

УДК [57.043::539.1]: 576.35:57.017.6

ОТ КАРРЕЛЯ К ХЕЙФЛИКУ И ОБРАТНО, ИЛИ ЧЕМУ НАС НАУЧИЛИ 100 ЛЕТ ЦИТОГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2010 г. А. Н. Хохлов*

МГУ имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Сектор эволюционной цитогеронтологии, Москва,

Рассматривается история экспериментально-геронтологических исследований на культивируемых клетках. Проводится сравнительный анализ цитогеронтологических работ и/или геронтологических концепций Вейсмана, Карреля и Хейфлика, а также автора настоящей публикации. Подчеркивается, что на протяжении XX столетия характер таких концепций неоднократно кардинально менялся. Заключается, что на сегодняшний день практически невозможно объяснить с помощью данных цитогеронтологических исследований, каким образом стареют многоклеточные организмы. Постулируется необходимость обязательного сочетания с экспериментами, проводимыми на культивируемых клетках, фундаментальных геронтологических экспериментов, включающих снятие кривых выживания людей или экспериментальных животных.

Старение, культивируемые клетки, феномен Хейфлика, стационарные клеточные культуры, цитогеронтология, ДНК.

Цитогеронтология — это наука об изучении механизмов старения в экспериментах на культивируемых клетках [1, 2]. И она является лишь частью геронтологии в целом (без приставки “цитото”), поэтому не имеет права на существование без корректных общегеронтологических понятий и определений. К сожалению, именно в современной геронтологии наблюдается значительная путаница с основными определениями, на которых должна базироваться данная наука. И в первую очередь это касается представлений о том, что же это такое — старение. Классическое определение, в принципе, звучит более или менее сходно во всех основополагающих учебниках и руководствах по геронтологии или биологии старения: старение — это совокупность возрастных изменений организма, ведущих к увеличению вероятности его смерти [3–7]. Собственно, главное здесь — вероятность смерти, без которой определение просто теряет смысл.

Попробую проиллюстрировать это положение с помощью двух картинок (рис. 1 и 2). Оценить, изменяется ли со временем вероятность смерти организма, можно в настоящее время только с помощью популяционных исследований. Для этого нужно снять кривую выживания когорты изучаемых организмов (т.е. группы особей, родившихся в один и тот же момент времени). На рис. 1 представлены три кривые, первая из которых описывает так называемое “старение по Гомпертцу”,

которому подвержены все стареющие организмы, находящиеся в хороших условиях, иначе говоря, “нормальное” старение. В этом случае сила смертности, начиная с определенного возраста, увеличивается экспоненциально. При умеренном воздействии ионизирующего излучения мы наблюдаем сдвиг первой кривой влево с сохранением ее формы (т.е. асимметрии и эксцесса) — радиационно-индуцированное преждевременное старение. В этом случае сила смертности также растет экспоненциально, однако начинается этот процесс значительно раньше. Именно сохране-

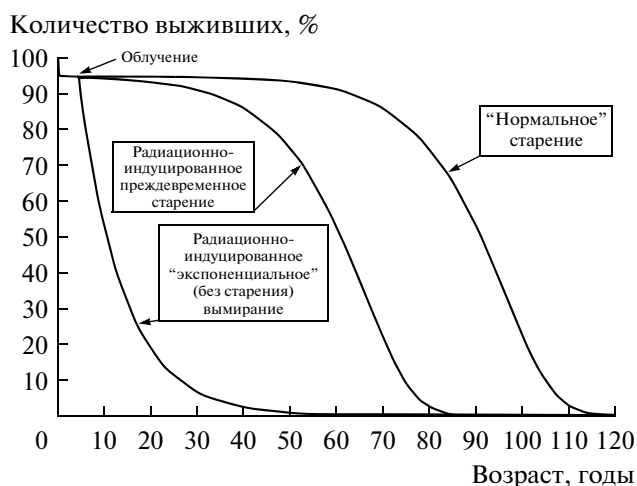


Рис. 1. Схематическое представление кривых выживания стареющих организмов в норме, а также при воздействии ионизирующего излучения в различных дозах.

* Адресат для корреспонденции: 119991 Москва, Ленинские Горы, биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова; тел.: (495) 939-15-90; факс: (495) 939-43-09; e-mail: khokhlov@genebee.msu.su.

