

# УПРАВЛЕНИЕ СТАРЕНИЕМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

А. И. Михальский<sup>1</sup>, А. И. Яшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем управления им В. А. Трапезникова, г. Москва

<sup>2</sup>Университет Дьюка, г. Дюрам, США

Отмечено, что накопленные данные о факторах, влияющих на процессы старения и продолжительность жизни, позволяют ставить задачу управления этими процессами на уровне клетки, органа, организма, популяции. Подчеркнуто, что накопленный в биологии, медицине, геронтологии и демографии опыт требует обобщения с позиций, позволяющих учитывать общие закономерности процессов, протекающих в разнотипных системах. Дан анализ результатов экспериментов по влиянию различных факторов на продолжительность жизни червей *C.elegans* и данных по инвалидизации людей в старших возрастах. На основании полученных результатов указаны потенциальные пути управления старением и увеличением продолжительности жизни.

*Всех же дней Мафусала было девятьсот шестьдесят девять лет; и он умер.*  
Первая книга Моисеева. Бытие 5:27.

## ВВЕДЕНИЕ

Старение живых организмов хорошо знакомо всем, но в то же время оно является процессом с непонятными закономерностями и противоречивыми причинно-следственными связями. Даже само определение старения вызывает трудности из-за разнообразия его проявлений. Обычно старение организма связывают со снижением репродуктивной функции, изменением гормонального статуса и связанными с этим внешними изменениями. Одновременно наблюдаются дегенеративные явления в сердечно-сосудистой системе, потеря эффективности иммунной системы, накопление ошибок в геноме при делении клеток стареющего организма. Вся совокупность этих процессов ведет к снижению сопротивляемости организма по отношению к негативным внешним воздействиям и повышению риска гибели. В современной литературе принято отождествлять феномен старения и явление повышения риска гибели в процессе жизнедеятельности [1]. Увеличение во времени риска гибели считается признаком старения организма, а темп увеличения этого риска — скоростью старения. При этом важно отличать риск гибели, связанный с дегенеративными процессами в организме, от риска, обусловленного неблагоприятными внешними факторами. Для животных это сезонные изменения, наличие хищников, для человека — травматизм, инфекционные заболевания. Существует множество физиологических показателей и биомаркеров, связанных со старением. Однако эти

показатели, характеризующие состояние отдельных систем организма, не характеризуют весь процесс потери жизнеспособности и могут рассматриваться лишь как вспомогательные характеристики [2].

Медицина и биология рассматривают процесс старения как дегенерационные проявления в организме и его частях. Геронтология позволяет смотреть на старение системно в пределах организма, а демография в пределах популяции. Кибернетика позволяет с единых позиций дать абстрактные описания процессов, протекающих на различных уровнях от клетки до популяции, и выявить их взаимосвязь. Выяснение ключевых состояний и условий, при которых происходит изменение свойств процесса старения, а также характерных воздействий, способных приостановить его — это задача науки управления. Зная структуру процесса старения и управляемую компоненту в нем, становится возможным прогнозировать будущее состояние индивидуума и популяции, оценивать результаты и эффективность методов и мероприятий по профилактике старения и по продлению жизни.

В статье рассмотрены примеры математического описания результатов манипулирования продолжительностью жизни червей *C.elegans* и их долгоживущих мутантов. Также описаны результаты изучения старения людей на примере процесса потери дееспособности в пожилом возрасте с учетом половых и генетических различий. Рассмотрение старения как процесса повышения вероятности смерти с возрастом позволило обобщить данные разнородных экспериментов и указать возможные направления управления старением.



## 1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ УПРАВЛЕНИЯ СТАРЕНИЕМ

Разнообразие проявлений старения и множество противоречивых фактов указывают не только на сложность этого явления, но и на возможность управления им, т. е. вмешательства с целью достижения желаемого результата. Последние исследования показали, что неправильно считать старение присущим всему живому. Оказалось, что существуют организмы, которые не проявляют признаков старения. Так, гидра не проявляет признаков снижения репродукции и увеличения риска гибели с возрастом [3], существуют свидетельства об отсутствии старения у некоторых видов рыб [4]. Некоторые рыбы живут непродолжительно и гибнут, подчиняясь генетической программе, как, например, тихоокеанский лосось [5]. Обнаружены даже организмы, демонстрирующие отрицательное старение, т. е. снижение шансов гибели по мере своего роста [6]. К таким организмам относятся некоторые растения, кораллы.

