

## Наша «шагренева кожа» — это наша проблема. Нам ее и решать. 5. Предтеча

«Прошедшее и настоящее — наши средства; только будущее наша цель»  
Б. Паскаль

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

---

*Рассмотрена проблема биологического времени и его отличия от физического, в частности, обратимость. Проанализированы некоторые особенности того, что принято называть «борьбой со старением». В этом аспекте оценены возможности регенеративной медицины. Предложен механизм очистки (хотя и не радикальной, но достаточно эффективной) от накапливающихся мутаций в стволовых клетках. В рамках развиваемой концепции обсуждается состояние анабиоза в плане его несовместимости с современными представлениями о жизни. Обозначен выход на новый рубеж познания — «раздвоенность биологического времени».*

---

*Ключевые слова: стволовые клетки, регенеративная медицина биологическое время, мутации, анабиоз.*

---

**Биологическое время.** Жизнь в ее реальных проявлениях настолько необычная, ни во что не укладывающаяся и выходящая за любые рамки мыслимого и немислимого, что для существования в ней (а каждое живое пребывает в ней лишь пока оно живое) сознание каждого человека с момента появления на свет и до последнего вздоха постоянно и непрерывно направлено на некое психическое самосохранение — восприятие жизни как самой-самой обыденности, естественности, очевидности. Каждый может проверить это на самом себе. Нет ничего банальнее, повседневнее и привычнее окружающих нас всяких там птичек, рыбок, цветочков. Это наша пища, наша одежда, наше развлечение, мы сами, наши дети, родители, близкие. И в то же время она, жизнь, в своей вездесущности такая ни на что не похожая, иногда очень красивая (особенно под настроение) и всегда разнообразная. И тогда он, каждый, восторгаясь антуражем, пейзажем,

букетом, цветком («какая ель! какая ель!! какие шишечки на ней!!!»), почти никогда не вдается в рассуждения об основах механизмов и причинах всего этого. А если и начинает иногда думать строго предметно, то очень недолго — сознание в целях самосохранения тут же переключает мысль на что-нибудь попроще. Если же самосохранность сознания «отказывает» и кто-то «зацикливается» на проблемах жизни, начиная с себя (он сам ведь тоже жизнь и, в принципе, такая же, как ель и шишечка на ней), принимается «копаться в себе», пытаюсь в чем-то очень глубинном разобраться (кто он, что он, зачем он, для чего он и т. д.), то кончается это для такого индивидуума чаще всего весьма плачевно. Исключения составляют только профессионалы. Но их немного. Да и они в процессе своей профессиональной подготовки проходят некое психологическое кондиционирование. А профессионально занимаются чем-то очень конкретным, частным.

Поэтому при рассмотрении живого мы будем

максимально абстрагироваться и обсуждать лишь то, что может составить из жизни как явления некие общие принципы технологий для чисто практического, утилитарного решения, т. е. «что можно взять от жизни», но в совсем иных целях, чем это обычно понимают при подобной формулировке, — «взять» не в смысле «урвать», а взять по аналогии с «производственной практикой», другими словами, воспроизвести технологически.

И первое, что при восприятии жизни как явления в такой необычной плоскости становится концептуально важным, — это проблема биологического времени. Вообще-то делить время на всякие там частности (время физическое, химическое, историческое, биологическое, психологическое и т. д.) — дело весьма сомнительное. Время — оно везде время, а не палка, километр, киловатт или что-нибудь еще. Но живое на то и нечто особое в мироздании, чтобы тоже быть ни на что не похожим. Оно, живое (в отличие от палки, километра, киловатта или чего-нибудь еще), существует одновременно в двух временных измерениях: общем для всего мироздания (чаще всего именуемом «физическим») и своем, особом, имеющем смысл только в мире живого, — биологическом времени.

Биологическое время можно определить как некий условный отрезок физического времени, соответствующий таковому «усредненного» организма в процессе его нормального развития в рамках, характерных для вида (видового срока, продолжительности жизни, периода созревания, репродуктивной готовности и др.), и соотношенный с реальными сравниваемыми показателями (свойствами) состояния конкретного индивидуума в данный (рассматриваемый) момент его существования.

Например, при «усредненной» оценке состояния тканей, органов, внешнего вида и т. д. дети подросткового возраста (в 10—14 лет) будут иметь определенные характеристики клеток, межклеточного матрикса, состояния сосудов, кожи и т. п., соответствующие этому возрасту при оптимальном, «естественном», «нормальном» и пр. ходе событий. Тот же индивид в 90 лет (при идеальном, «полноценном» развитии) будет иметь по тем же компонентам организма уже совсем иные показатели, соответствующие этому грустному возрасту при тоже «естественных» и все такое прочее событиях. А больной прогерией в те же 10—14 лет будет иметь показатели 90-летнего старика (рис. 1). Его физическое время жизни (т. е. то, сколько кален-



Рис. 1. Ребенок, больной прогерией. При тяжелой форме болезни такие больные умирают до 15-летнего возраста от полного одряхления [1]

дарных лет он прожил до момента сравнения) соответствует 10—14 годам. А время биологическое (т. е. то, какому возрасту при «нормальном» развитии соответствуют его составляющие) — 90-летнему. Каждый человек «выглядит» на свой персональный биологический возраст, а как некий материальный объект существует в рамках всеобщего, непрерывно и одинаково для всего сущего идущего физического времени (варианты, связанные с парадоксами теории относительности, не рассматриваются в силу их абсолютной нереалистичности для всех живых объектов в реальном для них мире).

Любое доступное для понимания определение времени в какой-то форме включает в себя последовательность чего-то (процессов, событий т. д.) и характеризуется двумя принципиальными и несзыблемыми особенностями — непрерывным поступательным «движением» и необратимостью. Время (физическое) необратимо.

Принципиально иначе ведет себя время биологическое. Жизнь как явление для своего существования как явления организовала свое (биологическое) время в виде удивительного дискретно-обратимого и относительного проявления. Что есть «естественной» (а не чисто условной, как-то час, год и т. д.) единицей физического времени, спорили всю сознательную историю человечества, спорят поныне и будут спорить еще неопределенно долго. А вот единицей биологического времени по органи-

зационной форме жизни как явления есть индивид. Как расходная, строго ограниченная во времени, полноразмерная и полнофункциональная единица обособленной формы существования, созданная жизнью как явлением для своего непрерывного существования. В виде обособленной пространственно от остального мира совокупности материальных составляющих и протекающих в такой материально-обособленной совокупности особых, тоже обособленных от «внешнего мира», процессов в течение своего индивидуального существования (формально — от зиготы, а фактически — от момента разделения на зародышевую плазму и сому) в виде сомы до последнего вздоха. Как абсолютно необходимый, абсолютно расходный, материал-носитель, «содержатель и передаватель» зародышевой плазмы.

То, что именно индивид является единицей биологического времени, каждый может легко проверить, экстраполируя такое определение на самого себя. «До начального того» не было ничего. Не вообще, конечно, а для данного индивидуума, поскольку самого индивидуума, способного индивидуально воспринимать «все», не существовало. Хотя «все» существовало «до того» и появления индивидуума даже не заметило. «После конечного того» ничего нет и не будет никогда. Опять же только для конкретного (теперь уже «после того» исчезнувшего в небытие) индивидуума, поскольку индивидум исчез. А «все» осталось, опять же, даже не заметив исчезновения индивидуума. Но проявлений жизни существует невообразимое множество — от одноклеточных (каждый из которых, хоть всего одна только клетка, сам для себя и всего окружения — индивид, как бы просто он ни был организован) до читающего эти строки венца творения. И время жизни (видовой срок применительно к организму каждого вида) таких всевозможных организационно оформленных проявлений жизни как явления чрезвычайно разнообразно — от нескольких минут (время деления некоторых термофильных бактерий в логарифмической фазе роста) до тысячелетий отдельных экземпляров секвой.

Для живого биологическое время относительно. Но это — для жизни «вообще». Для каждого же индивидуума с того момента, как он стал таковым, характер движения времени, как и само время, уже приобретает только физический смысл! Со всей его неизбежной необратимостью. Чувствуем и воспринимаем мы себя согласно нашему персональ-

ному биологическому времени, а вот все реальные процессы происходят во времени физическом. Для индивидуума — расходного материала жизни как явления. Только для него. По технологии жизни как явления (т. е. «естественно»), для процессов и состояний в самом индивидууме, во всех клетках, его составляющих, время биологическое и физическое и формально, и принципиально объединено именно необратимостью, так как для расходного материала обратимость не предусмотрена. Для жизни как явления время двузначно и в одном своем значении (биологическом) оно обратимо. Иначе жизнь как явление не смогла бы существовать неограниченно долго и вне старения. А для индивидуума — необратимо. Обратимость времени жизни как явления обеспечивается необратимостью времени ее оформленной единицы — индивидуумом. Любим.

Пребывая в индивидууме, зародышевая плазма, возвращаясь к нулевой биологической точке отсчета и воспроизводя свое последующее вместилище, хранилище и «существовалище» — сому (т. е. то, что и воспринимается всеми вокруг и этой самой «сомой» как последующий индивид), обеспечивает для жизни как явления через себя, зародышевую плазму, существование вне старения (т. е. вне биологического времени). Этим (и с этого момента) зародышевая плазма включает отсчет и биологического, и физического времени для сомы (индивидуума). Что же касается старой сомы, из которой находящаяся в ней зародышевая плазма перешла к нулевой точке отсчета биологического времени, такой переход для жизни как явления является реверсом биологического времени. Хотя для самой жизни как явления, использующей зародышевую плазму, это в цепи ее непрерывности концептуально то же самое, что и сто лет назад, и миллион лет назад, и миллиард лет назад — существование вне старения. Для жизни как явления и для носителя ее бесконечности — зародышевой плазмы — биологическое время имеет только эволюционный смысл. А для сомы — «видовой срок». И чтобы практически осуществились обратимость биологического времени и существование вне старения, жизнь как явление реализует переход на нулевой уровень биологического времени пребывающей динамически вне старения зародышевой плазмы в непрерывной цепи стареющей и уходящей в небытие сомы. Так реальная обратимость биологического времени образует индивидуально

оформленную, персонифицированную его, индивидуума, реальную необратимость.

И для использования в технологии управления биологическим временем индивидуума здесь принципиально важны два момента: 1) сам факт наличия обратимости и 2) дискретность, т. е. обязательная временная протяженность какого-то, хоть и конечного, но совершенно реального времени существования индивидуума как такового, как сомы. Для решения проблемы нашей «шагреновой кожи» надо «только» технологически спроецировать существующую благодаря ей, жизни как явлению, реально имеющуюся обратимость биологического времени на реально существующего дискретно индивидуума. Принципиально это реально. Реально потому, что хотя природу физического времени никто не знает, а понятие обратимости для него существует только в фантастике, природа обратимости биологического времени уже известна. Так как же реализовать это «только»?

«На старт». История неприятия старения и его финала «стара, как мир». Мир человека, конечно. Но концептуально (даже на уровне любых фантазий) это сводилось к принципиально безнадежному — «борьбе» со старением. И термин «омоложение» или он же, но замаскированный под написание без перевода, в русской транскрипции — «ювенилизация», носил некий абсолютно палеативный смысл. Допускалось, что определенным способом (заклинанием, ритуалом, бальзамом, «энергетическим полем», особым геном и т. д.) можно снять какие-то возрастные изменения, после чего все опять пойдет далее своим чередом.

