

МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ И СТАРЕНИЯ

Предмет, история и метод математической геронтологии

М. Б. Славин, В. Н. Крутько

Геронтология, т. е. наука о старении, сложилась на базе нескольких научных направлений, в течение достаточно долгого времени развивавшихся независимо друг от друга, решавших различные задачи и использовавших различные методологические подходы, в том числе и различный математический аппарат. Современная геронтология — раздел науки, который с равным основанием можно отнести и к биологии, и к медицине. С одной стороны, очевидно, что геронтология изучает биологические механизмы и процессы старения, а также влияющие на него факторы окружающей среды, и в этом смысле она является одним из разделов биологии. С другой стороны, хотя можно считать несомненным, что естественный процесс старения не является болезнью, этот процесс сопровождается увеличением частоты заболеваний, присущих старческому возрасту, а заболеваемость во всех возрастных группах влияет как на продолжительность жизни отдельных индивидов, так и на среднюю продолжительность жизни в популяции. Это означает, что геронтология имеет самое непосредственное отношение к медицине.

Существует, кроме того, важный аспект, характеризующий взаимодействие геронтологии с экологией человека — наукой, возникшей в первой четверти нашего века и охватывающей многочисленные проблемы связей человека с окружающим миром, включая проблемы экономические, социальные, техногенные и т. п. Аспект этот состоит, в том, что условия жизни, в том числе создаваемые в результате деятельности самого человека, существенным образом влияют на интенсивность процесса старения, а, следовательно, и на продолжительность жизни человека. Экологический подход рассматривает старение уже не на индивидуальном, а на популяционном уровне.

Другой основой геронтологии стал комплекс социально-экономических дисциплин, изучающих продолжительность жизни (ПЖ) посредством массовых демографических исследований и рассматривающих отдельно человека как элемент однородной популяции. Статистический подход к старению человека имеет множество аналогий, причем не только формальных, с теорией надежности — статистической методологией исследования работоспособности и отказов сложных технических систем. Соответственно, математический аппарат геронтологии вобрал в себя элементы математической биологии, математической статистики и теории надежности.

В качестве первых результатов, полученных в области количественной геронтологии, следует упомянуть таблицы ПЖ жителей Лондона, построенные в 1662 г. Д. Граунтом. Основываясь на этих данных, выдающийся голландский физик Х. Гюйгенс в середине XVII в. рассчитал впервые среднюю продолжительность жизни — СПЖ и предложил использовать такие таблицы для расчета вероятности дожития до определенного возраста. Наиболее надежные данные для подобных таблиц впервые получил немецкий математик В. Лейбниц. На основе этих данных английский астроном Э. Галлей построил первые надежные таблицы ПЖ. Метод Галлея был дополнен швейцарским математиком Л. Эйлером («Общие исследования о смертности и размножении рода человеческого»). Великий французский ученый П. Лаплас развил вероятностную интерпретацию таблиц ПЖ, а его ученик — астроном, математик и статистик А. Кетле в своей «Антропологии» распространил эти методы и на оценку ПЖ животных.

Главным событием для математической геронтологии явилось появление в 1825 г. знаменитой формулы англичанина Б. Гомперца, описывающей изменение силы смертности человека и многих видов животных в зависимости от возраста. Б. Гомперцем впервые было показано экспоненциальное нарастание интенсивности смертности с возрастом (собственно закон старения) и предложено теоретическое объяснение этого закона. В 1860 г. У. Мейкем дополнил формулу Б. Гомперца аддитивной константой — не зависящей от возраста компонентой фоновой смертности, связанной с влияниями внешней среды. Таким образом, еще со времен Гомперца для геронтологов было ясно существование биологической компоненты смертности, зависящей от внутренних особенностей организма.

Интересно отметить, что общая идея спонтанной утраты «жизнеспособности», положенная в основу формулы Б. Гомперцем (1825), является и в настоящее время краеугольным камнем современной геронтологии, так как позволяет наиболее просто и точно описывать возрастное изменение смертности человека и, видимо, большинства других организмов. Гомперц рассматривал смертность как величину, обратную жизнеспособности — способности противостоять всей совокупности разрушительных процессов. Он предположил, что жизнеспособность снижается с возрастом пропорционально ей самой в каждый момент. Гомперц также отмечал сходство кривых изменения смертности и энтропии (позже В. Перкс (1932) прямо писал, что «неспособность противостоять разрушению имеет ту же

природу, что и рассеяние энергии», т. е. старение эквивалентно увеличению энтропии, которая служит мерой неупорядоченности любой системы). Жизнь противостоит потоку энтропии, организуя встречный поток порядка, однако, реализация этого потока возможна лишь как обновление элементов жизни на всех ее уровнях. По этой причине жизнь в целом не стареет, а развивается, но путем замены ее элементов — организмов. Организм же, являясь по своей природе «законченным» в морфофункциональном отношении объектом, может только стареть сразу же после прекращения роста и развития.