Попытки повлиять на процессы, вызывающие старение, предпринимаются давно. В работе [7] перечислены известные факторы, влияющие на продолжительность жизни лабораторных животных и человека, в статье [8] приведены новейшие данные, подтверждающие эффект увеличения продолжительности жизни при определенных воздействиях на организм. Наиболее универсальным оказывается ограничение калорийности питания, которое приводит к увеличению продолжительности жизни всех исследуемых организмов — от дрожжей до млекопитающих [9–11]. Причем это пока единственно известное воздействие, надежно продлевающее жизнь и замедляющее старение среди млекопитающих [12]. Другим фактором, продлевающим жизнь, является понижение температуры тела [13]. Это воздействие эффективно лишь для организмов, у которых отсутствует система терморегуляции, например, мух, червей. С помощью понижения температуры тела экспериментально удается увеличивать максимальную продолжительность жизни вдвое [7]. При этом, однако, увеличение продолжительности жизни не всегда сопровождается снижением темпа старения. Так, мыши, живущие на питании пониженной калорийности, демонстрируют признаки старения раньше, чем их сородичи, получающие полноценное питание, но живущие меньше [14]. В то же время воздействия, приводящие к замедлению темпа старения, как правило, сопровождаются увеличением продолжительности жизни [15]. Исключения составляют случаи воздействия, приводящие к увеличению смертности по причинам, не связанным со старением. Например, добавление мелатонина в пищу мышей чистой линии СВА приводит одновременно как к замедлению старения, так и к увеличению частоты возникновения спонтанных раковых опухолей [16]. Приведенные примеры показывают, что старение и продолжительность жизни являются процессами одновременно связанными, но и противоречивыми, что необходимо учитывать при разработке и применении воздействий, продлевающих жизнь и замедляющих дегенеративные старческие проявления.

Особенный интерес представляет изучение старения и продолжительности жизни генетически модифицированных организмов. Дело в том, что существующие в природе организмы — так называемый “дикий тип”,

прошли длительный эволюционный отбор, в результате которого сложился и передается по наследству генотип, оптимально соответствующий условиям существования организма. Наблюдающийся в популяции небольшой разброс генетических характеристик служит для обеспечения устойчивости вида и его адаптации к меняющейся среде обитания [17]. В полной мере это относится и к человеку. Оказалось, что если провести некоторые генетические модификации с простейшими организмами, то можно существенно увеличить продолжительность жизни. Для круглых червей нематод *Caenorhabditis elegans* генетические модификации позволяют увеличить продолжительность жизни в шесть раз [18, 19], у мух такие модификации увеличивают продолжительность жизни до 85...100 % [20, 21]. Увеличение продолжительности жизни до 30...40 % по сравнению с диким типом наблюдается и у некоторых мутантных мышей [22, 23]. Эти мутации не закрепляются в естественных условиях, поскольку цель эволюции — обеспечение максимального числа потомков, а мутантные организмы имеют, как правило, сниженный репродуктивный потенциал. Однако изучение мутаций, увеличивающих продолжительность жизни, позволяет выяснять биохимические процессы, лежащие в основе феномена старения, и указывает направления, в которых необходимо искать средства продления жизни.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТЫ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ

В последнее время был проведен ряд экспериментов по направленному воздействию на лабораторных животных с целью изучения механизмов регуляции старения и продолжительности жизни. Эти эксперименты ставились на червях, мухах, мышах и включали в себя ограничение питания, термическое воздействие, ряд экстремальных воздействий в виде увеличения плотности содержания животных, ограничения возможности размножения, гравитационных перегрузок, иссушения. Математическое описание наблюдаемого при этом изменения продолжительности жизни позволяет моделировать процесс старения организма при различных внешних воздействиях.

### 2.1. Эксперименты с *Caenorhabditis elegans*

Круглые свободно живущие черви *Caenorhabditis elegans* стали популярны в генетических исследованиях наравне с мухами *Drosophila*. Это объясняется их малыми размерами около 1 мм, короткой продолжительностью жизни около трех недель в нормальных условиях, простотой строения — число соматических клеток не превышает 1000. В экспериментах по термическому воздействию, проводившихся в лаборатории Т. Johnson (Institute for Behavioral Genetics, USA) с чистой линией червей TJ1060 (*spe-9; fer-15*), группы животных по 150 особей возрастом 4 дня, выведенные при температуре 25,5 °С, подвергались воздействию температуры 35 °С в течение различного времени от 0 до 12 ч. После этого животные помещались в температуру 20 °С, и в каждой группе регистрировалось число погибших животных. Условия питания строго контролировались и были идентичны во всех группах. Наблюдения длились до момента гибели последней особи в группе. По полученным данным оце-

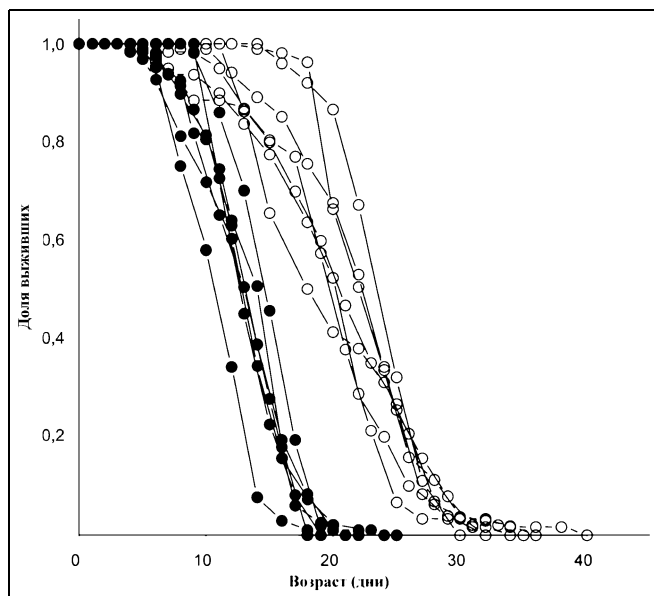


Рис. 1. Доля червей дикого типа, доживших до определенного возраста при разной температуре на пострепродуктивном периоде жизни:

