



БИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ¹

А.И. Михальский, А.И. Яшин

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова, г. Москва

Изучается регуляция защитных систем организма, ответственных за продолжительность жизни. На основании наблюдений за продолжительностью жизни червей *Caenorhabditis elegans* после стрессового воздействия в начале жизни показано, что у червей существуют два стационарных уровня защиты. Переключение между этими уровнями соответствует старению организма, а продление продолжительности жизни происходит за счёт повышения эффективности защиты в старших возрастах. Наличие двух стационарных уровней защиты объясняется нелинейностью дифференциальных уравнений, описывающих производство в организме вредных и защитных веществ. Обсуждается распространение полученных результатов на человека.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение законов регуляции процессов, происходящих в биологических организмах, необходимо при разработке методов и средств воздействия на организм с целью достижения желаемых свойств его функционирования. Подобные воздействия могут происходить на уровне клеток и органов организма, на уровне сообщества и популяции. Спектр воздействий простирается от введения в организм биологически активных веществ до контролируемых условий обитания, включая селекцию потомства. При этом в управлении оказываются задействованными различные механизмы, действующие на клеточном уровне — биохимические реакции, на уровне органов — физиологические контуры, популяционном — механизмы наследования и внутривидовой конкуренции. Изучение законов управления на различных уровнях и поиск универсальных закономерностей позволяет расширять область применения методов оптимального управления и решать задачи по созданию новых лекарств, препаратов для поддержания и продления активной жизни, генетически модифицированных организмов и растений с улучшенными производственными характеристиками. Оптимальное управление позволит уменьшить возможные негативные последствия и побочные эффекты, возникающие при конструировании новых препаратов и организмов.

¹ Статья рекомендована к печати Программным комитетом Второй международной конференции по проблемам управления (Москва, 2003 г.).

Новым объектом управления стала человеческая популяция. В экологии изучается развитие биоценозов в терминах количества организмов, составляющих взаимодействующие и конкурирующие субпопуляции. Применительно к человеческим популяциям важно уметь оценивать качество популяции в терминах её возрастного состава, состояния её здоровья, трудового потенциала. Необходимо уметь прогнозировать изменение этих показателей и выявлять факторы, с помощью которых возможно управлять состоянием популяции для достижения возможно большей продолжительности здоровой и производительной жизни.

УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Вторая половина XX в. охарактеризовалась значительными успехами в санитарии и медицине, что позволило существенно уменьшить детскую смертность и смертность от инфекционных и паразитарных заболеваний. В результате наблюдается рост средней продолжительности жизни, который можно проиллюстрировать на примере динамики изменения средней продолжительности жизни женщин в странах, имеющих максимальную продолжительность жизни среди женщин [1]. В табл. 1 приведены год, страна, в которой наблюдалась максимальная продолжительность жизни среди женщин в этом году, и значение средней продолжительности жизни.

Видно, что среди женщин средняя продолжительность жизни растёт почти линейно. В России средняя продолжительность жизни начала резко расти начиная с 1950 г. [2], изменившись для жен-

щин с 40 лет в конце 1940-х гг. до 72 лет к 2000 г. Для мужчин средняя продолжительность жизни выросла со значения 40 лет в конце 1940-х гг. до 65 лет в середине 1960-х гг. с последующим падением до 60 лет к 2000 г.

Одновременно с ростом продолжительности жизни в экономически развитых странах наблюдается снижение рождаемости, что ведёт к увеличению пропорции населения старших возрастов. В экономически слабо развитых странах неконтролируемая рождаемость сохраняется на высоком уровне, но вследствие снижения смертности среди пожилых также наблюдается рост числа престарелых. В настоящее время тенденция «постарения» населения наблюдается во всех регионах мира [3]. В табл. 2 приведены оценки и прогноз доли лиц пожилого возраста среди населения в различных регионах мира. Видно, что наиболее «старым» регионом является Европа, а наиболее «молодым» — Северная Африка. Сохранение этой тенденции прогнозируется и в будущем.

