

УДК 576.35:57.017.6

## Нужна ли старению собственная программа или ему вполне достаточно имеющейся программы развития?

А.Н.Хохлов

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ ХОХЛОВ – доктор биологических наук, заведующий сектором эволюционной цитогеронтологии Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: экспериментальная и теоретическая геронтология, цитогеронтология.

119991 Москва, Ленинские горы, стр. 1, корп. 12, Биологический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова, E-mail khokhlov@genebee.msu.su

### IMMORTALITY

A toy which people cry for,  
And on their knees apply for,  
Dispute, contend and lie for,  
And if allowed  
Would be right proud  
Eternally to die for  
*Ambrose Bierce*

Когда академик В.П. Скулачев, по инициативе которого подготовлен данный выпуск «Российского химического журнала», посвященный теме «Запрограммировано ли старение организма?», предложил мне написать эту статью, я сразу же понял, что должен выступить в роли оголтелого геронтолога-«антипрограммиста», коим, вообще-то говоря, и являюсь. Именно в этой роли я уже побывал в 2007 году, прочтя соответствующий доклад на конференции «От *Homo sapiens* к *Homo sapiens discatenatus*» в МГУ им. М.В. Ломоносова, посвященной указанной проблематике. Настоящая статья фактически является расширенной и модернизированной версией этого доклада.

Как и в тот раз, я начну с определений. К сожалению, большинство проблем в геронтологии связано именно с отсутствием одинаковых определений и, в частности, понятий «старение» и «программа». Ведь если мы, дискутируя, говорим о разных вещах, наша дискуссия просто теряет смысл.

Итак, под старением я понимаю **совокупность возрастных изменений организма, ведущих к увеличению вероятности его смерти**. Таким образом, если процесс вымирания популяции происходит по экспоненте, т.е. при неизменной силе смертности, то можно считать эти организмы нестареющими независимо от того, как долго или как мало они живут. Не стареть — не значит долго жить (и наоборот). Иными словами, старение и продолжительность жизни далеко не всегда связаны

между собой. Если бы человек совсем не старел, то он все равно не жил бы вечно, как Кощей Бессмертный. Люди просто погибали бы от случайных причин, и средняя продолжительность жизни увеличилась бы лишь до 700—800 лет.

Что касается понятия «программа», то, если обратиться к словарям, можно найти очень много определенных этого слова. В частности, в наиболее уважаемом мной вебстеровском словаре [1] таких определений девять. Для биологии подходит только одно: «последовательность закодированных команд (реализующихся, например, через генетическую активность или поведенческие реакции), являющихся неотъемлемой частью организма». Звучит, конечно, несколько заумно, но основное, как мне кажется, понятно: программа (в биологии) реализуется во времени, и нормальное ее течение реально определяется только временем. Классическим примером может служить программа развития. Нарушить ее не так уж сложно, но при отсутствии каких-либо неблагоприятных воздействий на организм она полностью реализуется «сама по себе» и опять-таки во времени.

В связи с вышесказанным заметим, что в рамках данного определения апоптоз можно корректно называть запрограммированной смертью клеток только в случае его проявления в процессе эмбрионального развития, когда идет запланированное уничтожение лишних клеток, уже не нужных для конкретных тканей и органов.

Есть еще одно немаловажное обстоятельство. К сожалению, на сегодняшний день зафиксировать изменение вероятности смерти с возрастом мы можем только с помощью популяционных исследований, т.е. путем получения кривых выживания когорт организмов. При этом важны не только сдвиг кривой (описываемой в случае стареющих организмов уравнением Гомпертца—Мейкхема, а в случае нестареющих — экспонентой) вправо или влево, но и возможные изменения формы этой кривой. Кстати, совсем не обязательно, чтобы такие изменения определялись модификацией процесса старения. Как справедливо заметил в своей замечательной книге Стивен Остад [2], «Теоретический предел нашей продолжительности жизни определяется поведением людей, а не их физиологией. Если бы подростки не гоняли на машинах, как сумасшедшие, это привело бы к гораздо большему увеличению средней ожидаемой продолжительности жизни, чем победа над раком».

