

## Постгеномная теория старения человека и научное обоснование применения маломанипулированных биомедицинских клеточных препаратов аутологичного костного мозга для антистарения, увеличения продолжительности жизни и долголетия человека

### Андрей Степанович БРЮХОВЕЦКИЙ

доктор медицинских наук, профессор  
Клиника «НейроВита», г.Москва, Россия

### Игорь Степанович БРЮХОВЕЦКИЙ

доктор медицинских наук, профессор  
Дальневосточный федеральный университет, г.Владивосток, Россия

**Резюме.** Проведен анализ современного состояния проблемы старения человека, на основании которого предложена авторская концепция эпигенетически наследуемого и эволюционно приобретенного постгеномного повреждения гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) костного мозга (КМ), как центрального механизма, запускающего и поддерживающего системную биологию старения органов и тканей человека и являющейся причиной большинства фатальных болезней цивилизации (ФБЦ). В свете предложенной теории для целей антистарения, увеличения продолжения жизни и активного долголетия человека предложено использовать модификации (патент РФ №2283119 RU) научно-обоснованных методик сбора, обработки и хранения мононуклеаров (МНК) периферической крови (ПК) и КМ, одобренных Европейским сообществом трансплантологов КМ и широко применяемых в мире для трансплантации КМ (ТКМ). Эти технологии позволяют очень эффективно и безопасно изъять из организма и исключить из процесса общего системного биологического старения человека определенную часть собственных ГСК и мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МССК) КМ, которые способны при их реинфузии донору в пожилом и старческом возрасте полностью обновить и реставрировать пострадавший от времени и неблагоприятных условий окружающей среды гемопоэз и иммунопоэз. Получив биоматериал от самого человека в возрасте от 18 до 40 лет, необходимо провести его экстракорпоральную (вне тела) очистку, криоконсервацию, стандартизацию, сертификацию, аликвотирование и надежное многолетнее хранение в криобанке. Эта технология является надежным и экспериментально доказанным на животных, способом увеличения продолжительности жизни человека на 10-15 лет. Она позволяют значительно улучшить качества жизни, повысить иммунитет и сопротивляемость организма человека к инфекциям и вирусам в пожилом и старческом возрасте. Это реальный путь к активному физическому и биологическому долголетию человека, поддержанию формы и красоты тела в пожилом возрасте, профилактике ФБЦ, подтвержденный методами доказательной медицины.

**Ключевые слова:** старение, активное долголетие, постгеномная теория старения, гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, эпигенетическое и протемное повреждение стволовых клеток костного мозга, увеличение продолжительности жизни, клеточная терапия, регенеративная медицина

**Введение.** От чего в основном умирают пожилые (старше 60 лет) люди в мире? Считается, что от старости, но это не совсем верно. Они, преимущественно, умирают от возрастзависимых заболеваний. При этом, примерно 60% всех причин смерти приходят на долю сердечно-сосудистых заболеваний. На втором месте — онкологические заболевания — 14%. Есть исследования, показывающие, что развитие рака и других онкологических заболеваний можно существенно отсрочить во времени. При достаточном развитии медицины — когда большей части населения удастся избежать смерти от рака и сердечно-сосудистых заболеваний — на смену им придут нейродегенеративные (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синильная деменция и другие) и аутоиммунные (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т.д.) заболевания. Все эти болезни называют еще фатальными болезнями цивилизации (ФБЦ).

Отчего в основном умирают люди в старческом возрасте? Главная причина смерти у долгожителей (после 80 лет) это вирусные и бактериальные бронхиты и пневмонии, а также вторичные иммунодефицитные состояния. Пережив порог 80 лет, люди, становятся долгожителями и перестают болеть основными БЦ (гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, нейродегенеративными и аутоиммунными болезнями), от которых уже к этому времени в пожилом возрасте умерли их сверстники. Их главная беда это очень слабый иммунитет и, соответственно, не эффективный иммунный ответ на любой враждебный антиген или неблагоприятное воздействие. В основе этого известного клинического феномена лежит массивная клеточная гибель собственных ГСК и МССК в КМ пожилых и стариков, что сопровождается запустеванием костно-мозговых ниш стволовых клеток (СК) в КМ. Считается, что причиной этого является преклонный возраст, глобальные цивилизационные риски и неблагоприятные условия существования человека, а также глобальные изменения климата на планете. Сюда относят проживание в условиях неблагоприятной экологии окружающей среды, глобальное потепление, тотальную урбанизацию и критическую задымленность городов, а также нарушение процессов утилизации отходов промышленности и социума и т.д. Важнейшим цивилизационным фактором повреждения ГСК и МССК КМ считается также изменение качества продуктов питания и загрязнение водных ресурсов, замусоривание морей и океанов и многое другое, что увеличивает рост числа ФБЦ и травматизма.

Процесс уменьшения количества ГСК и МССК в КМ развивается у человека с возрастом постепенно. К 60-ти годам количество ГСК и МССК в КМ человека составляет всего 25-30% от первичного количества клеточных элементов. К 70-ти годам их количество снижается до 15-20%, а к 80-ти годам их количество понижается до 10% и способно только-только обеспечивать минимальные потребности кроветворения человека. Поэтому, организм старого человека, даже при небольшом воспалении бронхов или легких, не способен эффективно ответить первичным и вторичным иммунным реагированием и формированием нужного количества антител на появление болезнетворного вирусного и/или нового бактериального агента и мобилизовать механизмы врожденного и приобретенного иммунитета организма. Гиперфункция недостаточного количества иммунных клеток (ИК) организма и контроль управления за клеточными и гуморальными компонентами иммунитета, обусловлены острым дефицитом функционирующих ГСК и МССК. Это приводит к иммуноагрессии собственных ИК и к формированию цитокинового «шторма» из провоспалительных белков, интерстициальному воспалению и отеку паренхимы пострадавшего органа, вовлеченного в воспалительный процесс, нарастанию отека и набухания ткани, приводящих к смерти старого пациента. Особенно это наглядно демонстрируют ежегодные эпидемии гриппа в мире, уносящие по 600 000 человек, преимущественно, лиц пожилого и старческого возраста и, конечно же, современная пандемия короновирусной инфекции Covid-19, когда от не особо опасной инфекции умирают сотни тысяч пожилых и стариков, не способных бороться с болезнью, которая в молодом возрасте в большинстве случаев переносится легко и незаметно.

### **1. Состояние проблемы изучения процесса старения человека и увеличения продолжительности жизни.**

Существует более 100 научно-обоснованных теорий старения и, соответственно, более 52 научных концепций увеличения продолжительности жизни человека, основанных на них. Но в этой работе мы не будем перечислять все существующие теории старения и концепции долголетия, а попросим читателя ознакомиться с ними самостоятельно и глубоко (<https://sokrovennik.com/uchenye-uchatsya-prodlevat-zhizn-novye-dostizheniya>). К сожалению, при столь большом разнообразии и разнонаправленности существующих экспериментальных фактов, научных и теоретических взглядов и различных

методологических подходов ученых во всем мире к проблеме старения, а также получения фантастических результатов увеличения жизни у модельных животных (у мыши — увеличение жизни в 2,5 раза) и других живых организмов (у дрожжей — увеличение жизни в 15 раз, у нематоды — увеличение жизни в 10 раз) в эксперименте, к большому нашему удивлению на человеке отсутствуют реальные практические результаты от клинического применения данных достижений в современной геронтологии. Применение на практике каждой их предложенных теорий старения не дает ожидаемых результатов, а риск осложнений полностью перечеркивает все их потенциальные достоинства.

Возможно, есть только один методологический путь решения проблемы старения: нужно попытаться найти между всеми известными научными фактами, практически явлениями и экспериментальными наблюдениями о процессе старения, что-то общее, системообразующее и интегрирующее их между собой. Это «что-то» должно позволить объединить все известные экспериментальные и научные данные и теоретические воззрения в единый интегральный медико-биологический феномен, формирующийся в процессе жизни человека и определяемый учеными под названием «системная биология старения». Именно раскрытие этих системообразующих молекулярно-биологических механизмов старения помогли бы понять его фундаментальную сущность, разработать и создать базовые научные основы обеспечения реальной системы медико-биологических мероприятий долголетия человека.

Известно, что правильно поставленный вопрос, в себе уже содержит правильный ответ или его часть! Но, как правильно, поставить вопрос, связанный со старением, что бы сразу же получить на него правильный ответ? Скорее всего правильный ответ на этот вопрос, по определению, должен содержать в себе объяснение большинства научных фактов и экспериментальных данных уже известных человечеству о процессе старения. Нет смысла критиковать, осуждать или выделять из существующего большого континуума научных теорий и научных фактов о старении и концепций об активном долголетии наиболее яркие и наиболее документально доказуемые исследования. Наоборот, следует подчеркнуть нужность, необходимость, научность и экспериментальную очевидность каждой из них, для нашего осмысленного научного понимания и решения этой сложной проблемы. По-видимому, каждая из существующих современных теорий старения человека «несет в себе» его структурную «частичку» и значимую часть той научной

правды, которую обнаружили различные исследователи во время своих экспериментов и наблюдений процесса старения. Научные факты и экспериментальные доказательства, представленные как отечественными, так и преимущественно зарубежными учеными, в большинстве этих научных теорий являются настолько интересными, необычными и наукоёмкими, что каждый из них сам претендует на самостоятельную научную теорию, что мы и видим на практике. Именно поэтому, каждый из ученых, изучавших процесс старение, увидев что-то, на его взгляд, важное и необычное в биологии старения, ставит его на первое место и формирует вокруг него свою теорию возникновения старения.

Однако, на наш взгляд, всё это не причины, а очевидные и закономерные следствия и взаимозависимые молекулярные звенья очень сложного и малоуправляемого биологического процесса. Это составляющие одной очень большой многогранной, растянутой во времени, мультисистемной, и на первый взгляд хаотичной, молекулярно-биологической машинерии организма человека, направленной на морфологическое увядание, функциональную дезинтеграцию и формирование различных органических поломок и дефектов органов и тканей организма, приводящих к угасанию жизни и последующей смерти. Но это далеко не так! Старение это не хаос, а процесс закономерного разрушения и повреждения высокоточных молекулярно-биологических систем организма, получаемый в результате целенаправленного повреждения высокоточного и хорошо настроенного инструмента надзора и контроля за функционированием органов и систем человека в определенный период времени, происходящий в результате повреждения их под воздействием неблагоприятных условий окружающей среды и внутреннего дисбаланса организма. Вопрос о том, что является этим тонким и высокоточным биологическим инструментом, повреждение которого рушит все системы и органы организма человека долгое время остается открытым!

## 2. Где ключ к пониманию процесса старения?

Очевидно, что простого решения этой очень сложной и, на сегодня, практически тупиковой проблемы современной медицины, пока не найдено. Мы снова готовы повторить слова английского биолога профессора сэра Peter Brian Medawar, сказанные перед Лондонским королевским обществом в 1951 году о том, что старость «An Unresolved Problem in Biology» («Нерешённая проблема биологии») (Medawar P. B., 1952). Да, к сожа-

лению, это так, и поиск решения этой проблемы, тот вызов который поставлен всему человечеству и настоятельно требует своего незамедлительно решения в начале 21 века.

Однако, нам кажется, что это больше «тупик в нашей голове», чем «тупик в науке»! В настоящее время мы владеем уникальными знаниями об устройстве и работе генома человека, нам известны все пути сигнальной трансдукции в соматической клетке, мы знаем фундаментальные основы молекулярной биологии и машинерии клетки, мы знаем очень много о роли и месте стволовых клеток (СК) в организме человека, но при этом, говоря о старении, мы не способны сделать правильные выводы из очевидных фактов.

По-видимому, нам сегодня практически не нужны новые научные факты о старении! Вряд ли, мы сделаем какие-то новые фантастические открытия и найдем что-то «чудесное» и «принципиально новое», чего мы сегодня не знаем! Мы знаем так много о старении и обо всех молекулярных процессах этого явления у человека и животных, что вряд ли найдем вообще что-то, что нам еще не известно. О биологии старения написаны «горы» книг, содержащих фантастические объемы информации, которую мы даже не способны всю прочитать, понять и переосмыслить. На ум приходит всем известная библейская притча «о бревне и соринке в глазу». Напрашивается достаточно банальный вывод о том, что мы явно не замечаем чего-то очень очевидного, что давно лежит на поверхности перед нашими глазами и, именно из-за этого пока мы еще не открыли механизмов этого важного научного явления! Возможно, что это явление пока находится вне поля нашего зрения или мы просто не замечаем его из-за его очевидности и простоты!

Нам нужно очень внимательно и методично систематизировать уже имеющиеся у нас экспериментальные, научные и теоретические данные о старении и свести их в определенную иерархию информационных взаимоотношений, взаимодействий и взаимосвязей. Для поиска истины нам нужна принципиально новая, объединяющая и интегрирующая концепция старения, объединяющая уже все известные научные факты. Она будет способна объяснить роль «системообразующего начала» в запуске системной биологии процесса старения, ее поступательности, прогрессивности и неуклонности прогрессирования процесса, приводящего к инволюции всех органов и тканей и завершающегося смертью человека. Это системообразующее начало не только запускает, но и постоянно поддерживает этот биохимический и биофизический процесс увядания и дряхления

организма человека, не давая ему шансов на восстановление. Если мы поймем, что является этим системообразующим началом старения, то только тогда, с этим новым методологическим и теоретическим пониманием проблемы старения, можно будет найти адекватное решение проблемы увеличения продолжительности жизни человека и млекопитающих.

Нам нужно новое системное переосмысление процессов молекулярной биологии старения и понимание механизмов управления процессами программного самообновления. Все фундаментальные аспекты проблемы уже изучены «вдоль и поперек» и все основные молекулярно-биологические элементы этого «пазла» и необходимый инструментарий уже давно найдены. Но именно, фундаментальным «системообразующим началом» старости и нужно попытаться заняться в первую очередь, что бы ответить на главный вопрос: где, когда и почему возникает процесс начала старения в организме и почему он неуклонно развивается и можно ли его остановить? Это ключ к пониманию патогенеза старения как болезни, ведущей к биологической смерти и всей биохимической и биофизической машинерии столь сложных молекулярно-биологических и функционально-морфологических системных процессов перехода от развития, роста, пролиферации и дифференцировки в молодом возрасте к процессам апоптоза, деструкции, дегенерации, атрофии, дистрофии органов и тканей при старении человека.

