

А.И. Михальский, В.Н. Новосельцев

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАРЕНИЯ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: mikhalsk@ipu.rssi.ru

Приводится обзор работ, опубликованных в тематической подборке «Механизмы управления процессами старения и продолжительностью жизни» в журнале «Проблемы управления» (№ 4, 2004). Авторы статей представляют различные подходы к изучению процессов и механизмов старения и управления ими, что представляет большой интерес для междисциплинарных исследований.

Ключевые слова: старение, инвалидизация, гомеостаз, моделирование, гетерогенность, надёжность биологических систем, влияние окружающей среды.

1. Введение

В журнале «Проблемы управления» в выпуске № 4 за 2004 г. опубликована тематическая подборка «Механизмы управления процессами старения и продолжительностью жизни», представляющая различные подходы в количественном анализе и моделировании процессов старения, заболеваемости и смерти. Опубликованные статьи представляют заявленную проблему в широком диапазоне от феноменологического описания до рассмотрения процессов на клеточном уровне и используют широкий спектр современных методов количественного анализа от имитационного моделирования до стохастического оценивания.

В настоящее время во всех развитых странах мира происходят одни и те же демографические процессы — продолжительность жизни увеличивается, количество пожилых людей возрастает, а число рождающихся детей падает. Эти тенденции вызывают в обществе обостренное беспокойство, поскольку увеличивается заболеваемость, растёт инвалидизация и возрастает социальная нагрузка на молодую работоспособную часть населения.

Начиная с 40-х годов XIX века, продолжительность жизни в развитых странах мира увеличивалась по линейному закону со средней скоростью 2,5 года за десятилетие, и нет видимых причин, по которым этот рост сегодня мог бы прекратиться (рис. 1). Страны, ранее не входившие в число лидеров, постепенно вырываются вперед, так что во время «рывка» продолжительность жизни в этих странах увеличивается даже быстрее [22].

Все чаще разгораются дискуссии о том, ограничены ли пределы жизни вообще. В этих дискуссиях большую

роль играют результаты, полученные при исследованиях на животных. Так, американский биодемограф Дж. Кэри проводил опыты с миллионной популяцией средиземноморских плодовых мушек. Он обнаружил, что самая долгоживущая мушка прожила более 200 дней при средней жизни около 50 дней. Такие результаты привели Дж. Кэри к мысли об отсутствии естественного предела продолжительности жизни в природе [11].

Мало того, было обнаружено, что смертность у всех живых существ с увеличением возраста выше некоторого предела начинает замедляться, а затем и падать. Хотя эти данные пока плохо распространяются на человека из-за недостаточной величины выборки, имеются веские основания для того, чтобы в этом не сомневаться.

С другой стороны, американский биодемограф С. Ольшански активно защищает противоположную точку зрения. По его мнению, в настоящее время про-

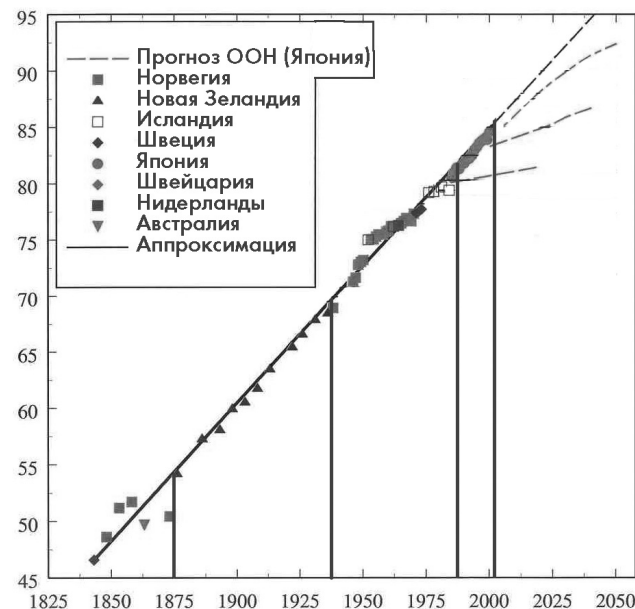


Рис. 1. Изменение средней продолжительности жизни женщин в странах-лидерах ([22], с изменениями). За 160 лет продолжительность жизни увеличилась на 40 лет, причем, постоянно происходила смена страны-лидера. С 1875 г. и до второй мировой войны лидировала Новая Зеландия, а в последнее время вперед вырвалась Япония.

должительность жизни у человека практически достигла своего предела [12]. В 2004 г. журнал «Journal of Gerontology» провел дискуссию, посвященную этим вопросам, в которой приняли участие ведущие мировые специалисты. Известный американский биолог Леонард Хейфлик утверждает, что никакие вмешательства не могут замедлить, остановить или обратить процесс старения у человека. Что касается увеличения продолжительности жизни, говорит он, то она происходит исключительно за счет сокращения смертности от различных болезней — как детских, так и старческих. Механизм старения — общий для всех живущих на Земле существ — остается пока незатронутым и вообще не ясно, можно ли на него каким-либо образом воздействовать [15].

Все эти данные носят описательный характер. Глубинные процессы, связанные с причинами этих явлений и с возможными способами воздействия на них, до сих пор находятся в зачаточном состоянии. Хотя в последнее время общественный интерес к проблемам демографии, геронтологии и гериатрии резко возрос, механизмы управления этими процессами (как естественные, так и техногенные) до сих пор остаются непознанными. В настоящее время специалисты различных дисциплин во всем мире стараются понять, как связаны причины этих изменений с физиологическими и генетическими факторами. Расшифровка генома человека и дрозофилы показала удивительную их близость — около 80 % генов оказались общими. Это обстоятельство подтверждает важность экспериментов на животных и возможность использования получаемых данных для человека.

В подборке, опубликованной журналом «Проблемы управления», в основном представлены работы по математическому моделированию, выполненные российскими учеными в содружестве с Институтом демографических исследований им. Макса Планка (г. Росток, Германия), где много лет лабораторией продвинутых статистических методов руководил А.И. Яшин (ныне профессор Университета Дьюка, США).

2. Новые идеи, методы и проблемы в моделировании старения

Подборку открывает статья А.И. Яшина и С.В. Украинцевой «Новые идеи, методы и проблемы в моделировании демографических и эпидемиологических проявлений старения» [9]. Дело в том, что традиционные демографические методы анализа заболеваемости и смертности не принимают во внимание два важных свойства, определяющих связь любой популяции с внешней средой. Первое связано с различиями между индивидуумами в шансах заболеть и умереть, а второе — с зависимостью между жизненно важными биологическими характеристиками (продолжительностью

жизни, возрастом начала заболевания и т.п.) у генетических родственников и индивидуумов, разделяющих культурные и другие жизненные стандарты.