Таким образом, сдвиг экспоненциальной кривой выживания вправо или влево без изменения ее формы хотя и приводит к изменению продолжительности жизни (как средней, так и максимальной), но никак не связан с воздействием на процесс старения. К сожалению, даже в случае работ с использованием когорт животных, вымирающих «по Гомпертцу», очень трудно решить, действительно ли используемые экспериментальные воздействия влияют на фундаментальные механизмы старения. В данной статье я не имею возможности подробно останавливаться на методологии геронтологических исследований, хочу лишь коротко заметить, что только достоверное увеличение максимальной (или хотя бы 90%-ной) продолжительности жизни может быть интерпретировано как реальное замедление процесса старения. А сократить жизнь можно миллионами способов (инфекции, голод, травмы и т.п.), однако вряд ли хотя бы один из них может претендовать на звание истинного геропротектора (разве что ионизирующая радиация, которая может сдвигать кривую выживания стареющих животных влево при сохранении ее асимметрии и эксцесса).

В последнее время наблюдается резкое возобновление угасающего было интереса к свободнорадикальной теории старения и, соответственно, к антиоксидантам различной природы как потенциальным геропротекторам [3—6]. Исследователями, придерживающимися этой теории, в том числе и группой под руководством В.П. Скулачёва [3, 4, 7—12], получено очень много обнадеживающих на первый взгляд результатов. Однако практически во всех случаях показано, что антиоксиданты лишь улучшают качество жизни подопытных животных (так же, как полноценное питание и нормальная физическая активность), не влияя на показатель видовой (максимальной) продолжительности жизни, что приводит лишь к ректангуляризации кривой выживания (т.е. к изменению ее формы в сторону большей «прямоугольности») в связи с тем, что все больше и больше особей доживает до возраста, близкого к максимальной

продолжительности жизни). Впрочем, даже если бы антиоксиданты и позволили значительно увеличить максимальную продолжительность жизни, это только «лило бы воду на мельницу» геронтологов-«антипрограммистов», ибо мне трудно представить, каким образом с помощью таких геропротекторов можно модифицировать генетическую программу старения.

Важно также понимать, что старение может идти, но с очень малой скоростью, так что имеющиеся в нашем распоряжении методы просто не способны его обнаружить. Еще около 20 лет назад Калев Финч [13] ввел понятие «negligible aging» (несущественное, незначительное, пренебрежимое старение), для которого были сформулированы следующие критерии (требования): 1) отсутствие заметных изменений с возрастом силы смертности, 2) отсутствие изменений в темпах размножения после достижения зрелости, 3) отсутствие заметного ухудшения с возрастом физиологических функций или снижения устойчивости к заболеваниям.

К биологическим видам с «несущественным старением» относятся гренландский кит, гигантская черепаха, камбала, осетр, омар и др. Одна из моих любимых статей [14], посвященная организмам такого рода, была остроумно названа автором «Старение и геном, или изменения и распад во всем, что мне известно, за исключением омаров». Надо сказать, что практически все организмы с «несущественным старением» объединяет одно важное свойство — они обладают неограниченным ростом. При этом, как правило, чем больше размеры особей вида, тем больше зафиксированная видовая продолжительность жизни. Выражение «как правило» здесь не случайно: как и из каждого правила, из этого тоже есть исключения. Хорошо известный пример — морские окуни рода *Sebastes* [13,15]. Их насчитывается около 50 видов, причем продолжительность жизни разных видов варьирует от 12 до 205 лет. Однако рекордсменами (особенно среди млекопитающих) остаются все-таки виды с неограниченным ростом и, следовательно, с очень большими размерами. Например, гренландский кит достигает 20 м в длину и весит более 90 тонн. По самым последним данным его максимальная продолжительность жизни составляет не менее 211 лет.

Интересно также отметить, что (опять-таки, как правило) существует еще одна закономерность: чем больше размеры тела и, соответственно, продолжительность жизни, тем меньше плодовитость особей данного вида.

Концепция, согласно которой ограничение роста организмов является главенствующей причиной их старения, была сформулирована еще в первой трети XX века [16—18] в работах Майнота, Биддера и Шмальгаузена. Согласно их идеям, реализация программы развития приводит к возникновению популяций постмитотических клеток, не способных ни к росту, ни к восстановлению, что делает невозможной полноценную регенерацию.

