

Методология сущностного моделирования старения и ряд моделей, построенных с ее помощью

В. И. Донцов

Сущностное моделирование: особенности и значимость

Создание теоретических моделей изучаемого процесса — важнейший элемент познания, поэтому данному вопросу уделяется центральное внимание в любой современной области науки. Геронтология в этом отношении переживает кризис, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по существу к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений и частных механизмов старения, потерпели крах.

Все так называемые теории старения, которых на настоящее время насчитывают более ста, оказались несостоятельными и во многом представляют только исторический интерес.

С другой стороны, ряд чисто математических подходов к моделированию старения не встречают интереса и признания среди биологов, так как даже при самом поверхностном изучении видны биологически не обоснованные и фактически не верные изначальные предпосылки. Так, например, модные экологические и эволюционные математические теории старения, основанные на представлении о «целесообразности старения» как механизма ускоренного обновления вида, игнорируют очевидный факт высокой естественной смертности в дикой природе, когда старые животные фактически отсутствуют в популяции и практически все животные умирают молодыми.

В то же время, существует настоятельная необходимость в четком общем взгляде на явление старения в целом и в моделях, позволяющих количественно и содержательно интерпретировать старение организмов, при этом можно видеть, что многие элементы таких моделей уже существует в различных областях биологии.

В настоящее время важнейшим представляется, таким образом, достаточно подробная разработка сущностных моделей старения, отражаю-

щих само существо этого общего для всего живого явления и являющихся биологически обоснованными и биологически содержательными.

Сущностные модели должны отвечать следующим требованиям:

- иметь изначально четкое представление о биологическом содержании каждого моделируемого элемента,
- иметь четкое представление о биологической значимости получаемых при моделировании результатов,
- иметь четкое представление о значении модели в общем моделируемом процессе (какая часть более общего процесса описывается) и о том, какие иные реальные процессы принципиально влияют на моделируемый процесс.

Начальным элементом в таком моделировании должно быть определение исходного термина — «старение».

Определение понятий и методология рассмотрения сущности и причины старения

Несмотря на длительную историю изучения старения, до настоящего времени остаются не полностью осознанными сущность и главная причина старения как всеобщего явления в природе.

Представляется достаточно ясным, что единая, общая, естественная теория старения должна естественным образом вытекать из общих принципов появления, существования и развития природы вообще и живых существ в частности. Поэтому оптимальным методом для создания такой теории является системный подход — междисциплинарный методологический анализ высокого уровня. Общее направление теоретического рассмотрения вопроса появления и развития сложных живых организмов в настоящее время наиболее успешно, видимо, происходит в рамках теорий самоорганизации и эволюции сложных самообновляющихся систем, чему в настоящее время уделяют большое значение и литература в данной области разнообразна и обстоятельна [Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С., 1986, Системные исследования. Ежегодник..., 1996, Донцов В. И., 1990, Донцов В. И., 1986, Донцов В. И., Крутько В. Н. Подколзин А. А., 2002, Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б., 1995, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1996, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1995, Пригожин И., 1960, Checkland P. B., 1986, Eigen M., Schuster P., 1979, Nicolis J. S., 1986, Perks W., 1932, Turing A., 1952, Williams V, Williams B., 1973].

Методология рассмотрения общих вопросов была известна еще в глубокой древности и четко определена в настоящее время. Ведущий философ-методолог А. Ф. Лосев прямо говорит, что «сущность (чего либо)

тракуется как ПРИНЦИП СТРУКТУРЫ...» [Платон. Диалоги., 1986]. Таким образом, ясно, что то, что называют СУЩНОСТЬЮ, ПРИЧИНОЙ СТАРЕНИЯ может быть выражено только на языке абстракции высокого уровня как объективная закономерность жизни, бытия, как принцип, но вовсе не как процесс, тем более не как конкретный специальный МЕХАНИЗМ в организме. Сведение принципов к механизмам — главная методологическая ошибка, в том числе в геронтологии, связанная с современной детальной узкой специализацией ученых, что прямо отражается и на их типе мышления. Исходя из выше сказанного достаточно ясно, что при определении термина, сущности и причины старения необходимым и достаточным оказывается определение ПРИНЦИПА старения как явления, что известно давно:

- старение — снижение жизнеспособности со временем, или
- старение — повышения вероятности смерти со временем, или, в более общем виде,
- СТАРЕНИЕ — ПОВЫШЕНИЕ ВО ВРЕМЕНИ СТЕПЕНИ ХАОСА НА ВСЕХ СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗМА, что и проявляется самым логичным и понятным образом общим снижением сопротивляемости организма ко всем факторам и регистрируется как повышение вероятности смерти от всех причин с возрастом.

Центральным понятием для характеристик старения, таким образом, является определение ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ организмов.

Модели утраты жизнеспособности с возрастом

Первая осознанная четкая математическая модель старения была создана около 200 лет тому назад Б. Гомперцом (1825). Она до сих пор наиболее точно описывает смертность человека и, видимо, большинства других организмов. В основу ее было положено очень древнее представление о потере в течение жизни общей ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ организма — учение о «жизненной силе» («энтелехии» Аристотеля), которая имеет тенденцию только растрачиваться со временем для любого родившегося организма.

Являясь специалистом по страхованию жизни, Гомперц теоретически вывел практически необходимую для его профессии формулу интенсивности смертности, повышение которой во времени и служит наиболее общим определением старения как такового до настоящего времени [Gompertz B., 1985].

Смертность, как количественную характеристику «неспособности противостоять разрушению», Гомперц рассматривал как величину, обратную жизнеспособности — способности противостоять всей совокупности раз-

рушительных процессов. Он предположил, что во времени жизнеспособность снижается пропорционально ей самой в каждый момент, что для смертности соответствует экспоненциальному нарастанию с возрастом. Такое неспецифическое повышение уязвимости организма ко всем воздействиям с возрастом и носит название старения как такового. Сам подход к написанию формулы в настоящее время теоретически понятен: это элементарное дифференциальное уравнение, описывающее, например, радиоактивный распад в физике и иные простые вероятностные процессы; сущность процесса в том, что в каждый момент времени изменение состояния не зависит от предыстории, а только от настоящего состояния системы.