ние в данном случае формы кривой позволило геронтологам считать такое вымирание хорошей моделью для изучения механизмов естественного старения. Собственно, как раз это сходство кривых и навело на мысль о возможной идентичности макромолекулярных повреждений, возникающих в процессе “нормального” и радиационно-индуцированного старения. Наконец, третья кривая на рис. 1 иллюстрирует индуцированное излучением в очень большой дозе “экспоненциальное” вымирание, при котором старения не наблюдается, т.е. сила смертности остается постоянной (и очень высокой) на протяжении всего времени наблюдения. В последнем случае мы тоже можем рассчитать среднюю и максимальную продолжительность жизни популяции, однако никакого геронтологического смысла эти понятия иметь не будут.

В последнее время в экспериментально-геронтологической литературе данные об увеличении или уменьшении продолжительности жизни под влиянием тех или иных факторов однозначно интерпретируются как модификация процесса старения. Полагаю, что это абсолютно неверный подход. На рис. 2 приведены рассчитанные нами кривые выживания трех условных популяций организмов, у которых нет старения, т.е. сила смертности (R) не меняется со временем. При этом ее величина от когорты к когорте увеличивается в несколько раз. Совершенно очевидно, что как средняя, так и максимальная продолжительность жизни организмов для данных трех популяций сильно различаются, однако никакого старения здесь нет и в помине.

Суммируя, хочу подчеркнуть, что классическая геронтология изучает механизмы старения именно в том смысле, который связан с увеличением вероятности смерти с возрастом. Иначе говоря, “истинные” геронтологи должны пытаться выяснить, почему при старении растет сила смертности и каким образом можно было бы замедлить этот рост, сознавая, что даже полная победа над этим явлением всего лишь увеличит среднюю продолжительность жизни человека до 700–800 лет, хотя вымирать люди после этого будут “экспоненциально” — из-за различных болезней, катастроф и несчастных случаев.

Таким образом, цитогеронтология должна изучать механизмы, определяющие увеличение вероятности смерти с возрастом (далее именно в этом смысле я буду употреблять слово “старение”), в экспериментах на культивируемых клетках. К сожалению, более чем 100-летняя история этой науки как раз и увела геронтологов в сторону от сути феномена старения, привлекая внимание исследователей к второстепенным, как потом

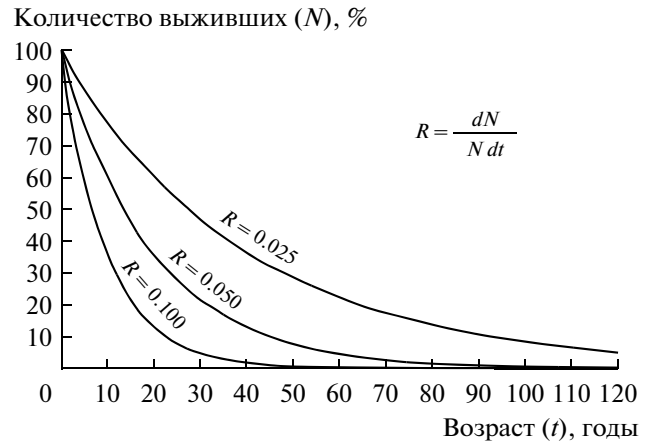


Рис. 2. Влияние силы смертности (R) на форму кривых выживания нестареющих организмов.

оказалось, фактам, не играющим ключевой роли в определении его механизмов.

Основы цитогеронтологии были фактически заложены еще Августом Вейсманом в конце XIX в. [8, 9]. Существует довольно много посвященных геронтологическим взглядам Вейсмана обзорных статей (см., например, [10–12]), в которых подробно рассматривается история становления его представлений о механизмах старения и эволюционных аспектах появления данного феномена в живой природе. Краеугольным камнем взглядов Вейсмана является положение о существовании смертной сомы и бессмертной “зародышевой плазмы” (Keimplasma). Именно Вейсман впервые четко противопоставил клетки зародышевого пути, популяция которых в принципе бессмертна, соматическим клеткам, которые стареют и умирают. Впрочем, нельзя не отметить, что он так и не дал четкого определения, что же это такое — клеточное старение. Возможно, это и явилось причиной тех выводов, которые сделал Каррель [13, 14], создав в начале XX в. экспериментальные основы цитогеронтологии.