В 80-х годах XX века я, пытаясь модернизировать вышеуказанную концепцию, сформулировал теорию

старения, которая состоит из следующих положений [19—26]. Известно, что высокоразвитые организмы просто не в состоянии осуществлять свои физиологические функции без помощи популяций высокодифференцированных клеток с нулевой или очень низкой пролиферативной активностью. Примером таких клеток могут служить нейроны или кардиомиоциты. Их деятельность несовместима с митотическими делениями, которые сразу бы нарушили сложную систему взаимодействия клеток между собой, а именно это взаимодействие определяет функциональные возможности соответствующих органов. В то же время в таких клетках, как и во всех других клетках организма, возникают спонтанные повреждения ДНК, репарировать которые на 100% организм, к сожалению, не в состоянии [19, 27]. Если делящиеся клетки просто «разбавляют» образующиеся повреждения (в расчете на всю популяцию) путем размножения, т.е. появления новых, «неиспорченных» клеток, то постмитотическим или медленно делящимся клеткам этого сделать не удастся (вторым – лишь в том случае, если скорость клеточной пролиферации недостаточно велика для поддержания повреждений на безопасном для организма уровне). Таким образом, количество дефектов ДНК в расчете на клетку непрерывно растет с возрастом, увеличивая вероятность нарушения функционирования органа или ткани, а затем и возникновения различных возрастных болезней. В конце концов этот процесс приводит к увеличению вероятности смерти организма, т.е. к старению.

Из этой концепции вытекает одно обстоятельство, которое на многие годы определило стратегию наших экспериментальных исследований. Я предположил, что ограничение пролиферации культивируемых клеток должно приводить к накоплению в культуре различных макромолекулярных изменений, сходных с возрастными изменениями клеток стареющего организма. Как показали наши многочисленные эксперименты [28—33], при ограничении пролиферации клеточных культур в результате контактного торможения в них действительно происходят вышеуказанные изменения – накапливаются одностранные разрывы ДНК, сшивки ДНК-белок, деметилированные основания в ДНК; изменяется частота спонтанных сестринских хроматидных обменов; происходят структурные изменения клеточных ядер; возникают дефекты плазматической мембраны; уменьшается способность клеток реагировать на митогены (факторы, стимулирующие размножение клеток) и образовывать колонии; увеличивается содержание в ДНК известного биомаркера старения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина; снижается активность поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1. Наиболее важные среди них – это повреждения ДНК, ибо все остальные макромолекулы в принципе можно синтезировать заново при наличии неизменной матрицы, т.е. ДНК.

Полученные данные позволяют полагать, что идея определяемого программой развития организма ограни-

чения пролиферации как основного механизма запуска старения действительно имеет право на существование. Таким образом и возникло мнение о том, что программы развития как таковой вполне достаточно для объяснения причин старения макроорганизма.

В тех случаях, когда ограничение пролиферации отодвигается на неопределенный срок (виды с неограниченным ростом тела) или вообще не происходит (пресноводная гидра), наблюдаются значительное замедление либо даже полная отмена процесса старения. Гидра является идеальной иллюстрацией данного вывода [19, 34]. При определенных температурных условиях ее так называемые *i*-клетки непрерывно делятся, обновляя организм, а старые клетки слущиваются либо с концов щупалец, либо со стороны аборальной поры. При этом размеры и индивидуальные особенности полипа остаются неизменными, и такая особь вообще не стареет.

Еще один пример «бессмертия» (здесь и далее в смысле отсутствия старения) — перевиваемые линии трансформированных клеток животных и человека [35]. В этом случае также не наблюдаются никакие признаки старения клеточной популяции, способной к неограниченному размножению на протяжении практически неограниченного отрезка времени. При этом отдельные клетки могут «портиться» и гибнуть, но на их место сразу приходят новые, образовавшиеся в результате непрерывных делений. Как только мы делаем нормальные фибробласты неограниченно размножающимися [36], вводя в них ген теломеразы, они сразу теряют способность стареть «по Хейфлику».

Аналогичные выводы могут быть получены и при анализе механизмов, обеспечивающих практическое «бессмертие» вегетативно размножающихся растений. Скажем, шафран посевной вегетативно размножается в течение более чем 2500 лет, а осиновыя рощи в Скалистых горах не давали семян со времени ледникового периода. Другое дело, что говорить в данном случае о «бессмертии» конкретного растения довольно трудно. Зародышевая линия клеток человека, в принципе, тоже «бессмертна», но это касается не отдельных особей, а всей цепи организмов, передающих наследственный материал от предков к потомкам. Как справедливо заметил известный немецкий ботаник XIX века Александр Браун, «Уже одно внутреннее чувство подсказывает, что необыкновенно разветвленное растение — это не единое существо, не единая жизненная единица, сравнимая с животным или человеком, нет, это скорее целый мир индивидуумов, которые возрастают один из другого в цепи поколений».

