

УДК 616-003.93-053:616-008.953.6:612.6.03

**САЗОНОВ
Сергей
Владимирович**

*Заведующий кафедрой гистологии
УГМА, заведующий лабораторией
методов количественной гистологии и
цитологии ЦНИЛ, заведующий лабораторией
иммунофенотипирования опухолей ОГЦ,
старший научный сотрудник, кандидат
медицинских наук*

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ

Моя исследовательская работа всегда была связана с двумя основными направлениями: изучением состояния регенераторных процессов в тканях и механизмов регуляции последних. Для их решения в свое время под патронажем Заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, заведующего кафедрой патофизиологии Уральской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук профессора А.П. Ястребова была организована новая лаборатория количественных методов исследования, в создании которой мне посчастливилось принимать непосредственное участие, и в которой были сконцентрированы все самые новые методы: люминесцентная микроскопия, количественная цитофотометрия, количественная цитофлуориметрия, автордиография, проточная компьютерная ДНК-цитометрия, цветная компьютерная система получения гистологических изображений в электронном виде, достаточно мощные программные продукты для обработки полученных результатов исследований. Лаборатория продуктивно и быстро начала выдавать научную продукцию, причем используя как клинический, так и экспериментальный материал. И вот сейчас, задним числом, я до сих пор с трепетом вспоминаю тот зимний поздний, очень поздний вечер, вернее даже сказать, глубокую ночь (ученики Анатолия Петровича прекрасно знают, о чем я говорю), когда неожиданно для меня мой научный руководитель во время обсуждения с ним полученных результатов поинтересовался: а не хочу ли я более внимательно заняться возрастными аспектами этих проблем? Это предложение не

вызвало во мне особого энтузиазма, так как к этому времени научные приоритеты моих исследований были уже сформированы, значительная часть экспериментов была проведена, накоплен большой клинический материал. Надо отдать должное мудрости моего научного наставника — он не настаивал. Однако зерно, которое уронил Анатолий Петрович, оказалось с очень высокой степенью всхожести и достаточно быстро стало давать ростки. Сначала в моей работе появился раздел, посвященный возрастным особенностям состояния пролиферативных процессов в тканях, затем такие разделы появились во всех главах диссертации, а на определенном этапе, почти не заметно для меня самого, именно это направление стало основным, так как полученный материал оказался самым интересным и перспективным с точки зрения экспериментальной и клинической патофизиологии.

Старение организма протекает на всех уровнях его организации, в том числе и на клеточном. После прохождения клетками митотического цикла, периодов роста, дифференцировки и осуществления ими специфических функций жизненный цикл заканчивается их старением, за которым в конечном счете наступает разрушение и гибель. При этом процессы, определяющие старение, неразрывно связаны с противоположно направленным процессом — восстановлением утраченных и поврежденных структур, или клеточной регенерацией. Единство этих двух явлений, по-видимому, и определяет исход жизненного цикла клетки, а также интерес исследователей к клеточному уровню развития возрастных изменений и регенераторных процессов в организме.

Показано [23, 24], что на уровне клеток имеются определенные ограничения числа клеточных делений. При этом существует обратная связь между возрастом донора клеток и потенциалов удвоения клеточной популяции в опытах *in vitro*. При серийной трансплантации нормальных (неопухолевых) клеток *in vivo* показано, что клетки старых организмов обладают ограниченной репликативной способностью. Обнаружено наличие положительной корреляции между продолжительностью жизни вида и потенциалом удвоения клеточной популяции. Неменьший интерес представляют исследования, в которых обнаружено, что заболевания, протекающие с преждевременным старением организма, также сопровождаются снижением потенциала удвоения клеточной популяции [2]. При культивировании клеток *in vitro* процесс старения начинается после прекращения