Понятны и общие механизмы таких процессов — это принципиально вероятностные закономерности, связанные с конечной устойчивостью любых отграниченных реально существующих неизменных элементов; тогда сложный организм, состоящий из таких элементарных единиц, может со временем их только утрачивать. Главным вопросом является в таком случае природа таких «элементарных единиц жизни».

Еще Гомперц отмечал сходство кривых изменения смертности и энтропии, а В. Перкс (1932) прямо писал [Perks W., 1932], что «неспособность противостоять разрушению имеет ту же природу, что и рассеяние энергии» (то есть, старение эквивалентно увеличению энтропии, которая служит мерой неупорядоченности любой системы). А. Комфорт в «Биологии старения» (1967) пишет о том, что «жизненность» на современном уровне понимания может быть сведена к достаточно конкретному, хотя и не вещественному субстрату — «в настоящее время представляется вполне вероятным, что информация, содержащаяся в клетках, и есть... «биологическая энергия» [Комфорт А., 1967].

Таким образом, содержательная интерпретация понятия «жизнеспособности» с самого начала сводилась и сводится в настоящее время не столько к вещественному наполнению («энтелехия» древних), сколько к энергетическому и информационному содержанию.

В соответствии с разрабатываемой Б. Гомперцем моделью жизнеспособности (A) снижается во времени пропорционально ей самой (рис. 1): $dA / dt = -k A$, где k — коэффициент.

Смертность (M), как противоположность жизнеспособности, можно определить как $M = k \cdot 1 / A$, где « k » — коэффициент пропорциональности. Тогда повышение вероятности смертности для отдельного организма (или, что то же самое, повышение доли умерших в популяции) во времени будет происходить по экспоненте, а логарифм « M » будет меняться по линейному закону, что и наблюдается в действительности — конечная форма уравнения Гомперца принята как: $M(t) = Ro \exp(a t)$, где « M » — смертность, изменяющаяся во времени — « t »; « Ro » — начальный уровень смертности, « a » — коэффициент, характеризующий скорость нарастания смертности со временем).

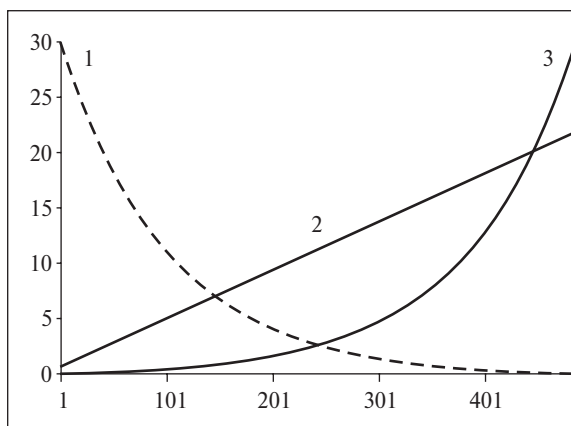


Рис. 1. График потери жизнеспособности и нарастания смертности по Гомперцу. По вертикали — значения параметров в условных единицах, по горизонтали — время в условных единицах; 1 — жизнеспособность (при исходной $A = 30$ условных единиц и 1 % гибели за единицу времени), 2 — смертность ($M = (1/A)^7$), 3 — логарифм смертности ($Lg(5M)10$)

Эта формула была впоследствии модифицирована затем У. Мейкемом, добавившим в формулу Гомперца постоянный коэффициент, представляющий независимый от возраста компонент смертности, имеющий, как теперь становится ясно, эколого-социальную природу и выраженно меняющийся в истории человечества: $M(t) = A + Ro \exp(a \cdot t)$.

До настоящего времени формула Гомперца—Мейкема остается наилучшей для описания смертности, связанной со старением, для самых различных видов, включая человека.

Принято представлять график экспоненты в полулогарифмических координатах, где она имеет вид прямой. Однако, аддитивная поправка Мейкема в правой части уравнения обуславливает отклонение от прямой линии зависимости $\ln(m)$ от t . Поскольку A является константой, получить в правой части уравнения чистую экспоненту можно, продифференцировав уравнение.

Для целей количественной геронтологии необходимо иметь возможность вычисления параметров уравнения Гомперца—Мейкема, что можно сделать методами нелинейной регрессии. Для вычисления «вручную» Л. А. Гаврилов и Н. С. Гаврилова (1991) предлагают нижеследующий алгоритм, дающий вполне удовлетворительную точность (1). Пусть мы имеем значения чисел доживших « l » для четырех равноотстоящих друг от друга моментов времени: $t, t + n, t + 2n...$ Вначале вычисляют вспомога-

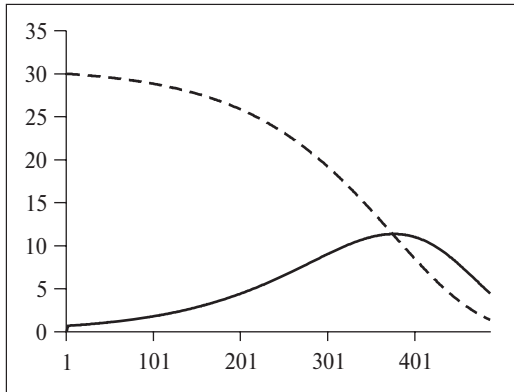


Рис. 2. График расчетной выживаемости когорты для модели старения по Гомперцу. По вертикали — значения параметров в условных единицах, по горизонтали время в условных единицах; 1 — выживаемость ($N(t)$ для начальной $N_0 = 30$ и $k = 0,001$), 2 — умершие ($(X(t) - X(t + 1))100$)

$$y_1 = \ln[l(t) / l(t + n)];$$

$$y_2 = \ln[l(t + n) / l(t + 2n)];$$

$$y_3 = \ln[l(t + 2n) / l(t + 3n)];$$

$$z = y_1 + y_3 - 2y_2;$$

$$w = (y_3 - y_2) / (y_2 - y_1).$$

Тогда параметры формулы Гомперца—Мейкема могут быть найдены из следующих соотношений:

$$A = (y_1 \cdot y_3 - Y_2^2) / (z - n),$$

$$Ro = [(y_2 - y_1)^2 \ln(w)] / [z - n(w - 1)w^{1/n}], \quad a = \ln(w) / n.$$

Можно продолжить эти рассуждения и получить, например, закон изменения выживаемости популяции (для начального « N » ее членов) с возрастом: доля умерших будет во времени пропорциональна в каждом возрастном интервале величине смертности для этого интервала:

$$N(t) - N(t + 1) = k M N(t),$$

что дает хорошую аналогию с реальными кривыми выживаемости и смертности (рис. 2).