Все будет, «как всегда», и приведет к такому же финалу, «как всегда», но только несколько позже (хотя, если бы такое оказалось реальным, было бы тоже совсем неплохо). Подобное утверждение многие могут воспринять как откровенное злобствование автора. Но вот одно из тому подтверждений (не злобствования, а безнадежности надежд на радикальное продление жизни в рамках существующих представлений).

Все результаты предшествующей борьбы со старением отображены на рис. 2. Ее достояние — не сколько-нибудь существенное увеличение «видового срока», а реальное приближение популяционной смертности к прямолинейной со все более крутым финалом. И в анализе перспектив, надежд на лучшее, в пленарной лекции на одном из симпозиумов, посвященных данной проблеме, без-

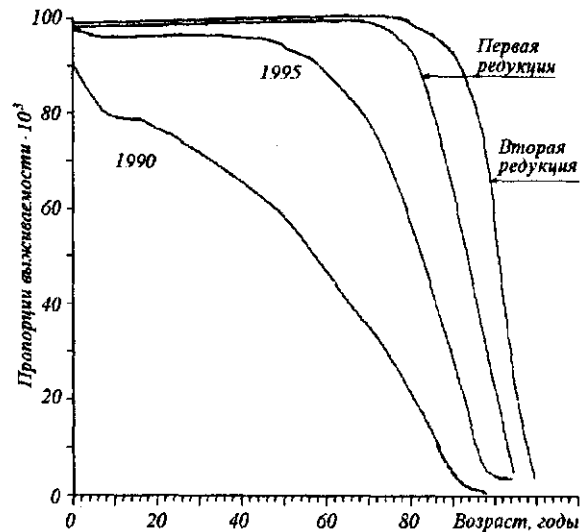


Рис. 2. Ожидаемое время жизни *Homo sapiens*, представленное в виде зависимого от возраста выживания в течение двадцатого столетия в американской популяции, и прогнозы на будущее [2]

альтернативно подчеркивалось, что ждать в обозримом будущем чего-то значительного в продлении жизни сверх видового срока категорически не следует [2]. Это — исходя из общепринятых представлений. Грустно, но по крайней мере хотя бы честно.

В 90-е годы прошлого столетия (всего-то каких-нибудь 10 лет тому назад) быстро сменяющаяся серия последовательных открытий внесла нечто качественно новое — бум в использовании стволовых клеток. Вообще-то и сама идея, и сами стволовые клетки (как какая-то вначале не очень четко идентифицированная популяция) были известны задолго до бума. И первое предположение о некоей популяции (тех самых стволовых клетках), обеспечивающей непрерывное кроветворение, сформулировал почти сто лет тому назад Максимов (цит. по [3]). А строгие, с генетической маркировкой доказательства реального существования и функционирования стволовых клеток датируются 1961 годом [4]. Но реализация полной дедифференциации взрослых дифференцированных клеток (клонированные овцы), обнаружение во всех органах и тканях человека взрослых стволовых клеток (рис. 3), сенсационное доказательство восстановления из собственных стволовых клеток поврежденного головного мозга *Homo sapiens* [6] и, наконец, невероятные потенциалы эмбриональных стволовых



Рис. 3. Разнообразие источников взрослых стволовых клеток [5]

клеток [7], получение из них гамет [8, 9], способных образовывать зиготы, и т. д. в буквальном смысле слова всколыхнули мир. Наличие источника самообновления всех тканей и органов человека открывало непредсказуемые возможности.

Началось массовое изучение всех мыслимых и немыслимых молекулярных, генетических, биологических, физиологических, технологических и многих других (в том числе коммерческих, этических, политических и т. д.) особенностей, возможностей, значения, происхождения и прочих свойств стволовых клеток. Результаты таких изучений оказались более чем необычные.

Описанию стволовых клеток посвящена гигантская литература. И здесь будет приведено только то, что непосредственно относится к рассматриваемой проблеме (да и то очень немногое). Пожалуй, наиболее воспринимаемым является само представление «что есть стволовая клетка». Но даже в этом случае — только вообще и только в первом приближении. В прямолинейном определении здесь все ясно. Это такая клетка, которая может делиться, оставаясь стволовой (самовоссоздаваться — «self-renewal»), т. е. недифференцированной, источником таких же стволовых клеток, а также всего последующего, другими словами, при каких-то «соответствующих условиях» начинать путь дифференцировки в «соответствующие» дифференцированные производные [10]. Но если теперь экстраполировать такое совершенно правильное в его

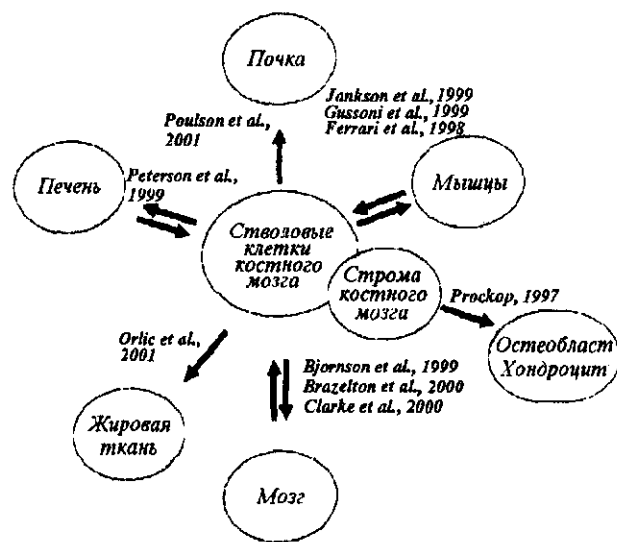


Рис. 4. Пластичность стволовых клеток [5]

абстрактно-общем виде определение на реальность, то все становится не более чем символикой.

И первый вопрос, возникший перед исследователями, и ответ на него, оказавшийся абсолютно во всех отношениях необычным, затронули специфичность дифференцировки. Вначале все казалось совершенно очевидным и образцово логичным. Если имеется стволовая клетка кроветворной ткани, то она и будет производить клетки крови, а не клетки мышцы или нервов. Если имеется стволовая клетка кожи, то ей уготовлена дифференциация в кератиноциты, ну, может быть, еще в фибробласты, которых в коже очень много. Стволовая клетка костной ткани будет воспроизводить остеобласты и т. д. «Каждому свое». Очень все было четко, логично и последовательно. И поначалу так оно и получалось экспериментально. Но очень скоро началось нечто невообразимое.

Оказалось, что почти любая «региональная» (как их стали называть по месту локализации) стволовая клетка могла давать любую дифференцированную! Особо же много работ посвящено стволовым клеткам кроветворного ряда. Из них воспроизводят сегодня практически все клетки человека (рис. 4) — мышечные, нервные, гепатоциты, остеобласты, железистые, эпителий кишечника и т. д. [11–17]. Конечно же, и все клетки крови тоже. А из мезенхимных стволовых клеток костного мозга могут образовываться клетки вообще всех зародышевых листков человека [18]. Если бы это

было достоянием только какой-то одной региональной группы стволовых клеток! Той, которая по прямому и очевидному предназначению имеет функции кроветворения. Так нет же. В жировой ткани имеется обильно присутствующая своя популяция стволовых клеток. Адипоциты из них, конечно же, образуются. Но заодно идет дифференциация и в самые разные ткани человека тоже [19]. Первые ставшие известными для печени ее стволовые клетки (и поэтому наиболее изученные), так называемые овальные клетки, как и «положено», дифференцируются в гепатоциты [20]. Но, кроме того, из них образуются клетки поджелудочной железы, эпителий кишечника и т. д. [21, 22]. И так — все. Вплоть до стволовых клеток головного мозга, которые помимо нейронов могут формировать также мышцы, кости и превращаться в кроветворные [23].

Здесь необходимо остановиться. Все это делают в лабораториях. А в самом организме, по его, организма, правилу и согласно суто биологическим законам Биосферы, все протекает, как и «должно быть». С некоторым перекрытием, для подстраховки и надежности, но не более. В мозгах кости не растут, печень не начинает сокращаться, как мышца, а сердце не производит желчь. Это в Ноосфере, по ее законам, используя технологию, меняют программы стволовых клеток. И не только стволовых. Ибо что и как можно менять, исследовали в то же самое время, когда производились эксперименты со спектрами дифференцировки стволовых клеток.

Апофеозом стала до сих пор еще не до конца осознанная реалья в виде возможности абсолютных взаимопревращений. Реалья, когда соматическая клетка взрослого организма была переведена в нулевое программное состояние и фактически превратилась в зиготу (не по происхождению, а по состоянию). А затем, пройдя все абсолютно правильные этапы эмбриогенеза реализовалось в ягненка, ту самую Долли. С помощью практически приемлемых методических приемов при клонировании Долли в энуклеированную яйцеклетку ввели не ядро соматической клетки, а всю соматическую клетку целиком. Энуклеированная яйцеклетка фактически выполняла роль очень своеобразного субстрата для полной дедифференциации (а затем при эмбриогенезе — для исчерпывающей дифференцировки во все клетки ягненка) взрослой соматической клетки. Строго говоря, ядра. Ибо цитоп-

лазма соматической клетки вследствие ничтожных по сравнению с яйцеклеткой размеров просто «растворилась в ней». Теперь это делают уже куда проще. И после всех волн восторгов и шоков стало очевидно, что технологически в Ноосфере с биологическим объектом любой сложности (включая «венец творения») принципиально можно делать все без ограничений.

И уж поскольку стволовые клетки были обнаружены, в первом приближении изучены, их роль в организме стала известной и поразила воображение, то идея (а затем и ее практическая реализация) о возможности, перспективности и, как было уже тогда очевидно, непредсказуемости, но обязательно грандиозности применения в медицине буквально сказочного восстановления человека «овладела массами».

Начался стремительный взлет того, что почти сразу получило (теперь уже общепринятое) название «регенеративная медицина» [24]. Ее принципиальные возможности и уже полученные (по масштабам ожидаемого, только самые-самые первые) результаты действительно оказались грандиозными. Если не касаться истории (которая, как любая история, интересна и поучительна), а изложить кратчайшую феноменологию «на сегодня», то в регенеративной медицине выделились достаточно четкие (хотя и взаимоперекрывающиеся, взаимодействующие, взаимосвязанные и прочие взаим...) две составляющие. В одной из них основной упор делается на воспроизводство тканей, фрагментов органов и самих органов целиком вне организма (но из стволовых клеток чаще всего данного организма, которому все это предназначено) с последующим введением (фактически своеобразной ауто-трансплантацией) такого созданного вне пациента «продукта» (т. е. какой-то части этого пациента) ему непосредственно.