их деления и очень быстро заканчивается гибелью. В стареющих клетках после определенного числа делений проявляется три основных механизма: блокируется клеточная пролиферация, увеличивается устойчивость к клеточной смерти через вероятность апоптоза, происходит изменение специфических функций. Похожая ситуация наблюдается и в организме, когда старение клеток сопровождается существенным снижением пролиферативного потенциала и, наоборот, стимуляция деления клеток (например, при индукции регенерации печени, пересадке кожных трансплантатов и т.д.) приводит к лаблению старческих изменений [6, 20]. Однако в культуре тканей исключаются или искажены влияния на клетки со стороны регулирующих систем организма, а возрастные изменения функционирования тканей *in vivo* всегда несут на себе отпечаток регуляторных воздействий со стороны организма [6, 14, 33].

До настоящего времени, несмотря на значительное число отдельных исследований, посвященных изучению возрастных особенностей пролиферативных процессов в различных органах, общие представления о их течении в органах до сих пор не сложились. В то же время, учитывая изменение реактивности организма с возрастом, изменения в его регулирующих системах, непосредственно в клетках и тканях, этот вопрос может играть исключительное значение в понимании механизмов развития возрастной инволюции. Значительное продвижение в подходах к пониманию этих вопросов произошло после выхода монографии В.Ф. Сидоровой «Возраст и восстановительная способность органов у млекопитающих» (1976), в которой автор приходит к общему заключению о том, что степень и форма проявления восстановительной способности различных внутренних органов млекопитающих очень переменчивы, что обусловлено различиями в морфофункциональных особенностях развивающихся органов, которые и определяют исход восстановительных процессов. Однако при анализе многочисленного накопленного материала оказалось трудно дать однозначный ответ на вопрос о том, падает или повышается с возрастом восстановительная способность у млекопитающих и сформировалось мнение, что какого-либо общего правила, приложимого ко всем тканям и органам, скорее всего не существует [10].

Анализ результатов собственных исследований и литературных данных позволяет сделать несколько важнейших выводов для решения вопроса о возрастных особенностях состояния пролиферативных

процессов в тканях. Сразу же следует согласиться с основным положением проф. В.Ф. Сидоровой, что степень и форма проявления восстановительной способности различных внутренних органов млекопитающих очень вариабельны. В связи с этим, исследователям часто было трудно дать однозначный ответ на вопрос о том, падает или повышается с возрастом восстановительная способность у млекопитающих, что и привело к формированию общего мнения о невозможности формулировки универсального правила, приложимого ко всем тканям и органам. И действительно, поставленная в таком виде задача вряд ли может быть решена, так как изучение возрастных особенностей состояния регенераторных процессов подразумевает решение перед проведением исследований нескольких принципиальных вопросов. Игнорирование их часто приводит к методическим просчетам как в планировании исследований, так и непосредственно уже при получении результатов, и тем более, при их интерпретации. А это, в свою очередь, ведет к тому, что полученные результаты не отражают особенности регенераторного процесса в органе. Особенно это становится принципиальным при его изучении при действии на организм экстремальных факторов, когда особенно важно улавливать динамику изменений состояния регенерации.

В первую очередь необходимо решить, в какой ткани органа предстоит изучать регенераторные процессы. Вопрос является принципиальным, так как очень часто регенерация изучается только в одной из тканей, входящих в структуру органа. Так, при изучении этих процессов в кишке почти всегда подразумевается их оценка только в эпителиальном слое слизистой оболочки, тогда как все другие ткани (в нашем случае — соединительные, мышечная, нервная) обычно остаются за пределами внимания исследователя. В этом случае некорректна сама постановка столь широкой задачи — оценки регенерации кишки как органа в целом. Более того, особенности изменений в состоянии регенераторных процессов в этих тканях могут существенно отличаться. Таким образом, исследование должно быть или ограничено изучением состояния регенераторных процессов в одной ткани (в нашем примере — в эпителиальной ткани слизистой оболочки кишки) или во всех тканях, по отдельности входящих в состав органа, что, в свою очередь, должно четко быть отражено в названии, задачах и цели работы. Последний момент позволяет говорить о том, что оценить особенности регенераторных процессов в