Каждая популяция имеет определенную структуру и особенности, которые часто имеют скрытый (латентный) характер и описываются соответствующими переменными. Одной из ненаблюдаемых характеристик является индивидуальная предрасположенность к заболеваниям (уязвимость). Индивидуальные различия в уязвимости подчиняются закономерностям, которые могут быть описаны вероятностными функциями распределения. Другой элемент описания касается функции риска: она должна зависеть от наблюдаемых переменных и от величины ненаблюдаемой уязвимости.

Индивидуальные риски могут быть зависимыми. Так, родственные связи могут определять наследственную предрасположенность к заболеваниям у близких родственников. Общие традиции, культурные и другие особенности, разделяемые членами этнических, социальных или профессиональных групп, также порождают зависимость между соответствующими рисками у принадлежащих к группе индивидуумов. Для учета скрытых различий в шансах гибели используются модели неоднородности уязвимости с постоянной и переменной уязвимостью. В стохастических моделях переменной уязвимости предполагается, что факторы неоднородности Y_x , влияющие на риск гибели индивидуума $\mu(x, Y_x)$ случайно меняются с возрастом x .

Для изучения зависимости между продолжительностью жизни у родственников конструируют совместное распределение этих величин (например, в случае близнецов — двумерное). Такое распределение отражает суть механизмов, порождающих соответствующие зависимости. Существенными в этих моделях являются предположения о линейной зависимости функций риска зависимых индивидуумов от величины уязвимости (пропорциональный риск) и о совместном распределении этих величин (двух в случае близнецов) среди индивидуумов в популяции.

Опыт работы в области моделирования процессов в биологии, медицине, демографии и здравоохранении показывает, что одним из наиболее трудных этапов является формулировка проблем, имеющих прикладную значимость и допускающих исследование средствами моделирования. Принципиальная особенность рассматриваемых систем заключается в том, что их исследование требует междисциплинарных усилий.

В этих условиях неизбежны неожиданные демографические тренды, необъяснимые эпидемиологические явления, загадочные и парадоксальные результаты экспериментальных исследований. Так, неожиданным оказался рост заболеваемости аллергическими и аутоиммунными болезнями населения развитых стран.

Заболееваемость астмой увеличилась втрое в течение двух декад, но причины, порождающие подобные тренды, остаются пока неизвестными. Рост заболееваемости болезнью Альцгеймера напоминает эпидемию и также остается необъясненным. Несмотря на то, что, начиная с 1990 г., в некоторых странах (США, Дания, Швеция) обозначилась тенденция к уменьшению риска заболеть онкологическими болезнями, в большинстве других стран этот риск продолжает увеличиваться. Это происходит на фоне повсеместного уменьшения риска рака, связанного с инфекционными причинами, и общей тенденции в снижении риска заболеть рядом наиболее распространенных форм рака (рак легких и рак предстательной железы у мужчин, рак матки у женщин и рак желудка у обоих полов). Для целого ряда других распространенных форм рака этот риск продолжает увеличиваться. По непонятным пока причинам наблюдается быстрый рост риска заболеть раком крови и лимфатических узлов, раком почек и гипопифиза.

Возврат многих «побежденных» инфекционных заболеваний и появление новых подвергает сомнению простой однонаправленный эпидемиологический переход от эры инфекционных патологий к эпохе дегенеративных хронических заболеваний и «болезней цивилизации». Недавний анализ показал, что более 175 человеческих патогенов (около 12 % известных) появляются вновь, и что с 1973 г. зарегистрировано 37 новых болезней. В настоящий момент человечество не располагает надежным инструментом для предсказания будущих изменений спектра человеческой заболееваемости.

Парадоксальные результаты возможны и в другом отношении. Многие исследователи, изучающие старение живых организмов, ассоциируют наклон логарифма кривой смертности со скоростью старения. Однако такая интерпретация не всегда уместна. Она может приводить к ошибочным выводам — например, о том, что увеличение средней продолжительности жизни без соответствующего увеличения максимальной (случай ректангуляризации кривой дожития в популяции) соответствует увеличению скорости индивидуального старения.

Индивидуальное старение организма может пониматься как возрастное снижение его устойчивости к стрессовым воздействиям, а смертность характеризует его шансы погибнуть. Чтобы понять, как связаны между собой старение и смертность, нужно изучать наиболее вероятные механизмы индивидуальной устойчивости к стрессовым воздействиям. Эффекты постоянно действующих стрессовых факторов на живой организм зависят от его уязвимости по отношению к соответствующим воздействиям. При повышенной стрессовой нагрузке, действующей длительное время, адаптивные механизмы работают напряженно. В результате накап-

ливаются побочные эффекты, называемые «аллостатической нагрузкой», что может привести к развитию патологии.

Чтобы избежать разрушительных последствий воздействия стресса, организм проявляет гибкость, комбинируя различные стратегии защиты. Одна из них связана с изменением робастности (уязвимости) организма. При высокой робастности только стрессовые воздействия достаточно большой амплитуды могут проникнуть в организм. Другая стратегия связана с компенсацией последствий стресса. Наконец, определяющей в долговременной способности организма выжить после воздействия стресса может быть скорость защитных реакций.

Замедление старения может значительно увеличить продолжительность активной жизни. Эксперименты с популяциями мутантов круглых червей *C. elegans* позволили в 5 и более раз увеличить среднюю продолжительность жизни этих животных. Недавние исследования зафиксировали среднюю продолжительность жизни мутантов, в 6 раз превышающую этот показатель у популяций дикого типа. Исследователи отмечали сохранение высокой активности и функционального статуса у представителей долгоживущей популяции до глубокой старости. Аналогичные данные были отмечены и у мышей.

Небольшие дозы стресса приводят к небольшим повреждениям в организме. Однако они могут играть важную сигнальную роль, активируя резервы организма в масштабах, превышающих возникшие повреждения. Это приводит к эффекту гормезиса — относительному увеличению индивидуальной сопротивляемости большему стрессу.

Индивидуальное здоровье людей ухудшается с возрастом. Этот факт частично отражен в росте повзrastных характеристик заболееваемости и смертности населения, которые являются результатом влияния многочисленных внешних и внутренних факторов, меняющихся со временем и возрастом. Быстро накапливающиеся знания уже превышают возможности человеческого мозга абсорбировать, систематизировать и использовать эту информацию. Междисциплинарные барьеры создают дополнительные трудности для сопоставления и аналитического синтеза многочисленных результатов исследований и возникновения новых идей. В результате возможности человека предвидеть последствия индустриального развития, климатических катастроф и других изменений окружающей среды для общественного здоровья остаются недоиспользованными и увеличиваются медленнее, чем могли бы.

Таким образом, для формулировки и проверки гипотез о механизмах, порождающих наблюдаемые демографические тренды, оценки объективных тенденций в

изменениях эпидемиологических и демографических показателей требуются качественно новые подходы к организации и использованию результатов междисциплинарных исследований. Статья в целом утверждает, что будущее — за междисциплинарным подходом к изучению старения.

3. Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления старением

В статье «Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением» (авторы В.Н. Новосельцев, Р. Аркинг, Ж.А. Новосельцева и А.И. Яшин [5]) представлены работы, связанные с моделированием старения и репродукции. В ней рассмотрена гомеостатическая модель старения, выдвинутая ранее [6]. В этой модели предполагается следующее.

- Темп индивидуального старения организма пропорционален темпу потребления кислорода, который модифицируется его оксидативной уязвимостью.
- Старение представляется как снижение с возрастом гомеостатической способности организма — его способности перерабатывать в энергию вещества, поступающие из окружающей среды.
- Следствием старения является снижение энергетического ресурса организма с возрастом, а его истощение приводит организм к естественной смерти от старости.

Эти три постулата представляют собой междисциплинарные интерфейсы, связывающие между собой различные дисциплинарные модели. Например, второй постулат связывает процессы образования свободных радикалов (дисциплинарная область — биохимия) с повреждениями внутренних структур организма (биофизика), а третий — энергетические процессы в орга-

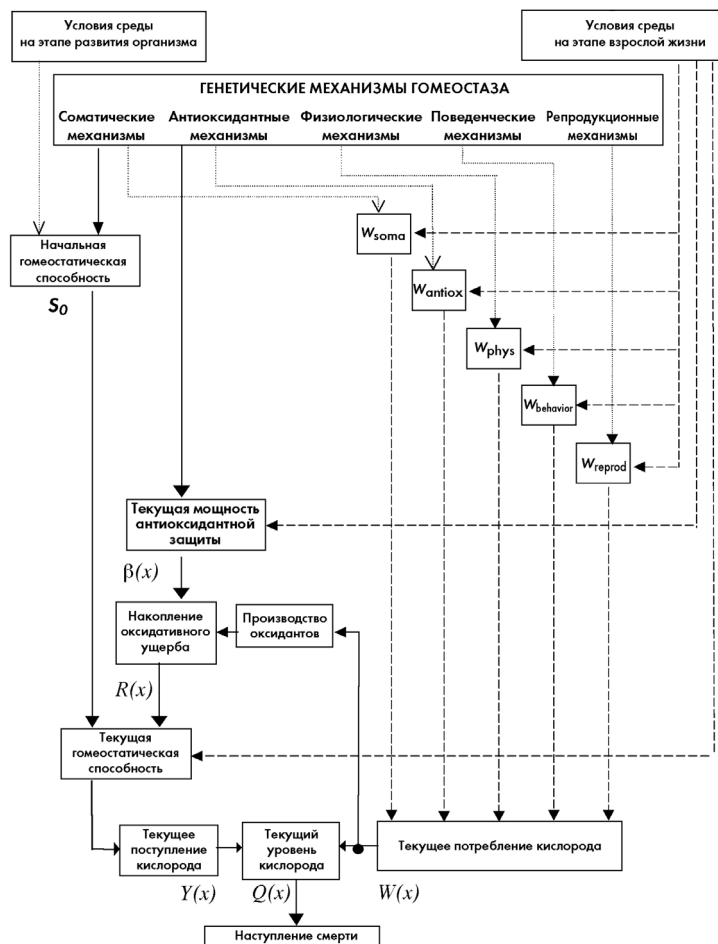


Рис. 2. Взаимодействие генетических, физиологических и поведенческих факторов в процессе старения и смерти организма [5]. Существенным элементом модели является сложный характер энергетического баланса. Временной паттерн $W(x)$, т.е. зависимость потребления кислорода от возраста, включает в себя несколько компонент — потребление кислорода на поддержание соматической структуры организма (W_{soma}) и на реализацию антиоксидантной защиты (W_{antiox}), текущие расходы на поддержание двигательной активности (W_{phys}) и работу физиологических механизмов гомеостаза ($W_{behavior}$). В репродуктивных возрастах кислородный бюджет включает расходы на производство потомства (W_{reprod}).

низме (физика) с процессом умирания его клеток (физиология).

Развертывание процесса старения в индивидуальном организме можно описать следующим образом (рис. 2). На этапе развития в организме формируется комплекс гомеостатических механизмов, мощность которых S определяется генотипом и зависит от условий развития. В возрасте x гомеостатическая способность S обозначается как $S(x)$, при старении она уменьшается. Генотип определяет и подверженность организма действию оксидантов. Уязвимость гомеостатических систем описывается функцией $\beta(x)$. Окружающая среда на протяжении жизни влияет как на $S(x)$, так и на $\beta(x)$. В этой модели гомеостатическая способность организма убывает по экспоненте, с возрастом замедляясь.

Причины смерти у организмов в естественных условиях и при искусственном содержании различны. В отличие от лабораторных экспериментов, в природе животные редко доживают до старости. Если же индивидуальные организмы защищены от воздействий среды, то главной причиной смертности в популяции становится естественная смерть от старости. Концепцию смерти от старости разработал Джеймс Фриз [14], который отметил, что в общепринятой медицинской модели смерть всегда является результатом развития болезни; если бы не было болезни, не было бы и смерти. На самом деле, смерть наступит даже у тех организмов, которые никогда не болели. С возрастом способность поддерживать гомеостаз уменьшается, и в какой-то момент резервы организма уменьшаются настолько, что его восстановление делается невозможным, и любое нарушение приводит к фатальному результату.

Оказывается, гомеостатическая способность организма выступает как аналог классического понятия витальности, по выражению Майкла Роуза, «наиболее интегрированной физиологической функции» [23]. Вплоть до 90-х годов прошлого века проблемы старения рассматривались в рамках теории темпа жизни, выдвинутой в 1928 г. Р. Пирлом. Согласно этой теории, витальность снижается с возрастом по-разному, в зависимости от условий среды. Смерть организма наступает, когда витальность падает ниже заданного порога. Конкурирующей гипотезой считалась пороговая теория Майнарда Смита (температура старения не зависит от условий среды, а смерть наступает, когда витальность падает ниже определенного порога, зависящего от окружающих условий).

Тщательное моделирование экспериментов Майнарда Смита 60-х годов прошлого века, приведших его к формулированию пороговой теории, показало, что все они объясняются с помощью гомеостатической модели старения. В этой модели от окружающих условий зависит как темп старения, так и порог. Принципиальная

разница, однако, состоит в том, что старые теории старения дают лишь спекулятивные построения, а гомеостатическая модель приводит к конкретным графикам, основанным на физиологических экспериментах.

Существенным элементом гомеостатической модели является сложный характер энергетического баланса. Временной паттерн потребления кислорода $W(x)$, т.е. зависимость потребления кислорода от возраста, включает в себя несколько компонент, в том числе расходы на поддержание соматической структуры организма и производство потомства.