### **3. Информационный подход - новая методология научного мышления при изучении процесса старения**

Итак, чего действительно так не достает во всех современных научных теориях старения человека и млекопитающих, так это понимания того первичного «системообразующего начала», которое могло бы запустить, объединить, постоянно поддерживать и неуклонно усугублять все эти столь многообразные динамические молекулярно-биохимические (генетические, протеомные, транскриптомные, секретомные, метаболомные и т.д.), биофизические (резонансно-волновые, атомарные, физиологические, нейрофизиологические, программно-кибернетические и т.д.), энергетические процессы инволюции в одном отдельно взятом организме человека или млекопитающего. И только информационный подход основанный на взаимодействии, взаимовлиянии и взаимозависимости этих информационных компонентов различных систем организма позволит объединить их все вместе и увязать их взаимоотношения

между собой. **Информация вот главный системообразующий фактор**, который позволяет описать все взаимодействия компонентов различных систем, органов и тканей организма между собой в единое целое и определить его судьбу. Именно этим первичным системообразующим началом должен запускаться и поддерживаться столь длительное время весь генез патологического процесса старения и именно его последствия, должны являться причиной закономерной преждевременной смерти млекопитающего и/или человека при фатальных болезнях цивилизации или наоборот, определять долголетие жизни человека на Земле.

Бурное развитие информационных технологий в современной науке и технике выявило тенденцию отказа от системного подхода в точных науках (математике, физике, химии и т.д.) в указанном выше смысле и перехода к использованию информационного подхода как новой методологии научных исследований. Это обусловлено тем, что информационный подход показал явное преимущество по сравнению с системным, вероятностным, линейным-детерминированным, синтетическим, материалистическим и другими подходами. Принцип информационного подхода заключается в том, что сначала производится **анализ и синтез** не свойств вещей, предметов или их элементов, а **отношений внутри них и их отношений с внешним окружающим миром**. После классификации внутренних отношений свойств и их внешних отношений по признакам последних, анализируются и синтезируются свойства на базе (относительной) информации. Информационный подход не исключает системных закономерностей предмета исследований, они являются как бы автоматическим фоном, на котором разворачиваются внутренние и внешние сугубо информационные процессы. Но что такое информация и какой научный смысл мы вкладываем в это понятие? Информация – это фундаментальные отношения (полей, спинов, их следов и т.д.), проявляющиеся колебаниями (относящихся) частиц, частотами, электронами, фотонами, резонансами, осцилляциями, мгновенными излучениями. Информация проявляется электромагнитными, гравитационными и торсионными (спиновыми) полями, которые создают отношения, соотношения, взаимосвязи, взаимозависимости и взаимодействия между безмассовыми и массовыми виртуальными и гипотетическими частицами, которые определяются по определенному порядку – информационному коду, обеспечивающему долговременную жизнь этим частицам или мгновенный распад. В результате взаимодействия информационных создается *информаци-*

*онно - сотовое пространство* – волновое, резонансное, осциллирующее, колеблющееся относительно своего положения равновесия состояния электронов.

*Трансфер информации не возможен без конкретного материального носителя* и на каждом информационном уровне он свой! Более подробно о механизмах передачи информации в органах и тканях организма человека, мы разбирали ранее на модели информационной структуры головного и спинного мозга человека (Брюховецкий А.С., 2014; Bryukhovetskiy A.S., 2016). Поэтому для людей интересующихся этим процессом рекомендуем обратиться к нашим ранним работам. Информация является основным «пассажиrom» для всех информационных носителей как на уровне организма, так и на уровне отдельно взятой клетки. На клеточном уровне отдельно взятой клетки и ГСК существуют первичные носители информации: 1) на информационном уровне индуктома клетки, объединяющем её резонансно-волновой уровень, уровень элементарных частиц и атомарного уровня или индуктивности отдельной клетки носителем информации является энергия электромагнитных полей или индуктивность, 2) на уровне генома клетки её носителем является ДНК, 3) на уровне клеточного транскриптома носителем информации становятся различные типы РНК, 4) на протеомном уровне клетки носителем информации выступают различные белки и белок-белковые взаимодействия. 5) при переходе на уровень метаболома клетки информационными носителями внутри клетки становятся различные жиры и углеводы, ферменты и энзимы. 6) на уровне секретома клетки носителями информации являются гормоны, медиаторы, факторы роста, нейротрофины и другие биохимические соединения, секретируемые клеткой. На уровне магнитомы клетки информацию переносят электрические токи клетки и магнитные поля.

На межклеточном уровне появляются вторичные информационные носители (мессенджеры), которые структурно становятся более сложными, компактными и более информационно ёмкими. В качестве мессенджеров на межклеточном уровне выступают микровезикулярные транспортные системы по типу экзосом, эндосом, микровезикулярных пузырьков и т.д., которые осуществляют горизонтальные (между соседними клетками) и вертикальные (между удаленными клетками органов и тканей) межклеточные взаимодействия между клетками определенной ткани и её межклеточным матриксом, а также между клеточными системами других тканей и органов организма. Именно эти системы – носители информации путем

горизонтального и вертикального переноса первичных информационных носителей осуществляют основное межклеточные регуляторные взаимодействия и взаимоотношения. Этим путем осуществляется целенаправленная доставка всех жизнеобеспечивающих биологически веществ и сигналов между клетками внутри тканей и между органами для обеспечения их текущего выживания. Биологической информационной шиной для этого типа межклеточного взаимодействия являются в первую очередь кровь и другие биологические жидкости организма человека (лимфа, ликвор и т.д.). Микровезикулярная транспортная системы межклеточного взаимодействия интегрирует в себе различные информационные носители (белки, углеводы, микро РНК, ДНК и т.д.), формируя из них информационные мессенджеры или систему мгновенных межклеточных сообщений. Эти мессенджеры (экзосомы, эндосомы, микровезикулярные пузырьки и т.д.) обеспечивают межклеточный трансфер всех информационных носителей первого уровня или, так называемых, первичных носителей информации. Информационным носителем третьего уровня являются собственно сами клеточные системы крови. Каждая клетка крови является *информационной дискетой*, способной перенести информацию на очень большие расстояния и доставить ее адресату - клетке-мишени в виде своего секрета и экзосом.

ГСК это самая совершенная регуляторная и управляющая информационная клеточная система. Это биологическая дискета являющаяся системным диском всего иммунитета и гемопоэза. Информационно-сотовое пространство формируемое циркулирующими клетками крови задает информационные параметры общей индуктивности (резонансно-волновым, уровню элементарных частиц и атомарному уровню) всех стационарных высокодифференцированных клеток различных тканей и органов, прикрепленных к межклеточному матриксу ткани или строме органа или железы внутренней секреции и обеспечивает межуровневое движение информации в каждой клетке. Кровь это центральная «информационная шина» организма, способная выполнять системные функции коммутации информации, защиты и обороны, как отдельной ткани, так и всего организма в целом. Но главное её достоинство состоит в том, что она создает физиологическую индуктивность и электропроводность всех тканей и органов организма человека интегрируя информацией их между собой для обеспечения их жизни. Именно индуктивность клеток крови заставляет работать все информационные уровни стационарных клеток и противосто-

ять блокированию информации в этих клетках – мишенях. Главную регуляторную роль в информационных процессах формирования функций крови как единой ткани выполняют именно гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), так как именно они формируют необходимый клеточный и гуморальный ответ иммунной системы человека на любой патологический антиген и экстремальное воздействие. Именно память ГСК позволяет сформировать адекватный информационный ответ иммунной системы, обеспечивая потребное количество клеточных элементов как приобретенного иммунитета, так и увеличивая потенциал врожденного иммунитета. Регуляторная и управляющая функция ГСК является определяющей в количественном и качественном состоянии всех иммунокомпетентных клеток (ИКК) организма. Именно от способности ГСК зависит обеспечение всех необходимых клеточных и гуморальных ресурсов и мобилизации всего организма против химического, биологического или физического агента или антигена, угрожающего выживанию организма. И именно это регуляторная системообразующая функция ГСК по управлению количеством и секреторными качествами и характеристиками ИКК крови во многом определила роль этих клеток в процессе старения. Мобилизация ГСК при возникновении градиента воспаления в органах и тканях и выход из кровяное русло из КМ с последующей циркуляцией их в периферическом кровотоке, позволяет высокоточно и прецизионно (персонализированно) обеспечить нужное количество требуемых клеточных элементов и информационную поддержку других клеток иммунной системы, которые и появляются в крови в процессе их ассиметричного деления при экстремальных ситуациях. Поэтому ГСК, это не только прародительница всех клеток крови, но главный «кризис-менеджер организма человека по работе с иммунокомпетентными клетками крови» в чрезвычайных и кризисных ситуациях. Именно эта «штатная должность» в иерархии клеточных систем организма делает ее самой уязвимой для повреждения ее геномной и протеомной структуры.

#### 4. Роль и значение гемопоэтической стволовой клетки в процессе старения

Изучение более 20 лет роли и значения ГСК в патогенезе фатальных БЦ и их потенциала в терапии малокурабельных больных с органическими повреждениями органов и тканей человека, а также терапии болезни поврежденного головного мозга мы пришли к заключению о центральной роли гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) в молеку-

лярно-клеточной машинерии старения организма человека. Трансплантации костного мозга и различных вариантов трансфузии препаратов ГСК и КМ (интратекальных, интрацеребральных, внутривенных, внутриартериальных и т.д.) у пациентов органическим повреждением тканей и органов, позволили нам предположить, что ГСК в организме человека это не просто родоначальница и основная клетка кроветворения организма, а это главный инструмент управления, регуляции, надзора и контроля за всеми процессами гомеостаза, гемопоэза и иммунопоэза в организме. Если сказать образно, то ГСК и их гемопоэтические потомки в виде клеток иммунной системы это «министерство внутренних дел» всего организма человека. Это также по совместительству «министерство надзора и контроля» за клетками и «министерство исполнения наказания» над всеми органами, железами внутренней секреции и витальными системами жизнеобеспечения организма. От количественного и качественного состояния ГСК в организме человека зависит его выживание и функционирование. ГСК это самая совершенная «интеллектуальная» биологическая система управления, регуляторная, контролирующая и надзорная клеточная система из всех известных клеток организма эукариот. Мы пришли к удивительному и достаточно парадоксальному выводу, что именно из-за нарушения количественного состава и качественных молекулярно-биологических характеристик ГСК и их сохранности и функциональности определяются продолжительность и качество жизни каждого человека.

На чем основаны эти утверждения. Во-первых, жизнь зарождается от слияния половых гамет мужской и женской особи в результате которой образуются тотипотентные стволовые клетки бластоцисты, которые сначала формируют плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки, дающие начало всем зародышевым листкам (эктодерме, мезодерме и энтодерме), а затем дают начало мультипотентным стволовым клетками (СК), формирующим все органы, железы внутренней секреции и ткани плода человека. ГСК являются одни из первых мультипотентных стволовых клеточных систем, формирующих в организме кровеносную систему на этапе плюрипотентности большинства клеток организма и уже они отвечают за кроветворение и кровообращение у эмбриона. Весь последующий процесс развития организма от эмбриогенеза до рождения и постнатального онтогенеза человека это есть цепь запрограммированных ассиметричных делений мультипотентных стволовых клеток и ГСК на себе подобную и клетку – предшественни-

цу, дифференцирующуюся в высокоспециализированные соматические клетки, ориентированные в направлении формирования или реставрации определенной ткани организма. Во-вторых, ГСК универсальна и способна стать любой СК и любой дифференцированной соматической клеткой организма, как при закладке организма, так и при их повреждении во взрослом организме человека. Именно поэтому ГСК является главенствующей мультипотентной СК в иерархии себе подобных тканеспецифических СК в организме. В третьих, ГСК это клетки, которые являются прародителями и родоначальниками всех миллиардов клеток крови и иммунной системы, а роль иммунной системы в процессе старения очевидна и доказана. В четвертых, с позиции кибернетики и математической теории систем, ГСК являются главными регуляторными и управляющими клеточными системами организма человека и млекопитающих, так как имеют самый медленный клеточный цикл в организме человека (360 дней) и все 256 типов соматических клеток организма и все стволовые клетки организма, управляются ГСК и находятся в зависимых от них подсистемах или системах. В пятых, роль ГСК и ее потомков в развитии сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных, нейродегенеративных и эндокринологических болезней цивилизации во многих случаях доказана и является критичной. В шестых, при целом ряде этих ФБЦ пересадка ГСК при ТКМ является методом выбора лечения и единственным способом остановки прогрессирования этих болезней или полного излечения от них.

Другими словами формирование и развитие организма человека это запрограммированная в геноме его СК разной степени зрелости и потентности последовательная череда определенных молекулярно-биологических морфофункциональных фенотипических состояний (от тотипотентности к плюрипотентности и к мультипотентности и к дифференцировке в специализированные ткани), приводящая к симметричным и ассиметричным делениям различных СК на себе подобную (СК) и клетку -предшественницу (КП), вступающую в процесс дифференцировки для специализации функций клеток в организме. Старение же это обратный путь качественного изменения молекулярно-биологической структуры и количественного уменьшения мультипотентных СК, приводящий к системному нарушению иммунного и внутритканевого надзора и контроля за гомеостазом организма и формированием, в одних случаях, аутоиммунных изменений приводящих к дегенерации, атрофии и дедифференцировке специализированных тканей или, наобо-

рот, к не управляемому опухолевому росту и пролиферации и миграции клеток и тканей, в другом случае. Оба эти состояния являются основной причиной возникновения ФБЦ и последующей смерти.

Именно степень и выраженность изменений постгеномных характеристик ГСК КМ и крови определяют емкость, адекватность и достаточность информационно-коммутиационного обеспечения между органами и тканями всего организма на всем протяжении жизни человека. ГСК активно делятся и они имеют самую большую вероятностью пострадать от накопления мутаций и утраты теломер, чем, например, дифференцированные клетки.