органе — это значит дать характеристику этих процессов во всех основных тканях, входящих в его состав. Становится понятным, что возможность разнонаправленного изменения последних в органе не позволит дать однозначного ответа на поставленный вопрос при его решении на уровне всего органа. По-видимому решение вопроса о возрастных особенностях регенераторных процессов правильнее решать, начиная с тканевого уровня организации органа. При этом во вторую очередь необходимо решить, в какую группу входит ткань, в которой планируется изучение регенераторных процессов. Т.е. на этом этапе исследователь для себя должен четко представлять, в какую группу тканей относится та, которую планируется изучить. Все известные ткани по особенностям использования уровня регенерации можно разделить на 3 основные группы:

а) ткани, клетки которых регенерируют путем клеточной регенерации:

— эпителиальные ткани (кожи, слизистых, серозных оболочек (мезотелий), эндотелий),

— все виды соединительных тканей (костная, хрящевая, рыхлая соединительная ткань, лимфоидная, миелоидная, и др.),

б) ткани, клетки которых регенерируют путем клеточной и внутриклеточной регенерации:

— эпителиальные ткани паренхиматозных органов (печени, почек, легких, поджелудочной железы, эндокринных желез),

— мышечные ткани (поперечно-полосатая скелетного типа, гладкая),

в) ткани, клетки которых регенерируют путем внутриклеточной регенерации (поперечно-полосатая мышечная ткань сердечного типа, нервная ткань).

Становится понятным, что входящие в орган ткани могут регенерировать разными способами и с различной скоростью, что, по-видимому, и определяет особенности и исход регенераторного процесса на уровне органа. При этом ткани, использующие уровень клеточной регенерации, восстанавливаются с большей скоростью, чем те, у которых преобладает развитие регенераторного процесса на внутриклеточном уровне. Особенно это четко проявляется при индукции регенераторных процессов в органах. Как пример, можно вспомнить развитие регенераторного процесса после повреждения сердечной мышцы в результате инфаркта миокарда. Регенераторный процесс в этом случае развивается в первую очередь в соединительной тка-

ни, путем клеточной регенерации, что обеспечивает формирование на месте некроза соединительнотканного рубца. Развитие регенерации в окружающем такой рубец миокарде происходит в более поздние сроки, преимущественно на внутриклеточном уровне и протекает по типу регенерационной гипертрофии. Кроме того показано, что формирующийся соединительнотканый рубец тормозит развитие регенераторного процесса в миокарде. Это классический пример патологической регенерации органа, когда нарушается нормальное, обычное соотношение между тканями, формирующими орган. С другой стороны, формирование полноценного соединительнотканного рубца на месте инфаркта и развитие регенерационной гипертрофии сократительных кардиомиоцитов обеспечивают некоторое время выполнение поврежденным органом своих функций, хотя уже установлено, что именно эта диспропорция между тканевыми компонентами рубца и является причиной развития в дальнейшем сердечной недостаточности. Подобное явление мы наблюдали и при изучении регенераторного процесса при поражениях печени. Нарушение нормального хода регенерации, преобладание скорости течения этих процессов в соединительнотканном компоненте органа над паренхимой на уровне органа приводили к диспропорции, изменению соотношения между тканями, подобно тем, что наблюдаются при инфаркте миокарда. При формировании цирроза печени в ее паренхиме всегда отмечается в начале замедление темпов регенераторных процессов на клеточном уровне, переключение их с митотического деления на полиплоидизацию, а затем, в более поздние сроки, процессы внутриклеточной регенерации становятся преобладающими. Низкая скорость течения последних приводит к еще большему увеличению доли соединительной ткани в органе и последующей его декомпенсации.