Интересны некоторые очевидные и экспериментально известные выводы, иногда, однако, парадоксально звучащие. Так, например, очевидно,

что наибольшее абсолютное снижение жизнеспособности можно наблюдать в раннем возрасте, что мы и видим по кривым изменения в онтогенезе абсолютного значения многих физиологических функций. В это время, соответственно, эффективны мероприятия по профилактике старения и удобно проводить экспериментальную проверку геропротективных средств. В то же время, в старости даже небольшие абсолютные изменения жизнеспособности ведут к выраженным изменениям смертности, поэтому в старших возрастах удобно изучать влияния адаптогенов и биостимуляторов, хотя малый жизненный ресурс может и не приводить к повышению длительности жизни при их использовании.

Полученная кривая изменения жизнеспособности, однако, все же отличается от реальной в ее начальной и конечной части и отражает изменение уже сформировавшегося организма, прекратившего процессы роста и развития (рис. 3).

Кроме того, указанный механизм по существу игнорирует качественное отличие живого и неживого вещества — способность первого из них к самообновлению (путем самокопирования) и самоорганизации, причем последняя проявляется как спонтанная тяга к устойчивости при выводе сложной системы — организма из равновесия в ходе жизнедеятельности, а также в виде процессов роста и развития в течение жизни.

Можно, однако, достаточно просто промоделировать (для наших целей) и эти особенности живого организма в наиболее общем виде.

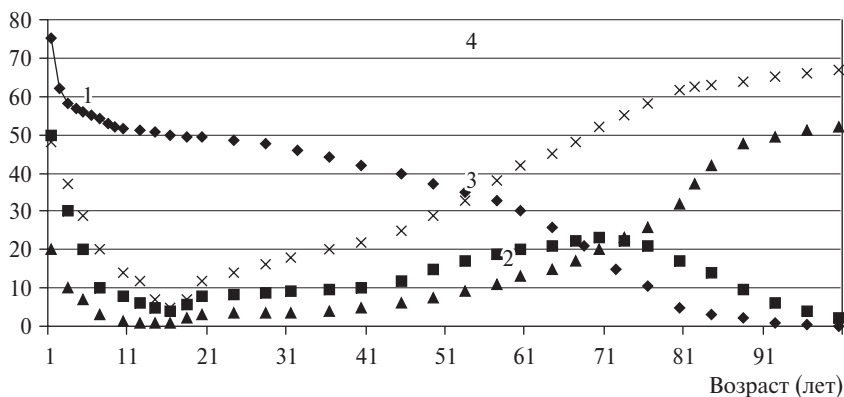


Рис. 3. Показатели смертности мужчин европейской части России (по Новосельскому, 1916). По вертикали — значения параметров в условных единицах, по горизонтали — возраст в годах; 1 — дожившие до данного возраста (на 100 человек), 2 — умершие за год в данной возрастной группе (на 2 000 человек), 3 — смертность в данной возрастной группе за год (на 300 живущих того же возраста), 4 — логарифм смертности ($\lg M \times 40$)

Регуляторная модель старения

Центральным для жизни как таковой является процесс постоянного самообновления всех составных частей организма, что, по существу, тождественно определению жизни как таковой. Вполне логично представить, что уровень самообновления определяет и уровень жизнеспособности. Однако, высокие скорости процессов самообновления для уровня биохимических процессов (микросекунды) и даже для клеточных процессов (часы) однозначно указывают, что на этих уровнях самообновление должно стремиться, что на самом деле и имеет место, к стабилизации в каждый момент времени. Действительно, с точки зрения современных теорий самоорганизации и кибернетики биохимические процессы и клеточное самообновление — это саморегулирующиеся и самостабилизирующиеся системы. Для них нет никаких процессов, которые способны были бы во времени постоянно и однонаправленно изменять состояние всего организма в одном направлении — процессов развития и старения.

Для осуществления долговременных процессов развития организм использует специальные уже чисто регуляторные, механизмы, функционирующие на уровне целостного организма. В ряде случаев осуществление таких регуляторных программ может приводить к снижению самообновления, а, значит, и жизнеспособности — к старению [Донцов В. И., 1990, Донцов В. И., Крутько В. Н. Подколзин А. А., 2002, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1996, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1995].

Рассмотрим следующую простую схему. Пусть уровень самообновления (например, уровень клеточного самообновления путем деления клеток в популяции, ограниченной и стабилизированной кейлонными и иными обратными связями) будет пропорционален некоторому веществу «С». Вследствие быстрого установления нового равновесия для делящейся клеточной популяции при повышении содержания регуляторного вещества в окружающей клетки среде и необходимости сохранить длительно рост всего организма (повышение массы с 4–6 кг при рождении до 50–80 кг за 20 лет), в течение всего периода роста организма нужно сохранять повышающийся градиент вещества «С», например, в крови. Это можно обеспечить, например, за счет растормаживания вырабатывающих это вещество регуляторных «s» клеток. Реально такие процессы широко известны, например, для нейрогормональной регуляции и осуществляются за счет спонтанной высокой гибели клеток-ингибиторов «i» в регуляторных центрах вегетативного мозга (гипоталамуса).

При наличии различий в спонтанной гибели клеток стимулирующего «s» и «i» типов будет иметь место повышение уровня стимулирующего фактора «F» некими регуляторными клетками следующего иерархического уровня организации (уровень «F» будет пропорционален разности «s – i»),

что обеспечивает рост организма за счет высокого уровня клеточной пролиферации, а значит, и клеточного самообновления, что важно, например, для кожи, слизистых, печени, почек и других органов с высоким уровнем клеточного самообновления. Спонтанное снижение количества «*s*» и «*i*» можно описать обычным образом:

$$ds / dt = -k_1 \cdot s; \quad di / dt = -k_2 \cdot i,$$

где k_1 и k_2 — коэффициенты, причем по нашему условию $k_2 > k_1$.