Таким образом, в настоящее время является достаточно ясной общая причина старения как явления, неотъемлемо связанного с самими основами жизни и почти уже 200 лет имеется общее описание старения — количественная формула Гомперца, отражающая сущность процессов старения как накопления энтропии в целостной системе со временем. По существу, именно Гомперц, связав смертность, с одной стороны, с жизнеспособностью, а с другой — с энтропией, объединил разнородные подходы к геронтологии — биологический, демографический и надежностный.

Основоположником собственно биологического учения о ПЖ считают К. Пиркса, основавшего в 1901 г. журнал «Биометрика», и Р. Пирла, опубликовавшего пространные рассуждения на эту тему в «Биологии смерти» (1922), целиком посвященной вопросам биологии ПЖ. Именно Р. Пирл, как считают, создал научную школу биологии продолжительности жизни.

Развитие биологического направления в исследовании старения с самого начала было связано с развитием системного подхода к организму как к сложной системе и с построением математических моделей организма. В силу сложности и принципиального системного характера процессов старения, геронтология должна в значительной мере опираться на системный анализ — раздел науки, изучающий процессы функционирования, развития и взаимодействия сложных систем.

Наиболее важным и характерным свойством сложной биологической системы является ее особая саморегулируемость, отличающаяся от саморегулируемости в технических системах тем, что, в отличие от них, в сложной биологической системе невозможно четко разделить объект регулирования (т. е. то, что регулируется) от субъекта регулирования (т. е. регулятора).

Серьезное исследование систем (в особенности сложных биологических систем) невозможно без применения самых разнообразных математических методов, многие из которых специально для этого и были созданы. Часть этих методов применяется при построении моделей системы, т. е. таких математических зависимостей, которые достаточно адекватно характеризуют поведение системы во времени и при различных внешних воздействиях в определенных диапазонах того и другого. Другая часть методов призвана обеспечить достоверность результатов, получаемых пользователем моделей. Поэтому особо важную роль в плане разработки математических методов биологии сыграли два фактора: развитие математического аппарата дифференциального и интегрального исчисления

и успехи в области составления и решения дифференциальных уравнений, оказавшихся впоследствии средством моделирования непрерывных систем регулирования и управления, в том числе регуляторных систем в организме, а также появление научных основ теории вероятностей и математической статистики, оказавшихся впоследствии средством моделирования свойств больших массивов однородных как связанных, так и не связанных объектов, в частности, популяций различных видов организмов.

Необходимость построения моделей связана с несколькими причинами.

Во-первых, эксперименты и активные исследования непосредственно на сложных социальных и биологических системах во многих случаях или вообще недопустимы, или требуют больших затрат времени и средств. Как правило, эксперименты и активные исследования характерны для процесса проектирования технических систем, да и то лишь на заключительном этапе, когда на основе математической модели уже построен образец, который требует проверки и доводки.

Во-вторых, использование математической модели позволяет быстро проверить правильность гипотез о структуре системы, роли в ней отдельных элементов, характере взаимосвязей между ними, дает возможность установить отдельные закономерности функционирования системы.

В-третьих, имея математические модели системы, можно проигрывать сценарии ее поведения в различных условиях функционирования, выявлять опасные для нее тенденции и, что очень важно, прогнозировать динамику ее состояний в опасные переходные периоды, когда система переходит из одного устойчивого состояния в другое.

В зависимости от поставленных задач, исследователь может по-разному формировать модели изучаемых систем, добавляя и уменьшая количество и номенклатуру входящих в них элементов, учитывая или не учитывая те или иные связи между элементами.

Геронтология изучает динамику жизнеспособности организма человека, факторы, оказывающие влияние на жизнеспособность, статистические закономерности, характеризующие возрастные изменения смертности в популяции и в отдельных группах населения, имеющие те или иные различия связанные с полом, профессией, этническими особенностями и т. п.

Это означает, что геронтология изучает определенные свойства сложных систем и поэтому не может обходиться без построения соответствующих математических моделей, создаваемых на основе имеющихся знаний, гипотез, достаточно обоснованных предположений, допущений и постулатов.

При этом математический аппарат, используемый при построении моделей, весьма разнообразен и включает в себя методы, характерные для физиологических, экологических, генетических исследований. Этот математический аппарат создавался на протяжении столетий, во многих случаях его формирование происходило под влиянием потребностей именно биологии и более того — при активном участии биологов и врачей.

Применение математики в биологии имеет свою историю, которая показывает, как биологи постепенно приходили к выводу о том, что их дальнейшие серьезные исследования невозможны без использования математических методов, как возникал интерес к биологии у самих математиков.