Определение с группой исследуемой ткани органа одновременно связано с решением вопроса об уровне изучаемых регенераторных процессов. Так, если речь идет о изучении красного костного мозга, регенераторные процессы в нем осуществляются только путем клеточной регенерации, нет необходимости их изучения на внутриклеточном уровне, а исследование регенерации в этом случае ограничивается оценкой пролиферативной активности миелоидной ткани. Если же планируется исследовать регенераторные процессы, к примеру, в печеночной ткани, то в этом случае последние осуществляются как на клеточном, так и внутриклеточном уровнях, что тре-

бует решения соответствующих методических задач и подбора методов их оценки.

Так как регенераторные процессы на клеточном уровне осуществляются различными способами, то при наличии данного уровня обязательно необходимо решить, какие именно способы клеточной регенерации характерны для данной ткани. Регенерация на клеточном уровне осуществляется двумя основными способами — путем митоза и эндомитоза (полиплоидизации клеток). В свою очередь эндомитоз может проявляться в двух формах: или путем появления в клетке одного полиплоидного ядра, или двух (или более) ядер. Недоучет этого момента может исказить данные о динамике, характере, особенностях регенераторного процесса и значительно сузить понимание особенностей течения последнего в ткани, а значит оставить наши знания о нем неполными. Решение этого вопроса напрямую связано с подбором методов оценки регенераторных процессов на клеточном уровне. Так, в использованном выше примере с оценкой регенерации в эпителиальном слое слизистой тонкой кишки достаточно использовать методы оценки состояния пролиферативных процессов, так как регенерация слизистой осуществляется только за счет вступления и прохождения клеток через митотический цикл. Если же планируется изучить клеточный уровень регенераторных процессов в печеночной ткани, то становится очевидным, что для их полной оценки необходимо использовать методы, которые позволили бы оценить полиплоидию, как проявление течения эндомитоза в печеночных клетках.

Собственные данные, а также полученные при изучении литературы позволили их распределить с учетом особенностей способов регенерации, характерных для основных групп тканей. Так, нами было обнаружено, что активность процессов клеточного деления при старении организма снижается в лимфоидной ткани тимуса, лимфатических узлов, селезенки, миелоидной ткани костного мозга, эпителии тонкой кишки, канальцев почки, печеночных балок, респираторных отделов легких. Снижение синтетических и пролиферативных процессов было обнаружено при возрастной инволюции и другими исследователями: в ткани печени [2, 27, 42, 40, 30, 43, 32], в эпидермисе [2, 23], роговице глаза [29, 17], эпителии хрусталика [2], в эпителии языка [8], слюнных желез [2, 19], желудка [4], тонкой и толстой кишки [8, 34], почек [2], эпителиальной выстилке воздухоносных путей [8].

всех компонентов легкого [2, 8, 39], миокарде [3], щитовидной железе [8], лимфоидных клетках тимуса [26, 37, 21, 28], стволовой гемопоэтической клетки [11, 44, 22], В-клеток костного мозга и селезенки [18], остеобластов [31, 41, 36]. И только в отдельных работах с увеличением возраста обнаружена активация пролиферативных процессов или отсутствие изменений этого показателя: в печени человека [7], в эпидермисе [8], в культуре фибробластов слизистой ротовой полости [38], в эпителии пищевода [8], эпителии почек [8], надпочечника [8], CD45RO+CD4+ клеток (Т-хелперы) за счет стимуляции пролиферации этих клеток [35]. Необходимо сразу же отметить, что на получаемые результаты значительное влияние может оказывать разрешающая способность применяемых методов исследования. Так, в проведенных нами исследованиях обнаруженное снижение уровня митотической активности в миелоидной ткани, лимфоидной ткани селезенки, тонкой кишки, эпителия почки, печени, щитовидной железы оказалось недостоверным и только применение метода проточной ДНК-цитометрии, давшего возможность анализировать величину пролиферативного пула клеток, позволило обнаружить во всех указанных объектах искомые изменения.