В то же время многие растения имеют программу вполне четкого запрограммированного старения листьев, проявляющегося каждой осенью в появлении красной или желтой окраски.

Таким образом, в природе существует довольно большое количество организмов, у которых не наблюдается старения. Некоторые сторонники запрограммированности этого процесса (назовем их «программиста-

ми») полагают, что у этих видов просто нет программы старения в отличие от других видов.

Мне кажется, что необходимость сохранения индивидуальности (животные и растения) или личности (человек и, возможно, животные) является главным препятствием на пути достижения «бессмертия».

Список доводов, приводимых в пользу запрограммированности старения, достаточно стандартен [12, 37—39]. Упомяну лишь наиболее, на мой взгляд, распространенные:

- 1) различия в видовой продолжительности жизни;
- 2) связь продолжительности жизни детей с продолжительностью жизни родителей;
- 3) наличие болезней, вызывающих преждевременное старение;
- 4) увеличение продолжительности жизни некоторых экспериментальных животных при отключении определенных генов;
- 5) существование у некоторых организмов феномена запрограммированной смерти.

Все доводы «против» также изложены в большом количестве публикаций [5, 40, 41], да, собственно, и дискуссии такого рода уже неоднократно имели место (см., например, материал, опубликованный Бредесеном и Остадом в журнале «Aging Cell» [37, 41, 42]). Поэтому я лишь коротко остановлюсь на некоторых «анти-программистских» положениях, которые наиболее заслуживают внимания.

Итак, по порядку. Как уже отмечалось выше, продолжительность жизни и старение не связаны жестко. Поэтому видовые различия в продолжительности жизни могут определяться не разными программами старения, а разными программами развития, создающими разные по надежности функционирования организмы. Соответственно, дети получают от родителей не программу старения, а генетически запрограммированную надежность, определяющую их продолжительность жизни. Программа развития доводит организм до определенной стадии, обеспечивающей успешное размножение, а потом, как правило, бросает их на произвол судьбы. Известно, что автомобили тоже стареют (т.е. вероятность их необратимой поломки увеличивается со временем), однако никто не закладывает в них специальную программу старения. Более дорогие автомобили работают дольше просто потому, что у них большая надежность, чем у дешевых. По той же причине могут быстрее стареть организмы с болезнями преждевременного старения. Правда, надо отметить, что в силу большой редкости таких заболеваний не удастся снять кривые выживания когорты больных индивидов, так что корректно отличить случаи такого рода от случаев повышения смертности из-за других болезней (не относящихся к прогероидным, т.е. сопровождающимся преждевременным или ускоренным старением) не представляется возможным.

Мне вполне импонирует взгляд на проблему запрограммированности старения известного геронтолога

Робина Холидея. В 2007 году в своей книге «Старение: парадокс жизни» со стандартным для большинства книг в этой области подзаголовком «Почему мы стареем» он пишет: «Некоторые верят, что старение генетически запрограммировано или, даже более категорично, что старение просто не может иметь место без соответствующей программы. Однако эта точка зрения уж очень упрощает ситуацию, и я много раз писал о ситуации со старением зубов, являющейся простой иллюстрацией моего подхода к проблеме. Размеры и структура зубов генетически запрограммированы, однако зубы изнашиваются и полностью разрушаются из-за их использования. Таким образом, зубы действительно запрограммированы на служение организму в течение его жизни, однако, если бы гипотетически они не использовались, то могли бы существовать в течение гораздо большего времени, чем продолжительность жизни особи. Вся архитектура тела детерминирована генами, но этот «дизайн», как мы видим, полностью несовместим с бесконечной жизнью» [43].

Очень похожие идеи высказывает и Суреш Раттан [44] в развиваемой им концепции «геронтогенов», т.е. тех генов, функционирование которых обеспечивает надежное существование молекулярных систем клетки, защищая организм от изменений, ведущих к старению.

