

УДК 576.35:57.017.6

УХУЖДЕНИЕ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ СТАРЕНИИ: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИЛИ СТОХАСТИКА?¹

© 2013 г. А. Н. Хохлов

Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, корп. 12

E-mail: khokhlov@genebee.msu.su

Поступила в редакцию 09.05.13 г.

Окончательный вариант получен 25.06.13 г.

*If you want to make God laugh –
describe to Him your theory of aging*
Anonymous

Существует точка зрения, согласно которой происходящие при старении подавление способности клеток многоклеточного организмов к пролиферации и ухудшение регенерации тканей и органов являются следствием специально возникших в процессе эволюции механизмов, уменьшающих риск злокачественной трансформации и защищающих, тем самым, от рака. В то же время в “состарившихся” (senescent) клетках организма начинают накапливаться различные макромолекулярные дефекты, которые, наоборот, увеличивают вероятность превращения таких клеток в раковые. Таким образом, согласно упомянутой концепции, ограничение клеточной пролиферации представляет собой обоюдоострый меч, который, с одной стороны, уменьшает вероятность развития злокачественных опухолей в юности, а с другой – ограничивает продолжительность жизни вследствие накопления “испорченных” клеток в старости. Однако остается неясным, почему помещенные *in vitro* нормальные клетки человека, лишенные упомянутых “антираковых” барьеров, функционирующих на организменном уровне, НИКОГДА не претерпевают спонтанной злокачественной трансформации. Кроме того, непонятно, каким образом избегает и старения, и рака такой организм, как пресноводная гидра, у которой в определенных условиях вообще нет постмитотических и “состарившихся” (senescent) клеток и которая в таких условиях (исключающих необходимость полового размножения) может жить практически бесконечно, обладая огромным регенеративным потенциалом (новый организм может возникнуть даже из 1/100 старого). По-видимому, ограничение клеточной пролиферации в стареющем многоклеточном организме не является следствием реализации какой-либо специальной программы. Судя по всему, никакой программы старения вообще не существует, а оно является лишь некоторым “побочным продуктом” программы развития, реализация которой у высших организмов с необходимостью предполагает появление популяций клеток с очень низкой и даже нулевой пролиферативной активностью, что и определяет ограниченную способность соответствующих органов и тканей к регенерации. В то же время именно наличие таких популяций высокодифференцированных клеток, совсем неспособных или малоспособных к размножению (нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты), обеспечивает нормальное функционирование высших животных и человека. Даже регенерация таких органов с помощью стволовых клеток может привести к нарушению необходимых связей в сложноорганизованных системах. Ставший широко распространенным в последние десятилетия редуционизм в экспериментально-геронтологических исследованиях (“все определяется неблагоприятными изменениями отдельных клеток”) привел к появлению целого ряда модельных систем для исследования механизмов старения на изолированных клетках (феномен Хейфлика, модель “стационарного старения”, клеточно-кинетическая модель для тестирования геропротекторов и геропротомоторов и др.). Однако в настоящее время складывается впечатление, что данные, полученные на таких моделях, не могут быть автоматически перенесены на ситуацию в целом организме. По-видимому, в механизмах старения многоклеточных организмов основная роль все-таки отводится нарушениям регуляторных процессов, реализующихся на нейрогуморальном уровне, а не просто накоплению макромолекулярных дефектов в отдельных клетках. Не исключено, что именно нарушение такого рода регуляции может быть причиной часто наблюдающегося аномального УСИЛЕНИЯ в старости интенсивности пролиферации некоторых клеточных популяций, приводящего к старческой акромегалии и возникновению многочисленных доброкачественных образований. По-видимому, с возрастом ухудшается не столько качество самих клеток, сколько качество КОНТРОЛЯ организма над клетками, органами и тканями, что и приводит к увеличению вероятности смерти.

Ключевые слова: старение, регенерация, программа, пролиферация клеток, клеточное старение, рак.

DOI: 10.7868/S0475145013060049

¹ В основу статьи положена пленарная лекция, прочитанная автором на международной конференции “Актуальные проблемы регенеративной медицины” (Киев, 4–5 октября 2012 г.).