Одновременно со снижением активности процессов клеточного деления при старении организма, во всех тканях органов, имеющих другой способ клеточной регенерации — эндомитоз, — обнаружена стимуляция последнего, что проявляется в усилении процессов полиплоидизации клеток ткани. В наших исследованиях этот способ регенерации был выявлен в эпителиальной ткани печени, почки, респираторного отдела легкого, щитовидной железы. На усиление этого процесса при возрастной инволюции указывают и работы других авторов: в печени [5, 9, 16], в том числе и у человека [7], в слюнных железах [8], в поджелудочной железе [9], миокарде [1]. Нами не обнаружено исследований, доказывающих возможность снижения активности процессов полиплоидизации при старении организма.

В органах, клетки тканей которых имеют внутриклеточный способ регенерации, при старении часто наблюдается стимуляция последних, что проявляется увеличением клеточных размеров. Это явление было обнаружено в наших исследованиях в печеночной ткани мышей и крыс, в эпителии почек крыс и человеческой печени. Подобные же проявления активации процессов внутриклеточной регенерации с увеличением возраста обнаружены в нервных клетках [8],

в эпителиальных клетках печени [5, 9], мышечной ткани сердца [1, 3]. Не обнаружено проявлений усиления этих процессов с увеличением возраста животных в поджелудочной железе [9].

Изучение состояния регенераторных процессов при старении организма позволило выявить определенные закономерности их изменений в различных органах. Давая характеристику состояния регенераторных процессов в органах при возрастной инволюции организма, оказалось необходимым учитывать его тканевые компоненты, особенности способов регенерации каждой из тканей, наличие особенностей формирования пролиферативных процессов только за счет митоза или, дополнительно, и эндомитоза, сохранение процессов внутриклеточной регенерации. Во всех изученных органах при старении в тканях снижается активность пролиферативных процессов, обеспечиваемых делением клеток митозом. При наличии еще одного способа клеточной регенерации в ткани — эндомитоза — во всех случаях при старении обнаружена стимуляция последнего, что сопровождается усилением процессов полиплоидизации. Одновременно происходит усиление процессов внутриклеточной регенерации в тканях, сохраняющих этот способ регенерации.

Таким образом, только указанный комплексный подход к анализу тканевых источников восстановления с учетом особенностей способов клеточной регенерации позволяет оценить состояние этих процессов в органах при возрастной инволюции организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродский В.Я. Полиплоидия в миокарде. Компенсаторный резерв сердца // Бюлл.эксперим.биол.мед., 1995. — Т. 119, № 5. — С.454–460.
2. Ванюшин Б.Ф. Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.
3. Данилов Р.К., Одинова И.А., Найденова Ю.Г. Клетки-миосателлиты и проблема регенерации скелетных мышц // Усп. совр.биол., 1995. — Т.115, в.5. — С.595–608.
4. Зуфаров К.А. Клеточные механизмы старения внутренних органов // В сб.: Клеточные механизмы приспособительных процессов. — Ташкент, 1984. — С. 3–7.

