

В.А. Зуев<sup>1</sup>, Н.Г. Игнатова<sup>1</sup>, Г.Г. Автандилов<sup>2</sup>**НАКОПЛЕНИЕ ФАКТОРА СТАРЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ  
МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ВКЛЮЧАЯ ЧЕЛОВЕКА**<sup>1</sup> ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18; e-mail: zuev@home.domonet.ru; <sup>2</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2

**Уникальная надежность механизма старения и смерти дает основание предполагать его определенную «простоту», что в биологическом смысле позволяет подразумевать его немногоступенчатость. Учитывая особую (посредническую) роль астроцитов в жизнеобеспечении нейронов, авторы выдвинули предположение о том, что процессы повреждения и гибели нейронов при старении мозга являются вторичными и обусловлены активной пролиферацией клеток глии, приводящей к нарушению этой посреднической роли астроцитов и обрекающей нейроны на «голодную смерть». Для запуска подобного пролиферативного процесса в стареющем мозге должен накапливаться некий фактор («фактор старения»), стимулирующий развитие глиоза. Подобный фактор обнаружен авторами в экстрактах мозга стареющих мышей, начиная с их 10-месячного возраста с последующим прогрессивным нарастанием его активности. Причинная роль фактора подтверждена в опытах искусственного старения молодых мышей. Его активность обнаружена и в сыворотке крови стареющих животных, а затем и в сыворотке крови стареющих людей, начиная с их 25-летнего возраста.**

**Ключевые слова:** фактор старения, глиоз, гибель нейронов.

Несмотря на то, что к настоящему времени накопилось большое количество гипотез и теорий старения, необходимость выяснения первичных механизмов, лежащих в основе этого процесса, продолжает оставаться одним из приоритетных направлений фундаментальных исследований в геронтологии [2, 3]. В настоящем сообщении сделана попытка подойти к рассмотрению этой проблемы с несколько нетрадиционной стороны, а именно, опираясь на ряд твердо установленных фактов в области инфекционной патологии.

На протяжении 35 лет в литературе накапливаются данные, свидетельствующие о выраженном сходстве мозговых повреждений при прионных болезнях человека и животных с картиной мозговых нарушений у млекопитающих в процессе их старения, в том числе и у человека при старческом слабоумии и даже у внешне здоровых пожилых людей [19, 25, 27]. При этом до сих пор считается, что при прионных болезнях сначала под действием инфекционного агента гибнет нейрон, что приводит к образованию вакуолей, которые затем, сливаясь, формируют губкообразное состояние (status

spongiosus) мозговой ткани. Этот процесс — глиоз — иногда может сопровождаться отложением амилоидных бляшек, но всегда непременно сопровождается выраженной пролиферацией клеток соединительной (опорной) ткани мозга — глии [4, 14, 22]. Глиоз всегда рассматривался лишь как репаративная реакция соединительной ткани мозга, направленная на замещение дефектов, возникающих в результате гибели нейронов [4, 8, 25].

Однако уже почти 10 лет поступают сообщения о результатах исследований, которые свидетельствуют об активной, а главное — ранней роли глии в формировании мозговых повреждений при прионных заболеваниях [12, 17, 18, 20, 29]. Особый интерес в этом отношении представляет серия работ, посвященных механизму смерти нейронов. В них было показано, что синтетический пептид 106-126, гомологичный по своим последовательностям амилоидному белку, выделенному из мозговой ткани пациента, погибшего от синдрома Герстманна—Штреусслера—Шейнкера, при внесении в первичную культуру нейронов и астроцитов вызывает гибель первых и выраженную пролиферацию и гипертрофию вторых. Более того, указанный выше пептид 106-126, как оказалось, способствует формированию амилоидных фибрилл в условиях *in vitro* и является токсичным для культуры нейронов только при условии одновременного присутствия микроглии, которая отвечает на присутствие пептида 106-126 повышением в ней содержания окислительных радикалов [30]. Наконец, прямой анализ последовательности событий в мозге у мышей при заражении их возбудителем скрепи показал, что активация микроглии и последующая иммунореактивность цитокинов в ходе развития болезни наступают значительно раньше, чем развитие спонгиоза. Более того, начало продукции цитокинов активированной глией, как выяснилось, даже предшествует процессу апоптоза нейронов [31].

Следует подчеркнуть, что, так же, как и при изучении патоморфологических изменений в мозговой ткани при прионных болезнях, в последнее время резко повысилась внимание к роли глии в процессах старения. Ре-

зультаты экспериментальных исследований на мышах и крысах, а также исследований аутопсийного материала, полученного от погибших внешне здоровых лиц пожилого возраста, показали, что в процессе нормального старения различные элементы глии, но главным образом астроциты, характеризуются повышением их пролиферативной активности и гипертрофией клеток [18, 20], что иногда особенно хорошо регистрируется в отдельных областях центральной нервной системы (ЦНС) [18, 25]. Важно подчеркнуть, что начало так называемого реактивного глиоза характерно для ранних стадий старения [12, 18]. Эти изменения сопровождаются увеличением синтеза глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), что было продемонстрировано и в экспериментах на животных [21, 23, 26], и в результате исследования мозговой ткани, полученной от пожилых людей [18]. В последнем случае повышение синтеза указанного белка было особенно выраженным в области гиппокампа и парагиппокампа.

Приведенные выше данные позволили высказать предположение о первичной роли глиоза в развитии процесса старения тем более, что в этом случае нет инфекционного агента, а потому и нет очевидной причины для первичной гибели нервных клеток. К тому же, именно пролиферация элементов глии в замкнутом пространстве может легко нарушить питание нейрона [5]. Действительно, его связь с мозговым капилляром является не непосредственной и осуществляется не плотным прилеганием к стенке капилляра, а через посредника, каковым служит астроцит [24]. Более того, известно, что эта связь является достаточно хрупкой [18]. Отсюда можно представить, что пролиферация окружающих клеток глии может легко нарушить эту хрупкую связь астроцита с нейроном, с одной стороны, и астроцита с капилляром — с другой, обрекая нервную клетку на «голодную смерть» [6, 7]. Высказанная гипотеза представлялась тем правдоподобнее, что, по мнению авторов настоящего исследования, исключительная надежность процесса старения и смерти организма должна обязательно предполагать его определенную простоту, что в биологическом смысле может подразумевать многоступенчатость процесса.

