

Системное моделирование в геронтологии

Старение: математические модели главных механизмов

В.Н. Крутько, В.И. Донцов

Аннотация. Целью публикации является исследование процесса старения биологических систем, представляемого тремя главными механизмами в их взаимодействии и математическое моделирование этих механизмов. Дискретность структурных единиц определяет принципиальную уязвимость элементов биологической системы, выход которых из строя и является основой старения (основной глобальный механизм старения биологических систем – стохастическая гибель элементов). Математическая модель стохастического старения качественно удовлетворительно описывает экспоненциальное нарастание интенсивности смертности млекопитающих и человека в средних и пожилых возрастах, но никак не объясняет сложную кривую смертности в ранней молодости. Самообновление биологической системы носит регуляторный характер, и при его снижении также повышается уязвимость всей системы (регуляторное снижение самообновления как механизм старения). Математическая модель этого механизма описывает все особенности сложной реальной кривой смертности человека, начиная с самых ранних возрастов. Самообновление требует притока внешней энергии и вещества и наличие метаболизма, что ведет к задержке и накоплению части внешних и внутренних интоксикантов (накопительный механизм старения). Этот механизм, как показывает моделирование, может играть роль лишь в поздних возрастах. Интегрированная модель взаимодействия трех фундаментальных механизмов старения показывают возможность различных стратегий влияния на старение целостного организма; наиболее доступны влияния на регуляторные механизмы старения.

Ключевые слова: старение, модели старения, стохастическое старение, регуляторная теория старения, накопительная теория старения, возрастная смертность.

Введение

Наблюдающееся во всех цивилизованных странах быстрое постарение населения приводит к увеличению внимания к проблеме старения в целом и все большим вложениям средств в исследования старения [1; 7, 8]. Однако, недостаток системной методологии и теоретических разработок приводит к тому, что исследования старения проводятся хаотично, без понимания стратегии, возможностей и центральных задач, что приводит к отсутствию принципиальных прорывов в биологии старения и геронтологии.

Бурное развитие системного подхода в последнее время буквально во всех областях современного знания и практической жизни общества определяется его мощными методологическими возможностями, что дает основание к применению его для анализа процессов старения биологических систем [2; 6; 7-14; 16; 18; 27].

Предметом настоящего исследования является процесс старения биологических систем. Ранее нами были рассмотрены системные механизмы старения биологических систем и вы-

явлены 3 главных типа (глобальных механизма) старения [2-10].

Целью настоящей публикации является моделирование главных механизмов старения биологических систем и их комплексного действия на биологическую систему в целом.

Сущностное моделирование – основа понимания феномена старения

Создание теоретических моделей изучаемого процесса – важнейший элемент познания, поэтому данному вопросу уделяется центральное внимание в любой современной области науки. Однако, ряд чисто математических подходов к моделированию старения не встречает интереса и признания среди биологов, так как зачастую используемые в моделировании элементы не могут быть наполнены биологическим содержанием и поэтому не могут быть использованы на практике.

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

В настоящее время одной из важнейших задач геронтологии представляется достаточно подробная разработка сущностных моделей старения, отражающих саму природу этого, общего для всего живого, явления и являющихся биологически обоснованными и биологически содержательными.

Представляется, что сущностные модели должны отвечать следующим требованиям:

- четкое представление о биологическом содержании каждого моделируемого элемента;
- биологическая значимость получаемых при моделировании результатов;
- ясное представление о месте модели в системной иерархии процессов старения (какая часть более общего процесса описывается);
- учет внешних факторов, принципиально влияющих на моделируемый процесс.

В настоящей работе представлены математические модели главных механизмов старения, валидность которых проверяется соответствием реальным графикам возрастной смертности, возрастная динамика которой является главной количественной характеристикой старения.

Причина и основные общие типы старения

Представляется достаточно ясным, что при определении термина «старение» необходимым и достаточным оказывается определение принципа старения как явления, что известно как снижение **жизнеспособности с возрастом**, что, в свою очередь, эквивалентно возрастному повышению вероятности смерти. В более общем виде старение – это повышение степени хаоса на всех структурных уровнях организма, что и проявляется общим снижением сопротивляемости организма ко всем факторам и регистрируется как повышение вероятности смерти от всех причин с возрастом.