5. Кодолова Г.И., Костромина О.В., Каболина О.И. Влияние экстремальных факторов на течение репаративных процессов в печени // В кн.: Вопр. экспер. физиологии. — Екатеринбург: УрО РАН, 1997. — С.187–190.
6. Красильников М.А. О возможной роли глюкокортикоидных гормонов в старении организма // Вестн. АМН СССР. — 1990. № 3. — С. 55–59.
7. Кудрявцев Б.Н., Кудрявцева М.В., Сакута Г.А. Штейн Г.И. Кинетика клеточной популяции паренхимы печени человека в разные периоды его жизни // Цитология. — 1991. — Т.33, N 8. — С. 96–108.
8. Саркисов Д.С., Туманов В.П. Приспособительные и компенсаторные процессы // В кн.: Общая патология человека // Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова, Т. 2. — М.: Медицина, 1990. — С. 199–322.
9. Северин М.В., Юшков Б.Г., Ястребов А.П. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. — Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. ин-та, 1993. — 186 с.
10. Сидорова В.Ф. Возраст и восстановительная способность органов у млекопитающих. — М.: Медицина, 1976. — 198 с.
11. Тодрия Т.В. Возрастные особенности формирования кровяного микроокружения стромальными предшественниками из костного мозга тимэктомированных мышей // Бюлл. эксперим. биол. мед., — 1998. — Т. 125, № 4. — С.457–460.
12. Хохлов А.Н. Пролиферация и старение. Общие проблемы физико-химической биологии (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). — М.: 1988. В. 9. — 174 с.
13. Ястребов А.П., Осипенко А.В. Система крови и регенерация костной ткани. — Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1990. — 124 с.
14. Ястребов А.П., Сазонов С.В. Возрастные особенности состояния пролиферативных процессов в миелоидной ткани // В сб.: Вопросы экспериментальной физиологии. — М. — Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 1997. — С. 158–163.
15. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. — Свердловск: УрО АН СССР, 1988. — 152 с.
16. Basso A., Rossolini C., Piantanelli L. Determination of the optimal conditions to study DNA synthesis in cultures of mouse hepatocytes // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1996. — Vol. 72 (3–4). — P. 71–77.

17. *Blake D.A., Yu H., Young D.L., Caldwell D.R.* Matrix stimulates the proliferation of human corneal endothelial cells in culture // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997. — Vol. 38(6). — P. 1119–1129.
18. *Burns E.A., L'Hommedieu G.D., Cuning J.L., Goodwin J.S.* Effects of interleukin-4 on antigen-specific antibody synthesis by lymphocytes from old and young adults // *Lymphokine Cytokine Res.*, 1994. — Vol. 13(4). — P. 227–231.
19. *Chen S., Gao F., Kotani A., Nagata T.* Age-related changes of male mouse submandibular gland: a morphometric and radioautographic study // *Cell Mol. Biol.*, 1995. — Vol. 41(1). — P. 117–124.
20. *Dimri G.P., Testori A., Acosta M., Campisi J.* Replicative senescence, aging and growth-regulatory transcription factors // *Biol. Signals.*, 1996. — Vol. 5(3). — P. 154–162.
21. *Engwerda C.R., Handwerker B.S., Fox B.S.* An age-related decrease in rescue from T cell death following costimulation mediated by CD28 // *Cell Immunol.*, 1996. — Vol. 170(1). — P. 141–148.
22. *Fedarko N.S., Vetter U.K., Weinstein S., Robey P.C.* Age-related changes in hyaluronan, proteoglycan, collagen, and osteonectin synthesis by human bone cells // *J. Cell Physiol.*, 1992. — Vol. 151(2). — P. 215–227.
23. *Haratake A., Uchida Y., Mimura K., et al.* Intrinsically aged epidermis displays diminished UVB-induced alterations in barrier function associated with decreased proliferation // *J. Invest. Dermatol.*, 1997. — Vol. 108(3). — P. 319–323.
24. *Hayflick L.* Cell biology of aging // *Fed. Prot.*, 1979, 38, № 5. — P. 1847–1850.
25. *Hayflick L.* The cell biology of human aging // *Sci. Am.*, 1980, 242, № 1. — P. 58–65.
26. *Haynes L., Linton P.J., Swain S.L.* Age-related changes in CD4 T cells of T cell receptor transgenic mice // *Mech. Ageing Dev.*, 1997. — Vol. 93(1-3). — P. 95–105.
27. *Higami Y., Shimokawa I., Okimoto T., et al.* Effect of aging and dietary restriction on hepatocyte proliferation and death in male F344 rats // *Cell Tissue Res.* 1997. — Vol. 288(1). — P. 69–77.
28. *Hirokawa K., Utsuyama M., Kasai M., et al.* Understanding the mechanism of the age-change of thymic function to promote T cell differentiation // *Immunol. Lett.*, 1994. — Vol. 40(3). — P. 269–277.
29. *Gao F., Toriyama K., Ma H., Nagata T.* Light microscopic radioautographic study on DNA synthesis in aging mice corneas // *Cell Mol. Biol.*, 1993. — Vol. 39(4). — P. 435–441.