Совершенно очевидно, что для развития подобного процесса — активной клеточной пролиферации — в стареющей мозговой ткани должен накапливаться некий фактор (фактор старения), стимулирующий это активное размножение клеток глии. Именно с целью поиска такого фактора старения и была предпринята серия описанных ниже экспериментов.

## Материалы и методы

*Первично-диссоциированная культура глиальных клеток.* Измельченный головной мозг 3–5-дневных

мышат линии C57Black/6 помещали в теплый 0,25 % раствор трипсина на 10 мин. После чего клетки осаждали центрифугированием, трижды отмывали в среде Игла DMEM, а затем пипетировали в ростовой среде следующего состава: среда Игла DMEM, глутамин (3 %), эмбриональная телячья сыворотка (10 %), NEPES (1 %), антибиотики.

Монослой глиальных клеток (10-дневный) перевивали по общепринятой методике с помощью 0,2 % раствора версена. Получаемые таким методом глиальные клетки культивировали в пробирках Лейтона на покровных стеклах в той же среде с предварительным добавлением стерильного экстракта мозга мышей (см. ниже). После инкубации при 37 °С клетки снимали со стекол с помощью 0,2 % раствора версена и их количество подсчитывали в камере Горяева [9, 10].

*Перевиваемые культуры клеток.* Использовали три линии клеток глиального происхождения — ЭПНТ-5 (глиобластома мыши) и НГУК-2 (невринома Гассерова узла крысы), а также линию клеток U-373 (глиома человека). Клетки в 24-луночных планшетах культивировали при 37 °С в ростовой среде с добавлением мозговых экстрактов или сыворотки крови.

*Получение мозговых экстрактов.* После выведения мышей из опыта, в соответствии с требованиями Приказа Минздрава РФ, 25 % экстракты мозга молодых (1,5–2-месячных) и старых (1,5–2-годовалых) мышей получали путем разрушения мозговой ткани с электрокорундом в присутствии в первых опытах 3 весовых частей ростовой среды, а в последующих опытах — 3 весовых частей дистиллированной воды. Суспензию осветляли центрифугированием при 3000 об./мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отсасывали и пропускали через фильтр «Millipore» (0,45 мкм) [9, 10].

*Морфометрический анализ.* После выведения мышей из опыта извлеченный головной мозг фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в этиловом спирте восходящих концентраций и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм обрабатывали четырьмя методами: окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон, по Фельгену и импрегнировали серебром по Футу.

После обычного патологистологического исследования проводили стереологический анализ с помощью 100-клеточной окулярной сетки Автандилова, а также компьютерный анализ изображений препаратов на аппаратном комплексе ИМАДЖЕР-ЦГ с программой «Автан-Сан». Определяли количество объектов в препарате, их площадь, интегральную яркость (отражающую количество вещества) [13].

*Статистический анализ результатов измерений* позволял определять средние показатели (простые и взвешенные), дисперсию показателей и ошибки выборки. Учитывая нормальное распределение данных измерений площади, занимаемой нервными клетками и глиальными элементами, для определения статистически значимых различий между средними арифметическими в группах, а также между средними групповыми (т.е. суммарными показателями для групп молодых и естественно состарившихся мышей,

с одной стороны, и суммарными показателями двух групп искусственно состаренных мышей — с другой) использовали стандартный критерий *t* Стьюдента. Статистическая достоверность различий при уровне безошибочного суждения 0,95 и вероятности случайного различия  $p < 0,05$  принималась при значениях стандартного критерия *t* Стьюдента равного 2,0 и, соответственно, при уровне безошибочного суждения 0,99 и вероятности случайного различия  $p < 0,001$  при значении стандартного критерия Стьюдента *t* свыше 3,3 [1].

## Результаты и обсуждение

В первой серии опытов испытывали стимулирующий эффект предварительно разведенных питательной средой в соотношении 1:50 мозговых экстрактов, полученных от молодых и старых мышей, на пролиферацию глиальных клеток в первично-диссоциированных культурах. Для этого в каждом опыте весь пул клеток делили на 3 части, первая из которых служила контролем клеточного размножения, ко второй части клеток добавляли экстракт мозга молодых мышей и к третьей части — экстракт мозга старых мышей (рис. 1). Как видно из данных рис. 1, экстракты молодого мозга оказывали слабое (менее, чем двукратное) стимулирующее действие на пролиферацию глиальных клеток, и то лишь регистрируемое к 14-му дню наблюдения. Вместе с тем, использование экстракта мозга старых мышей приводило к выраженной стимуляции клеточного размножения глиальных клеток: уже к 8-му дню их число увеличивалось более чем в 2 раза и к 11–14-му дням достигало 3–4-кратных величин.

Обнаруженная в опытах выраженная стимуляция пролиферативной активности глиальных клеток в первично-диссоциированных культурах экстрактом, полученным из мозговой ткани старых мышей, послужила основанием для проверки возможности такого же эффекта и на клетках перевиваемых линий. Действие мозговых экстрактов испытывали на клетках линий ЭПНТ-5 и НГУК-2 (рис. 2 и 3). Как видно из данных рис. 2 и 3, экстракты молодого мозга практически не оказывали стимулирующего действия на клеточную пролиферацию обеих линий и к 144-му часу инкубации при 37 °С концентрации клеток либо соответствовали таковым в контролях, либо оказывались даже несколько ниже. В то же время, экстракты старого мозга вызывали в обеих культурах резко выраженный стимулирующий эффект. Полученные результаты давали основание предполагать накопление в мозговой ткани стареющих млекопитающих фактора, способного стимулировать пролиферацию глиозных клеток. И для того, чтобы проследить возможную динамику процесса накопления предполагаемого фактора, авторы предприняли исследование мозговых экстрактов мышей разного возраста (рис. 4). Как оказалось, фактор, стимулирующий размножение клеток в культуре, начинает регистрироваться с 10-го месяца, т.е. с конца первой трети средней продолжительности жизни животных.

