

УДК 612.67

В. В. ЗЮГАНОВ¹, д.б.н., пров. наук. співр.,
О. Г. БОЙКО², к.б.н., ст. наук. співр.

¹Інститут біології розвитку імені М. К. Кольцова РАН,
вул. Вавілова, 26, Москва, 119334, Росія

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна, e-mail: boyko-l@rambler.ru

ПЕРШІ ПІДТВЕРДЖЕННЯ АСТРОЦИТАРНОЇ ГІПОТЕЗИ СТАРІННЯ ССАВЦІВ

Астроцитарна гіпотеза старіння ссавців (АГ) отримала суттєві підтвердження. АГ обґрунтована тим, що у всіх філ *Vertebrata* у фетальному і дорослому фенотипах нейробласти мігрують із зон проліферації по клітинах радіальної глії (РГ), за винятком *Mammalia*, в яких РГ після народження трансформуються в астроцити, що забороняє нейротурновер і ініціює процес Дільмана. У *Aves* нейротурновер не допускає накопичення синильних нейронів, чим перешкоджає розвитку процесу Дільмана, завдяки чому параметри гомеостазу утримуються довічно на одному рівні, що є фактором їх феноменальної тривалості життя. Нещодавно повідомлено, що значимі параметри гомеостазу мандрівного альбатроса (*Diomedea exulans*) не змінюються протягом життя, як те передбачає АГ. В огляді також обговорюються останні повідомлення про те, що для незначної частини пулу нейронів *Aves* все-таки існують обмеження (заборона) нейротурновера, яка може бути, як і для *Mammalia*, першопричиною їх старіння.

Ключові слова: астроцитарна гіпотеза старіння ссавців, нейротурновер, *Diomedea exulans*.

Астроцитарна гіпотеза (АГ) старіння *Mammalia* отримала ряд суттєвих підтверджень і аргументів [22, 5]. Згідно з АГ, старіння *Mammalia* – генетична хвороба зі смертельним результатом, причиною якої є еволюційне надбання в тероморфній лінії *Vertebrata* однієї ознаки: трансформації клітин радіальної глії (РГ) у зірчасті астроцити під час постнатального онтогенезу, тобто зникнення ембріональних радіальних шляхів міграції нейробластів із проліферативних зон до місць їх кінцевої локалізації в мозку дорослих організмів. Зникнення РГ забороняє нейротурновер, тобто заміну нейронів – жорстко спеціалізованих клітин з обмеженими репаративними можливостями й терміном служби, що вичерпали свій життєвий ресурс, і таким чином перетворює мозок *Mammalia* в «постмітотичний». З віком у результаті незворотних патологічних змін у нейронах (і особливо в гормонсинтезуючих) починає несприятливо змінюватися рівень гомеостазу організму, що завдає шкоди системам життєзабезпечення і викликає смерть. Тобто ефекти клітинного старіння незамінних нейронів у *Mammalia* переносяться на системний рівень і з віком спричиняють смерть. Видоспецифічна максимальна тривалість життя (МТЖ) визначається швидкістю метаболізму в організмі. Загалом, зникнення РГ індукує каскад системних процесів, який фактично є залежним від віку механізмом самознищення *Mammalia*.

Старіння пов'язано з процесами, які відбуваються серед різних структур спеціалізованої клітини. Безумовно, першопричиною цього процесу є асиметричний мітоз стовбурових клітин (СК), шляхом якого в організмі виникають спеціалізовані клітини або їхні попередники – транзиторні клітини. Під час асиметричного мітозу програмується обмежена репаративна здатність спеціалізованих клітин, яка, у свою чергу, спричиняє старіння спеціалізованих клітин через дію ряду пошкоджувальних факторів: вільних радикалів, перекису ліпідів, ксенобіотиків, альдегідів, змін рН, температурних пошкоджень і т. д. Окрім того, системні фактори, змінюючи плин біологічних процесів, впливають на темп старіння спеціалізованих клітин. Імовірно найбільш вагомий внесок у старіння постмітотичних клітин роблять вільні радикали. Нещодавно відкрито один із механізмів клітинного старіння постмітотичних тканин, у тому числі нейронів: вільнорадикальний механізм вікового пошкодження нуклеопоринів мембрани клітинного ядра [27], результатом якого є вікова зміна спектра експресії генів старіючої клітини.