Рост доли пожилых лиц в населении ведёт к возникновению экономических, медицинских и социальных проблем. Например, в результате «постарения» населения России доля пожилых (65 лет и старше), отнесённая к трудоспособному населению (15–65 лет), возросла с 12% в 1965 г. до 18% в 2000 г. и по прогнозам в 2025 г. составит 25...30% [2]. Такая диспропорция ведёт к чрезмерной нагрузке на пенсионную систему и требует изменения пенсионного законодательства для обеспечения

пенсиями растущего числа пенсионеров. В области здравоохранения рост числа пожилых требует перепрофилирования спектра медицинских услуг с учетом роста неинфекционной хронической заболеваемости, необходимости её профилактики и расширением гериатрической помощи. В области социального обеспечения возникает потребность в дополнительном обеспечении инвалидности, рост которой необходимо учитывать при проведении налоговых и законодательных реформ.

Для решения перечисленных проблем, связанных с ростом доли пожилых лиц, необходимо уметь прогнозировать тенденцию изменения возрастного состава населения, знать факторы, влияющие на неё, и разрабатывать мероприятия для сохранения активности и трудоспособности лиц старших возрастов. Геронтология и демография частично решают эти задачи, предоставляя феноменологические подходы и схемы прогнозных расчётов. Однако для построения более точных моделей и, как результат, выработки эффективных управляющих решений представляется перспективным изучение законов управления на клеточном и генетическом уровнях, использование генетических, биологических и эволюционных аналогий между организмами, понимание процессов, управляющих здоровьем и жизнью людей. Управляющими воздействиями, выработанными на основании полученных знаний могут быть созданы высокоэффективные гериатрические препараты и разработаны шадящие методы лечения, применение которых можно рассматривать как управляющие воздействия, продлевающие период здоровой жизни человека.

Таблица 1

Максимальная средняя продолжительность жизни среди женщин

Год	1850	1900	1950	2000
Страна	Норвегия	Новая Зеландия	Норвегия	Япония
Продолжительность жизни, лет	47	56	72	82

Таблица 2

Рост доли лиц (%) старших возрастов в мире

Регион	Год	65 лет и старше	75 лет и старше	80 лет и старше
Европа	2000	15,5	6,6	3,3
	2015	18,7	8,8	5,2
Северная Америка	2000	12,6	6,0	3,3
	2015	14,9	6,4	3,9
Азия	2000	6,0	1,9	0,8
	2015	7,8	2,8	1,4
Северная Африка	2000	2,9	0,8	0,3
	2015	3,2	1,0	0,4

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАРЕНИЯ

При построении математических моделей динамики населения необходимо привлечение знаний о законах развития процесса старения и законах регуляции как на уровне организма, так и на уровне популяции. Существует много теорий, объясняющих феномен старения с эволюционной, генетической и биохимической точек зрения. В одних теориях старение рассматривается как эволюционно запрограммированный процесс, в других — как результат накопления спонтанных поврежденных клеток и органов. В настоящее время каждая из теорий опирается на достаточно большое число фактов и ведутся масштабные исследования по изучению продолжительности жизни одноклеточных (дрожжи), многоклеточных (черви и мухи) организмов, а также и людей (популяционные исследования). Выяснение реальных механизмов, лежащих в основе процесса старения, важно для решения таких актуальных вопросов, как оценка максимальной продолжительности жизни человека и разработка средств замедления старения и продления жизни.

Плодотворным направлением экспериментального изучения механизмов старения является про-

Зависимость продолжительности жизни *C. elegans* от длительности нагревания

Длительность, ч.	0	1	2	4	6	8	10	12
Число червей	137	100	152	133	164	152	200	178
Средняя продолжительность жизни, дни	16,6	18,2	17,6	14,6	6,8	4,2	1,8	0,8
Среднеквадратическое отклонение	0,4	0,6	0,4	0,6	0,4	0,2	0,1	0,1

ведение стрессовых экспериментов над лабораторными организмами и животными: дрожжами, червями, мухами и мышами. В ряде экспериментов показано, что малые дозы различного вида воздействий – гравитационного, термического, радиационного, ограничение питания – ведут к увеличению продолжительности жизни подопытных животных. Подобное явление известно в токсикологии и биологии под названием *гормезис* и активно изучается в настоящее время [4]. Обработка этих данных позволяет строить математические модели, описывающие в общих терминах процессы регуляции продолжительности жизни, и выработать рекомендации по путям её продления.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ С *Caenorhabditis elegans*

В работе [5] описаны эксперименты по наблюдению продолжительности жизни червей *Caenorhabditis elegans* (TJ1060 (*spe-9; feg-15*)), которых на четвёртый день жизни содержали в течение различного времени при температуре 35 °С, а затем при нормальной температуре 20 °С. В каждом эксперименте участвовало 100...200 червей. Оказалось, что при нагревании в течение одного часа средняя продолжительность жизни червей возрастает от 16,6 до 18,2 дня. При более длительном нагревании средняя продолжительность жизни падает. В табл. 3 приведены условия проведения эксперимента, наблюдавшаяся средняя продолжительность жизни и значение её среднеквадратического отклонения.