История возникновения и развития этой науки подробно рассмотрена мной в монографии 1988 г. [2], поэтому позволю себе лишь кратко остановиться на основных этапах данного процесса. Хотелось бы только специально подчеркнуть, что основной смысл проведения геронтологических исследований на изолированных клетках организма заключался в исключении влияния на получаемые результаты центральной нервной системы и гормонов, которые могли искажать “чистую” картину клеточных и субклеточных изменений, происходящих при старении.

Каррель захотел проверить, действительно ли соматические клетки высших животных, будучи выделенными из организма, не смогут размножаться бесконечно, “состарятся” и умрут. Именно он разработал методику культивирования во флаконах эпителиальных или фибробластоподобных клеток животных, причем эта методика практически в неизменном виде используется до настоящего времени. Однако результаты экспериментов Карреля совсем не укладывались в концепцию смертной сомы. Некоторые штаммы клеток, полученных из куриных эмбрионов, ему удалось культивировать практически неограниченно долго без всяких признаков деградации культур. Поэтому в XX столетии ученые-геронтологи в течение почти 50 лет полагали, что соматические клетки способны к неограниченному размножению. Лишь поставленные в 1950–1960-х годах эксперименты Свима и Паркера [15], а затем и Хейфлика [16–18] 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” [19], 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 высоко развитых животных 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, полученных от детей и практически здоровых долгожителей [20]. В связи со сказанным уже не кажутся обоснованными попытки некоторых геронтологов представить механизм укорочения теломер как способ реализации программы старения [21].

Необходимо также подчеркнуть, что между феноменом Хейфлика и старением многоклеточного организма нет прямых причинно-следствен-

ных связей [2, 22–25]. Вся доказательная база геронтологической ценности этого феномена основывается лишь на целом ряде корреляций типа пониженного пролиферативного потенциала фибробластов, полученных от пациентов с прогерией, прямой связи этого показателя с видовой продолжительностью жизни или обратной — с возрастом донора клеток.

В связи с вышесказанным я ввел несколько лет назад [23, 26] понятия коррелятивных и сущностных моделей старения. Первые, как тот же феномен Хейфлика, не имеют прямого отношения к реальным механизмам старения, но тем не менее позволяют получать данные, весьма полезные как для экспериментальной, так и для теоретической геронтологии. К числу таких моделей можно отнести и нашу клеточно-кинетическую модель для испытания геропротекторов и геропротомоторов [27, 28]. Эта модель была построена только на известном факте связи насыщающей плотности культуры диплоидных фибробластов человека с возрастом донора клеток и именно поэтому являлась чисто “коррелятивной”. Обнаружив, что изучаемый препарат увеличивает насыщающую плотность клеточной культуры, мы делали вывод о том, что он является геропротектором, хотя и не знали, как он повлиял бы на кривую выживания когорты людей.

В то же время вторая модель, которую мы интенсивно разрабатываем в последние годы [2, 22–25, 29–36] и которую назвали “моделью стационарного старения” (в английском варианте это выражение звучит гораздо более благозвучно — “stationary phase aging”), на мой взгляд, является как раз “сущностной”, ибо основана на нашей концепции старения многоклеточных организмов. Схематически данная концепция, развивающая идеи, высказанные еще в начале XX в. Биддером, Майнотом и Шмальгаузенем [37–39], изображена на рис. 3. Предполагается, что возникновение в организме в процессе развития и дифференцировки популяций постмитотических (кардиомиоциты, нейроны) или очень медленно размножающихся (гепатоциты) клеток приводит к накоплению в них вредоносных изменений на самых разных уровнях, что, в свою очередь, становится причиной ухудшения функционирования сначала тканей и органов, а потом и всего организма, т.е. к увеличению вероятности его смерти. Указанные повреждения (ДНК, мембран, белков и т.п.) возникают спонтанно в любых клетках, но в растущей клеточной популяции происходит непрерывное их “разбавление” за счет постоянного появления новых, лишенных таких дефектов клеток. Нужно также отметить, что наличие в организме тканей и органов, состоящих из неделя-