Тому АГ є *ad hoc* гіпотезою нейроендокринної теорії старіння Дільмана та Дена [9, 28, 29], яка пов'язує вікові зміни чутливості гіпоталамуса до регуляторних сигналів, що надходять від нервової системи й залоз внутрішньої секреції зі старінням цілісного організму. Однак у цій теорії, на відміну від АГ, не вказана першопричина вікових ендокринних змін: перенос ефектів клітинного старіння нейронів *Mammalia* на системний рівень.

АРГУМЕНТИ КРИТИКИ АСТРОЦИТАРНОЇ ГІПОТЕЗИ

Істотні факти, що спростовують АГ, на цей час невідомі. Майже всі аргументи, що можливо суперечать АГ, зібрані в працях О. А. Москальова [11, 12]. Зокрема, стверджується [11]: «Згідно з О. Г. Бойко [6], старіння неодноразово і незалежно виникало в еволюції. Грунтуючись на даних літератури, він виділяє чотири еволюційних «ешелони старіння» багатоклітинних тварин:

I. *Перехід від «потенційно безсмертних» модульних організмів (наприклад, губок, поліпів, мохуваток, внутрішньопорошицевих і асцидій) до смертних унітарних (наприклад, полі- і олігохетам, членистоногим і хордовим). Відмінність модульних організмів від унітарних полягає в тому, що перші скомпоновані з повторюваних і взаємозамінних схожих модулів, яким притаманна ієрархічність організації: є підлеглі модулі-донори та домінуючі модулі-акцептори. Згідно з А. В. Макрушиним [10], стареча інволюція виникла в перших унітарних багатоклітинних тварин як результат збережених донорно-акцепторних взаємодій, але вже не між вегетативними та тими, що розмножуються модулями колонії, а всередині єдиного цілісного організму. У модульних предків у процесі безстатевого розмноження відбувається відтік поживних речовин від модулів-донорів до модулів-акцепторів, що супроводжується старечою інволюцією донорів. Згідно з А. В. Макрушиним, в унітарних багатоклітинних тварин роль донора виконують паренхіматозні тканини, а акцепторів – сполучні тканини.*

II. *Повне зникнення СК серед дорослих стадій життєвого циклу коловерток, комах і нематод призвела до зникнення регенераційних здібностей і появи прискореного старіння серед цих груп живих істот.*

III. *Механізми, що забезпечують обмеження росту тіла в наземних хребетних, стали ще одним механізмом їх старіння.*

IV. В основі старіння ссавців – постмітотичність їхнього мозку, що є результатом перетворення на ранніх стадіях онтогенезу РГ на астроцити. О. Г. Бойко [6] розглядає старіння ссавців як генетичну хворобу, подолання якої можливо шляхом відновлення РГ. Аргументом є факт збереження РГ та оновлення мозку в птахів, які старіють повільніше, ніж більшість видів ссавців. Однак ідея щодо ключової ролі «постмітотичного» мозку при старінні ссавців вступає в конфлікт з фактом існування видів-довгожителів серед китоподібних, кажанів, гризунів (практично не старіючого кротячого пацюка) і не пояснює значні відмінності у швидкості старіння риб, які зберігають РГ. До речі, рибою є найбільш швидко старіючий вид хребетних – нотобранх (живе три місяці). Нарешті, фахівці, що вивчають СК, мають сумнів щодо відсутності регенеративних можливостей мозку ссавців».

Той факт, що МТЖ гренландського кита (*Balaena mysticetus*) досягає 210 років [32] – аргумент спекулятивний, бо для цієї тварини енергетичне правило поверхні (ЕПП)¹ [49, 50] не порушується. Спостерігається характерне для *Mammalia* старіння, яке займає багато часу, що обумовлено величезною масою тварини.

Загалом, О. А. Москальов погоджується з О. Г. Бойко стосовно того, що старіння в кожній еволюційній гілці живих істот обумовлене еволюційним дизайном і має свої притаманні механізми. Однак з цим поглядом не згоден О. М. Оловніков, який вважає, що старіння здійснюється єдиним для всіх тварин невідомим молекулярно-біохімічним пристроєм: ще не встановленим клітинним механізмом [3].