Так выращивают, а затем пересаживают кожу (которая вообще была первой среди создаваемых вне организма плотных тканей, к тому же задолго до клеточного бума и регенеративной медицины как направления). Но теперь ее уже делают сразу многослойной, покрытой сверху плотным (естественным) роговым слоем, состоящей из смещенных функционально кератиноцитов и дермальных фибробластов, объединенных единым экстраклеточным матриксом, который уже через месяц после трансплантации прорастает новообразованными кровеносными сосудами [25]. Выращивают и сами

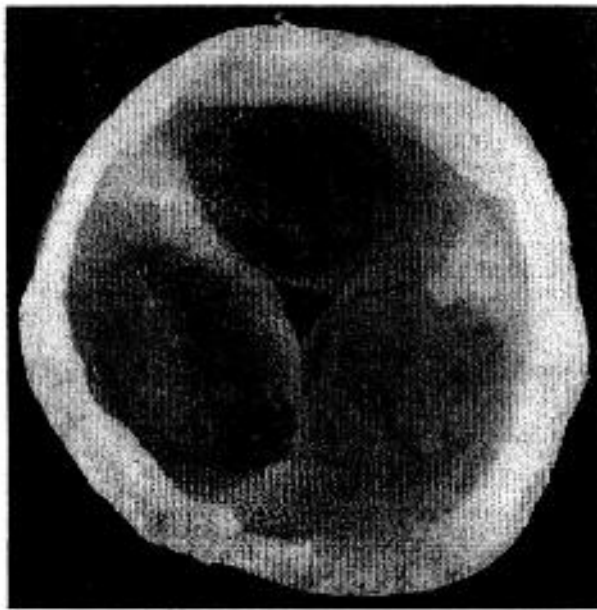


Рис. 5. Сердечный клапан, созданный вне организма по технологии тканевой инженерии в специальном биореакторе [26]

сосуды — разных размеров и конфигураций. В специальных клеточных культиваторах выращивают, а затем трансплантируют больным сердечные клапаны (рис. 5). После многолетних биоконструкторских изысканий научились выращивать мочевой пузырь, который после пересадки больному без такового приживлялся и выполнял положенные функции [27] (рис. 6). Кости начинают выращивать «в комплекте» с расположенными там, где надо, хрящами и воссоздавать сложные структуры, например, фалангу пальца [28, 29] и т. д.

В той составляющей, которая воспроизводит из стволовых клеток требуемое пациенту непосредственно в его организме (кроме исторически первой — кроветворной системы), наиболее интенсивно изучается и испытывается на больных людях кардиомиопластика — восстановление в результате инфаркта поврежденных зон сердца [30]. И хотя эта технология пока в стадии разработки, а оценка ее эффективности у больных, на которых она была реализована, живо дискутируется (при том, что сам терапевтический эффект имеет место и сомнений не вызывает), при исследовании ее последствий на животных полное восстановление сердца документировано так, что не оставляет никаких сомнений (рис. 7).

Не менее впечатляюще выглядят результаты восстановления пораженного мозга при инсультах

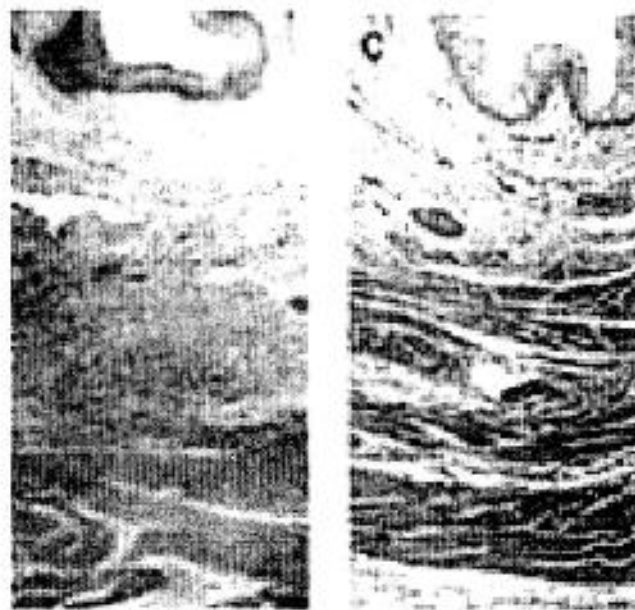


Рис. 6. Гистологическая структура мочевого пузыря: нормальная (естественная) (слева) и созданная с помощью тканевой инженерии (справа) [27]

и болезни Паркинсона, хотя на людях таких экспериментов пока еще выполнено немного [32]. Проведены удачные опыты и по восстановлению мышц, в том числе при наследственных дефектах (для чего, естественно, стволовые клетки и их производные брали у родственников, у которых не было нарушений в соответствующих генах), например, при миопатии [33] и т. д.

Можно думать, что со временем обе эти составляющие настолько совместятся, что станут единым взаимодополняющим целым. На эту мысль наводят работы по восстановлению и воспроизведению у больных костей, хрящей, связок, зубов, сосудов, элементов глаза, которые выполняются и вне организма (с последующей имплантацией), и в самом организме непосредственно и комплексно в зависимости от степени поражений, их особенностей, состояния пациента и т. д. А «на подходе», т. е. на разных стадиях доклинических и лабораторных исследований, находятся восстановление (и даже полномасштабное воспроизведение) ротовой полости, печени, почек, железистой ткани, эпителия желудочно-кишечного тракта и т. д. [13, 14]. И как «демонстрацию силы», как неограниченные потенциальные возможности любой, даже самой фантастической регенерации, на спине иммунодефицитной мыши (чтобы не было отторжения) вырастили ухо человека (рис. 8).

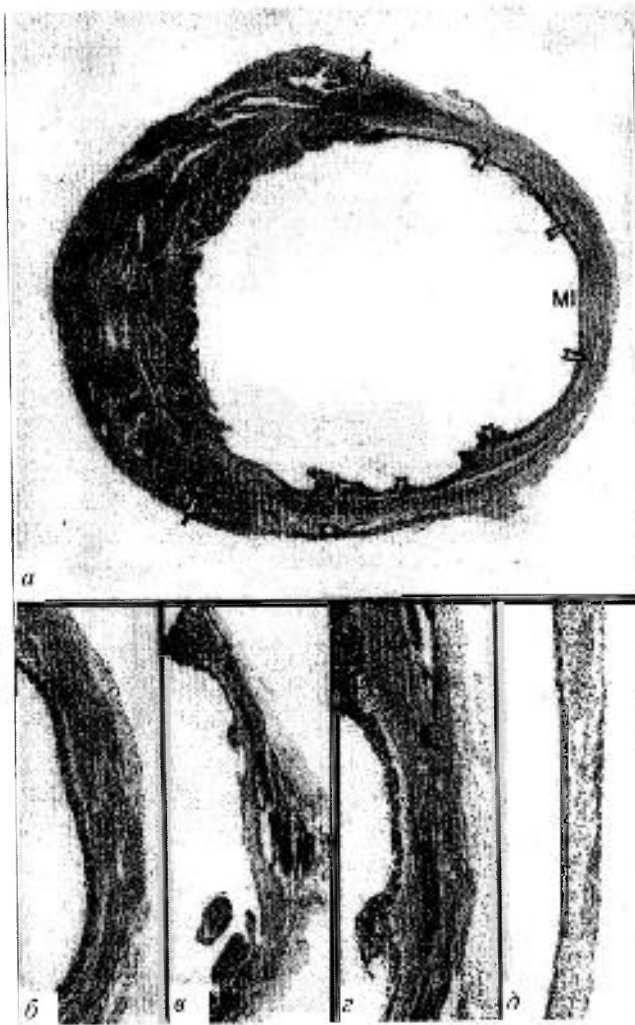


Рис. 7. Инфаркт миокарда (MI) после инъекции  $\text{Lin}^- \text{c kit}^{\text{POS}}$  клеток костного мозга — а (стрелками указана регенерация миокарда; IM — жизнеспособный миокард); б — тот же миокард, но сильно увеличенный; в, г — малое и большое увеличение миокарда, в который инъектировали  $\text{Lin}^- \text{c kit}^{\text{POS}}$  клетки; д — миокард, в который инъектировали  $\text{Lin}^- \text{c kit}^{\text{NEG}}$  клетки (появились единичные заживления; стрелками указаны некротизированные миоциты) [31]

Все это так, а в перспективе (которая действительно непредсказуемая) и принципиально, и реально возможны любая регенерация и даже (если на то пойдет человечество, которое «все может») химеризация. На животных ее «на всякий случай» уже прорабатывают экспериментально и вполне предметно [35].

Зигзаги начала. Очень-очень все это впечатляюще и на самом деле грандиозно. Только оно полностью и не более чем происходит в рамках организма, пребывающего в своем биологическом времени. В таких пределах (и на уровне своего

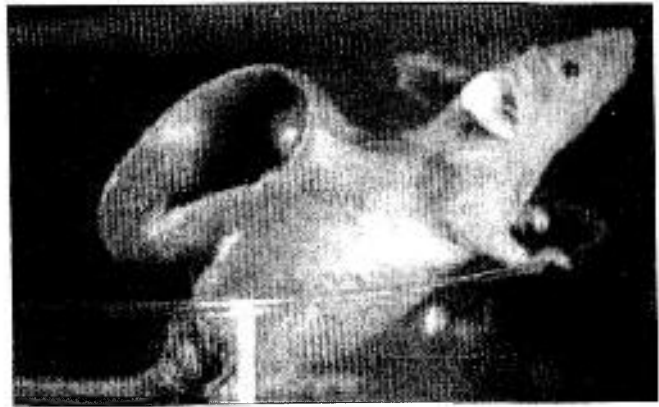


Рис. 8. Человеческое ухо, выращенное на спине бестимусной мыши [34]. Такие мыши в некоторых лабораториях уже бегают табунами

биологического времени в момент процедур) делать с организмом умеют уже многое, а в близкой перспективе — «все, что угодно».

Иное дело — желание вывести организм, несмотря на то, что он по своим задачам «расходный материал», за пределы «видового срока». Здесь приходится сталкиваться с тем, что жизни как явлению это категорически не надо. И с тем, что она предусмотрела для блокировки реверса биологического времени все естественно-возможное с абсолютной, по законам Биосферы, надежностью. Для недопущения такого в организме ограничений заложено безмерно. В нем, в организме (чтобы сделать его расходным материалом), жизнь как явление предохранителей поставила, не скупясь. И все его потенциальные возможности реализуются лишь в рамках механизмов, необходимых для существования жизни как явления. Поскольку же для нее все индивидуумы (от клетки-организма до венца творения) — это расходный материал, то их существования должно хватать не более чем для выполнения подобных расходных функций. Однако и четыре млрд лет эволюции — тоже явление беспрецедентное. Некоторые группы расходных материалов (высокоорганизованные многоклеточные) для выполнения возложенных на них задач по поддержанию жизни как явления должны существовать несоизмеримо дольше, чем простые одноклеточные. Поэтому для их клеток потенциальные возможности в некоторой мере реализуются в иные реалии бытия. Возникает некая двойственность.

Хотя сами клетки для организма (как системы) и выполняют роль расходных материалов, но де-



дать они это должны так, чтобы обеспечить необходимое продление существования индивидуума для выполнения возложенных на него задач жизнью как явлением. Для этого надо, чтобы стволовые клетки существовали в индивидууме столько же, сколько и сам индивид, и при этом выполняли свои функции. А мутации позволить такого не могут — они перенасытят, хотя и самореплицируясь, но несменяемую десятки лет (и поэтому не проходящую селекцию) стволовую клетку так, что и она сама существовать уже не сможет, и ее производные станут «портить» ткани, а не восстанавливать их. Должна быть какая-то система очистки стволовых клеток от мутаций. Просто так, от рождения до смерти, спокойно делясь, в исходном состоянии они пребывать не могут. Что-то с ними должно происходить еще. На один из элементов такого «еще» обратили внимание буквально сразу же, как только начался «стволовой» бум.