Известные факты увеличения продолжительности жизни некоторых экспериментальных организмов (наиболее яркие примеры таких результатов были получены на нематодах) при отключении определенных генов (подробный обзор данных см. [45]) также не являются неопровержимым доводом в пользу запрограммированности старения. Стивен Осад справедливо отмечает [41], что некоторые мутанты *daf-2 Caenorhabditis elegans* умирают в возрасте 10 дней, а некоторые – в возрасте 50 дней. Это свидетельствует об огромной дисперсии продолжительности жизни в данной популяции. Кроме того, оказалось, что, будучи поставленными в жесткие реальные условия конкуренции с особями дикого типа, мутанты *age-1* и *daf-2 C. elegans* сильно проигрывают первым в жизнеспособности [46—48].

И, наконец, о запрограммированной смерти. Этот феномен действительно широко распространен в живой природе (растения, осьминоги, лосось, сумчатые и др.), но, на мой взгляд, никак не связан со старением. Запрограммированная смерть, как правило, происходит совсем иначе, чем смерть в глубокой старости [41] и, что самое главное, вероятность ее не растет непрерывно с возрастом, а именно такой рост, как отмечалось выше, является необходимым признаком старения. Мне кажется, что само это явление — запрограммированная смерть — лишь подчеркивает возможность существования программы смерти, но не старения. Именно таким способом природа может избавляться от ненужных особей, не прибегая к невероятному и практически нереализуемому посредством эволюционных механизмов способу устранения организмов по *программе, увеличивающей вероятность их гибели со временем*

(а именно так должна действовать настоящая программа старения).

Главное свойство любой программы — ее можно нарушить. Сбои в программе развития — обычное дело. Однако мне неизвестны случаи мутаций — сбоев в программе старения, приводящих к появлению «бессмертных» особей. Даже если у организма нет программы старения, он все равно, как правило, будет стареть — так уж он устроен, ибо старение, судя по всему, является обычным «побочным продуктом» программы развития.

Дискуссию о возможности существования программы старения начал еще великий ученый-генетик Август Вейсман, причем, что интересно, в первую очередь он дискутировал сам с собой (см. прекрасный обзор Кирквуда и Кремера, посвященный концепциям А. Вейсмана [49]). Если в своих ранних работах он признавал адаптивность старения, т.е. целесообразность этого явления для видов с точки зрения эволюции, то потом полностью отказался от этой идеи и пришел к заключению, что программа старения (которая должна формироваться в ходе эволюции, если бы существовала в принципе) отсутствует.

Кстати, именно А. Вейсман впервые четко противопоставил клетки зародышевого пути (Keimplasma), популяция которых в принципе является бессмертной, соматическим клеткам, которые стареют и умирают. Затем, уже в XX столетии, после опытов Карреля [50] по культивированию изолированных клеток животных ученые-геронтологи в течение почти 50 лет полагали, что такие клетки способны к неограниченному размножению. Лишь поставленные в 50—60-х годах эксперименты Свима и Паркера [51], а затем и Хейфлика [52—54] позволили установить, что результаты Карреля были, по-видимому, артефактом. Как оказалось, практически все нормальные клетки животных обладают ограниченной способностью к пролиферации, выдерживая в культуре не более 100—120 делений (что соответствует приблизительно 50 удвоениям клеточной популяции). Было сформулировано множество концепций, пытающихся объяснить суть феномена Хейфлика и связать его со старением *in vivo*. Однако впоследствии все они были отвергнуты в результате открытия теломерного «счетчика» [55], определяющего ограниченную способность нормальных клеток к размножению. Это инициировало новую волну теорий старения, объясняющих данное явление именно укорочением теломер в делящихся клетках. При этом, как ни удивительно, подавляющее большинство исследователей игнорировало тот факт, что наиболее важные органы высокоразвитых животных, как уже отмечалось выше, состоят из постмитотических или очень медленно размножающихся клеток, поэтому для них само понятие пролиферативного потенциала просто теряет смысл. Что же касается способных к размножению клеток, то за время жизни организма они практически никогда не используют весь свой потенциал. Это убедительно было показано путем сравнения данного показателя для фибробластов, получен-

ных от детей и практически здоровых долгожителей [56]. В связи со сказанным уже не кажутся обоснованными попытки некоторых геронтологов представить механизм укорочения теломер как способ реализации программы старения.