○ — 15 °С; ● — 25,5 °С

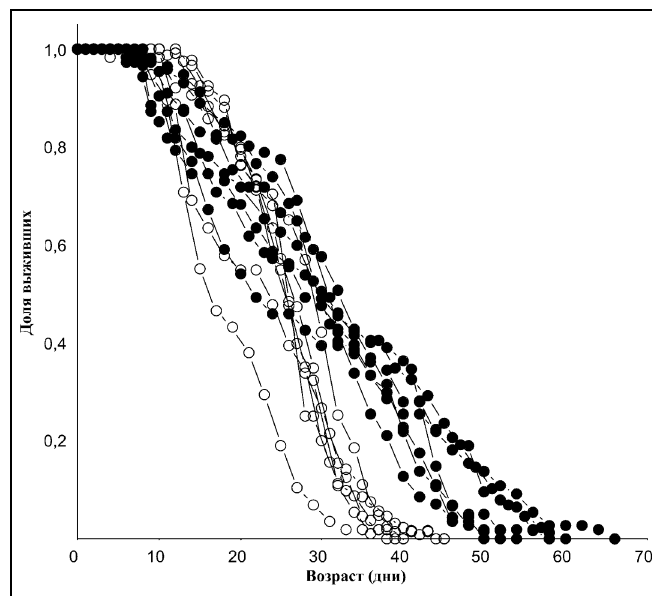


Рис. 2. Доля червей мутантов *daf-2(m41); daf-12(m20)*, доживших до определенного возраста при разной температуре на репродуктивном периоде жизни:

○ — 15 °С; ● — 25,5 °С

нивалась вероятность гибели после термического стресса и строилась модель воздействия стресса на систему защиты организма [24]. В табл. 1 приведены оценки средней продолжительности жизни червей после нагревания и 95 %-ные доверительные интервалы для этих оценок.

Видно, что нагревание в начале жизни в течение 1 ч способствует статистически значимому увеличению средней продолжительности жизни по сравнению с отсутствием нагревания. Для выделения компоненты старения изучалась вероятность дожития до определенного возраста червей из контрольной группы, не прошедших нагревание, и червей, которых нагревали в течение 1 ч. В работе [24] показано, что процесс старения у червей *C. elegans* характеризуется наличием двух стационарных состояний защиты организма, между которыми происходит переключение вследствие снижения с возрастом уровня предельных нагрузок, переносимых организмом. Оказалось, что эффект положительного влияния нагревания в начале жизни не сказывается на начальном уровне защиты, а проявляется в увеличении эффективности защиты в старших возрастах. В статье [25] предложен механизм подобного триггерного переключения как результата нелинейности системы дифференциальных уравнений, описывающих выработку защитных и повреждающих веществ в организме.

Предложенная модель [25] с двумя стационарными состояниями защиты объясняет и эффект длительного воздействия температуры на разных этапах жизни червей *C. elegans*, наблюдавшийся в другом эксперименте. Группы червей дикого типа и червей с двойными мутациями *daf-2(m41); daf-12(m20)*, которые отличаются повышенной продолжительностью жизни, содержались при температурах 15 и 25,5 °С на репродуктивном и пострепродуктивном периодах их жизни в различных сочетаниях [26]. Оказалось, что для дикого типа изменение температуры на репродуктивном периоде не отразилось на продолжительности жизни, а понижение температуры на пострепродуктивном периоде привело к существенному увеличению продолжительности жизни. На рис. 1 представлены графики изменения доли животных, доживших до определенного возраста при температуре на пострепродуктивном периоде 15 и 25,5 °С. Графики построены по независимым группам из 50-ти животных. Иная картина наблюдается для мутантов. Двойные мутанты *daf-2; daf-12* живут дольше при температуре 25,5 °С и меньше при 15 °С. При этом существенное значение имеет температура на репродуктивном периоде. Температура на пострепродуктивном периоде оказывает слабое влияние на продолжительность жизни. На рис. 2 представлены графики изменения доли жи-

Таблица 1

Средняя продолжительность жизни червей *Le* (дни) в зависимости от длительности нагревания  $t$  (часы) при температуре 35 °С в начале жизни (в скобках указан 95%-ный доверительный интервал)

$t$	0	1	2	4	6	8	10	12
<i>Le</i>	16,6 (±0,8)	18,2 (±1,2)	17,6 (±0,8)	14,6 (±1,2)	6,8 (±0,8)	4,2 (±0,4)	1,8 (±0,2)	0,8 (±0,2)



вотных, доживших до определенного возраста при температуре на репродуктивном периоде 15 и 25,5 °С. Графики построены по независимым группам из 50-ти животных. Из рисунков виден разный характер изменения дожития червей дикого типа и мутантов при изменении температуры. У червей дикого типа при снижении температуры происходит сдвиг кривой дожития вправо, что соответствует старению с запаздыванием. У мутантов при повышении температуры кривая дожития растягивается по временной шкале, что соответствует замедленному старению.