Была сформулирована (и достаточно убедительно обоснована) концепция, согласно которой между стволовыми и дифференцированными клетками имеется некий круговорот, обусловленный взаимопревращениями стволовых и «нестволовых» клеток. Но такое взаимопревращение вероятностно-асимметрично: взрослые стволовые клетки при необходимости для организма превращаются в дифференцированные с вероятностью, близкой к 1, а дифференцированные в стволовые — с очень небольшой вероятностью, да к тому же еще и убывающей по мере степени дифференциации. И, наконец, все это мигрирует между разными региональными нишами [36]. Такая обратимость вроде бы позволяла объяснить время существования стволовых клеток в течение всего периода жизни индивидуума, ибо видовой срок, как бы мал он ни казался индивидууму, для непрерывно делящейся клетки будет все равно непомерно долгим.

Опять все получалось очень стройно и логично. Только в плане мутационного процесса это ничего не меняло. Вообще по отношению к мутациям у биологов (и молекулярных и немолекулярных) сложилось очень специфическое отношение. Сам механизм мутагенеза изучен почти исчерпывающе [37, 38]. Охватывает все уровни — вплоть до квантового. И при очень многочисленных целенаправленных исследованиях частот мутаций и в природных и в модельных системах они охарактеризованы в общем неплохо. Но практически во всех иных работах, т. е. не связанных непосредственно с

изучением самого мутагенеза или собственно накопления (содержания) мутаций, мутационный процесс вообще полностью игнорируют, никак не рассматривают и совсем не учитывают. То есть конкретные «обычные» исследования не соотносят с мутационными процессами (темпы мутирования, скорость репарации повреждений, уровень динамических мутаций и т. д.), имеющими место в организмах, на которых (или из материала которых) проводят подобное исследование. Вроде бы он, мутагенез, и существует, но как-то сам по себе. А в тех работах, где его изучают, частоты мутаций оценивают только по закрепленным их вариантам. Иногда учитывают еще летали (строго говоря — тоже закрепленные, только терминальные мутации), но это уж очень редко и, как правило, на удобных моделях, к тому же на постнатальном уровне (в случае дрозофилы — на уровне перехода форм: гусеницы в куколку, куколки в муху). Все же, что происходит в организме на уровне соматических клеток, изучено крайне слабо (объясняется это сложностью и несовершенством адекватных методов оценки). Но даже когда получают конкретные цифры, их не анализируют. И не потому, что они неяркие, неинтересные. Наоборот, они слишком яркие и результаты их анализа неизбежно приводят к противоречию с общепринятыми представлениями. Поэтому и не анализируют.

Так, в предыдущем сообщении [39] отмечалась чрезвычайно высокая селекция мутаций (самых разных) на всем пути жизни как явления. Вот тому один из примеров (частный и весьма специфичный), который благодаря практической актуальности и хорошо разработанной методологии изучен количественно. Он касается полноценности сперматозоидов. Вообще-то репродуктивные клетки как особо значимые для жизни как явления у всех видов, всех особей образуются из предшественников, уже многократно и по многим путям проверенных «на соответствие», из оставшихся в живых после элиминации всех «несоответствующих» и подозрительных в плане наличия опасных мутаций. И, казалось бы, на заключительном этапе, после всех проверок и жестокой селекции уже полностью сформированные репродуктивные клетки все должны быть практически полноценными.

В действительности все оказалось даже не просто «наоборот», а еще более удивительно. У внешне фенотипически вполне здоровых индивидуумов количество неполноценных сперматозоидов

колебалось в пределах 9,3—13,9 % [40]. Но так было лет 15 назад. А сегодня этот злополучный процент уже, как минимум, в два раза выше. Неполноценных «по крупному», т. е. не по каким-то отдельным генам, а терминально, с массивными хромосомными нарушениями. И несмотря на это, дети от таких индивидуумов по своим внешним фенотипическим показателям статистически не различались, и количество врожденных патологий особенно не возросло. А у лиц, гетерозиготных по транслокациям, несбалансированный хромосомный набор варьирует от 19 до 77 % [41].

Не лучше обстоит дело и с женскими половыми клетками. Так, цитологический анализ 1700 ооцитов выявил очень высокий уровень аномалий. Частота анеуплоидий составляла 25,6 % и частота структурных aberrаций — 2,8 % [42]. А род людской все не переводится (по крайней мере, пока). Как такое может быть? При линейной экстраполяции, согласно существующим представлениям, такого быть не может. А оно есть. С позиции же существования жизни как явления вне старения, так и только так может и должно быть. Мы регистрируем мутации только по закрепленным формам. А жизнь как явление выработала универсальный механизм очистки своей «зародышевой плазмы» от мутаций радикально. Этот механизм, как в общем-то уже хорошо понятно, заключается в «летализации» мутаций. Мы оцениваем мутации по их «феноменизации» (то есть по внешним проявлениям — изменению фенотипа), а жизнь как явление в своей непрерывности их летализует, т. е. выводит в такое проявление, при котором носитель мутации (будь то клетка генеративной линии, эмбрион или постнатальный индивид в дорепродуктивном возрасте) элиминирует.

Так, до 70 % всех зачатий у человека заканчивается гибелью зародышей, главным образом, в первом триместре [43]. И чем сильнее мутационный пресс извне или изнутри, чем больше появляется мутаций в клетках генеративной линии, тем большее их количество (более высокий процент) отсеивается, оказывается неспособным пройти следующее сито, следующую стадию проверки «на соответствие». А те, которые проходят, — уже максимально «мутационно очищены». Половые клетки — последний этап такой «дозиготной» проверки, но не более чем один из их бесконечной череды. И для жизни как явления не имеет значения, какой процент пройдет проверку «на соответ-

ствие». И даже пройдет ли вообще в индивидуальной линии конкретной зародышевой плазмы. Не пройдет, исчезнет данная линия, — популяцию заполнят представители других прошедших «на соответствие» линий.

Летализация для жизни как явления абсолютна. А гаплоидизация половых клеток позволяет сделать все мутации доминантными (у гаплоида нет рецессива по сути гаплоидности). И летализация мутаций становится особенно эффективной. Но она невозможна для индивидуума. В нем, наоборот, для его существования как индивидуума нужна иная система — самоподдержание. Самоподдержание не явления, а индивидуума. Однако бороться с мутациями, чтобы обеспечить «видовой срок», определенный жизнью как явлением, необходимо и индивидууму. Необходимо для ее, жизни как явления, существования в бесконечности и вне старения. Смена клеток, замена производными от стволовых, погибших дифференцированных (по всем причинам), особенно от несовместимых с существованием мутаций, неисправленных даже единым внутриорганизменным информационным пространством (или не успевших исправиться) — явление повсеместное и непрерывное. Не абсолютное, как в генеративной линии (иначе от организма очень мало что осталось бы, да и то только «местами»), но тем не менее достаточное для «видового срока», если повезет, конечно. Но стволовые клетки по своему статусу не только «стволовые», т. е. способные дифференцироваться в любые иные. Они, в отличие от клеток всех тканей, еще и в высокой степени автономные, самореплицирующиеся, вне обратной связи с той тканью, в которой они находятся, т. е. не обеспечивающие ее (только и до тех пор, пока остаются стволовыми) функционально. При необходимости стволовая клетка делится и дает производное, вступающее на путь дифференцировки, и восстанавливает повреждение.

Но это — только при необходимости и только за счет производной от стволовой. При одновременно сохраняющей свою «стволовость» стволовой клетке. Сама же стволовая клетка, именно как стволовая, коей она должна оставаться, получая все необходимое от окружающих ее клеток, самим им ничего не дает. В этом есть что-то от генеративной линии, какие-то редуцированные свойства зародышевой плазмы. Ибо если имеется круговорот: стволовая клетка → коммитированная → дифференцированная → дедифференцированная → ... → ство-

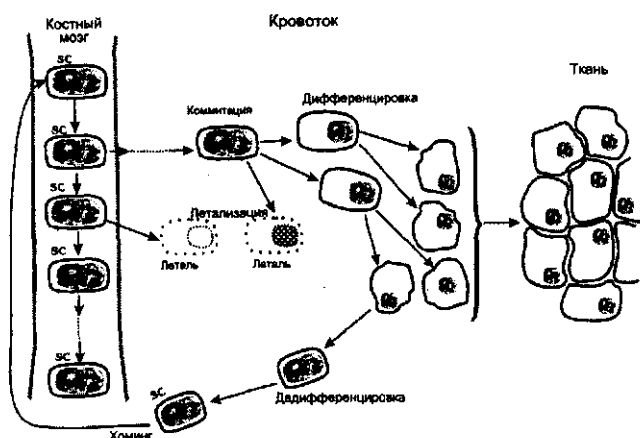


Рис. 9. Очистка от мутаций путем их летализации. Стволовые клетки и их производные, у которых мутации приводят к интегральным нарушениям, погибают, а клетки, прошедшие подобную проверку, далее посредством дифференцировки, дедифференцировки и хоминга идут на пополнение региональной ниши

ловая, то возникает некий «малый круг» очистки от мутаций и своей, пусть не исчерпывающей, но все-таки более эффективной возможности летализации мутаций (рис. 9).

Удивительно, но этот путь уже десятилетиями изучается, возведен в ранг клинического анализа, описан в деталях, но абсолютно никак, никем и никогда не связывался именно со своим прямым биологическим предназначением — очисткой от мутационных перегрузок организма посредством очистки линии стволовых клеток. Через генеративную линию жизнь как явление очищает себя от мутаций по абсолютной в своей эффективности технологии летализации мутаций. Организм же для обеспечения своего «жалкого видового срока» очищает себя палеативно (в рамках собственно внутриорганизменного, рандомизируемого информационного пространства как замкнутая информационная система) методом «ограниченной летализации». Но очищает.

Наилучшим образом это изучено на уровне организма в линии гемопоэза. Есть такой метод — оценка хромосомных аномалий лимфоцитов при их индукции к митозу *ex vivo* посредством добавления митогенов (чаще всего фитогемагглютинаина). Результаты при этом часто получают такие, что только абсолютная их «повседневность», привыкание к ним как к банальной «очевидности» не дает возможности задать вопрос — а как такое вообще может быть?

Вот достаточно типичный (хотя и весьма яркий) пример. Кариотипировали детей, имевших

врожденные пороки развития, отцы которых работали ликвидаторами на Чернобыльской АЭС, а также самих этих отцов и матерей (к Чернобылю прямого отношения не имевших). У матерей гипоанеуплоидные метафазы составляли в среднем 6,9 % (что вообще-то несколько выше обычной величины, принимаемой за «норму»); у отцов-ликвидаторов гипоанеуплоидные метафазы составляли 36,8 %; у детей — 36 %. Но это в среднем. А у четырех детей количество таких метафаз превышало 50 % от их общего числа [44]. И никто не задает вопрос — как вообще могут жить люди с подобными поражениями генетического аппарата? Ведь если такое имеет место в клетках, доступных для анализа, то такое же должно быть и в остальных клетках организма. Так как могут существовать (даже очень короткий срок) люди, у которых больше половины (!) клеток представлена фактическими летальями? А они живут. Это может быть только в одном случае: если наши представления не имеют ничего общего с реальностью. Но процент хромосомных аномалий определяется методически очень надежно. Он составляет весьма заметную величину даже у самых здоровых людей, превышает 50 % у некоторых не здоровых, но вполне живых и живущих. Так что же тогда не имеет «ничего общего с реальностью»? Ничего общего с реальностью не имеет оценка явления. Количество аномалий отвечает напряженности очистки организма от мутаций. Врожденные «слабые» мутации (ослабляющие функцию, но не блокирующие ее полностью) систем защиты (репарация, антиоксидантные системы и др.) будут приводить к нестабильности генома, росту мутационного груза в соматических клетках. И очень скоро (при прямолинейной экстраполяции) в организме не осталось бы ничего функционирующего. И здесь в борьбу с мутациями вступает система их летализации.