И последнее. Можно в принципе предположить наличие некоторой внешней программы, которая контролирует процесс старения извне, лишь воздействуя определенным образом на определенные структуры организма. Сравнительно недавно А.М. Оловниковым, автором известной геронтологам теории маргинотомии [55], была сформулирована еще одна концепция — так называемая концепция луносенсоров, согласно которой изменения гравитации вследствие наличия лунного цикла приводят к определенным изменениям в клетках эпифиза. Однако эти изменения не являются «плохими» для самих клеток и никак не влияют на их жизнеспособность. Они приводят лишь к высвобождению нейромедиаторов, попадающих в гипоталамус и запускающих уже там процессы, в дальнейшем приводящие к старению всего организма [57, 58]. Несмотря на всю фантастичность этой идеи, она позволяет решить многие проблемы, стоящие перед классической геронтологией, ибо не требует поиска тонких механизмов старения непосредственно в самом организме. К сожалению, теория оставляет открытыми вопросы о том, как будут стареть космонавты, улетевшие далеко от Земли и Луны, а также о том, почему эта программа запускается лишь у взрослых людей и по-разному работает у видов с разной продолжительностью жизни. Кроме того, она не объясняет, как происходит старение у растений, грибов, простейших и даже более развитых организмов, у которых нет эпифиза и гипоталамуса. Ну и, конечно, всегда остается главный вопрос — «кому это нужно», иначе говоря, каким образом возникли организмы, старение которых регулируется таким экзотическим способом. Боюсь, что без ставших в последнее время очень популярными среди некоторых геронтологов идей о Высшем Разуме этот вопрос так и останется без ответа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Merriam-Webster Online Dictionary and Thesaurus, <http://www.merriam-webster.com>.
2. Austad S.N. Why we age: what science is discovering about the body's journey through life. John Wiley&Sons, Inc., 1999, 256 p.
3. Skulachev V.P. IUBMB Life, 2005, v. 57, p. 305—310.
4. Skulachev V.P. Exp. Gerontol., 2001, v. 36, p. 995—1024.
5. de Grey A.D.N.J. The mitochondrial free radical theory of aging (Molecular biology intelligence unit 9). R.G. Landes Company, 1999, 212 p.
6. Кольтовер В.К. Успехи геронтологии, 2000, т. 3, № 4, с. 38—41.
7. Скулачев В.П. Биохимия, 2007, т. 72, № 12, с. 1700—1714.
8. Skulachev V.P. IUBMB Life, 2000, v. 49, p. 177—180.
9. Skulachev V.P. Ibid., 2000, v. 49, p. 365—373.