Испытание чувствительности обнаруженного фактора к температуре позволило установить его повышенную термоустойчивость (рис. 5). Именно поэтому в дальнейших экспериментах с целью дополнительной очистки и более надежной стерильности мозговых экс-

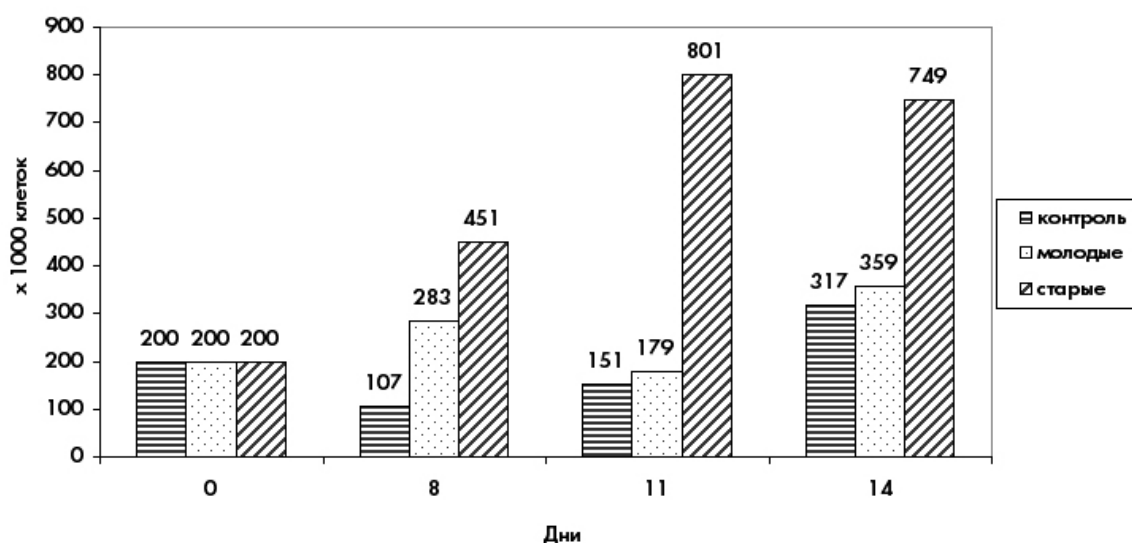


Рис. 1. Стимулирующий эффект мозговых экстрактов молодых и старых мышей на пролиферацию глиальных клеток в первично-диссоциированных культурах.

Здесь и на рис. 2, 3 горизонтальная штриховка — контроль клеток; точки — клетки с добавлением мозгового экстракта молодых мышей; косая штриховка — клетки с добавлением мозгового экстракта старых мышей.

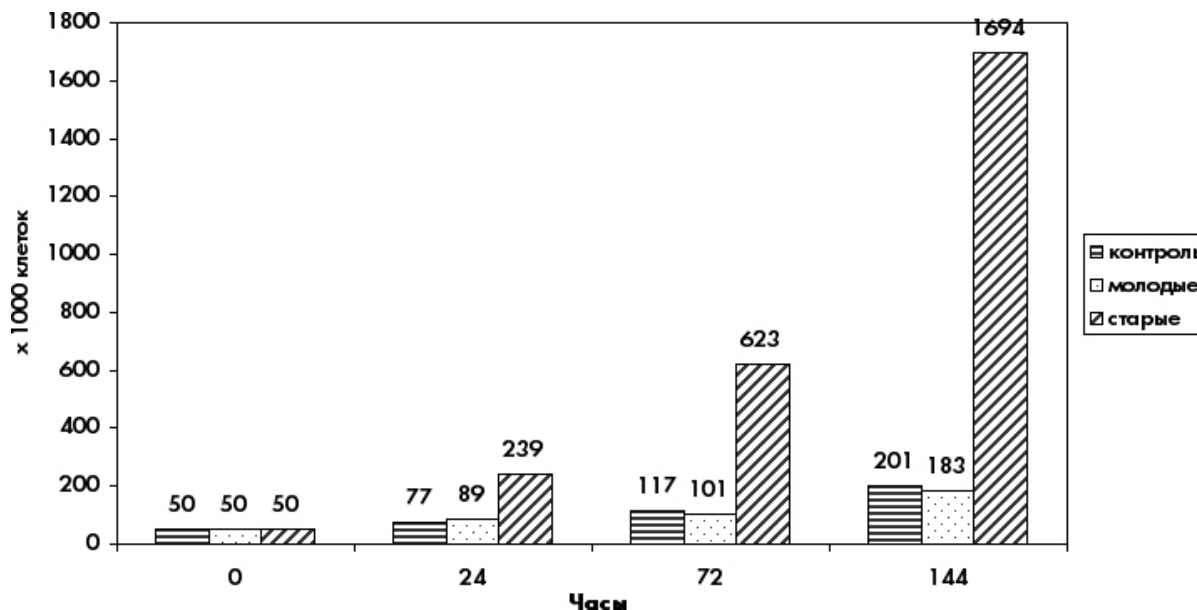


Рис. 2. Стимулирующий эффект мозговых экстрактов молодых и старых мышей на пролиферацию глиальных клеток в культуре ЭПНТ-5.