Как уже отмечалось (рис. 4), практически все дифференцированные клетки организма могут образовываться из стволовых клеток костного мозга. И костный мозг ежедневно образует сотни миллиардов клеток красной и белой крови. Эритроциты у человека безъядерные, они уже в момент своего образования являются законченным расходным материалом. Но ежедневно производимые десятки миллиардов клеток белой крови чрезвычайно разнообразны и в своей основной массе существуют очень недолго [3]. Они — кратчайшие производные от стволовых клеток и должны очень быстро (в

массе — за несколько суток, пока в них не возникли новые мутации и ничего не успели «напортить») либо выполнить свои задачи, либо исчезнуть. Задачи очень разнообразны, но в том числе и по восстановлению клеток разных тканей.

В белой крови буквально каждые несколько месяцев обнаруживают все новые популяции клеток, реально и/или потенциально обладающих «стволовостью» либо способных к дифференцировке «во что угодно». Вплоть до способности взрослых, дифференцированных мононуклеаров периферической крови превращаться в полипотентные стволовые и далее уже как стволовые образовывать и кроветворные, и печеночные, и нервные, «и вообще» [45, 46]. Вот и получается «малый круг» очистки от мутаций путем ограниченной летализации: стволовые клетки → деление, летализирующее мутации (летализация мутаций), → клетки, прошедшие летализацию (т. е. не имеющие летализирующихся мутаций). Последние делятся на две неравные группы. Одна идет в хранилище (костный мозг, частично заменяя расходуемые там ранее стволовые клетки), а другая поступает в ткани, замещая в них поврежденные, погибшие и т. д. Пожалуй, наиболее необычное здесь то, что само это явление уже описано! Но его «в упор не замечают» и трактуют с традиционных позиций только как некую передифференцировку.

Так, из литературы известна возможность превращения (и реальное такое превращение осуществлено) мононуклеаров крови (Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, дендритных клеток) взрослых людей в некие дедифференцированные производные, из которых образуются кардиомиоциты, нейроны, глия и собственные стволовые гемопоэтические клетки крови [47].

Таким образом, из стволовой клетки после нескольких делений (теперь уже из того, что осталось и не отсеялось как летали «по дороге»), пройдя стадию «нестволовых», вновь воссоздаются стволовые. И другие стволовые клетки берут начало от гемопоэтических [48]. Этот процесс доказан вполне корректно — образование из стволовых клеток костного мозга стволовых клеток других органов, например, печени, называемых «овальными клетками» [49]. Да и сами такие гемопоэтические клетки (т. е. стволовые по своей потенциальной сути) присутствуют в других тканях, имея возможность реализовать в них свой мультипотентный потенциал [50—52]. Но в хранилище идет не

популяция вообще, а та ее часть, которая, пройдя фильтр летализации мутаций, частично от них очистилась. Благодаря этому в старости (фактически в любом возрасте, даже при достижении «видового срока») имеются стволовые клетки, мало отличающиеся от молодых стволовых клеток молодого организма и по способности к пролиферации, и по потенциалу дифференциации [53, 54]. Но количество их непрерывно уменьшается. Мутации делают свое дело исключительно добросовестно. И с возрастом остается все меньшее количество клеток, способных пройти летализацию. Здесь имеется одна особенность мутаций, которую (как и подавляющее большинство к ним относящихся) почти никогда не рассматривают.

Мутация — это любое изменение последовательности ДНК. Если такое изменение ведет к значительному нарушению функции хотя бы одного белка, участвующего в делении (прямо или косвенно), то летализация уберет такую клетку. Если же нарушение слабое (или рецессивное), то клетка пройдет летализацию. Но ее потомство будет уже нести такую «слабую» мутацию. И так — мутация за мутацией (рис. 10). В результате через некоторое время мутация во втором аллеле (или другие «слабые» в уже «слабо» мутировавшем доминантном) летализацию реализует. Поэтому при ограниченном отборе (ограниченной в соме летализации) накопление мутаций и, как следствие, как обязательный сопутствующий процесс — уменьшение количества способных пройти очередной тур очистки, неизбежно. Кроме того, соматические клетки лишены чрезвычайно эффективной очистки от мутаций за счет гаплоидизации на определенном этапе линии зародышевой плазмы. При гаплоидизации дефектный аллель может проявиться, не компенсируясь другим (полноценным). А полноценный — уйти от неизбежного сопровождения дефектного рецессивного, чего не происходит при митотическом делении. Да и метилирование аллелей материнских или отцовских генов дезавуирует для летализации рецессивные мутации.

Но так только при гаметогенезе в линии зародышевой плазмы. В соме этого нет. И ее возможности очистки от мутаций принципиально ограничены. Основная масса стволовых клеток находится в хранилищах. Они статистически накапливают мутации и стареют. Способных пройти летализацию становится все меньше и меньше. Для расходного материала, коим являются индивидуумы,

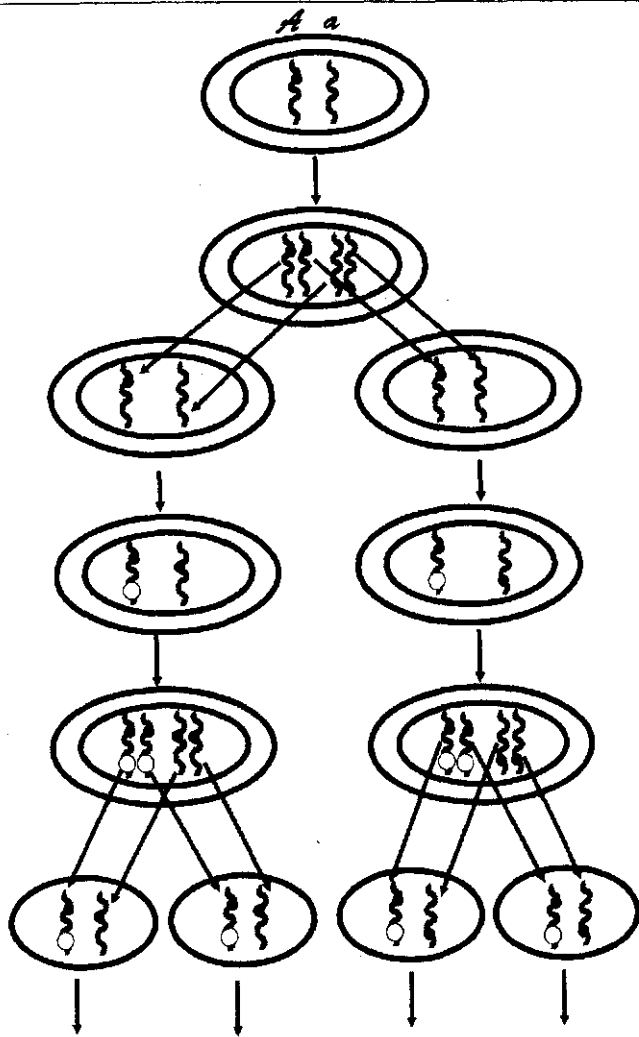


Рис. 10. Накопление мутаций соматическими клетками. В тех случаях, когда мутация лишь частично нарушает (ослабляет) функцию кодируемого этим геном белка, клетка может пройти испытание митозом. Но все имеющиеся (возникшие ранее) мутации в геноме такой клетки сохраняются. Поскольку же процесс появления новых мутаций — вероятностный, то появятся новые мутации, которые (если не дадут леталей в период деления) неизбежно будут накапливаться

жизнью как явлением иного не предусмотрено. Вообще-то летализация мутаций в какой-то мере должна быть присуща (и присуща реально) всем клеткам сомы, но в разной степени. Любая клетка при возникновении в ней повреждения жизненно важного гена «домашнего хозяйства» гарантированно погибнет (если только не восстановит этого повреждения за счет мигрирующей ДНК единого информационного пространства организма). Но только при митозе, результирующем в максимально возможном варианте активацию как можно большей части генов, и с особо обостренной и

одновременно интегральной реакцией на поврежденные гены возникает наиболее полно реализуемая летализация мутаций. И костный мозг по всем своим свойствам является основным, главным, центральным, универсальным хранилищем и «чистилищем» стволовых клеток. Только в клетках белой крови на протяжении всей жизни человека (в любом возрасте!) сохраняется активность теломеразы, т. е. возможность восстановления необходимых стволовым клеткам теломер в полном размере [55, 56]. И сохраняется способность к активации самой теломеразы [57]. Мутации имеются во всех клетках. Но лишь при делении (и, скорее всего, его некоей форме, максимально активирующей геном) возможна эффективная летализация мутаций. В подготовке деления, его обеспечении, выполнении участвует (прямо или не очень) основная часть генома. Любое серьезное нарушение (да еще при «обострении» реакции на него) приведет к общей, интегрирующей все процессы результирующей, — крупным, несовместимым с дальнейшим существованием повреждениям, из которых анеуплоидия, скорее всего, самая легко экспериментально наблюдаемая и интерпретируемая. Из всех тканей и органов организма наиболее надежно защищен костный мозг. Только он находится внутри самого прочного хранилища — костей. Только он разнесен по многим подобным хранилищам, т. е. многократно задублирован не только по количеству, но и по расположению. Только клетки крови, непосредственно стволовые и все их производные (для всех типов тканей коммитированные, а если надо, то и передифференцирующиеся), непрерывно и массово разносятся по всему организму, по всем органам и тканям. И легче всего, наиболее разнообразно, практически во все виды всех типов клеток способны превращаться именно клетки крови (поступающие из костного мозга и образуемые костным мозгом).

Но во всем этом имеется одна особенность. Мононуклеары крови, образовавшись из стволовых клеток костного мозга (на пути к своему мононуклеарному статусу), прошли несколько делений и, таким образом, уже летализированы. Почему же тогда при активации их деления фитогемагглютинином опять (да еще в такой высокой степени!) идет анеуплоидия, т. е. фактические летали?

Приходится в очередной раз признать, что организм отличается от колбы. В нем, в организме, процессы проходят «естественно». И летализация

убирает то, что для дальнейшего категорически непригодно. Непригодно категорически! А то, что не имеет крупных нарушений, соматическая летализация пропускает. Иначе жизнь индивидуума закончилась бы очень быстро, поскольку от него мало бы что осталось. Это в линии зародышевой плазмы летализация бескомпромиссно убирает все по максимуму. На то она и зародышевая плазма. Для нее определяющая роль состоит не в сохранении целостности сложной архитектуры, коим является организм, в силу такой организации не допускающий внутри самого себя радикальную очистку от мутаций. Для зародышевой плазмы принципиально важно иметь «на выходе» отдельные клетки, но зато без сколько-нибудь существенных мутаций. Если же они, мутации, несмотря ни на что, все же «проскакивают» через контрольные механизмы, то далее вступает в действие пренатальная (и постнатальная) элиминация их носителей (вместе с самими носителями таких «проскочивших» мутаций). При активации лимфоцитов вне организма — условия нефизиологические. Там идет жесткая и совсем неадекватная организму, принудительная, по условиям существования «в колбе» (колба — не организм) клонирования, какая-то «физиологически кособокая» летализация. В этих условиях все дефекты генома, приводящие к летализации, проявляются по максимуму, не физиологически, а по «принуждению». И уровень анеуплоидий отражает эту максимальную нарушенность, да еще в условиях колбы. Такой уровень не физиологический, а «идентификационный». Он показывает интегральную степень «слабых» повреждений генома. Да и цитоплазмы (в условиях колбы) тоже.