Модель триггерного переключения защитных свойств организма [25] следующим образом объясняет наблюдаемые эффекты. Черви дикого типа являются организмами, эволюционно приспособленными к существованию в определенных условиях. Это означает, в частности, устойчивость к колебаниям температуры. Репродуктивный период - самый ответственный с точки зрения эволюции период жизни, поскольку в это время производится потомство и все системы организма должны работать наиболее эффективно и устойчиво. В результате нелетальное понижение температуры на репродуктивном периоде жизни *C. elegans* не оказывает заметного влияния на продолжительность жизни. Понижение температуры на пострепродуктивном периоде ведет к снижению метаболизма, уменьшению производства активных повреждающих веществ и увеличению продолжительности жизни [12].

Черви-мутанты не приспособлены к жизни в естественных условиях. Оптимальные условия их существования отличаются от оптимальных условий существования червей дикого типа, а системы поддержания жизни, не пройдя "настройку" естественным отбором, не обладают такой устойчивостью, как системы дикого типа. Это ведет к чувствительности организма к температуре на репродуктивном периоде. Тот факт, что повышение температуры продлевает жизнь, означает, что оптимальные условия для жизни мутанта находятся в области повышенной температуры, видимо, благодаря дополнительной активации системы производства защитных веществ при повышении температуры. Снижение температуры на пострепродуктивном периоде приводит к незначительному увеличению продолжительности жизни из-за снижения производства активных повреждающих веществ, однако этот эффект существенно слабее эффекта увеличения продолжительности жизни благодаря повышению температуры на репродуктивном периоде. Для червей дикого типа неизменность смертности на репродуктивном периоде и ее уменьшение на пострепродуктивном периоде при снижении температуры приводит к сдвигу кривой дожития вправо (см. рис. 1). Смертность червей-мутантов понижается при повышении температуры уже на репродуктивном периоде, что выглядит как замедление старения (см. рис. 2).

### 3. СТАРЕНИЕ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЛЮДЕЙ

Люди живут значительно дольше круглых червей, и эксперименты по управлению старением и продолжительностью жизни, даже в случае преодоления этических проблем, заняли бы слишком много времени. По этой причине изучение управления старением и продол-

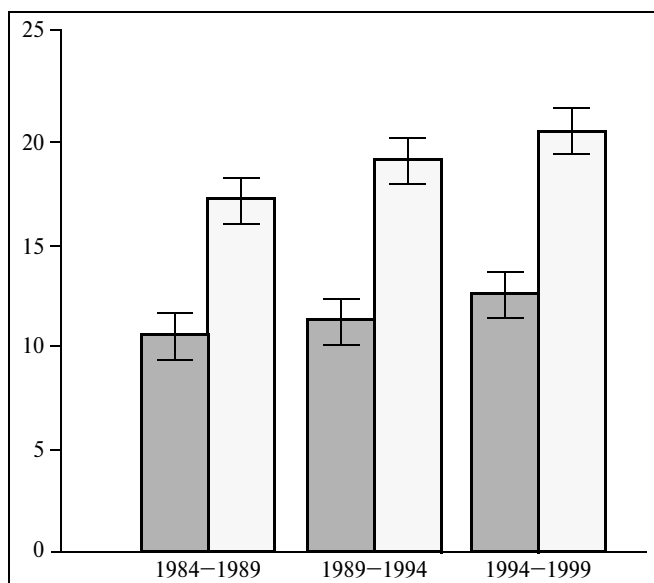
жительностью жизни проводится на статистическом материале с учетом данных о присутствующих факторах риска, полученных на животных. Для сбора таких данных в настоящее время осуществляется ряд масштабных национальных проектов по изучению смертности и изменения здоровья населения с возрастом. При этом контролируются как показатели состояния здоровья, так и различные факторы риска, влияющие на здоровье человека. Наиболее известными из зарубежных в настоящее время являются Фремингемское исследование (Framingham Heart Study) [27], Балтиморское исследование пожилых (BLSA) [28], Национальные обследования по уходу за пожилыми (NLTC) [29], Долговременное изучение пожилых датских близнецов (LSADT) [30]. Анализ данных таких исследований позволяет делать предварительные выводы о механизмах и закономерностях, лежащих в основе феномена старения и долголетия человека.

#### 3.1. Изучение инвалидизации

В рамках Национальных обследований по уходу за пожилыми (NLTC) в настоящее время доступны результаты обследований жителей США старше 65-ти лет за период 1982—1999 гг. Данные содержат информацию о длительной (длящейся дольше 90 дней) неспособности самостоятельно выполнять необходимые в повседневной жизни действия, такие как есть, встать с постели, встать со стула, ходить по помещению и выходить из него, одеваться, купаться, пользоваться туалетом. Люди, участвовавшие в исследовании, были дополнительно подробно опрошены относительно их медицинского состояния, семейной истории, материального положения. За период с 1982 по 1999 г. было опрошено 41 662 чел. (17 136 мужчин и 24 526 женщин) старше 65-ти лет.

