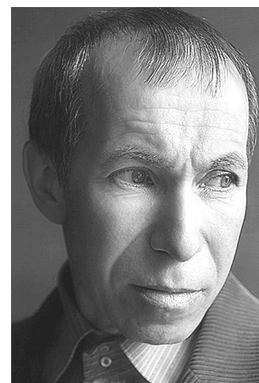




Три возраста. Фрагмент. Художник Сальвадор Дали. 1940.

УДК 616.89-008.441.13



Мушкамбаров Н.Н.

## Старение: природа и механизмы<sup>1</sup>

Мушкамбаров Николай Николаевич, доктор биологических наук, профессор, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

E-mail: [mushkambarov@gmail.com](mailto:mushkambarov@gmail.com)

В статье обсуждаются вопросы природы старения с позиции авторской концепции ЭСФОС (элементарной системы формализованного описания старения), дифференциации генов по их влиянию на общую продолжительность жизни (ПЖо) и возможности увеличения последней за счет прямого и непрямого воздействия на гены. Дан критический обзор ранних (конца XIX – начала XX в.) и современных идей и подходов в области геронтологии.

**Ключевые слова:** общая продолжительность жизни ПЖо, факторы старения, геном, метилирование ДНК, повреждение ДНК, радикальные идеи омолаживания.

Напомним: *центральный вопрос* состоял в том, каков вклад спонтанных факторов и вклад генов (генотипа вообще и генетической программы в частности) в определение продолжительности жизни.

### Природа старения с позиций ЭСФОС: элементы, варианты их комбинации и новые характеристики

В старении произвольного организма могут принимать участие два элемента: неперенный элемент *A* – внешние и внутренние факторы *атаки* на организм, т.е. факторы *спонтанного* старения, и присутствующий, видимо, далеко не у всех видов элемент *P* – специальная генетическая *программа*.

Элементу *A* противостоит элемент *C* – *сопротивление* организма действию спонтанных факторов. Это сопротивление обеспечивается общей *конструкцией организма* (например, плотным покровом, дублированием систем разного уровня, наличием анастомозов между сосудами, связями между путями метаболизма, стабильностью белковых молекул, структурной организацией хромосом и т.д.), а также деятельностью специальных

<sup>1</sup> Окончание. Начало см.: Мушкамбаров Н.Н. Старение: природа и механизмы // Пространство и Время. 2011. № 2(4). С. 172–184; № 3(5). С. 170–180.

защитных систем (предупреждающих или исправляющих повреждения).

Итак, всего – три основных «игрока» (элемента):  $A$  (атака),  $C$  (сопротивление) и  $P$  (программа).

Основные случаи сочетания указанных трёх элементов мы разделили на 4 варианта:

0 – старения нет, ( $A = C$ );

I – чисто спонтанный, ( $A > C$ );

II – комбинированный, ( $A > C$ ;  $+P$ );

III – чисто запрограммированный, ( $A = C$ ;  $+P$ ).

Как видно, *каждый* вариант содержит элементы  $A$  и  $C$ . При этом в вариантах 0 и III они друг друга полностью *уравновешивают*, а в вариантах I и II сопротивление ( $C$ ) слабее силы спонтанного старения ( $A$ ); кроме того, в вариантах II и III «на помощь» факторам спонтанного старения ( $A$ ) приходит генетическая программа старения ( $P$ ), но не сразу, а лишь с определённого момента онтогенеза (что отражается знаком «+»).

Выделим из элемента  $C$  ту часть общего сопротивления организма, которая обеспечивается *защитными системами*, обозначим её символом  $Z$  и придадим ей определённый физический смысл. Пусть это *интенсивность* (т.е. количество, отнесённое к единице времени и к единице массы организма особи) *предупреждаемых и исправляемых микроповреждений* (на уровне ДНК, белков, мембран). Другую часть элемента  $C$  (обусловленную общей конструкцией организма и тоже измеряемую интенсивностью предупреждённых повреждений) обозначим как  $X$ . Та же величина  $X$  – часть и элемента  $A$ . Оставшуюся часть данного элемента обозначим символом  $J$  и назовём её *проникающей интенсивностью возможных микроповреждений*. Именно этой потенциальной угрозе противодействуют защитные системы организма.

Таким образом,

$$J \equiv A - X, \quad Z \equiv C - X. \quad (1.1, \text{а-б})$$

Возможность и скорость старения непосредственно зависят от соотношения величин  $J$  и  $Z$ .

Разберёмся в функциональных связях между величинами, фигурирующими в приведённых соотношениях. Элемент  $C$  (общее сопротивление факторам  $A$ ) – прямая функция своих слагаемых:

$$C = X + Z, \quad C = f(X, Z). \quad (1.2, \text{а-б})$$

Первое слагаемое –  $X$  (сопротивление, обусловленное конструкцией организма) со временем может уменьшаться – например, из-за истончения кожи, остеопороза, снижения массы мышц, сужения сосудов и т.д.

Второе слагаемое –  $Z$  (сопротивление, обусловленное активностью защитных систем) возрастает, в меру своих возможностей, при увеличении проникающей интенсивности возможных повреждений ( $J$ ) и убывает – либо по команде программы старения, либо в связи с повреждением самих защитных систем.

Таким образом, оба слагаемые сопротивления  $C$  – переменные величины, не зависящие от  $C$ . Но само  $C$  – функция этих переменных.

В отличие от  $C$  элемент  $A$  (общая интенсивность внешних и внутренних факторов, действующих на организм) не является функцией ни одного из своих двух слагаемых ( $A = X + J$ ). Он может возрастать и убывать, но это не вызвано изменением  $X$  или  $J$ . Функцией же остальных двух переменных в соотношении (1.1, а) является  $J$ , проникающая интенсивность возможных микроповреждений:

$$J = \varphi(A, X). \quad (1.2, \text{в})$$

Действительно, эта величина может меняться, во-первых, при изменении элемента  $A$  в целом, и, во-вторых, при ослаблении «конструкционного» сопротивления  $X$  организма, при этом проникающая интенсивность возможных повреждений ( $J$ ), а с ней и нагрузка на защитные системы, возрастают.

Если в дело вступает и программа старения, то её влияние, если не всегда, то иногда, можно описывать характеристикой  $P$ , аналогичной величинам  $J$  и  $Z$ , где  $P$  – *интенсивность запрограммированных микроповреждений*. Это справедливо, например, для гибели лососевых рыб после нереста, когда гигантские дозы глюкокортикоидов вызывают множественные микроповреждения во всех органах, а также для такого гипотетического, но очень возможного механизма старения, как запрограммированное постепенное ослабление работы защитных систем.

Итак, как уже было сказано, вне действия программы скорость старения определяется соотношением величин  $J$  (проникающей интенсивности возможных повреждений) и  $Z$  (активности защиты). Характеризовать их соотношение можно двумя способами.

Разность ( $Z$ ) и ( $J$ ) обозначим как *дефект защиты (D)*:

$$Z - J = D. \quad (1.3, \text{а})$$

Очевидно, эта величина принимает только неположительные значения:  $D \leq 0$ .

А производную активности защиты по интенсивности возможных повреждений определим как *устойчивость организма (R)* к внешним и внутренним факторам спонтанного старения:

$$dZ / dJ \equiv R. \quad (1.3, \text{б})$$

В принципе, при росте интенсивности возможных повреждений ( $J$ ) должна пропорционально расти и активность защиты от них ( $Z$ ). Если всякий прирост  $dJ$  полностью нейтрализуется приростом  $dZ$ , то устойчивость организма  $R = 1$ . Если же полной компенсации нет, то  $R < 1$ . Таким образом, в общем случае возможны только значения  $R \leq 1$ .

Величины  $J$  и  $Z$  могут изменяться в каких-то пределах. Нижнее значение их соответствует *наиболее благоприятным (оптимальным) условиям*. В этих условиях

$$\text{в вариантах 0 и III} \quad \min Z = \min J, \quad D = 0 \quad (1.4, \text{а})$$

$$\text{в вариантах I и II} \quad \min Z - \min J = \min D < 0 \quad (1.4, \text{б})$$

Во второй паре вариантов (наиболее вероятных из четырёх) даже в этих условиях имеет место *«неустрашимая утечка жизни»*. Продолжительность жизни, если она вся проходит в таких условиях, – максимальна,  $\sim \max\text{-ПЖ}_0$ .

Введём ещё одну величину –  $L$ , *удельное* (т.е. в расчёте на единицу массы организма) *количество повреждений*. И допустим, что смерть наступает, когда  $L$  достигает уровня  $\max L$ . Тогда, принимая целый ряд упрощающих

условий, в том числе то, что на протяжении всей жизни устойчивость  $R = 1$ , можно записать простые выражения:

$$- \min D \cdot ПЖ = L, \quad \sim \max ПЖ_0 = - \max L / \min D. \quad (1.5, \text{ а-б})$$

Оба они относятся к жизни в оптимальных условиях, но первое выражение дано на некий *промежуточный* момент жизни (календарный возраст) ПЖ, а второе (в рамке) – на *конечный* момент жизни и фиксирует её максимально возможную продолжительность.

Теперь пусть условия жизни хуже «наиболее благоприятных», т.е. интенсивность спонтанных факторов  $A$ , а значит, и её «проникающей» части  $J$ , больше своих минимальных значений. Соответственно, больше будет и реакция защитных механизмов  $Z$ .