Известно, что с возрастом (вернее – при старении, см. ниже) способность тканей и органов подавляющего большинства многоклеточных организмов к регенерации падает. Такое падение, как правило, определяется снижением способности соответствующих клеток организма к размножению (Beausejour, Campisi, 2006; Macieira-Coelho, 2011), хотя, конечно, эффективность регенерационных процессов определяется не только клеточной пролиферацией. И, согласно многим геронтологическим концепциям, именно ухудшение со временем регенеративных возможностей организма приводит к его старению. При этом важно подчеркнуть, что в данном случае речь идет о классическом определении старения как совокупности различных возрастных изменений организма, ведущих к увеличению вероятности его смерти. Если вероятность гибели индивидов (измеряемая только на популяционном уровне и определяемая способностью противостоять различным неблагоприятным факторам как экзогенного, так и эндогенного происхождения – в том числе, способностью к регенерации) достаточно велика, хотя и не меняется со временем, то мы имеем дело с нестареющими организмами, продолжительность жизни которых, тем не менее, очень мала (Khokhlov, 2010b, 2013). В то же время стареющие организмы с очень низкой вероятностью смерти могут жить чрезвычайно долго, создавая иллюзию их “бессмертия”. Это явление Калев Финч назвал “negligible senescence” (Finch, 1990, 1997). Таким образом, старение и продолжительность жизни, конечно, связаны, однако их корреляция не является абсолютной. Кроме того, хотелось бы заметить, что даже многие неживые системы также могут стареть в вышеупомянутом смысле (т.е. вероятность их “гибели” растет со временем), однако, как правило, они не способны к самостоятельной регенерации. Классической иллюстрацией этого положения служит широко известная картинка из замечательной книги Алекса Комфорта (Comfort, 1964), описывающая “старение” стаканов в баре: сосуды из граненого стекла “стареют” по мере накопления дефектов, в то время как вероятность “гибели” их собратьев из тонкого стекла гораздо выше и остается неизменной до полного “вымирания” популяции.

Существует точка зрения (см., например, Campisi, 2005; Beausejour, Campisi, 2006; Campisi, 2007; Campisi, d’Adda di Fagagna, 2007; Campisi, 2008; Campisi, Yaswen, 2009; Campisi, 2011, 2013), согласно которой происходящие при старении подавление способности клеток многоклеточного организмов к пролиферации и ухудшение регенерации тканей и органов являются следствием специально возникших в процессе эволюции механизмов, уменьшающих риск злокачественной трансформации и защищающих, тем самым, от рака. В то же время, в “состарившихся” (senes-

cent) клетках организма начинают накапливаться различные макромолекулярные дефекты, которые, наоборот, увеличивают вероятность превращения таких клеток в раковые. Таким образом, по мнению Кампизи и ее коллег, ограничение клеточной пролиферации представляет собой обоюдоострый меч, который, с одной стороны, уменьшает вероятность развития злокачественных опухолей в юности, а с другой – ограничивает продолжительность жизни вследствие накопления “испорченных” клеток в старости.

Однако остается неясным, почему помещенные *in vitro* нормальные клетки человека, лишенные упомянутых “антираковых” барьеров, функционирующих на организменном уровне, НИКОГДА не претерпевают спонтанной злокачественной трансформации. Во всяком случае, этого практически никогда не наблюдали в сотнях лабораторий, занимавшихся культивированием таких клеток. Трансформировать нормальные фибробласты человека можно только с помощью специальных воздействий, например, вирусом SV-40. Данные нескольких работ, в которых все же были описаны случаи спонтанной трансформации нормальных клеток человека, получены на клетках, выделенных из тканей и органов, пораженных раковыми опухолями, поэтому чистота этих экспериментов вызывает определенные сомнения (Frosina, 2001).

Кроме того, если придерживаться точки зрения Кампизи, остается совершенно непонятным, каким образом избегает старения, и рака такой организм, как пресноводная гидра, у которой в определенных условиях вообще нет постмитотических и “состарившихся” (senescent) клеток и которая в такой ситуации (исключающей необходимость полового размножения) может жить практически бесконечно, обладая огромным регенеративным потенциалом (новый организм может возникнуть даже из 1/100 старого) (Хохлов, 1988; Martinez, 1998; Bosch, 2008; Estep, 2010; Martinez, Bridge, 2012). “Выкручивается” гидра, судя по всему, следующим образом (Хохлов, 1988). Полагается, что так называемые интерстициальные клетки (или просто i-клетки) гидры способны как участвовать в образовании почек, так и давать начало гаметам. Гаметогенез у гидры происходит периодически, после чего она вновь может переходить к бесполому размножению. Однако в определенных условиях (изменение температуры окружающей среды) гаметогенез затягивается, что приводит к истощению запасов i-клеток, одряхлению особи и ее смерти. Зона непрерывного роста расположена у гидры под гипостомом. Вновь образованные клетки перемещаются вверх (к гипостому и щупальцам) или вниз (к образующимся почкам и половым железам), а также по стебельку к подошве, через аборальную пору которой выделяются некротические массы. При этом размеры и индивидуальные особенно-