В то же время, наличие спонтанной гибели не только «*i*», но и «*s*» клеток, что типично для необновляющихся нервных клеток, приведет после достижения пика к снижению уровня «*C*» фактора и к снижению интенсивности самообновления. Приняв, что жизнеспособность организма пропорциональна самообновлению, а смертность — обратно пропорциональна ему: $M = 1 / (F + c)$, где «*c*» отражает некоторый изначальный уровень устойчивости в отсутствие регуляторного фактора, мы можем видеть (рис. 4), что кривая, отражающая изменения смертности, полностью моделирует все особенности изменения смертности организма с возрастом: высокую начальную смертность, связанную с малой жизнеспособностью еще не сформировавшегося организма, экспоненциальное повышение уровня смертности после окончания развития и конечный «загиб» ее в самых старых возрастах, когда регуляторные влияния уже не играют особой роли в общей устойчивости организма, зависящей теперь уже от более иерархически «глубоких» слоев его организации.

Таким образом, регуляторная теория старения оказывается достаточно простой и эффективной при качественном и количественном описании процессов старения реальных систем. Более того, она едва ли не единственная может объяснить причины высоких видовых различий по срокам жизни для близких видов, построенных из сходных типов клеток и тканей (например, для человека и мыши) и возможности в ряде случаев резко, в разы, а для нетеплокровных и на порядки, изменять длительность жизни организмов в эксперименте или при изменении естественных условий.

Однако, для каждого конкретного организма применение регуляторных теорий требует ответа как минимум на следующие вопросы:

- а) какую часть от общего процесса старения занимает регуляторный процесс;
- б) на что конкретно он влияет и каковы конкретные механизмы его реализации;
- в) какие симптомы старения тканей отвечают в первую очередь действию данного механизма, а какие — вторичны и определяются другими механизмами старения;

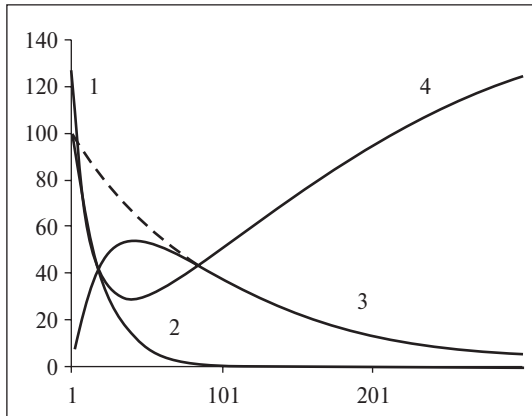


Рис. 4. Изменение смертности при регуляторном ограничении самообновления. По вертикали — приведенные значения параметров, по горизонтали — время в условных единицах; 1 — количество клеток-стимуляторов (s) для начального $s = 100$ при спонтанной гибели 1 % клеток за единицу времени, 2 — количество клеток-ингибиторов (i) для начального $i = 100$ при спонтанной гибели 5 % клеток за единицу времени, 3 — содержание регуляторного фактора ($F = s - i$), 4 — логарифм смертности: ($\lg M = \lg (1 / (F + c) * 100)150$) при $c = 10$)

- г) как данный общий механизм старения взаимодействует с другими типами старения, насколько обратимы вызываемые эффекты старения клеток и тканей;
- д) каковы реальные возможности повлиять на этот процесс для данного организма и в каких пределах;
- е) как будет выглядеть процесс старения данного организма в отсутствие регуляторного компонента процесса старения у него.

Совершенно ясно, например, что для мышей, у которых имеет место различие в разы длительности жизни весенней и осенней генераций потомства в естественных условиях, регуляторные механизмы принципиально более важны, чем для человека, у которого фактически нет сезонных ритмов старения. Ясно также и то, что изменения тканей 2-летней мыши, аналогичные изменениям однотипных тканей 60–80-летнего человека, в принципе также в большой мере зависят от регуляторных влияний, тогда как живущий в течение 100 лет человек гораздо менее подвержен, видимо, действию собственно регуляторных механизмов.

Оригинальными российскими исследованиями, в том числе нами показано, что в современном многоклеточном организме существует специальная система регуляции клеточного роста любых соматических пролиферирующих клеток, представленная, в частности, субпопуляциями

T-лимфоцитов (система КРП). Более подробно этот вопрос рассмотрен в отдельных публикациях [Донцов В. И., 1990, Донцов В. И., Крутько В. Н., 2002, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1996, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1995]. Весьма возможно, что именно эта система опосредует центральные влияния организма (нейро-эндокринную регуляцию) на длительно осуществляющиеся процессы роста, а также влияет на все процессы регенерации, в том числе естественного физиологического самообновления тканей путем клеточного деления, что выражено снижается с возрастом.

Нами была выдвинута новая иммунная (лимфоидная) теория старения, связывающая возрастное снижение клеточного роста и самообновления непосредственно с регуляторными изменениями в T-лимфоидной системе иммунитета, в той ее части, которая регулирует клеточный рост соматических клеток [Донцов В. И., 1990, Донцов В. И., Крутько В. Н., 2002].

Предлагаемая новая иммунная теория старения, таким образом, имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммуно-фармакологии для противодействия одному из важнейших механизмов старения — снижению с возрастом клеточного самообновления у многоклеточных, в том числе у млекопитающих и человека.

Старение как спонтанная потеря и изменение информации

Существуют еще минимум два механизма старения, вносящие свой вклад в старение целостного организма.

Это, во-первых, изменение при старении обмена веществ (а также энергии и информации) с внешней средой и, во-вторых, повышение степени разнообразия для самых разных структурных элементов и связей в организме — «разрегулирование» целостной системы организма.

Оба механизма являются конкретизацией процесса спонтанной утраты информации в системе, за которым следует ее материальная и энергетическая деградация.

Действительно, положим, что некоторая система (организм) получает извне поток вещества ($P1$), энергии ($W1$) и информации ($I1$). Сохранение самой себя системой означает поддержание постоянства материальной структуры системы ($p2$), энергетических потоков и взаимосвязей ($w2$) и тождества во времени информации о себе ($i2$); заметим также, что, так как организм только часть большего его некоторого целого — биосферы, например, то $(P1, W1, I1) \gg (p2, w2, i2)$.

Кроме того, сохранение системы во времени означает тождество суммарных потоков, поступающих из внешней среды, выводящейся из системы и сохраняющегося динамически потока внутри системы. Не трудно видеть, что

центральным при таком рассмотрении оказывается процесс сохранения информации в системе, т. к. вещественная и энергетическая организация являются только «материальными носителями» этой информации и, фактически, следуют качественно и количественно за изменением информации, которая выступает как регулирующий, управляющий и (само)-организующий фактор.