На этот раз мы не будем накладывать на производную  $dZ/dJ$ , т.е. на  $R$ , прежнего жёсткого условия (равенства 1), но «попросим» её всё-таки побыть пусть любой по величине (в пределах своей области определения), но постоянной, на протяжении всей жизни особи. Посмотрим, как в этом случае будет выражаться ПЖ<sub>0</sub> через введённые характеристики.

Вот кратко – очень простые выкладки.

Из уравнения  $dZ/dJ = R$ , с учётом начальных условий, следует:

$$Z - \min Z = R (J - \min J) \quad (1.6, \text{ а})$$

Заменим  $Z$  и  $\min Z$  (используя уравнение  $Z - J = D$ ), соответственно, на  $D+J$  и  $\min D + \min J$ :

$$D = \min D + (R - 1)(J - \min J) \quad (1.6, \text{ б})$$

И, наконец, подставим это выражение в формулу расчёта ПЖ<sub>0</sub>, используемую нами при всех упрощающих допущениях:

$$ПЖ_0 = - \max L / D, \quad \text{откуда } ПЖ_0 = \frac{- \max L}{\min D + (R - 1)(J - \min J)} \quad (1.7, \text{ а-б})$$

Нетрудно видеть: если  $R = 1$ , то результат сводится к формуле (1.5, б) расчёта максимально возможной ПЖ<sub>0</sub>. Получившаяся же сейчас формула – более общая. Она даёт зависимость продолжительности жизни от  $J$  (*проникающей интенсивности возможных повреждений*) и  $R$  (*устойчивости организма к возрастающей интенсивности действия спонтанных факторов*). При этом надо иметь в виду, что и числитель, и знаменатель формулы (1.7, б) – отрицательны. В числителе это обусловлено знаком «минус», а в знаменателе – тем, что оба его члена – меньше нуля: первый – потому, что, по определению (1.3, а),  $D \leq 0$  (что верно и для  $\min D$ ); второй – поскольку, тоже по определению,  $R \leq 1$ .

Теперь можно проследить влияние  $R$  и  $J$  на ПЖ<sub>0</sub>. (В обоих случаях считается, что на протяжении всей жизни особи эти характеристики постоянны.)

**При уменьшении  $R$  от 1 до 0** второй член знаменателя изменяется от 0 до  $-(J - \min J)$ , знаменатель по модулю становится больше и, поскольку знаки минуса при числителе и знаменателе взаимно уничтожаются, в целом ПЖ снижается от  $\sim \max$ -ПЖ<sub>0</sub> до величины

$$ПЖ_0 (R=0) = \max L / (J - \min J) \quad (1.8)$$

Иными словами, при  $R=0$  активность защитных систем при любой активности спонтанных факторов ( $J$ ) остаётся на том же уровне ( $\min J$ ), как и в самых благоприятных условиях.

Сходным образом меняются части формулы (1.7, б) **при увеличении  $J$** , только пределом ПЖ<sub>0</sub> (при бесконечно большом возрастании  $J$ ) является нуль. Т.е. чрезмерно большая интенсивность действия спонтанных факторов делает жизнь вообще невозможной.

Всё это вполне очевидно, что свидетельствует об адекватности формулы – хотя бы в пределах данных упрощённых представлений.

Вот пример использования формулы (1.7, б). Положим следующее:

1)  $\min D = -0,1 \min J$ , откуда  $\min J = -10 \min D$ ; это значит, что в оптимальных условиях дефект защиты составляет 10%;

2)  $J = 2 \min J$  – в реальных условиях активность спонтанных факторов вдвое выше, чем в оптимальных;

3)  $R = 0,9$ , т.е. на протяжении всей жизни защитные системы организма нейтрализуют лишь 90% *потенциальных* повреждений, а остальные 10% последних становятся *реальными*.

Подстановка даёт:  $ПЖ_0 = - \max L / 2 \min D = \sim \max ПЖ_0 / 2$ . Т.е. при заданных условиях продолжительность жизни вдвое меньше максимально возможной.

Эти расчёты иллюстрируют, помимо прочего, двойственную природу значений ПЖ<sub>0</sub> и такую же природу внутривидовых *различий* ПЖ<sub>0</sub>. Так, ранее отмечалось, что **вариации** значений ПЖ<sub>0</sub> у особей одного вида имеют две компоненты: одна обусловлена индивидуальными особенностями *генотипа*, вторая – различиями условий жизни, иначе говоря, интенсивности действия спонтанных факторов. Причём в оптимальных условиях жизни внутривидовые колебания  $\sim \max$ -ПЖ<sub>0</sub> связаны лишь с генотипом особей.

Чем вызваны эти колебания? Имея в виду пока жизнь в оптимальных условиях, обращаемся к формуле для  $\sim \max ПЖ_0$  (1.5, б). В ней только два параметра:  $\max L$  и  $\min D$ . Из них первый ( $\max L$ , критический порог повреждений) всецело определяется геномом, а второй ( $\min D$ , дефект защиты в оптимальных условиях) зависит от способности защитных систем (опять-таки, «прописанной» в геноме) противодействовать спонтанным факторам, сохраняющимся в режиме оптимума. Таким образом, вариации значений какого-то из этих параметров, а скорее всего – сразу обоих, служат теми способами, с помощью которых проявляется влияние *гена* на значение  $\sim \max$ -ПЖ<sub>0</sub> и осуществляется его (гена) вклад во внутривидовые вариации ПЖ<sub>0</sub>.

Произвольные же условия жизни описываются формулой (1.7, б). В её правой части – кроме двух прежних, ещё 3 величины. Из них две ( $J$  и  $\min J$ ) отражают интенсивность действия спонтанных факторов в реальных и в оптимальных условиях; и различие первой величины ( $J$ ) у разных особей обуславливает вклад *условий жизни* в вариации ПЖ<sub>0</sub>. Но при этом, как мы уже отмечали, *проникающая интенсивность возможных повреждений*  $J$

косвенно зависит и от организации самой особи:  $J$  – это лишь то, что «пробивается» через элементы конструкции, созданной «по чертежам» генома.

Не менее зависит от генотипа и последняя, пятая величина из формулы (1.7, б) –  $R$ , *устойчивость к усилению действия спонтанных факторов*.

Таким образом, хотя отклонение в реальных условиях ПЖ<sub>0</sub> от  $\sim$ мах-ПЖ<sub>0</sub> и обусловлено действием спонтанных факторов, *степень отклонения зависит и от генотипа*. Однако при расчётах, суммированных в табл. 2<sup>1</sup>, мы это обстоятельство не учитывали, поскольку оценить его роль непросто. Напомним: мы пришли к заключению, что у людей вклад генотипа в вариации значений ПЖ<sub>0</sub> составляет примерно 35–45%, а вклад различий условий жизни – остальные 55–65%. С учётом вышесказанного роль генотипа, возможно, выше.

Несмотря на столь внятные результаты, к которым позволяют придти формула (1.7, б) и сопутствующие ей представления, автор прекрасно понимает, насколько всё гораздо сложнее. Существует множество моделей, которые более тщательно учитывают те или иные аспекты старения<sup>2</sup>.

Но, как мне кажется, зачастую содержательность выводов из этих моделей не намного больше, чем из полученной буквально на глазах читателя простенькой формулы, – по крайней мере, содержательность не всегда соответствует мощи и антуражу используемого математического аппарата.

Поэтому я и позволил себе здесь с чисто иллюстративными целями прибегнуть к своего рода самодеятельности, каковой является ЭСФОС (элементарная система формализованного описания старения).

### Дифференциация генов по влиянию на ПЖ<sub>0</sub>

Напомню, что, оценив природу вариабельности ПЖ<sub>0</sub> у людей, мы обратились к вопросу о том, какие конкретно гены или группы генов оказывают решающее влияние на ПЖ<sub>0</sub>. При этом мы вначале рассмотрели конкретные гены, обозначенные как «гены старения (смерти)» и «гены жизни», а затем разбили все гены по функции их белковых продуктов на 4 группы и обсудили роль генов каждой группы в определении ПЖ<sub>0</sub>.

Формальный признак «гена старения» – увеличение ПЖ<sub>0</sub> *при выключении* гена. Оказалось, что практически все эти гены кодируют белки различных *регуляторных цепочек*; причём передаваемый по цепочке сигнал направлен не на старение или гибель клеток, а на стимуляцию, например, роста и развития; соответственно, в результате выключения такого гена образуются мелкие, плохо размножающиеся, особи. Их ПЖ<sub>0</sub>, пусть и большее по значению, относятся к лабораторным условиям. В итоге в естественной среде мутанты явно уступают нормальным особям, и термин «гены старения» кажется здесь *несправедливым*. «Гены жизни» – по аналогии – это гены, чья *гиперэкспрессия* вызывает увеличение ПЖ<sub>0</sub>. Здесь нам встретились фермент одной *защитной системы* и ДНК-метилаза. В связи с последним обстоятельством, мы рассмотрели функции *метиляции ДНК* и более других из них – участие метилирования ДНК в *импринтинге генов*.

По функции же продуктов, мы подразделили гены на следующие 4 группы:

I. т.н. *конститутивные* гены, кодирующие основную массу белков: структурных и ферментов основных путей метаболизма;

II. гены, кодирующие белки (ферменты) *защитных систем*;

III. гены, кодирующие *регуляторные* белки и ферменты других регуляторов,

IV. гены *запрограммированной гибели* – апоптоза и фенотоза.

**Гены группы I:** и выключение, и гиперэкспрессия какого-либо из этих генов ведёт к *снижению* жизнеспособности, а нередко и вовсе исключает таковую. Эволюция же их, видимо, происходила очень медленно и приводила на относительно небольших своих отрезках – к максимальной подгонке белков друг к другу и к общей структуре организма (задаваемой быстро эволюционирующими генами), и это закрепляло межвидовые различия ср-ПЖ; а на более протяжённых участках – к участию (вместе с другими генами) в формировании новых классов и типов живых объектов.