сти полипа остаются постоянными. Таким образом, гидра постоянно полностью обновляется, не обременяя себя “состарившимися” клетками.

Согласно концепции старения, которой мы придерживаемся (Хохлов, 1988; Khokhlov, 2010a, 2010b, 2013), именно ограничение пролиферации клеток, образующих ткани и органы подавляющего большинства многоклеточных организмов, является следствием накопления в них различных макромолекулярных повреждений. При этом наиболее важные из них — это повреждения ДНК (т.к. повреждение главной матрицы во многих случаях не может быть “отремонтировано”), которые в дальнейшем, через цепь различных событий, ведут к увеличению вероятности смерти организма, т.е. к старению (Gensler, Bernstein, 1981; Хохлов, 1988; Акифьев, Потапенко, 2001; Khokhlov, 2010b, 2013). Чем выше скорость пролиферации клеток, тем легче они должны избегать накопления на уровне всей клеточной популяции указанных повреждений за счет простого их “разбавления”. Гидре же за счет непрерывного обновления всех клеток удается сохранять в определенных условиях свою жизнеспособность на неизменном уровне в течение практически неограниченного времени.

Надо сказать, что в последнее время интерес к пресноводной гидре как примеру нестареющего организма начал снова возрастать, о чем свидетельствует целый ряд недавно появившихся публикаций (Martinez, 1998; Bosch, 2008; Estep, 2010; Martinez, Bridge, 2012).

Есть основания полагать, что ограничение клеточной пролиферации в стареющем многоклеточном организме не является следствием реализации какой-либо специальной программы старения. Судя по всему, такой программы вообще не существует, а оно является лишь некоторым “побочным продуктом” программы развития (Austad, 1999; Austad, 2004; Holliday, 2007; Khokhlov, 2010a, 2013), реализация которой у высших организмов с необходимостью предполагает появление популяций клеток с очень низкой и даже нулевой пролиферативной активностью, что и определяет ограниченную способность соответствующих органов и тканей к регенерации. В то же время именно наличие таких популяций высококодифференцированных клеток, совсем неспособных или малоспособных к размножению (нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты), обеспечивает нормальное функционирование высших животных и человека. Даже регенерация таких органов с помощью стволовых (сателлитных) клеток может привести к нарушению необходимых связей в сложноорганизованных системах.

Как уже отмечалось ранее (Khokhlov, 2010a), программой в биологическом смысле является некоторый набор команд, “выдача” которых в организме не происходит в ответ на некоторое внешнее воздействие, а определяется только вре-

менной шкалой. В этом смысле апоптоз можно считать запрограммированным явлением лишь применительно к эмбриональному развитию, когда его отсутствие просто сделает невозможным появление нормального новорожденного организма.

Конечно, в природе существует много примеров такого явления, как запрограммированная смерть. Однако в данном случае речь идет именно о запрограммированной ГИБЕЛИ организма (которую В.П. Скулачев назвал феноптозом (Skulachev, 1997, 1999, 2011)), но не о запрограммированном СТАРЕНИИ, т.е. запрограммированном увеличении с возрастом вероятности смерти. Такой способ элиминации уже не нужных особей представляется мне слишком громоздким и нецелесообразным, чтобы именно им воспользовалась эволюция для обеспечения благополучия вида в целом.