В таком определении ясно выражена сама сущность феномена старения, выступающая как глобальная, фундаментальная причина старения, так как давно известна общая причина накопления хаоса (энтропии) в не полностью открытых системах: это общий закон природы, известный как второй закон термодинамики и направляющий все естественные природные процессы в сторону повышения энтропии, что эквивалентно прогрессирующему распаду системы. Приложимость второго закона термодинамики к живым системам связана с тем, что они являются только частично открытыми системами: в любом сложном организме существуют не обновляющиеся внутри организма структуры – клетки, молекулы, органеллы, органы и пр.

Существующие теории старения акцентируются на нескольких сотнях конкретных механизмов старения [15; 17; 19-22; 24-26]. Однако, внимательный анализ этих механизмов и сущностное моделирование процесса старения, как и рассмотрение феномена старения и его главной причины, данные нами в предыдущих публикациях [2-10], позволяют сгруппировать данные механизмы в небольшое число классов – общих, или глобальных, механизмов старения.

Глобальные механизмы старения могут быть обозначены как:

- Стохастическая (вероятностная) гибель элементов биологической системы – организма, как 1-й и главный механизм старения биологических систем, наиболее ясно связанный с глобальной причиной старения;
- Снижение регуляторных влияний внутри системы (прежде всего на процесс самообновления организма);
- Накопительный механизм старения, связанный с невозможностью полного выведения внешних и внутренних интоксикантов.

Важной и не решенной до настоящего времени задачей является моделирование и оценка

вклада вышеупомянутых фундаментальных механизмов старения в общую картину старения и взаимодействия данных механизмов между собой.

Под старением целостного организма мы всегда будем понимать снижение общей жизнеспособности системы. Для отдельных систем организма под их жизнеспособностью мы будем понимать способность осуществления своей жизненно важной для целостного организма функции.

Моделирование стохастически-зависимого механизма старения как гибели невосстанавливающихся элементов системы

Полностью сформировавшийся организм имеет множество не обновляющихся элементов на всех его иерархических уровнях структуры: уникальные гены, неделимые клетки (например, нервные, в том числе вегетативных центров управления), не регенерирующие структуры органов (альвеолы, нефроны и пр.), сами органы и пр. Потеря этих элементов с возрастом носит вероятностный характер и поэтому в простейшем случае описывается формулой «радиоактивного распада», по своему виду соответствующей формуле Б. Гомперца [19], описывающей потерю общей жизнеспособности организма с возрастом:

$$dX/dt = -k \cdot X,$$

где X – количество не обновляющихся элементов организма.

Исходя из определения смертности как обратной величины жизнеспособности ($m = 1/X$), мы приходим к известной формуле смертности по Б. Гомперцу:

$$m = \exp(a \cdot t),$$

где « a » – коэффициент степени экспоненты, а « t » – время.

Учитывая наличие внешней вероятности гибели системы, носящей постоянный характер – константа « A », мы приходим к формуле Гомперца-Мейкема:

$$m = \exp(a \cdot t) + A.$$

Графики общего старения (смертности) по Б. Гомперцу и смертности, связанной, со снижением жизнеспособности за счет потери не обновляющихся элементов, таким образом, совпадают, и представляют собой экспоненциальное нарастание вероятности смертности с возрастом. График данного процесса имеет общеизвестный вид экспоненты и в наглядном представлении здесь не нуждается.

Известно, что потеря, например, альвеол и нефронов с возрастом, достигает 50%, а нервных клеток в гипоталамических регуляторных центрах – 80% (это связывает данный механизм с регуляторным механизмом старения). В то же время, изменения ряда структур при старении, например, жизненной емкости легких с возрастом происходит по линейному закону – в целостном организме старение сопровождается компенсаторными изменениями (для легких: гипертрофия оставшихся альвеол), уменьшающих скорость старения функционального ресурса.

В природе стохастический механизм старения 1-го типа реализован в полной мере у постмитотических животных (например, у дрозофил), у которых существуют только не обновляющиеся структурные единицы – все клетки у них постмитотические и количество данных клеток с возрастом сокращается экспоненциально, строго по формуле Б. Гомперца.