В общем виде информация в системе может изменяться благодаря следующим процессам:

- поступлению информации (и энтропии) извне (например, «ремонт» силами извне или эволюционное давление при формировании новых признаков и т. п.);
- появление новой информации (и энтропии) внутри системы за счет взаимодействия в ней вещества и энергии в ходе сложнейших взаимопревращений и взаимосвязей (метаболизм, рост и развитие, механизмы саморегуляции и самоорганизации и т. п.);
- изменение и потеря информации в системе (развертывание программ роста и развития; «мутации» материальных носителей информации — ДНК, белков и иерархически других структурных уровней материальных носителей информации; спонтанный распад информации — производство энтропии и т. п.).

Учитывая, что нами поставлена задача рассмотреть возможность сохранения уже полностью сформировавшейся системы (организм после достижения взрослого состояния), нас будет интересовать только возможность сохранения уже имеющейся информации, т. е., вновь производимая информация должна быть идентична имеющейся и компенсировать потерю информации в ходе случайных «мутаций» ее.

Процесс утраты информации аналогичен ее изменению — «мутациям», причем он носит вероятностный характер и, по существу, сводится или к ошибкам в ходе процесса воспроизводства информации в ходе самокопирования материальных носителей информации, или к спонтанному вероятностному «мутированию» невоспроизводящейся информации (например, повреждения свободными радикалами неделящейся ДНК и т. п.). Заметим, что во многих случаях «мутировавшая» информация способна к воспроизводству (например, большинство мутаций клеток не приводят к прекращению их деления) и часто сохраняется возможность функционирования воспроизводящихся на ее основе структур, которые, таким образом, вступают в конкуренцию с имеющимися ранее структурами организма.

Исходя из выше сказанного, можно свести главные процессы воспроизводства и изменения информации (и ее материально-энергетических носителей) в организме к следующим уравнениям. Для точного воспроизведения информации (I) используется механизм самокопирования, который сопровождается ошибками с воспроизведением измененной (Im) и

некоторой необратимой потерей информации (анаболизм, распад и полная дегградация структур с выведением вещества и энергии их из организма и рассеиванием их информации):

$$dI / dt = k1 I - k2 Im - k3 I.$$

Соответственно, «мутировавшая» информация может также воспроизводиться сама, пополняться за счет мутаций неизменившейся информации и рассеиваться (обратная мутация в исходную форму крайне мало вероятна и очень мала):

$$dIm / dt = k4 Im + k2 Im - k5 Im.$$

Для того, чтобы учесть требуемое сохранение постоянства вещества, энергии и информации после прекращения развития у взрослого организма, введем в формулы ограничение количества информации ($I + Im = \text{const}$), получив известную из кибернетики формулу самовоспроизводящейся системы с обратными положительными и отрицательными связями:

$$\frac{dI}{dt} = \frac{k1 \cdot I}{k4(I + Im) + C} - k2 \cdot Im - k3 \cdot I,$$

$$\frac{dIm}{dt} = \frac{k5 \cdot I}{k4(I + Im) + C} + k2 \cdot Im - k6 \cdot Im.$$

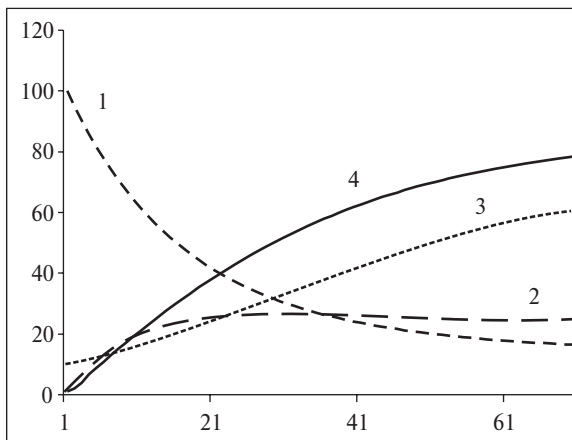


Рис. 5. Спонтанное рассеивание информации в ограниченных не эволюционирующих системах. По вертикали — значения параметров в условных единицах, по горизонтали — время в условных единицах; 1 — количество начальной информации (I), 2 — количество измененной информации (Im), 3 — смертность ($M = (1 / I)500$), 4 — логарифм смертности ($\lg(M / 4)100$); C — константа (здесь $C = 1$)

Численная модель рассеивания начальной информации в стабилизированной системе представлена на рис. 5. Не трудно видеть, что даже при наличии конкуренции со стороны материальных носителей «нормальной» информации (что выражается в меньшей скорости размножения и большей гибели Im) даже изначально совершенно однородная информационно система (начальное $Im = 0$) со временем неизбежно будет давать информационное разнообразие, что на вещественном и энергетическом уровне будет характеризоваться также появлением разнообразных измененных форм и «паразитарных» энергосвязей. Наблюдаемое накопление Im фактически эквивалентно рассеиванию начальной информации — то есть, ни одна закончившая рост и развитие система не способна только за счет внутренних ресурсов сохранять себя сколь-либо долго. Заметим, однако, что при достаточно сильной конкуренции система со временем стабилизируется — соотношение I / Im станет постоянным.

Так как мутации возможны самые разнообразные, то фактически за счет этого же механизма мы имеем и второе характерное для старения следствие: увеличение разнообразия исходно однородных структур. Увеличение разнообразия структур — появление большого количества «чужой» информации перегружает системы организма, ответственные за распознавание и удаление ее, причем, т. к. фактически, новые структуры лишь немного отличаются от старых и сохраняют во многих случаях практически на прежнем уровне функциональную способность и, соответственно, реальную ценность для организма, то чрезмерная реакция против «чужого» даже вредна. Это известно на примере повышения уровня аутоантител против собственных структур организма с возрастом (результат реакции иммунной системы на «изменившееся свое») и снижении длительности жизни при слишком высоких уровнях таких антител.

Фактически, организм со временем выходит на разумный баланс между аутоиммунным саморазрушением и неконтролируемым, в том числе опухолевым, ростом и разнообразием, причем оба процесса в конечном счете разрушительны. Кроме того, так как информация контролирует потоки вещества и энергии, входящие в систему и выходящие из нее, то изменение баланса I / Im фактически означает снижение возможности отбора «нужной» вещественной и энергетической основы для строительства своей структуры и снижение распознавания и вывода «чужого» вещества и энергии — то есть, отражает известный механизм старения — «накопления шлаков»: $(d(I / Im) / dt = d(p_2, w_2 / P_1, W_1) / dt)$.