Важным вопросом старения на уровне клеток и ткани является клеточный ответ на повреждения. Из-за стохастической природы повреждений отдельные дифференцированные клетки стареют, например в связи с достижением предела Хейфлика (50-52 деления), быстрее остальных клеток. Такие клетки потенциально могут угрожать здоровью всей специализированной ткани. В наибольшей мере такая угроза проявляется именно среди ГСК КМ и эпителия кишечника в связи с большим потенциалом таких тканей в создании мутантных, возможно раковых, клеток (Википедия, 2020). Известно, что именно ГСК этих тканей быстро отвечают на повреждения инициацией программы апоптоза. Например, даже низкие дозы радиации (0,1 Gy) вызывают апоптоз в СК эпителия кишечника, а даже слабый химический стресс вызывает апоптоз ГСК старых мышей. Как правило, в таких тканях массовый апоптоз является признаком возрастания числа повреждений клеток. С другой стороны, в других тканях ответом на возрастание уровня повреждений может быть арест клеток на определённой стадии клеточного цикла для прекращения деления (Thomas V.L. Kirkwood, 2005). Баланс между апоптозом и арестом повреждённых клеток наиболее важен как компромисс между старением и раком (Tyner S.D., Venkatachalam S.D., Choi J. et al., 2002). То есть, организм должен убить повреждённые клетки, или дать им возможность существовать, увеличивая риск возникновения рака. Однако, по современным представлениям, клетка стареет в результате накопления повреждений в виде патологических белков. Большинство возраст-ассоциированных заболеваний человека называют болезнями накопления. Скорость этого накопления патологических белков определяется, в первую очередь, генетически определёнными затратами на ремонт и поддержку клеточных структур, которые в свою очередь определяются организмом для удовлетворения своих

экологических потребностей. Долгоживущие организмы имеют большие затраты (иногда более длительный метаболизм), что приводит к более медленному накоплению повреждений. Для борьбы с риском, который представляют собой повреждённые клетки, организм создал систему механизмов для борьбы с ними, которые часто включают второй ряд эпигенетических компромиссов.

Эпигенетические изменения в СК вообще и ГСК, в частности, за время жизни постоянно накапливаются. Механизм накопления эпигенетических изменений клетки в настоящее время в целом уже известен: 1) Со временем в клетке медленно теряются маркеры репрессированного хроматина, что может быть связано с дифференцировкой клеток в организме. 2) Происходит утрата маркеров репрессии, которая рано или поздно приводит к дерепрессии дремлющих транспозонов и, соответственно, к росту количества вызванных ими повреждений ДНК. 3) Отмечается активация клеточных систем репарации ДНК, которые участвуют в восстановлении ДНК, вызывают и несанкционированные рекомбинации в теломерах. 4) Рекомбиназы транспозонов непосредственно иницируют рекомбинации ДНК. 5) В результате протяженные участки теломерной ДНК преобразуются в кольца и теряются, 6) Теломеры укорачиваются на длину утраченной кольцевой ДНК и это ускоряет утрату теломерной ДНК в десятки раз, 7) Последующий апоптоз большинства клеток и предопределяет старение как биологическое явление. Данный механизм является альтернативным гипотезе о генетически запрограммированном старении и гипотезе о старении, как следствии накопления ошибок и повреждений в геноме, объясняет механизм ускорения утраты теломер в случае окислительного стресса и повреждений ДНК, а также взаимосвязь старения и возникновения опухолей (Галицкий В.А., 2009).

Именно эти постгеномные эпигенетические изменения являются первым этапом старения клетки. Но клетки крови живут очень недолго. Клетки сохраняют жизнеспособность в течение ограниченного периода времени (например, эритроциты живут 100-120 дней, лейкоциты 80-120 дней), поэтому они нуждаются в постоянной замене. Этот процесс замены обеспечивают ГСК, находящиеся в красном КМ. Все клетки периферической крови являются потомками ГСК. Из самых крупных СК образуются эритроциты. Во время этого процесса происходит несколько преобразований и одна клетка остается ГСК, а другая клетка становится предшественником – эти клетки лишаются ядра, в них накапливается пигмент крови - гемо-



глобин. Другие клетки из ГСК превращаются в различные типы лейкоцитов. МССК КМ являются строительным и реконструктивным материалом для реставрации поврежденных солидных органов и эндокринных тканей. Очень важен тот факт, что ГСК способны превращаться в любые форменные элементы крови и клеточные элементы ткани, а другие - только в строго определенный вид форменных элементов крови. Тромбоциты, обуславливающие способность крови к свертыванию, возникают при разделении цитоплазмы стволовых клеток.

### 5. Когда и почему гемопоэтические стволовые клетки запускают процесс старения у человека?

Ранее нами была высказана достаточно ортодоксальная точка зрения, что фундаментальной причиной, запускающей процесс старения организма человека и целого ряда фатальных БЦ является постгеномное (транскриптомное и протеомное) изменение молекулярно-биологической структуры ГСК КМ человека. Сегодня понятно, что эта биологическая эпигенетически детерминированная и протеомно-основанная «программа запуска старения» организма через ГСК была сформирована в протеоме ГСК современного человека еще задолго до его рождения и наследуется человеком, как и генетический материал от наших предков предыдущих поколений. В результате 3-х тысячелетней истории человечества в ГСК почти всех людей различных расовой принадлежности, цвета кожи и национальности, проживающих на Земле накопилось определенное количество эпигенетических протеомных «закладок» и молекулярных «меток» вокруг генома ГСК человека с которыми он рождается на этот свет. Они наследуются нами от кровных предков, так же как и накопление критического количества геномных мутаций ядра ГСК у людей, в роду которых есть наследственные заболевания. Это обстоятельство во многом определило сокращение продолжительности времени жизни человека за 3 000 лет его существования. Согласно Библии, продолжительность жизни древних людей, описанных в ней во времена земной жизни Иисуса Христа была около 1000 лет, а эпоху древнего мира продолжительность жизни составляла максимум 25-30 лет. В средние века средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила 35-40 лет, а в прошлом веке она немного увеличилась и стала почти 65 лет у мужчин и 72 у женщин. Но уже в начале 21 века СПЖ человека составляет в среднем 72-75 лет. Другими словами, наш геном теоретически позволяет нам жить

до 1000 лет, а вот эпигенетические протеомные нарушения, полученные в результате перенесенных человечеством эпидемий особо опасных инфекций и вирусных пандемий, а также приобретенные нами повреждения эпигенома в результате ухудшения современной экологии, изменения радиоактивного фона и экономики «дымных труб» наследуемые человеком, резко сократили нашу реальную продолжительность жизни. Увеличение продолжительности жизни современного человека на Земле последние 100 лет объяснялось исключительно научным прогрессом человечества, прорывными научными открытиями в медицине, мерами профилактики здравоохранения и системными профилактическими действиями врачей: открытие вакцин, профилактические вакцинации детей от инфекций, открытие антибиотиков, появление противоопухолевых таргетных и онкоиммунных препаратов, развитие интервенционной кардиологии и методов искусственного протезирования и трансплантации органов и систем человека и т.д.

Подчеркнем, что базовые эпигенетические протеомные изменения в ГСК формировались постепенно в результате многочисленных травм, заболеваний и эпидемий инфекционных и вирусных болезней, перенесенных человечеством и сохранились у людей, выживших в них, эпигенетическими белковыми «метками» расположенными рядом с ДНК их генома, как белковые «библиотека бед и потрясений» и молекулярные «атласы», созданных «иммунных ответов организма человека» на них. Несомненно, что к этому процессу приложили свои усилия и результаты нахождения человека в постоянном стрессе, в связи с необходимостью выживания в суровых условиях постоянного воздействия неблагоприятных природных факторов окружающей среды, связанных с изменением климата, перенесенными болезнями и природными катаклизмами и целым рядом неблагоприятных природных и социальных ятрогенных факторов человеческой цивилизации (глобализация, урбанизация, загрязнение окружающей среды, морей и океанов).

Таким образом, у человека, как биологического вида, существует не генетическое ограничение продолжительности жизни человека, а исключительно эпигенетические белковые «сдержки» и «микропротеомные ограничения» вокруг ДНК генома. Именно они лимитируют наш организм от долголетия в тысячу лет и это молекулярно-биологический феномен эпигенетически определяет целый ряд закономерных биологических последствий, формирующий процесс старения организма человека. Три ты-

сячи лет истории человечества создан ряд адаптационных и приспособительных грубых и тонких молекулярных структурных настроек и подстроек эпигенетических протеомных механизмов мгновенной активации генов вокруг ДНК генома человека по необходимости, позволяющий сохранить память о встреченном антигене, мгновенно отреагировать на него формированием целого пула специализированных иммунных клеток (дендритных клеток, презентующих на своей поверхности этот антиген, формированием специализированных цитотоксических лимфоцитов и макрофагов), способных обеспечить адекватный иммунный ответ на любую агрессию как из вне организма, так и изнутри. Однако эта уникальная адаптационная возможность формировать у эукариот иммунологическую память и иммунологический ответ на экзогенное и эндогенное воздействие потребовала «жертв» от генома ГСК человека. Она существенно замедлила скорость прохождения информации по различным информационным уровням генома, транскриптома, метаболома и секретома. Она сформировала ограничения по биологически активному существованию и функционированию вилочковой железы. Например, инволюции вилочковой железы нет у долгожителей из группы крупных морских млекопитающих (тюлени, синие киты, гренландские акулы), у которых ГСК вырабатываются все время и они прирастают и увеличиваются в размере всю свою жизнь до 200–400 лет. Эти эпигенетические молекулярные протеомные образования значительно замедлили и блокировали работу всей ГСК и увеличили степень ее изнашиваемости и клеточного старения и способствуют групповому апоптозу СК в костном мозге.

Когда же и почему наступает процесс старения? Отдельные исследователи считают началом запуска процесса старения рождение человека. Но мы с этим категорически не согласны, так как организм растет, развивается и в нем постоянно обновляется и поддерживается строго заданное количество клеток. Известно, что количество ГСК постоянно обновляется и остается постоянным до процесса полного полового созревания и окончания роста организма. Поэтому большинство исследователей началом процесса старения и его точкой отсчета и запуска процесса дедифференцировки и деградации тканей организма считают период завершения полового созревания и/или прекращения роста организма человека. И тот и другой процессы завершаются в период жизни от 18 до 25 лет, соответственно очень индивидуально, у каждого человека и могут затянуться в редких случаях до 30–32 лет. Иногда они не синхронизированы и тогда выявляется пси-

хический или физический инфантилизм. Завершения полового созревания и окончание процесса роста каждого человека, как правило, приводят к запуску начала процесса инволюции вилочковой железы, в которой формировались кроветворные (гемопоэтические) стволовые клетки (от лат. *haemopoiesis* – *кроветворный*) (ГСК). Именно процесс перехода от процесса совместного кроветворения вилочковой железе и костном мозге, исключительно к костно-мозговому типу кроветворения начинает формировать определенное ограничение количества ГСК и лимит неограниченных возможностей деления имеющихся ГСК и МССК в организме человека.

Повторим, еще раз: до того момента, когда ГСК постоянно обновляются в вилочковой железе и кроветворение происходит и в ней и костном мозге, человек растет и развивается. Но как только он становится половозрелым и переходит на костно-мозговое кроветворение потенциал жизни ГСК резко ограничивается. Это становится причиной запуска старения ГСК. Да, действительно, молекулярные белковые «закладки» рядом с ДНК генома ГСК человека действительно позволяют быстро воспользоваться накопленным опытом для выживания и экстренных мер иммунной защиты для борьбы с ранее перенесенными болезнями человека. Но, эволюция, повысив защитный потенциал выживания человека как вида, ограничила время его жизни, что очевидно: «Выигрываешь в качестве, но теряешь в количестве». Если лишить человека этих информационных белковых сдержек и противовесов, то можно, несомненно, увеличить время продолжительности его жизни, но тогда он станет крайне уязвим для целого ряда бактерий и вирусов, рядом с которыми мы живем тысячелетиями и считаем их своими сапрофитами и дружеской микрофлорой или его микробиотой. Что бы они стали дружеской флорой в иммунной системе человека и непосредственно в геноме ГСК должны были быть созданы эти системы «иммунных сдержек и противовесов» и на это потребовалось 3 000 лет.

Известно, что для любой соматической клетки к клеточной культуре существует лимит клеточных митозов, который ограничивается пределом не более 50–52 делений и затем эта клетка должна умереть. То есть, на клеточном уровне старение проявляется в замедлении процесса деления клеток. Частично этот эффект является результатом предела Хейфлика или означает границу количества делений соматических клеток. Клетки человека, делящиеся в клеточной культуре, умирают приблизительно после 48–50 делений и проявляют признаки старения при приближении к этой границе. Эта

граница связана с отсутствием активной теломеразы, из-за чего **теломеры** — конечные участки хромосом, сокращаются при каждом делении. Соматическая клетка человека разделившись около 52 раз, включает молекулярные механизмы самоуничтожения: теломеры в ней исчезают, и в клетках запускается программа апоптоза — «самоубийства» клеток. Даже стволовые клетки, в которых граница Хейфлика отсутствует, становятся менее активными, замедляют своё деление и не так часто превращаются в соматические клетки и выключаются из межклеточного информационного обмена и включают механизм программной клеточной гибели.