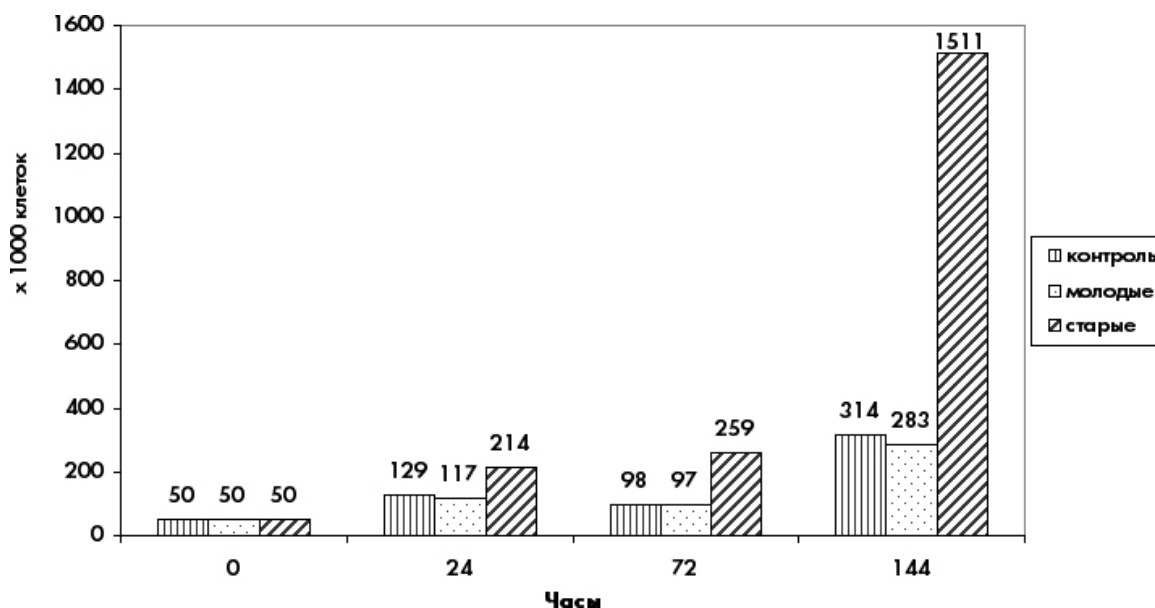


Рис. 3. Стимулирующий эффект мозговых экстрактов молодых и старых мышей на пролиферацию глиальных клеток в культуре НГУК-2.

трактов технология их приготовления включала 30-минутное прогревание их при повышенной температуре с последующим повторным осветлением с помощью центрифугирования.

Хотя мы и полагали, что этот фактор играет ключевую роль в процессе старения и гибели мозга, стимулируя пролиферацию клеток глии, и, тем самым, нарушая питание нейронов, однако, все же оставалось неясным, является ли накапливающийся в мозговой ткани фактор причиной усиления пролиферации клеток глии и гибели нейронов или следствием этого процесса, а по-

тому и следствием самого процесса старения. Для выяснения этого вопроса были предприняты опыты искусственного старения молодых мышей.

С этой целью мозговые экстракты 2-годовалых мышей были приготовлены, как указывалось выше, по новой технологии, т.е. с дополнительным 30-минутным прогреванием при повышенной температуре с последующим осветлением их с помощью центрифугирования. Полученный таким способом испытуемый материал по 0,5 мл ежедневно внутривентриально вводили в течение 5 дней 1,5-месячным мышам. Контролем служили пять



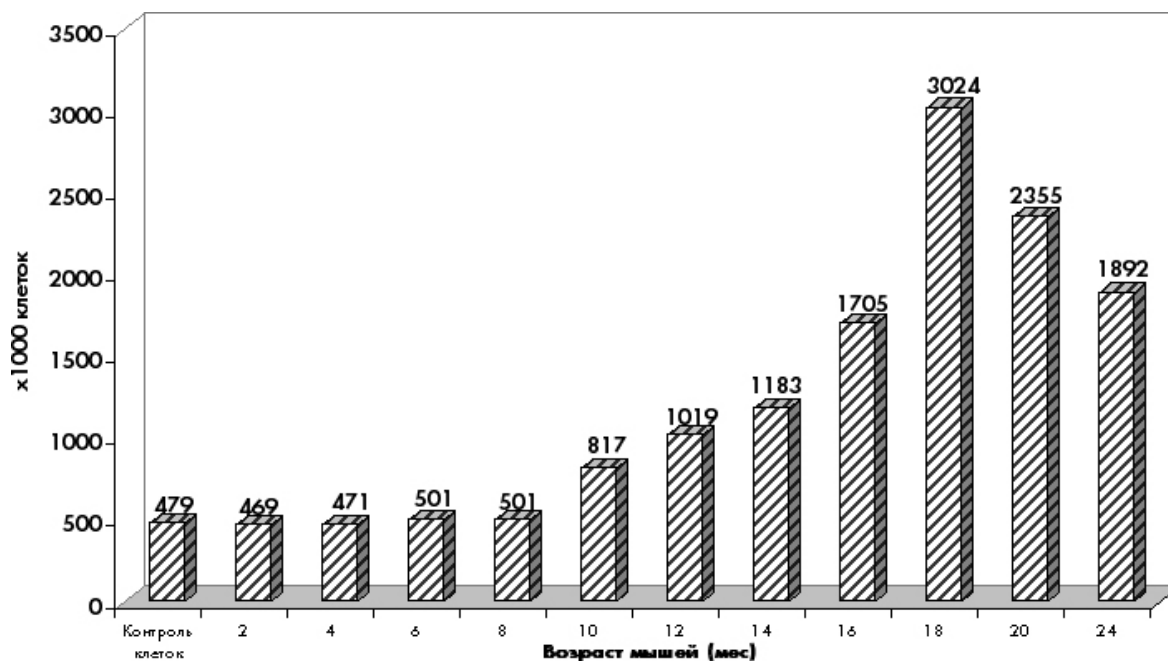


Рис. 4. Накопление цитопролиферативного фактора в мозговых экстрактах мышей разного возраста (культура клеток ЭПНТ-5, 72 ч инкубации).