И спонтанная потеря жизнеспособности в целом, и регуляторное снижение самообновления, и снижение структурной однородности и «загрязнение» организма не выведшимися и отложившимися «балластом» веществами — все это в глобальном плане есть отражение действия единственной причины — дискретности организма, действия законов термо-

динамики на частично открытую систему, не способную, после окончания развития, к эффективной дальнейшей эволюции, то есть — отражение процесса возрастания с возрастом энтропии.

Заметим, при этом, что старение не есть «выработавшийся в эволюции феномен», нужной для исключения неэффективных форм жизни и смены новыми, старение отражает более глобальные закономерности Бытия вообще.

Биохимические и термодинамические модели старения

Этот уровень рассмотрения позволяет понять что стоит за «жизнеспособностью», приписываемой не только всему организму, но и каждому его элементу. Действительно, «старой» является каждая часть старого организма, но тогда возникает вопрос — какая характеристика, общая для самых разнообразных структурных элементов организма, может отражать эту жизнеспособность и величину, ей обратную — уровень старения, для самих молекул и их комплексов, химических реакций и т. п. (рис. 6 и 7).

С точки зрения биохимии и теорий сложных систем на такую характеристику претендуют две (тесно взаимосвязанных) общие характеристики, применяемые в химии, биохимии и вообще теории сложных систем: это энтропия и информация [Системные исследования. Ежегодник., 1996, Донцов В. И., 1990, Донцов В. И., Крутько В. Н., 2002, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1996, Подколзин А. А., Донцов В. И., 1995, Пригожин И., 1960, Eigen M., Schuster P., 1979, Nicolis J. S., 1986, Perks W., 1932, Turing A., 1952, Williams V, Williams B., 1973]. При этом энтропия (S) может быть прямо определена через информацию, которая, в свою очередь, тесно связана с вероятностью события:

$$S = A \ln W + B,$$

где A и B — коэффициенты, а W — вероятность события.

Уже из этого видно, что максимум энтропии соответствует максимально вероятному состоянию, поэтому жизнь с точки зрения термодинамики определяют как степень отклонения от максимально вероятного состояния — от равновесия; как «неравновесный поток», как отклонение от состояния равновесия.

Соответственно, можно теперь представить уровень жизнеспособности как степень отклонения от состояния равновесия. Очевидным при таком рассмотрении является и то, что для поддержания жизнеспособности в любой части любой живой системы необходима постоянная затрата энергии, так как для живых систем характерно снижение энтропии, а со-

гласно второму закону термодинамики это возможно только при постоянном поступлении энергии извне. Таким образом, по степени потребления энергии организмом можно судить о степени его жизнеспособности.

На практике используют оценку общего обмена для целого организма, скорость потребления кислорода тканями, уровень потребления кислорода при нагрузке («коэффициент полезного действия» и мощность живых процессов), а также максимально возможное потребление кислорода и/или мощность внешнего развиваемого усилия — объем адаптации организма. Предлагаются также и некоторые иные подходы. Например, связь энтропии с теплосодержанием позволяет, в принципе, по микрокалориметрии нативной и денатурированной ДНК говорить в энергетическом эквиваленте о том, какая энергия и, соответственно, энтропия, соответствует «живому» и «неживому» состоянию даже для отдельной молекулы. Однако, интерпретации такого рода с привлечением физических эквивалентов живого, достаточно трудны.

Для целостного организма эффективными, видимо, являются подходы оценки энтропии с точки зрения информации и ее гармоничности для целого единого организма. Исходят из представлений об оптимальности взаимосвязей различных регуляторных систем: в каждый момент времени возможно оптимальное гармоничное состояние, обеспечивающее максимальную жизнеспособность, максимальную адаптацию и т. п. Исходя из кросскорреляций между различными системами (сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и пр.) можно выразить в безразмерных числах такие коэффициенты взаимодействия и придать им значимость информационного содержания, а также выразить это в понятиях энтропии. Развернутые исследования в этом направлении отсутствуют, что затрудняет практическую реализацию и интерпретацию таких подходов. Несомненно, однако, что именно энтропия является важнейшим показателем старения и способы, позволяющие вычислять ее для целостного организма должны открыть принципиально новые возможности для анализа в биологии старения и для выяснения первичных, сущностных, механизмов старения.

Для практических целей важно рассмотреть возможности влияния на информационно-энтропийные процессы в целом, что позволило бы влиять и на сущностный механизм старения. Для разных уровней организации, очевидно, существуют разные возможности. Так, для целостного организма это уже обсуждалось в связи с регуляторными моделями старения. Возможности здесь сводятся к:

- а) влиянию на процессы роста, развития и самообновления клеток (эндокринные влияния, нервные влияния и гуморальные влияния),
- б) гармонизацию имеющихся процессов (акупунктура, физическая и психологическая тренировка и т. п.),
- в) социально-общественные мероприятия как «здоровый образ жизни».

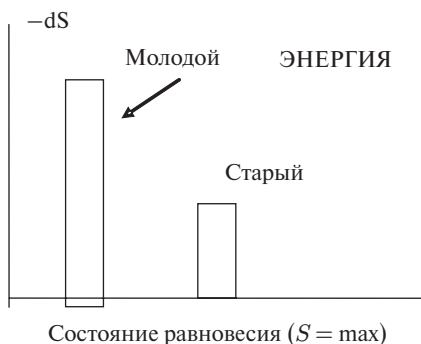


Рис. 6. Жизнеспособность и старение как степень отклонения от состояния термодинамического равновесия с максимальным уровнем энтропии. По вертикали — отклонение состояния системы от термодинамического равновесия (в единицах отрицательной энтропии)

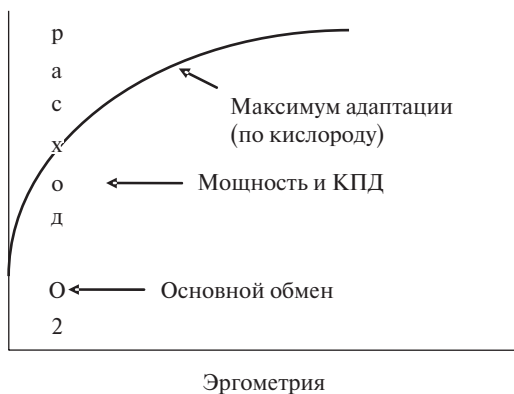


Рис. 7. Подходы к оценке старения с точки зрения термодинамической теории старения