#### 4. **Постгеномные наследственные молекулярно - биологические «закладки» и метки в гемопоэтических стволовых клетках костного мозга, как фундаментальная протеомная основа сокращения продолжительности жизни человека**

С момента полного перехода к костномозговому типу кроветворения в промежутке между окончательным половым созреванием и окончанием роста человека, жизненный потенциал, имеющих кроветворных и мезенхимальных клеток КМ, становится жестко ограничен определенным имеющимся количеством взрослых ГСК и МССК в КМ человека. Обычно человек рождается примерно с 20 тысячами стволовых клеток крови и со временем они локализуются в вилочковой железе и от туда получив гемопоэтическую направленность и мультипотентность перемещаются в КМ. Примерно тысяча из них одновременно производит новые клетки крови (<http://pro-starenie.ru/pochemu-lyudi-ne-zhivut-bolee-120-let-vliyanie-stvolovyh-kletok-na-prodolzhitelnost-zhizni/>) для обеспечения всего процесса кроветворения в организме, а остальные циркулируют в крови или сидят в своих нишах в КМ. До конца полового созревания и /или окончания роста их количество поддерживается на уровне 19 000 -17 000 СК. Как мы отмечали, клеточный цикл ГСК самый длительный в организме человека и составляет 360 дней, то есть почти год. По видимому, это время необходимо для дублирования всей информации находящейся в ГСК при делении. Следовательно 1 тысячи ГСК теоретически должно хватить на 50 лет бесперебойного обеспечения процесса кроветворения у каждого человека. Еще одной тысячи клеток должно теоретически хватить на обеспечение второй половины жизни до 100 лет. Но это было бы возможно только в идеальных условиях существования человека без войн инфекционных эпидемий,

стихийных бедствий и катаклизмов. Очевидно, что от 20 000 тысяч СК еще теоретически должно остаться приблизительно 18 000 ГСК и МССК, которые способны обеспечить кроветворение минимум на 900 лет жизни человека. Напомним, что согласно Библии, продолжительность жизни Адама составила 930 лет, а его сына Мусфаила была 970 лет (мусфаилов век), а Ева родила Мусфаила в 600 лет, что полностью согласуется с нашей математикой. Тогда почему человек фактически не может в настоящее время прожить все это время, имея природный потенциал кроветворения и иммунопоэза почти на 1000 лет. И дело здесь не в особом времени исчисления в библейские времена, а исключительно в системной и информационной биологии ГСК!

Мы полагаем, что с одной стороны, ответ на этот вопрос частично лежит протеомной структуре ГСК и других СК, получившей изменения в ней в следствие кардинальных изменений экологии Земли, отказу человечества от сыроедения и готовки пищи, изменения радиоактивного фона Земли и формированию токсических условий и смертельно угрожающему инфекционному микроокружению окружающей среды нашей планеты, а также за последние три тысячи лет из-за ятрогенной деятельности самого человека. Но с другой стороны, биологические эпигенетические изменения в этих клетках возникли в результате огромного количества эпидемий инфекционных и вирусных заболеваний, которое пережило человечество, сумев выжить за эти три тысячелетия своего существования и сформировав собственную микробиоту бактерий сапрофитов в различных органах, обеспечившую ей конкурентное выживание в агрессивной и враждебной инфекционной микро- и макро - окружающей его среде.

Еще десять лет назад непререкаемой догмой было представление иммунологов и специалистов иммунологии гемопоэза о том, что ГСК - это неспециализированные клетки, слепые к внешним сигналам, таким как инфекции, излучения, интоксикации и т.д. Считалось, что только их специализированные дочерние клетки могли чувствовать эти сигналы и активировать иммунную реакцию. Надо признать, что многие отечественные ученые иммунологи и сейчас так считают (Тупицын Н.Н., 2018, 2019, Селедцов В.И. с соавт., 2019). Но работа немецкой лаборатории профессора Michael Sieweke et al. (2020) за последние годы доказала, что эта догма ошибочна, и показала, что ГСК действительно может чувствовать внешние факторы, чтобы специфически производить подтипы иммунных клеток "по требованию" для борьбы с инфекцией и другими инородными ан-

тигенами. Помимо их роли в экстренной иммунной реакции, остался вопрос о функции ГСК в ответ на повторяющиеся инфекционные эпизоды.

Известно, что иммунная система обладает памятью, которая позволяет ей лучше реагировать на возвращающиеся возбудители инфекции. Научное исследование команды под руководством профессора Michael Sieweke (Bérengère de Laval, Julien Maurizio, Prashanth K. Kandalla et al., 2020), в настоящее время, установило центральную роль ГСК крови и КМ в этой памяти. Научный сотрудник компании Inserm Sandrine Sarrazin из команды профессора Michael Sieweke утверждает, что они обнаружили, что ГСК могли бы способствовать более быстрому и эффективному иммунному ответу, если они ранее подвергались воздействию LPS, бактериальной молекулы, имитирующей инфекцию. Профессор Michael Sieweke, директор по исследованиям CNRS из Дрезденского университета (Dresden) объяснил, как они обнаружили, что память хранилась в ГСК: "Первое воздействие LPS приводит к тому, что следы откладываются на ДНК стволовых клеток, прямо вокруг генов, которые важны для иммунного ответа". Подобно закладкам, метки на ДНК гарантируют, что эти гены будут легко найдены, доступны и активированы для быстрого ответа в случае повторного заражения подобным агентом". Авторы далее исследовали как память была записана на ДНК, и нашли белок C/EBP. Это известный энхансерный белок, который связывается с ССААТ-последовательностью, с которой связываются транскрипционные факторы для активации гена старения SMP30 или Регукальцина (Regucalcin, RGN), также известного как маркер старения protein-30 (senescence marker protein-30). C/EBP может быть главным действующим лицом, описывая новую функцию для этого фактора, который также важен для чрезвычайных иммунных реакций. Вместе эти выводы должны привести к улучшению настройки иммунной системы или улучшению стратегий вакцинации с одной стороны и фундаментальному пониманию механизмов накопления эпигенетических изменений вокруг активных генов ГСК, участвующих в старении, с другой стороны (Bérengère de Laval, Julien Maurizio, Prashanth K. Kandalla et al., 2020).

Таким образом, рядом с геномом ДНК ГСК происходит постоянное накопление большого количества эпигенетических молекулярных протеомных «закладок» и «меток» белка C/EBP в виде «атласа» перенесенных ранее инфекций и вирусов, болезней и травм и формирование «библиотек памяти необходимых иммунных ответов» на эти антигены

за период постоянных фатальных инфекционных эпидемий особо опасных инфекций, которые уничтожали население на планете и значительно сокращали среднюю продолжительность жизни среднестатистического человека в эпоху возрождения и в средние века. Экономика дымных труб и загазованность атмосферы Земли, урбанизация городов и локализация промышленного производства на реках и озерах с загрязнением воды и пищи, формирование островов мусора в океане привели к необратимым изменениям климата и повышению токсичности окружающей среды и т.д. и конечно же каждое из этих событий оставило свою молекулярную закладку рядом с ДНК генома ГСК.

Мы привыкли считать, неблагоприятные условия среды обитания, травмы и болезни не прошли бесследно для человека как биологического вида и привели к накоплению значительного количества необратимых мутаций в геноме соматических высококодифференцированных клеток, что проявляется в целом ряде наследственных болезней, но оказалось, что также они приводят к появлению дополнительных эпигенетических протеомных «молекулярных меток и закладок» C/EBP белка рядом с ДНК генома в ГСК. Под воздействием текущих неблагоприятных факторов окружающей среды и нарушений внутреннего гомеостаза большая часть этих 18 000 ГСК сначала активирует ген старения, замедляет свой клеточный цикл, а в дальнейшем активно погибает в результате эпигенетического и постгеномного повреждения молекулярной структуры ДНК ГСК и МССК в процессе самой жизни человека. Появление дополнительных атласов молекулярных закладок и библиотек эпигеномно-протеомных изменений вокруг генома блокирует работу клетки, замедляет проведение информации к ней и приводит к её старению. К 80 годам количество ГСК составляет значительно менее 1 800 ГСК и каждая из них имеет серьезные изменения собственной протеомной структуры, что было показано в наших предыдущих работах по протеомике СК (Брюховецкий А.С., 2014, Брюховецкий А.С., Хотимченко Ю.С., 2019).

Способность иммунной системы отслеживать предыдущие инфекции и более эффективно реагировать на них при повторном появлении является основополагающим принципом работы вакцин, но этот уникальный феномен накопления эпигенетических изменений и «молекулярно-биологических закладок быстрого реагирования» рядом с геномом клетки приводит к ее информационной блокаде, нарушению прохождению через нее информации и соответственно к старению и быстрому изнашиванию. Теперь,

когда стало понятно, как ГСК крови маркируют цепи иммунного ответа, ученые должны быть в состоянии оптимизировать стратегии иммунизации и профилактики старения, чтобы расширить защиту для инфекционных агентов, а также отработать возможность очистки генома ГСК от эпигенетических антигенных шлаков накапливающихся вокруг генома и научиться их удалять. Становится понятно, почему изменяя собственную микробиоту кишечника можно увеличить продолжительность своей жизни. В более общем плане это также может привести к появлению новых способов усиления иммунного ответа в случае его недостаточной эффективности или его отключения в случае чрезмерной реакции (Bérengrère de Laval, Julien Maurizio, Prashanth K. Kandalla et al., 2020).

Таким образом, в работах дрезденских немецких исследователей было показано, что различные инфекционные и вирусные заболевания оставляют эпигенетический след вокруг ДНК в виде нарушений ГСК и эти эпигенетические изменения приводят к быстрому старению этих клеток, замедлению их клеточного цикла и гибели значительного количества ГСК КМ. Эти новые данные полностью согласуются с нашим пониманием процесса старения и могут быть использованы в выработке научно-обоснованной стратегии антистарения и активного долголетия.

##### 5. Проблемы трансфера информации при эпигенетических протеомных изменениях в ГСК и её дочерних иммунокомпетентных клетках при старении и ФБЦ

Появление в молекулярно-биологической структуре ГСК и её клетках потомках целой библиотеки различных молекулярных С/ЕВР-белковых «закладок» и «меток» рядом с ДНК генома и возникновение значительного количества молекул патоспецифических внутриклеточных и мембранных белков (онкоспецифических белков или дегенеративных белков) значительно нарушают процессы проведения информации как на всех уровнях отдельно взятой клетки крови, так и обуславливает блокирование проведения информации на внутриклеточном уровне и при межклеточном микровезикулярном обмене клеток внутри ткани. Появление сбоев информации в большом количестве клеток крови формирует системное внутритканевое нарушение проведения информации и приводит к нарушениям информационного обеспечения части органов и тканей. В норме, при адекватном и физиологическом функционировании биохимических информационных (генома, транскриптома, протеома,

секретомы) уровней клетки за время ночного сна осуществлялся саногенез и биофизическая реставрация молекулярно-биологических повреждений в клетке и восстанавливается генетически детерминированное проведение информации в клетке. При накоплении запредельного количества эпигенетических, транскриптомных и протеомных изменений молекулярной структуры клетки её функции нарушаются, замедляются все физиологические процессы в клетках, что ведет к информационному «эффекту домино» - информационным процессам старения в других информационно-взаимосвязанных клеточных системах ткани и организма в целом. На каждом этапе блокирование информации нарушает информационно-коммутационные отношения между клетками и внутри ткани и формируется патологический процесс в ткани. Это замедляет работу всех клеточных систем и формируют фундаментальные молекулярные процессы накопления патологических белков в клетке, и является центральным звеном патогенеза большинства фатальных болезней цивилизации. Обобщая все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что **постгеномные** (эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и секретомные) **биохимические изменения молекулярно-биологической структуры стволовых клеток системы кроветворения (гемопоза) и их потомков** (иммунокомпетентных клеток крови) формируются преимущественно в результате сбоев и нарушения проведения информации как между уровнями самой ГСК, так и внутри ткани вовлеченного в патологический процесс органа и внутри крови. Поэтому повреждение молекулярно-биологической структуры ГСК в результате перенесенных инфекций и /или появление в них дополнительных патоспецифических белков глобально нарушает информационное обеспечение работы как отдельной клетки, так и в целом специализированной ткани и органа.

Подобное утверждение нами было сделано после ряда экспериментальных исследований по протеомике стволовых клеток при различных ФБЦ, анализа научной литературы по данному вопросу и изучения геномики, транскриптомики, протеомики, секретомики и метаболомики тканеспецифических СК и в первую очередь ГСК человека. Изучение межклеточных взаимодействий и взаимоотношений ГСК с патологическими клетками в организме человека показало очень важный научный факт: межклеточное взаимодействие ГСК и клеток опухоли сопровождается двухсторонним горизонтальным и вертикальным обменом белков и ГСК получает информационно значимую дозу онкоспецифиче-

ских белков, что приводит к формированию информационной толерантности к данной опухоли как самой ГСК, так и её потомков или вообще к программной гибели этих клеток КМ.

Оказалось, что в эксперименте по изучению межклеточных взаимоотношений между ГСК и патологическими клетками нами была выявлена важная системная закономерность межклеточного белкового обмена ГСК с патологическими клетками, которая «работает» практически при всех ФБЦ. Поэтому накопление патологических белков в ГСК в результате микровезикулярного обмена здоровых ГСК и патологических клеток при аутоиммунных и нейродегенеративных болезнях позволили объяснить механизм формирования патоспецифической гиперреактивной или гипореактивной недостаточности иммунной системы. Это объяснило накопления патологических белков в дифференцированных клетках. Например, стало понятно, что традиционное понимание такого нейродегенеративного заболевания как боковой амиотрофический склероз как болезни моторного нейрона ошибочно. Дегенеративные повреждения мотонейрона это не причина болезни, а ее следствие. Причиной болезни является постгеномное повреждение ГСК и её потомков в результате воздействия этиологических факторов этой болезни. Это открывает уникальную возможность ультра ранней диагностики и терапии этой смертельной болезни, путем аллогенной ТКМ или при семейных формах этой болезни проводить сбор собственных ГСК заранее в молодом возрасте. Нам и ранее было очевидно, что неблагоприятное воздействие факторов внешней среды и внутреннего гомеостаза как-то должны были оставлять свой след в ГСК, но только в этом году на модели инфекций, как и ранее при моделировании межклеточного обмена белков при различных раках (Милькина Е.В. с соавт. 2016; Брюховецкий А.С. 2016-2020) этот механизм стал более понятен.