Окрім того, є два досить переконливі аргументи проти АГ. По-перше, існує загальновідомий феномен – вікове скорочення пулу СК. Цей факт спричинив дискусію про те, що, можливо, у *Mammalia* існує механізм, який обмежує регенераційні можливості організму та з віком знижує клітинний турновер у всіх тканинах організму, чим запобігає розвитку онкогенезу. Відомо, що СК є у всіх тканинах дорослих *Mammalia*, але їх дуже мало й вони погано виконують свої функції через те, що старіють [47]. Таке «псування» СК з віком здійснюється шляхом збільшення синтезу білка p16^{INK4a} [19], що, можливо, дійсно запобігає початку процесів канцерогенезу [45]. Опоненти мають думку, що такий процес повинен робити більш істотний внесок у старіння організму *Mammalia*, ніж перенос на системний рівень ефектів клітинного старіння незамінних нейронів, як те припускає АГ.

По-друге, у *Mammalia*, окрім нейронів є й інші постмітотичні клітини, для яких також, можливо, еволюційно заборонений турновер, наприклад кардіоміоцити серця, що також повинно робити не менший внесок у старіння *Mammalia*, як і перенос на системний рівень ефектів клітинного старіння незамінних нейронів.

¹ Для ЕПП Рубнера [12, 13] важливі 2 аспекти. 1-й – під час постнатального онтогенезу в кожному віковому періоді особливості енергетики й пов'язані з нею особливості фізіології органів й організму в цілому визначаються співвідношенням між масою й поверхнею тіла; 2-й – відповідно до генетично визначеного енергетичного фонду, рівному для ссавців у середньому 190 000 ккал/г, організм протягом життя здатний переробити лише певну кількість калорій (константа Рубнера). Тому різниця у ТЖ видів ссавців обумовлюється розходженням вагових і лінійних розмірів і тим самим є залежною від інтенсивності основного обміну. Питома величина основного обміну тим інтенсивніше, чим менше вагові й лінійні розміри організму, внаслідок чого швидше витрачається енергетичний фонд, що й визначає його більш коротку ТЖ. І навпаки, енергетичний фонд витрачається більш довгостроково в масивних видів ссавців, для яких характерна знижена інтенсивність основного обміну. Для ряду видів є незрозумілі винятки.

Дійсно, вікове скорочення пула СК знижує клітинний турновер у всіх тканинах організму й може вносити істотний вклад у процес старіння *Mammalia*. Група Ю. А. Лабаса [7] інтерпретує цей процес як еволюційно виниклу похідну функцію від процесу Дільмана, тобто вторинний процес від першопричини старіння *Mammalia* – трансформації клітин РГ у зірчасті астроцити. Тому у світлі адаптаційно-регуляторної теорії старіння В. В. Фролькіса [15, 14] можливо стверджувати, що в деяких форм *Mammalia* еволюційно виник механізм вітаукта для запобігання передчасній смерті від канцерогенезу, однак цей процес вносить вклад у старіння організму. Загалом цей аргумент опонентів не може бути спрямований проти АГ, бо АГ присвячена першопричині старіння *Mammalia*, а не вторинним процесам, що супроводжують цей феномен.

Другий аргумент опонентів відхиляється у світлі даних Фрізена, які демонструють, що близько 50% кардіоміоцитів людини оновлюються протягом життя. Темп турновера кардіоміоцитів людини з віком зменшується від 1% у віці 25 років до 0,45% у віці 75 років. Загалом, практично всі тканини людини оновлюються протягом життя, за винятком переважної частини пула нейронів [52, 21, 20] і клітин кришталіка ока.

Проте аргумент О. М. Оловнікова [3]: «Чому при збереженій РГ у дорослих птахів вони все-таки старіють?» можливо остаточно відхилити, принаймні, гіпотетично.

ПРИЧИНА СТАРІННЯ ПТАХІВ

Існує загальновідомий дивний парадокс: МТЖ *Aves* набагато більша (іноді на порядок), ніж у *Mammalia* зіставлених розмірів, на тлі того, що сумарні витрати енергії (константа Рубнера) протягом життя в *Aves* теж набагато вищі (табл. 1).

Таблиця 1

Константа Рубнера

Групи тварин	Константа Рубнера $Ru = \int_{t_{\max}} t Aq(t) dt$	Джерело
<i>Mammalia</i> (за рядом винятків)	190 kcal g ⁻¹	[2]
Не горобцеподібні види птахів	602,4 kcal g ⁻¹	[1]
Горобцеподібні види птахів	963 kcal g ⁻¹	[1]

Така феноменальна ТЖ *Aves* у світлі АГ пояснюється тим, що фізіологічна регенерація нервової тканини в дорослих особин *Mammalia* (за винятком деяких незначних регіонів) неможлива через те, що в них на початку постнатального періоду ембріональна радіальна мережа міграції нейробластів руйнується повністю, тоді як у дорослих особин *Aves* така мережа зберігається довічно, тому АГ гіпотетично передбачає, що фізіологічна регенерація нервової тканини *Aves* має місце.