Особый интерес представляет возможность влияния непосредственно на химические процессы, используя термодинамические подходы. Вообще говоря, химическая смесь реально подвержена огромному числу реакций, идущих в самых разных направлениях. Жизнеспособность здесь эквивалентна выделению из химического «шума» биохимически значимой информации — возникновения направленности биохимических потоков. Наиболее интересным здесь, видимо, является рассмотрение ферментного механизма. С точки зрения биохимии и термодинамики жизнеспособность можно характеризовать как отношение скоростей ферментозависимых реакций «жизни» — информационно ценных биохимических процессов, к

неферментным реакциям «шума» — энтропии. Важно, что такие процессы в целом зависят от внешних факторов — температуры, *pH*, окислительно-восстановительного потенциала, давления газов и пр.

Интересно, что все перечисленное предлагается с успехом для биостимуляции и борьбы со старением:

- а) коррекция рН, прежде всего диетотерапией — способствование ощелачиванию внутренних сред на вегетарианских режимах,
- б) коррекция ОВП с использованием химически-активированных сред, электролизеров и методов электроочистки воды, что позволяет изменять ОВП водопроводной воды, обычно имеющей ОВП порядка +600, до 0 и даже отрицательных значений; попутно меняется вторичная структура воды — она становится «гомогенной»,
- в) изменение давления газов широко известно как высокогорная терапия, а также реализовано в современных установках гипокситерапии и т. п.,
- г) снижением температуры объясняют многие эффекты продления жизни, как у холоднокровных (наиболее показательно), так и у млекопитающих — например, эффекты дозированного голодания у крыс обычно сопровождаются и выраженным снижением температуры тела. Длительная жизнь и эффекты омоложения, наблюдаемые у животных после зимней спячки также могут быть связаны с этими влияниями.

Наконец, в последнее время популярными стали прямые энергоактивационные методы, которые могут прямо влиять на уровень биохимических реакций, в частности, на энергии активации таких реакций, что все более широко применяется для общей биостимуляции и оздоровления:

- а) лазерное облучение в т. ч. внутривенное,
- в) озонотерапия,
- б) электромагнитное облучение в т. ч. КВЧ-терапия и многие методы физиотерапии.

Эффекты температуры на химические процессы интересно обсудить с точки зрения влияния на соотношение фермент-зависимых и неферментных процессов. Так как оба типа процессов различаются в своей чувствительности к температуре, вообще говоря, следует ожидать для двух разных температур различия в отношении скоростей фермент-зависимых и независимых процессов, что можно выразить и в терминах энтропии. Такие подходы можно без труда реализовать в эксперименте и попробовать найти оптимальную область, где старение будет минимально. Однако, если для холоднокровных это, видимо, не важно, для млекопитающих это может представлять собой проблему. Для высших животных и человека теплокровность — важное эволюционное приобретение, позволяющее, в частности, поддерживать важнейшие новые функции — прежде всего уро-

вень психических процессов. Поэтому реализации на практике биохимических подходов к воздействию на старение может препятствовать для человека не технология, а совсем другое — его психология, социальная сфера, мораль и другие чисто человеческие качества.

Вообще говоря, исходя из иерархичности ценностных приоритетов для человека старение все влияния на него, тем более затрагивающие саму биологическую природу человека, невозможно рассматривать без учета чисто человеческих факторов.

Многоуровневые программы развития — основа жизни

Понимание действительных целей и задач в биологии старения и геронтологии должно вытекать из реальной жизнедеятельности организма со всеми его особенностями. Выхватывание одного момента из жизни конкретного организма является типичной методологической ошибкой, повторяемой неоднократно геронтологами и биологами старения, что и приводит к типичным результатам — создаваемые теории старения все оказались частными случаями описания отдельных проявлений его и не способны решить и даже поставить проблему в целом.

Главным определяющим моментом рассмотрения должен быть общепсихологический подход к проблеме, рассматривающий жизнь со всеми ее атрибутами в целом.

Оказывается, такой подход известен был всегда и анализ на таком уровне проблемы дает вполне однозначные результаты, сведенные для удобства в приведенную схему.

Жизнь индивидуального организма — стабилизированный векторный (имеющий итоговое направление изменения) поток, изменяющий свои характеристики со временем. Онтогенез — процесс в развитии жизни в целом и противодействие старению, всегда подразумевает изменение темпа и направления индивидуального развития, а также продолжение всех отдельных программ развития и общего их результата для организма в целом, а не только противодействие разрушительным процессам в организме — собственно «старческим» изменениям.

Отметим то важнейшее обстоятельство, что понятие «человек» включает как минимум 3 качественно разнородных уровня организации и все они являются существенными для осознания себя полноценным существом — четвертый уровень, уровень самоосознания организма как единого целого:

- материальный субстрат — физико-химический уровень живого;
- чувственная оценка действительности — чувственно-эмоционально-оценочный уровень;

- мыслительно-интеллектуальный анализ действительности — способ преобразования мира;
- уровень целостности всего организма, гармонизации всех его составляющих и взаимодействий с внешней средой.

Все сказанное означает, что программы, радикально влияющие на процесс старения, могут быть только частью более общих задач, касающихся человечества в целом и не могут быть решены сколь-либо радикально без учета ответов на следующие вопросы:

- как будет развиваться далее человечество, выйдя из-под непосредственной регуляции биосферы;
- как изменится вид человека в целом;
- как изменится биологический носитель человека как организма;
- как изменятся чувства и интеллект человека;
- для чего, собственно, необходимы такие изменения (цель и задачи самоосознания существования человека как вида во Вселенной);
- моральные, социальные и иные вытекающие из этого проблемы, которые чем дальше, тем больше запрещают возможные, но не адекватные, не отвечающие «человечности» воздействия человека на самого себя.

В этом плане рассмотрения оказывается просто бессмысленной и реально не существующей основная задача, которую провозглашают многие геронтологи — «жить всегда и молодым» — так как это означает стабилизацию индивидуального развития в определенном моменте его, а это в принципе не только невозможно, но и порочно.