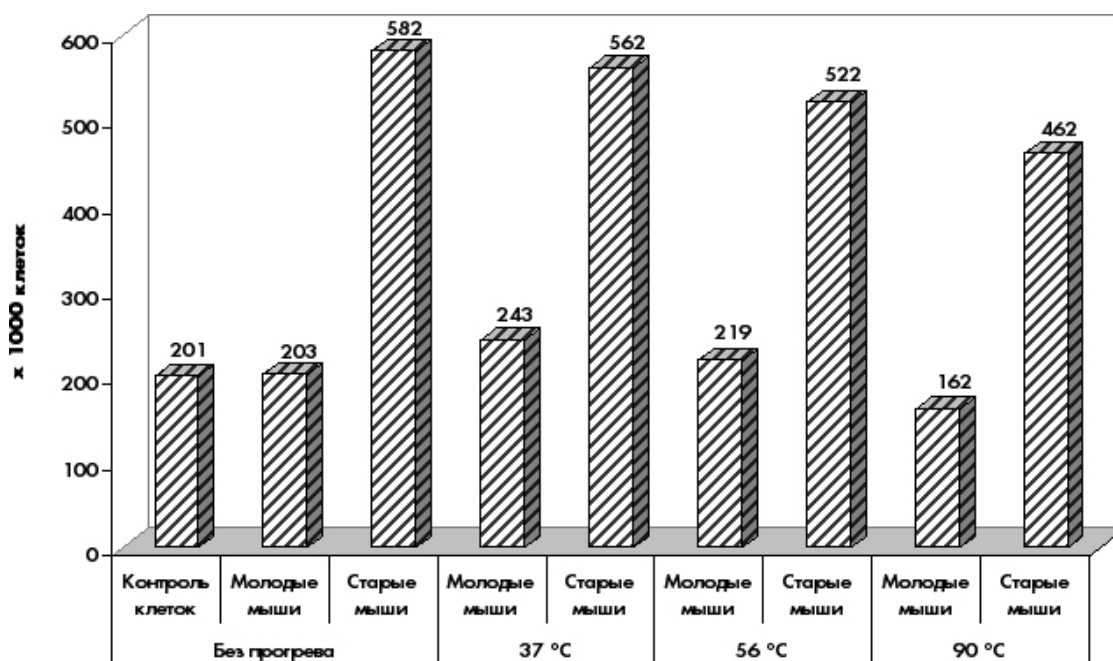


Рис. 5. Испытание термочувствительности цитопролиферативного фактора в мозговых экстрактах старых мышей (культура клеток ЭПНТ-5, 72 ч инкубации).

мышей той же линии и того же возраста, которым по аналогичной схеме вводили по 0,5 мл таким же образом приготовленного мозгового экстракта 1,5-месячных мышей.

Через 4 мес наблюдения (к этому времени возраст мышей соответствовал 5,5 месяцам), в отличие от животных контрольной группы, у всех подопытных мышей появились признаки старения: вялость в движениях, вялая реакция на пищу, волосяной покров стал туск-

лым и менее плотным, у двух особей было зарегистрировано появление пятен седины. Для верификации клинических признаков старения животных из контрольной и опытной групп вывели из эксперимента и предприняли сравнительное морфометрическое исследование гистологических срезов одинаковых участков коры их головного мозга (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, у молодых контрольных мышей объемная доля нейронов составляла 12 %, в то время как у таких же

**Сравнительная характеристика морфометрических показателей гистологических срезов стандартных участков коры головного мозга мышей при искусственном старении**

| Кора головного мозга   | Число выделенных объектов | Площадь ядер в кв. пикселях (M±m)* | Интегральная яркость в относительных единицах (M±m) | Объемная доля нейронов, % |
|--|---------------------------|------------------------------------|---|---------------------------|
| 5,5-месячной мыши (после внутрибрюшинного введения мозгового экстракта молодых мышей в 1,5-месячном возрасте)<br><b>контроль</b> | 62                        | 440±12                             | 75136±1653  | 12                        |
| 5,5-месячной мыши (после внутрибрюшинного введения мозгового экстракта старых мышей в 1,5-месячном возрасте)<br><b>опыт</b>      | 64                        | 393±15                             | 65601±3371  | 7                         |

\* Различия показателей в контроле и в опыте статистически достоверны  $p < 0,05$  ( $t=2,4$ ).

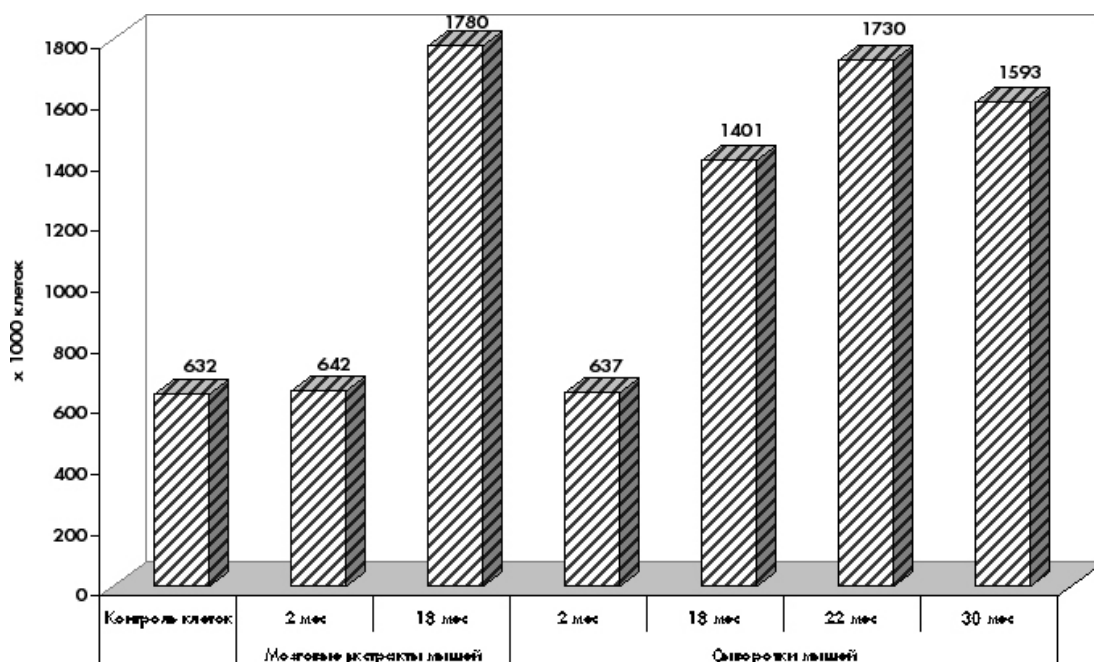


Рис. 6. Определение цитопролиферативного фактора в сыворотках мышей разного возраста (культура клеток ЭПНТ-5, 72 ч инкубации).