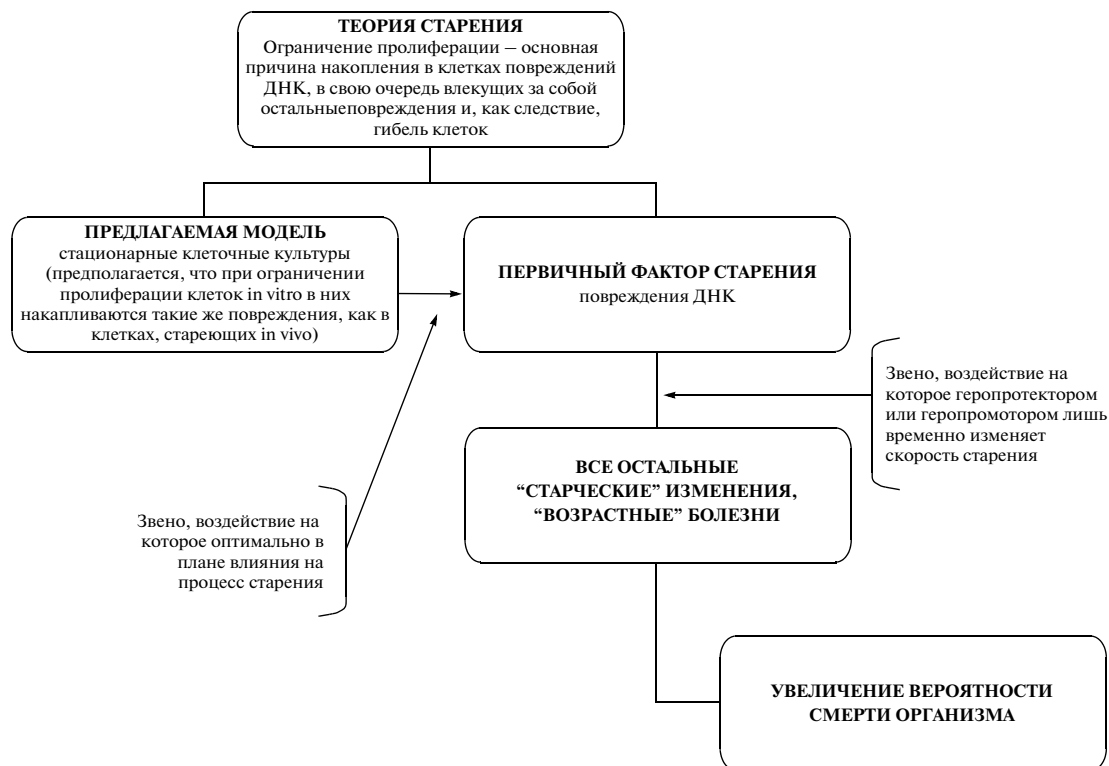


Рис. 3. Теория ограничения пролиферации как основной причины накопления в клетках макромолекулярных возрастных изменений, индуцирующих старение.

щихся или очень медленно делящихся клеток, делает невозможной нормальную регенерацию. Если концепция верна, то такое же накопление макромолекулярных дефектов должно происходить и в стационарных клеточных культурах. Как показали наши многочисленные эксперименты [2, 22–25, 29–36], при ограничении пролиферации клеточных культур в результате контактного торможения в них действительно происходят изменения, сходные с изменениями клеток стареющего макроорганизма – накапливаются однонитевые 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 и образовывать колонии; увеличивается содержание в ДНК известного биомаркера старения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина. Наиболее важные среди них – это повреждения ДНК, ибо все остальные макромолекулы, в принципе, можно синтезировать заново при наличии неизменной матрицы, т.е. ДНК. Таким образом, в модели “стационарного старения” постулируемый нашей концепцией механизм, вызыва-

ющий накопление вредоносных дефектов в клетках, является тем же, что и в макроорганизме.

Классической иллюстрацией работоспособности нашей теории является существование организмов типа пресноводной гидры [2, 40], у которых непрерывная пролиферация всех клеток делает особь практически бессмертной, т.е. лишенной старения.

