

«Эликсир молодости» из крови?

«Вопросы крови – самые сложные вопросы в мире!»
М. А. Булгаков. «Мастер и Маргарита»



АНИСИМОВ Владимир Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, главный научный сотрудник Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Президент Геронтологического общества при РАН. Лауреат премий РАМН (2001) и Европейского отделения Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (2011). Автор и соавтор более 500 научных публикаций, в том числе 20 монографий

Ключевые слова: старение, омоложение, парабиоз, мыши.
Key words: ageing, rejuvenation, parabiosis, mice

© В. Н. Анисимов, 2015

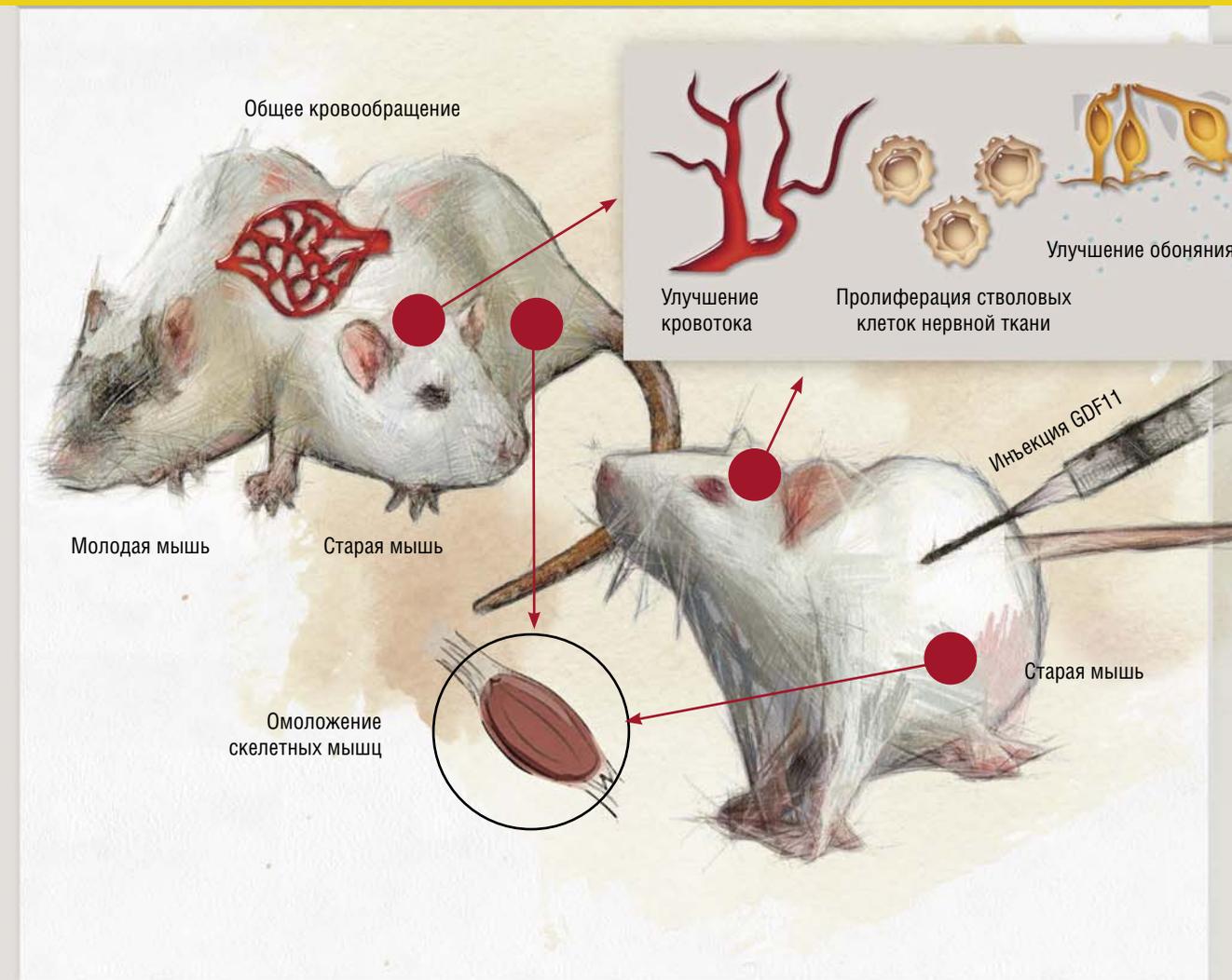
Проблема вмешательства в естественный процесс старения в последние годы привлекает все большее внимание как «ненаучной», так и научной общественности. Мечты о вечной молодости и индивидуальном бессмертии не оставляют не только обывателей, от последователей Христа и Магомета до атеистов, но и серьезных ученых, претворяясь в гипотезы о возможности преодоления видового предела жизни и даже отмены старения. Неслучайно серию работ в этом направлении, опубликованных в 2014 г., журнал *Science* включил в десятку наиболее значимых работ года