**Гены группы II,** не очень большая группа, и с ними всё сравнительно просто: выключение гена этой группы (т.е. дефицит какого-то фактора защитных систем) ведёт к снижению ПЖ<sub>0</sub>, гиперэкспрессия – вероятней всего, к увеличению ПЖ<sub>0</sub>, и изменение таких генов в эволюции могло заметно влиять на ср-ПЖ<sub>0</sub>.

**Группа же генов III,** пожалуй, вторая по многочисленности и самая важная в определении межвидовых различий ПЖ<sub>0</sub>. Именно к этой группе относится большинство пресловутых «генов старения», но в большинстве случаев выключение генов данной группы, скорее всего, не увеличивает, а понижает ПЖ<sub>0</sub>. В эволюции эти гены, видимо, менялись быстрее других, и очередное разделение древних видов на новые виды происходило, в первую очередь, благодаря изменению некоторой совокупности данных генов.

В соответствии с этим межвидовые различия ПЖ<sub>0</sub> для какой-то пары видов *одного класса* задаются, в основном, подобной небольшой совокупностью генов III группы и, в меньшей степени, теми или иными генами других групп. Для каждой пары сопоставляемых видов набор таких генов может иметь свой, отличающийся от прочих, состав.

Влияние генов на видовые значения ПЖ<sub>0</sub> опосредовано *через различные параметры организма*: гены влияют на размеры, массу, форму органов и всего организма, на скорость энергопродукции и других обменных процессов, на активность защитных систем и т.д., и с этими параметрами коррелируют значения ПЖ<sub>0</sub> разных видов.

Вместе с другими генами (в т.ч. генами группы I) гены III-й группы обуславливают и различия между классами и типами, но эти различия уже столь фундаментальны, что в общей совокупности видов нескольких классов или типов влияние отдельных параметров на ПЖ<sub>0</sub> теряется.

<sup>1</sup> См.: Мушкамбаров Н.Н. Старение: природа и механизмы // Пространство и Время. 2011. № 2(4) С.178.

<sup>2</sup> Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии. М.: УРСС, 2002. 384 с. См. также: Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.; Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г.И. Марчука, В.Н. Анисимова, А.А. Романюхи, А.И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2007, 535 с.

**Гены группы IV** почти в полном составе тоже кодируют регуляторные белки, но выделены из III группы из-за особо тесного отношения апоптоза и фенотоза к старению.

По функции можно различить *«апоптоз изнутри»*, который развивается при неустраняемых повреждениях генома и является частью механизма старения органов с *постмитотическими* клетками (мозг, сердце), и *«апоптоз по команде»*, развивающийся в нормальной клетке по внешнему сигналу. Возможно, помимо других ситуаций, этот вид апоптоза участвует в остром фенотозе у лососевых рыб при нересте.

Изменять готовность клеток к апоптозу можно двумя способами:

- подавить апоптоз – путём выключения какого-нибудь проапоптозного гена или гиперэкспрессии антиапоптозного гена; при этом возрастает вероятность *онкогенеза*;
- облегчить апоптоз – обратным способом изменить активность генов; из-за апоптоза постмитотических клеток миокарда и мозга – увеличение вероятности *заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем*.

Что касается фенотоза (запрограммированного самоуничтожения всего организма, то его, в принципе, можно отменить, но будет продолжаться спонтанное старение, рано или поздно тоже приводящее к смерти.

#### Перспективы увеличения ПЖ<sub>0</sub> путём прямого воздействия на гены

Итак, что следует из всего этого относительно увеличения ПЖ<sub>0</sub>? Я имею в виду, на какие, в принципе, гены и каким образом нужно воздействовать для повышения ПЖ<sub>0</sub>? Так вот, исходя из предыдущего, можно, во-первых, поделить эти способы на *прямые* («операции» на конкретных генах) и *непрямые* (воздействие на факторы, влияющие на состояние ДНК), и, во-вторых, оценить в общих чертах результаты таких воздействий.

Теоретически можно представить следующие точечные (выполненные на одном или нескольких строго определённых генах) операции на геноме:

I. избирательное **выключение** (путём эксцизии, необратимой модификации промотора, индуцированной мутации и т.д.) определённых генов – генов *фенотоза* (если таковые имеются) и *«генов старения»* из числа генов, кодирующих *регуляторы*;

II. **поиск** среди, условно говоря, *регуляторных* генов других генов, выключение или активация которых увеличило бы ПЖ<sub>0</sub>, и при обнаружении – соответствующее изменение их активности;

III. избирательная **активация** (например, путём амплификации) генов, кодирующих белки *защитных* систем;

IV. **введение** в геном более эффективных генов *защитных* систем, выделенных из организмов другого вида.

Очевидно, всё это можно проделывать (если можно), в основном, на стадии одного-двух бластомеров. Для более взрослых зародышей (и далее!) подобное уже невыполнимо. «Операция» на одном гене вряд ли может дать значительный эффект, поскольку межвидовые различия ПЖ обусловлены всё же большим количеством генов.

Кроме того, как мы много раз отмечали, повышение ПЖ<sub>0</sub> путём выключения «генов старения», скорее всего, приведёт к *не самым лучшим результатам* (маленькие размеры, низкая фертильность). Можно указать и на другие опасности «операций» на регуляторных генах. Наиболее очевидная из них – нарушение нормальных взаимосвязей элементов организма. Конечно, многое «согласовывается» в организме путём саморегуляции, но и у неё же есть свои пределы!

Видимо, по этим причинам многочисленные попытки радикально повысить ПЖ<sub>0</sub>, воздействуя на геном, пока не слишком эффективны. В частности, безбрежное количество экспериментов выполнено в этом направлении на мышах. Ведётся своего рода соревнование между учёными (поощряемое специальным фондом «Мыши Мафусаила»<sup>1</sup>). Пока рекорд индивидуальной продолжительности жизни (~max-ПЖ<sub>0</sub>) мышей доведён до 4,5 – 5 лет. Это, конечно, много, если сравнивать с ~max-ПЖ<sub>0</sub> обычных мышей того же вида (2,5 года). Но это же самое – очень мало по сравнению с пропастью, разделяющей ПЖ<sub>0</sub> простых и летучих мышей.

Но, допустим, найден один или несколько перспективных в рассматриваемом смысле генов. Разработан и осуществлён приемлемый план «операции». Тогда, в зависимости от конкретной природы «оперируемого» гена, в одних случаях возрастает только реальное значение ПЖ<sub>0</sub> – оно «подтягивается» к ожидаемой максимальной ПЖ особи (~max-ПЖ<sub>0</sub>); последняя же не меняется, в других случаях – возрастает и ~max-ПЖ<sub>0</sub>.

Первая ситуация поначалу кажется сомнительной: как можно, изменяя активность генов, увеличить ПЖ<sub>0</sub> особи, не увеличив также ~max-ПЖ<sub>0</sub> – предела, которого бы достигла особь в идеальных условиях существования и который (самое главное) определяется только геномом?! Тем не менее, это вполне представимо. Просто генетическая «операция» должна повысить устойчивость организма к таким *факторам, которые действуют в обычной среде обитания, но отсутствуют в идеальных условиях*. Т.е. это *факультативные* спонтанные факторы.

Если же манипуляция с геном повышает устойчивость к *облигатным* факторам (переменным или постоянным), то увеличится и ПЖ<sub>0</sub>, и ~max-ПЖ<sub>0</sub>. Причём к облигатным факторам можно отнести не только многочисленные повреждающие факторы внутренней среды организма, сохраняющиеся и в оптимальных условиях жизни, но также генетическую программу старения (если она есть), косвенное воздействие на ПЖ<sub>0</sub> со стороны «генов старения» и т.д.

**Пример первой ситуации: ПЖ<sub>0</sub> – возрастает, ~max-ПЖ<sub>0</sub> – не меняется.** Одним из *факультативных* спонтанных факторов является *отсутствие пищи*. В идеальных условиях такой проблемы нет, а в реальных она часто возникает и может довести до смерти – как и многие другие факторы внешней среды. Значит, генетическая «операция», облегчающая решение этой проблемы, будет влиять только на ПЖ<sub>0</sub>.

Так, например, для некоего хищника, охотящегося на открытой местности, где неожиданно наброситься на объект охоты обычно не получается и погоня бывает весьма продолжительной, важно иметь особо крепкие мышцы, а в последних – значительное преобладание красных мышечных волокон над белыми.

«Операция» над генами, чьи продукты регулируют формирование мышечных волокон, могла бы привести к образованию «суперхищника», способного гнать жертву в течение очень длительного времени. Правда, если это позволяют возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Тогда в родной среде «суперхищник»

<sup>1</sup> Бойко А.Г. На пути к бессмертию. Этюды к четырём эволюционным эшелонам старения. М.: Белые альвы, 2007. С. 381.