Еще во второй половине XVII в. итальянский биолог Д. Борелли применил математику при исследовании движения животных. Через тридцать лет французский естествоиспытатель Р. Реомюр заинтересовался причиной шестигранного строения пчелиных сот и попытался дать этому объяснение с помощью математики. Как выяснилось уже в XVIII в., подходить к подобного рода биологическим исследованиям необходимо с позиций заранее установленного критерия оптимальности, которым руководствуется природа при установлении тех или иных своих законов. В XVIII в. этот критерий постулировал французский естествоиспытатель П. Мопертюи: «Когда в природе происходит некоторое изменение, количество действия, необходимое для этого изменения, является наименьшим из возможных».

В середине XVIII в. начинает быстро развиваться практика измерения различных биологических объектов. В частности, француз И. Буржеля разработал принципы того, как путем измерения определенных показателей экстерьера лошади оценить степень ее пригодности к различным видам использования. Одновременно развивается военная антропометрия, с помощью которой проводятся массовые измерения юношей-призывников для отбора среди них гвардейцев и «сортировки» остальных для несения различных видов воинской службы.

Как уже упоминалось выше, в 1825 г. английский специалист по страхованию жизни Б. Гомперц впервые предложил выведенную им формулу, характеризующую зависимость смертности людей от возраста. Позднее оказалось, что эта формула в достаточной мере применима к любым видам животных, а использованный Гомперцем показатель «интенсивность смертности» однозначно связан с вероятностью дожития особи до того или иного возраста.

Начиная с 1835 г. появляются работы бельгийского антрополога А. Кетле, посвященные статистическим исследованиям и математическому анализу физических и психических особенностей людей. Исследования Кетле имели очень большое значение и, можно сказать, явились переломным моментом в развитии математической биологии: впервые было показано, что случайности, наблюдаемые в живой природе, если их наблюдать в большой совокупности, обнаруживают определенные закономерности, описываемые математическими формулами.

Под влиянием работ Кетле английский антрополог Ф. Гальтон применил статистические методы при исследовании наследственности и изменчивости. Мало того, Гальтон разработал методы корреляционного и регрессионного анализа, являющиеся основой современной математической статистики.

Ученик Гальтона английский биолог К. Пирсон еще дальше продвинул математическую статистику. Основываясь именно на потребностях

биологической науки, он ввел понятие среднего квадратического отклонения, разработал метод проверки достоверности расхождения между ожидаемыми и реально полученными закономерностями и многие другие методы, нашедшие применение не только в биологии, но и в физике, метеорологии, инженерном деле и т. д.

Еще раньше, одновременно с началом деятельности Гальтона, австрийским ботаником-любителем Г. Менделем был совершен научный подвиг — открыты статистические закономерности наследования качественных признаков, на которые сначала не обратили внимания, а затем открыли заново, но только через 40 лет.

Замечательным вкладом в математическую статистику ознаменовались работы английского генетика Р. Фишера, соединявшего в себе биолога-экспериментатора и математика. Фишер разработал метод дисперсионного анализа и заложил основы методологии математического планирования эксперимента.

В 1926 г. российский генетик С. Четвериков, основываясь на методах математической статистики, заложил основы популяционной генетики.

В настоящее время весь мощный аппарат математической статистики и теории вероятностей используется как в экспериментальной геронтологии, так и при построении геронтологических моделей.

Развитие теории сложных систем и применение этой теории к биологическим объектам происходили вполне независимо от развития и применения вероятностно-статистических методов. Первоначальные системные представления об организме не имели под собой никакой математической основы и отличались крайней метафизичностью. Так, в XVII в. один из основателей теории преформизма швейцарский естествоиспытатель Ш. Бонне писал по поводу устройства организма: «Все части, составляющие тело, настолько непосредственно, многопричинно и многообразно связаны друг с другом в области своих функций, что они неотделимы друг от друга... Артерии предполагают наличие вен, функции как тех, так и других предполагают наличие нервов, они в свою очередь наличие мозга и сердца. Каждое условие порождает целый ряд других условий».

Эти метафизические системные представления об организме продолжали развиваться на протяжении всего периода бурного развития описательной биологии. Так, основатель «механики развития» немецкий эмбриолог В. Ру настойчиво продвигал представления о жесткой взаимосвязи и взаимовлиянии всех элементов развивающегося организма, доказывая, что именно эти взаимовлияния являются движущими силами развития. Процесс развития очень сложен и динамичен — одни структуры сменяются другими, уровень клеточной дифференцировки непрерывно возрастает, влияние одних клеточных масс на развитие других изменяется под влиянием управляющих воздействий, причем развитие органов и систем происходит отнюдь не синхронно, а своеобразными рывками.