Далее в статье рассматриваются основные направления исследований с использованием гомеостатической модели старения. Процессы старения и смерти у плодовых мушек изучались у дрозофилы *Drosophila* и у средиземноморской плодовой мушки *Medfly*. Прежде всего, анализу было подвергнуто репродуктивное поведение мушек в связи с продолжительностью их жизни. Анализ механизмов управления репродуктивной функцией позволил выдвинуть гипотезу об индивидуальном паттерне репродукции.

Этот паттерн формируется следующим образом. В молодом возрасте энергия, которую организм может выделить на производство потомства, намного превосходит его потребности в этой сфере. Тогда паттерн репродукции у плодовых мушек представляет собой минимум двух временных функций, одна из которых описывает энергию, необходимую для реализации генетической программы репродукции («энергетический запрос»). Начинаясь с быстрого переходного процесса, эта функция на третий день выходит на установившееся плато, отвечающее генетически предопределенному темпу производства яиц. Репродуктивная машина работает теперь «на полную мощность». Другая функция представляет уменьшающуюся с возрастом максимальную мощность, которая может быть потрачена организмом в репродуктивной системе («энергетическое предложение»). В критическом возрасте это предложение падает ниже того спроса, который необходим для работы репродуктивной машины на полную мощность. Поддержание генетически предписанного уровня репродукции становится невозможным, и начинается репродуктивная старость [19].

Таким образом, у индивидуальной самки производство яиц начинается в возрасте начала репродукции и сразу выходит на генетически предписанный постоянный уровень («плато»). Этот уровень сохраняется до начала репродуктивной старости, после чего темп производства яиц экспоненциально затухает. Было показано, что экспериментально наблюдаемый максимум репродукции в популяциях представляет собой результат усреднения «плоских» индивидуальных паттернов при различных длинах плато. Этот вывод был просле-

жен у двух видов плодовых мушек — *Drosophila* и *Medfly*.

Другое направление исследований было ориентировано на углубленный анализ жизненного цикла у плодовых мушек *Drosophila*. Математическое моделирование позволило выяснить эволюционную оптимальность генотипа одного из распространенных экспериментальных видов дрозофилы — самки Уэйн Стэйт.

Старение многоклеточных организмов и ограниченный срок их жизни, заканчивающийся смертью индивидуума, — целесообразный механизм, который выработан в природе для сохранения генотипов в процессе смены поколений [13]. Хотя бессмертие организмов в эволюции и осуществимо, оно нецелесообразно с точки зрения максимизации числа потомков или увеличения доли соответствующего генотипа в последующих поколениях. Экономически выгоднее вложить эти ресурсы в репродукцию. Организм, обладая ограниченным запасом прочности, со временем приходит в негодность и умирает. Однако произведенных за время жизни потомков достаточно для сохранения его генотипа в популяции.

Чтобы обеспечить эволюционный успех генотипа, животный организм должен обеспечить мощный репродуктивный аппарат с максимальным расходом энергии на репродукцию, W_r . Однако существует очевидный парадокс: чтобы поддерживать величину W_r (т.е. иметь эффективно работающие органы репродукции), организм должен иметь и пропорционально мощный поддерживающий аппарат (с соответствующим расходом энергии на самосохранение организма, W_m). Поэтому распределение энергии можно охарактеризовать отношением W_r/W_m . Это отношение получается в результате так называемого «трейдоффа» — компромисса в распределении энергии между репродукцией и самосохранением. Оптимум достигается тогда, когда «метаболическая репродуктивная эффективность» генотипа, определяемая величиной W_r/W_m , максимальна.

Математическое моделирование жизненных циклов показало, что у дрозофилы Уэйн Стэйт теоретически достижимый максимум совпал со значением этой величины в экспериментальной популяции (которое было найдено методом наименьших квадратов). А это означает, что исследованный штамм дрозофилы Уэйн Стэйт эволюционно оптимален [20].

Наконец, объектом изучения явились свойства популяций мушек. При этом популяция представлялась как совокупность индивидов: чтобы смоделировать популяцию из N индивидов, приходится N раз повторять процесс моделирования индивида. Фенотипическая вариабельность организмов в популяции вводится за счет разброса индивидуальных значений S^i_0 и W^i_0 вокруг значений S_0 и W_0 . Обычно случайные величины ξ_{S_i} и

ξ_{W_i} считаются гауссовыми, а величина \square выбирается неслучайной. Впрочем, возможен и другой вариант введения фенотипической вариабельности, когда разбрасывается только величина S^i_0 , а потребление кислорода случайным образом изменяется на каждом шаге. Оказывается, что в таком случае результат не меняется — кривые дожития остаются теми же.

В этом направлении было выяснено, что у среднеземноморской плодовой мушки оксидативная уязвимость с возрастом сильно меняется, защищая ее от риска смерти во время производства потомства. Поэтому девственные самки, сохраняя паттерн уязвимости и сокращая потребление кислорода, получают дополнительную выгоду в виде снижения уровня смертности. Это приводит к увеличению продолжительности жизни в «молодеющей» (в течение интервала времени, генетически отводящегося на производство потомства) популяции [21].

Таким образом, междисциплинарное моделирование процессов старения и смертности показало, что оно достигает основной цели моделирования в биологических системах — выдвижения биологически правдоподобных и математически корректных гипотез.

4. Надежность в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении

В статье В.К. Кольтовера «Надежность электронного транспорта в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении» показывается, как на основе концепции ограниченной надежности биомолекулярных конструкций можно построить обобщенную теорию [2].

Старение всех организмов, несмотря на их феноменологическое разнообразие, характеризуется простыми количественными закономерностями — отрицательной корреляцией между видовой продолжительностью жизни и интенсивностью окислительного метаболизма и экспоненциальным возрастанием риска смерти с возрастом. Первая закономерность известна как «закон Рубнера», а вторая — «закон Гомпертца».

Существование универсальных количественных закономерностей позволяет думать, что в основе старения, несмотря на его сложность, лежит некая универсальная причина. Американский химик Д. Харман выдвинул гипотезу о свободных радикалах кислорода как универсальной причине старения живых систем. За прошедшие столетия эта идея получила ряд экспериментальных подтверждений в исследованиях патогенеза многих возрастных заболеваний — атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, болезни Альцгеймера и т.д. На основе этой гипотезы можно объяснить закон Рубнера: при дыхании возникают сво-

бодные радикалы кислорода. Однако в живых системах нет цепных свободнорадикальных процессов, так что свободнорадикальная гипотеза в своем первоначальном виде не в состоянии объяснить экспоненциальной кинетики роста смертности — закона Гомпертца. В статье показывается, что возникновение свободных радикалов при дыхании является следствием ограниченной надежности функционирования биологических систем. На основе этой концепции можно объяснить ряд количественных закономерностей старения.

Подобно техногенным объектам, биологические объекты несовершенны. В инженерных дисциплинах надежность технического объекта определяется как его свойство выполнять свои функции в течение заданного времени в заданных условиях. Вполне очевидна аналогия между отказом технического объекта и смертью организма.