Данный механизм лежит в основе возрастного снижения числа функциональных элементов, но он не может объяснить, например, такого типичного для старения явления, как атрофия тканей, состоящих из постоянно самообновляющихся клеток. Если учесть, что основная часть тканей в организме может самообновляться, то можно сделать вывод о недостаточности рассматриваемого механизма для объяснения старения в целом.

Моделирование регуляторного старения

Рост и развитие – неотъемлемые части жизни, они всегда регулируются генетической программой. Обычно, это достигается взаимодействием 2-х компонентов на уровне регуляторных центров: стимулирующего и ингибирующего, формирующих регуляторную систему с обратной отрицательной связью.

Нервные регуляторные клетки сосредоточены прежде всего в вегетативных регуляторных центрах гипоталамуса, в ядрах которого наблюдается с возрастом гибель до 80% этих клеток. Растормаживание стимулирующих, при гибели ингибирующих клеток, дает постоянный растущий градиент регулирующего фактора с максимумом при полной гибели ингибирующей популяции, если стимулирующие клетки не гибнут сами. Такой градиент, например, половых гормонов (конечных реализующих регуляцию факторов для данной функции) ведет к включению полового созревания. Если предположить, что регуляторные клетки с возрастом изнашиваются, гибнут случайным, вероятностным, образом и не возобновляются, то легко

видеть, что возрастная динамика этих клеток и конечного регуляторного фактора будет описываться системой линейных дифференциальных уравнений, отражающих взаимодействие стимулирующих – хелперных (h) и ингибирующих – супрессорных (s) влияний (с учетом коэффициентов « kh » и « ks » и константы « c »):

$$\begin{aligned} ds/dt &= -ks*s; \\ dh/dt &= -kh*h; \end{aligned}$$

Конечный эффект определяется результирующим влиянием, отражающим соотношение « h » и « s » факторов:

$$dF/dt = kf*(h - s) + c.$$

Если считать регуляторный фактор F главным фактором жизнеспособности, обеспечивающим интегральное функционирование организма как системы (влияющим в общем случае на уровень самообновления организма), тогда смертность $m = 1/F$. Моделирование показывает очень хорошее качественное соответствие реальной кривой смертности у млекопитающих и человека. Воспроизводятся все три главные качественные характеристики графика смертности: быстрый спад в раннем возрасте, экспоненциальный подъем в средних и старших возрастах, некоторое замедление подъема в самом позднем старческом возрасте (Рис. 1).

Все это может указывать на определяющую роль процессов регуляции для старения человека. Важнейшим фактором, определяющим старе-

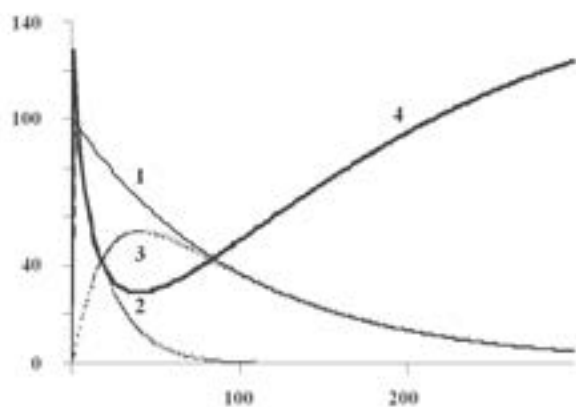


Рис. 1. Модель регуляторного старения как возрастной дистрофии тканей при изменении центральной регуляции клеточного роста

По вертикали – значения параметров, по горизонтали – время в условных единицах.

1 – количество клеток-стимуляторов (h) для начального $h = 100$ при спонтанной гибели 1% клеток за единицу времени; 2 – количество клеток-ингибиторов (s) для начального $s = 100$ при спонтанной гибели 5% клеток за единицу времени; 3 – содержание итогового регуляторного фактора ($F = h - s$); 4 – логарифм смертности: ($Lg m = Lg (1/(F+c)*100)*150$) при $c=10$).

ние в этом случае, является скорость гибели « h » клеток, влияющих на уровень самообновления тканей организма. Вероятным биологическим субстратом таких регуляторных центров является гипоталамус. Нейроны гипоталамуса способны выделять нейроэндокринные транзмиттеры (либерины и статины), стимулирующие или угнетающие выработку тропных гормонов передней доли гипофиза. Так, регуляция синтеза гормона роста гипофизом осуществляется соматолиберин-ом гипоталамуса, тогда как соматостатин снижает такую функцию.