30. Kozurkova M., Misurova E., Kropacova K. Aging and radiation induced alterations of histones in regenerating rat liver // *Mech. Ageing Dev.*, 1993. — Vol. 72(1). — P. 37–48.

31. Kato H., Matsuo R., Komiyama O., et al. Decreased mitogenic and osteogenic responsiveness of calvarial osteoblasts isolated from aged rats to basic fibroblast growth factor // *Gerontol.*, 1995. — N 1. — P. 20–27.

32. Kropacova K., Misurova E. Influence of age and gamma irradiation on the proliferative activity in regenerating rat liver // *Physiol. Res.*, 1992. — Vol. 41(2). — P. 135–140.

33. Macieira-Coelho A. The implications of the «hayflick limit» for aging of the organism have been misunderstood by many gerontologists // *Gerontology*, 1995. — Vol. 41(2). — P. 94–97.

34. Morita T., Usuda N., Hanai T., Nagata T. Changes of colon epithelium proliferation due to individual aging with cyclin proliferating cell nuclear antigen (PCNA/cyclin) immunostaining compared to [³H]-thymidine radioautography // *Histochemistry*, 1994. — Vol. 101(1). — P. 13–20.

35. Nijhuis E.W., Remarque E.J., Hinloopen B., et al. Age-related increase in the fraction of CD27—CD4+ T cells and IL-4 production as a feature of CD4+T cell differentiation in vivo // *Clin. Exp. Immunol.*, 1994. — Vol. 96(3). — P. 528–534.

36. Pollak C., Arnaud E., Renier D., Marie P.J. Age-related changes in bone formation, osteoblastic cell proliferation, and differentiation during postnatal osteogenesis in human calvaria // *J. Cell Biochem.*, 1997. — Vol. 64(1). — P. 128–139.

37. Proust J.J., Quadri R.A., Arbogast A., Phelouzat M. Mecanismes moleculaires du dysfonctionnement lymphocytaire lie al'age // *Pathol. Biol. Paris*, 1996. — Vol. 44(8). — P. 729–736.

38. Solmi R., Tietz C., Zucchini C., et al. In vitro study of gingival fibroblasts from normal and inflamed tissue: age-related responsiveness // *Mech. Ageing Dev.*, 1996. — Vol. 92(1). — P. 31–41.

39. Sun L., Gao F., Nagata T. Study on the DNA synthesis of pulmonary cells in aging mice by light microscopic radioautography // *Cell Mol. Biol.*, 1995. — Vol. 41(6). — P. 851–859.

40. Taguchi T., Ohashi M. Age-associated changes in the template-reading fidelity of DNA polymerase alpha from regenerating rat liver // *Mech. Ageing Dev.*, 1996. — Vol. 92(2-3). — P. 143–157.

41. Tanaka H., Liang C.T. Mitogenic activity but not phenotype expression of rat osteoprogenitor cells in response to IGF-I is impaired in aged rats // *Mech. Ageing Dev.*, 1996. — Vol. 92(1). — P. 1–10.

42. Tanno M., Ogihara M., Taguchi T. Age-related changes in proliferating cell nuclear antigen levels // *Mech. Ageing Dev.*, 1996. — Vol.92(1). — P. 53–66.

43. Tsukamoto I., Nakata R., Kojo S. Effect of ageing on rat liver regeneration after partial hepatectomy // *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1993. — Vol. 30(4). — P. 773–778.

44. Vaziri H., Benchimol S. From telomere loss to p53 induction and activation of a DNA damage pathway at senescence: the telomere loss/DNA damage model of cell aging // *Exp. Gerontol.*, 1996. — Vol. 31(1-2). — P. 295–301.