Человечество стремительно стареет: по данным ООН, темпы возрастания доли пожилых (старше 60 лет) людей в несколько раз превышает темп увеличения общей численности населения Земли, и к середине века их доля сравняется с долей детей и подростков. Глобальное старение населения – это настоящий вызов человечеству, судьба которого во многом будет зависеть от того, как ответит на этот вызов научное сообщество. Поиск средств и методов предупреждения преждевременного старения и связанных с возрастом заболеваний – одно из приоритетных направлений современной геронтологии.

В 2014 г. группа биологов, возглавляемая доктором Э. Вэйджерс из Гарвардского университета (США), опубликовала результаты своих исследований возможности омоложения стареющего организма с помощью «молодой» крови. В качестве экспериментальной модели авторы использовали метод *парабиоза* (искусственного соединения двух-трех животных через кровеносную систему или путем сращивания тканей). Они «сшили» между собой пары лабораторных мышей одного генотипа, но разного возраста, установив у них общую систему кровообращения. Результатом такого вмешательства стало выраженное «омоложение» мышечной и нервной ткани старых мышей. «Винновник» этих эффектов был найден: им оказался белок, выделенный из крови молодых мышей и названный *GDF11* (фактор роста и дифференцировки 11) (Mayak *et al.*, 2010; Katsimpardi *et al.*, 2014; Sinha *et al.*, 2014; Hall, 2014; Kaiser, 2014).

Кстати сказать, при объединении кровеносных систем было обнаружено, что у «пожилых» мышей также изменилось поведение стволовых клеток – предшественников клеточных элементов крови, которые стали вести себя как «молодые»: их число уменьшилось, и они стали более пропорционально *дифференцироваться* (превращаться) в разные специализированные клеточные типы. Возможно, что эти изменения были спровоцированы другим инсулиноподобным фактором роста (*IGF-1*) из «молодой крови», ключевая роль которого в процессах старения сегодня никем не оспаривается (Anisimov, Bartke, 2013).

Обсуждая значимость полученных результатов, необходимо упомянуть, что сама идея омоложения с помощью пересадки органа или ткани, взятых из олодого организма, имеет давнюю и довольно драматическую историю. Еще в 1912 г. австрийский хирург Э. Штейнах пересаживал старым крысам половые железы от молодых особей, в результате чего у животных наряду с внешними



Создание хирургическим путем общего кровообращения между лабораторными мышами разного возраста, а также инъекции пожилым особям белка *GDF11*, полученного из крови молодых, приводили к одному и тому результату: у «пожилых» мышей уменьшались признаки старения мышечной, нервной и кровеносной системы.
По: (Kaiser, 2014)

признаками омоложения восстанавливалась и способность к размножению. Сенсационные результаты Штейнаха породили многочисленные попытки использовать этот метод для омоложения пожилых людей, однако зачастую полученный эффект был либо сомнительным, либо выражался в ускорении одряхления.

Независимо от Штейнаха идею об омоложении путем пересадки половых желез развивал французский врач русского происхождения С. А. Воронов, послуживший прообразом знаменитого профессора Преображенского в романе М. А. Булгакова «Собачье сердце». В 1920 г. он опубликовал результаты 120 опытов по пересадке половых желез, проведенных на кастрированных и старых козлах и баранах, которым с целью возвращения мужской силы либо омоложения пересаживались яички от молодых

животных. Экстраполируя результаты этих опытов на человека, Воронов рисовал заманчивые картины омоложения людей, обрушиваясь с критикой на законы, которые не позволяли ему использовать органы людей, погибших от несчастных случаев. Он полагал, что в недалеком будущем врачи получат право на трансплантацию органов, пока же, по его мнению, можно было пересаживать железы от человекообразных обезьян. Что он и проделал впервые все в том же 1920 г.