получает преимущество перед своими обычными собратьями, отчего его ПЖ<sub>0</sub> – выше среднего. Но в идеальных условиях, где всем дают достаточное количество еды, а бегать приходится только для моциона, соотношение белых и красных волокон в мышцах никакого значения не имеет. Т.е. *~тах-ПЖ<sub>0</sub> не меняется.*

**Облигатным** спонтанным фактором старения является любой из **неустрашимых** агентов (активных форм кислорода, локальных флуктуаций энергии, ошибок репликации и т.п.), **повреждающих ДНК.** Значит, если генетическая «операция» снизит эффект влияния этих факторов на ДНК, то это будет сказываться и в идеальных условиях. Увеличится не только ПЖ<sub>0</sub>, но и *~тах-ПЖ<sub>0</sub>.* Очевидно, что в роли «оперируемых» могут выступать при этом гены соответствующих защитных систем – например, антиоксидантной системы или системы репарации ДНК. Очевидно, необходима амплификация данных генов.

### Перспективы увеличения ПЖ<sub>0</sub> путём непрямого воздействия на гены

Способы *непрямого* воздействия на гены по влиянию на ПЖ<sub>0</sub> и *~тах-ПЖ<sub>0</sub>* тоже подразделяются на два типа: влияют либо только на ПЖ<sub>0</sub>, либо сразу на оба эти показателя. Тот же и принцип решения вопроса, какой эффект окажет то или иное воздействие:

- если ослабляется действие *факультативных* спонтанных факторов старения, повышается только ПЖ<sub>0</sub>,
- если ослабляется действие *облигатных* факторов, возрастает и *~тах-ПЖ<sub>0</sub>.*

Начнём со второй ситуации. К таким воздействиям можно отнести и то, о чём ещё не упоминалось (пункт (а) ниже), и то, что уже давно известно (пункт (б) ниже). Примеры:

а) адресное **выключение** определённых **транскрипционных факторов** (скажем, тех, которые необходимы для активации генов фенотипа и «генов старения») – с помощью *антител* или других агентов, тропных именно к этим транскрипционным факторам;

б) ограничение действия на ДНК повреждающих её факторов:

– *окислителей и свободных радикалов* – с помощью разнообразных **антиоксидантов**, в т.ч. «ионов Скулачёва», проникающих в митохондрии – эпицентр образования окислителей и радикалов;

– *локальных флуктуаций энергии* – с помощью небольшого **понижения температуры** тела или умеренного **голодания.**

Обратим внимание на то, что у нас второй раз встречается голодание, причём в разных «ипостасях». Первый раз речь шла об *отсутствии пищи* как неблагоприятном внешнем **факультативном** факторе, противодействию которому может модулироваться на уровне многих генов – в том числе тех, чьи продукты регулируют соотношение красных и белых мышечных волокон.

На этот же раз подразумевается, что в метаболических путях распада продуктов питания имеются реакции с высвобождением большого количества энергии (в том числе теплоты), и такие локальные всплески (флуктуации) энергии могут привести к образованию из находящихся рядом веществ свободных радикалов и других нежелательных реагентов. Поскольку это будет наблюдаться и в идеальных условиях жизни, флуктуации энергии – **облигатный** фактор старения.

Умеренное ограничение потребляемой пищи в некоторой степени (но, конечно, отнюдь не радикально) снижает и общую температуру тела, и параметры (частоту и амплитуду) локальных флуктуаций энергии. Так что *умеренное голодание – это один из методов повышения ПЖ<sub>0</sub> путём противодействия облигатному фактору старения.*

Но, с другой стороны, умеренное голодание можно рассматривать и как одну из составляющих оптимальных условий жизни или просто здорового образа жизни. А его воздействие на *переменные* облигатные факторы, возможно, не уменьшает их интенсивность ниже прежнего минимального значения. В таком случае умеренное голодание относится к методам, повышающим только ПЖ<sub>0</sub>.

Как уже было сказано, *антиоксиданты, гипотермия и голодание* давно замечены геронтологами. Правда, увеличение с их помощью ПЖ<sub>0</sub> в эксперименте не так уж велико – до 30–40%. Но не исключено, что некие модификации этих методов (например, «ионы Скулачёва») окажутся более эффективными.

Напомню: пока речь шла о таких методах повышения ПЖ<sub>0</sub>, которые влияют на **облигатные** факторы старения и, значит, поднимают и *~тах-ПЖ<sub>0</sub>.* А можно ли представить такое косвенное воздействие на геном, которое противодействует **факультативным** факторам старения? Да, легко: это практически все меры, что составляют «*здоровый образ жизни*». В частности, это меры, направленные на защиту от радиоактивного облучения, токсических веществ продолжительного действия (в т.ч. алкоголя и продуктов курения), переедания, психических и физиологических стрессов и т.д.

Действительно, каждый из перечисленных вредных факторов так или иначе «добирается» до генома и каждый не входит в обязательный набор оптимальных условий жизни. Это и значит, что борьба с данными факторами может «приподнять» только ПЖ<sub>0</sub>, но **никак не повлияет на максимально возможную продолжительность жизни** особи (*~тах-ПЖ<sub>0</sub>*).

Таким образом, рассматривая возможные методы увеличения ПЖ, мы шли от сложных и тонких «операций» на генах к более простым и давно известным способам. При их сопоставлении важно учитывать, по меньшей мере, пять обстоятельств:

- сложность осуществления,
- объект применимости (так, генетические «операции», похоже, применимы лишь для усовершенствования будущих поколений, но не уже живущих),
- спектр основного результата (увеличивается ли только ПЖ<sub>0</sub> или же ещё и *~тах-ПЖ<sub>0</sub>*),
- величину достигаемого эффекта и
- наличие отрицательных последствий (типа бесплодия, низкой работоспособности и т.д.).

### Размышления у книжной полки: заключение, которое должно было бы быть введением

Однажды в нашей кафедральной библиотеке я обнаружил две интереснейшие брошюры одного и того же автора: **Проф. П.Ю. Шмидт. Омолаживание. Петроград: издательство П.П. Сойкина, 1923. 80 с.,** и **Проф.**

**П.Ю. Шмидт. Борьба со старостью. Второе переработанное издание. Ленинград: Государственное издательство «Ленинград», 1924. 80 с. (Серия «Популярно-научная библиотека»).**



Пётр Юльевич Шмидт (1872–1949), зоолог, ихтиолог, ученый секретарь Тихоокеанского комитета Академии Наук СССР.

Дух почти столетней, но ещё столь памятной по многочисленным книгам истории так и исходил из этих тоненьких книжечек. Прежде всего привлекла (конечно, помимо тематики) фамилия и первая буква отчества. Очевидно, автор – брат знаменитого полярника и учёного Отто Юльевича Шмидта (1891–1956). Того, который был во главе «челюскинцев» на льдине в 1934 г., а затем, в 1937 г., руководил первой в мире самолётной экспедицией на Северный полюс, где опять же на льдине была основана первая дрейфующая полярная станция с четырьмя легендарными папанинцами. И действительно, оказалось, автор брошюр – Пётр Юльевич Шмидт (1872–1949), зоолог и ихтиолог, старший брат Отто Юльевича. Пётр написал множество научных работ по своей специальности и не меньшее количество популярных брошюр. И среди них – те самые две.

Кроме имени автора заинтересовали также метаморфозы на обложке. Второе издание вышло всего через год после первого, но сколько разных перемен отражено в выходных данных! Так, и город стал называться уже по-другому, и вместо частного издательства фигурирует государственное, и сама книга имеет иное, более «правильное», название: вместо радикального «Омолаживания» – осторожная «Борьба со старостью». В самом деле, в термине «омолаживание», означаемом *обращением старения*, слышится противоречие Энгельсу. «Борьба же со старостью» может предполагать лишь *замедление старения*, что, видимо, уже не столь возмутительно. Однако так казалось только в 1924 г. Потом, надо полагать, постарались забыть и о второй брошюре. Во всяком случае, в подробной биографической справке в «Википедии», взятой явно из источника советских времён, в длинном перечне научных и научно-популярных работ П.Ю. Шмидта обеих этих брошюр нет.

Между тем обе брошюры весьма содержательны. Причём вторая – отнюдь не точная копия первой: это заново написанный, действительно переработанный и расширенный текст. Хороший язык. Никаких претензий на глубокомыслие и «научность», никаких намёков на собственную значимость. Вместо этого – лично прочувствованный, эмоциональный, живой рассказ о проблеме, для которой автор (П.Ю. Шмидт) – явно не посторонний, не чужой человек. Причём в своих 1923–1924 годах он умудряется обсудить в краткой и популярной форме практически все те вопросы, которые через десятки лет будут обсуждать такие авторитеты, как А. Комфорт<sup>1</sup> и Б. Стрелер<sup>2</sup>. И, помимо того, сообщает много интересных сведений о персонах геронтологии того времени. Другое дело, что я не всегда с ним соглашаюсь – ну так всё-таки прошло 86 лет... Я обратился сейчас к его брошюрам по трём причинам:

- чтобы довести до сведения читателя сам факт существования в истории геронтологии этих замечательных книжечек и их замечательного автора;
- чтобы показать, до какого раздвоения сознания может довести вопрос об универсальности старения;
- чтобы рассказать с помощью этих брошюр о радикальных идеях омолаживания (или борьбы со старением) того времени.

Первый пункт я уже выполнил, ко второму приступаю сейчас, а там доберёмся и до третьего.

Сначала о парадоксах сознания, или о том, какими зыбкими и переменчивыми могут быть наши представления о чём-либо. Вот три цитаты из обсуждаемых брошюр П.Ю. Шмидта (книжки обозначены первыми буквами их названий: «О» и «Б»).