#### **6. Теория постгеномного эволюционно-приобретенного эпигенетически наследуемого повреждения гемопоэтической стволовой клетки как фундаментальная причина процесса старения человека**

В предложенной нами концепции нарушения информационного обеспечения клетки, ткани и органа организма человека, возникающих из-за повреждения молекулярно-биологической структуры носителей информации на различных информационных уровнях в результате времени и неблагоприятных условий окружающей среды и факто-

ров нарушения внутреннего гомеостаза запускаются морфофункциональные изменения процесса старения или признаки клинических проявлений ФБЦ, обусловленные патогенезом этих заболеваний в тканях и органах организма человека. При этом надо помнить, информация как физическая константа, не претерпевает каких либо изменений, а главные изменения и повреждения ее внутриклеточного или межклеточного трансфера происходят на уровне её биохимических и биофизических носителей. Поэтому называть теорию старения информационной теорией методологически неправильно и технически не верно. В литературе мы нашли информационную теорию старения предложенную А.В. Карнауховым (2019), но эта теория не имеет ничего общего с нашими представлениями о старении. Геном клетки как базовый носитель наследственной видовой информации постоянен и практически не страдает от информационных пертурбаций связанных с информационными повреждениями, так как несет в себе генетически детерминированную программную и системную наследственную информацию о клетке и очень хорошо защищен. Основные повреждения для трансфера информации в клетке принимает на себя **постгеномные информационные уровни** (эпигеном, транскриптом, протеом, метаболом, секретом). Поэтому мы обозначили это системное информационное явление старения как **постгеномную теорию старения** человека. Данная теория определяет старость, не как физиологическую возрастную изношенность и дегенерацию клеток, органов и тканей организма человека в процессе его долгой жизни, а первично, как постгеномную болезнь собственных ГСК и других СК, обусловленную патологическим накоплением эпигенетических и протеомных патоспецифических молекулярных белковых закладок и меток в этих СК, которое приводит к нарушению проведения информации и рассогласованию информационных взаимоотношений как внутри клетки, так и блокированию межклеточных информационных отношений внутри ткани и органа. Постгеномное молекулярно-биологическое повреждение собственных ГСК и гемопоэтических клеток -предшественников (ГКП) человека и, в меньшей мере, других мультипотентных тканеспецифических СК организма является фактором, запускающим весь процесс системной биологии старения. Информационная блокада и постоянные сбои межуровневых информационных отношений между геномом, транскриптомом, протеомом и метаболомом внутри ГСК приводит к снижению или нарушению её функциональности и формированию функциональной недо-

статочности всех клеток иммунной системы. Это физиологически проявляется в снижении или отсутствии регуляции, управления, надзора и контроля всей иммунной системы организма за поддержанием гомеостаза ткани и органа и удалением опухолевых или трансформированных клеток. Таким образом, при кажущемся полном количественном балансе клеток крови при старении или ФБЦ, имеет место качественное нарушение молекулярно-биологической структуры ГСК и иммунокомпетентных клеток (ИКК) организма, а также изменения или нарушения информационного обеспечения тканей и органов. Старость как постгеномная болезнь исподволь формируется путем суммарного накопления как наследственной части эпигенетического накопления молекулярных закладок и меток вокруг ДНК генома после перенесенных инфекций предыдущими поколениями кровных родственников, так и присоединения к ним новых эпигенетических протеомных молекулярных изменений в результате негативного воздействия на ГСК или другие СК неблагоприятных внешних факторов окружающей среды (травмы, облучения, экзогенные интоксикации, бактериальные и вирусные инфекции и т.д.) и/или отрицательного воздействия на них эндогенных факторов внутренней среды организма (гипоксии, ишемии, кровоизлияний, эндогенной интоксикации, оксидативного стресса и т.д.). Именно постгеномное повреждение ГСК и ГКП является основным пусковым стимулом формирования многопараметрического системного процесса старости в высококодифференцированных клетках органов и тканей и патогенеза ФБЦ.

### 7. Экспериментальное подтверждение роли постгеномных изменений ГСК в процессе старения

Впервые, к выводам о постгеномных изменениях ГСК при старении и фатальных БЦ, мы пришли в 2014 году, когда на основании фундаментальных протемных, транскриптомных и метаболомных исследований различных типов мультипотентных СК человека в норме и патологии. Было высказано научное предположение о том, что механизмы возникновения старости как базовый биологический феномен исхода жизни млекопитающих и человека и патогенез основных фатальных БЦ имеют единые этиопатогенетические механизмы развития и единое системообразующее начало (Брюховецкий А.С.2014, Bryukhovetskiy A.S., 2018). Была высказана гипотеза о том, что этим системообразующим началом старости и фатальных БЦ являются нарушения информационно-коммутационных внутриклеточных и межклеточных отношений информационных

носителей внутри клеток крови, так и непосредственно в ГСК. Молекулярно-биологические биохимические повреждения мультипотентных тканеспецифических стволовых клеток (СК) организма, и в первую очередь, ГСК и МССК были впервые выявлены нами во всех типах протеомных профилях картированных белков СК и эти данные стали фундаментальной основой биофизических информационных и иммунологических функционалов этих клеток.

Результаты сравнения проведенного картирования нормализованной сигнальной интенсивности (НСИ) белков в ГСК и МССК здоровых людей и пациентов с различными онкологическими заболеваниями показали, что в протеомной структуре ГСК в период формирования появляется целый пул белков не характерных для нашего вида *homo sapiens*. Если сформулировать очень кратко, то сущность новации в данной теории заключается в том, что старость человека и его основные сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания цивилизации это **постгеномные болезни собственной гемопоэтической стволовой клетки с разной степенью вовлечения в этот процесс других стволовых и прогенеторных тканеспецифических клеток**. Под словом постгеномные болезни мы понимаем целый диапазон патоспецифических эпигенетических, протеомных, транскриптомных, метаболомных и секретомных нарушений в молекулярно-биологической структуре ГСК и других тканеспецифических клеток.

Главный парадокс большинства фатальных БЦ заключается в том, что при этих заболеваниях появляются различные повреждения генома, которые не укладываются в определенную систему или закономерность определенного и повторяемого повреждения ДНК, а имеются самые различные нарушения в геноме при единой клинической картине. Например при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) на сегодня известно более 116 различных повреждений генома, выявленные при его полноразмерном секвенировании у больных с БАС, но не один из них не патогномичен для БАС. Оказалось, что геномные нарушения в ДНК собственной ГСК и других СК человека и млекопитающих являются не причиной старости и БЦ, а следствием постгеномного (эпигенетического, транскриптомно-протеомного и метаболомного) перерождения молекулярной структуры ГСК и нарушения информационного обеспечения ткани и органов. Возникновение различных мутаций генома в ней происходят под воздействием на ДНК внутриклеточных агрегатов патоспецифических белков дру-

гих патологических клеток и геномные нарушения являются вторичными. Более подробно с результатами сравнительного картирования и профилирования протеомного профиля здоровых ГСК и МССК с патологическими ГСК можно ознакомиться в монографии А.С.Брюховецкого по онкопротеомике (А.С.Брюховецкий, 2016).

Именно онкопротеомика позволила нам сформулировать основные концепты и понимание процессов формирования старости и фатальных БЦ. Как мы помним из марксистско-ленинской философии, фундаментальное определение жизни данное великим немецким философом Фридрихом Энгельсом в 19 веке, звучит так: «Жизнь это есть существование белковых тел». И в этом, в начале 21-го века, абсолютно нет сомнений. Это доказанная временем аксиома! В этом ключе, определение постгеномной теории старости и фатальных болезней цивилизации, можно дать следующим образом: «Старость и болезни цивилизации это есть нарушение внутриклеточного и межклеточного информационного обеспечения, с которым становится невозможным дальнейшего существования белковых тел в ГСК и тканеспецифических СК организма и которое приводит к смерти живого организма». В этой связи нарушение физиологических условий существования и повреждение молекулярной структуры белковых тел (РНК, ДНК, белков и т.д.) ГСК и других тканеспецифических мультипотентных СК организма, нарушающие их жизнеспособность и функциональный потенциал, приводят к нарушению иммунопоза и гемопоза, нарушению контроля и надзора иммунной системы за поддержанием гомеостаза организма и, следовательно, неминуемо ведут к смерти».

Данная постгеномная эволюционно-приобретенная теория старения подтверждена фундаментальными научными исследованиями (Брюховецкий А.С., Хотимченко Ю.С., 2018; Брюховецкий А.С., 2019) и экспериментальными исследованиями на животных выполненными научной группой под руководством к.ф.-м.н. доцента Карнаухова А.В. (2019) опубликованными в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Было показано, что с возрастом число ГСК и МССК в КМ существенно уменьшается. Исследователи этого процесса сделали вывод, что старение в первую очередь связано с количеством стволовых клеток костного мозга. С помощью трансплантации стволовых клеток костного мозга молодых мышей старым линейным животным удавалось продлить жизнь подопытных мышей на 28-30%, они существенно улучшили качество жизни и внешний вид старых животных и показали высокую

степень химеризации КМ старых животных и приживление донорского материала без применения миелоаблативного режима иммуносупрессии. (Kovina, M. V., Zuev, V. A., Kagarlitskiy, G. O., and Khodarovich, Y. M., 2013 Kovina, M. V. et al., 2020).

#### 8. Пути реставрации поврежденных гемопоэтических клеток как путь к увеличению продолжительности жизни

Интересное открытие было сделано в результате исследований действия противораковых лекарств на клетки организма и на ГСК. Препараты для лечения рака повреждают не только раковые клетки, но и здоровые клеточные системы ГСК. Препараты доксорубин, циклофосфан, этопозид вызывают повреждения ДНК в них. **При химиотерапии погибают клетки крови и стволовые клетки в костном мозге. Этот процесс очень похож на старение.** То есть, при химиотерапии с клетками происходит тоже самое, что и при старении. Однако голодание у подопытных мышей прекращало гибель ГСК. Работает принцип: «Все что нас не убивает, делает нас сильнее» (народная пословица). В результате голоданий при химиотерапии было создано в 6 раз больше ГСК, чем просто при химиотерапии. Оказалось, что ГСК можно омолодить с помощью длительных голоданий (не менее 72 часов). 6-8 циклов голоданий по 3 суток раз в две недели для экспериментальных мышей были оптимальными условиями ревитализации их ГСК. Кроме того, было установлено, что клетки мышей, подвергавшихся воздействию шести циклов химии, с голоданиями перед каждым циклом, имеют более высокую регенеративную мощность на ГСК. Также эти клетки имели улучшенное лимфоидно/миелоидное соотношение (то есть они стали более молодые). В продолжении исследований было установлено, что у старых мышей (не больных, а просто старых) 8 циклов голоданий приводят к увеличению долгосрочных ГСК в 6 раз. При сочетании химиотерапии и голодания выживаемость составила 100%. Ни одна мышь не умерла от побочных эффектов химии и рака.

Поскольку исследования проведенные на мышах показали очень убедительный результат было решено провести эти работы на людях, так как масштабных исследований ещё ранее выполнено не было. Так, был проведен эксперимент на 10-ти добровольцах с различными формами рака. Они добровольно голодали от 48 до 140 часов до химиотерапии и от 5 до 56 часов после химиотерапии. Шесть из них сообщили о сокращении побочных эффектов химиотерапии, у них даже не было выпадения волос. Ни один пациент не имел значительных по-



бочных эффектов (легкие головокружения — не в счет). То есть 5 до 72 часов голодания до химиотерапии по крайней мере безопасно (при условии отсутствия других противопоказаний, не связанных с химией). Здесь при голодании подразумевается отказ от еды, но не от воды. Таким образом, исследования показывают, что голодания уменьшают побочные эффекты химиотерапии при продолжительности голодания не менее 72 часов. Уже было упомянуто, что процессы происходящие при химиотерапии похожи на процессы при старении. Голодания не менее 4 дней в сумме до и после химиотерапии нормализует и улучшает количественный состав крови, что косвенно свидетельствует о защитной функции голода по отношению к ГСК. Наилучшие результаты показаны при голодании 5-7 дней подряд 1 раз в месяц. Необходимо 8 таких циклов. Было проведено исследование показывающее, что голодание в течение 4-х дней раз в две недели в продолжении всей жизни продлевают среднюю продолжительность жизни мышей на 45%, а максимальную — на 38 %. Клинические испытания на людях только начались и точных данных пока нет.

Механизм действия этого клинического феномена описан и может быть сформулирован примерно так (<http://pro-starenie.ru/pochemu-lyudi-ne-zhivut-bolee-120-let-vliyanie-stvolovyh-kletok-na-prodolzhitelnost-zhizni/>): при голодании снижается уровень **инсулин подобного фактора роста-1** (ИФР-1). Это в свою очередь приводит к уменьшению аденилат циклазы и протеин киназы А. Это приводит к увеличению числа стволовых клеток и лейкоцитов крови. В результате химиотерапии или старения их количество резко уменьшается, но голодание защищает эти клетки от гибели. В результате повышается FOXO1 ( фактор транскрипции — специальный белок, который у человека кодируется геном FOXO1. Он участвует в росте органов, реакции тканей на инсулин, регуляции клеточного цикла, ангиогенезе и злокачественном перерождении клеток ). При этом начинает нормализовываться количество ГСК крови и количество лейкоцитов крови. Признанно, что **эффект увеличения продолжительности жизни при голодании связан с уменьшением ИФР-1**. Например у людей с синдромом Ларона (с очень низким ИФР-1) практически не развивается рак и диабет. У них существенно больше продолжительность жизни. При здоровом образе жизни такие люди могут проживать по 100-110 лет. Люди с низким уровнем ИФР-1 живут дольше, это было доказано на примере Ашкеназских евреев и эквадорских карликов. Эти группы имели генетические рас-

стройства, в результате которых ИФР-1 у них не вырабатывался или вырабатывался недостаточно.