мышей, но предварительно 5-кратно получивших мозговой экстракт старых животных, — только 7 %. Иными словами, в коре головного мозга мышей опытной группы можно было констатировать резкое уменьшение количества нейронов [13].

Принимая во внимание абсолютную надежность процесса старения, исследователи предположили, что обнаруживаемый в мозговой ткани фактор должен накапливаться в очень больших количествах и в связи с этим, вполне вероятно, может экскретироваться в кровяное русло. Для выяснения подобной возможности было проведено одновременное испытание цитопролиферативной активности мозговых экстрактов и сыворотки крови старых мышей (рис. 6). Как видно из данных рис. 6, цитопролиферативный фактор действительно обнаруживается в сыворотке крови старых мышей, в

то время как в сыворотке крови молодых животных его найти не удастся.

Учитывая принципиальную важность полученных результатов для доказательства причинной роли обнаруженного фактора в процессе старения, опыт искусственного старения мышей был повторен и расширен. Помимо подсчета количества нейронов, в следующем опыте исследовали и изменения элементов глии. Компьютерный анализатор выделяет на стандартных участках каждого препарата площадь всех нейронов, вся остальная площадь приходится на глию. Это обстоятельство дает возможность проследить за процессом изменения и глиальной части мозга.

В исследования включили 4 группы мышей:

— группу № 1 составляли 10 молодых 1,5-месячных мышей, которым ежедневно (10-кратно в течение

2 нед) внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл очищенного стерильного экстракта мозга молодых 1,5-месячных мышей;

– группу № 2 составляли 10 естественно постаревших 2-годовалых мышей;

– в группу № 3 входили 10 молодых 1,5-месячных мышей, которым ежедневно (10-кратно в течение 2 нед) внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл очищенного стерильного экстракта мозга старых 2-годовалых мышей;

– группу № 4 составляли 6 молодых 1,5-месячных мышей, которым ежедневно (10-кратно в течение 2 нед) внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл сыворотки крови старых 2-годовалых мышей (табл. 2).

Примечательно, что в данном исследовании некоторые клинические признаки раннего старения мышей в группе № 3 начали регистрироваться уже через 3 мес, т.е. в 4,5-месячном возрасте животных. При этом у таких мышей наблюдали появление вялости в движениях, вялую реакцию на пищу. Их волосяной покров выглядел тусклым, менее плотным, с признаками легкого поседения кончиков волос. Как видно из данных табл. 2, у животных 3-й группы, которым в молодом возрасте 10-кратно ввели мозговые экстракты старых мышей, количество нейронов оказалось почти наполовину меньшим по сравнению с естественно постаревшими мышами. В то же время, кора головного мозга этих мышей отличалась наиболее выраженным глиозом по сравнению с естественно постаревшими мышами.

Наконец, в данном опыте были получены подтверждения тому, что фактор, стимулирующий клеточную пролиферацию глии, помимо мозговой ткани, определяется (и накапливается) в кровяном русле стареющих млекопитающих. Действительно, в 4-й группе у молодых животных, которым в 1,5-месячном возрасте 10-кратно ввели сыворотку крови старых мышей, так-

же наблюдали заметное снижение количества нейронов и увеличение пролиферации клеток глии. Характерно, что оба эти показателя оказывались менее выраженными по сравнению с искусственно постаревшими молодыми мышами, которым предварительно вводили мозговые экстракты старых животных, но более значительными по сравнению с естественно постаревшими 2-годовалыми мышами.

Обращает на себя внимание тот факт, что статистически достоверными оказались различия не только между площадью нейронов и площадью глии у молодых (группа № 1) и, соответственно, площадью нейронов и площадью глии у естественно постаревших (группа № 2) животных; не только между этими показателями у естественно (группа № 2) и искусственно (группа № 3) постаревших животных, которым в молодом возрасте вводили мозговые экстракты старых мышей; но и между естественно (группа № 2) и искусственно постаревшими, которым в молодом возрасте вводили сыворотку крови старых мышей (группа № 4). Более того, достоверность различий при сопоставлении даже межгрупповых показателей, т.е. суммарных в группах № 1 и № 2 с суммарными в группах № 3 и № 4, может еще раз свидетельствовать о резко выраженном повреждающем действии фактора.

Таким образом, фактор, обнаруживаемый и накапливающийся в головном мозге и в крови стареющих млекопитающих, следует рассматривать не как следствие, а как причину процесса старения, что позволяет наименовать его как «фактор старения».

Обнаружение фактора старения не только в мозговой ткани, но и в сыворотке крови мышей позволило перейти к исследованию на людях (рис. 7) с использованием специально разработанной методики [11]. Как видно из данных рис. 7, обнаружение фактора старения

Таблица 2

**Сравнительное исследование доли нейронов и глии в головном мозге молодых, старых и искусственно состаренных мышей**

| № группы | Число мышей в группе | Количество клеток (n) | Лимиты, площади клеток (в у.е.) | Мн (площадь нейронов в у.е.)* | Мг (площадь глии в у.е.)* | ±σ стандартное отклонение | ±m ошибка выборки | Средние групповые площади глии (в у.е.)** |
|----------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|---|
| 1        | 10                   | 419                   | 7,58–13,32                      | 10,6                          | 89,4                      | 1,15                      | 0,05              | Группы № 1 и № 2<br>90,5±0,06             |
| 2        | 10                   | 296                   | 5,98–13,54                      | 8,4                           | 91,6                      | 1,51                      | 0,08              |   |
| 3        | 10                   | 190                   | 5,3–7,38                        | 4,6                           | 95,4                      | 0,42                      | 0,03              | Группы № 3 и № 4<br>94,5±0,04             |
| 4        | 6                    | 237                   | 5,63–9,6                        | 6,3                           | 93,7                      | 0,79                      | 0,05              |   |

\* Различия между показателями Мн и Мг в группах № 1 и № 2 статистически достоверны  $p < 0,001$  ( $t=24,4$ ); различия между показателями Мн и Мг в группах № 2 и № 3 статистически достоверны  $p < 0,001$  ( $t=47,5$ ); различия между показателями Мн и Мг в группах № 2 и № 4 статистически достоверны  $p < 0,001$  ( $t=23,3$ ).