I. «*Является ли смерть и предшествующая ей старость основным, общим и неизбежным законом природы для всего живого? И ответ на этот вопрос, как это ни парадоксально на первый взгляд, современная наука даёт отрицательный.*» («О», с. 6);

II. «*Старость – результат изнашивания организма – является, видимо, таким же общим законом природы, как и смерть.*» («Б», с. 21);

III. «*...великое множество живых существ на Земле являются принципиально бессмертными*» («Б», с. 7).

Первые две цитаты демонстрируют поразительную смену взглядов в течение одного года (с 1923 до 1924)! А сопоставление второй и третьей цитат показывает, что кардинальная смена воззрений произошла ещё быстрее – за время перехода П.Ю. Шмидта (при подготовке второго издания) от страницы 7 до страницы 21. Если это – не следствие изменения политической обстановки в стране, то данный факт прекрасно отражает и драматизм идеи о всеобщности старения, которая вначале решительно отвергается П.Ю. Шмидтом, а затем им же не менее решительно возносится на щит, и сложность вопроса, на который трудно всё время давать один и тот же ответ.

Переходим к третьему из заявленных пунктов – к персонам и их радикальным идеям, как решить проблему старения.

Больше всего внимания П.Ю. Шмидт уделяет И.И. Мечникову – Нобелевскому лауреату (1908 г.), награждённому за открытие фагоцитоза. К тому же именно Мечников ввёл термин «геронтология». Нобелевскую премию И.И. Мечников получил за открытие фагоцитоза чужеродных объектов (микроорганизмов и микрочастиц) при проникновении их в макроорганизм. Однако ещё важнее он считал *разрушение фагоцитами собственных клеток* организма: это, по его мнению, *основной механизм старения*. По его представлениям, фагоциты – примитивные и агрессивные клетки, которые стаей набрасываются на любую «благородную», но ослабленную токсинами толстой кишки, клетку организма. В результате, во всех или во многих органах с возрастом снижается содержание клеток. В частности, Мечников наблюдал (на препаратах, приготовленных из тканей старых людей и животных) фагоцитоз

<sup>1</sup> Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967, 398 с.

<sup>2</sup> Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964. 252 с.

нервных клеток в головном мозгу, мышечных волокон в скелетных мышцах, остеоцитов в костях.

Как видно из сказанного, вина за старение лежит не только на фагоцитах, но и на толстой кишке. Здесь содержится огромное количество различных бактерий, интенсивно делящихся за счёт поступающих сюда остатков пищи. В ходе метаболизма этих бактерий происходит и т.н. гниение азотсодержащих и серосодержащих соединений.

Но самое главное, что, по Мечникову, толстая кишка – это *рудимент*, без которого человек (в отличие от, например, травоядных животных и длительно преследующих добычу хищников) спокойно может обходиться. К тому времени анатомы насчитали у человека аж 107 рудиментарных органов: в частности, копчиковый отдел позвоночника; мышцы, двигающие ушами; волосы на теле (ничего не согревающие); зубы мудрости; червеобразный отросток. 108-м органом является в этой компании толстая кишка. Да к тому же, основной причиной старения.

«Из всех теоретических построений, ... пожалуй, наиболее обоснованною является теория И.И. Мечникова, ... хотя она и отвергается новейшими исследователями», – так оценивает П.Ю. Шмидт идеи знаменитого соотечественника, испытывая очевидную досаду на «новейших исследователей». Теория Мечникова хороша тем, что даёт по многим пунктам очень чёткие ответы. Это относится и к классическому вопросу «Что делать?». И.И. Мечникову и вслед за ним П.Ю. Шмидту совершенно ясно, что делать – удалить, вырезать толстую кишку, исправив тем самым недоработку Природы. В брошюре приведены различные случаи удаления толстой кишки. В частности, сообщается о британском враче-энтузиасте, который по медицинским показаниям сделал уже несколько десятков таких операций. И 77% пациентов после операции выжили и затем прекрасно обходились без толстой кишки!

К счастью для тех, кто всё-таки не желает расставаться со своей любимой толстой кишкой, да к тому же подвергаться риску попасть в число роковых 23% (не выживших), И.И. Мечников предлагает ещё один способ навести порядок у себя в животе. Это употребление йогурта, содержащего *болгарскую палочку*. Так называется одна из молочнокислых бактерий, которые разрушают углеводы молока до молочной кислоты. Последняя же подавляет гнилостные микроорганизмы. Болгарская палочка наиболее эффективна в данном отношении – возможно, ещё и потому, что, кроме молочной кислоты, выделяет какой-то антигнилостный фактор. Имеются доказательства и живые свидетели целительной силы йогурта (и подобных продуктов – кислого молока, кумыса и т.д.); среди них – долгожители, ставшие таковыми, как утверждается, только благодаря йогурту, а также лабораторные животные – с йогуртом просто цветущие и особенно хорошо размножающиеся.

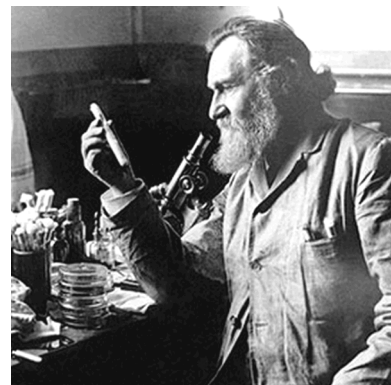
Странно всё это. Нет, не йогурт – это пожалуйста, на здоровье! А странно всё остальное, связываемое Мечниковым с толстой кишкой. По крайней мере, сейчас эти воззрения кажутся довольно наивными и даже курьёзными. Если коротко: толстой кишки нет у многих животных, тем не менее относительно большинства из них (например, плодовых мушек) точно известно, что они стареют.

Продукты гниения из толстой кишки в большинстве своём обезвреживаются в печени специальными ферментными системами. Внутри клеток организма образуется много других опасных соединений, которые тоже большей частью обезвреживаются. И неясно, почему толстокишечные токсины следует выделять из всех других эндогенных ядов.

А в отношении удаления толстой кишки возникает ряд животрепещущих вопросов. К чему подшивать конец тонкой кишки? К прямой кишке, к анусу или выводить через брюшную стенку? В любом случае непонятно, куда должны деваться непереваренные остатки пищи. Не уподобится ли человек в этом отношении птицам, у которых конечный отдел кишечника сразу выбрасывает наружу поступившие в него отходы? И как-то плохо верится, что инвалида без толстой кишки (а удаление её неизбежно делает пациента инвалидом) ждёт активная и продолжительная жизнь.

В результате можно констатировать, что и нобелевские лауреаты не всегда правильно складывают доставшиеся им паззлы в реальную картину живой природы. Им кажется: сложилось, всё получилось, – а потом выясняется, что не всё подогнано друг к другу, должны быть и другие паззлы, и картинка получается совсем другой. Так у И.И. Мечникова вышло не только с толстой кишкой, но и с фагоцитами. Во-первых, оказалось, не они играют ведущую роль в клеточном иммунитете, а Т-киллеры с совсем другим механизмом действия. Во-вторых, оказалось, что не они же (фагоциты) играют ведущую роль и в гибели собственных клеток организма при старении: обычно это апоптоз или некроз, а фагоциты лишь подчищают место драмы. Конечно, нет никакой вины этого выдающегося учёного в том, что в условиях своего времени он не смог разглядеть ни Т-киллеров, ни апоптоза. Но вот с толстой кишкой... с ней, мне кажется, заблуждение Мастера просто непостижимо...

Тем не менее, идея И.И. Мечникова вовсе не умерла. Не все «новейшие исследователи» её отвергают. Вот цитата из нашего времени: «Как правило, процессы старения интенсивно развиваются на фоне функциональных нарушений... толстой кишки», которая «...может стать мощным источником эндотоксемии»<sup>1</sup>. В основном, речь идёт о старении кожи. Вещь серьёзная, но косметологи всё же не так радикальны: они рекомендуют всего лишь гидроколonoтерапию – *высокие клизмы* (заполняющие всю толстую кишку). После 5–6 процедур – чудесные изменения в клетках и внеклеточном веществе кожи (вплоть до усиления синтеза цитохромоксидазы) и замечательный внешний эффект, сохраняющийся 5–6 месяцев. Честно говоря, когда клизму (даже самую



Илья Ильич Мечников (1845–1916), российский биолог, один из основоположников эволюционной эмбриологии, первооткрыватель фагоцитоза и внутриклеточного пищеварения, создатель сравнительной патологии воспаления, фагоцитарной теории иммунитета, основатель научной геронтологии.

<sup>1</sup> Сергеев Е. Патогенез возрастных изменений кожи // Les Nouvelles Esthétiques (Русское издание). 2003. № 2. С. 62–64.



высокую) «поддерживают» цитохромоксидазой и прочими молекулярными «аргументами», это вызывает некоторые сомнения и наводит на мысль о наукообразной коммерции – обычном явлении последних лет.

Во времена П.Ю. Шмидта гормоны рассматривались как *стимуляторы* роста, развития и просто *жизнедеятельности* организма. От удаления или пересадки эндокринных органов ждали чудес. Вспомним: именно в те годы появилось «Собачье сердце» М.А. Булгакова. Профессор Преображенский и доктор Борменталь удаляют у собаки гипофиз – со всеми неожиданными последствиями. И из такого понимания роли гормонов заключалось, что «их омолаживающее, противодействующее старению [по-нынешнему, *геропротекторное* – Н.М.] влияние не подлежит никакому сомнению». А наиболее сильными в этом – омолаживающем – отношении считались *половые гормоны*. И предлагались различные способы использовать их для омоложения.



Евгений (Эйген) Штейнах (1861–1944), австрийский физиолог и биолог.