Необходимо подчеркнуть, что в рамках модели “стационарного старения” мы определили клеточное старение как накопление в клеточной популяции различных повреждений, идентичных повреждениям, возникающим в стареющем многоклеточном организме. При этом фактически игнорировалось классическое определение старения, включающее вероятность смерти. К сожалению, наблюдая за тем, как культивируемые клетки “стареют” в стационарной фазе роста, никто, как правило, не оценивает изменения со временем вероятности их смерти. До недавнего времени мы тоже не особенно заостряли свое внимание на том, по какому закону вымирают клетки в нашей модели “стационарного старения”. И это не потому, что форма кривой выживания в данном случае нас не интересовала. Во-первых, клетки могут делиться, нарушая таким образом це-

лостность когорты. А во-вторых, корректно зафиксировать момент смерти клетки довольно трудно. В настоящее время существует очень много разных зондов для определения жизнеспособности клеток, но, к сожалению, все они дают достаточно сильно различающиеся результаты. Иначе говоря, довольно распространенной является ситуация, когда одна и та же клетка по результатам одного теста является живой, а по результатам другого — мертвой. Метод оценки способности клеток к образованию колоний [41, 42] эффективен только в случае размножающихся клеток (оценить жизнеспособность нейронов или кардиомиоцитов таким образом не удастся), поэтому “стационарно старые” клетки надо обязательно подвергать травмирующей их процедуре клонирования, которую многие ослабленные “особи” просто не переносят.

В настоящее время мы проводим сравнительные исследования нескольких методов оценки жизнеспособности культивируемых клеток, пытаясь выяснить, нельзя ли с помощью какой-либо не очень громоздкой батареи таких тестов с достаточной степенью достоверности/объективности снять кривую выживания клеток в модели “стационарного старения”. Полученные предварительные данные позволяют полагать, что в большинстве случаев такие клетки вымирают “по Гомпертцу”, т.е. действительно претерпевают старение уже в классическом смысле этого слова.

Теория, описанная на рис. 3, дает также возможность сформулировать еще одно положение, касающееся ставшей в последнее время очень популярной среди геронтологов дискуссии о запрограммированности старения [5, 43–55]. Если наша концепция верна, то необходимость в программе старения отпадает сама по себе. В деталях эта проблема рассмотрена мной в недавно опубликованной статье [56], к которой я и хотел бы отослать заинтересованного читателя. Здесь же лишь коротко замечу следующее. Так как популяции постмитотических или очень медленно размножающихся клеток с необходимостью образуются “автоматически” в процессе развития и именно их наличие в организме инициирует процесс старения, то последний можно считать просто “побочным продуктом” программы развития. Различия же в продолжительности жизни (в том числе видовые), на мой взгляд, определяются лишь различиями в программах, определяющих надежность систем (клеток, органов, тканей) данного организма. Кстати, именно невысокая надежность женских половых клеток является причиной так называемого “эффекта возраста матери” (maternal age effect), выражающегося в резком увеличении с возрастом вероятности появления

аномального потомства у женщин после 35 лет. Женские гаметы представляют собой по сути ту же стационарную культуру, только находящуюся внутри организма. Эта “культура” формируется при рождении девочки, и потом составляющие ее клетки находятся в покоящемся состоянии многие годы. То, что дети все-таки рождаются молодыми, определяется существованием целого ряда специальных барьеров [2, 57], предотвращающих в большинстве случаев возникновение потомков из яйцеклеток, несущих “старческие” повреждения.

Совсем недавно мы обнаружили, что, как и при старении *in vivo*, при “стационарном старении” в культивируемых клетках накапливается 8-оксо-2'-дезоксигуанозин — классический маркер возрастных изменений в рамках свободнорадикальной гипотезы старения [36]. Так как это соединение — продукт окисления ДНК активными формами кислорода, представлялось логичным предположить, что если свободнорадикальная концепция старения верна, то подавление образования свободных радикалов должно вызвать замедление процесса “стационарного старения” клеточной культуры. В.П. Скулачевым была предложена идея “мягкого” разобщения (MP) дыхания и окислительного фосфорилирования, при котором скорость образования свободных радикалов значительно снижается при сохранении возможности синтеза АТФ [58]. В целом ряде работ было продемонстрировано положительное действие MP на продолжительность жизни (см., например, [59]). В частности, известный разобщитель 2,4-динитрофенол (ДНФ) в “мягко разобщающих” концентрациях действовал как геропротектор в экспериментах на мышах, дрозофилах и дрожжах. Оставалось неясным, проявляется ли геропротекторное действие MP только на уровне организма или возможно его продемонстрировать даже на уровне клеточной популяции. В связи с этим мы исследовали влияние ДНФ на рост и “стационарное старение” (в пределах одного пассажа) культуры трансформированных клеток китайского хомячка линии B11-dii FAF28 [60]. К нашему удивлению, оказалось, что ДНФ в “мягко разобщающей” концентрации никак не влияет на кинетику роста и последующей гибели культуры в стационарной фазе роста. Иными словами, реальные на этот раз кривые выживания культивируемых клеток в контроле и опыте были совершенно одинаковыми. Кроме того, ни в одной из многочисленных использованных концентраций ДНФ не увеличивал жизнеспособность клеток, определяемую по эффективности их клонирования. В то же время препарат, как нам уже было известно, продлевает жизнь экспериментальным животным, достоверно сдвигая кри-