На всех уровнях организации биосистем центральную роль играют конструкции, которые синтезируются, функционируют и обновляются в соответствии со специальными генетическими программами. Функция фермента как простейшей молекулярной конструкции — катализ конкретной биохимической реакции. Легко показать, что ферменты имеют лимитированную надежность. С этой точки зрения можно рассмотреть функционирование митохондриальных электронно-транспортных цепей (ЭТЦ). Это — мембранные комплексы специализированных «редокс-ферментов», встроенных во внутреннюю мембрану митохондрий.

Функция ЭТЦ состоит в осуществлении последовательности окислительно-восстановительных реакций переноса электронов от NADH и сукцината на цитохромоксидазу и далее на кислород как конечный акцептор электронов с восстановлением его до воды. Однако ЭТЦ работают с ограниченной надежностью: вместо двухэлектронного восстановления молекулы O_2 до H_2O иногда случается одноэлектронное восстановление O_2 . Тогда возникает свободный анион-радикал кислорода — токсичный супероксидный радикал (O_2^-). Поэтому элементарный акт электронного переноса, в результате которого возникает O_2^- , представляет собой «отказ» в работе ЭТЦ. Биохимические механизмы цитотоксичности O_2^- не вполне ясны, однако, в литературе уже утвердился термин «окислительный стресс», под которым понимается вред, наносимый организму продуктами химических реакций свободных радикалов кислорода.

Естественно полагать, что высокая надежность биосистем прежде всего обеспечивается путем профилактических замен элементов. Если предположить, что в соответствующих генетических программах заложено возрастное снижение интенсивности и/или точности таких замен, то это должно привести к снижению на-

дежности системы как целого и к ее гибели. Теория, построенная на этой основе, и составляет основное содержание статьи.

В основе модели лежат два постулата: существование в организме конечного числа критических структур (КС) и то, что со временем в КС происходят необратимые изменения стохастического характера. По своей сути модель связана с решением задачи о статистической физике возрастного накопления случайных структурных дефектов в линейном полимере. Если каждая из КС является одинаково жизненно важной, то это означает введение третьего постулата: смерть наступает в тот момент, когда отказывает любая из КС. В рамках этой простой модели в статье выводится закон Гомпертца. Можно предположить, что «критические структуры» — это регуляторные гены, локализованные в хромосомах особой группы клеток, например, гипоталамических нейронов.

Далее в статье обсуждаются экспериментальные пути продления жизни. Чтобы продлить жизнь, необходимо снижать уровень генерации радикалов кислорода и повышать надежность защиты от них. Так, при калорийно-ограниченной диете, с помощью которой удается существенно продлить жизнь животным различных видов, по-видимому, снижается общее потребление кислорода организмом.

Сформулированный подход к проблеме старения живых систем основан на концепции генетически детерминированной надежности работы биосистем на всех уровнях организации. Долговечность живых систем обеспечивается прежде всего профилактическим путем: предотвращение свободнорадикальных повреждений благодаря специализированным антиоксидантным ферментам, предотвращение отказов функциональных элементов благодаря непрерывной замене белков, мембранных липопroteидов и т.д. Однако, поскольку надежность всех систем защиты ограничена генетической программой, то ограничена и продолжительность жизни: она детерминирована «сверху» генетической программой. Таким образом, старение имеет детерминированно-стохастический характер. Обобщенная таким образом свободнорадикальная теория объясняет в рамках простой математической модели такие закономерности старения, как законы Гомпертца и Рубнера. На этой же основе может быть построена и более сложная модель, учитывающая многие факторы старения сложных систем.

5. Управление старением и продолжительностью жизни

Проблема влияния на старение и продолжительность жизни лабораторных животных и человека рассмотрена в статье А.И. Михальского. и А.И. Яшина

«Управление старением и продолжительностью жизни» [3]. В статье отмечается, что данные, накопленные в биологии, медицине, геронтологии и демографии, позволяют ставить задачу управления старением и продолжительностью жизни на уровне клетки, органа, организма и популяции. Обобщение столь разнородного опыта возможно с позиций кибернетики, учитывающей общие закономерности процессов, протекающих в разнотипных системах. На примерах изменения продолжительности жизни червей *C. elegans* в результате стрессового термического воздействия и генетических манипуляций показано, как с помощью математических моделей описывается наблюдаемое увеличение продолжительности жизни и какую содержательную интерпретацию они допускают. Авторы приводят пример модели с триггерным, скачкообразным переключением защиты организма с возрастом, которая описывает увеличение продолжительности жизни червей линии TJ1060 (*spe-9; fer-15*) в результате недолгого (в течение 1 ч) нагревания в начале жизни при температуре 35 °С [18]. Оценки показали, что начальное состояние защиты не зависит от длительности нагревания, но состояние в старшем возрасте оказывается более эффективным, если организм был предварительно прогрет в течение непродолжительного времени. Более длительное нагревание приводит к развитию дегенеративных процессов и сокращает продолжительность жизни. Подобное явление известно под названием гормезис. Скачкообразный характер переключения защиты математически объясняется параметрической неустойчивостью стационарных состояний системы нелинейных дифференциальных уравнений, описывающей баланс

повреждающих и защитных веществ в организме червя и хорошо известен в биофизике. Роль термического воздействия на различных этапах жизни описана на основании экспериментов с диким типом и мутантами *C. elegans daf-2(m41); daf-12(m20)* [16]. Оказалось, что для дикого типа изменение температуры на репродуктивном периоде не влияет на среднюю продолжительность жизни, что интерпретируется как наличие эволюционно развитого механизма повышенной защиты во время производства потомства. В пострепродуктивном периоде снижение температуры жизни с 25,5 °С до 15 °С увеличивало среднюю продолжительность жизни червей в среднем на 10 дней. По-видимому, это явилось следствием снижения скорости метаболизма и уменьшения выработки повреждающих веществ. Для мутантов наблюдалась обратная картина. Изменение температуры в пострепродуктивном периоде мало влияло на среднюю продолжительность жизни, а снижение температуры жизни с 25,5 °С до 15 °С в репродуктивном периоде снижало среднюю продолжительность жизни. Различен и характер изменения кривых дожития дикого типа и мутантов, представленных на рис. 3 и 4.