Вообще-то летализация — один из основополагающих механизмов сохранения организма, эффективное звено общего антимуляционного фронта многоклеточных вообще и человека особенно. Он работает во всех тканях в течение всей жизни. Его просто не учитывают и, обнаруживая случайно, оставляют без правильной оценки, обычно ограничиваясь лишь удивлением (а часто и без оно). Так, при анализе (совсем с иными задачами) хромосомных аномалий их частота достигала 25 % у морфологически нормальных эмбрионов человека [42]. И никого это не удивляет.

Но несмотря на все механизмы самоподдержания, как регенеративная медицина, так и технологии с использованием взрослых стволовых клеток и по своему названию, и по определению круга задач



Рис. 11. Стратегия терапевтического клонирования и тканевой инженерии [59]

имеют фундаментальное ограничение. Аутологичные стволовые клетки (и все производные от них, все органы и ткани вне организма, все восстановления непосредственно в организме, любое совмещение этих составляющих) имеют возраст того индивидуума, из которого они взяты. И все, что из них образуется, будет иметь такой же возраст. Хорошо, когда пациент молодой. Неплох и средний возраст. Но любая регенерация, являясь величайшим благом для того, на ком и ради чьего здоровья ее успешно выполняют, видовой срок пациенту не изменит (хотя его «персональный» срок может, в пределе, даже довести до видовой). А по мере продвижения индивидуума к видовому сроку регенерация будет становиться для него все более и более сложным занятием. Строго говоря, с развитием технологии повышенной эффективности очистки популяций стволовых клеток от поддающегося очистке через летализацию мутаций мутационного груза (лучшая, чем «естественно» протекающая), может быть, заколеблется и видовой срок. Но только заколеблется. И, нехотя, несколько отодвинется. Не более. Накопление мутаций в любом индивидууме, «расходном материале» жизни как явления, неизбежно. В замкнутом информационном пространстве эталон безальтернативно будет рандомизироваться. Всплеск надежды возник после формулировки идеи «терапевтического клонирования» [58].

При клонировании технологически вовсе обязательно вести эмбриональное развитие до рождения индивида. Если на стадии бластулы выделить определенную группу клеток — эмбриональных стволовых, — они способны дифференцироваться в любые типы клеток, дать начало любому органу. И

проведя такое «терапевтическое клонирование», т. е. получив эмбриональные клетки из яйцеклетки, в которой вместо ее ядра введено ядро соматической клетки взрослого (старого) индивидуума, можно получить его эмбриональные клетки. А уже из них — «все, что угодно» (рис. 11). Но в плане преодоления видового срока этот путь оказался тупиковым. То есть получить таким способом «все, что угодно», можно. Но оно, это самое «все, что угодно», является прямым «мутационным продолжением» взрослой (старой) сомы, не прошедшей заложенной жизнью как явлением очистки от мутаций через зародышевую плазму с ее бескомпромиссной селекцией «на соответствие». Перепрограммируясь к нулевой точке отсчета развития, соматическая клетка сохраняет свой мутационный груз. И знаменитая Долли проблемела после своего рождения не полный видовой срок, а лишь ту разницу, которая осталась от возраста донора соматической клетки, перепрограммированной в состояние зиготы, до видового срока данной породы овец. Всплеск надежды угас. Делать терапевтическим клонированием «все, что угодно», потенциально можно, но только в пределах того же видового срока. Казалось бы, все ясно и очевидно. И, тем не менее, именно регенеративная медицина вплотную подвела к решению проблемы видового срока. Это было достигнуто двумя стратегическими прорывами. Первый относится к преодолению психологического неприятия в оценке «возможного» и «невозможного». Последнее стало все более и более расплывчатым и неопределенным. Оно все более и более приобретает объективно-реальное значение, которое можно сформулировать так: «невозможное — это то, что сегодня не умеют и не знают, как сделать». А «принципиально невозможное» — это то, что сегодня не умеют и не знают, как сделать, даже «принципиально»! Не знают сегодня!! Ограничением становится не некий «принцип», а время, через которое любой подобный «принцип» станет вехой познания, описанной в учебниках истории!!! Размывание представлений о невозможности как таковой, «принципиальной невозможности», сняло «принципиальные ограничения» на поиск того, как сделать невозможное возможным. И «процесс пошел».

Второй стратегический прорыв носит «концептуально-экспериментальный» характер. Он заключается в том, что биологическое время индивида стало предметом потенциально-технологическим.

**Особое состояние.** В биологии все удивительно, а при сравнении с неживой природой — вообще абсолютно невероятное. И если мы этого не замечаем, то только потому, что, во-первых, сами живые и, во-вторых, ко всему этому абсолютно привыкли, так как находимся и «в» и «вокруг» такого удивительного с момента рождения и далее всю свою жизнь. Во всем этом удивительном пребывали все поколения наших предков, пращуров, предшествующих видов. Но имеется одно состояние живого, которое пока даже не то, что не понято, а вообще не укладывается ни в какие представления. В любых представлениях такому нет места потому, что быть такого не может ни в живом, ни в неживом. Это — анабиоз. Особое состояние «покоя», при котором (в его крайних проявлениях) никакие признаки жизни вообще не проявляются: «...состояние организма, при котором жизненные процессы (обмен веществ и др.) временно прекращаются или настолько замедлены, что отсутствуют все видимые проявления жизни» [60]. Такое определение независимо от того, кто его дает, и где оно приводится, по сути своей всегда идентично процитированному выше. Меняются только слова, поясняющие, уточняющие, обобщающие, украшающие и т. д. одну и ту же суть. Это определение несет в себе удивительное содержание. Анабиоз определяется как жизнь без проявлений жизни. Жизнь, в которой все, что соответствует жизни даже по самым общим, самым расплывчатым, самым неопределенным формулировкам: «жизненные процессы (обмен веществ и др.)», отсутствуют. А потом сразу, в полном объеме своей невероятной сложности и согласованности возникают.

Так что же тогда это такое — жизнь? Что-то здесь не так. Даже сам термин «анабиоз» абсолютно нелогичный по сути явления, к которому он относится: от греческого «ана» — вновь (вверх) и «bios» — жизнь. То есть «вновь живое». А до этого что, неживое? Ввиду очевидной неудачности термина он особенно и не прижился, его пытались заменить другими: криптобиоз, абиоз и т. д., которые также имеют весьма ограниченное использование. Ничего удивительного в этом нет, состояние анабиоза столь необычно, что его и обозначить адекватно не удастся, ибо адекватно оно чему? Удивительно другое. Состояние, именуемое анабиозом, известно науке уже более 300 лет, когда было открыто Левенгуком [61]. И несмотря на столь длительную историю, при всем невероятном

прогрессе общей, частной, молекулярной, квантовой и т. д. биологии, кроме очень ограниченной феноменологии, удивления и самых общих фраз, ничего реально открывающего природу анабиоза не существует [61]. Все, что касается механизмов, сводится к идентификации разных органических соединений, способствующих сохранности белков и приданию им правильной структуры после «возвращения к жизни» [61—63]. Да еще констатации того, что вызывающие деградацию факторы (высокая температура, свободный кислород, радиация и др.) уменьшают время, после которого возможен «выход из анабиоза» [64; 65].

С позиций целесообразности, функционально оно, вроде бы, и понятно. Природа планеты Земля разнообразна. На большей части поверхности планеты разнообразие дополняется еще и сезонностью. Сезонность же в очень обширных областях такая, что в ней живые существа после «зарождения жизни на Земле» (появления, возникновения, создания и т. д.) в силу своих ограниченных на то время возможностей существовать не могли. Да и локальных перепадов (высыхания, выедания, перегревания, переохлаждения, и т. п.) хватало даже в самых уютных для жизни того времени участках. «Хочешь жить — умей вертеться». Жизнь и жить «хотела» и «вертеться» умела. Началось приспособление. Хорошие условия — спешить жить. Плохие — переходить в состояние, в котором можно затаиться, дожидаться опять хороших условий и т. д. Очень все стройно и «в общем» логично. Но только на уровне «общих» рассуждений, красивых фраз и без всякой даже робкой попытки понять суть явления.

Однако в реальных (даже для сезонности или локальности) условиях при практически полном высыхании и пр. в таких впавших в глубокий анабиоз объектах, с точки зрения всех существующих представлений о жизни, собственно «жизни» нет категорически. Нет никаких признаков метаболизма, обмена веществ, энергии. При глубоком («полном») анабиозе даже простых химических реакций практически нет! Только теоретически допускают о-о-о-очень редкие «туннельные эффекты». Нет никакой «формы существования» белков, нуклеиновых кислот и т. д. А если всего этого нет, так нет и существования. Имеется некое пребывание (не существование, что есть свойством живого, а пребывание, что есть свойством неживого, радикально отличающим его, неживое, от живого). Пребывание, в состоянии которого есть нечто по

всем (!) своим проявлениям не отличимое (в этом состоянии) от камня, кристалла сложного соединения, метеорита, утратившего жизнь покойника и т. д. Нет свойств живого — какая же это жизнь? Так нет же. Появились подходящие условия и семена начали прорастать, тихоходки хоть и тихо, но перемещаться, лишайники — расползаться и т. п.

Так что же это за жизнь, когда она то жизнь, то не жизнь? Оставалось только сослаться на непередаваемые способности эволюции, которая «все может», и в подтверждение еще раз восхититься действительно немислимим разнообразием форм жизни, составляющих Биосферу. Звучит неубедительно, но разнообразие место имеет и как-то анабиоз маскирует. Тем более, что никаких лучших представлений и объяснений все равно не существует.

Если бы этим все и ограничивалось! Через 300 лет после открытия и изучения анабиоза, с началом становления Ноосферы начался расцвет технологий: цепочки искусственно реализуемых в искусственной последовательности естественных законов природы. Цепочки, последовательность которой «сама по себе» в неживой или живой природе «естественно» возникнуть не могла. В этом плане основной период земледелия и животноводства под такое определение технологий не подходит. Там все в своей последовательности естественное. А вот клонирование, трансгенные организмы, регенеративная медицина и т. д. — уже ноосферные технологии. «Само по себе» такое не возникает. Отличие от «природы» абсолютное. Законы природы, по которым «работают» Биосфера и Ноосфера, — одни и те же. Но их последовательность иная.

Так, если эволюция и создает свое «трансгенное», то делает она это по иной, естественной цепочке событий и процессов. И постепенно начали возникать события невероятные, на которые не обращают внимания только в силу могучего защитного механизма психики — восприятия всего, как обыденности.

Оказалось, что технологически можно организовать даже не просто глубокий, а практически абсолютный анабиоз для клеток и тканей организмов, для которых анабиоз (по всей биологии таких организмов «естественно», то есть как элемент существования «в природе») абсолютно исключен, так как «природой» не предусмотрен. Для человека — это его клетки: соматические, включая стволовые, репродуктивные, некоторые ткани, отдель-



ные органы, эмбрионы (на ранних стадиях) и т. д. Но такое — в Ноосфере.