Эти закономерности развития предопределили возможность и эффективность его математического описания с помощью теории графов — раздела математики, отдельными задачами которого занимался еще Л. Эйлер

в конце XVIII в. Основная терминология теории графов была разработана лишь к 1936 г. трудами немецкого математика Д. Кенига, и только после этого началось ее бурное развитие и применение, в основном в экономике и организации производства. Для геронтологии перспектива моделирования с помощью теории графов определяется тем, что старение можно полагать естественным этапом онтогенеза, в котором функциональное ослабление одних органов предопределяет функциональное ослабление других, причем, так же как и процесс развития, старение органов и систем происходит неравномерно, и закономерности этого неравномерного процесса еще предстоит установить.

Теорию сложных систем обычно тесно связывают с понятием «кибернетика», обозначающим науку об управлении в технике, обществе и биологии. Ее создали в первой половине XIX в. практически одновременно французский физик А. Ампер, который под кибернетикой подразумевал науку об управлении государством, и польский философ Б. Трентовский, называвший кибернетикой искусство управления народом. Отсутствие необходимого для развития кибернетики математического аппарата предопределило ее долгое забвение, продолжавшееся больше 100 лет. Только в 1948 г. американский математик Н. Винер сделал следующий шаг — сформулировал проблему оптимального управления сложными системами, возродив понятие «кибернетика». Этому, однако, предшествовала разработка соответствующего математического аппарата и многих фундаментальных понятий.

В 1868 г. английский физик-теоретик Д. Максвелл впервые сформулировал понятие о регуляторе, положив тем самым начало теории автоматического регулирования, которая легла в основу расчета технических управляющих систем и исследования сложных систем в живой и неживой природе.

В первой четверти XX в. в оригинальных работах русского физиолога А. Белова впервые были описаны отрицательные и положительные обратные связи в биологических системах. Эти связи Белов называл соответственно «плюс-минус» и «плюс-плюс» взаимодействиями. В дальнейшем выяснилось, что отрицательные обратные связи являются необходимым механизмом стабилизации не только в биологических, но и в любых других системах, а положительные обратные связи — необходимым механизмом развития систем.

В это же время русский врач и философ А. Богданов ввел в науку понятие «уровень организации», рассмотрел связь этого уровня с изменением и усложнением свойств системы, сделал серьезную попытку исследования причин кризисных явлений в системах. Несколько позднее эти причины были рассмотрены специалистами по теории регулирования, и было установлено, что кризисные явления формально отражают определенные частные случаи решения дифференциальных уравнений, описывающих динамику состояния систем. Оказалось, что кризисные явления вызваны переходными процессами в системах, причем в течение переходного

процесса даже весьма кратковременные изменения в системах могут быть настолько значительными, что вызывают их гибель.

В конце 20-х гг. XX в. итальянский математик В. Вольтерра создал основы математической теории борьбы за существование, явившейся первым и очень существенным вкладом математики в экологию. В дальнейшем эта теория быстро переросла в более широкую «теорию гибели и размножения», в которой применяются как детерминистские, так и вероятностные модели, в том числе марковские модели, некоторые из которых рассмотрены в этой книге.

Все эти работы составили лишь предпосылки для создания общей теории систем. Хотя первая основополагающая работа такого рода была опубликована австрийским биологом Л. Бергаланфи в 1950 г., можно считать, что создание общей теории систем и сегодня находится в самом начале предстоящего трудного пути. Здесь еще далеки от разрешения многие фундаментальные вопросы:

- Какие показатели тех или иных сложных систем оптимизируются и по каким критериям происходит оптимизация?
- Каким образом при возникновении сложных систем для них оказываются «предписанными» те или иные критерии оптимизации?
- Является ли естественный отбор единственным механизмом, с помощью которого поддерживается оптимальное состояние сложных систем при их воспроизведении?

Приведем более конкретный пример одной из подобных нерешенных проблем.

Каждому виду живых организмов присуща определенная видовая продолжительность жизни, т. е. та средняя продолжительность жизни, которая бы наблюдалась в случае, когда все параметры среды обитания были бы для данного вида идеальными. Можно предположить, что установленная природой видовая продолжительность жизни является оптимальной, однако до сих пор совершенно непонятно, что является в данном случае критерием оптимизации и можно ли быть уверенным, что этот критерий единственный.

Для технических систем, которые, как мы уже говорили, могут быть весьма большими, но которые нельзя отнести к сложным, «белых пятен» в их теории значительно меньше. Эти системы создаются человеком с определенными целями, им задается оптимальный режим в соответствии с заранее установленными критериями. В сложных системах, как биологических, так и социально-экономических, такой заданности нет — их оптимизация происходит по законам, о которых мы знаем очень мало.

Тем не менее, многие модели, отображающие отдельные свойства сложных систем, могут формироваться как аналоги моделей технических систем. К таким моделям, в частности, относятся некоторые геронтологические модели, описывающие зависимость вероятности смерти особи от времени, прошедшего с момента ее рождения, средней ожидаемой продолжительности дальнейшей жизни особи от ее возраста и т. п.