Видно, что увеличение средней продолжительности жизни для дикого типа происходит в форме старения с запаздыванием, а для мутантов в форме замедленного старения. Из этого делается вывод, что черви-мутанты, не пройдя «настройку» в результате естественного отбора, не обладают той степенью устойчивости к внешним воздействиям, что дикий тип. Замедление старения мутантов при повышении температуры происходит, видимо, в результате активации системы

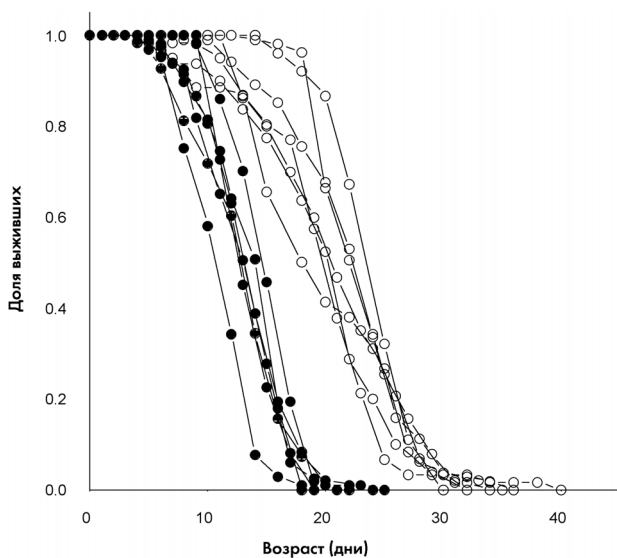


Рис. 3. Доля червей дикого типа, доживших до определённого возраста при разной температуре в пострепродуктивном периоде жизни. Символ о соответствует 15 °С, символ • — 25,5 °С.

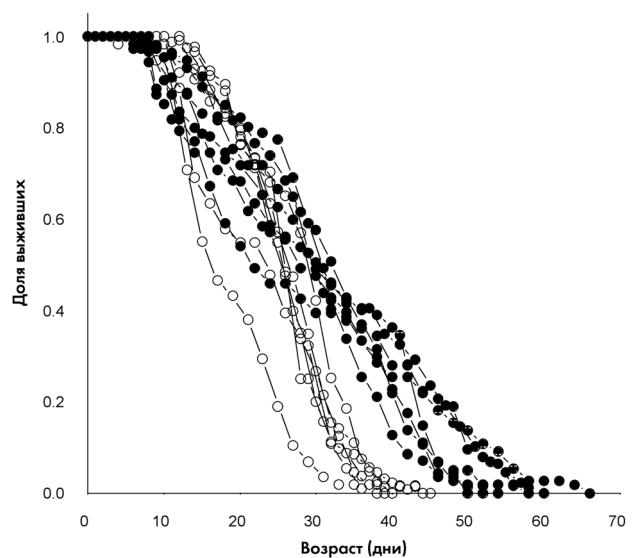


Рис. 4. Доля червей мутантов *daf-2(m41); daf-12(m20)*, доживших до определённого возраста при разной температуре на репродуктивном периоде жизни. Символ о соответствует 15 °С, символ • — 25,5 °С.

выработки защитных веществ и означает, что оптимальные условия жизни таких организмов находятся в области повышенных температур¹.

Исследование старения и продолжительности жизни людей в статье А.И. Михальского и А.И. Яшина проводится на основании данных двух зарубежных лонгитюдных обследований: Национальное обследование по уходу за пожилыми (NLTCS) в США и Долговременное изучение пожилых датских близнецов (LSADT) в Дании. В обоих обследованиях на основе анкетирования собиралась информация о хронической, длящейся более 90 дней, невозможности человека самостоятельно выполнять действия, необходимые в повседневной жизни: есть, встать с постели и т.д. Это состояние авторами интерпретируется как инвалидизация. Все люди, прошедшие анкетирование, повторно опрашивались при проведении последующих обследований каждые 4 года в США и каждые 2 года в Дании. Факт смерти или выбытия фиксировался в данных. В исследовании NLTCS за период с 1984 по 1999 г. представлена информация о 41 662 человек (17 136 мужчин и 24 526 женщин) старше 65 лет. В исследовании LSADT за период с 1995 по 2001 г. была собрана информация о 282 монозиготных и 408 дизиготных пар близнецов одинакового пола старше 75 лет. На основании данных NLTCS авторы подтвердили тенденцию снижения распространённости инвалидизации в населении США старше 65 лет, о которой сообщалось ранее в публикациях американских исследователей [17]. В статье также отмечено, что во все годы обследования и во всех возрастных группах распространённость инвалидизации среди женщин выше, чем среди мужчин. Это явление авторы объясняют на основании оценок вероятности инвалидизации, которая выше для женщин, и вероятности смерти, будучи инвалидизированным, которая выше для мужчин. Стандартизованные по возрасту оценки этих вероятностей приведены на рис. 5 и 6.

В статье авторы делают вывод о том, что, видимо, женский организм биологически реализует стратегию сохранения жизни за счет снижения устойчивости по отношению к внешним воздействиям. Мужской организм распределяет ресурсы так, чтобы противостоять внешней среде, сохраняя дееспособность за счёт снижения выживания при частичной потере здоровья. Эта концепция объясняет эффект большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами. Анализируя данные LSADT, авторы получили оценки генетической предопределённости состояния инвалидизации в старшем возрасте. С вероятностью 95 % сте-

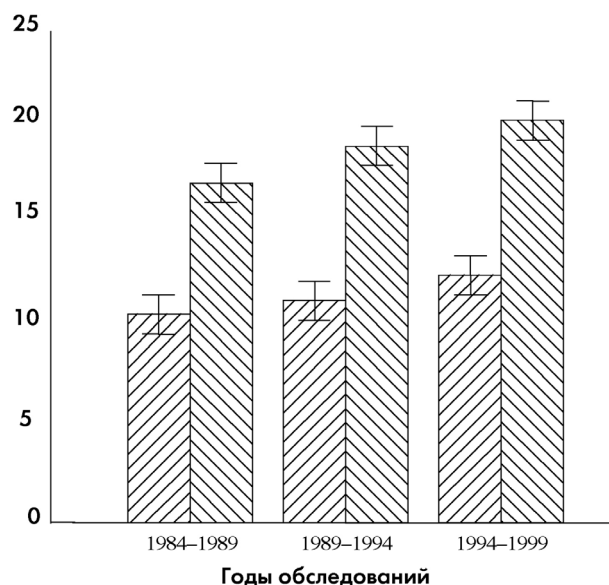


Рис. 5. Стандартизованные по возрасту старше 65 лет оценки вероятности инвалидизации (%) за период между двумя обследованиями для мужчин (▨) и для женщин (▩).

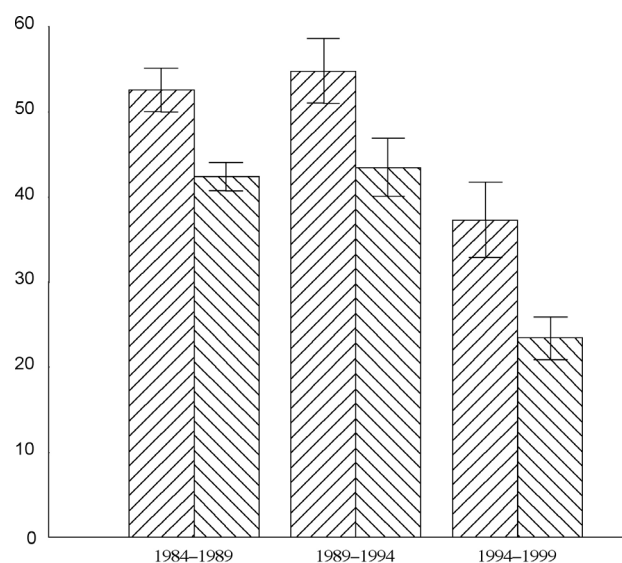


Рис. 6. Стандартизованные по возрасту старше 65 лет оценки вероятности смерти (%) за период между двумя обследованиями для мужчин (▨) и для женщин (▩).