Известно, что у человека старение начинается, по некоторым данным, лет в 15. Но это — у человека, существа социального и потому защищенного от неблагоприятного воздействия внешней среды достижениями цивилизации. В дикой же природе старение, как правило (подчеркиваю — как правило, ибо есть и исключения типа слонов), не наблюдается, ибо практически все особи погибают задолго до начала этого процесса. Кроме того, как мне кажется, даже в тех случаях, когда эволюция “видит” старение до завершения репродуктивного периода, она старается ЗАМЕДЛИТЬ этот процесс и увеличить максимальную продолжительность жизни, увеличивая тем самым как длительность развития, так и период фертильности (собственно, именно это мы и наблюдаем на протяжении последних миллионов лет). По-видимому, ИЗОБРЕТЕНИЕ или УСКОРЕНИЕ старения (скажем, с помощью специальной программы) для эволюции либо невыгодно, либо просто лишено смысла.

В пользу отсутствия созданной эволюцией специальной программы старения может служить и следующий довод. В принципе, любую программу можно сломать. В частности, мы знаем много случаев нарушения программы развития, в результате чего либо погибает эмбрион, либо на свет появляется аномальное потомство. Однако мне не известны случаи нарушения соответствующей программы (если она существует) у отдельных особей стареющих видов, в результате чего они становились бы “бессмертными”.

К сожалению, значительно возросший в последнее время интерес к экспериментально-геронтологическим исследованиям привел к парадоксальной ситуации: хотя в этой области появляется все большее и большее количество работ, лишь небольшая их часть действительно посвящена изучению механизмов старения. На наш взгляд, это определяется, в числе прочего, следующими обстоятельствами:

1) Как правило, классическое определение старения как совокупности возрастных изменений, приводящих к увеличению вероятности смерти, игнорируется.

2) Основной акцент делается на увеличении или уменьшении продолжительности жизни, хотя очень часто, как уже отмечалось выше, это не имеет никакого отношения к модификации процесса старения (в частности, вполне успешно можно продлить жизнь нестареющим организмам; в то же время, само наличие старения не обязательно свидетельствует о низком долголетии).

3) В качестве контрольных используются животные с определенными аномалиями (типа генетических заболеваний), так что любое благоприятное воздействие на соответствующие патологические процессы ведет к увеличению продолжительности жизни.

4) Слишком большое значение придается увеличению или уменьшению СРЕДНЕЙ продолжительности жизни, которая во многом определяется факторами, никак не связанными со старением.

5) Все большее количество геронтологических экспериментов проводится на модельных системах, обеспечивающих лишь косвенную информацию о механизмах старения, интерпретация которой во многом зависит от той фундаментальной концепции, которой придерживаются конкретные исследователи. В частности, это касается сложившейся в настоящее время ситуации с использованием термина “клеточное старение” (cell senescence). Если изначально он был введен для обозначения различных неблагоприятных изменений в нормальных клетках ВСЛЕДСТВИЕ истощения ими митотического потенциала (Hayflick, Moorhead, 1961; Hayflick, 1965, 1979), то теперь все чаще этим термином, наоборот, называют сопровождающееся определенным каскадом внутриклеточных реакций подавление пролиферации клеток (в том числе, и раковых) под влиянием различных ДНК-повреждающих факторов (Campisi, 2011; Sikora et al., 2011; Campisi, 2013).

6) И, наконец, то, что можно назвать “проблемой редукционизма”. Подавляющее большинство геронтологических теорий, появившихся в последние десятилетия, сводили механизмы как “нормального”, так и ускоренного или замедленного старения многоклеточных организмов к определенным макромолекулярным изменениям (не принципиально, стохастическим или запрограммированным) в составляющих их клетках. Это привело к появлению большого количества цитогеронтологических модельных систем, обеспечивающих изучение “возрастных” изменений в клетках, освобожденных от “организменного шума”, связанного с функционированием нейрогуморальной и нервной систем.

Такой редукционизм в экспериментально-геронтологических исследованиях (“все определяется неблагоприятными изменениями отдельных клеток”) способствовал, в частности, и разработке модели Хейфлика, а также некоторых моделей, используемых в нашей лаборатории (модель “стационарного старения”, клеточно-кинетическая модель для тестирования геропротекторов и геропротомоторов, оценка способности клеток к колониеобразованию и др.).