Что касается старения живых систем, то в научной литературе встречается множество определений понятия «старение организма» с позиций математики, термодинамики, философии, биологии и т. д. В нашу задачу не входит обзор этих определений, поэтому дадим здесь предложенное В. Н. Крутько определение старения, обобщающее современные взгляды на его сущность и причины: «Старение — это снижение с возрастом упорядоченности структур организма и увеличение степени их износа, выражающееся в уменьшении жизнеспособности организма — в снижении функциональных возможностей и способностей к адаптации, а также в повышении вероятности заболеваний и смерти от различных причин».

Несмотря на то, что, по-видимому, большинство процессов и механизмов старения достаточно хорошо изучены, геронтология до сих пор не ответила на кардинальный вопрос, являющийся ключевым не только для теории, но и для практики: являются ли процессы старения детерминированными определенной программой, или они являются следствием определенного закона, по которому происходит функционирование сложных систем?

Если существует программа, то какая структура организма является ее носителем, как она реализуется и, наконец, как или кем создавалась эта программа, каковы ее цели и критерии оптимального функционирования?

Если старение не имеет программы и является проявлением некоего закона, то в чем состоит этот закон? Быть может в том, что после исчерпания программ развития сложной системы, которое всегда происходит с уменьшением энтропии, усложнением и упорядочением структуры, неизбежно начинается процесс деградации, увеличения энтропии, хаотизации, падения функциональных возможностей системы. Такой процесс продолжается до момента гибели системы, что характерно для живого организма, или до момента качественного перехода в новое состояние, что характерно для социально-экономических систем.

Возможен и третий вариант — закон деградации сложных систем, не имеющих перспектив дальнейшего развития, действует, но он модулируется некоей программой, индивидуальной для каждого вида живых организмов и, в значительно меньшей степени, для каждого отдельного организма.

В пользу первого предположения говорит поразительная варибельность видовых значений продолжительности жизни организмов, не имеющих сколько-нибудь существенных различий ни в своей структуре, ни в составе входящих в них клеток и их функциях.

В пользу первого предположения говорит и то, что начальный этап жизни организмов — этап их развития — несомненно детерминирован программой, материальный носитель которой до сих пор не обнаружен ни в части программирования направлений дифференцировки клеточных структур, ни в части формообразования как отдельных органов и тканей, так и организма в целом.

В пользу второго предположения говорит то, что любые из известных сложных систем, в том числе, социально-экономические, заведомо

не имеющие специальной программы развития, а тем более гибели, неизбежно деградируют, достигнув максимума своей эффективности.

Сочетание этих факторов говорит в пользу третьего, комбинированного варианта, объясняющего старение. От того, какой из рассмотренных вариантов имеет место в действительности, зависит очень многое:

- математический аппарат, который следует применить при моделировании старения;
- направление, в котором надо проводить исследование механизмов старения;
- перспективы поиска путей кардинального продления жизни.

Изменения, происходящие в организме при старении, чрезвычайно разнообразны и проявляются на всех уровнях строения организма:

Первый уровень — целостный организм в том виде, как он воспринимается окружающими при непосредственном общении и при самых общих обследованиях. По мере старения редеют волосы и выпадают зубы, кожа становится морщинистой и дряблой, появляется сутулость, меняется форма грудной клетки, в голосе исчезают верхние частоты, походка становится вялой и шаркающей, увеличиваются пороги восприятия сигналов всеми органами чувств. Одновременно изменяется и психологическое состояние человека: сужается область интересов, они становятся однообразными и все больше замыкаются на собственные переживания, усиливаются проявления негативных свойств характера — недоверчивость, неуживчивость, эгоизм. На уровне целостного организма происходящие возрастные изменения проявляются не только увеличением заболеваемости по весьма многим нозологиям, но и появлением специфических «старческих» синдромов — хронической интоксикации, хронической дезадаптации, клеточной дистрофии, хронической усталости, иммунодефицита.

Второй уровень, на котором проявляется старение, — уровень регулирования внутренних характеристик и параметров организма. Любой организм — целостная система, которая стремится к оптимизации своего состояния в соответствии с непрерывно происходящими изменениями окружающей среды. При этом оптимизируются не отдельные параметры и характеристики, а вся их огромная совокупность во взаимосвязи друг с другом. Критерий оптимизации пока не установлен — вполне возможно, что в организм их несколько и система оптимизации далеко не линейна. Существуют и ограничивающие условия, например, такой параметр, как концентрация сахара в крови, должен поддерживаться практически постоянным. В процессе старения регулирование становится все более инерционным, состояние организма все чаще становится далеким от оптимального, что отрицательно сказывается на самочувствии. Пределы, в которых могут изменяться характеристики и параметры организма, сужаются, а это означает, что снижается его возможности адаптации, приспособления к меняющимся условиям окружающей среды.