\*\* Различия между средними показателями в объединенных группах № 1 + № 2 и № 3 + № 4 статистически достоверны  $p < 0,001$  ( $t=55,5$ ).

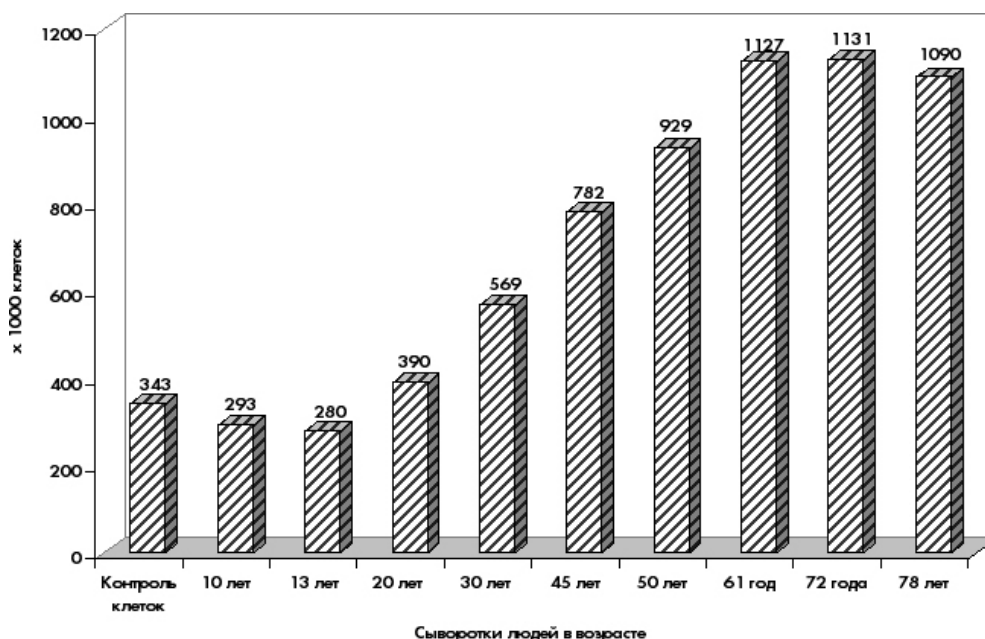


Рис. 7. Накопление фактора старения в сыворотках людей разного возраста (определение в культуре клеток  $L=41$ , 96 ч инкубации).

в сыворотке крови людей регистрируется, начиная с их 25-летнего возраста, т.е., так же, как и у млекопитающих, после окончания первой трети средней продолжительности их жизни.

Предварительное изучение некоторых свойств фактора старения позволило обнаружить ряд необычных его особенностей. Так, прежде всего оказалось, что его цитопролиферативная активность характеризуется видоспецифичностью и проявляется только на клетках того вида, от которого получен испытуемый материал. Как уже упоминалось выше, фактор старения отличается повышенной термоустойчивостью, кроме того, он оказался устойчивым к переваривающему действию трипсина и действию ультрафиолетовых лучей.

В заключение хотелось бы обратить внимание на ряд особенностей, обнаруженных в ходе выявления как самого фактора старения, так и характера его воздействия на клетки ЦНС. Представляется обоснованным предположение о том, что накопление фактора старения в значительных количествах (экскреция за пределы тканей головного мозга), его повышенная устойчивость, например к температуре, трипсину и ультрафиолетовому свету, наконец, резко выраженное повреждающее действие на клетки ЦНС в организме молодых особей — все это, вероятно, указывает на то, что сам процесс старения представляет собой вовсе не процесс «увядания» организма, а, по всей видимости, биологически активный процесс, в котором собственно фактор старения играет весьма агрессивную роль. И, наконец, нельзя не отметить удивительного совпадения по времени регистрации первого появления фактора старения в организме мышей и людей — после первой трети

средней продолжительности их жизни. В этой связи авторы позволяют себе предположить, что в организме млекопитающих, возможно, запускается и работает «программа старения», начало которой включает завершение программы роста организма.

## Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии.—М.: Медицина, 2002.—240 с.
2. Анисимов В.Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол.—2003.—Вып.12.—С. 9–27.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения.—СПб.: Наука, 2003.—468 с.
4. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Морфологические изменения структурных элементов центральной нервной системы при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста и старении // Нейродегенеративные болезни и старение / Ред. И.А. Завалишин, Н.Н. Яхно, С.И. Гаврилова.—М.: А.А.А., 2001.—С. 277–353.
5. Зуев В.А. Новая концепция механизма старения и гибели мозга // Российской академии естественных наук — 10 лет. Научные доклады.—М., 1990–2000.—С. 106–114.
6. Зуев В.А. Ближайшие перспективы изучения прионных болезней и связанных с ними проблем старения и смерти // Проблемы биомедицины на рубеже XXI века.—М., 2000.—С. 113–115.
7. Зуев В.А. От прионных болезней к проблеме старения и смерти // Вестн. РАМН.—2001, № 11.—С. 46–49.
8. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных.—М.: Медицина, 1999.—С. 31–32.
9. Зуев В.А., Викторов И.В., Бородина Н.П. и др. Накопление в стареющем мозге млекопитающих фактора, резко стимулирующего пролиферативную активность глии // Бюл. exper. биол.—2000.—Т. 129, № 3.—С. 317–320.
10. Зуев В.А., Викторов И.В., Игнатова Н.Г. и др. Глиоз как главный фактор старения и гибели мозга (новая концепция) // Нейродегенеративные болезни и старение.—М.: А.А.А., 2001.—С. 261–276.