Для сравнения результатов моделирования с реальной кривой смертности была выбрана одна из стран в период наиболее благоприятных исторических условий, для минимизации влияния внешних факторов на кривую смертности (Рис. 2)..

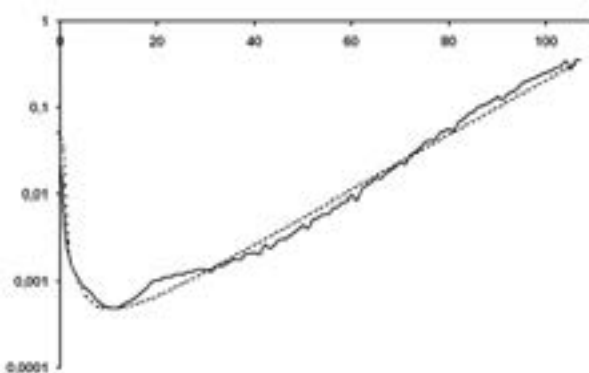


Рис. 2. Математическая модель регуляторной теории смертности и реальная интенсивность смертности в Австралии (1921-1929 гг)

Сплошная линия – интенсивность смертности в Австралии (1921-1929 гг), по оси X – годы, по оси Y – интенсивность смертности (логарифмическая кривая), интервал 1 год. Данные из <http://www.mortality.org/>, 15.03.2015.

Пунктирная кривая – расчетная величина смертности согласно предлагаемой модели.

Видно, что расчетная и реальная кривые смертности фактически совпадают. Более высокая смертность в возрасте 16-30 лет характерна для всех стран и объясняется вступлением во взрослую жизнь нового поколения и связанными с этим повышенными рисками смертности как результат социо-культурного стресса, то есть, определяется внешними влияниями.

Таким образом, предлагаемая модель относится к регуляторным и основана на представлениях о связи старения с процессами роста и развития организма в целом. Модель указывает на важную роль регуляторных механизмов снижения роста и самообновления тканей с возрастом в процессе старения человека и животных.

Моделирование накопительного механизма старения

Наиболее общий механизм противостояния энтропии – поток энергии извне, что осуществляется для всех живых организмов процессами питания и дыхания – метаболизмом. Эти процессы не могут быть идеальными, поэтому неизбежно должны возникать «отходы производства» – нероботоспособные балластные молекулы и вредные токсические вещества, удаление которых из организма также в принципе не может быть 100% идеальным процессом, в результате чего «загрязнения» неизбежно накапливаются в организме. Вклад в этот процесс вносят также вредные элементы, содержащиеся в пище, во вдыхаемом воздухе, в информационных потоках (экзотоксины). Результатом данных процессов является накапливающиеся с возрастом «загрязнения», под которыми, в общем случае, можно понимать, мешающие, не функциональные и токсические элементы различной природы. Примерами могут служить в общем случае: связанные с тканями токсины и тяжелые металлы, рубцы от старых ран и воспалительных процессов, хронические инфекции, холестериновые бляшки на сосудах, не функционирующие белковые комплексы в клетках, липофусцин в нервных клетках, явления остеохондроза, последствия психических травм и неразрешенные психологические проблемы и т.п.

Изменение с возрастом потока вещества и энергии – « P » через организм можно оценить по уровню метаболизма. Известно, что базальный метаболизм снижается с возрастом, однако, не более чем на 10 %, поэтому данными изменениями можно в первом приближении пренебречь и считать интенсивность входного потока загрязнений в организм постоянной, т.е. $P = const$ (отметим, что под P понимается суммарный поток эндо- и экзо-загрязнений). Если предположить, что, в связи с не идеальностью процессов очистки, определенная часть данного потока (часть метаболитов и посторонних внешних примесей) накапливается в организме – накопительный механизм старения, то динамика жизнеспособности будет описываться следующим линейным дифференциальным уравнением:

$$dX/dt = -k \cdot P = const = c,$$

где X – жизнеспособность, P – поток вещества и энергии через систему, k – коэффициент пропорциональности.