Реальная задача может звучать только так: «поставить под осознанный контроль всю программу развития человека как индивида и вида и овладеть осознанным процессом формообразования в широких пределах организма в целом». Глобальность задачи противодействия старению — главный вывод, без учета которого истинные задачи, вытекающие из истинного состояния проблемы, подменяются ложными и частными, вытекающими как правило из личных эмоциональных влечений и узких представлений отдельных исследователей. Старение — комплексный глобальный феномен и влияния на него — глобальная задача.

Выживаемость стареющей и нестареющей популяций

Еще одним широко распространенным заблуждением, что, собственно и служит причиной столь пристального интереса к старению, является представление о том, что при отсутствии старения длительность жизни

была бы намного, на порядки, выше. В литературе приводятся оценочные цифры длительности жизни «нестареющего человека» в несколько тысяч лет. Посмотрим, однако, что реально имеет место быть.

Стареющая популяция — это популяция, которая повышает интенсивность смертности со временем.

Нестареющая популяция — имеет постоянный показатель его. Показатель смертности для взрослого возраста является характерным для каждого вида признаком, отражающим многие морфо-функциональные его черты. Посмотрим, какие показатели характерны для стареющей и нестареющей популяций — табл. 1.

Таблица 1

Показатели выживаемости для стареющей и не стареющей популяций

Показатели	Стареющие	Нестареющие
Вероятность смерти со временем	Растет	Постоянна
Абсолютная смертность	Максимум в старости	Максимум в юности
СПЖ (для 2/3 популяции)	65–75 лет	130–150 лет
МПЖ для популяции Земли (6 млрд чел.)	100–120 лет	4000–5000 лет
СПЖ/МПЖ — гарантированная жизнь	70 % от МПЖ	3 % от МПЖ
Иллюзорная жизнь	30 % от МПЖ	97 % от МПЖ

Таким образом, представление о том, что «нестареющий человек будет жить тысячи лет» означает на деле, что из 6 млрд. жителей Земли 1 (и только один!) человек имеет реальный шанс при отсутствии старения дожить до 4–5 тыс. лет. В то же время, 2/3 популяции будут жить всего лишь в 2 раза дольше, чем в настоящее время (и только на 40–50 % дольше, чем доживают сейчас стареющие люди!). Большая же часть от декларируемой МПЖ при отсутствии старения является иллюзорной (97 %), тогда как для стареющей популяции 70 % от МПЖ является реально достижимой — «гарантированной» жизнью.

Следует также учитывать, что отсутствие старения приводит к максимальной абсолютной смертности в ранние возраста и к отсутствию чувства гарантированности дожития до определенного возраста — вероятность смерти постоянна все время.

Такая ситуация в корне изменила бы и психологию человека — последствия феномена нестарения для общества были бы поистине катастрофичны.

Нестарение вызвало бы социальную возрастную стратификацию, так как психология, жизненный опыт и социальное положение людей, живущих 50, 150, 500 и 1 000 лет несравнимы; это привело бы к психологической изоляции и геронтократии в современных социальных условиях, стагнации прогресса и консервации социально-общественных структур, навязывания «геро»-психологии молодым, перехода власти к узким и количественно небольшим возрастным группам, жесточайшему конфликту поколений и т. п.

Наконец, следует отметить, что под идеологией борьбы со старостью на самом деле подсознательно протаскивается идея борьбы со смертью, что ясно видно из выше разобранного: под нестарением понимается неуязвимость, отсутствие смерти. Однако, это теоретически совершенно разные вещи.

Таким образом, рассмотрение сущностных моделей старения показывает возможность сущностного анализа биологического содержания моделей и позволяет количественно сравнивать результаты с реальным процессом смертности. Ни одна из моделей не позволяет полностью адекватно описать все особенности реальной кривой смертности, однако, все они описывают вполне реальные процессы, действительно и неизбежно идущие в любой биологической системе. Видимо, реальная модель старения должна быть комплексной и реально учитывать несколько реально идущих процессов.

Количественное моделирование смертности позволяет также вполне четко представить содержание ряда биологических терминов и результатов предполагаемых воздействий, которые могут быть совершенно отличными от результатов, получаемых путем чисто качественных представлений.

В любом случае, моделирование процесса старения и смертности с учетом четкого биологического механизма, лежащего в основе модели, является важнейшим моментом науки вообще и современной геронтологии в частности.

Литература

1. *Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.* Биология продолжительности жизни. М: МОИП; Наука, 1986.
2. *Донцов В. И.* Иммунобиология постнатального развития. М.: МОИП РАН; Наука, 1990.
3. *Донцов В. И.* Применение теории гиперцикла для анализа процессов межклеточной регуляции пролиферации тканей: доказательства существования специализированной клеточной системы регуляции пролиферации тканей // Успехи современной биологии. 1986. Т. 101. Вып. 1. С. 18–29.

4. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. М.: Биоинформсервис, 2002.
5. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967.
6. Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б. Классификация, анализ и применение индикаторов биологического возраста для прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни // Физиология человека. 1995. № 6. С. 42.
7. Платон. Диалоги // Под ред. А. Ф. Лосева. М.: Мысль, 1986.
8. Подколзин А. А., Донцов В. И. Старение, долголетие и биоактивация. М., 1996.
9. Подколзин А. А., Донцов В. И. Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции. М., 1995.
10. Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: Инос. лит., 1960.
11. Системные исследования. Ежегодник ИСА РАН / Под ред. Д. М. Гвишиани. М., 1996.
12. Checkland P. B. System Thinking. System practice. Chichester: J. Willey and sons, 1986.
13. Eigen M., Schuster P. The hypercycle: a principle of natural self-organization. Springer, 1979.
14. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the low human mortality and new model of determining life contingencies // Philos. Trans. Roy. Soc. London A. 1985. Vol. 115. P. 513–585.
15. Nicolis J. S. Dynamics of hierarchical systems. An evolutionary approach. Berlin; Heidelberg; N. Y.; Tokyo: Springer-Verlag, 1986.
16. Perks W. On the some experiments in the graduation of mortality statistics // J. Inst. Actuaries. 1932. Vol. 63. P. 12–40.
17. Turing A. The chemical basis of morpho-genesis // Trans. Roy. Soc. 1952. Vol. 237. P. 32–79.
18. Williams V., Williams B. Basis Physical Chemistry for the life sciences. San Francisco: W. H. Freeman and Co, 1973.