Особую роль играет то, что в процессе старения снижаются возможности адаптации организма к развитию патологических процессов,

что выражается снижением сопротивляемости организма и увеличением вероятности смерти за каждую последующую единицу времени.

Существенное ухудшение системы регуляции с возрастом, как предполагается, может быть связано не только с закономерными возрастными изменениями, обусловленными видовыми особенностями человека, но и тем, что давление эволюционного отбора по параметрам, проявляющимся в старости, всегда было минимальным. Это связано с двумя факторами. Во-первых, в течение сотен поколений лишь доли процента людей доживали до возраста начала естественного старения. Во-вторых, как раньше, так и теперь, потомство у человека в основном возникает в юношеском и зрелом возрастах, когда отбор по качеству возрастных изменений, происшедших в регуляторной системе, еще отсутствует.

Особую роль в процессах старения играет специальная система регуляции клеточного роста, осуществляемая субпопуляциями Т-лимфоцитов. Возрастные изменения в Т-лимфоидной системе приводят, в частности, к снижению скорости пролиферации и самообновления самых различных типов соматических клеток.

Как характерное явление, связанное со старением, отмечается общая «децентрализация» регулирования, уменьшение степени его подчиненности «интересам» целостного организма, автономизация регулирования параметров и характеристик отдельных подсистем организма.

Третий уровень, на котором прослеживаются характерные изменения, обусловленные старением, — отдельные системы, органы и ткани организма. Общие признаки старения на этом уровне — уменьшение числа высокодифференцированных клеток и частичная их замена мало-дифференцированной соединительной тканью.

Характерные частные изменения:

- в сердечно-сосудистой системе — уменьшение эластичности кровеносных сосудов и связанное с этим увеличение скорости пульсовой волны и хрупкости капилляров, стойкое повышение артериального давления, уменьшение минутного объема крови;
- в системе дыхания — уменьшение жизненного объема легких и числа альвеол;
- в нервной системе — уменьшение числа нейронов и скорости проведения нервного импульса;
- в выделительной системе — уменьшение числа нефронов, объема почечного кровотока и скорости почечной фильтрации;
- в опорно-двигательной системе — известкование костной ткани, уменьшение числа мышечных клеток;
- во внеклеточной соединительной ткани — замена эластических и ретикулиновых волокон более грубыми и менее эластичными коллагеновыми волокнами, снижение упругости и эластичности этих последних, уменьшение количества межклеточного вещества.

Четвертый уровень изменений, происходящих при старении организма — клеточный. К этим изменениям, прежде всего, относятся:

- уменьшение проницаемости клеточных мембран, сопровождающееся, во-первых, снижением скорости диффузии в клетку питательных веществ и гормонов, регулирующих функциональную активность клетки, а, во-вторых, — снижением скорости выведения из клеток продуктов их метаболизма;
- уменьшение содержания в клетках воды, что сопровождается повышением вязкости цитоплазмы и соответствующим уменьшением скорости биохимических реакций;
- метаболическое засорение необновляющихся, в частности, нервных клеток, липофусцином;
- уменьшение пролиферативной активности самообновляющихся клеток, сопровождающееся повышением в клетке количества недопереваренных субстанций и численности первичных лизосом;
- уменьшение числа рецепторов на поверхности клеток, вследствие чего меняется реакция клеток на внешние воздействия;
- изменение соотношения клеточных рецепторов, чувствительных к различным биоактивным веществам, что переводит клетку на иной тип функционирования;
- снижение энергообразующих возможностей клетки, выражающееся в уменьшении молекул АТФ и креатинфосфата, изменении сопряжения процессов окислительного фосфорилирования и окисления;
- снижение лабильности клеток, что на ЭЭГ отмечается преобладанием медленных ритмов, уменьшением частоты импульсов действия для моторных единиц мышечной ткани и частоты импульсации в афферентных и эфферентных нервах.

Пятый уровень изменений относится к клеточным органеллам. К этим изменениям, в частности, относятся:

- целый комплекс изменений, наблюдаемых в митохондриях (увеличение объема митохондрий при снижении площади мембран в каждой отдельной митохондрии, связанное с увеличением объема резкое набухание митохондрий и расширение промежутков между кристами, разрушение внутренней и повреждение наружной мембран), в связи со всеми этими явлениями интенсивность внутриклеточных дыхательных процессов с возрастом снижается;
- в белковообразующем внутриклеточном комплексе отмечается расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулула с уменьшением числа рибосом на мембранах, а также редукция и уменьшение площади аппарата Гольджи с проявлением в нем застойных явлений;
- уменьшение надежности лизосомальных мембран, что приводит к извержению в цитоплазму пищеварительных ферментов и автолизису клетки;

- полиплоидия невозобновляемых и почти невозобновляемых клеток;
- образование многочисленных складок ядерных мембран, дающих увеличение площади соприкосновения кариоплазмы с цитоплазмой, компенсирующее снижение проницаемости мембраны;
- расширение ядерных пор и появление функционально бесполезных ядерных включений.