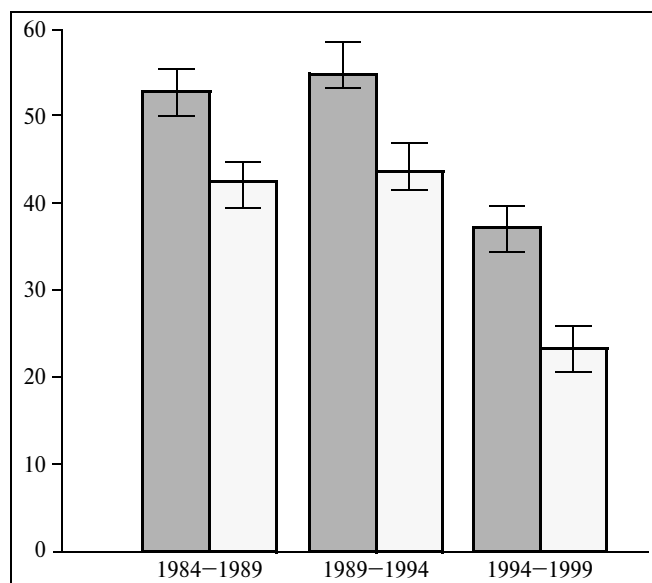
Возможность самостоятельно выполнять действия, необходимые в повседневной жизни, характеризует общее состояние здоровья человека. Изменение этих показателей с возрастом характеризует процесс одряхления организма и может быть использовано для оценки степени старения человека. В работах [29, 30] показано, что в населении США старше 65-ти лет наблюдается снижение доли лиц, неспособных самостоятельно выполнять действия, необходимые в повседневной жизни. Это рассматривается как указание на замедление развития дегенеративных процессов в изучаемом населении и как признак увеличения активной продолжительности жизни [31].

Детальное изучение механизмов, лежащих в основе наблюдаемых изменений, требует сбора дополнительной информации, но уже на основании имеющихся данных можно выделить основные направления, по которым происходит это улучшение [32]. В табл. 2 представлены оценки вероятности физиологического состояния, в котором человек, обследованный в определенном году, не в состоянии выполнить все перечисленные выше действия, необходимые в повседневной жизни. Это состояние можно назвать недееспособностью или инвалидизацией. Оценки стандартизованы по возрастному распределению населения США старше 65-ти лет [33]. Приведенная в таблице характеристика имеет смысл распространенности инвалидизации. Видно, что как сре-



**Рис. 3. Стандартизованные по возрасту оценки вероятности инвалидизации (%) за период между двумя обследованиями:**

■ — для мужчин; □ — для женщин



**Рис. 4. Стандартизованные по возрасту оценки вероятности смерти (%) за период между двумя обследованиями:**

■ — для мужчин; □ — для женщин

ди мужчин, так и среди женщин наблюдается устойчивое снижение распространенности инвалидизации во времени. При этом женщины с большей вероятностью оказываются в состоянии с плохим здоровьем, чем мужчины. Чтобы выяснить, какие процессы отвечают за половые различия в состоянии здоровья и за наблюдаемые тренды, были рассчитаны оценки трех вероятностей: вероятности инвалидизации за период между двумя последующими годами наблюдений, вероятности возвращения в дееспособное состояние за время между двумя соседними обследованиями и вероятности не умереть до следующего обследования, будучи в состоянии инвалидизации при последнем обследовании [32]. Оказалось, что во всех возрастных группах старше 65-ти лет женщины с большей вероятностью переходят в состояние инвалидизации, чем мужчины, но смертность в этом состоянии у женщин ниже, чем у мужчин. Вероятности улучшения здоровья для женщин и мужчин значимо не различаются. Рис. 3 и 4 иллюстрируют различия между мужчинами и женщинами. На рис. 3 приведены оценки вероятности инвалидизации за период между двумя обследованиями для мужчин и для женщин, стандартизованные по возрастному распределению населения США

старше 65-ти лет с соответствующими 95 %-ми доверительными интервалами. На рис. 4 приведены аналогично стандартизованные оценки вероятности смерти за период между двумя обследованиями среди инвалидизированных мужчин и женщин.

Полученные оценки позволяют сделать вывод о наличии принципиально различных стратегий поддержания жизни, реализуемых природой в мужчинах и женщинах. В мужчинах реализуется стратегия защиты здоровья, которая предписывает в пожилых возрастах поддерживать организм на работоспособном уровне (низкая уязвимость), не оставляя достаточно резервов для его поддержания в состоянии нездоровья (низкая живучесть). В женщинах, наоборот, больше резервов направлено на поддержание жизни (живучесть) из-за более слабой защиты здоровья (более высокая уязвимость). В результате анализа инвалидизации, связанной с неспособностью пользоваться телефоном, распоряжаться деньгами, самостоятельно готовить пищу, принимать лекарства или стирать, показано, что различные стратегии жизни реализуются и в пределах одного пола [34]. Так, мужчины с ограниченной дееспособностью, которые были способны самостоятельно выполнять все

Таблица 2

**Стандартизованные по возрасту оценки распространенности инвалидизации в населении США старше 65-ти лет по полу и году обследования (в скобках приведены соответствующие 95%-й доверительные интервалы)**

Пол	1982	1984	1989	1994	1999
Мужчины	31,0 (30,0; 32,0)	25,0 (24,1; 25,9)	20,6 (19,7; 21,6)	16,5 (15,6; 17,3)	14,6 (13,7; 15,4)
Женщины	39,2 (38,4; 40,0)	35,1 (34,3; 35,8)	30,4 (29,6; 31,2)	25,6 (24,8; 26,4)	23,2 (22,4; 24,0)
Оба пола	37,6 (37,0; 38,2)	32,9 (32,3; 33,5)	28,1 (27,4; 28,7)	23,4 (22,8; 24,0)	21,0 (20,4; 21,6)



действия, необходимые для повседневной жизни (вставать с постели, ходить по дому и т. д.), но не могли самостоятельно выполнять действия, связанные с когнитивными функциями (принимать лекарства, звонить по телефону и т. д.), после 90 лет имели большую продолжительность жизни, чем их ровесники с лучшими показателями здоровья. Аналогичный вывод был сделан и при анализе состояния здоровья долгожителей [35]. Оказалось, что в результате прогресса медицины до старости стали доживать люди с не самым лучшим здоровьем, которые в старших возрастах получили преимущество в выживаемости перед своими более здоровыми в юности сверстниками.