Но кроме голодания существует и другой подход к этой проблеме. Нами была разработана и запатентована технология получения и применения биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе клеточно-инженерной линии ГСК с гомотопной субституцией ядер, полученных из соматических или СК негемопозитической природы, прошедших прямое перепрограммирование химической индукцией через XEN-подобное состояние и аутологичного лейкоконцентрата (ЛК) мононуклеаров (МНК) периферической крови (ПК). Способ представляет собой совокупность нескольких известных медицинских, клеточно-инженерных и культуральных методов, объединенных одной общей целью восстановления постгеномных генетически и эпигенетически детерминированных регуляторных, кроветворных и саногенетических молекулярно-биологических характеристик ГСК пациента, способной при последующей трансплантации их в организм пациента, после курса высокодозной химиотерапии в миелоаблативном режиме, «перезапустить» гемопоэз и восстановить нормальную работу всех клеток иммунной системы. Суть всех использованных в технологии методов сводится к выделению путем иммуносепарации из КМ или мобилизованных мононуклеаров МНК ПК пациента собственных ГСК с дальнейшим проведением равноценной клеточно-инженерной замены ядер поврежденной ГСК на ядра соматических клеток (СомК) или региональных СК негемопозитической природы прошедших трансдифференцировку путем химической индукции малыми молекулами до XEN подобного состояния и последующего культивирования полученных ГСК в среде препятствующей дифференцировке и реверсии эпигенетической памяти и стимуляторами гемопоэза для «дозревания» и приобретения ими мультипотентных свойств. Клеточно-инженерный способ реставрации поврежденной ГСК сводится к получению из культур региональных СК или СомК перепрограммированных химическим путем и собственных ГСК обработанных «цитохолозином В» аутологичных цитопластов ГСК и кариопластов из СК и СомК в XEN подобном состоянии и их соединения *in vitro* электрослиянием в новые восстановленные ГСК с дальнейшим культивированием их в среде препятствующей дифференцировке, но способствующей индукции в них стволовых и кроветворных свойств для получения линии аутологичных клеточно-инженерных ГСК ( CD34+ Lin-, CD38", HLA-DR+ ) пациента БМКП рекомендован для лечения целого ряда онкологиче-

ских, нейродегенеративных, аутоиммунных и эндокринных заболеваний и продления активной жизни человека ( Брюховецкий А.С., Никитин А.Э., 2019).

### 9. Научно-обоснованные пути борьбы со старением и увеличения продолжительности жизни в пожилом и старческом возрасте

Какие практические рекомендации можно сделать из представленной постгеномной теории старения и какие пути по увеличению продолжительности жизни она может предложить? Во-первых, абсолютно очевидно, что ГСК и другие СК это важный восстановительный резерв человека, который дается ему при рождении и который после завершения процесса роста и полового созревания человека *становится не возобновляемым, резко ограниченным в количестве* и претерпевает *необратимые качественные изменения молекулярно-биологической структуры* в процессе жизни человека. Во-вторых, ГСК стареют в организме человека гораздо быстрее, чем можно бы было предположить из-за необходимости участия в чрезвычайных иммунных реакциях и необходимости реагирования по памяти на все ранее встречавшиеся антигены. В третьих, эпигенетические закладки в виде С/ЕВР энхансерных белков рядом с ДНК формируются в результате перенесенных бактериальных и вирусных инфекций и активируют ген старения SMP30 или регуляцин ( маркер старения protein-30). Результатом является связывание белка С/ЕВР с транскрипционными факторами ДНК и это запускает старение клетки и из универсальных клеток с неограниченным потенциалом митозом ГСК становятся клетками с ограниченными возможностями деления, уходящими в апоптоз . В четвертых, проживая свою жизнь каждый человек постоянно подвергает свои СК и, в первую очередь ГСК, разной степени дополнительной опасности повреждения (инфекции, травмы, ишемия , гипоксия и т.д.) и эти клетки становятся еще более чувствительны к минимальным воздействиям и поэтому стареют значительно быстрее, чем клетки всего организма. В ряде случаев эпизод получения микротравмы длинных трубчатых костей или костей таза запускает процессы в ГСК, которые через 20-30 лет убьют организм этого человека. В пятых, возможности восстановления поврежденной молекулярно-биологической структуры ГСК с возрастом становятся значительно лимитированными. Поэтому собственные ГСК и МССК КМ можно и нужно беречь с момента завершения процесса полового созревания и окончания процесса роста человека. «Бере-

ги ГСК с молодости и проживешь до глубокой старости» (новый вариант пословицы!). Однако более правильно, и более современно, данная пословица звучала бы так: «Собери и заморозь свои ГСК в молодости, что бы они не старились с тобою вместе , введи их себе в пожилом возрасте и доживешь до глубокой старости!» Это очень важный вывод, который позволяет сделать постгеномная теория старения для каждого человека.

Предлагаемая теория постгеномного старения очень ясно отвечает на фундаментальный вопрос об ограниченных возможностях увеличения продолжительности жизни современного человека. Может ли он дожить до 150 лет, 200 лет или даже 300 лет? Да теоретически он может жить до 1000 лет, так как общее количество ГСК в 20 000 клеток абсолютно способно обеспечить это время жизни любого человека, но реальность такова, что модификация эпигенетической протемной молекулярно-биологической сети энхансерных белков вокруг ДНК генома СК и ГСК у современного человека настолько изменило общую молекулярно-биологическую структуру их за три тысячи лет существования человечества, что большая часть из старится и погибает в КМ к 65 и 70 года. Это закономерный результат тысячелетнего воздействия различных экзогенных факторов ( перенесенных инфекционных и вирусных заболеваний, травм и интоксикаций, климатических катаклизмов и лишений , войн и революций и т.д.) , а также эндогенных факторов (наследственные болезни, аномалии развития органов и тканей, генетические дефекты клеток и т.д.) на геном человека кардинально изменивший эпигеном и протеом ГСК человека. Поэтому увеличение время жизни и его качества может быть реализовано только путем удаления этих эпигенетических протеомных меток и закладок адаптационных и отработанных ответных иммунных реакций. Это обстоятельство создало новую реальность устройства и работы информационных взаимоотношений всех клеточных уровней и всех межклеточных отношений в ГСК. То есть технологически движение информации в каждой клетке уже жестко регламентировано новой молекулярной эпигенетической белок - белковой сетью меток рядом с определенными ДНК в геноме ГСК и этим определяется скорость проведения информации в этой клетке. У каждого человека это своя родовая история и родословная молекулярных изменений членов его семьи. Это уникальный способ адаптации и приспособления ГСК для сохранения памяти о всех перенесенных агрессиях и иммунных способах организма ответить на них. Они не хороши и не плохи, а такие какие получились в

результате жизни его предыдущих кровных предков и условий его собственной жизни. Теория постгеномной старости позволяет прийти к достаточно грустным выводам, что любые манипуляции с соматическими клетками ( по увеличению теломеразы, изменению их метаболизма и др.) малоэффективны для увеличения продолжительности жизни, так как очевидно, что проблема заключается не в каком-то приобретенном молекулярном дефекте (например накопление амилоида ) в высокодифференцированных клетках, а в нарушении всего системогенеза информационного взаимодействия клетки и тканеспецифических СК и ГСК. Нельзя физически найти лекарственное средство, способное резко увеличить продолжительность жизни, так как эффект противодействия вашему действию со стороны ГСК может быть опасней и трагичней, чем вы себе можете представить. Например, очевидно, что современными методами редактирования генома молекулярной биологии и нанохирургии клетки можно очень тонко и ювелирно убрать часть молекулярных белковых закладок, расположенных у ДНК в геноме ГСК или СК. Нарастить большое количество отреставрированных ГСК и трансплантировать их самому человеку. Но это может привести к непредсказуемым действиям и последствиям со стороны собственной микробиоты, когда собственные бактерии-сапрофиты микробиома кишечника хозяина, являющиеся участниками процессов переваривания пищи и её усвоения, вдруг станут для этого человека особо опасными инфекциями для него и могут стать смертельными для организма хозяина. Или наоборот обычный стафилококк носоглотки станет источником неконтролируемого сепсиса или тяжелейшего менингита, возникшего в результате удаления программных энхансерных закладок эпигенома перенесенной инфекции. Перед нами совсем новое поле неизведанных механизмов балансов и противовесов, инструментов равновесия и сдерживания, который нельзя трогать бездумно , не понимая последствий открытия этого черного ящика Пандоры.

Количество ГСК в КМ уменьшается с каждым годом жизни и ГСК в организме стареют значительно быстрее, чем наступает старость соматически клеток. Считается, что у мультипотентных СК вообще и ГСК, в частности, не существует ограничения предела деления , то есть лимита Хейфлика как у соматических клеток. Но это всего лишь теоретические представления о СК. Нами было высказано предположение, что наличие эпигентических наследственных постгеномных изменений в молекулярно-биологической структуре ГСК у различных людей имеет разную выра-

женность в зависимости от национальности и расы и разное количество постгеномных изменений формирует в них определенный предел клеточных делений и этим ограничивает их возможность к формированию новых СК и новых дифференцированных клеток. По-видимому , нельзя утверждать, что у разных пациентов из разных регионов нашей страны имеются одинаковые эпигенетические ограничения деления ГСК. Но, именно наличие достаточного количества и качества ГСК для иммунопоза и гемопоза у жителей Кавказа и особенности их проживания в высокогорном климате в условиях кислородного голодания существенно увеличивает продолжительность жизни людей этой популяции. Пищевое голодание тоже является эффективным способом запуска процесса умножения ГСК , но и оно может нанести значительный ущерб организму. Предложенная клеточная инженерия по реставрации ГСК также имеет ряд существенных недостатков. Очевидно, что количество ГСК, оставшихся от рождения человека к 75 -80 - ти годам уменьшается на 90 % и большая часть этих ГСК и СК погибает из-за их преждевременного старения. Сегодня мы понимаем, что в преждевременном старении и гибели ГСК определенная роль принадлежит неблагоприятной эпигенетической наследственности (наличию эпигенетических закладок на ДНК в геноме передающиеся от кровных предков человека. Именно эти внутриклеточные постгеномные наследственные изменения в ГСК запускают процесс системной биологии старения у каждого человека в настоящее время. Поэтому у каждого человека его родословная имеет специфику этих постгеномных эпигенетических накоплений ГСК, что определяет среднюю продолжительность жизни каждого родового клана. Но наследственные постгеномные изменения в ГСК эта самая малая часть их повреждений, которые несет в себе ГСК и другие СК. Другая, самая значимая часть постгеномных нарушений, формируется в ГСК и других СК во время онтогенеза человека и во многом зависит от условий его проживания, питания и неблагоприятных факторов окружающей среды и социально-экономической обстановки, в которой живет человек.

Вероятно, что в первичном запуске процесса старения значимая роль принадлежит именно наследственно-ассоциированным эпигенетическим молекулярным белковым закладкам и меткам рядом с функциональным ДНК генома человека, так и протеомным изменениям молекулярно-биологической структуры клетки. Но в дальнейшем от самого человека зависит появление новых эпигенетических «закладок» рядом с ДНК и самих

ДНК (мутации) генома человека. Если человек в детстве и взрослом возрасте очень часто болеет различными простудными инфекционными и вирусными заболеваниями, то его ГСК очень быстро накапливает большое количество новых постгеномных нарушений, которые могут привести к катастрофическому сокращению потенциала его жизни или формированию как аутоиммунного, онкологического, так и нейродегенеративного заболевания. Другая часть приобретенного за время жизни «внутриклеточного постгеномного приспособительного и адаптационного мусора», возникающего в ГСК и других СК в результате хронического стресса, ишемии, гипоксии и травматических повреждений организма из-за воздействия неблагоприятных факторов социально-экономической среды обитания (войны, революции, голод, истощение, холод и т.д.) также может стать основной причиной формирования онкологических болезней и рака. Но не смотря ни на что, наследуемые постгеномные нарушения, уже имеющиеся в ГСК при рождении человека, составляют менее 1/10 молекулярно-биологической структуры ГСК и других СК. Это количество обусловлено наследуемыми эпигенетическими протемными изменениями, приобретенными предыдущими поколениями кровных родственников человека, но даже оно в большинстве случаев способно обеспечить продолжительность жизни современному человеку до 80-120 лет. Большая часть эпигенетических, транскриптомных, протеомных и метаболомных нарушений в его ГСК и других СК возникает у человека в результате конкретной жизни самого человека. Условия и качество жизни каждого человека во многом определяет он сам. Образом своей жизни человек определяет продолжительность своей жизни во многом зависит от него самого. Неблагоприятная среда обитания. Злоупотребление алкоголем и курение, радиационная зараженность местности проживания, плохая экология и сложные погодные условия, недостаточное или избыточное питание и использование плохо очищенной воды или ее дефицит, а также войны, мировые катаклизмы и другие факторы увеличивают количество постгеномного эпигенетического «мусора» в ГСК и усиливают процессы её гибели.

Что касается процесса восстановления количества и качества ГСК в пожилом и старческом возрасте, то этот вопрос уже давно волнует исследователей. Одним из подходов к восстановлению ГСК является технология сбора и получения манипулированных стволовых клеток КМ в молодом возрасте. Технология позволяет очень эффективно и безопасно изъять из организма и исключить из

процесса системного биологического старения человека небольшую, но достаточную важную часть собственных ГСК и МССК КМ, которые способны полностью обновить и реставрировать пострадавший от времени и неблагоприятных условий окружающей среды гемопоэз в пожилом и старческом возрасте. Получив биоматериал от самого человека в возрасте от 18 до 45 лет, необходимо провести его экстракорпоральную (вне тела) очистку, криоконсервацию и многолетнее хранение его в криобанке как биологическую страховку собственной жизни. В пожилом возрасте (после 65 лет) с целью ревитализации (омоложения) или для клеточной терапии при возникновении фатальных болезней цивилизации (ФБЦ) проводят внутривенную реинфузию собственного клеточного препарата КМ, имеющего высокий гемопоэтический потенциал, отличные регенеративные и регуляторные возможности. Это технология является надежным и экспериментально доказанным на животных способом увеличения продолжительности жизни человека на 10-15 лет, позволяет значительно улучшить качества его жизни и повысить иммунитет и сопротивляемость организма к инфекциям и вирусам в пожилом и старческом возрасте. Данный собственный биоматериал может быть использован для проведения ТКМ в случае развития у человека гемабластозов или других новообразований и профилактики осложнений при лучевой и химиотерапии при возникновении рака, а также для клеточной терапии ишемии миокарда, лечения последствий всех типов инсультов и нейротравм, а также клеточной терапии нейродегенеративных и аутоиммунных ФБЦ. Это реальный путь к активному физическому и биологическому долголетию человека, поддержанию формы и красоты тела в пожилом возрасте, профилактике ФБЦ, подтвержденный методами доказательной медицины.

### Заключение

Новые теоретические воззрения на генез старости и механизмы возникновения фатальных заболеваний цивилизации открывают новые пути для решения проблемы профилактики старения и борьбы с ФБЦ человека. Соматические клетки и ГСК стареют по разному, но в результате накопления постгеномных повреждений в них. Очевидно, что банальная заготовка здоровых клеток человека в возрасте 18-40 лет с наличием минимальных эпигенетических и протеомных нарушений, их криоконсервация и хранение в жидком азоте позволит осуществить их реинфузию в возрасте 65-75 и 80 лет и обеспечить биологическую страховку любому чело-

веку и тем самым увеличить его биологическую продолжительность жизни до 28 -30% (как было показано в эксперименте на животных). Применение технологий здоровых ГСК для реинфузии после химиотерапии или лучевой терапии, а также при целом ряде

аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний позволит предложить эффективное лечение больным с неизлечимыми сегодня заболеваниями, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, синильной деменции и т.д.