Видно, что эффект после одного часа нагревания статистически значим.

Модель наблюдаемого явления гормезиса может быть построена из рассмотрения закона дожития червей после стресса и без нагревания в контрольном эксперименте. Изучение динамики смерти червей после нагревания в течение одного часа показало, что до возраста 20 дней их смертность не отличается от смертности в контрольном эксперименте. В более старших возрастах смертность в стрессовом эксперименте ниже, чем смертность в контрольном эксперименте, что проявляется в увеличении средней продолжительности жизни. На рис. 1 представлена динамика изменения доли червей, доживших до определённого возраста в контрольном эксперименте и после нагревания в течение одного часа.

Для математического описания наблюдаемых зависимостей удобно воспользоваться общей теорией смертности и старения [6]. В соответствии с этой теорией смертность определяется соотношением между уровнем защиты организма от вредных внешних воздействий и интенсивностью возникновения вредных воздействий. При неизменных параметрах защиты смертность изменяется по экспоненциальному закону Гомперца. На рис. 1 сплошная и штриховая линии изображают долю доживших червей, рассчитанную в соответствии с моделью Гомперца с переменными параметрами защиты для контрольного эксперимента (сплошная линия) и для стрессового эксперимента (штриховая линия). Видно, что после возраста 20 дней происходит резкое падение эффективности защиты организма от вредных воздействий. Эффективность защиты на второй половине жизни *C. elegans* определяется условиями, существовавшими в начале его жизни. Нагревание до температуры 35 °С в течение одного часа в возрасте четырёх дней ведёт к более эффективной защите в возрасте старше 20 дней.

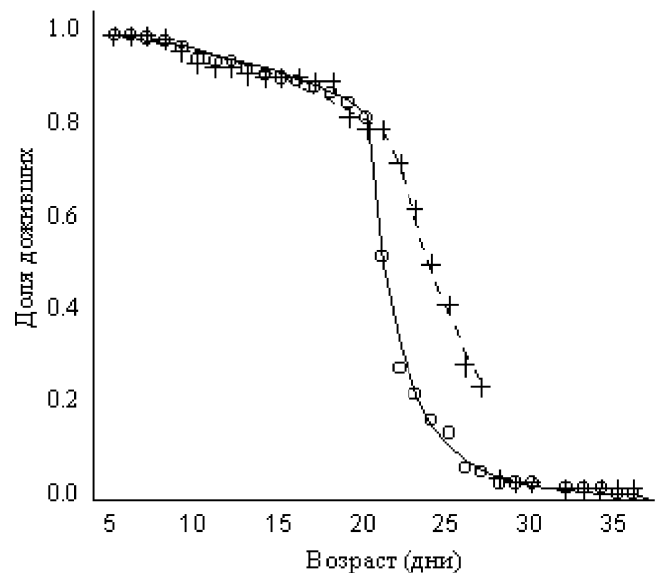


Рис. 1. Доля *C. elegans*, доживших до определённого возраста в контрольном эксперименте (O) и после нагревания в течение одного часа (+)

Таким образом, можно сделать вывод о том, что всё многообразие биохимических реакций, активности генов и гормонов в организме червя *C. elegans*, направленное на поддержание жизни, сводится к реализации двух устойчивых состояний защиты. На протяжении репродуктивного периода жизни *C. elegans* (20 дней) реализуется универсальная высокоэффективная защита, уровень которой не изменяется при умеренных вариациях условий обитания. Эта защита сложилась в результате эволюции и по окончании репродуктивного периода теряет своё значение, поскольку организм, не производящий потомство, теряет эволюционную ценность. Видимо, эволюционно решалась задача оптимизации эффективности защиты на репродуктивном периоде при ограничениях на имеющийся ресурс. В теории управления такие задачи часто приводят к оптимальному управлению, которое заключается в переключении траекторий, проходящих по ограничениям, что и наблюдается в данном случае. В репродуктивном периоде реализуется максимально возможная защита, которая затем переключается на более низкий уровень. Начальный уровень защиты не зависит от слабых возмущений начальных условий обитания, а конечный определяется ими.