Из данного уравнения с очевидностью следует, что в результате накопления загрязнений жиз-

неспособность снижается с возрастом линейно. Расчет динамики смертности « m » ($m = 1/X$), как обратной величины жизнеспособности, показывает (Рис. 3), что при действии данного механизма старения смертность растет в основном в поздних возрастах и растет более интенсивно, чем это наблюдается в природе у млекопитающих, поэтому описать старение только данным механизмом не представляется возможным.

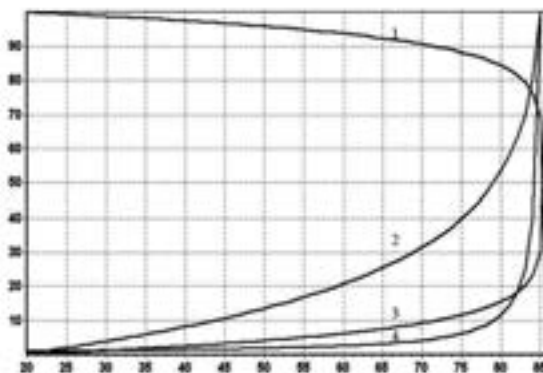


Рис. 3. Моделирование смертности для накопительного механизма старения.

По вертикали – параметры, по горизонтали – время в условных единицах.

1 – количество доживших; 2 – количество умерших; 3 – смертность; 4 – Log смертности.

Видимо, данный механизм не является ведущим механизмом старения в целом, не исключено, однако, что он может вносить существенный вклад на самых поздних этапах жизни. Это известно, например, для жуков – накопление «загрязнений» в желтом теле критично для них только в конце жизни – для жуков часто описывают механизм старения как гибель от самоотравления.

Моделирование взаимодействия фундаментальных механизмов старения

Рассмотрение биологического смысла основных механизмов старения приводит к очевидным выводам о том, что данные механизмы с неизбежностью взаимодействуют между собой в целостном организме – влияют, взаимопроникают друг в друга:

- «загрязнение» снижает устойчивость элементов, увеличивая вероятность их повреждений и гибели, снижает эффективность функционирования, в том числе элементов регуляции в нейро-вегетативных центрах;
- гибель элементов снижает эффективность очистки (в том числе от поврежденных элементов) и число элементов регуляции;

- повреждения действуют как механизм потери и загрязнения (балластными, и плохо функционирующими элементами) и изменяют эффекты регуляции;
- регуляция, стимулирующая пролиферацию и обновление, является, по сути, главным механизмом, противостоящим загрязнению («разбавлением» быстро растущей новой биоплазмой), гибели и повреждениям (адаптивными влияниями). В то же время, ухудшение регуляции критично для общей адаптивности и устойчивости организма при старении.

Таким образом, при моделировании взаимодействий между ведущими механизмами старения необходимо учитывать:

- влияние «загрязнения» на гибель элементов, в т.ч. регуляторных клеток;
- влияние повреждений на обновляющиеся, не обновляющиеся и регуляторные элементы,
- обратное влияние регуляторных элементов через клеточное самообновление делением на три первых механизма старения.

Данные требования учтены нами при построении сущностной модели взаимодействия механизмов старения с помощью следующих представляющихся естественными групп постулатов.

Изменения жизнеспособности не обновляющихся структур (клеток, тканей, органелл, органов):

- обратно пропорциональны накопленному «загрязнению»;
- обратно пропорциональны скорости их естественной – случайной гибели;
- обратно пропорциональны скорости их повреждений;
- пропорциональны жизнеспособности обновляющихся структур.

Изменения жизнеспособности обновляющихся структур:

- обратно пропорциональны накопленному «загрязнению» (накопленное «загрязнение» обратно пропорциональны скорости деления клеток);
- обратно пропорциональны скорости их естественной – случайной гибели;
- обратно пропорциональны накоплению повреждений (накопленные повреждения обратно пропорциональны скорости деления клеток);
- пропорциональны жизнеспособности обновляющихся структур (в частности, скорость обновления пропорциональная стимулирующему фактору сыворотки крови - «F»).

При учете данных постулатов, некоторые постоянные коэффициенты предыдущих уравнений становятся функциями от жизнеспособностей обновляющихся и не обновляющихся элементов.