У контексті АГ несуттєво, що клітини РГ, хоча й у незначній кількості, все-таки зберігаються як у *Mammalia* (зубчата фасція гіпокампу [25]), так і в *Aves*. Важливо те, що в дорослих *Mammalia* ембріональна радіальна мережа міграції нейробластів зруйнована повністю, а в дорослих *Aves* при відносній нечисленності клітин РГ зберігається добре розвинена радіальна мережа [37], що забезпечує міграцію новогенованих нейробластів [16]. Раніше було відомо, що така схема забезпечує сезонний нейрогенез у ряді регіонів мозку співочих птахів. Вірогідно, ця схема може забезпечувати довічну фізіологічну регенерацію нервової тканини й тим самим феноменальне довголіття *Aves*.

Нещодавно підсумовуючи літературні дані, ми дійшли висновку, що в *Aves* нейрогенез має місце практично у всіх частинах нервової тканини [51, 42, 44, 43]. Оновлюється не тільки пул нейронів, мозок *Aves* здатний і до репарації травматичних ушкоджень. Так, слуховий нерв, кохлеарні рецептори, а також слухові нейрони стовбура мозку в *nucleus magnocellularis* регенерують після пошкодження. Нейротурновер зафіксований не тільки в місці ушкодження, але й в інших відділах стовбура мозку й мозочку [40, 42, 44, 43]. Окрім того, відновлюється статеве поведінка в самців після травми гіпоталамусу [26].

У порівнянні з *Mammalia* мозок *Aves* має значно розширені зони нейронального турновера. Показано [34, 46], що в мозку *Aves* нейробласти генеруються у вентрикулярній/субвентрикулярних зонах, де персистують нейрогенні СК, а потім мігрують уздовж волокон РГ, переважно поповнюючи пул нейронів кінцевого мозку [33]. Хоча радіальна мережа в дорослих *Aves* добре розвинена [37], але волокна РГ не охоплюють усієї товщини паренхіми кінцевого мозку, і тому не ясно, як нейробласти мігрують до місця своєї остаточної локалізації [38]. Є повідомлення, що нейрональний турновер *Aves* не обмежений кінцевим мозком і можливо має місце у всьому його об'ємі. Наприклад, нейрональний турновер, зафіксований у мозочку молодих особин амадини японської (*Lonchura striata*) [18], канарки (*Serinus canaria*) і у снігурів (*Pyrrhula pyrrhula* L.), демонструє унікальний темп оновлення нейронів. У снігурів (*Pyrrhula pyrrhula*) близько 1,5% сумарного пулу нейронів оновлюється протягом доби в дорослих особин [13]. Загалом, у *Aves* встановлена феноменальна здатність оновлення клітин мозку з нейронами включно. Однак репаративні можливості нервової тканини *Aves* з віком знижуються [51].

АГ передбачає, що факт швидкого нейротурновера можливо вказує на те, що в деяких форм *Aves* може бути відсутній процес Дільмана [9, 28, 29], так як постійний нейротурновер повинен перешкоджати накопиченню синильних гормонсекретуючих нейронів, не допускаючи розвитку цього процесу, тобто параметри гомеостазу дорослих особин *Aves* повинні зберігатися довічно на одному рівні.

Група Лекомте п'ять років досліджувала фізіологію старіння й вікову поведінку мандрівного альбатроса *Diomedea exulans*, який має здатність доживати в середньому до 50 років [39]. Показано, що всі значимі параметри гомеостазу (маркери старіння) у *Diomedea exulans* не змінюються протягом життя, що й передбачає АГ. Однак цей птах все-таки старіє: спостерігається вікове зниження здатності до добування їжі й репродуктивної функції. Таким чином, ці дані [39] є першим прямим експериментальним підтвердженням АГ [5].

Проте стало відомо, що нейрональний турновер має місце не в усіх частинах пула нейронів *Aves*: після селективного видалення деякі типи нейронів не регенерують [38].

Здатність нервової тканини *Aves* до репаративної заміни не тільки нейронів, але й сенсорних клітин викликає подив. Є повідомлення, що в *Aves* довічно зберігається здатність до обмеженої репарації сенсорних клітин сітківки ока [36, 17]. Однак і в цьому разі не всі типи клітин сітківки можуть бути оновленими [31].