пень наследования инвалидизации без разделения пола лежит в пределах (10 %, 45 %). При этом для женщин степень наследования выше (14 %, 54 %), чем для мужчин (0 %, 40 %). Оставшаяся часть вариабельности инвалидизации определяется индивидуальными ус-

¹ Вопросам согласования систем организма с внешней средой посвящена также статья А.В. Халявкина и А.И. Яшина [7], опубликованная в том же выпуске журнала.

ловиями существования близнецов. Эти условия можно связать с периодом жизни, когда близнецы живут раздельно, т. е. с юностью и зрелостью. Именно в этот период закладывается стиль жизни и привычки, которые позже приводят либо к бодрой, дееспособной старости, либо к разрушению со временем организма. Таким образом, можно говорить, что на 70 % состояние человека в старости определяется условиями его жизни и его привычками в молодости и зрелом возрасте. Эксперименты с нематодами также указывают на важность для последующей жизни событий в молодом возрасте.

6. Стохастический подход

Статья А.А. Бутова и М.А. Волкова «Оптимальное управление параметрами разладки в задаче максимизации энергопродуктивности и результирующая гетерогенность популяции» [1] посвящена описанию возникновения гетерогенности популяции в процессе старения организма. Старение формулируется как переход в состояние, характеризующееся повышенной вероятностью гибели. В рамках математической модели, рассмотренной в статье, момент перехода в это состояние называется моментом разладки, а само состояние характеризуется не только повышенным риском смерти, но и повышенной вероятностью выполнения «основных функций». Если разладка наступает поздно, то лишь малое число доживших организмов выполняет «основные функции». При рано наступающей разладке все организмы участвуют в выполнении функций, но гибнут с повышенной интенсивностью, что также приводит к непродуктивному результату. Таким образом, возникает задача оптимального управления параметрами разладки для достижения максимального эффекта, выраженного результирующей энергопродуктивностью. Модель, предложенная авторами, основана на рассмотрении мощности производства энергии в виде стохастического процесса X_t с интенсивным нарастанием производства энергии после разладки, который записывается в виде [8]

$$dX_t = \alpha I(t \geq \theta) dt + dW_t,$$

где θ — детерминированный момент разладки; α — скорость нарастания энергопродуктивности; I — индикаторная функция, принимающая значение 1, если условие, записанное как аргумент верно, и 0 в противном случае; W — стандартный винеровский процесс. Гибель организма наступает при достижении процессом X_t единичного уровня, что и задаёт распределение длительности жизни. Количество энергии, произведённой организмом за всю жизнь — целевая функция, задаётся средним значением линейного функционала от процесса X_t

$$\varphi = E \int_0^{\tau} X_t dt + \beta E \tau,$$

где τ — продолжительность жизни, β — неотрицательный коэффициент. Основной результат статьи сформулирован в виде теоремы, доказанной в приложении. Теорема утверждает, что при определённых значениях параметра β существует два локально оптимальных значения момента разладки и интенсивности нарастания производства энергии после неё. Этот результат указывает на возможные механизмы возникновения гетерогенности в результате эволюции, когда две группы организмов оказываются равно эффективными. Для одних организмов «старение» начинается рано, а мощность производства энергии, связанная со смертностью, невысока. В результате эти организмы за всю жизнь вырабатывают то же количество энергии, что и организмы с более мощным механизмом выработки энергии, но которые должны начинать эту работу в более позднем возрасте. Авторы отмечают возможность обратить результат: по заданным параметрам целевой функции определить момент разладки и интенсивность нарастания мощности. Параметры целевой функции возможно оценить в предположении о том, что изучаемые организмы завершили своё эволюционное развитие.

7. Гипотеза о старении как реакции организма на внешние сигналы

В статье А.В. Халявкина и А.И. Яшина «Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. I. Биологические предпосылки» [7] дан обзор результатов новейших исследований, подтверждающих способность клеток и систем организмов противостоять старению. В качестве первопричины старения целого организма, состоящего из потенциально нестареющих клеток, авторы полагают сдвиг параметров управляющих систем организма, обеспечивающих его жизнеспособность. По мнению авторов, этот сдвиг обусловлен взаимодействием организма с внешней средой. Эволюционно управляющие системы организма приспособлены к эффективному функционированию в наиболее вероятном диапазоне природного давления среды. Из этого следует, что изучение процесса старения животных в неволе и человека в относительно комфортных условиях проводится в окружении, не соответствующем оптимальным параметрам организма, эволюционно заложенным в его геноме. Таким образом, в естественной среде обитания качество функционирования гомеостатических физиологических систем должно быть значительно лучше, чем в лабораторных условиях. При этом возрастное сужение границ допустимых отклонений от возрастной нормы должно проявляться в меньшей степени, темп старения может быть значительно ниже, а неспецифическая сопротивляемость существенно выше, чем в дез-

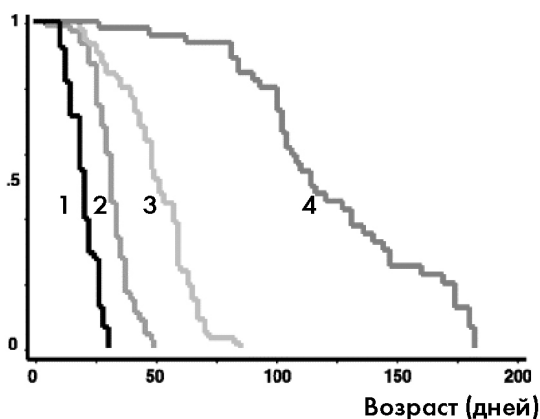


Рис. 7. Увеличение срока жизни генетически модифицированных лабораторных нематод *C. elegans*. Ордината — доля выживших к данному возрасту. 1 — контроль; 2 — мутанты *daf-2*; 3 — мутанты *daf-2* с ингибированием этого гена методом РНК интерференции; 4 — то же, что и в 3 плюс удаление репродуктивных органов.

адаптирующих комфортных условиях. Экспериментальное подтверждение приведённая концепция находит в экспериментах по изучению продолжительности жизни мутантных животных. Недавние эксперименты показали, что генетические модификации позволяют увеличить максимальную продолжительность жизни червей *C. elegans* с 25 до 190 дней, снижая при этом смертность во всех возрастах [10]. Рис. 7 иллюстрирует эти результаты.