**Конфликт интересов.** Конфликта интересов у авторов нет.

### Использованная литература

1. Баклаушев В.П., Гриненко Н.Ф., Савченко Е.А., Брюховецкий А.С., Быковская С.Н., Юсубалиева Г.М., Викторов И.В., Брюховецкий И.С., Чехонин В.П. Нейральные предшественники и гемопоэтические стволовые клетки подавляют рост низкодифференцированной глиомы // Клеточные технологии в биологии и медицине. - №4, декабрь 2011. - С.183-190
2. Брюховецкий А.С. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. - М.: ЗАО «Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита», 2003. - 400с.
3. Брюховецкий А.С., В.П.Чехонин, Г.Л.Менткевич А.Ю. Стволовые клетки в нейроонкологии: здоровые и раковые стволовые клетки, их возможная роль и место в канцерогенезе и современных высокотехнологичных сценариях лечения опухолей мозга // Материалы науч-практ-конференции «Высокие технологии в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы». - М., 2008. - С.43-44
4. Брюховецкий А.С., Ярыгин В.Н., Мхеидзе Д.М., Менткевич Г.Л., Зайцев А.Ю. Патент Российской Федерации RU № 2283119 С1 от 10.09.2006 г. «Препарат аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, способ его получения, криоконсервации и использования для лечения травматической болезни центральной нервной системы»
5. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С. Эпигенетически перепрограммированные аутологичные клеточные системы в лечении заболеваний центральной и вегетативной нервной системы // «Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней -2009» Науч-практ. конф. в рамках IV конгресса с международным участием «Российский международный форум» . - 2-3 ноября 2009 г. - М., ММА им И.М.Сеченова. - С.14 -15
6. Брюховецкий А.С. Травма спинного мозга: клеточные технологии в лечении и реабилитации. - М.; Практическая медицина, 2010. - 341с.:ил.
7. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С. Циторегуляторная терапия глиальных опухолей головного мозга: от клеточной терапии к нейрореставрации и нейрорегуляции мозга // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - Т.V., №3. - 2010. - С.19-20
8. Брюховецкий А.С. Клеточные технологии в нейроонкологии: циторегуляторная терапия глиальных опухолей головного мозга - М. Издательская группа РОНЦ, 2011. - 736с. : ил.
9. Брюховецкий А.С. Шевченко В.Е., Чехонин В.П., Брюховецкий И.С., Ковалев С.В., Баклаушев В.П., Давыдов М.И. Сравнительное протеомное картирование опухолевых стволовых клеток, выделенных из глиобластомы линии U87, нейрональных стволовых и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека: от каталогизации клеточных белков к инновационной парадигме протеом-основанной терапии опухолей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2013; Т. VIII № 2. С. 85-92
10. Брюховецкий А.С. Клиническая онкопротеомика : протеом-основанная персоналифицированная противоопухолевая клеточная терапия. - М.: Изд. Полиграф Плюс, 2013. - 404с.:20 ил.
11. Брюховецкий А.С. Проблемы теоретической неврологии. Информационно-коммутирующее устройство и принципы работы мозга человека. - М.: Изд. Полиграф-Плюс, 2014. - 330 с: 44 ил.
12. Брюховецкий А.С., И.С. Брюховецкий, П.В. Мищенко, И.А. Меркулов, Ю.С. Хотимченко. Стволовые клетки в терапии злокачественных опухолей головного мозга : реальность и перспективы // Журнал «Клиническая практика», №4, 2013. - С. 45-54.
13. Брюховецкий А.С. Проблемы теоретической неврологии : информационно-коммути-

тивная теория и принципы работы головного мозга человека //Журнал «Клиническая практика», №4, 2013. - С55-78

14. Брюховецкий И.С., Брюховецкий А.С., Мищенко П.В., Хотимченко Ю.С.Обоснование в эксперименте *in vitro* феномена направленной миграции гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток взрослых млекопитающих к клеткам крысиной глиомы линии С6// Журнал Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.- т. 25,№1-2,2014.- С.31-38

15. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С.Шевченко В.Е., Давыдов М.И. Патент на изобретение РФ № 2535972 от 23.09.2014 г. (по заявке № 2012156017/ 10( 088629) «Противопухолевый индивидуальный протеом-основанный таргетный клеточный препарат, способ его получения и применение этого препарата для терапии рака и других злокачественных новообразований» Начало действия патент 24.12.2012 г.

16. Брюховецкий И.С., Мищенко П.В., Брюховецкий А.С. Толок Е.В. Взаимодействие гемопоэтических стволовых и опухолевых клеток *in vitro*//Тихоокеанский медицинский журнал №4, 2014. – С.31-37.

17. Брюховецкий И.С., Брюховецкий А.С., Хотимченко Ю.С.Фармакогенетические и биоинженерные подходы в лечении глиальных опухолей головного мозга// Журнал «Гены и клетки». - Т.IX , №3. - 2014. - С. 1-7.

18. Брюховецкий И.С., П.В. Мищенко, Е.В. Толок, Р.Ю. Хотимченко Миграция гемопоэтических стволовых и клеток человека к клеткам глиобластомы линии U87 //Российский биотерапевтический журнал.- 2014.- Т.13, №4. - С.31-36.

19. Брюховецкий А.С.,Медведев С.В., Брюховецкий И.С., Сухих Г.Т.Способ дистанционной мультиволновой электромагнитной радио-нейроинженерии головного мозга человека // Патент на Изобретение RU № 2 621 547 С2 от 06.06.2017 г. по Заявке 2015125367 от 26.06.2015. - 60с.

20. Брюховецкий А.С., Хотимченко Ю. С. Стволовые клетки и регенеративная медицина в лечении нервных болезней. Том I. Теоретические, фундаментальные и общие аспекты применения стволовых клеток и технологий регенеративной медицины в лечении нервных болезней: руководство для врачей. – Владивосток: Дальнаука, 2018. – 456 с.

21. Брюховецкий А.С., Хотимченко Ю.С., Хунюнь Хуанг, Лин Чен Стволовые клетки и регенеративная медицина в лечении нервных болезней. Том II. Клинические аспекты применения стволовых клеток и технологий регенеративной медицины при некоторых заболеваниях и повреждениях центральной нервной системы. – Владивосток: Дальнаука, 2018. – 632 с.

22. Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю. Боковой амиотрофический склероз: особенности иммунофенотипа гемопоэтических костномозговых клеток предшественниц как возможный биомаркер ранней диагностики фатальной болезни// Журнал «Гены &Клетки» Том XIV , №1,2019. - С.72-79.

23. Брюховецкий А.С. , Гривцова Л.Ю.На переднем крае фатальных заболеваний цивилизации : ранняя молекулярно-биологическая диагностика рака , злокачественных опухолей и нейродегенеративных заболеваний по иммуноспецифическому профилю белковых маркеров мембранной поверхности мобилизованных аутологичных гемопоэтических стволовых клеток// Сборник науч. статей по итогам международного форума «Наука и инновации-современные концепции». - М., 2019. - Т.2. - С.88-117.

24. Милькина Е.В., Мищенко П.В., Зайцев С.В., И.С. Брюховецкий, И.В. Дюйзен, Брюховецкий А.С., Ю.С. Хотимченко Особенности взаимодействия между гемопоэтическими стволовыми и опухолевыми клетками различных линий *in vitro*// Журнал «Гены & клетки».- Том XI, № 3.- 2016 .- С. 63-67.

25. Шевченко В.Е., Брюховецкий А.С., Василец Ю.Д., Кушнир Т.И., И.А. Кудрявцев, Н.Е. Арноцкая Экзосомы плазмы крови больных множественной миеломой –источник потенциальных маркеров заболевания //Успехи молекулярной онкологии.-Материалы III Всероссийской конференции.-2017,Том 4.-Приложение.- С.127.

26. Aon, M. A., Cortassa, S., Juhaszova, M., and Sollott, S. J. (2016). Mitochondrial health, the epigenome and healthspan. Clin. Sci. 130, 1285–1305. doi: 10.1042/CS2016000 Frontiers in Genetics | www.frontiersin.org 5 April 2019 | Volume 10 | Article 310

27. Alyea, E. P., Kim, H. T., Ho, V., Cutler, C., Gribben, J., and DeAngelo, D. J. (2005). Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. Blood 105, 1810–1814. doi: 10.1182/blood-2004-05-1947

28. Baar, M. P., Brandt, R. M., Putavet, D. A., Klein, J. D., Derks, K. W., Bourgeois, B. R., et al. (2017). Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging. Cell 169, 132–147. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.031

29. Baklaushev V.P., Grinenko N.F., Savchenko E.A., Bykovskaya S.N., Yusubalieva Bryukhovetskiy A.S., G.M., Viktorov I.V., Bryukhovetskiy I.S. and Chekhonin V.P. Neural Progenitor and Hemopoietic Stem Cells inhibit the Growth of Low-Differentiated Glioma// *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.*-N4, February.-2012.- P.497 - 503
30. Birkenmeier, E. H., Barker, J. E., Vogler, C. A., Kyle, J. W., Sly, W. S., Gwynn, B., et al. (1991). Increased life span and correction of metabolic defects in murine mucopolysaccharidosis type VII after syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 78, 3081–3092.
- Bérengrère de Laval, Julien Maurizio, Prashanth K. Kandalla, Gabriel Brisou, Louise Simonnet, Caroline Huber, Gregory Gimenez, Orit Matcovitch-Natan, Susanne Reinhardt, Eyal David, Alexander Mildner, Achim Leutz, Bertrand Nadel, Christophe Bordi, Ido Amit, Sandrine Sarrazin, Michael H. Sieweke. C/EBP $\beta$ -Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 2020; DOI: 10.1016/j.stem.2020.01.017
31. Bryukhovetskiy A.S. International Application N<sup>o</sup> PCT/EP 2006/009008 filed on 15.09.2006 Preparation of autologous non-hematopoietic progenitor stem cells, method of preparation and use thereof (Polumbo O.)
32. Bryukhovetskiy A.S. Polumbo O. International Application N<sup>o</sup> PCT/ EP 2005108721 filed on 29.03.2005 Preparation of autologous stem cells, the methods of production, cryopreservation and use for therapy of traumatic diseases of central nervous system
- Bryukhovetskiy A.S., Vladimir Baklaushev, Victor Sevastyanov, Vladimir Chekhonin, Igor Bryukhovetskiy, Maria Zhukova Cytoregulatory Therapy in Neurooncology//TERMIS-NA 2010 Annual Conference December 5-8, 2010.-Session: Cancer and Regenerative Medicine Abstract #: 39 -www.termis- NA.org
33. Bryukhovetskiy A.S. Hypothesis of inductive cell bioregulation in neurorestoratology: are induced multipotent stem cells a medication or specific tool?//IANR IV & 8<sup>th</sup> GCNN Conference .- 27-30 April 2011, Amman-Jordan .- P.33-34
34. Bryukhovetskiy A.S., S.Avdeykin, N.Evseyev Complications and specific features of the therapy of spinal cord injury with mobilized autologous haematopoietic stem and progenitor cells / Twenty –first Meeting of European Neurological Society, 28-31 May 2011.- Lisbon, Portugal.// *J. of neurology* .- Vol.258, Supplement1.- May 2011.- P.216
- Bryukhovetskiy A.S., I. Bryukhovetskiy Cytoregulatory therapy of brain glial tumors // XXth World Congress of Neurology Accepted abstracts .- 2011, Marrakesh .- P. 49 <http://www2.kenes.com/wcn/scientific/Documents/FinalAbstractbookOrCDRom.pdf>
35. Bryukhovetskiy A.S., Nikita Yevseev, Sergey Avdeykin, Nikolay Kovalenko, Igor Bryukhovetskiy, Maria Zhukova Comparative Analysis of Long-Term Outcomes of Various Stem Cell Therapies of Spinal Cord Injury in Humans - // IANR V & 9th GCNN Conference with ISCITT Symposium – 4-7 May, 2012, Xi'an, China - p.61.
36. Bryukhovetskiy A.S. Post-Genome Technologies in Neurorestoratology: from Mapping and Profiling of Stem Cell Proteome to the Development of Personalized Cell Preparations for Regenerative Therapy of Neural Disorders - // IANR V & 9th GCNN Conference with ISCITT Symposium – 4-7 May, 2012, Xi'an, China – p.34
37. Bryukhovetskiy A.S., I.S. Bryukhovetskiy, V.E. Shevchenko, Kovalenko I.B. Proteome-modified Individualized anticancer Cell System in Neurology : From Post-Genome Technologies of Proteome Mapping and Protein Profiling to modeling of Gene Expression Transcriptom Profiling and peptide Engineering of stem and Progenitor Cells//IANR VI & 10 -th GCNN Conference .- 4-7 April, 2013.-Bucharest, Romania.- p 67
38. Bryukhovetskiy A.S., Information Communicative Organization of Brain and Its Functional Principles// IANR VII & 1<sup>st</sup> SCSi with 11<sup>th</sup> GCNN & 2nd IFNR Conference, 27<sup>th</sup> feb -1<sup>st</sup> march.- Mumbai, 2014.- P.36
39. Bryukhovetskiy A.S., V. Shevchenko, S. Kovalev, V. Chekhonin V. Baklaushev, I. Bryukhovetskiy, M. Zhukova To the novel paradigm of proteome-based cell therapy of tumors : through comparative proteome mapping of tumor stem cells and tissue-specific stem cells of humans// *Cell Transplantation Early Epub* DOI: 10.3727/096368914X68 4907 CT-2507 Accepted 09/24/2014 for publication in The special IANR issue of "Cell Transplantation"
40. Bryukhovetskiy A.S., I. Bryukhovetskiy Proteome –based personalized anti-tumor cell therapy // *J. Anticancer Reserch (International Journal of Cancer Reserch and Treatment)* (Abstract of the Ninth International conferece of anticancer Reserch, October 6-10, 2014, Sithonia, Greece Vol. 34.-N10.- October 2014.- P.5842 -5853
41. Bryukhovetskiy A.S., Valeriy E. Shevchenko, Sergey V. Kovalev, Vladimir G. Polyakov, Igor S. Bryukhovetskiy and Maria V. Zhukova Proteome-Based Anti-Tumor Cell Therapy by Atta-ur-Rahman / Khurshid Zaman // *Topics in Anti-Cancer-Research Volume 3.-* DOI: 10.2174/97816080590891140301 eISBN: 978-1-60805-908-9, 2014 ISBN: 978-1-60805-909-