10. *Skulachev V.P.* Quart. Rev. Biophys., 1996, v. 29, p. 169—202.
11. *Skulachev V.P., Longo V.D.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 2005, v. 1057, p. 145—164.
12. *Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P.* Nat. Rev. Genet., 2005, v. 6, p. 866—872.
13. *Finch C.E.* Longevity, senescence, and the genome. Chicago—London: The University of Chicago Press, 1990, 938 p.
14. *Downes C.S.* BioEssays, 1993, v.15, p. 359—362.
15. *Finch C.E.* Between Zeus and the salmon. The biodemography of longevity. Eds. K.W. Wachter, C.E. Finch. Washington D.C.: National Academy Press, 1997, p. 245—268.
16. *Bidder G.P.* Brit. Med. J., 1932, v. 2, p. 583—585.
17. *Minot C.S.* The problem of age, growth, and death; a study of cytomorphosis, based on the lectures at the Lowell Institute, March 1907. NY—London: G.P. Patnam's Sons, 1908, 302 p.
18. *Шмальгаузен И.И.* Проблема смерти и бессмертия. М.-Л.: Госиздат, 1926, 92 с.
19. *Хохлов А.Н.* Пролиферация и старение. Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. Сер. «Общие пробл. физ.-хим. биологии», т. 9. М.: ВИНТИ, 1988, 176 с.
20. *Хохлов А.Н.* Цитология, 2002, т. 44, № 12, с. 1143—1148.
21. *Хохлов А.Н.* Онтогенез, 2003, т. 34, № 5, с. 382—389.
22. *Хохлов А.Н.* Пробл. старения и долголетия, 2008, т. 17, № 4, с. 451—456.
23. *Хохлов А.Н.* Там же, 2009, т. 18, № 1, с. 32—36.
24. *Khokhlov A.N.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, v. 663, p. 475—476.
25. *Khokhlov A.N.* Biomarkers of aging: expression and regulation. Eds. F. Licastro, C.M. Caldarera. Bologna: CLUEB, 1992, p. 209—216.
26. *Khokhlov A.N.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998, v. 854, p. 519.
27. *Vilenchik M.M., Khokhlov A.N., Grinberg K.N.* Studia biophysica, 1981, v. 85, p. 53—54.
28. *Хохлов А.Н., Чиркова Е.Ю., Наджарян Т.Л.* Цитология, 1984, т. 26, № 8, с. 965—968.
29. *Хохлов А.Н., Чиркова Е.Ю., Горин А.И.* Бюл. эксперим. биол. мед., 1986, т. 101, № 4, с. 416—418.
30. *Хохлов А.Н., Чиркова Е.Ю., Чеботарев А.Н.* Цитология и генетика, 1987, т. 21, № 3, с. 186—190.
31. *Хохлов А.Н., Кирнос М.Д., Ванюшин Б.Ф.* Изв. АН СССР. Сер. биол., 1988, № 3, с. 476—478.
32. *Шрам С.И., Шиловский Г.А., Хохлов А.Н.* Бюл. эксперим. биол. мед., 2006, т. 141, № 5, с. 567—571.
33. *Есинов Д.С., Горбачева Т.А., Хайруллина Г.А. и др.* Успехи геронтологии, 2008, т. 21, № 3, с. 485—487.
34. *Бриан П.* Происхождение и развитие половых клеток в онтогенезе позвоночных и некоторых групп беспозвоночных. Л.: Медицина, 1968, с. 17—74.
35. Cell immortalization (Progress in molecular and subcellular biology. V. 24). Ed. A. Macieira-Coelho. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000, 207 p.
36. *Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. e. a.* Science, 1998, v. 279, p. 349—352.
37. *Bredesen D.E.* Aging Cell, 2004, v. 3, p. 255—259.
38. *Lewis K.* Mech. Ageing Dev., 1999, v. 109, p. 43—51.
39. *Goddio A.-S.* Eur. J. Plast. Surg., 1991, v. 14, p. 261—264.
40. *Kirkwood T.B.L.* Mech. Ageing Dev., 2002, v. 123, p. 737—745.
41. *Austad S.N.* Aging Cell, 2004, v. 3, p. 253—254.
42. *Bredesen D.E.* Ibid., 2004, v. 3, p. 261—262.
43. *Holliday R.* Aging: the paradox of life. Why we age. Dordrecht: Springer, 2007, 132 p.
44. *Rattan S.I.S.* FASEB J., 1995, v. 9, p. 284—286.
45. *Vanfleteren J.R., Braeckman B.P.* Neurobiol. Aging, 1999, v. 20, p. 487—502.
46. *McCull G., Jenkins N.L., Walker D.W., Lithgow G.J.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 2000, v. 908, p. 319—320.
47. *Walker D.W., McCull G., Jenkins N.L. e. a.* Nature, 2000, v. 405, p. 296—297.
48. *Jenkins N.L., McCull G., Lithgow G.J.* Proc. Biol. Sci., 2004, v. 271, p. 2523—2526.
49. *Kirkwood T.B.L., Cremer T.* Hum. Genet., 1982, v. 60, p. 101—121.
50. *Carrel A.* J. Exp. Med., 1912, v. 17, p. 14—19.
51. *Swim H.E., Parker R.F.* Am. J. Hyg., 1957, v. 66, p. 235—243.
52. *Hayflick L.* Exp. Cell Res., 1965, v. 37, p. 614—636.
53. *Hayflick L.* Mech. Ageing Dev., 1979, v. 9, p. 393—408.
54. *Rattan S.I.S.* Biogerontology, 2000, v. 1, p. 79—87.
55. *Оловников А.М.* Докл. АН СССР, 1971, т. 201, № 6, с. 1496—1499.
56. *Cristofalo V.J., Allen R.G., Pignolo R.J. e. a.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1998, v. 95, p. 10614—10619.
57. *Olovnikov A.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 2005, v. 1057, p. 112—132.
58. *Olovnikov A.* J. Alzheimer's Dis., 2007, v. 11, p. 241—252.