Что касается упомянутой модели, основанной на широко известном феномене Хейфлика (старение *in vitro*), то, как уже неоднократно отмечалось ранее (Оловников, 2005, 2007a, 2007b; Khokhlov, 2010a, 2010b; Khokhlov et al., 2012; Wei et al., 2012; Khokhlov, 2013), она, судя по всему, не имеет прямого отношения к механизмам старения. Иначе говоря, невозможно досконально объяснить, почему мы стареем, основываясь на явлении ограниченного митотического потенциала нормальных клеток, который практически никогда полностью не исчерпывается *in vivo*. Впрочем, теперь мы, благодаря А.М. Оловникову (Оловников, 1971, 1996), по крайней мере, знаем, каким образом это явление реализуется в клетках.

Наверное, если бы продолжительность жизни человека возросла в несколько раз, некоторые клеточные популяции нашего организма все же исчерпали бы свой митотический потенциал и тогда “лимит Хейфлика” привел бы ко “второй волне” старения, однако пока этого, судя по всему, не происходит. Тем не менее, необходимо заметить, что некоторые исследователи (см., в частности, (Mikhelson, 2001)) продолжают считать укорочение теломера в клетках ключевым механизмом старения.

В то же время наша модель “стационарного старения” (накопление “возрастных” повреждений в культивируемых клетках, размножение которых остановлено тем или иным способом — лучше всего, с помощью контактного торможения) предполагает сходство процессов в модельной системе и в целом организме (Vilenchik et al., 1981; Хохлов, 1988; Khokhlov, 1992, 1998; Akimov, Khokhlov, 1998; Khokhlov, 2003; Alinkina et al., 2012; Yablonskaya et al., 2013). Собственно, такое сходство напрямую вытекает из упомянутой выше нашей теории ограничения клеточной пролиферации как основного механизма накопления с возрастом макромолекулярных изменений в клетках многоклеточных организмов (Хохлов, 1988; Khokhlov, 2010a, 2010b, 2013). Более того, наши последние исследования показали, что клетки, находящиеся в стационарной фазе роста, действительно “стареют по Гомпертцу”, т.е. вероятность их гибели экспоненциально увеличивается со временем (Khokhlov, 2010b, 2013). При этом такие эксперименты можно проводить на самых разных клетках, в том числе и на бактериях, дрож-

жах (именно на них наиболее часто выполняются исследования феномена “стационарного старения”), растительных клетках, микоплазмах и др., что обеспечивает эволюционный подход к анализу получаемых данных. Важно также отметить, что, если модель Хейфлика довольно сильно затрудняет повторы экспериментов, ибо клетки все время изменяются от пассажа к пассажу (“нельзя войти дважды в одну реку”), то модель “стационарного старения” позволяет, скажем, работать на обладающих неограниченным митотическим потенциалом трансформированных (либо нормальных, но иммортализованных) клетках, так что многократное воспроизведение опытов уже не является проблемой (Khokhlov, 2012).

К сожалению, в настоящее время складывается впечатление, что даже данные, полученные на таких моделях, не могут быть автоматически перенесены на ситуацию в целом организме (Khokhlov, 2010b, 2013). Наши собственные исследования различных геропротекторов и геропромоторов с помощью модели “стационарного старения”, клеточно-кинетической модели, а также с помощью оценки способности клеток к колониеобразованию показали, что во многих случаях изучаемые факторы не оказывают положительного действия на жизнеспособность культивируемых клеток, хотя и достоверно продлевают жизнь экспериментальным животным, а также улучшают самочувствие и качество жизни людей. Это обстоятельство позволило нам предположить, что во многих случаях действие геропротектора проявляется только на уровне целого организма и не сводится лишь к улучшению жизнеспособности его клеток. По-видимому, сходный вывод может быть сделан и для многих геропромоторов.

Судя по всему, в механизмах старения многоклеточных организмов основная роль все-таки отводится нарушениям регуляторных процессов, реализующихся на нейрогуморальном уровне, а не просто накоплению макромолекулярных дефектов в отдельных клетках. Не исключено, что именно нарушение такого рода регуляции может быть причиной часто наблюдающегося аномального УСИЛЕНИЯ в старости интенсивности пролиферации некоторых клеточных популяций, приводящего к старческой акромегалии и возникновению многочисленных доброкачественных образований. По-видимому, с возрастом ухудшается не столько качество самих клеток, сколько качество КОНТРОЛЯ организма над клетками, органами и тканями, что и приводит к увеличению вероятности смерти.