Таким чином, навіть значно менш обмежений у порівнянні з *Mammalia*, але все-таки частковий нейротурновер *Aves* передбачає наявність незамінної частини цього пула, яка піддається клітинному старінню, що, у свою чергу, переноситься на системний рівень, мабуть, через що навіть *Diomedea exulans*, у якого показники гомеостазу довічно зберігаються на одному рівні, все-таки старіє [39]. Таким чином, можливо, саме через частково обмежений нейротурновер усі види *Aves* старіють: до цього часу немає даних про види птахів із незначним старінням.

Ці аргументи справедливі й для *Mammalia*: постмітотичний дизайн їхнього мозку перешкоджає виникненню видів із незначним старінням, що підтверджує аналіз літератури: згадувань ні про один вид із незначним старінням серед сучасних *Mammalia* не виявлено¹. Серед інших філ *Vertebrata*, в яких обмежень нейротурновера немає, є види із незначним старінням – риби, хвостаті амфібії і черепахи. Вірогідно, ці види не мають проблем із клітинним турновером у жодній частині свого тіла, як не має їх потенційно безсмертний організм – прісноводна гідра (*Cnidaria vulgaris*), яка є видом однієї з найбільш примітивних філ *Metazoa* – кнідарій [41, 23]. Втім проблем із клітинним турновером і репаративною регенерацією не мають й деякі еволюційно просунуті унітарні види *Metazoa*, для яких характерне незначне старіння. Наприклад, прісноводний двостулковий моллюск – річкова скойка (*Margaritifera margaritifera*), який демонструє незначне старіння і МТЖ до 200 років. *Margaritifera margaritifera* зберігає незмінну з юності довічну здатність до регенерації. Встановлено, що в 90-річних особин російських *Margaritifera margaritifera*, в яких було зруйновано до 13% верхні раковин, повне відновлення раковин відбувається протягом 2-х років [53, 35]. Окрім того, є дані, що особина *Margaritifera margaritifera*, народжена 1800 року, одержала перелом раковини в 1930, і за 8 років повністю її відновила. Вона загинула через інші причини лише 1950 року [35].

ПРОБЛЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ АСТРОЦИТАРНОЇ ГІПОТЕЗИ

Геронтологія – це близько 300 гіпотез, кожна з яких висвітлює певну частину процесу старіння або має тільки історичний інтерес. В їх обґрунтування покладені варіації двох конкуруючих концепцій старіння:

- 1) старіння – генетично запрограмований процес, результат послідовної дії програм старіння, реалізація генетичної інформації;
- 2) старіння – стохастичний, імовірнісний процес, результат накопичення ушкоджень («зношування») структур організму шляхом самоотруєння продуктами життєдіяльності й/або ушкоджень від постійно діючих факторів оточуючого середовища.

Так як АГ, зважаючи на кількість згадувань у науковій та науково-популярній літературі, вже не є маргінальною гіпотезою, то апологетів вищезгаданих концепцій старіння турбує проблема її класифікації. (Тобто належність АГ до однієї з двох конкуруючих концепцій старіння.)

¹ Баффенштейн [24] повідомила про незначне старіння ссавця — кротячого пацюка (*Heterocephalus glaber*), але цей висновок викликав сумнів у Фінча [30], так як старіння *Heterocephalus glaber* не відповідає критеріям незначного старіння.

Але однозначно класифікувати АГ неможливо. З одного боку, феномен, що є гіпотетичною першопричиною одного з механізмів старіння ссавців: трансмутація клітин радіальної глії в зірчасті астроцити запрограмований у генах, які визначають онтогенез. Але, з іншого боку, пул нейронів мозку, який після такої трансмутації стає «постмітотичним», довічно не оновлюється. Нейрони такого мозку природно приречені на клітинне старіння, яке, по всій вірогідності, є стохастичним. Тому, на перший погляд, АГ є складним аргументом на користь двох існуючих концепцій старіння одночасно, про що писали навіть науково-популярні видання [48]. Тому з моменту висунування АГ виникла проблема її класифікації.