Шестой, наиболее тонкий уровень изменений, происходящих в организме при старении, является молекулярным. На этом уровне наблюдаются следующие явления:

- накопление точечных соматических мутаций в молекулах ДНК, приводящих к дедифференцировке клеток, снижению их функциональной эффективности, искажению метаболических процессов. Мутации возникают главным образом в какой-либо фазе митоза, при репликации молекул ДНК, при этом одновременно снижается эффективность внутриядерных репаративных процессов, что возможно связано с накоплением мутации, и в тех локусах, которые ответственны за синтез различных видов репараз;
- накопление дефектных, функционально неэффективных и даже вредных молекул, происходящее за счет процессов окисления свободных радикалов в сложных молекулах органических веществ, участвующих в метаболизме клетки. Подавляющее большинство таких молекул возникает под действием проникающего извне ионизирующего излучения.

Группируя процессы старения по типам, не зависящим от уровня этих процессов, В. И. Донцов, В. Н. Крутько и А. А. Подколзин (1997) насчитывают 4 таких типа:

- а) «загрязнение» организма со временем как следствие принципиальной недостаточности открытости любых отграниченных от среды систем, даже если они самообновляются внутри себя, вследствие чего случайные дефекты, возникающие в системах, не имеют условий, чтобы эти системы покинуть;
- б) принципиальная недостаточность сил отбора для сохранения только «нужных» структур в пределах данной системы, если информация для самосохранения имеется только внутри системы;
- в) снижение количества любых необновляющихся структур в системе, вследствие чего в организме увеличивается число погибших и незамененных элементов;
- г) нарушения регуляции, вызванные самыми различными причинами общего и частного характера, в том числе снижением давления эволюционного отбора с возрастом (после полового созревания) на факторы качества и гармоничности систем регуляции и наличием конечных программ развития (роста, дифференцировки тканей, полового развития, иммунитета и т. п.), вследствие чего общая регуляция становится все более инерционной и все менее подчиненной интересам целостного организма.

Выделение 4 типов старения позволяет ориентироваться в степени выраженности различных сторон процесса старения у каждого индивида и выбирать те или иные воздействия для геропротекции, биоактивации и продления жизни.

Моделирование процессов старения на каждом из уровней может состоять из получения двух видов зависимостей. Первый вид представляет собой зависимость характеристики некоторого исследуемого объекта старения от времени. Это очень важный для практики вид моделирования, который несет, однако, очень мало биологической информации, поскольку использует в качестве независимой переменной время — субстанцию скорее философскую, чем биологическую.

Хотя скорости процессов старения на всех уровнях являются определенными функциями времени, однако не следует забывать, что само по себе время не является движущей силой ни для каких наблюдаемых в реальной жизни процессов. Поэтому второй этап моделирования включает в себя поиск содержательного аргумента, влияющего на характеристику изучаемого объекта старения. Этот аргумент, в свою очередь, может характеризовать старение других элементов организма. Аргументом может быть и уже достигнутый уровень старения самого изучаемого объекта, а также показатель состояния окружающей среды, в которой находится организм.

Конечным итогом второго этапа моделирования является получение такой зависимости, в которой аргументом опять-таки оказывается время, но его влияние на функцию организма проявляется опосредованно — через изменение некоторой исходной характеристики. В уравнение, таким образом, входит в виде постоянного параметра значение некоторой исходной характеристики в момент времени, принимаемый за нулевой. Такая модель приобретает некоторое новое, более определенное биологическое содержание.

Очевидно, что, в зависимости от того, какая характеристика стареющего объекта исследуется, какая принимается исходная гипотеза о тех влияниях, на эту характеристику, которые можно проследить в причинно-следственной цепи старения, а также от принятого типа модели можно получить модели, разнообразные как по форме, так и по содержанию.

Общее же число возможных геронтологических моделей составляет практически необъятное множество. Естественно, что из них лишь весьма незначительную долю составляют модели, адекватные реальным процессам и механизмам старения. Получить одну из таких моделей — всегда большое достижение, основанное на глубоком знании и понимании содержания зависимостей между различными процессами, происходящими в организме, а также на искусстве построения моделей.

Возможности моделирования осложняются тем, что как процессы развития, так и старения организма происходят в нем неравномерно — на всех уровнях наблюдается попеременное ускорение старения или развития одних систем и структур и отставание в развитии или старении других.

Хотя все процессы развития и старения у организмов одного вида происходят в одинаковой последовательности, причины того, что одни системы и структуры стареют на определенных этапах быстрее, чем другие, до сих пор не обнаружены.