### 3.2. Изучение генетической компоненты в старении человека

Показатель неспособности выполнять действия, необходимые в повседневной жизни, объективно характеризует старение человека, и на основании данных о недееспособности близнецов можно изучать степень генетической предопределенности состояния здоровья в старости. Данные, необходимые для такого анализа, собраны в рамках проекта “Долговременное изучение пожилых датских близнецов” (LSADT) при обследовании пар близнецов старше 75-ти лет. Начиная с 1995 г. все близнецы старше 75-ти лет, включенные в Датский регистр близнецов [36], каждые два года проходили интервью, содержащее вопросы о самооценке состояния здоровья, наличествующих заболеваниях, возможности самостоятельно выполнять действия, необходимые в повседневной жизни, когнитивных способностях, условиях жизни. За период 1995–2001 гг. была собрана информация о 282 монозиготных и 408 дизиготных пар близнецов одинакового пола.

Роль генетических факторов в инвалидизации оценивалась по совокупности всех данных за период 1995–2001 гг. с учетом их лонгитюдного характера [37]. Инвалидизация определялась как неспособность самостоятельно выполнять одно из действий, необходимых для повседневной жизни: встать с кресла или кровати, перемещаться по дому, пользоваться туалетом, выходить из дома. Перечисленные действия характеризуют как силу, так и подвижность человека. Оценка роли генетических факторов в инвалидизации проводилась с помощью модели скрытых компонент. В рамках этого подхода признак дееспособности рассматривается как двоичная случайная величина, принимающая значение 0, если человек недееспособен, и 1 в противном случае. Конкретное значение этого индикатора определяется тем, превосходит ли значение скрытой компоненты заданный порог. Скрытая компонента  $t$ , в свою очередь, является случайной величиной, представимой в виде  $t = a + c + e$ , где  $a$  — аддитивная генетическая компонента,  $c$  — негенетическая компонента, соответствующая средовым факторам, общим для близнецов,  $e$  — компонента, соответствующая индивидуальным средовым факторам. Величины  $a$ ,  $c$  и  $e$  являются результатом взаимодействия большого числа независимых микрособытий на генетическом уровне и уровне окружающей среды. При этом величины  $a$  коррелированы для близнецов,  $c$  — одинаковы для близнецов, но независимы от величины  $e$ , величина  $e$  независима от величин  $a$  и  $c$ .

В рамках этой модели скрытые компоненты  $t_1$  и  $t_2$  для пары близнецов имеют двумерное нормальное распределение с нулевым средним и ковариационной матрицей

$$\text{cov}(t_1, t_2) = \begin{pmatrix} \sigma_a^2 + \sigma_c^2 + \sigma_e^2 & r\sigma_a^2 + \sigma_c^2 \\ r\sigma_a^2 + \sigma_c^2 & \sigma_a^2 + \sigma_c^2 + \sigma_e^2 \end{pmatrix}.$$

Здесь  $\sigma_a^2$ ,  $\sigma_c^2$ ,  $\sigma_e^2$  — дисперсии соответствующих компонент,  $r$  — коэффициент корреляции генетических компонент для близнецов. Поскольку монозиготные близнецы генетически идентичны, то для них  $r = 1$ . Дизиготные близнецы в среднем имеют только половину общих хромосом, что приводит к значению  $r = 0,5$ . Среднее значение величин  $t_1$  и  $t_2$  можно считать равным нулю, поскольку значение порога, превышение которого соответствует дееспособности человека, является параметром модели, который настраивается по данным.

В рамках описанной модели вероятность наблюдать определенную траекторию инвалидизации для одной пары близнецов при наблюдении в течение  $n$  лет задается выражением [37]

$$F_r(\sigma_a, \sigma_c, \sigma_e, \bar{z}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int \prod_{j=1}^n \prod_{i=1}^2 \left[ 1 - \Phi \left( \frac{z_j - (r\sigma_a^2 + \sigma_c^2)^{1/2} y}{\sqrt{\sigma_e^2 + (1-r)\sigma_a^2}} \right) \right]^{\delta_i^j} \times \Phi \left( \frac{z_j - (r\sigma_a^2 + \sigma_c^2)^{1/2} y}{\sqrt{\sigma_e^2 + (1-r)\sigma_a^2}} \right)^{1-\delta_i^j} e^{-\frac{y^2}{2}} dy,$$