Нещодавно була запропонована 3-я концепція геронтології: у геномі схильних до старіння форм *Metazoa* є програми старіння, що мають стохастичну реалізацію [4]. Ця концепція ґрунтується на результатах еволюційно-порівняльного аналізу онтогенезу й феномена старіння серед старіючих і нестаріючих видів *Metazoa* [7, 8]. Цей огляд не присвячений обґрунтуванню 3-ї концепції старіння, але слід зазначити, що АГ є першою гіпотезою в рамках цієї концепції.

Висновок

Вірогідно першопричина старіння *Aves* аналогічна першопричині старіння *Mammalia*: обмеження нейротурновера нервової тканини. Але рівень цих обмежень у *Aves* у порівнянні з *Mammalia* менш значний, що очевидно є причиною феноменальної довгоживучості видів *Aves*, але має зовсім інший механізм, ніж у *Mammalia*: – трансформації клітин радіальної глії в зірчасті астроцити в постнатальний період розвитку. Обговорені в цьому огляді дані хоча і підтверджують ряд постулатів АГ, але одночасно вказують на те, що серед видів хребетних, які мають здатність старіти, є і такі, в яких старіння не супроводжується процесом Дільмана.

Література

1. Алимов А. Ф., Казанцева Т. И. Удельный метаболизм, продолжительность жизни и «константа Рубнера» для птиц // Журн. общ. биол. – 2008. – Т. 69, № 5. – С. 355–363.
2. Аршавский И. А. Механизм онто- и геронтогенеза у представителей класса млекопитающих // Успехи физиол. наук. – 1998. – Т. 29, № 4. – С. 93–107.
3. Астроцитарна гіпотеза старіння ссавців. Вікіпедія. – 2010. – URL: http://uk.wikipedia.org/wiki/Астроцитарна_гіпотеза_старіння_ссавців
4. Бойко А. Г. Принцип нестарения – центральная догма геронтологии : Тез. докл. IX Междунар. симпозиума «Биологические механизмы старения». – Х., 2010. – С. 17.
5. Бойко А. Г. Дифференцировка клеток радиальной глии в астроциты – вероятный механизм старения млекопитающих // Журн. общ. биол. – 2007. – Т. 68, № 1. – С. 35–51.
6. Бойко А. Г. На пути к бессмертию. Этюды к четырем эволюционным эшелонам старения. – М.: Белые альвы, 2007. – 384 с.
7. Бойко А. Г., Лабас Ю. А., Гордеева А. В. Очерк филогенетической истории феномена старения *Metazoa* (К вопросу создания общей теории старения *Metazoa*) // Успехи геронтол. – 2010. – Т. 23, № 1. – С. 21–29.
8. Бойко А. Г., Лабас Ю. А., Гордеева А. В. Очерк филогенетической истории феномена старения *Metazoa* (К вопросу о ряде доминирующих

псевдонаучных концепций в биологии старения) // Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22. – С. 588–595.

9. Дильман В. М. О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров // Тр. Ин-та физиологии им. И. А. Павлова АН СССР. – 1958. – Т. 7. – С. 326–336.

10. Макрушин А. В. Первичный механизм старения: гипотеза // Успехи геронтол. – 2006. – Вып. 19. – С. 25–27.

11. Москалёв А. А. Эволюционные представления о природе старения // Успехи геронтол. – 2010. – Т. 23, № 1. – С. 9–20.

12. Москалев А. А. Старение и гены. – С.Пб.: Наука, 2008. – С. 21–22.

13. Репин В. С., Ржанинова А. А., Шаменков Д. А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. – М.: РеМеТэкс, 2002. – С. 126.

14. Фролькис В. В. Старение и биологические возможности организма. – М.: Наука, 1975. – 246 с.

15. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение. – Ленинград: Наука, 1970. – 432 с.

16. Alvarez-Buylla A., Kirn J. R. Birth, migration, incorporation, and death of vocal control neurons in adult songbirds // J. Neurobiol. – 1997. – Vol. 33. – P. 585–601.

17. Araki M. Regeneration of the amphibian retina: role of tissue interaction and related signaling molecules on RPE transdifferentiation // Dev. Growth Differ. – 2007. – Vol. 49. – P. 109–120.

18. Bao C., Zeng L., Zuo M. The impact of deafness to the survival of the newborn cells in the brain of juvenile white-rumped munia, *Lonchura striata* // Zoolog. Sci. – 2003. – Vol. 20. – P. 1079–1085.

19. Beausejour C. M., Campisi J. Balancing regeneration and cancer // Nature. – 2006. – Vol. 443. – P. 404–405.

20. Bergmann O., Bhardwaj R. D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans // Science. – 2009. – Vol. 324. – P. 98–102.