В связи с вышесказанным я бы назвал свою теперешнюю научную позицию антиредукционистской (Khokhlov, 2010b; Alinkina et al., 2012; Khokhlov, 2013; Yablonskaya et al., 2013). По-видимому, процесс старения многоклеточного орга-

низма запускается именно на организменном уровне, хотя реализация его и происходит, в значительной степени, на уровне отдельных клеток. Особая роль в этом может отводиться тому, что мы называем микроокружением клеток (Conboy et al., 2005; Zahidov et al., 2010).

По-видимому, механизмы, определяющие развитие и регенерацию, очень схожи. В частности, рисунок на кончиках пальцев человека, определяющий их отпечатки, появляется с помощью программы развития, но очень точно (со 100%-ной акуратностью) поддерживается системой регенерации. Однако в последнем случае приходится говорить не о программе в упомянутом мной ранее смысле, а об одной из систем, возникших в результате реализации программы развития и определяющих надежное функционирование организма на заданном этой программой уровне.

У человека существуют по-настоящему “бессмертные” клетки — это клетки зародышевой линии (Medvedev, 1981; Хохлов, 1988). Они являются аналогами i-клеток у гидры. Только в этом случае “гидрой” можно считать весь человеческий род на протяжении многих поколений, а отдельных индивидов — слущивающимися с аборальной поры или щупалец погибающими клетками. По поводу того, как клетки зародышевой линии, передаваемые из поколения в поколение, избегают старения, существует много разных концепций, но мне представляется наиболее оправданной та, которая ставит во главу угла обеспечиваемый организмом постоянный “отбор лучших”, а не какие-то особые механизмы выживания, свойственные половым, но не соматическим клеткам (Medvedev, 1981; Хохлов, 1988). Само собой разумеется, что без теломеразы тут дело тоже не обходится, однако она есть и в стволовых клетках, однако это не обеспечивает им “бессмертие”. Что же касается линий трансформированных клеток, то они действительно “бессмертны”, однако составляющие их отдельные клетки (как и отдельные особи популяции многоклеточных организмов) часто гибнут и лишь интенсивное размножение остальных “членов команды” обеспечивает практически бесконечное существование “вида”. Стоит затормозить пролиферацию таких клеток, и вся линия очень быстро погибнет из-за “стационарного старения”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акифьев А.П., Потапенко А.И.* Ядерный генетический материал как инициальный субстрат старения животных // Генетика. 2001. Т. 37. № 11. С. 1445–1458.
- Оловников А.М.* Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
- Оловников А.М.* Редумера как недостающее звено в понимании старения человека // Клин. геронтол. 2005. № 11. С. 50–69.