Эстафету создания «эликсира молодости» подхватил российский врач, философ и революционер А. А. Богданов, в 1926 г. организовавший в СССР первый в мире Научный институт по переливанию крови. Богданов полагал, что старение – это продукт случайных нарушений деятельности отдельных органов, при этом самым слабым звеном он считал кровеносную систему, связывающую все системы организма между собой. В начале XX в. была популярна теория, что бессмертие одноклеточных организмов обусловлено их *конъюгацией*, т. е. непосредственным контактом (взаимодействием) двух клеток (сейчас мы назвали бы этот процесс обменом генами). Считалось, что подвижные элементы крови также могут конъюгировать между собой, поэтому конъюгация клеток крови разных людей



Молодой Серж Воронов с ассистентом на операции
По: Foto Studio Mariani

теоретически могла привести к продлению их жизни. Для этой цели Богданов предложил производить обмен кровью между людьми, однако погиб, проводя эксперимент на себе.

Его ученик, известный советский геронтолог А. А. Богомолец считал, что ключевая роль в старении принадлежит не только крови, но и всей соединительной ткани в целом. Он предлагал вводить в организм антитела к соединительной ткани и таким образом вызывать соответствующий иммунный ответ. Хотя часть соединительнотканых клеток при этом погибнет, их гибель, как предполагалось, должна активировать другие клетки этой ткани. По сути, этот механизм аналогичен появившейся позднее клеточной терапии, при которой действие трансплантированных клеток опосредовано выделяемыми ими биологически активными молекулами (факторами роста, цитокинами и др.). Однако эффективность метода Богомольца (как, впрочем, и самой клеточной терапии) для продления жизни совершенно не очевидна.

Интерес к экспериментам по пересадке органов разновозрастных животных, забытым на десятилетия, начал пробуждаться лишь в конце прошлого века. Здесь нужно

отметить опыты по пересадке эпифиза (шишковидной железы) от молодых животных к старым и наоборот. В результате этого эксперимента удалось значительно увеличить продолжительность жизни у старых особей и укоротить у молодых (Lesnikov, Pierpaoli, 1994).

Неожиданным напоминанием о давних экспериментах Штейнаха стали и работы американских исследователей под руководством Дж. Кари, трансплантировавшим разновозрастным самкам лабораторных мышей с удаленными яичниками половые железы от двухмесячных неполовозрелых особей (Cargill *et al.*, 2003). Оказалось, что пересадка яичников 11-месячным «старухам» не только увеличивала продолжительность их жизни в полтора раза по сравнению с контрольными кастрированными мышами, но и возвращала им «репродуктивную» молодость. Хотя в этом возрасте мыши обычно уже не способны к размножению, пересаженные яичники сохраняли циклическую эстральную активность, хотя и неполноценную, в течение почти полугода.

В следующем опыте исследователи показали, что трансплантация яичников некастрированным старым самкам также увеличивала среднюю продолжительность их жизни (Mason *et al.*, 2009). Авторы предположили, что молодые яичники оказывают защитное действие на организм, особенно при пересадке старым самкам. Однако если у последних собственные яичники к этому времени уже утрачивали способность к овуляции, то и трансплантированные яичники ее теряли. Тогда как из давних опытов на лабораторных крысах известно, что в яичниках старых крыс, пересаженных молодым некастрированным самкам, сохраняется нормальный эстральный цикл (Aschheim, 1976).

Что же касается омолаживающего эффекта молодой крови, то и здесь далеко не все однозначно. Так, еще в 1980-е гг. ученые из киевского Института геронтологии и экспериментальной патологии АМН СССР, используя ту же методику парабиоза, обнаружили, что иммунная система молодой особи под влиянием старшего партнера старела быстрее. Однако иммунная система «стариков» при этом не омолаживалась (Sidorenko *et al.*, 1986).