<http://ebooks.benthamscience.com/book/9781608059089/chapter/125654/>

42. Bryukhovetskiy A.S., Combination of the multipotent mesenchymal stromal cell transplantation with administration of cemozolamide increases survival of rats with experimental glioblastoma. *Molecular medicine reports* 2015, Was accepted in print Spandidos publication № MMR – 5366-E132712
43. Bryukhovetskiy Igor Stepanovich, Mischenko Polina Viktorovna, Bryukhovetskiy A.S., Elena Vadimovna Tolok, Sergei Victorovich Zaitcev, Yuri Stepanovich Khotimchenko Directional migration of adult hematopoietic progenitors to C6 glioma in vitro//*Oncology Letters* .- Published online on: Tuesday, February 10, 2015.- DOI: 10.3892/ol.2015.2952 .-6p.
44. Bryukhovetskiy A.S., Novel theory of the human brain: information-commutation basis of architecture and principles of operation// *Journal of Neurorestoratology* .- February 2015, Volume 3.- Pages 39—55 DOI <http://dx.doi.org/10.2147/JN.S75126> Approved for publication by Prof. Dr. Hari Shanker Sharma
45. Bryukhovetskiy I. S., Polina Viktorovna Mischenko, Elena Vadimovna Tolok, Bryukhovetskiy A.S., Yuri Stepanovich Khotimchenko, Radion Yurievich Khotimchenko Combination of the multipotent mesenchymal stromal cell transplantation with administration of temozolomide increases survival of rats with experimental glioblastoma// *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* Received July 11, 2014; Accepted February 26, 2015 DOI: 10.3892/mmr.2015.3754
46. Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S. Remote multi-wave radioneuroengineering: An innovative technology for non-contact radio restoration of damaged nervous tissue of the human brain and spinal cord//*Translational Neuroscience and Clinics*.- September 2015 No.1 Vol.1.- P. 1-29 ISSN 2096-0441 CN 10-1319/R This article is published with open access at [www.TNCjournal.com](http://www.TNCjournal.com)
47. Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S. Effectiveness of repeated transplantations of hematopoietic stem cells in spinal cord injury// *World J. Transplant.*- 2015 September 24.-Vol.5, Issue 3.-P. 110-128 ISSN 2220-3230 (online) Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/HelpDesk>: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx> DOI: 10.5500/wjt.v5.i3.110.
48. Bryukhovetskiy I.S., Mischenko Polina V., Bryukhovetskiy A.S., Khotimchenko Yuri S. Novel cellular and post-genomic technologies in the treatment of glioblastoma multiforme (Review)// *J. Oncology Report* Received July 30, 2015; Accepted September 17, 2015.- 10p. DOI: 10.3892/or.2015.4404
49. Bryukhovetskiy Igor, Manzhulo Igor, Mischenko Polina, Milkina Elena, Bryukhovetskiy A.S., Inessa Dyuizen and Yuri Khotimchenko Cancer stem cells and microglia in the processes of glioblastoma multiforme invasive growth // *Oncology Letter*.-2016 .- Vol. 12, №3.-P. 1721-1728, 2016.- DOI: 10.3892/ol.2016.4886
50. Bryukhovetskiy A.S. Molecularly Targeted Cell Preparations in the Therapy of Neurological Disease: Reality and Future //IX Annual Conference of International Association of Neurorestoratology (IANR) & The 3<sup>rd</sup> Annual Conference of Neurorestoratology Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association. - Aug31.-Sep3,2016. - China-Tianjin.-P.35-36
51. Bryukhovetskiy A.S Igor Bryukhovetskiy, Inessa Dyuizen, Valeriy E. Shevchenko, Polina Mischenko, Elena Milkina, and Yuri Khotimchenko Hematopoietic stem cells as a tool for the treatment of glioblastoma multiforme// *Molecular Medicine Reports* .- Received May 15, 2016; Accepted July 29, 2016.-10p. DOI: 10.3892/mmr.2016.5852
52. Bryukhovetskiy A.S. Human Brain Theory. Information-Commutation Device of the Brain and Principles of its Work and Modeling.-2016.- Nova Science Publisher, NewYork.- 220 p.
53. *Clinical Oncoproteomics. Proteome-based Personalised Anti-Cancer Therapy* /Nova Science Publishers, New York, 2018.- 372 p.
54. Frolov A.A., Bryukhovetskiy A.S. The effect of stem-cell transplantation in spinal cord injury patients assessed by late somatosensory evoked potentials // *European Journal of Neurology* (Abstracts of the 13<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurology Societies).- Vol.16 (Suppl. 3).-14 September.- 2009.- P.421
55. Frolov A.A., Bryukhovetskiy A.S. The effect of stem cell therapy of chronic spinal cord injury studied by somatosensory evoked potentials method // *European Journal of Neurology* (Abstracts of the 12<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurology Societies).- Vol.15, Supplement 3.-August.- 2008.- P.275
56. Frolov A.A., Bryukhovetskiy A.S. Effects Of Haematopoietic Autologous Stem Cells Transplantation To The Chronically Injured Human Spinal Cord Evaluated by Motor and Somatosensory Evoked Potentials Methods// IANR IV & 8<sup>th</sup> GCNN Conference .- 27-30 April 2011, Amman-Jordan. - P.111.



57. Frolov A.A., Bryukhovetskiy A. S. *Effects of Hematopoietic Autologous Stem Cell Transplantation to the Chronically Injured Human Spinal Cord Evaluated by Motor and Somatosensory Evoked Potentials Methods* First Published June 22, 2017 Research Article// <http://journals.sagepub.com/eprint/aFSQwABDdTj48aCXq4bH/full>
58. Frolov A.A., Bryukhovetskiy A.S. *Effect of Hematopoietic Autologous Stem Cell Transplantation to the Chronically Injured Human Spinal Cord Evaluated by Motor and Somatosensory Evoked Potentials Methods// Cell Transplantation .- 2012.- Vol.21, Supplement 1.- P.S49-S55*
59. Colvin, G. A., Lambert, J. F., Abedi, M., Hsieh, C. C., Carlson, J. E., Stewart, F. M., et al. (2004). Murine marrow cellularity and the concept of stem cell competition: geographic and quantitative determinants in stem cell biology. *Leukemia* 18, 575–583. doi: 10.1038/sj.leu.2403268
60. Corti, S., Locatelli, F., Donadoni, C., Guglieri, M., Papadimitriou, D., and Strazzer, S. (2004). Wild-type bone marrow cells ameliorate the phenotype of SOD1- G93A ALS mice and contribute to CNS, heart and skeletal muscle tissues. *Brain* 127, 2518–2532. doi: 10.1093/brain/awh273
61. Dajeong, K., Jangbeen, K., Dongsun, P., Ehn-Kyoung, C., Kwang, S. K., Kyungha, S., et al. (2015). Health span-extending activity of human amniotic membrane and adipose tissue-derived stem cells in F344 rats. *Stem Cells Transl. Med.* 4, 1144–1154. doi: 10.5966/sctm.2015-0011
62. Iwai, H., Lee, S., Inaba, M., Sugiura, K., Tomoda, K., Yamashita, T., et al. (2001). Prevention of accelerated presbycusis by bone marrow transplantation in senescence-accelerated mice. *Bone Marrow Transplant.* 28, 323–328. doi: 10.1038/sj.bmt.1703152
63. Kajstura, J., Cheng, W., Sarangarajan, R., Li, P., Li, B., Nitahara, J. A., et al. (1996). Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am. J. Physiol.* 271, H1215–H1228.
64. Kamminga, L. M., van Os, R., Ausema, A., Noach, E. J., Weersing, E., Dontje, B., et al. (2005). Impaired hematopoietic stem cell functioning after serial transplantation and during normal aging. *Stem Cells* 23, 82–92. doi: 10.1634/stemcells.2004-0066
65. Karnaukhov, A. V., Karnaukhova, E. V., Sergievich, L. A., Karnaukhova, N. A., Bogdanenko, E. V., and Manokhina, I. A. (2015). Informational theory of aging: the life extension method based on the bone marrow transplantation. *J. Biophys.* 2015:686249. doi: 10.1155/2015/686249
66. Kollek, M., Voigt, G., Molnar, C., Murad, F., Bertele, D., and Krombholz, C. F. (2017). Transient apoptosis inhibition in donor stem cells improves hematopoietic stem cell transplantation. *J. Exp. Med.* 214, 2967–2983. doi: 10.1084/jem.20161721
67. Kovina, M. V., and Khodarovich, Y. M. (2011). "Effective differentiation of embryonic stem cells into endotheliocytes by the method of long-term cocultivation with the primary cell culture," in *Stem Cells and Regenerative Medicine*, ed. V. A. Tkachuk (Moscow: MAKS Press), 189–200.
68. Kovina, M. V., Krasheninnikov, M. E., Dyuzheva, T. G., Danilevsky, M. I., Klabukov, I. D., Balyasin, M. V., et al. (2018). Human endometrial stem cells: high-yield isolation and characterization. *Cytotherapy* 20, 361–374. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.12.012
69. Kovina, M. V., Zuev, V. A., Kagarlitskiy, G. O., and Khodarovich, Y. M. (2013). Effect on lifespan of high yield non-myeloablating transplantation of bone marrow from young to old mice. *Front. Genet.* 4:144. doi: 10.3389/fgene.2013.00144
70. Kovina, M. V. et al. *Maximal Lifespan After Bone Marrow Transplantation// Frontiers in Genetics | www.frontiersin.org 5 April 2020 | Volume 12 | Article 310*
71. Kujoth, G. C., Hiona, A., Pugh, T. D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S. E., et al. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 309, 481–484. doi: 10.1126/science.1112125
72. Li, J., Yuan, Z., and Ge-Xiu, L. (2010). Anti-aging effect of transplantation of mouse fetus-derived mesenchymal stem cells. *Acta Physiol. Sin.* 62, 79–85.
73. Makeham, W. M. (1860). On the law of mortality and the construction of annuity tables. *J. Inst. Actuar.* 8, 301–310. doi: 10.1017/S204616580000126X
74. Mielcarek, M., Martin, P. J., Leisenring, W., Flowers, M. E., Maloney, D. G., Sandmaier, B. M., et al. (2003). Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102, 756–762. doi: 10.1182/blood-2002-08-2628
75. Shen, J., Tsai, Y. T., Dimarco, N. M., Long, M. A., Sun, X., and Tang, L. (2011). Transplantation of mesenchymal stem cells from young donors delays aging in mice. *Sci. Rep.* 1:67. doi: 10.1038/srep00067
76. Spaulding, C. C., Walford, R. L., and Effros, R. B. (1997). The accumulation of non-replicative, non-functional, senescent T cells with age is avoided in calorically restricted mice by an enhancement of T cell apoptosis. *Mech. Ageing Dev.* 93, 25–33 doi: 10.1016/S0047-6374(96)01808-8

77. Tompkins, B. A., DiFede, D. L., Khan, A., Landin, A. M., Schulman, I. H., Pujol, M. V., et al. (2017). Allogeneic mesenchymal stem cells ameliorate aging frailty: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 12, 1513–1522. doi: 10.1093/gerona/glx137
78. Translational experience of 28 years of use of the technologies of regenerative medicine to treat complex consequences of the brain and spinal cord trauma: Results, problems and conclusions//*Journal of Neurorestoratology* .- 2018, Vol. 6, Issue (1).-P. 99-114 doi: 10.26599/JNR.2018.9040009
79. Tupitsin N.N., Yaryghin V.N., Grivtsova L.Yu, G.L. Mentkevich, I.S. Dolgoplov, A.YU.Zaitsev, M.I.Davydov Immunophenotypic peculiarities of mobilized stem (CD34+) cells in blood from patients with severe spinal cord injury // *J. of Biological Regulators and Homeostatic Agents*.- Vol.20,№1-2.-2006.- P.36-40
80. Tupitsin N.N., Yaryghin V.N., Grivtsova L.Yu. , Bryukhovetskiy A.S., Mentkevich G.L., Dolgoplov I.S., Zaitsev A.Yu., Davydov M.I.Immunophenotypic peculiarities of mobilized stem (CD34+)cells in blood from patients with severe spinal cord injury//*J. Haematopoiesis immunology*.-№2.-2006.- P.58-64
81. Xu Guo<sup>1,2</sup> & Chao Zhang<sup>1</sup> & Wenjuan Ma<sup>3</sup> & Fei Tian<sup>4</sup> & Guijun Xu<sup>1</sup> & Xiuxin Han<sup>1</sup> & Peng Sun<sup>5,6</sup> & Vladimir P. Baklaushev<sup>7</sup> & Andrey S. Bryukhovetskiy<sup>7</sup> & Guowen Wang<sup>1</sup> & Yulin Ma<sup>1</sup> & Xin Wang Patterns of bone metastases in newly diagnosed colorectal cancer: a real-world analysis in the SEER database//*International Journal of Colorectal Disease* <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3213-5> Published online 08 January 2019
82. Yarygin V.N., Banin V.V., Yarygin K.N. Bryukhovetskiy A.S. Regeneration of the Rat Spinal Cord after Thoracic Segmentectomy: Growth and Restoration of nerve conductors //*Neuroscience and Behavioral Physiology*.- 2007.- T. 37., № 2. C. 97-105
83. United States Patent №: US 9,750,848 B2 , Date of Patent : Sep.5,2017 Method of preparing an Implantable neuroendoprosthesis system .-Application Andrey S.Bryukhovetskiy, Moscow (RU), Viktor I. Sevastianov, Moscow (RU).- Prior Publication Data US 2015 /0290360 A1 Oct. 15,2015 .- 26 p.