11. Зуев В.А., Игнатова Н.Г. Патент № 2204135 от 19.07.2001. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 10.05.2003 г.
12. Зуев В.А., Ройхель В.М., Игнатова Н.Г. Глиоз как пусковой механизм патоморфологических изменений при прионных болезнях // *Вопр. вирусол.*—2003.—№ 4.—С. 35–37.
13. Зуев В.А., Автандилов Г.Г., Игнатова Н.Г. Искусственное старение мышей // *Бюл. exper. биол.*—2003.—Т. 135, № 9.—С. 325–327.
14. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении // *Нейродегенеративные болезни и старение.*—М.: А.А.А., 2001.—С. 242–260.
15. Amenta F., Bronzetti E., Sabbatini M., Vega J.A. Astrocyte changes in aging cerebral cortex and hippocampus: a study // *Microsc. Res. Tech.*—1998.—Vol. 43.—P. 29–33.
16. Bronson R.T., Lipman R.D., Harrison D.E. Age-related gliosis in the white matter of mice // *Brain Res.*—1993.—Vol. 609.—P. 124–128.
17. Brown D.R. Microglia and prion disease: a review // *Neurology.*—1997.—Vol. 49.—P. 133–141.
18. Cotrina M.L., Nedergaard M. Astrocytes in the aging brain // *J. Neurosci. Res.*—2002.—Vol. 67.—P. 1–13.
19. Fraser H., McBride P.A. Parallels and contrasts between scrapie and dementia of the Alzheimer type and aging: strategies and problems for experiments involving life span studies // *Senile dementia of the Alzheimer type* / Eds. J. Traber and W.H. Gispen.—Berlin; Heidelberg, 1985.—P. 250–268.
20. Giese A., Brown D. R., Groschup M.H. et al. Role of microglia in neuronal cell death in prion disease // *Brain Pathology.*—1998.—Vol. 8.—P. 449–457.
21. Goss J.R., Finch C.E., Morgan D.G. Age-related changes in glial fibrillary acidic protein mRNA in mouse brain // *Neurobiol. Aging.*—1991.—Vol. 12.—P. 165–170.
22. Ironside J., Bell J. Pathology of prion diseases // *Prion diseases* / Eds. J. Collinge and M. Palmer.—Oxford University Press, 1997.—P. 57–88.
23. Kohama S.G., Goss J.R., Finch C.E., McNeill T.H. Increases of glial fibrillary acid protein in the aging female mouse brain // *Neurobiol., Aging.*—1995.—Vol. 16.—P. 59–67.
24. Magistretti P.J., Pellerini L., Rothman D.L. et al. Energy on demand // *Science.*—1999.—Vol. 283.—P. 496–497.
25. Masters C.L., Multhaup G., Simms G. et al. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels // *EMBO J.*—1985.—Vol. 4.—P. 2757–2763.
26. Rozovsky J., Finch C.E., Morgan T.E. Age-related activation of microglia and astrocytes: in vitro studies show phenotypes of aging, increased proliferation, and resistance to down-regulation // *Neurobiol. Aging.*—1998.—Vol. 19.—P. 97–103.
27. Sobel H. Ageing and age-associated disease // *Lancet.*—1970.—Vol. 2 (7684)—P. 1191–1192.
28. Subbatini M., Barili P., Bronzetti E. et al. Age-related changes of glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in the rat cerebellar cortex // *Mech. Ageing Dev.*—1999.—Vol. 108.—P. 165–172.
29. Togliavini F., Prell F., Salmons M. et al. Chemicophysical properties and biological activities of synthetic prion protein (PrP) peptides and their relationship to human cerebral PrP amyloidoses // *Transmissible subacute spongiform encephalopathies: prion diseases* / Eds. L. Court and B. Dodet.—Paris: Elsevier, 1996.—P. 323–327.
30. Unger J.W. Glial reaction in aging and Alzheimer's disease // *Microsc. Res. Tech.*—1998.—Vol. 43.—P. 24–28.
31. Williams A., VanDam A.-M., Lucassen P. et al. Cytokine immunoreactivity in the pathogenesis of murine scrapie: its relationship to PrPSc, gliosis, vacuolation and neuronal apoptosis // *Transmissible subacute spongiform encephalopathies: prion disease* / Eds. L. Court and B. Dodet.—Paris: Elsevier, 1996.—P. 167–171.

*Adv. Gerontol.*—2005.—Vol. 17.—P. 108–116

*V.A. Zuev<sup>1</sup>, N.G. Ignatova<sup>1</sup>, G.G. Avtandilov<sup>2</sup>*

**ACCUMULATION OF AGING FACTOR IN MAMMAL ORGANISM, INCLUDING THE MAN**

<sup>1</sup> Gamaleya Institute for Epidemiology and Microbiology RAMS, Russia, 123098 Moscow, Gamaleya ul., 18; e-mail: zuev@home.domonet.ru; <sup>2</sup> Russian medical academy of postgraduate education, 2 Barrikadnaya ul., Moscow 123995, Russia

Unique reliability of aging and death mechanism proved its certain «simplicity», which means in biological respect being not multi-graded. Considering that neuron viability is provided with astrocytes the authors assumed that in aging brain the glial proliferation (gliosis) could play the main role in disturbance of known connection capillar-astrocyt-neuron and result in neuronal death and death whole organism generally. Certainly, for such proliferative process to be started, the aging brain must accumulate some factor (aging factor) stimulating glial proliferation. The authors have discovered that the brain extracts of young mice induced a weak cytoproliferative effect into and line glial cell cultures. But the brain extracts of the old mice induced the increase of cell proliferation more than 3–4-folds. Accumulation of this factor was revealed in mice of 10-months age and older and increased progressively. Causal role of this aging factor in the mice aging process by clinical and morphometrical characteristics of the aging process after introduction brain extracts of old mice into the young mice. Factor activity was demonstrated not only in the mice brain, but also in the mice blood and thereafter in the blood of men. Starting from their 25 years age the activity showed also progressive grow.

**Key words:** aging factor, gliosis, neuron loss.