Спустя два десятилетия ученые из Стэнфордского университета (США) с использованием модели парабиоза обнаружили в крови старых мышей особые вещества, вызывающие старческие изменения в мозге молодых животных. Было выдвинуто предположение, что эти вещества, уровень которых увеличивается с возрастом, способны подавлять образование специальных нейронов, играющих важную роль в формировании памяти и поддержании способности к обучению (Villeda *et al.*, 2011). Более того, молодые мыши, которым вводили лишь плазму (бесклеточную фракцию) крови старых мышей, также показывали худшие результаты в пространственно-навигационных тестах (например, дольше искали возвышенности в наполненной водой камере) по сравнению с мышами, получившими инъекции плазмы молодых животных.

Проанализировав несколько десятков белков иммунной системы, циркулирующих в крови мышей, ученые обнаружили, что уровень шести из них был повышен как у старых мышей, так и у молодых, «спаренных» со старыми. Наиболее значимым оказалось повышение уровня хемокина *CCL11* (эотаксина) – небольшого белка, привлекающего в месте своей секреции эозинофилы, относящиеся к иммунным клеткам крови. Выяснилось, что у человека содержание этого белка в крови и спинномозговой жидкости повышается с возрастом. Эта работа американских исследователей полностью подтвердила более ранние наблюдения их российских коллег из московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, которые впервые показали накопление в сыворотке крови и мозге мышей и человека фактора, ускоряющего старение нервной системы и организма в целом (Зуев и др., 2005).

Под конец хотелось бы упомянуть еще об одной работе ученых из Стэнфордского университета, которые еще

в 2005 г. трансплантировали молодым мышам стволовые клетки костного мозга от молодых и старых особей (Rossi *et al.*, 2005). Оказалось, что приживаемость миелоидных клеток-предшественников, из которых развиваются эритроциты, тромбоциты и различные виды лейкоцитов (кроме лимфоцитов), не зависела от возраста донора, однако лимфоидные клетки – предшественники лимфоцитов, приживались хуже в случае, если были взяты от старых доноров. Дальнейшие исследования показали, что в стволовых клетках старых и молодых животных по-разному *экспрессируется* (активируется) ряд генов, причём наибольшие различия характерны для генов, регулирующих клеточный цикл, передачу сигналов и специализацию клеточных субтипов лимфоидного ряда.

Особо следует отметить, что при этом в стволовых клетках старых мышей чаще, чем у молодых, экспрессировались гены, отвечающие за развитие лейкоза. Эти данные полностью согласуются с давними наблюдениями о большой частоте развития лейкозов у мышей, которым в молодом возрасте трансплантировали клетки тимуса, костного мозга и селезенки от старых мышей, тогда как трансплантация подобных клеток от молодых доноров к таким последствиям не приводила (Ebbesen, 1971). Эти результаты, возможно, уже сейчас стоит учитывать при переливании донорской крови людям разного возраста.

Так что же происходит на самом деле: «молодая» ли кровь омолаживает старый организм, или «старая» кровь ускоряет старение у молодых? Какая чаша весов перевешивает? Не будем торопиться с выводами. Как говорил Воланд – еще один знаменитый персонаж Булгакова, «ваша теория и солидна, и остроумна. Впрочем, все теории стоят одна другой».

Литература

- Зуев В. А., Игнатова Н. Г., Автандилов Г. Г. Накопление фактора старения в организме млекопитающих, включая человека // *Успехи геронтол.* 2005. Т. 17. С. 108–116.
- Cargill S. L., Carey J. R., Muller H.-G., Anderson G. Age of ovary determines remaining life expectancy in old ovariectomized mice // *Aging Cell.* 2003. V. 2. P. 185–190.
- Ebbesen P. Reticulosarcoma and amyloid development in BALB/c mice inoculated with syngeneic cells from young and old donors // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1971. V. 47. P. 1241–1245.
- Kaiser J. 'Rejuvenation factor' in blood turns back the clock in old mice // *Science.* 2014. V. 344. P. 570–571.
- Mayack S. R., Shadrach J. L., Kim F. S., Wagers A. J. Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches // *Nature.* 2010. V. 463. P. 495–500.
- Sidorenko A. V., Gubrii I. B., Andrianova L. F., et al. Functional rearrangement of lymphohemopoietic system in heterochronically parabiosed mice // *Mech. Ageing Dev.* 1986. V. 36. P. 41–56.