ОПИСАНИЕ МЕХАНИЗМА ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ЗАЩИТЫ

Интересно рассмотреть механизм реализации описанного закона ступенчатого оптимального управления в организме *C. elegans*. В работе [7] приведено биофизическое описание механизмов триггерного переключения на уровне живой клетки. Аналогичное описание можно сконструировать и для переключения уровней защиты организма.

На рис. 2 представлен фазовый портрет системы, состоящей из двух нелинейных дифференциальных уравнений, одно из которых описывает динамику выработки вредных для организма веществ в процессе его жизнедеятельности под влиянием внешних воздействий (сплошная линия), а второе описывает динамику выработки веществ, защищающих организм в начале жизни (штриховая линия) и в старости (пунктирная линия). Точки *A*, *B* и *C* пересечения сплошной линии с пунктирной линией являются стационарными точками системы, причем точки *A* и *C* соответствуют устойчивым состояниям, а точка *B* — неустойчивому. В начале жизни случайные колебания уровня вредных веществ, отмеченные на рис. 2 затенённой областью, не выводят организм из устойчивого состояния *A*, в котором удаётся поддерживать баланс вредных и защитных веществ, при котором реализуется высокий уровень защиты жизнеспособности организма. Со временем происходит потеря эффективности функционирования системы выработки защитных веществ, что проявляется в смещении штриховой кривой вниз и в перемещении точки

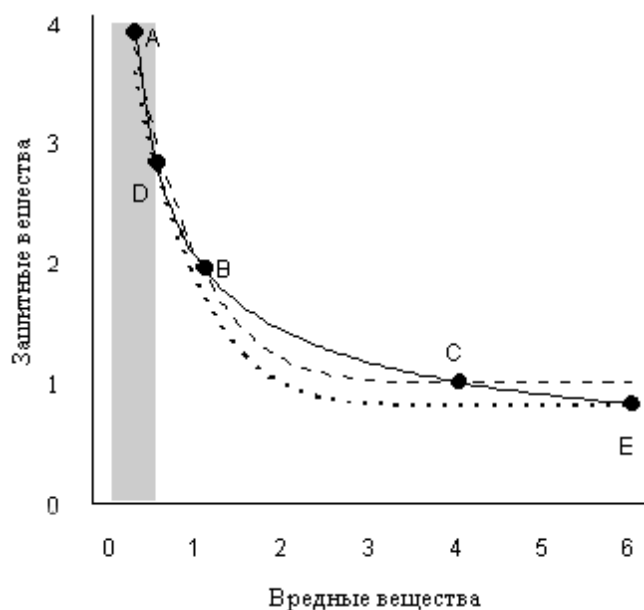


Рис. 2. Фазовый портрет двухкомпонентной системы на репродуктивном (штрихи) и пострепродуктивном (пунктир) периодах жизни *C. elegans*

неустойчивого равновесия влево. По сути, именно в таком параметрическом изменении системы и заключается феномен старения. В некотором возрасте точка неустойчивого равновесия достигает реализованного на этот момент уровня вредных веществ — точка *D*, и организм переходит в новое устойчивое состояние, отмеченное точкой *E*, характерное низким уровнем защиты жизнеспособности организма.

ВЫВОДЫ

Методы теории управления позволяют выяснять законы, по которым происходит процесс потери жизнеспособности организма, называемый старением. Применение этих и аналогичных законов к человеческой популяции позволяет строить объективные оценки состояния населения, прогнозировать ожидаемые изменения в численном и возрастном составе, рекомендовать мероприятия по сохранению его жизнедеятельности.

Продолжительность жизни организма определяется балансом повреждающих веществ, вырабатываемых в процессе жизнедеятельности (оксидантов), и защитных веществ, производство которых может стимулироваться тепловым шоком (белки теплового шока). Для простейших многоклеточных организмов, таких как черви *C. elegans*, баланс этих веществ приводит к существованию двух стационарных состояний, между которыми в конце репродуктивного периода происходит переключение, ведущее к резкому уменьшению уровня защиты организма и увеличению смертности.



Уровень защиты червя на пострепродуктивном периоде жизни зависит от условий существования в начале жизни. Так, умеренное тепловое воздействие на червя в возрасте четырех дней приводит к увеличению защиты в «старости» и увеличению продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся тепловому воздействию. Подобное стимулирующее действие стресса ведёт к возникновению явления *гормезиса*.