21. Bhardwaj R. D., Curtis M. A., Spalding K. L. et al. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 12564–12568.

22. Boyko O. G. Do mammals die young!? An age-dependent mechanism of mammals self-destruction // Ukr. Bioorg. Acta. – 2004. – Vol. 1-2. – P. 3–12.

23. Brien P. La perennite somatique // Biol. Rev. Cambr. Philos. Soc. – 1953. – V. 28. – P. 308–349.

24. Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species // J. Comp. Physiol. B. – 2008. – V. 178. – P. 439–445.

25. Cameron H. A., Woolley C. S., McEwen B. S., Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat // Neuroscience. – 1993. – Vol. 56. – P. 337–344.

26. Chen G., Bonder E. M., Cheng M. F. Lesion-induced neurogenesis in the hypothalamus is involved in behavioral recovery in adult ring doves // J. Neurobiol. – 2006. – Vol. 66. – P. 537–551.

27. D'Angelo M. A., Raices M., Panowski S. H., Hetzer M. W. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells // Cell. – 2009. – Vol. 136. – P. 284–295.

28. Dilman V. M. The law of deviation of homeostasis and disease of aging. Boston: J. Wright PSG Inc, 1981. – 380 p.

29. Dilman V. M., Dean W. The Neuroendocrine Theory of Aging and Degenerative Disease. Pensacola, Florida: Center for Bio-Gerontology, 1992.

30. *Finch C.E.* Update on slow aging and negligible senescence – a mini-review // *Gerontology*. – 2009. – Vol. 55. – P. 307–313.
31. *Fischer A.J.* Neural regeneration in the chick retina // *Prog Retin Eye Res*. – 2005. – Vol. 24. – P. 161–182.
32. *George J.C., Bada J.* Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization // *Can. J. Zool.* – 1999. – Vol. 77. – P. 571–580.
33. *Goldman S.A.* Adult neurogenesis: from canaries to the clinic // *J. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 267–286.
34. *Goldman S., Nottebohm F.* Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1983. – Vol. 80. – P. 2390–2394.
35. *Helama S., Valovirta I.* The oldest recorded animal in Finland: ontogenetic age and growth in *Margaritifera margaritifera* based on internal shell increments // *Memoranda Soc. Fauna Flora Fennica*. – 2008. – Vol. 84. – P. 20–30.
36. *Hitchcock P., Ochocinska M., Sieh A., Otteson D.* Persistent and injury-induced neurogenesis in the vertebrate retina // *Progress in retinal and eye research*. – 2004. – Vol. 23. – P. 183–194.
37. *Kalman M., Szekely A.D., Csillag A.* Distribution of glial fibrillary acidic protein-immunopositive structures in the brain of the domestic chicken (*Gallus domesticus*) // *J. Comp. Neurol.* – 1993. – Vol. 330. – P. 221–237.
38. *Kaslin J., Ganz J., Brand M.* Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2008. – Vol. 363. – P. 101–122.
39. *Lecomte V.J., Sorci G., Cornet S. et al.* Patterns of aging in the long-lived wandering albatross // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 6370–6375.
40. *Ling C., Zuo M., Alvarez-Buylla A., Cheng M.* Neurogenesis in juvenile and adult ring doves // *J Comp Neurol*. – 1997. – Vol. 379. – P. 300–312.
41. *Martinez D.E.* Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // *Exp. Geront.* – 1998 – Vol. 33 – P. 217–225.
42. *Matsui J.I., Parker M.A., Ryals B.M., Cotanche D.A.* Regeneration and replacement in the vertebrate inner ear // *Drug Discovery Today*. – 2005. – Vol. 10. – P. 1307–1312.
43. *Park D.L., Girod D.A., Durham D.* Avian brainstem neurogenesis is stimulated during cochlear hair cell regeneration // *Brain Research*. – 2002. – Vol. 949. – P. 1–10.
44. *Park D.L., Girod D.A., Durham D.* Tonotopic changes in 2-deoxyglucose activity in chick cochlear nucleus during hair cell loss and regeneration // *Hearing Research*. – 1999. – Vol. 138. – P. 45–55.
45. *Parrinello S., Coppe J.P., Krstolica A., Campisi J.* Stromalepithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation // *J. Cell Sci*. – 2005. – Vol. 118. – P. 485–496.
46. *Paton J.A., Nottebohm F.N.* Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits // *Science*. – 1984. – Vol. 225. – P. 1046–1048.
47. *Rando T.A.* The adult muscle stem cell comes of age // *Nat. Med*. – 2005. – Vol. 11. – P. 829–831.
48. *Reason For Mammals' Aging Lies In The Brain* // *ScienceDaily*. – May 23, 2007. – URL: <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/05/070519131142.htm>
49. *Rubner M.* Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung. – München und Berlin: med. Wochenshr., 1908. – 260 s.