Для моделирования жизнеспособности целостного организма удобно представить общую жизнеспособность (X) как сумму жизнеспособностей обновляющихся ($X1$) и не обновляющихся ($X2$) элементов:

$$X = k_a * X1 + k_b * X2.$$

С учетом вышесказанного, будем считать, что: «загрязнение» (коэффициент $k1$, ставший функцией) обратно пропорционально сохраненному ресурсу $X1$ и $X2$ и пропорционально повреждениям ($k3$); скорости гибели клеток ($km1$, $km2$, $km3$, kh и ks) пропорциональны уровням повреждений и «загрязнения»; скорость повреждений – вероятностный процесс.

Полные формулы для расчетов интегрированием отдельно для не обновляющихся ($X1$) и обновляющихся ($X2$) элементов показаны ниже – система уравнений (1). В данной системе используются описанные выше обозначения: $k1$, P , $k2$, $k3$, ks , kh , kf , c . Смысл дополнительно введенных коэффициентов – следующий: $km1$, $km2$, $km3$ – коэффициенты, отражающие вероятностную, случайную, гибель элементов по каждому из 3-х общих механизмов старения; $k1_1$ – коэффициент обратного влияния имеющегося загрязнения на поток загрязнения; $k1_2$ – влияние 2-го механизма старения на поток загрязнения; k_{ii} – коэффициенты увеличения гибели элементов по i -му механизму старения вследствие влияния других механизмов старения, включая влияния на регуляторные элементы – k_{hh} и k_{ss} ; k_{ij} – влияние j -го механизма старения на данный (i -тый) механизм старения.

Первый механизм старения:

$$\begin{aligned} dX1/dt &= -k1 * P - km1 * X1 \\ dX2/dt &= -k1 * P - km1 * X2 \\ k1(t+1) &= k1(t) / (k1_1 * X1 + k1_2 * X2) \\ km1(t+1) &= km1(t) + k11 * (k1 + k2 - k4) \end{aligned}$$

Второй механизм старения:

$$\begin{aligned} dX1/dt &= -km2 * X1 \\ km2(t+1) &= km2(t) + k22 * (k1 - k4) \end{aligned} \quad (1)$$

Третий механизм старения:

$$\begin{aligned} dX2/dt &= k4 * F - km4 * X2 \\ ds/dt &= -ks * s \\ dh/dt &= -kh * h \\ F &= kf * (h - s) + C \\ Km3(t+1) &= km3(t) + k33 * (k1 + km2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} kh(t+1) &= kh(t) + khh*(k1 + km2) \\ ks(t+1) &= ks(t) + kss*(k1 + k2) \end{aligned}$$

Система дифференциальных уравнений (1) решается методом численного интегрирования. При моделировании рассчитываются изменения $X1$ и $X2$ за счет каждого из механизмов старения и эти изменения суммируются, чтобы получить интегральную динамику жизнеспособности и смертности.

Данная модель открывает возможности для моделирования и прогнозирования внешних воздействий на основные процессы старения в эксперименте, в том числе для оценки ожидаемой эффективности различных факторов, сдерживающих старение у человека – геропротекторов.

Для моделирования всех взаимодействующих между собой механизмов старения авторами разработана компьютерная система, осуществляющая интегрирование системы уравнений и позволяющая получать графики изменения выживаемости и смертности в зависимости от конкретных значений параметров модели. Данная система позволяет имитировать (исследовать в компьютерном эксперименте) различные сценарии воздействий на процессы старения, в частности изменяющих вид и интенсивность взаимодействия между собой основных механизмов старения.

Имитационные эксперименты с моделью показали, что она, как и следовало ожидать, воспроизводит множество траекторий старения, которое генерируют каждый из механизмов старения по отдельности, но позволяет также анализировать величину и форму относительного вклада в старение каждого из этих механизмов. В частности, модельные эксперименты показали, что наиболее перспективной мишенью для радикального торможения старения и увеличения продолжительности активной жизни с высоким уровнем жизнеспособности являются воздействия на регуляторный механизм старения – воздействия, осуществляемые за счет стимуляции пролиферации и самообновления регуляторных клеток (Рис. 4). При этом достигается двукратное увеличение продолжительности жизни и положительное изменение формы кривых смертности: более прямоугольный их характер указывает на более медленное старение с отсрочкой основных проявлений старения на самые поздние возраста.