Австрийский профессор Евгений Штейнах использовал остроумный способ для увеличения продукции половых гормонов у особей мужского пола – *перевязку семявыносящего протока*.

До пахового канала проток хорошо доступен, отчего операция по его перевязке – проста и малотравматична. Перевязку осуществляли только одного протока (правого или левого), если хотели сохранить оплодотворяющую способность особи, или сразу обоих протоков. Через некоторое время это приводило (соответственно, в одном или обоих яичках) к переполнению семенных канальцев постоянно образующимися сперматозоидами, затем – к гибели последних, а также к *дегенерации и атрофии* самих *семенных канальцев*, стенка которых в обычных условиях и есть место образования сперматозоидов. Зато *разрасталась интерстициальная* (межканальцевая) *ткань*, а с ней и клетки (клетки Лейдига), вырабатывающие мужские половые гормоны.

Такие эксперименты были поставлены на старых, даже дряхлых, крысах-самцах. Спустя несколько недель начинали появляться первые признаки омоложения, а через полтора-два месяца эффект достигал максимума: усилива-

лась деятельность других эндокринных структур, увеличивался вес и подвижность животного, отрастала новая шерсть, восстанавливалась половая функция и т.д. Продолжительность жизни крыс возрастала на 30–40%.

Штейнаху удалось испытать свой метод и на трёх пожилых мужчинах (70 лет и старше). Каждому из них требовалась операция на яичках. Во время же операции перевязывался один из семявыносящих протоков, причём без ведома пациента. Последнее («без ведома»), конечно, нехорошо и, по нынешним временам, прекрасный повод отсудить миллионы за физический и, главное, моральный ущерб. Заметим: скорее всего, престарелые пациенты и сами бы охотно согласились пожертвовать половиной ещё кое-как образующихся у них квазисперматозоидов ради грядущего эффекта. Но могла пострадать чистота эксперимента – из-за самовнушения пациентов как в одну сторону (*помогает!*), так и в другую (*да разве это поможет?!*). Помогло: поднялись настроение, жизненный тонус, физическая выносливость, улучшились мышление, устная и письменная речь, внешний вид «помолодел» не менее, чем на десяток лет, – в частности, за счёт улучшения состояния кожи и роста волос.

Впоследствии разными врачами было произведено несколько десятков (по состоянию на 1924 г.) подобных операций. Положительные изменения наблюдались примерно в 50% случаев. Это понятно: там, где перед операцией в яичках интерстициальная ткань уже подверглась возрастной атрофии, перевязка протока ничего дать не может.

У особей *женского* пола перевязка яйцеводов (маточных труб) к увеличению синтеза половых гормонов не приведёт. Яичники даже «не почувствуют» этой перевязки – и потому, что вместо ежедневной продукции армид сперматозоидов, требующих выхода на оперативный простор, яичники образуют лишь одну зрелую половую клетку за 28 дней, и потому, что даже этой клетке есть куда деваться, если яйцеводы вдруг окажутся непроходимыми: ей открыта дорога (правда, тупиковая) в брюшную полость. В этом случае остаётся непосредственно *пересаживать* старым особям *яичники* от молодых особей. Что Штейнах и делал. Такие эксперименты на старых крысах-самках тоже привели к «омолаживанию» с теми же проявлениями, что и у самцов. Более того: старые крысы смогли вновь забеременеть, выносить и родить нормальное потомство. Это крайне удивительно: обычно считается, что через какое-то время после окончания репродуктивного периода все ооциты (в составе примордиальных фолликулов) погибают. Добраться с аналогичной операцией до женщин-старушек и оценить их реакцию на пересадку «молодых» яичников к 1924 г. Штейнах явно не успел. Да и то: здесь гораздо больше всяких этических условностей – не меньше, чем в наше время с клонированием.

Прежде чем обсудить результаты Е. Штейнаха, выведем на сцену ещё одну знаковую фигуру, которая, ввиду своего происхождения, чаще упоминается в наших учебниках. Это парижский врач Сергей Воронов (Воронофф). Он омолаживал животных-самцов и старых мужчин таким же радикальным способом, каким Штейнах омолаживал животных-самок. То есть пересаживал им гонады – в данном случае яички. Но вместо крыс Воронов использовал более фактурных животных – козлов и баранов. П.Ю. Шмидт описывает исторические моменты судьбы одного из них.

Май, 1918-й год. На операционном столе – 14-летний, т.е. старый-престарый, баран самого жалкого вида. В одну из половин мошонки, не удаляя его собственное яичко, вшивают 4 фрагмента яичка молодого барана. Прошло несколько месяцев. Старый годами баран явно помолодел: уже не дрожит, восстановил осанку, подружился с молодой овцой, – и в феврале 1919 г. овца родила здорового ягнёнка. Дабы доказать, что это не случайно, С. Воронов удаляет у барана-отца те самые «молодые» фрагменты яичка – через 3 месяца баран опять «доходит до ручки». Многострадальному барану повторно подсаживают фрагменты «молодого» яичка. Результат – как в первый раз: явное омоложение, «дружба» с овцой, ягнёнок в феврале 1920 г. Кто бы мог подумать, глядя на этого барана полтора года назад, в мае 1918 г., до первой операции, – еле живого, с потухшим взором, ко всему безучастного, – что он сможет ещё дважды зародить новую жизнь?! Жаль, история (в лице П.Ю. Шмидта) не донесла до нас имени барана, который послужил столь убедительным свидетельством торжества науки. Это имя могло бы встать в один ряд с

именем овечки Долли.

Планируя пересадку «молодого» яичка (или его фрагментов) старому мужчине, трудней всего определить, *не кому* пересаживать, *а от кого*: от живого молодого мужчины? от свежего криминального трупа? от животного и, если да, то от какого? Пациенту Воронова было 75 лет; он был на костылях и едва передвигался. Это понятно. Но крайне удивительным был выбор донора яичка. На эту роль был определён *павиан!* И, судя по предварительным результатам, выбор оказался успешным. Через 8 месяцев после пересадки фрагментов павианьего яичка все признаки омоложения были налицо. Их перечень оказался по сути таким же, что и после операции Штейнаха (перевязки семявыносящего протока), только более колоритным: на голове вместо седых клочков – респектабельный покров из тёмных волос, физическая сила восстановилась настолько, что о костылях нет и речи; мало того – пациент поднимается по лестнице через две ступеньки, носит тяжести и даже заглядывает в спортивный зал немного пофехтовать. Для большей убедительности П.Ю. Шмидт приводит фотографии пациента – до и после. Но то ли техника фотографирования ещё была не на высоте, то ли типографская печать скрадывала нюансы изображений, – определить по этим фото, где пациент способен фехтовать, а где может лишь передвигаться на костылях, без подписей было бы непросто.

Успех Воронова вдохновил на подобные операции ряд других врачей. Но павианы им показались, видимо, чересчур экзотическими. Или не очень доступными; об этом умалчивается. Во всяком случае, выбор был сделан в пользу *козлов*. Их семенники (яички) были пересажены десяткам старых мужчин. В большинстве случаев достигнуто омоложение пациента...

... Так вот и бывает: новейший метод, успех, громкая пресса, блестящие перспективы. А потом всё куда-то пропадает, и все перспективы испаряются. Так получилось и с операциями по методу Штейнаха и по методу Воронова. Эти столь эффективные (и эффектные!), судя по описаниям, методы омоложения широкого распространения не нашли. Попробуем понять, почему. Начнём с малого.

Как уже отмечалось, операция по Штейнаху (т.е. перевязка одного или двух семявыносящих протоков) имеет, по крайней мере, два недостатка: она заставляет жертвовать семенными канальцами соответствующего яичка, но при этом может оказаться безуспешной – если интерстициальная ткань на момент операции уже атрофирована. У операции же по Воронову (подсадки фрагментов яичка) – своя серьёзная опасность – возможная реакция отторжения трансплантата, а заодно (при нарушении гематотестикулярного барьера) аутоиммунное повреждение и собственного яичка.

В принципе, нетрудно представить и *третий вариант* реализации той же идеи: не надо калечить перевязкой протока и без того не очень здорового человека, не надо охотиться за семенниками павианов или пусть даже козлов, – то и другое легко заменить периодическими *инъекциями* непосредственно *половых гормонов*. Это не было возможно во времена П.Ю. Шмидта и героев его брошюр (когда только выяснялась природа этих гормонов), но это стало совершенно реальным где-то с 60-х годов XX в.

С тех пор у человечества было достаточно времени оценить достоинства гормонотерапии. И в результате первоначальное восхищение перед её эффективностью постепенно сменилось холодной настороженностью – так, что сам термин «гормонотерапия» приобрёл даже негативный оттенок. Особенно сильно подверглись ostrакизму *стероиды* (производные холестерина), к которым относятся как раз половые гормоны (а также гормоны коры надпочечников). Вот неполный список их «грехов» при избыточном введении в организм: поражение печени (вынужденной принимать на себя основной удар введённых стероидов в попытке их обезвредить); значительное повышение вероятности опухолеобразования; различные функциональные расстройства и т.д.