- Хохлов А.Н.* Пролиферация и старение (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. Сер. "Общие пробл. физ.-хим. биологии", Т. 9). Москва: ВИНТИ, 1988. 176 с.
- Akimov S.S., Khokhlov A.N.* Study of "stationary phase aging" of cultured cells under various types of proliferation restriction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. V. 854. P. 520.
- Alinkina E.S., Vorobyova A.K., Misharina T.A. et al.* Cytoogerontological studies of biological activity of oregano essential oil // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2012. V. 67. P. 52–57.
- Austad S.N.* Is aging programmed? // *Aging Cell.* 2004. V. 3. P. 249–251.
- 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.
- Beausejour C.M., Campisi J.* Ageing: balancing regeneration and cancer // *Nature.* 2006. V. 443. P. 404–405.
- Bosch T.C.G.* Stem Cells in Immortal Hydra // *Stem cells: from hydra to man.* Springer Netherlands, 2008. P. 37–57.
- Campisi J.* Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors // *Cell.* 2005. V. 120. P. 513–522.
- Campisi J.* Aging and cancer cell biology, 2007 // *Aging Cell.* 2007. V. 6. P. 261–263.
- Campisi J.* Aging and cancer cell biology, 2008 // *Aging Cell.* 2008. V. 7. P. 281–284.
- Campisi J.* Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011. V. 21. P. 107–112.
- Campisi J.* Aging, cellular senescence, and cancer // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. V. 75. P. 685–705.
- Campisi J., d'Adda di Fagagna F.* Cellular senescence: when bad things happen to good cells // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8. P. 729–740.
- Campisi J., Yaswen P.* Aging and cancer cell biology, 2009 // *Aging Cell.* 2009. V. 8. P. 221–225.
- Comfort A.* Ageing: The Biology of Senescence. New-York—Chicago—San Francisco: Holt, Rinehart and Winston, Inc., 1964. 365 p.
- Conboy I.M., Conboy M.J., Wagers A.J. et al.* Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment // *Nature.* 2005. V. 433. P. 760–764.
- Estep P.W.* Declining asexual reproduction is suggestive of senescence in hydra: comment on Martinez, D., "Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra" // *Exp. Gerontol.* 2010. P. 45. P. 645–646.
- Finch C.E.* Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago: University of Chicago Press, 1990. 938 p.
- Finch C.E.* Comparative perspectives on plasticity in human aging and life spans // *Between Zeus and the Salmon. The Biodemography of Longevity* / Eds. K.W. Wachter and C.E. Finch. Washington, D.C.: National Academy Press, 1997. P. 245–268.
- Frosina G.* Counteracting spontaneous transformation via overexpression of rate-limiting DNA base excision repair enzymes // *Carcinogenesis.* 2001. V. 22. P. 1335–1341.
- Gensler H.L., Bernstein H.* DNA damage as the primary cause of aging // *Q. Rev. Biol.* 1981. V. 56. P. 279–303.
- Hayflick L.* The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1965. V. 37. P. 614–636.
- Hayflick L.* Progress in cytoogerontology // *Mech. Ageing Dev.* 1979. V. 9. P. 393–408.
- Hayflick L., Moorhead P.S.* The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. V. 25. P. 585–621.
- Holliday R.* Aging: The Paradox of Life. Why we Age. Dordrecht: Springer, 2007. 148 p.
- Khokhlov A.N.* Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. V. 663. P. 475–476.
- Khokhlov A.N.* Cell proliferation restriction: is it the primary cause of aging? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. V. 854. P. 519.
- Khokhlov A.N.* Cytoogerontology at the beginning of the third millennium: from "correlative" to "gist" models // *Russ. J. Dev. Biol.* 2003. V. 34. P. 321–326.
- Khokhlov A.N.* Does aging need an own program or the existing development program is more than enough? // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010a. V. 80. P. 1507–1513.
- Khokhlov A.N.* From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytoogerontological studies // *Biophysics.* 2010b. V. 55. P. 859–864.
- Khokhlov A.N.* Can cancer cells age? Stationary cell culture approach to the problem solution // Visualizing of senescent cells in vitro and in vivo. Programme and abstracts (Warsaw, Poland, 15–16 December 2012). Warsaw, Poland, 2012. P. 48–49.
- Khokhlov A.N.* Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // *Curr. Aging Sci.* 2013. V. 6. P. 14–20.
- Khokhlov A.N., Wei L., Li Y. et al.* Teaching cytoogerontology in Russia and China // *Adv. Gerontol.* 2012. V. 25. P. 513–516.
- Macieira-Coelho A.* Cell division and aging of the organism // *Biogerontology.* 2011. V. 12. P. 503–515.
- Martínez D.* Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // *Exp. Gerontol.* 1998. V. 33. P. 217–225.
- Martínez D.E., Bridge D.* Hydra, the everlasting embryo, confronts aging // *Int. J. Dev. Biol.* 2012. V. 56. P. 479–487.
- Medvedev Zh.A.* On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanism. A review // *Mech. Ageing Dev.* 1981. V. 17. P. 331–359.
- Mikhelson V.M.* Replicative mosaicism might explain the seeming contradictions in the telomere theory of aging // *Mech. Ageing Dev.* 2001. V. 122. P. 1361–1365.
- Olovnikov A.M.* Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory // *Exp. Gerontol.* 1996. V. 31. P. 443–448.
- Olovnikov A.M.* Hypothesis: lifespan is regulated by chromosome DNA of the hypothalamus // *J. Alzheimer's Dis.* 2007a. V. 11. P. 241–252.
- Olovnikov A.M.* Role of paragenome in development // *Russ. J. Dev. Biol.* 2007b. V. 38. P. 104–123.
- Sikora E., Arendt T., Bennett M. et al.* Impact of cellular senescence signature on ageing research // *Ageing Res. Rev.* 2011. V. 10. P. 146–152.
- Skulachev V.P.* Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis // *Biochemistry (Mosc.).* 1997. V. 62. P. 1191–1195.