Заключение

Создание теоретических моделей изучаемого процесса – важнейший элемент познания, поэтому данному вопросу уделяется центральное внимание

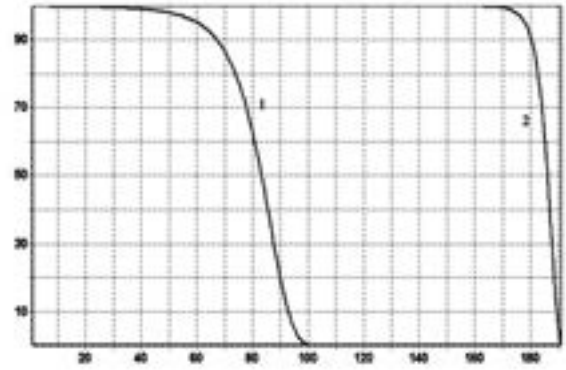


Рис. 4. Возможности изменения продолжительности жизни при влиянии на регуляторный глобальный механизм старения (общая модель старения с учетом всех трех глобальных механизмов старения и их взаимовлияний)

По вертикали – количество доживших до данного возраста в %, по горизонтали – время в условных единицах.

1 – количество доживших при обычных условиях гибели регуляторных клеток;

2 – количество доживших при отсутствии гибели стимулирующей популяции регуляторных клеток.

в любой современной области науки. В настоящее время одной из важнейших задач геронтологии представляется достаточно подробная разработка сущностных моделей старения, отражающих саму природу этого, общего для всего живого, явления и являющихся биологически обоснованными и биологически содержательными.

Настоящее сообщение является попыткой разработки математических моделей старения, связанных прямо с главными механизмами этого процесса. Валидность моделей проверялась соответствием результатов моделирования реальным графикам возрастной смертности, так как смертность, как обратная величина жизнеспособности, является главной количественной характеристикой старения.

Исследование процесса старения биологических систем позволяет выделить три глобальных механизма старения, математическое моделирование которых позволяет соотнести их с реальными кривыми смертности человека, исходя из представлений о возрастной смертности как количественной меры степени старения биологической системы.

Построение биологической системы из дискретных структурных единиц определяет принципиальную уязвимость элементов биологической системы, выход которых из строя и является основой старения (основной глобальный механизм старения биологических систем – стохастическая гибель элементов). Математическая модель стохастического старения качественно удовлетворительно описы-

вает экспоненциальное нарастание интенсивности смертности млекопитающих и человека в средних и пожилых возрастах, но в то же время никак не объясняет сложную реальную кривую смертности, наблюдаемую в ранней молодости.

Определяющим для биологических систем является их способность к внутреннему самообновлению. Такое самообновление биологической системы носит, в общем случае, регуляторный характер; при его снижении уязвимость всей системы также повышается (регуляторное снижение самообновления как механизм старения). Предлагаемая модель регуляторного старения основана на представлениях о связи старения с процессами роста и развития организма в целом. Гипотеза о взаимовлиянии стимулирующих и ингибирующих регуляторных клеток с различной скоростью спонтанной гибели, контролирующей рост и обновление соматических клеток, позволяет моделировать период роста и его окончание с последующим затуханием самообновления организма. Смертность рассматривается как обратная величина жизнеспособности, а жизнеспособность эквивалентна скорости клеточного роста и самообновления тканей. Модель указывает на важную роль регуляторных механизмов снижения роста и самообновления тканей с возрастом в процессе старения человека и животных, которые легко поддаются корректирующим воздействиям, что открывает широкие возможности влияния на старение человека и млекопитающих. Математическая модель этого механизма описывает все особенности сложной реальной кривой смертности человека, начиная с самых ранних возрастов.

Самообновление требует притока внешней энергии и вещества и наличие метаболизма, что ведет к задержке и накоплению части внешних и внутренних интоксикантов (накопительный механизм старения). Этот механизм, как показывает моделирование, может играть роль лишь в поздних возрастах.

Интегральная модель взаимодействия трех фундаментальных механизмов старения показывают возможность различных стратегий влияния на старение целостного организма; наиболее доступны влияния на регуляторные механизмы старения.

Область применения работы – геронтология, системный анализ, общая биология, антивозрастная и профилактическая медицина.