Но самое главное обстоятельство, применительно к омоложению половыми гормонами (каким бы методом оно ни достигалось), буквально на последних страницах своего труда успел отметить П.Ю. Шмидт. Он описывает эксперименты Гармса (Германия) на старых собаках, которым осуществлялась *неоднократная пересадка яичек*. Как правило, после очередной пересадки у собаки наступало «омоложение» – прилив сил, возвращение потенции и т.д. Но через несколько недель эффект всякий раз исчезал, и собака опять впадала в глубокую старость. Когда закончился эффект четвёртого «омоложения», собака вновь «постарела» и в таком состоянии умерла. Отсюда – вывод: *стимуляция организма половыми гормонами: носит сравнительно кратковременный характер, не может отменить процесс старения, в итоге, не способна предотвратить смерть от старости*. Кроме того, не исключено, что каждая такая стимуляция, предельно мобилизуя ещё оставшиеся ресурсы организма, оказывает на эти ресурсы *истощающее воздействие*.

Действительно, что было потом с людьми, подвергшимися операции по Штейнаху или по Воронову? Везде констатируется только первый эффект – «омоложение», – но не указывается, в течение какого времени он сохранялся. И сколько лет прожил, в итоге, каждый из пациентов. Возможно, врачи-экспериментаторы ещё и сами не знали этого, поспешив обнародовать своё достижение сразу после появления первого позитива. Такое, как мы уже говорили, бывает – и нередко. Но показательно, что последующая история практически ничего не донесла до нас о тех, кто был «омоложен» указанными способами. Это значит, что ни к чему выдающемуся (увеличению продолжительности жизни лет до 150; длительной – лет на 10–15 – «третьей» или «четвёртой» молодости) использованные способы не привели.

И вообще, состояние организма определяется не только половыми гормонами. Несколько наивно ждать выхода из крутого пике-старения, когда от напряжения трещит вся конструкция и вот-вот «отвалится крылья», – наивно думать, что всё может спасти и восстановить лишь одна «кнопка» или даже пусть один «рычаг».

После всех замечаний отрицательного характера рискну высказать мнение, что рациональное зерно в дей-



Сергей Абрамович Воронофф (1866–1951), французский хирург российского происхождения

ствиях и Штейнаха, и Воронова несомненно есть, и не стóит его выбрасывать. «Зерно» состоит в том, что гормональный профиль при старении действительно меняется (что прекрасно описано В.М. Дильманом<sup>1</sup>). И осторожное поддержание его на стабильном уровне (но с учётом изменения чувствительности к ним клеток-мишеней), вероятно, добавило бы пожилому человеку если не годы, то *качество* жизни. Но речь идёт именно о *поддержании* концентраций гормонов – постоянном и адекватном состоянии пациента, а не о *стимуляции* (разовой или даже периодической), резко меняющей концентрации и соотношения концентраций гормонов в крови. И, похоже, недалеко то время, когда это станет возможным.

Чего больше во всех этих экспериментах Штейнаха, Воронова и многих их последователей – жажды нового научного знания или жажды сотворить сенсацию? Пожалуй, более всего – *стремления к успеху*. А что они понимали под успехом? Наверно, и то, и другое – и новое знание, и сенсацию. Однако *это редко совпадает – чтобы размер сенсации был соизмерим с объёмом нового знания*. Как правило, есть перекокс либо в одну, либо в противоположную сторону. И всё же в отношении этих персонажей надо признать: их стремление к успеху не только привело к временной сенсации, но и способствовало познанию истины. Бывает гораздо хуже: есть сенсация, но за ней – никакого нового знания, или нет ни нового знания, ни даже сенсации...

Вот это худшее я на нескольких примерах сейчас и продемонстрирую. Может быть, кому-то (читателям) это ещё раз напомнит, что, в соответствии с одним из заветов Козьмы Пруtkова, с глубокомысленным видом может изрекаться и полная ерунда. И, может быть, кого-то других («писателей») подвигнет хоть как-то убавить глубокомысленности в пользу здравого смысла и ясности. Хотя это вряд ли, и мои примеры, скорее всего, мало кого образумят. Но всё же попробую.

Вот солидная книга: **Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.** Открываем страницу 44 и читаем напечатанное внизу и на следующей странице (привожу фотокопию текста):

Молекулярные методы анализа экспрессии на геномном уровне включают в себя секвенирование (определение нуклеотидной последовательности) экспрессированных секвенсных ярлыков (EST-секвенирование клонов кДНК, синтезированных из мРНК, представленной в клетке в момент анализа), субтрактивную гибридизацию (изоляция молекул мРНК/кДНК с помощью стратегии на основе субтрактивной гибридизации, с последующей идентификацией тех из них, которые по-разному представлены в двух сравниваемых образцах), дифференциальный дисплей (основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) метод идентификации мРНК, по-разному представленных в двух сравниваемых образцах), конкурентная ПЦР, кДНК или олигонуклеотидные микроарреи (микрочипы) (высокоплотные комплекты клонов кДНК или олигонуклеотидов, которые могут быть гибридизованы с мечеными пробами, синтезированными из тотальной мРНК образца), и серийный анализ генетической экспрессии (SAGE).

Предлагаю читателю внимательно просмотреть это предложение (а это действительно всего одно предложение!). И с любой попытки постараться хотя бы сохранить сознание от начала до конца предложения. Я уж не говорю про то, чтобы понять текст и уж тем более его пересказать. О чём свидетельствует такой стиль? О глубоких познаниях автора? О том, что фраза просто механически переведена с английского, отчего в ней не осталось почти русских слов? О пренебрежении к читателю; а может быть, последний совсем и не подразумевался? Зачем читатель, когда есть такая солидная книга?! Примерно с таким мироощущением пишут диссертацию: главное, чтобы она была, а кто её прочитает?.. Да лучше, чтоб никто и не читал! Но, с другой стороны, может быть, именно в таких фразах и проявляется настоящая геронтология – с современной экспериментальной базой, хорошо «упакованная», с обилием съездов, конгрессов и конференций и постоянно отъезжающая за рубеж для совместных работ с тамошними друзьями? И окончательно разучившаяся думать по-русски. А то и вообще думать.

Теперь перед нами более скромная на вид книга: **Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997. 220 с.** Но по глобальности и безапелляционности обобщений она даст сто очков вперёд предыдущей. Приведу несколько цитат из этого источника.

«В наиболее общем виде, старение – это универсальный процесс снижения степени порядка в недостаточно открытых системах во времени» (с. 8). Пояснений не прилагается. Теперь понятно, что такое старение?! Далее: «Это определение... необходимо и достаточно для характеристики процесса старения любого ограниченного участка бытия» (с. 9). Тут, кажется, и я что-то понимаю: человек – это тоже ограниченный участок бытия. И всё же до нас пытаются донести главное: «... старение может являться только частью процесса для индивидуальной частички глобального целого и только как результат ограничения самообновления» (с. 19). И терпеливо поясняют ещё и ещё: «Ясна и принципиальная причина неизбежности разрегулирования – старения любой несамовоспроизводящейся единицы: это результат принципиально неограниченного разнообразия взаимодействий каждой единицы (возможны и реально происходят любые типы реакций, а не только самокатализирующиеся в нужном направлении)» (с. 19).

В безупречной логике авторов всё же порой встречаются мелкие противоречия: «...это не означает обязательной *однонаправленности* процесса старения...» (с. 10); «Старение организма – это универсальный процесс *постоянного снижения* уровня функционирования...» (с. 13). Неудобно указывать пальцем, но если

<sup>1</sup> Дильман В.М. Почему наступает смерть (биологические очерки). Л.: Медицина, 1972. 159 с.

снижение уровня функционирования происходит постоянно, то это как раз и означает обязательную односторонность старения. Ну, такие оговорки мы замечали даже у П.Ю. Шмидта; повторю: в самом деле, трудно всё время придерживаться одной и той же точки зрения.

Трудно авторам удержаться и от многочисленных стилистических изысков. Но вот в заключение – ещё одна цитата, достоинство которой в том, что в ней не надо искать смысл, отчего стиль предстаёт практически в рафинированном виде: «*Возрастной атеросклероз определяется именно изменениями состояния соединительной ткани, определяющими атеросклероз, гипертонию и снижение эластичности сосудов*» (с. 69).

Заканчивая начатую тему о грани между наукой и шарлатанством в геронтологии, приведу самый-самый, с моей точки зрения, наглядный, самый выдающийся пример. Книги такой толщины для геронтологии довольно редки. Почти 800 страниц большого формата: **Руководство по геронтологии / Под ред. В.Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. 796 с.** Для системы послевузовского образования врачей. 54 автора. Во главе коллектива – директор Российского НИИ геронтологии, академик РАМН, профессор В.Н. Шабалин. Всего в книге 41 глава. И всё было бы вполне традиционно, в духе несколько раз издававшегося в советское время «Руководства по геронтологии» других авторов<sup>1</sup>, если бы... Если бы не три первые главы, открывающие раздел «**Общая геронтология**». Вот как они называются:

Глава 1. *Происхождение и развитие живой материи* (В.Н. Шабалин), с. 23–50.

Глава 2. *Аутоволевые принципы организации материального мира* (В.В. Шабалин, сын академика), с. 51–60.

Глава 3. *Пространственно-временная организация живой материи и системные механизмы старения* (Ю.А. Романов, В.Н. Шабалин), с. 61–81.

Конечно, можно задать вопрос, так ли уж издавелока следует начинать курс геронтологии для *практических врачей*? Но пусть эти сомнения высказывают бюрократы из министерства. А я сконцентрируюсь на сути изложенного. Суть же настолько поразительна, что хочется цитировать и цитировать.

Уровни организации материального мира: после первых восьми низших уровней, согласно В.Н. Шабалину, следуют

«– самоорганизация человечества ... в глобальную мировую интеллектуальную систему;

– самоорганизация интеллектуальной системы в Ноосферу,

– самоорганизация Ноосферы в единый биологический «интеллект-организм» – Интеллор,

– переход Интеллора в структуру Высшего Мирового разума» (с. 23–24).