Было установлено, что изменённые гены кодируют белки, вовлечённые во внутриклеточные пути передачи сигналов и внеклеточные участки физиологических систем управления организмом. Их продукты участвуют в процессах приёма и обработки сигналов окружающей среды и их преобразовании в соответствующие физиологические, поведенческие, морфогенетические и другие системные реакции организма. Генетические модификации позволяют подстроить параметры управляющих систем организма для увеличения продолжительности жизни в конкретных лабораторных условиях.

Авторы статьи дополнительно иллюстрируют роль внешнего фактора в процессе старения примерами на различных уровнях организации живой материи. На макромолекулярном уровне это старение коллагена, составляющего около 30 % всех белков человека. С возрастом в коллагене, в частности, накапливаются поперечные сшивки, ухудшающие его свойства опорно-сигнального белка. Гормоны оказывают влияние на возрастные структурные изменения коллагена. Манипулируя этими гормонами, удалось получить молодой коллаген у старых животных. На субклеточном уровне примером является старение митохондрий, для которых внешней средой является внутриклеточное окружение. Пересадка ядер «бессмертных» клеток HeLa в клетки

пожилых доноров восстановила у них активность старых митохондрий. На клеточном уровне роль внешнего фактора иллюстрируется примером клеток больных, страдающих определённым заболеванием. Свежевыделенные клетки нечувствительны к инсулину, но по прошествии нескольких суток вне организма больного нормальная чувствительность к инсулину восстанавливается. Это говорит о том, что причина патологии заключается не в дефекте клетки, а в изменении внутренней среды организма. Эффектно выглядит эксперимент по пересадке яичников старых не циклирующих крыс молодым крысам с удалёнными яичниками. В молодом организме старые яичники начинали циклировать. Значит, яичники старых животных не функционировали не из-за своих повреждений, а из-за изменений внутренней среды организма, возможно, вызванных нарушениями на более высоких уровнях регуляции. В пользу этого свидетельствует пересадка эмбрионального гипоталамуса старым мышам и крысам. У реципиентов восстанавливались плодовитость, иммунный статус, увеличивалась продолжительность жизни. Интересно, что сходных результатов удалось добиться и различного рода искусственной активацией гипоталамических структур старых крыс, как бы восполняя дефицит потоков сигналов, присущий организмам животных в неволе. В последующих публикациях авторы планируют представить популяционные данные, совместимые с представлением о том, что первопричина старения заключается в неадекватном взаимодействии организма с окружающей средой, выводящем управление организмом из режима его самоподдержания. Авторы планируют продолжить публикацию дополнительных данных в развитие предложенной концепции и опубликовать математическую модель, описывающую процесс возникновения нормального старения.

Литература

1. Бутов А.А., Волков М.А. Оптимальное управление параметрами разладки в задаче максимизации энергопродуктивности и результирующая гетерогенность популяции // Проблемы управления.—2004.—Вып. 4.—С. 54–57.
2. Кольтовер В.К. Надежность электронного транспорта в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении // Проблемы управления.—2004.—№ 4.— С. 40–45.
3. Михальский А.И., Яшин А.И. Управление старением и продолжительностью жизни // Проблемы управления.—2004.—Вып. 4.—С. 46–53.
4. Новосельцев В.Н. Механизмы управления процессами старения и продолжительностью жизни // Проблемы управления.—2004.—№ 4.— С. 16–18.
5. Новосельцев В.Н., Аркин Р., Новосельцева Ж.Ф., Яшин А.И. Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением // Проблемы управления.—2004.—№ 4.— С. 27–40.
6. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 132–140.

7. Халявкин А.В., Яшин А.И. Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. I. Биологические предпосылки // Проблемы управления.—2004.—Вып. 4.—С. 57–61.
8. Ширяев А.Н. Статистический последовательный анализ.—М.: Наука, 1976.
9. Яшин А.И., Украинцева С.В. Новые идеи, методы и проблемы в моделировании демографических и эпидемиологических проявлений старения // Проблемы управления.—2004.—№ 4.—С. 18–26.
10. Arantes-Oliveira N., Berman J.R., Kenyon C. Healthy Animals with Extreme Longevity // Science.—2003.—Vol. 302.—No. 6545.—P. 611.
11. Carey J.R. Insect biogerontology // Ann. Rev. Entomol.—2001.—Vol. 46.—P. 79–110.
12. Carnes B.A., Olshansky S.J., Grahn D. Biological evidence for limits to the duration of life // Biogerontology.—2003.—Vol. 4.—P. 31–45.
13. Dawkins R. The selfish gene.—Second ed.—Oxford: Oxford Univ. Press, 1989.
14. Fries J.F. Aging, natural death and the compression of morbidity // New Eng. J. Med.—1980.—Vol. 303.—P. 130–135.
15. Hayflick L. «Anti-aging» is an oxymoron // J. Geront. Biol. Ser.—2004.—Vol. 59a.—P. 573–578.
16. Larsen P.L., Michalski A.I., Yashin A.I. Longevity and temperature at different stages of *C.elegans* life // 2nd European

Congress on Biogerontology August 25–28, 2000, St. Petersburg, Russia.

17. Manton K.G., Gu X. Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and nonblack population above age 65 from 1982 to 1999 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—2001.—Vol. 98.—P. 6354–6359.
18. Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R., Yashin A.I. Heating Stress Patterns in *Caenorhabditis elegans* Longevity and Survivorship // Biogerontology.—2001.—Vol. 2.—P. 35–44.
19. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. What does a fly individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing // Mech. Age. Dev.—2003.—Vol. 124.—P. 605–617.
20. Novoseltsev V.N., Arking R., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. Evolutionary optimality applied to *Drosophila* experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency // Evolution.—2002.—Vol. 56.—P. 1136–1149.
21. Novoseltsev V.N., Carey J., Liedo P., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested by statistical modeling // Exp. Gerontol.—2000.—Vol. 35.—P. 971–987.
22. Oeppen J., Vaupel J.W. Demography. Broken limits to life expectancy // Science.—2002.—Vol. 296.—P. 1029–1031.
23. Rose M.R. Evolutionary biology of aging.—N.Y.; Oxford: Oxford Univ. Press, 1991.

Adv. Gerontol.—2005.—Vol. 17.—P. 117–129

A.I. Michalski, V.N. Novoseltsev

QUANTITATIVE ANALYSIS AND MODELLING OF AGING, DISABILITY AND MORTALITY

Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, 65 Profsoyuznaya ul., Moscow 117997, Russia;
e-mail: mikhalsk@ipu.rssi.ru

A survey is presented for articles published in the journal «Control Sciences» (№ 4, 2004). The general topic of the papers is «Processes of ageing and longevity control mechanisms». Authors present different approaches to study processes and mechanisms related to ageing and control of it. These approaches are of great importance in interdisciplinary studies.

Key words: ageing, disability, homeostasis, modelling, heterogeneity, reliability of biological systems, environmental impact.