Все сказанное выше относится к процессам старения одного отдельно взятого организма. Модели этих процессов называют детерминистскими, поскольку в них лишь в очень незначительной мере отводится место проявлению случайностей, связанных с вариабельностью свойств отдельных организмов.

Особую группу моделей составляют те, которые воспроизводят закономерности смертности в популяциях, связанные со старением. Эти модели чаще всего характеризуют зависимость статистических показателей смертности в популяциях от времени и несут, таким образом, минимум биологической информации.

Это отнюдь не означает их бесполезность. Анализ подобных моделей дает возможность выявить именно биологические причины повышения и понижения смертности в различных возрастных группах. Подобные модели носят название стохастических — они характеризуют не процесс старения отдельной особи, а процесс старения в группе особей с учетом индивидуальных особенностей каждой из них.

Некоторые модели такого типа несут и непосредственную биологическую информацию, описывая зависимость показателей смертности от времени в условиях действия различных биотических и абиотических факторов, при различных режимах питания, различных уровнях продолжительного стресса и т. д.

Значительная часть данной монографии посвящена выявлению существенного сходства и, как следствие, сходства математического описания процессов старения живых организмов, смертности популяций и износа технических систем в процессе эксплуатации. Особое внимание, уделенное анализу этих процессов, объясняется тем, что принципиальные подходы и математический аппарат, разработанные для описания этих процессов, допускают значительно более широкое применение. В частности, методы анализа старения и смертности популяций могут быть применены при анализе заболеваемости, работоспособности и профессионального долголетия отдельных социальных и профессиональных групп, а также при определении нормативных уровней факторов риска как для населения в целом, так и для отдельных его субпопуляций. Примером использования популяционного подхода в целях обеспечения здоровья и работоспособности специфических профессиональных групп может служить принятый в США подход к медицинскому обеспечению длительных космических полетов [Nicogossian A., Leveton L. B., 1990; Pepper L. J., 1991]. Этот подход включает программу длительного наблюдения за состоянием здоровья астронавтов, которая была начата в 1960 г. В 1981 г. был утвержден протокол пожизненного наблюдения за состоянием здоровья, результаты которого заносятся в базу данных. В соответствии с действующей программой длительного наблюдения, параллельно с астронавтами (как сохраняющими

статус действующих, так и ушедшими в отставку или получившими другие назначения), по той же схеме проводится регулярное обследование контрольной популяции, состоящей из добровольцев — сотрудников Космического центра им. Джонсона. В настоящее время объем накопленных данных расценивается как недостаточный для получения статистически достоверных оценок медицинских рисков, связанных с космическими полетами. Необходимость значительного увеличения объема исходных данных для прогнозирования рисков, в том числе и за счет данных о смертности в изучаемой популяции, обусловлена тем, что концепция медицинского риска, принятая Национальным управлением по авиации и исследованию космического пространства США, предполагает учет не только непосредственного влияния факторов космического полета на состояние здоровья, но и отдаленных последствий, включая увеличение вероятности смерти по причинам, связанным с полетом. Исходя из этой концепции, предельно допустимые уровни факторов риска определяются как соответствующие критическим величинам прироста вероятности заболевания или смерти в результате воздействия соответствующих факторов. Так, например, предельная величина радиационной нагрузки определяется требованием увеличения вероятности смерти от рака не более, чем на 3%. Использование подобных подходов представляется полезным при создании отечественной системы социально-гигиенического мониторинга, а также в целях совершенствования всей системы управления здоровьем населения.

Настоящий этап развития математической геронтологии характеризуется попыткой объединения методических подходов, разработанных как в области моделирования жизнедеятельности отдельного организма, так и в рамках популяционного подхода. Примером такого объединения могут служить работы исследовательских групп В. Н. Новосельцева и А. И. Яшина (1985–2000).

Литература

1. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Старение: механизмы и пути преодоления. М., 1997.
2. Gompertz B. A sketch on the analysis and the notation applicable to the value of life contingencies // Philos. Trans. Roy. Soc. London, 1820. Vol. 110. P. 214–294.
3. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies // Philos. Trans. Roy. Soc. London, 1825. Vol. 115. P. 513–585.
4. Makeham W. M. On the law of mortality and construction of annuity tables // J. Inst. Actuaries. 1860. Vol. 8. P. 301–310.
5. Nicogossian A., Leveton L. B. Space medicine requirements for NASA manned missions // Medispace. 1990. Vol. 11. № 4 (Oct). P. 307–312.
6. Pepper L. J. NASA's long term study of astronaut health // Aviation, Space and Environmental Medicine. 1991. № 12. P. 1210–1215.
7. Perks W. On some experiments in the graduation of mortality statistics // J. Inst. Actuaries. 1932. Vol. 63. P. 12–40.
8. Pearl R. The biology of death. Philadelphia, 1922.