где  $\delta_i^j = 0$ , если близнец  $i$  недееспособен в году  $j$ , и 1 иначе,  $\bar{z}$  — вектор пороговых значений ненаблюдаемой компоненты  $t$  для различных возрастов,  $\Phi$  — функция нормального распределения. Функция правдоподобия траекторий инвалидизации, полученных при наблюдении  $N$  пар близнецов, имеет вид:

$$L(\sigma_a, \sigma_c, \sigma_e, \bar{z}) = \prod_{i=1}^N F_{r_i}(\sigma_a, \sigma_c, \sigma_e, \bar{z}).$$

Оценки дисперсий  $\sigma_a^2$ ,  $\sigma_c^2$ ,  $\sigma_e^2$  и пороговых значений  $\bar{z}$  получаются максимизацией правдоподобия. При этом степень генетической предопределенности инвалидизации — степень наследования — определяется как доля дисперсии генетической компоненты в общей дисперсии скрытой компоненты  $t$ :

$$h^2 = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_a^2 + \sigma_c^2 + \sigma_e^2}.$$

Оценки наследования инвалидизации, построенные по данным LSADT за период 1995–2001 гг. показали, что для людей старше 75-ти лет негенетические средовые факторы, общие для близнецов, не играют существенной роли в инвалидизации. С вероятностью 0,95 степень наследования инвалидизации без разделения пола

лежит в пределах от 10 до 45 %. При этом для женщин степень наследования выше (14–54 %), чем для мужчин (0–40 %). Последняя оценка имеет слишком большой доверительный интервал из-за малого числа мужчин в возрастной группе старше 75-ти лет. Полученные оценки показывают, что окружающая среда оказывает большее по сравнению с генетическими факторами влияние на женщин, чем на мужчин. Это, в принципе, означает большую управляемость через факторы окружающей среды состоянием здоровья и процессом старения женщин, чем мужчин.

#### 4. ПУТИ УПРАВЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

Сравнение результатов экспериментов по влиянию на продолжительность жизни лабораторных животных и закономерностей старения людей позволяет указать пути, по которым возможно управление здоровьем и продолжительностью жизни. Биохимической основой известных способов замедления старения и продления жизни является изменение баланса между образованием активных форм кислорода, других соединений в процессе жизнедеятельности организма и активностью систем защиты макромолекул от них [8]. Описанные в настоящей статье результаты анализа экспериментов с червями *C. elegans* показывают, как происходит это перераспределение в терминах изменения эффективности защиты жизни организма в целом. Оказывается, что последствия воздействий на организм в младших возрастах могут проявляться позже, не вызывая сразу непосредственного эффекта. Объяснение этому, по видимому, лежит в эволюционной природе формирования живых организмов, в силу которой эволюционно вырабатываются организмы, устойчивые к воздействиям внешней среды в молодом, репродуктивном периоде. Этот вывод подтверждается экспериментами с долгоживущими мутантами *C. elegans*, которые не обладают подобной устойчивостью и демонстрируют увеличение продолжительности жизни при повышении температуры на репродуктивном периоде. Черви дикого типа на такие изменения температуры не реагируют.

Применительно к человеку это означает важность мероприятий по профилактике старения в молодых возрастах. Именно в этот период закладывается стиль жизни и привычки, которые позже приводят либо к бодрой, дееспособной старости, либо к разрушению со временем организма. Эффективным управляющим воздействием для профилактики старения являются достаточная физическая активность, сбалансированное питание [8].

Как было показано, роль генетической компоненты в инвалидизации не превышает 30 %, оставшаяся часть определяется условиями существования. Таким образом, можно говорить, что на 70 % состояние человека в старости определяется условиями его жизни и его привычками в молодости и зрелом возрасте. Но и позже можно еще кое-что исправить. Как показывают наблюдения за экспериментальными животными и демографические данные, нормальный организм способен довольно быстро восстановить свои защитные силы даже в довольно преклонном возрасте, если убрать факторы, негативно действующие на его состояние [38]. В работе

[39] показано, что кривая смертности в экспериментальной популяции дрозофил “пластична” в любом возрасте. Отмечается [40], что смертность населения наиболее чувствительна к временным, а не к когортным влияющим факторам.

Изучение процесса инвалидизации среди пожилых людей позволяет сделать вывод о том, что существует компромисс между эффективностью системы защиты здоровья организма и эффективностью поддержания его жизнеспособности. У женщин и мужчин баланс между этими системами различен, что и объясняет большую продолжительность жизни женщин относительно мужчин. Среди мужчин также реализуются различные соотношения эффективности упомянутых систем. В результате, среди лиц, доживших до пожилых возрастов, преимущество по выживанию имеют лица с более эффективной системой поддержания жизнеспособности, а не здоровья. Этот вывод означает, что наибольший вклад в увеличение средней продолжительности жизни следует ожидать от мероприятий по защите жизни лиц со слабым здоровьем, поскольку в старости они могут получить преимущества в шансах выживания по сравнению с людьми, имеющими хорошее здоровье в юности.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные примеры манипулирования продолжительностью жизни червей и закономерности потери дееспособности людей в пожилых возрастах указывают пути влияния на темп старения живого организма, повышения его жизнеспособности. Привлечение современных математических методов для описания старения и смертности оказывается плодотворным для выяснения общих закономерностей процессов, протекающих в столь различных организмах, как люди и лабораторные животные. Универсальные математические модели старения позволяют прогнозировать изменение жизнеспособности отдельных организмов и популяций, оценивать эффективность методов воздействия на организм, выяснять пределы допустимых вмешательств.