вую выживания вправо. Таким образом, складывалось впечатление, что геропротектор не действует на старение клеток, хотя и оказывает влияние на старение животных. Кстати, такого рода результаты достаточно часто получают и при изучении влияния различных антиоксидантов на “старение” культивируемых клеток [2, 61]. Естественно, мы допускали, что дело могло быть в весьма вероятной разнице в использованных рабочих концентрациях ДНФ *in vivo* и *in vitro*. Возможно, что: 1) концентрация ДНФ в наших экспериментах могла не вызывать МР либо 2) ДНФ вызывал МР, но оно никак не влияет на старение клеток в использованной модельной системе. Однако оставалось еще одно объяснение, которое, в принципе, подвергает сомнению все наши предыдущие эксперименты на культурах клеток.

Введение в практику экспериментально-геронтологических исследований экспериментов на культурах клеток преследовало, как я уже отмечал в начале статьи, в числе прочих одну очень важную цель — изучение “возрастных” изменений клеток в отсутствие влияния на них макроорганизма и, в частности, нейрогуморальной системы. В принципе, идея была верна, если исходить из того, что в клетках происходят вредоносные изменения, в дальнейшем приводящие к нарушению функционирования тканей и органов и в конце концов к увеличению смерти всего организма, т.е. к старению.

Соответственно, если какой-то препарат подавлял накопление таких вредоносных изменений, можно было ожидать, что он будет проявлять себя как геропротектор в экспериментах на животных. Но что если препарат никак не влияет на “старение” клеток? Означает ли это, что он не будет влиять (или положительно, или отрицательно) и на старение макроорганизма? Возможно, что многочисленные возрастные изменения (совсем не обязательно “плохие”) в клетках лишь запускают некоторые механизмы, реализующиеся лишь на организменном уровне и приводящие, в конце концов к увеличению вероятности смерти или к старению. Недавно опубликованная А.М. Оловниковым концепция “луносенсоров” как раз очень хорошо укладывается в данное предположение [62, 63]. Согласно этой концепции, изменения гравитации вследствие наличия лунного цикла приводят к определенным изменениям в клетках эпифиза. Однако эти изменения не являются “плохими” для самих клеток, никак не влияя на их жизнеспособность. Они лишь приводят к высвобождению нейромедиаторов, попадающих в гипоталамус и запускающих уже там процессы, в дальнейшем приводящие к старению всего организма.

Таким образом, устранив влияние центральной нервной системы и гормонов на культивируемые клетки, мы, вполне возможно, пошли неверным путем. Не исключено, что огромное количество результатов, полученных в цитогеронтологических экспериментах, придется перепроверять на лабораторных животных и, если это соответствует этическим нормам, даже на человеке. К сожалению, это надолго отложит серьезный прорыв на геронтологическом поприще, но тут уж ничего не поделаешь!

В заключение попробую суммировать, чего же мы добились, по моему мнению, за прошедшие 100 лет цитогеронтологических исследований:

1) Очень часто игнорируется классическое определение старения.