Литература

- 1 Галин Р.А., Галина Л.Л., Акмадиева Т.Р. Старение населения: социально-экономические последствия // Вестник ВЭГУ. 2010. № 2. С. 31-39.
- 2 Донцов В.И., Крутько В.Н. Системные механизмы и обобщенные модели старения // Информатика и системы управления. 2009. № 4. С. 30-31.
- 3 Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения // Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №1. С.3-19.
- 4 Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина Анти-старения: фундаментальные основы. М.: URSS. 2010. 680 с.
- 5 Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
- 6 Донцов В.И., Крутько В.Н. Общая системная теория старения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 3. С.657-663.
- 7 Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Системный анализ тенденций и причин демографической катастрофы в России в конце XX века // Труды Института системного анализа Российской академии наук. 2005. Т. 13. С. 43-54.
- 8 Крутько В.Н., Донцов В.И. Системные механизмы и модели старения. М.: ЛКИ. 2008. 336 с.
- 9 Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяцева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43. № 1. С. 12–19.
- 10 Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяцева О.В., Кузнецов И.А., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Смирнова Т.М., Соколова Л.А. Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека (Обзор) // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 3. С.12-19.
- 11 Лазько А.Е., Лазько М.В., Ярошинская А.П., Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карпеева Д.В. Использование структурно-системного анализа в биологии // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 4. С. 163-165.
- 12 Неголюк Ю.И., Карпин В.А., Прокопьев М.Н. Системный анализ и моделирование в медико-биологических науках // Актуальные проблемы современной науки. 2006. № 5. С. 37-40.
- 13 Сергеев С.А., Кобзарь К.П. Системно-антисистемный анализ – путь к объемному мышлению // Современные научные исследования и инновации. 2014. № 3. С. 16.
- 14 Хазов В.С. Системный анализ в современной методологии // Архив внутренней медицины. 2012. № 5. С. 62-68.

- 15 *Babaeva A.G., Zuev V.A.* Transfer of signs of aging to young mice by splenic lymphoid cells from old syngeneic donors//Bull. Exp. biol. med. 2007. Vol.144. № 1. P.89-90.
- 16 *Checkland P.B.* System Thinking. System practice. J. Willey and sons. Chichester, 1986. 380 p.
- 17 *Giaimo S.* Evolution of aging through reduced demographic stochasticity - an extension of the pleiotropy theory to finite populations//Ecol. evol. 2014. Vol.4. № 2. P.167-173.
- 18 *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. 1825. Vol.15. P.513-585.
- 19 *Hayflick L.* Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. Vol.3. № 12. P.220.
- 20 *Kirkwood T.B., Melov S.* On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history//Curr. biol. 2011. Vol.21.№ 18. P.701-707.
- 21 *Masoro E., Austad S.* (ed). Handbook of the Biology of Aging. San Diego: Academic Press (Elsevier Science); 2011. 586 pp.
- 22 *Murphy M.P., Partridge L.* Toward a control theory analysis of aging//Annu. rev. biochem. 2008. 77:777-798.
- 23 *Nicolis J.S.* Dynamics of hierarchical systems. An evolutionary approach. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-N.Y. Tokyo. 1986. 440 p.
- 24 *Rando T.A., Chang H.Y.* Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock//Cell. 2012. Vol.148. № 1-2. P.46-57.
- 25 *Vern L.B., Merril S., Norella M.P., Daphna G.* (ed). Handbook of Theories of Aging. NY: Springer Publishing Company, LLC. 2009. 567 p.
- 26 *Walker R.F.* Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence//Rejuvenation res. 2011. Vol. 14. № 4. P. 429-436.
- 27 *Wolfram S.* A new kind of science. Wolfram Media Inc., Champaign, Ill., USA. 2002. 1192 p.

Крутько Вячеслав Николаевич. Зав. лабораторией ИСА ФИЦ ИУ РАН. Д.т.н. Окончил в 1971 г. МФТИ. Количество печатных работ: более 200. Область научных интересов: моделирование живых систем, теория здоровья и старения, компьютерные системы для оценки и прогноза здоровья и старения. E-mail: krutkovn@mail.ru.

Донцов Виталий Иванович. В.н.с. ИСА ФИЦ ИУ РАН. Д.мед.н. Окончил в 1976 г. Волгоградский гос. мед. институт. Количество печатных работ: более 100. Область научных интересов: теоретическая и экспериментальная геронтология, системные механизмы старения. E-mail: dontsovvi@mail.ru.