- Skulachev V.P.* Phenoptosis: programmed death of an organism // *Biochemistry (Mosc.)*. 1999. V. 64. P. 1418–1426.
- Skulachev V.P.* Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (a response to Kirkwood and Melov “On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history”) // *Aging (Albany NY)*. 2011. V. 3. P. 1120–1123.
- Vilenchik M.M., Khokhlov A.N., Grinberg K.N.* Study of spontaneous DNA lesions and DNA repair in human diploid fibroblasts aged in vitro and in vivo // *Studia biophysica*. 1981. V. 85. P. 53–54.
- Wei L., Li Y., He J. et al.* Teaching the cell biology of aging at the Harbin Institute of Technology and Moscow State University // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2012. V. 67. P. 13–16.
- Yablonskaya O.I., Ryndina T.S., Voeikov V.L. et al.* A paradoxical effect of hydrated C₆₀-fullerene at an ultralow concentration on the viability and aging of cultured Chinese hamster cells // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2013. V. 68. P. 63–68.
- Zahidov S.T., Hohlov A.N., Malolina E.A. et al.* Ageing of the spermatogenesis system // *Biol. Bull.* 2010. V. 37. P. 10–17.

Impairment of Regeneration in Aging: Appropriateness or Stochastics?¹

A. N. Khokhlov

Evolutionary Cytogerotology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia 119991, Leninskye Gory 1, building 12.

E-mail: khokhlov@genebee.msu.su

Received May 9, 2013; in final form, June 25, 2013

Abstract—There is a viewpoint that suppression of the proliferative capacity of cells and impairment of the regeneration of tissues and organs in aging are a consequence of specially arisen during evolution mechanisms that reduce the risk of malignant transformation and, thus, protect against cancer. At the same time, senescent cells of the body begin to accumulate a variety of macromolecular defects, which, conversely, increase the likelihood of their transformation into cancer cells. Thus, according to the point, the restriction of cell proliferation is a double-edged sword, which, on the one hand, reduces the likelihood of developing cancer at an early age, but on the other hand — limits life span due to the accumulation of “damaged” cells in old age. However, it remains unclear why normal human cells in vitro, with none of the mentioned “anticancer” barriers functioning at the organismal level only, NEVER undergo spontaneous malignant transformation. In addition, it is also unclear how the freshwater hydra which, under certain conditions, has really no postmitotic and senescent cells, escapes both aging and cancer and, at such conditions (excluding the need for sexual reproduction), can live almost indefinitely, having a great regenerative potential (new organism can arise even from a 1/100 of the old one). I believe that the restriction of cell proliferation in an aging multicellular organism is not a consequence of implementing a special program. Apparently, there is no special program of aging. It is only a “byproduct” of the program of development, implementation of which in higher organisms suggests the need for the emergence of cell populations with very low or even zero proliferative activity, which determines the limited capacity of relevant organs and tissues to regenerate. At the same time, it is the presence of highly differentiated cell populations, barely able or completely unable to reproduce (neurons, cardiomyocytes, hepatocytes), that ensures the normal functioning of the higher animals and humans. Even the regeneration of these organs with the help of stem cells could lead to a breach of the necessary interactions in complex systems. Reductionism in experimental-gerontological research (“everything is determined by deleterious changes in single cells”) that has become widespread in recent decades, stimulated the emergence of a number of model systems for studying mechanisms of aging in isolated cells (Hayflick phenomenon, the model of “stationary phase aging”, the cell-kinetic model for testing geroprotectors and geropromoters, etc.). However, at present it seems that the data obtained in such models cannot be automatically applied to the situation in the whole organism. Apparently, the impairment of regulatory processes, realized at the neurohumoral level, still plays the main role in the mechanisms of aging of multicellular organisms, not just the accumulation of macromolecular defects in individual cells. It is possible that it is the deterioration of such regulation that may be the cause of the observed abnormal INCREASE of the intensity of proliferation of some cell populations in old age, resulting in senile acromegaly and age-related rise of numerous benign tumors. It seems that the quality of the cells themselves does not worsen with age as much as reliability of the organism CONTROL over cells, organs and tissues, which leads to an increase in the probability of death.

Keywords: aging, regeneration, program, cell proliferation, cell senescence, cancer

¹ The paper is based on the plenary lecture delivered at the international conference “Regenerative Medicine: Topical Issues” (October 4–5, 2012, Kyiv, Ukraine).