Распространяя полученные результаты на человека, можно сделать вывод, что условия жизни в детстве и молодости во многом определяют состояние здоровья в старших возрастах. Из этого следует, что профилактика здоровья должна быть нацелена, в первую очередь, на оздоровление детства и юношества. Положительные эффекты этих мероприятий могут наблюдаться в пожилом возрасте в виде снижения заболеваемости, уменьшения инвалидности и повышения длительности активной жизни. Это, в свою очередь, позволяет сохранять лиц пожилого возраста в трудоспособной части населения, снижая нагрузку на системы пенсионного, социального и медицинского обеспечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Oeppen J. and Vaupel J. W.* Demography: Enhanced: Broken Limits to Life Expectancy // Science. — 2002. — № 296. — P. 1029–1031.
2. *Население России 2000. Восьмой ежегодный демографический доклад / Под ред. А.Г. Вишнева* — М.: Книжный дом «Университет», 2001.
3. *Kinsella K., Velkoff V.A.* (2002) The demographics of aging. *Ageing Clin. Exp. Res.* 14:159–169.
4. *Calabrese E.J., Baldwin L.A., Holland C.D.* Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment // *Risk Anal.* — 1999. — № 19. — P. 261–281.
5. *Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R., Yashin A.I.* Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship // *Biogerontology.* — 2001. — № 2. — P. 35–44.
6. *Strehler L., Mildvan S.* General theory of mortality and aging // *Science.* — 1996. — № 132. — P. 14–21.
7. *Веселова И., Веселовский А., Чернавский С.* Стресс у растений. — М.: МГУ, 1993.

☎ (095) 334-88-20

E-mails: mikhalsk@ipu.rssi.ru

yashin@demogr.mpg.de □

ABSTRACTS

Belyakov A.G., Mandel' A.S., Borzenko N.I., Lapin A.V., Tokmakova A.B., Shushkov V.V.

EXPERT STATISTICAL SYSTEMS FOR TIME SERIES PREDICTION AND THE ESTIMATING SIMULATION

Prediction procedures based on the analogs method are described. Two software systems are presented: the first one (EXPAM) provides a set of expert statistical procedures of time series prediction based on short samples, the second one (EXPRIM) implements prediction process simulation procedure at the stage of the preliminary study of the control object. — P. 30.

Kuznetsov L.A.

SYSTEM REPRESENTATION OF FINANCIAL AND ECONOMIC ACTIVITY OF AN ENTERPRISE

Mathematical formulation of financial and economic activity of an enterprise subject to the accounting field is derived. The mathematical tools are developed that allow to describe the results of financial and economic activity of any specific enterprise in the form and terms of the mathematical theory of conditional optimization. The technology of computerizing the solution procedures for management, financial analysis and enterprise control philosophy investigation tasks is illustrated. — P. 39.

Reymarov G.A., Gritsuk R.K., Ionov V.V.

PERSONA SOFTWARE SYSTEM AS A TOOL FOR ENTERPRISE HUMAN ASSETS ANALYSIS AND MANAGEMENT

Key features, functional design and information database of PERSONA software and methodic system intended for evaluating the activities of production process participants. The paper pays attention to expert data analysis and knowledge testing results. The examples of the system applications at power and nuclear engineering plants are adduced. — P. 49.

Smirnov S.V., Tyukavkin D.V.

A GEOINFORMATION SYSTEM FOR DECISION-MAKING SUPPORT IN SOCIAL AND EDUCATIONAL AUTHORITIES

The development problems of a geoinformation system, which supports the decision-making in the system of social and educational service management of Moscow administrative districts are discussed. The tasks solved by the system are determined as well as the principles of their solution. The system's functionality is analyzed; its structure and its organization in the Internet are considered; some development results and future development recommendations are adduced. — P. 54.

Michalski A.I., Yashin A.I.

BIOLOGICAL REGULATION AND LONGEVITY

Regulation in protective systems responsible for longevity is considered. Early life stress experiments with *Caenorhabditis elegans* worms show that the two stationary states of protection exist. The switch between them reflects the aging process while the observed increase in longevity takes place due to more effective protection at advanced ages. The presence of the two stationary states is explained by the nonlinear structure of differential equations, which describe the production of harmful and protective substances in the organism. The extension of the results to the humans is discussed. — P. 61.