2) Судя по всему:

- *Все клетки организма меняются при старении (без исключений).*

- *Понятие СТАРЕНИЯ КЛЕТОК пока очень расплывчато.*

- *В настоящий момент мы не можем только на клеточном уровне объяснить старение многоклеточных организмов.*

- *Такие объяснения и не нужны — старение идет АВТОМАТИЧЕСКИ и определяется тем, как работала программа развития.*

- *Если все сказанное выше верно, бороться со старением, по-видимому, можно только одним образом — улучшая функционирование систем, либо предотвращающих возникновение вредоносных возрастных изменений, либо обеспечивающих их репарацию.*

Автор признателен А.Ф. Кармушакову за изготовление иллюстраций к настоящей статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hayflick L. // Mech. Ageing Dev. 1979. Т. 9. № 5–6. Р. 393–408.
2. 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.
3. Austad S.N. Why we age: what science is discovering about the body’s journey through life. Chichester: John Wiley&Sons. Inc., 1999. 256 p.
4. Finch C.E. Longevity, senescence, and the genome. Chicago–London: The University of Chicago Press, 1990. 938 p.
5. Holliday R. Aging: the paradox of life: Why we age. Dordrecht: Springer, 2007. 132 p.
6. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967. 398 с.
7. Хейфлик Л. Как и почему мы стареем? М.: Вече, 1999. 432 с.

8. *Weismann A.* Die Kontinuitat des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena: G. Fisher Verlag, 1885.
9. *Weismann A.* Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Jena: G. Fisher Verlag, 1892.
10. *Kirkwood T.B.L., Cremer T.* // Hum. Genet. 1982. V. 60. P. 101–121.
11. *Stanford P.K.* // Hist. Philos. Life Sci. 2005. V. 27. P. 163–199.
12. *Winther R.G.* // J. Hist. Biol. 2001. V. 34. P. 517–555.
13. *Carrel A.* // J. Exp. Med. 1912. V. 17. P. 14–19.
14. *Carrel A.* // J. Exp. Med. 1913. V. 18. P. 287–289.
15. *Swim H.E., Parker R.F.* // Am. J. Hyg. 1957. V. 66. P. 235–243.
16. *Hayflick L.* // Exp. Cell Res. 1965. V. 37. P. 614–636.
17. *Hayflick L.* // Mech. Ageing Dev. 1979. V. 9. P. 393–408.
18. *Rattan S.I.S.* // Biogerontology. 2000. V. 1. P. 79–87.
19. *Оловников А.М.* // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
20. *Cristofalo V.J., Allen R.G., Pignolo R.J. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. 1998. V. 95. P. 10614–10619.
21. *Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. et al.* // Science. 1998. V. 279. P. 349–352.
22. *Хохлов А.Н.* // Цитология. 2002. Т. 44. № 12. С. 1143–1148.
23. *Хохлов А.Н.* // Онтогенез. 2003. Т. 34. № 5. С. 382–389.
24. *Хохлов А.Н.* // Пробл. старения и долголетия. 2008. Т. 17. № 4. С. 451–456.
25. *Хохлов А.Н.* // Пробл. старения и долголетия. 2009. Т. 18. № 1. С. 32–36.
26. *Khokhlov A.N.* // Z. Gerontol. Geriat. 1999. V. 32. Suppl. 2. P. 121.
27. *Khokhlov A.N.* // Biomarkers of aging: expression and regulation / Eds F. Licastro, C.M. Caldarera. Bologna: CLUEB, 1992. P. 209–216.
28. *Чиркова Е.Ю., Головина М.Э., Наджарян Т.Л., Хохлов А.Н.* // Докл. АН СССР. 1984. Т. 278. № 6. С. 1474–1476.
29. *Khokhlov A.N.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. V. 663. P. 475–476.
30. *Khokhlov A.N.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. V. 854. P. 519.
31. *Хохлов А.Н., Чиркова Е.Ю., Наджарян Т.Л.* // Цитология. 1984. Т. 26. № 8. С. 965–968.
32. *Хохлов А.Н., Чиркова Е.Ю., Горин А.И.* // Бюл. эксперим. биол. мед. 1986. Т. 101. № 4. С. 416–418.
33. *Хохлов А.Н., Чиркова Е.Ю., Чеботарев А.Н.* // Цитология и генетика. 1987. Т. 21. № 3. С. 186–190.
34. *Хохлов А.Н., Кирнос М.Д., Ванюшин Б.Ф.* // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1988. № 3. С. 476–478.