По мере развития соответствующих технологиче- ских круг «частей» тела человека, которые можно перевести в анабиоз, непрерывно расширяется. И сейчас начинают присматриваться уже и к «полно- размерному» человеку как конкретному индивиду- уму. Присматриваться в том плане, что создали нечто совсем уж гротескно-ноосферное — криони- ку. Начиная с 1973 года приступили к заморажи- ванию индивидуумов (и часто даже не целых, а только их голов), не имея не только технологии их размораживания с восстановлением индивидуума как живого существа с той же индивидуальностью, но даже не представляя, как это можно осуществ- ить и можно ли осуществить вообще, поскольку «объект» от кристаллизации воды при заморажива- нии фактически разрушается.

Конечно же, человек не исключение — так начинают поступать со всем живым, которое по каким-то причинам становится нужным «для со- хранения». Только в отличие от «человеков», их представителей замораживают лишь тогда, когда знают, как разморозить, возвращая к жизни. Но если такое возможно (и принципиально, и реаль- но), если в анабиоз можно перевести все живое (и даже не только «целиком», но и в виде его отдель- ных частей!), то из этого следует лишь одно — таковое живому по его сути не чуждо. Возможность пребывания без каких бы то ни было обменных процессов или чего угодно иного, принятого сегод- ня как «проявление жизни», ему, живому, полно- стью присуща по его основополагающим особеннос- тям и с ним совместима. Возникает внутренне противоречивый в рамках существующих представ- лений парадокс. Живое отличается от неживого своими проявлениями, свойствами. В глубоком анабиозе (например, в жидком азоте) никаких таких свойств, никаких проявлений нет. Стало быть нет жизни. Если нет жизни, то она самозаро- диться, да еще в сложной форме, не может. А она при соответствующем размораживании возрожда- ется. В полном виде. Даже с сохранением индиви- дуальности. И из замороженного («неживого») эм- бриона человека в конце всей технологической цепочки рождается абсолютно полноценный, неот- личимый от ненаходившегося в полном анабиозе (т. е. «классически живого»), индивид.

Такое возможно только в том случае, если жизнь как явление (и в своей первооснове все

живое как частные проявления жизни как явле- ния) представляет по своей сути информацию. Информацию на все «само...» в той конкретной форме, которая и является в данный момент време- ни частным проявлением жизни как явления. Только для информации не имеет значения, име- ются ее проявления или не имеются. Сидиром несет информацию независимо от того, включен в сеть компьютер (в котором этот сидиром находится для реализации записанной на нем информации) или нет. Включен — «свойства» сидиромы в виде реализации записанной на нем информации прояв- ляются. Не включен — не проявляются. Ему, сиди- рому, с позиций информации (т. е. некому носите- лю, на котором записана некая информация в форме приемлемой для считывания компьютером) вообще компьютер не нужен.

Геном — это программа нас, записанная на ДНК (как на сидироме). А все остальное — это то, что программу реализует и обслуживает. В таком контексте клетка — это аналог компьютера («же- лезо»). И жизни как особой информации для обес- печения ее, информации, самосуществования (вот оно — принципиальное отличие от иной информа- ции — информации неживого) «свойства» нужны лишь для борьбы с рандомизацией и осуществления самотиражирования. Это расходным материалам — индивидуумам — для ощущения своего существо- вания нужны «свойства», «проявления жизни».

Согласно нашим незыблемо установившимся взглядам, жизнь — это особые, отличные от нежи- вого проявления (свойств, функций и т. п.) — некий «способ существования» (белков, нуклеино- во-белковых комплексов и др.), она должна в чем-то проявляться и чем-то отличаться от нежи- вого. Самым общим таким «чем-то» является обмен веществ и энергии. Без него нет жизни. Так оно и есть, но с позиций жизни как явления — лишь как частный случай ее, жизни как явления, существо- вания. Отсутствуют условия, вызывающие рандо- мизацию (в силу своего разрушительного действия предопределяющие необходимость «жизненных процессов»), — она, жизнь, существует лишь как информация. Появились «условия» — началась рандомизация и теперь уже информация может в них, в «условиях», существовать, только реализуя все «само-...» для ее обеспечения, поддержания сохранности, мультипликации и т. д.

В полном анабиозе информации для ее, жизни, существования никакого «само-...» не требуется. В

жидком азоте информация спокойно пребывает без всякого «само-...» и химические процессы там практически на нуле. Рандомизации информации нет. Для существования информации ее «проявления» нужны только как защита от рандомизации (т. е. для сохранности) и еще для мультипликации. И фантастическая устойчивость ДНК к деградации, благодаря которой она на протяжении десятков тысячелетий сохраняется даже в ископаемом материале [66], представляет собой технологическое решение жизнью как явлением природы материального носителя ее, информации, позволяющее существовать потенциально неопределенно долго при отсутствии «обмена веществ» и независимо от него. То есть тогда, когда нет прессы рандомизации. Для жизни как информации — это абсолютно естественное (может быть, даже более спокойное и надежное) существование. А вот при появлении «условий» без немедленной реализации всех «само-...», т. е. без организации сохранности информации, защиты ее от рандомизации (в нашей терминологии — мутаций), всего того, что и есть «проявления» в нашем понимании жизни, информация начнет разрушаться. И то, что при анабиозе сохраняется вся клетка (ткань, организм), является не более чем необходимостью для немедленного обеспечения после возвращения в мир, бушующий и разрушительный, сохранности информации.

Вообще-то мы как личности и «наша» информация, ради содержания которой мы и существуем, удивительным образом разделены. Мы «нашей» информации не ощущаем. А наши эмоции, житейские (глобальные) бури и штормы, т. е. то, что и есть в нашем понимании реальная жизнь, «нашу» информацию не затрагивают (за исключением, конечно, вариантов «прямого попадания» — облучения, отравления генотоксическими продуктами и т. д.). Сона — сама по себе; зародышевая плазма — сама по себе. У них разные задачи, разные цели, разные предназначения. И только для выполнения основной задачи сона создается как личность, борется, страдает, думает, что она — венец творения.

Именно эту особенность жизни как явления используют те ноосферные технологии, которые и вывели регенеративную медицину на качественно новый рубеж — рубеж «раздвоенного биологического времени». Того принципиально нового, что и дает первую составляющую ответа на вопрос «как»? Как технологически организовать для расходного материала возможность существовать, по-

добно жизни как явлению, вне старения, используя те фундаментальные первоосновы, которые и есть «природа жизни» как явления вообще. Так как? Как ее тупиковое соматическое воплощение в виде индивидуума вывести в такую же непрерывность, но с сохранением индивидуальности. Так как?

V. A. Kordyum

Our «Shagreen leather» is our problem. We have to solve it ourselves.  
5. Forerunner

#### Summary

*The problem of biological time and its difference from physical time (i. e. reversibility) is under discussion. Some issues of the problem usually identified as «struggle with aging» are under analysis. The possibilities of regenerative medicine are evaluated in connection with this question. The mechanism of purification (though not radical, but sufficiently effective) from the mutations accumulated in stem cells has been investigated. In the frame of the conception being developed the anabiosis and its incompatibility with the contemporary view of life are discussed. «The split of biological time» is being defined as a movement to a new level of knowledge.*

*Key words: stem cells, regenerative medicine, biological time, mutations, anabiosis.*

V. A. Кордюм

Наша «шагренева шкіра» — це наша проблема. Нам її і вирішувати. 5. Предтеча

#### Резюме

*Розглянуто проблему біологічного часу і його відмінності від фізичного, зокрема, оборотність. Проаналізовано деякі особливості того, що прийнято називати «боротьбою зі старінням». В цьому аспекті оцінено можливості регенеративної медицини. Запропоновано механізм очищення (хоч і не радикального, але досить ефективного) від мутацій, які накопичуються у стовбурових клітинах. У рамках представленої концепції обговорюється стан анабіозу в плані його несумісності з сучасними уявленнями про життя. Окреслено вихід на новий рубіж пізнання — «роздвоєність біологічного часу».*

*Ключові слова: стовбурові клітини, регенеративна медицина, мутації, анабіоз.*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поуз М. Чи можна уповільнити старіння людини? // Світ науки.—2003.—№ 3—4.—С. 74—79.
2. Scriver C. R. Does hereditary metabolic disease modulate senescence and ageing? 39 Annu. Symp. of the SSIEM (Prague, 2001) // J. Inherit. Metab. Disease.—2002.—25, N 3.—P. 235—251.
3. Gensilius E., Gastl G., Petzer A. L. Hematopoietic stem cells // Biomed. Pharmacother.—2001.—55, N 4.—P. 186—194.
4. Till J. E., McCulloch E. A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // Radiat. Res.—1961.—14.—P. 213—222.
5. Hoan Oh., Dong-Wook K. Three dimensional approaches to stem cell therapy // J. Korean Med. Sci.—2002.—7.—P. 151—160.