50. *Rubner M.* In: Probleme des Wachstums und der Lebensdauer. — Wien: Mitt. Ges. Innere Medicine, 1908. — Bd. 7. — S. 58–72.

51. *Smittkamp S. E., Park D. L., Girod D. A., Durham D.* Effects of age and cochlear damage on the metabolic activity of the avian cochlear nucleus // *Hearing Research*. — 2003. — Vol. 175. — P. 101–111.

52. *Spalding K. L., Bhardwaj R. D., Buchholz B. A. et al.* Retrospective birth dating of cells in humans // *Cell*. — 2005. — Vol. 122. — P. 133–143.

53. *Ziuganov V., San Miguel E., Neves R. J. et al.* Life span variation of the freshwater pearlshell: a model species for testing longevity mechanisms in animals // *Ambio*. — 2000. — Vol. 29, № 2. — P. 102–105.

В. В. Зюганов¹, А. Г. Бойко²

¹Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова РАН,
ул. Вавилова, 26, Москва, 119334, Россия

²Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина,
e-mail: boyko-l@rambler.ru

ПЕРВЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ АСТРОЦИТАРНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Резюме

Астроцитарная гипотеза старения млекопитающих (АГ) получила существенные подтверждения. АГ обоснована тем, что у всех фил *Vertebrata* в фетальном и взрослом фенотипах нейробласты мигрируют из зон пролиферации по клеткам радиальной глии (РГ), за исключением *Mammalia*, у которых РГ после рождения трансформируется в астроциты, что запрещает нейротурновер и инициирует процесс Дильмана. У *Aves* нейротурновер не допускает накопления сенильных нейронов, чем препятствует развитию процесса Дильмана, благодаря чему параметры гомеостаза удерживаются на одном уровне пожизненно, что является фактором их феноменальной продолжительности жизни. Недавно сообщено, что значимые параметры гомеостаза у странствующего альбатроса (*Diomedea exulans*) не изменяются в течение жизни, как то и предполагает АГ. В обзоре обсуждаются последние сообщения о том, что для незначительной части пула нейронов *Aves* все-таки существуют ограничения (запрет) нейротурновера, которые могут быть как и для *Mammalia* первопричиной их старения.

Ключевые слова: астроцитарная гипотеза старения млекопитающих, нейротурновер, *Diomedea exulans*.

V. V. Ziuganov¹, O. G. Boyko²

¹Institute of Development of Biology, RAS, Vavilov Str., 26,
Moscow, 117808, Russia

²Odesa National Mechnykov University, Dvoryanska Str., 2,
Odesa, 65026, Ukraine, e-mail: boyko-l@rambler.ru

FIRST EXPERIMENTAL EVIDENCE FOR THE ASTROCYTE HYPOTHESIS OF AGEING IN MAMMALIA

Summary

The astrocyte hypothesis of ageing in *Mammalia* (AH) got a number of confirmations. AH based on the fact that neuroblasts in both fetal and adult phenotypes migrating along the fibers of radial glial cells (RG) from the proliferative zones to the sites of their final localization. Among *Vertebrata* phyla such a pattern persists during the lifespan with the exception of *Mammalia* in which after birth RG cells are transformed into star-shaped astrocytes, that prohibits neuronal turnover and development of Dilman process. The neuronal turnover prevents the accumulation of senile neurons in *Aves* than hinders the elaboration of the Dilman process due to that parameters of homeostasis are held on the constant level in lifespan, this appeared to be a factor in their phenomenal longevity. It has been reported recently that the significant parameters of homeostasis in the wandering albatross (*Diomedea exulans*) were not changed during the lifespan, as it was implied by AH. There were discussed the latest reports in this review that for a small part of a *Aves* neurons pool restrictions (a ban) of neuronal turnover, they can be primary cause of *Aves* aging.

Key words: astrocytic hypothesis of aging in *Mammalia*, a neuronal turnover, *Diomedea exulans*.