35. *Шрам С.И., Шиловский Г.А., Хохлов А.Н.* // Бюл. эксперим. биол. мед. 2006. Т. 141. № 5. С. 567–571.
36. *Есинов Д.С., Горбачева Т.А., Хайруллина Г.А. и др.* // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 485–487.
37. *Bidder G.P.* // Brit. Med. J. 1932. V. 2. P. 583–585.
38. *Minot C.S.* The problem of age, growth, and death; a study of cytomorphosis, based on the lectures at the Lowell Institute, March 1907. N.Y.—London: G.P. Putnam's Sons, 1908. 302 p.
39. *Шмальгаузен И.И.* Проблема смерти и бессмертия. М.—Л., 1926. 92 с.
40. *Бриан П.* Происхождение и развитие половых клеток в онтогенезе позвоночных и некоторых групп беспозвоночных. Л.: Медицина, 1968. С. 17–74.
42. *Khokhlov A.N., Prokhorov L.Yu., Ivanov A.S., Archakov A.I.* // FEBS Lett. 1991. V. 290. P. 171–172.
42. *Maier A.B., Maier I.L., van Heemst D., Westendorp R.G.J.* // J. Gerontol. Biol. Sci. 2008. V. 63A. P. 655–659.
43. *de Grey A.D.N.J.* The mitochondrial free radical theory of aging (Molecular biology intelligence unit 9). Austin, TX: R.G. Landes Company, 1999. 212 p.
44. *Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P.* // Nat. Rev. Genet. 2005. V. 6. P. 866–872.
45. *Bredesen D.E.* // Aging Cell. 2004. V. 3. P. 255–259.
46. *Lewis K.* // Mech. Ageing Dev. 1999. V. 109. P. 43–51.
47. *Goddio A.-S.* // Eur. J. Plast. Surg. 1991. V. 14. P. 261–264.
48. *Kirkwood T.B.L.* // Mech. Ageing Dev. 2002. V. 123. P. 737–745.
49. *Austad S.N.* // Aging Cell. 2004. V. 3. P. 253–254.
50. *Bredesen D.E.* // Aging Cell. 2004. V. 3. P. 261–262.
51. *Rattan S.I.S.* // FASEB J. 1995. V. 9. P. 284–286.
52. *Vanfleteren J.R., Braeckman B.P.* // Neurobiol. Aging. 1999. V. 20. P. 487–502.
53. *McCull G., Jenkins N.L., Walker D.W., Lithgow G.J.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. V. 908. P. 319–320.
54. *Walker D.W., McCull G., Jenkins N.L. et al.* // Nature. 2000. V. 405. P. 296–297.
55. *Jenkins N.L., McCull G., Lithgow G.J.* // Proc. Biol. Sci. 2004. V. 271. P. 2523–2526.
56. *Хохлов А.Н.* // Рос. хим. журн. 2009. Т. 53. № 3. С. 111–116.
57. *Medvedev Zh.A.* // Mech. Ageing Dev. 1981. V. 17. P. 331–359.
58. *Skulachev V.P.* // Quart. Rev. Biophys. 1996. V. 29. P. 169–202.
59. *Падалко В.И.* // Биохимия. 2005. Т. 70. № 9. С. 986–989.
60. *Кармушаков А.Ф., Куликовский А.Д., Клебанов А.А., Хохлов А.Н.* // Биологические механизмы старения. VIII Междунар. симп.: Тезисы (21–24 мая 2008 г.). Харьков, 2008. С. 35.
61. *Хохлов А.Н., Головина М.Э., Чиркова Е.Ю., Наджарян Т.Л.* // Цитология. 1987. Т. 29. № 3. С. 353–357.
62. *Olovnikov A.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. V. 1057. P. 112–132.
63. *Olovnikov A.M.* // J. Alzheimer's Dis. 2007. V. 11. P. 241–252.

Поступила в редакцию
29.09.2009

From Carrel to Hayflick and Back or What We Got from the 100 Years of Cytogerontological Studies

A. N. Khokhlov

*M.V. Lomonosov Moscow State University, School of Biology, Evolutionary Cytogerontology Sector, Moscow, 119991 Russia;
e-mail: khokhlov@genebee.msu.su*

The history of experimental-gerontological studies on cultured cells is reviewed. Comparative analysis of cytogerontological investigations and/or gerontological theories of Weismann, Carrel, Hayflick, and the paper author is carried out. It is emphasized that in XX century the theories' nature has changed abruptly many times. It is concluded that at the moment it is almost impossible to explain with the help of the cytogerontological studies' results how multicellular organisms age. The necessity of obligatory combination of experiments on cultured cells with fundamental gerontological investigations, including survival curve analysis for humans or experimental animals is supposed.