Господа! Ну как же так – без подготовки, без комментариев ошарашить врачей тем, что рано или поздно человечество превратится во что-то типа Соляриса, а последний потом сольётся с Богом! И не сообщить при этом источник такой удивительной информации.

«*Одни атомы имеют направление самоорганизации в сторону неживой материи, другие – в направлении живой... На строительство живой ткани используются только атомы, способные к самоорганизации в живые системы... [и] которые ранее уже входили в органические структуры*» (с. 34). «*При формировании химических связей атомы и молекулы проходят калибровочную синхронизацию... Атомы... после распада молекулы сохраняют память формы*» (с. 36). С болью в сердце вынужден пропустить множество интереснейших моментов. Автор слишком многословен, и цитаты оказались бы очень громоздкие. А пересказать всё своими словами – никто не поверит, что это не я придумал.

«*Организмы... умирают, передавая [новым организмам] материальный субстрат и соответствующую информацию для построения более совершенных структур... Старость – это период углублённого системного анализа информации... закрепления структурных особенностей отобранных блоков с целью их использования в непрерывном процессе формирования новых, более совершенных организмов*» (с. 42). Да... организм, значит, всё анализирует, передаёт своим атомам информацию о том, как было бы лучше, и те, образуя новый организм, делают это самое «лучше». Интересно, а если атомы попадут не человеку, а скажем, червяку, а тому такого «лучше» не надо, как тут обстоит дело? Наверное, тут атомы отдыхают и ждут, когда им достанется более ответственная миссия. В общем, как бы это сказать помягче, там, в трёх главах, много такого... неожиданного. К сожалению, всего не передашь. Ну, вот ещё парочка цитат – о белках, конечно, не так интересно, но зато демонстрирует эрудицию.

«*Полипептиды состоят из аминокислот с химически разнообразными белковыми цепочками*» (с. 28). Конечно, здесь дело, возможно, не в эрудиции, а в способе выражения мысли. Вот и получилось, что аминокислоты содержат белковые цепочки (а не наоборот). Однако смотрим дальше.

«*В макромолекулах присутствуют слабые нековалентные связи... Распад данных связей обеспечивает энергию, которую использует организм при выполнении своих функций*» (с. 36). Насколько я знаю, при разрушении пептидных связей белков в лизосомах высвобождаемая энергия ни для каких функций (кроме лёгкого обогрева) не используется.

«*Одной из важнейших особенностей молекул белка оказывается их способность к воспроизведению. Когда в окружающей среде имеется достаточное количество подходящих мономеров, белковые молекулы могут размножаться*» (с. 38). И про размножение белков я тоже не слышал: эрудиции не хватает. Конечно, есть прионы<sup>2</sup>, но это совсем другая песня, и не их имел в виду академик.

То, что излагает В.Н. Шабалин, а во второй главе – его сын, я бы обозначил как внесистемную биологию. Это всевозможные представления о биополях, биоволнах, дистантных нематериальных взаимодействиях и т.п. Данные представления не признаны классическим научным сообществом – причём, лишь по одной причине: отсутствия веских доказательств. Я лично допускаю, что это – дело временное, и вполне возможно, что-то из перечисленного

<sup>1</sup> Руководство по геронтологии / Под редакцией Д.Ф. Чеботарёва, Н.Б. Маньковского, В. Фролькиса. М.: «Медицина», 1978. С. 43.

<sup>2</sup> Прионы (от англ. *proteinaceous infectious particles* – белковые заразные частицы) – особый класс инфекционных агентов, чисто белковых, не содержащих нуклеиновых кислот, вызывающих тяжёлые заболевания центральной нервной системы у человека и ряда высших животных (т.н. «медленные инфекции»). (Прим. ред).

получит надёжное подтверждение. **Но пока таких подтверждений нет и всемирное научное сообщество этого не признало, излагать свои фантазии БЕЗ УКАЗАНИЯ на то, что это лишь собственные догадки, излагать безапелляционно как истину в последней инстанции – признак шарлатанства и невежества.**

\*\*\*

Итак, подведём итоги всех трёх частей данной публикации<sup>1</sup>. Наиболее важно, как мне представляется, то, что они порождают сомнения в тех или иных истинах, представлениях и авторитетах.

Так, самые разные подходы (анализ близнецов, анализ всего множества генов организма, несложная математическая модель) всякий раз приводили нас к выводу, что даже в отсутствие генетической программы старения и даже в отношении не только видовой, но и индивидуальной продолжительности жизни роль генома значительно выше тех оценок (25%), которые фигурируют в литературе (остальные 75% отводятся в последней стохастическим, случайным факторам). В то же время демонизация некоторых генов и присвоение им титулов «генов старения» и «генов смерти» – тоже, оказывается, «перегиб», только в противоположную сторону. При ближайшем рассмотрении это очень даже хорошие и полезные гены. А долголетие, достигаемое при их выключении, – сомнительно и непривлекательно.

И, наконец, в разделе «Вместо послесловия» мы показали, что подобные «перегибы» чрезвычайно характерны для геронтологии как прошлого века, так и нынешнего. Право, не стоит спешить с заявлением, что открыты единственная причина и единственный механизм старения!

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.  
Anisimov V.N. (2003). Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya. Nauka. Sankt-Peterburg. 468 p.
2. Бойко А.Г. На пути к бессмертию. Этюды к четырём эволюционным эшелонам старения. М.: Белые альвы, 2007. 384 с.  
Boiko A.G. (2007). Na puti k bessmertiyu. Etyudy k chetyrem evolyutsionnym eshelonom stareniya. Belye al'vy. Moskva. 384 p.
3. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.  
Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. (1991). Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni. Nauka. Moskva. 280 p.
4. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г.И. Марчука, В.Н. Анисимова, А.А. Романюхи, А.И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. 535 с.  
Gerontologiya in silico: stanovlenie novoi distsipliny. Matematicheskie modeli, analiz dannykh i vychislitel'nye eksperimenty. Pod red. G.I. Marchuka, V.N. Anisimova, A.A. Romanyukhi, A.I. Yashina. BINOM. Laboratoriya znaniy. Moskva, 2007. 535 p.
5. Дильман В.М. Почему наступает смерть (биологические очерки). Л.: Медицина, 1972. 159 с.  
Dil'man V.M. (1972). Pochemu nastupaet smert' (biologicheskie ocherki). Meditsina. Leningrad. 159 p.
6. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997. 220 с.  
Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Podkolzin A.A. (1997). Starenie: mekhanizmy i puti preodoleniya. Bioinform-servis. Moskva. 220 p.
7. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967. 398 с.  
Komfort A. (1967). Biologiya stareniya. Mir. Moskva. 398 p.
8. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии. М.: УРСС, 2002. 384 с.  
Krut'ko V.N., Slavin M.B., Smirnova T.M. (2002). Matematicheskie osnovaniya gerontologii. URSS. Moskva. 384 p.
9. Мушкамбаров Н.Н. Геронтология *in polemico*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 472 с.  
Mushkambarov N.N. (2011). Gerontologiya in polemico. ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». Moskva. 472 p.
10. Мушкамбаров Н.Н. Старение: природа и механизмы // Пространство и Время. 2011. № 2(4), 3(5).  
Mushkambarov N.N. (2011). Starenie: priroda i mekhanizmy. Prostranstvo i Vremya. N 2(4), 3(5).
11. Руководство по геронтологии / Под ред. Д.Ф. Чеботарёва, Н.Б. Маньковского, В.В. Фролькиса. М.: Медицина, 1978.  
Rukovodstvo po gerontologii. Pod red. D.F. Chebotareva, N.B. Man'kovskogo, V.V. Frol'kisa. Meditsina. Moskva, 1978.
12. Руководство по геронтологии / Под ред. В.Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. 796 с.  
Rukovodstvo po gerontologii. Pod red. V.N. Shabalina. Tsitadel'-treid. Moskva, 2005. 796 s.
13. Сергеев Е. Патогенез возрастных изменений кожи // Les Nouvelles Esthetiques (Русское издание). 2003. № 2. С. 62–64.  
Sergeenko E. (2003). Patogenez voznrastnykh izmenenii kozhi. Les Nouvelles Esthetiques (Russkoe izdanie). N 2. Pp. 62–64.
14. Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964. 252 с.  
Streler B. (1964). Vremya, kletki i starenie. Mir. Moskva. 252 p.
15. Шмидт П.Ю. Борьба со старостью. Второе переработанное издание. Ленинград: Государственное издательство «Ленинград», 1924. 80 с. (Серия «Популярно-научная библиотека».)  
Shmidt P.Yu. (1924). Bor'ba so starost'yu. Vtoroe pererabotannoe izdanie. Gosudarstvennoe izdatel'stvo «Leningrad». Leningrad. 80 p. (Seriya «Populyarno-nauchnaya biblioteka».)
16. Шмидт П.Ю. Омолаживание. Петроград: издательство П.П. Сойкина, 1923. 80 с.  
Shmidt P.Yu. (1923). Omolazhivanie. Izdatel'stvo P.P. Soikina. Petrograd. 80 s.

<sup>1</sup> Данные статьи были подготовлены по материалам моей книги «Геронтология *in polemico*» (М.: «МИА», 2011), в которой читатель может найти более непринуждённое изложение (нежели это диктуется строгими журнальными рамками) и того, что обсуждалось здесь, и многого другого.