6. *Taupin P., Gage F. H.* Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals // *J. Neurosci. Res.*—2002.—69, N 6.—P. 745—749.
7. *Odorico J. S., Kaufman D. S., Thomson J. A.* Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines // *Stem Cells.*—2001.—19, N 3.—P. 193—204.
8. *Hubner K., Fuhrmann G., Christenson S. K., Kehler J., Reinbold R., de la Fuente R., Wood J., Strauss III J. F., Boiani M., Scholer H. R.* Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells // *Science.*—2003.—300, N 23.—P. 1251—1256.
9. *Heddi A., Chen Q., Obiero J., Kai O., Fernandez V., Marsh K., Muller W. A., Wahlgren M.* Binding of plasmodium falciparum-infected erythrocytes to soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31): frequent recognition by clinical isolates // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*—2001.—65, N 1.—P. 47—51.
10. *Weissman I. L.* Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities // *Science.*—2000.—287, N 5457.—P. 1442—1446.
11. *Sanchez-Ramos J. R.* Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood // *J. Neurosci. Res.*—2002.—69, N 6.—P. 880—893.
12. *Ianus A., Holz G. G., Theise N. D., Hussain M. A.* In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion // *J. Clin. Invest.*—2003.—111, N 6.—P. 843—850.
13. *Okamoto R., Yajima T., Yamazaki M., Kanai T., Mukai M., Okamoto S., Ikeda Y., Hibi T., Inazawa J., Watanabe M.* Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract // *Nat. Med.*—2002.—8, N 9.—P. 1011—1107.
14. *Miyazaki M., Akiyama I., Sakaguchi M., Nakashima E., Okada M., Kataoka K., Huh N. H.* Improved conditions to induce hepatocytes from rat bone marrow cells in culture // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2002.—298, N 1.—P. 24—30.
15. *Martin-Rendon E., Watt S. M.* Stem cell plasticity // *Brit. J. Haematol.*—2003.—122, N 6.—P. 877—891.
16. *Pereira R. F., Halford K. W., O'Hara M. D., Leeper D. B., Sokolov B. P., Pollard M. D., Bagasra O., Prockop D. J.* Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—92, N 11.—P. 4857—4861.
17. *Theise N. D., Badve S., Saxena R., Henegariu O., Sell S., Crawford J. M., Krause D. S.* Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation // *Hepatology.*—2000.—31, N 1.—P. 235—240.
18. *Chandra P., Coleman P., Mydosh J. A., Tripathi V.* Hidden orbital order in the heavy fermion metal URu(2)Si(2) // *Nature.*—2002.—417, N 6891.—P. 831—834.
19. *Zuk P. A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J. W., Katz A. J., Benhaim P., Lorenz H. P., Hedrick M. H.* Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng.*—2001.—7, N 2.—P. 211—228.
20. *Evarts R. P., Nagy P., Nakatsukasa H., Marsden E., Thorgerisson S. S.* In vivo differentiation of rat liver oval cells into hepatocytes // *Cancer Res.*—1989.—49, N 6.—P. 1541—1547.
21. *Tatematsu M., Kaku T., Medline A., Farber E.* Intestinal metaplasia as a common option of oval cells in relation to cholangiofibrosis in liver of rats exposed to 2-acetylaminofluorene // *Lab. Invest.*—1985.—52, N 4.—P. 354—362.
22. *Rao M. S., Bendayan M., Kimbrough R. D., Reddy J. K.* Characterization of pancreatic-type tissue in the liver of rat induced by polychlorinated biphenyls // *J. Histochem. and Cytochem.*—1986.—34, N 2.—P. 197—201.
23. *Bjornson C. R., Rietze R. L., Reynolds B. A., Magli M. C., Vescevi A. L.* Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo // *Science.*—1999.—283, N 5401.—P. 534—537.
24. *Lagasse E., Shizuru J. A., Uchida N., Tsukamoto A., Weissman I. L.* Toward regenerative medicine // *Immunity.*—2001.—14, N 4.—P. 425—436.
25. *Wilkins L. M., Watson S. R., Prosky S. J., Meunier S. F., Parenteau N. L.* Development of bilayered living skin construct for clinical applications // *Biotechnol. and Bioeng.*—1994.—3, N 8.—P. 747—756.
26. *Hostrup S. P., Sodian R., Daebritz S., Wang J., Bacha E. A., Martin D. P., Moran A. M., Guleserian K. J., Sperling J. S., Kaushal S., Vacanti J. P., Schoen F. J., Mayer J. E., Jr.* Functional living trileaflet heart valves grown in vitro // *Circulation.*—2000.—Suppl. III.—P. 44—49.
27. *Atala A.* Tissue engineering for the replacement of organ function in the genitourinary system // *Amer. J. Transplant.*—2004.—4, Suppl. 60.—P. 58—73.
28. *Tuli R., Nandi S., Li W. J., Tuli S., Huang X., Manner P. A., Laquerriere P., Noth U., Hall D. J., Tuan R. S.* Human mesenchymal progenitor cell-based tissue engineering of a single-unit osteochondral construct // *Tissue Eng.*—2004.—10, N 7—8.—P. 1169—1179.
29. *Hentz V. R., Chang J.* Tissue engineering for reconstruction of the thumb // *New Eng. J. Med.*—2001.—344, N 20.—P. 1547—1548.
30. *Stamm C., Westphal B., Kleine H. D., Petzsch M., Kittner C., Klinge H., Schumichen C., Nienaber C. A., Freund M., Steinhoff G.* Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration // *Lancet.*—2003.—361, N 9351.—P. 45—46.
31. *Staus M., Orlic D., Pecina M.* Osteochondroma in a skeleton from an 11th century Croatian cemetery // *Croat Med. J.*—2000.—41, N 3.—P. 336—340.
32. *Freed C. R., Greene P. E., Breeze R. E., Tsai W.-Y., DuMouchel W., Kao R., Dillon S., Winfield H., Culver S., Trojanowski J. O., Eidelberg D., Fahn S.* Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease // *Eng. J. Med.*—2001.—344, N 10.—P. 710—719.
33. *Gussoni E., Bennett R. R., Muskiewicz K. R., Meyerrose T., Nolte J. A., Gilgoff I., Stein J., Chan Y. M., Lidov H. G., Bonnemant C. G., Von Moers A., Morris G. E., Den Dunnen J. T., Chamberlain J. S., Kunkel L. M., Weinberg K.* Long-term persistence of donor nuclei in a Duchenne muscular dystrophy patient receiving bone marrow transplantation // *J. Clin. Invest.*—2002.—110, N 6.—P. 807—814.
34. *Cao Y., Vacanti J. P., Paige K. T., Upton J. N., Vacanti C. A.* Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineering cartilage in the shape of a human ear // *Plast. Reconstr. Surg.*—1997.—100, N 2.—P. 297—302.
35. *Bazopoulou-Kyrkanidou E.* Chimeric creatures in Greek mythology and reflections in science // *Amer. J. Med. Genet.*—2001.—100, N 1.—P. 66—80.
36. *Blau H. M., Brazelton T. R., Weimann J. M.* The evolving concept of a stem cell: entity or function? // *Cell.*—2001.—105, N 7.—P. 829—841.
37. *Ronen A., Glickman B. W.* Human DNA repair genes // *Environ. and Mol. Mutag.*—2001.—37, N 3.—P. 241—283.

38. *Friedberg E. C.* DNA damage and repair // *Nature (Gr. Brit.)*.—2003.—421, N 6921.—P. 436—440.
39. Кордюм В. А. Наша «шагреновая кожа» — это наша проблема. Нам ее решать. 4. Шагреновость, которая делает нашу кожу шагреновой // *Биополимеры і клітина*.—2004.—20, № 4.—P. 267—289.
40. *Martin R.* Chromosomal analysis of human spermatozoa // *Preimplantat. Genet.: Proc. 1st Int. symp. (Chicago, Sept. 14—19, 1990)*.—New York; London, 1991.—P. 91—102.
41. *Martinrenee H., Barclay L., Hildebrand K., Ko E., Fowlow S. B.* Cytogenetic analysis of 400 sperm from three translocation heterozygotes // *Hum. Genet.*—1990.—86, N 1.—P. 33—39.
42. *Plachot M., Rougier N.* Chromosomal analysis of oocytes and preembryos: *Abstr. 6 Int. Conf. «Early Prenat. Diagn. Genet. Diseases from Gametes to Embryo» (Milan, 18—20 May, 1992)* // *Prenat. Diagn.*—1992.—12, Suppl.—P. 26.
43. *Edwards R. G.* Causes of early embryonic loss in human pregnancy // *Hum. Reprod.*—1986.—1, N 3.—P. 185—198.
44. Чернышов В. Н., Сависько А. А., Петренко Л. И., Куцес С. И. Цитогенетическое исследование детей с пороками развития, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения*.—М., 2001.—С. 175—177.
45. *Zhao Y., Glesne D., Huberman E.* A human peripheral blood monocyte-derived subset acts as pluripotent stem cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—2003.—100, N 5.—P. 2426—2431.
46. *Kuwana M., Okazaki Y., Kodama H., Izumi K., Yasuoka H., Ogawa Y., Kawakami Y., Ikeda Y.* Human circulating CD14<sup>+</sup> monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation // *J. Leukoc. Biol.*—2003.—74, N 5.—P. 833—845.
47. *Abuljadayel I. S., Afghan R. K., McCaffrey T. A., Lundergan Hawley T. S., Hawley R. G., Dhoot G. J.* SCID repopulating cells derived from unmobilized adult human peripheral blood // *Curr. Med. Res. Opin.*—2004.—20, N 1.—P. 87—100.
48. *Deng J., Steindler D. A., Laywell E. D., Petersen B. E.* Neural trans-differentiation potential of hepatic oval cells in the neonatal mouse brain // *Exp. Neurol.*—2003.—182, N 2.—P. 373—382.
49. *Petersen B. E., Bowen W. C., Patrene K. D., Mars W. M., Sullivan A. K., Murase N., Boggs S. S., Greenberger J. S., Goff J. P.* Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells // *Science*.—1999.—284, N 5417.—P. 1168—1170.
50. *Delf Agnola C., Rabascio C., Mancuso P., Capillo M., Pruneri G., Gobbi A., Minucci S., Ronzoni S., Volorio S., Calabrese L., Tradati N., Martinelli G., Shultz L., Bertolini F.* *In vitro* and *in vivo* hematopoietic potential of human stem cells residing in muscle tissue // *Exp. Hematol.*—2002.—30, N 8.—P. 905—914.
51. *Asakura A.* Stem cells in adult skeletal muscle // *Trends Cardiovasc. Med.*—2003.—13, N 3.—P. 123—128.
52. *Cousin B., Andre M., Arnaud E., Penicaud L., Casteilla L.* Reconstitution of lethally irradiated mice by cells isolated from adipose tissue // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2003.—301, N 4.—P. 1016—1022.
53. *Suva D., Garavaglia G., Menetrey J., Chapuis B., Hoffmeyer P., Bernheim L., Kindler V.* Non-hematopoietic human bone marrow contains long-lasting, pluripotential mesenchymal stem cells // *J. Cell Physiol.*—2004.—198, N 1.—P. 110—118.
54. *Leskela H. V., Risteli J., Niskanen S., Koivunen J., Ivaska K. K., Lehenkari P.* Osteoblast recruitment from stem cells does not decrease by age at late adulthood // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2003.—311, N 4.—P. 1008—1013.
55. *Hiyama K., Hirai Y., Kyoizumi S., Akiyama M., Hiyama E., Piatyszek M. A., Shay J. W., Ishioka S., Yamakido M.* Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells // *J. Immunol.*—1995.—155, N 8.—P. 3711—3715.
56. *Norrback K. F., Dahlenborg K., Carlsson R., Roos G.* Telomerase activation in normal B lymphocytes and non-Hodkin's Lymphomas // *Blood*.—1996.—88, N 1.—P. 222—229.
57. *Wu K., Volke A., Lund M., Bang K., Thestrup-Pedersen K.* Telomerase activity is spontaneously increased in lymphocytes from patients with atopic dermatitis and correlates with cellular proliferation // *J. Dermatol. Sci.*—1999.—22, N 1.—P. 24—30.
58. *Lanza R. P., Cibelli J. B., West M. D.* Human therapeutic cloning // *Nat. Med.*—1999.—5, N 9.—P. 975—977.
59. *Koh C. J., Atala A.* Therapeutic cloning applications for organ transplantation // *Transplant. Immunol.*—2004.—12.—P. 193—201.
60. Большая советская энциклопедия / Под ред. А. М. Прохорова.—М.: Советская энциклопедия, 1969—Т. 1.
61. *Clegg J. S.* Cryptobiosis — a peculiar of biological organization // *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*—2004.—128, N 4.—P. 613—624.
62. *Ненашев В. А., Придачина Н. Н., Эль-Регистан Г. И., Золотарева И. Н., Батраков С. Г.* Действие аутоиндукторов анабиоза некоторых микроорганизмов на дыхание митохондрий печени крысы // *Биохимия*.—1994.—59, № 1.—С. 11—15.
63. *Колпаков А. И., Ильинская О. Н., Беспалов М. М., Куприянова-Ашина Ф. Г., Гальченко В. Ф., Курганов Б. И., Эль-Регистан Г. И.* Стабилизация ферментов аутоиндукторами анабиоза как один из механизмов устойчивости покоящихся форм микроорганизмов // *Микробиология*.—2000.—69, № 2.—С. 224—230.
64. *Голдовский А. М., Иванова Е. В.* Действие кислорода на клетки при полном анабиозе // *Цитология*.—1984.—26, № 11.—С. 1321—1323.
65. *Аксенов С. И.* Ограничение продолжительности анабиоза в микроорганизмах // *Микробиология*.—1982.—51, № 5.—С. 877—880.
66. *Hofreiter M., Jaenicke V., Serre D., von Haeseler A., Paabo S.* DNA sequences from multiple amplifications reveal artifacts induced by cytosine deamination in ancient DNA // *Nucl. Acids Res.*—2001.—29, N 23.—P. 4793—4799.

УДК 577.214.625

Надійшла до редакції 15.06.04