Обсуждаемые в настоящей статье методы управления старением и продолжительностью жизни людей не выходят за круг традиционно известных рекомендаций: хранить здоровье в молодом возрасте, умеренно и разнообразно питаться в преклонном, избегать вредных привычек и своевременно вылечивать болезни. Однако с появлением широкого спектра средств медикаментозного воздействия на организм с целью его поддержания и дополнительной защиты на биохимическом уровне становится актуальной задача прогноза долговременных последствий применения различных препаратов и терапий. Оценка последствий таких воздействий на людей с учетом результатов, полученных в биологических лабораториях и медицинских учреждениях, является прямой задачей управления. Дальнейшее накопление данных и опыта в генной инженерии, биохимии старения наравне с изучением современных геронтологических и демографических тенденций позволит науке управления сформулировать эффективные подходы к проблеме замедления старости и продления жизни.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Finch C.* Longevity, Senescence, and the Genome. — Chicago: University of Chicago Press, 1990.
2. *McClearn G.E.* Biomarkers of age and aging // *Exp. Gerontol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 87–94.
3. *Martinez Daniel E.* Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // *Exp. Gerontol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 217–225.
4. *Klapper W., Heidorn K., Kuhne K., et al.* // Telomerase activity in "immortal" fish. // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 434. — P. 409–412.
5. *Robertson O.H., Wexler B.C., Miller D.F.* Degenerative changes in the cardiovascular system of the spawning Pacific salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) // *Circulation Research.* — 1961. — Vol. 9. — P. 826–834.
6. *Vaupel J.W., Baudisch A., Dolling M., et al.* The case for negative senescence // *Theor. Popul. Biol.* — 2004. — Vol. 65. — P. 339–351.
7. *Виленчик М. М.* Биологические основы старения и долголетия. — М.: Знание, 1976.
8. *Голубев А. Г.* Биохимия продления жизни // *Успехи геронтол.* — 2003. — Вып. 12. — С. 57–76.
9. *Gerhard Glenn S.* Caloric Restriction in Nonmammalian Models // *Journal of Anti-Aging Medicine.* — 2001. — Vol. 4. — P. 205–214.
10. *Roth G. S., Ingram D. K. and Lane M. A.* Caloric Restriction in Primates and Relevance to Humans // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 928. — 305–315.
11. *Masoro E.J.* Dietary restriction // *Exp. Gerontol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 291–298.
12. *Mattison J.A., Lane M.A., Roth G.S. and Ingram D.K.* Caloric restriction in rhesus monkeys // *Exp. Gerontol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 35–46.
13. *Smith J. M.* The Effects of Temperature and of Egg-Laying on the Longevity of *Drosophila subobscura* // *J. Exp. Biol.* — 1958. — Vol. 35. — P. 832–842.
14. *Dubey A., Forster M. J., Lal H., Sohal R. S.* Effect of Age and Caloric Intake on Protein Oxidation in Different Brain Regions and on Behavioral Functions of the Mouse // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1996. — Vol. 333. — P. 189–197.
15. *Anisimov V. N., Khavinson V. K., Mikhalski A. I., Yashin A. I.* Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumor incidence in female CBA mice // *Mechanisms of Ageing and Development.* — 2001. — Vol. 122. — P. 41–68.
16. *Anisimov V.N., Zavarzina N.Y., Zabezhinski M.A., et al.* Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 56. — P. B311 – B323.
17. *Алтухов Ю. П.* Генетические процессы в популяциях — М.: Академкнига, 2003.
18. *Johnson T. E.* The increased life span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging // *Science.* — 1990. — Vol. 249. — P. 908–912.
19. *Arantes-Oliveira N., Berman J. R. and C. Kenyon.* Healthy Animals with Extreme Longevity // *Science.* — 2003. — Vol. 302. — P. 611.
20. *Tu M., Epstein D., Tatar M.* The demography of slow aging in male and female *Drosophila* mutant for the insulin-receptor substrate homologue chico // *Aging Cell.* — 2002. — Vol. 1. — P. 75–80.
21. *Rogina B., Reenan R. A., Nilsen S. P., Helfand S. L.* Extended Life-Span Conferred by Cotransporter Gene Mutations in *Drosophila* // *Science.* — 2000. — Vol. 290. — P. 2137–2140.
22. *Migliaccio E., Giorgio M., Melei S., et al.* The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // *Nature.* — 1999. — Vol. 402. — P. 309–313.
23. *Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R.A., Harrison D.E.* Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 6736–6741.
24. *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.
25. *Михальский А. И., Яшин А. И.* Биологическая регуляция и продолжительность жизни // *Проблемы управления.* — 2003. — № 3. — С. 61–65.
26. *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, Saint Petersburg, Russia.
27. *Dawber T.R., Meadors G. F., Moore F. E. J.* Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study // *Am. J. Public Health.* — 1951. — Vol. 41. — P. 279–286.
28. *Pearson J.D., Morrell C.H., Brant L.J., et al.* Age-associated changes in blood pressure in a longitudinal study of healthy men and women // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 1997. — Vol. 52. — P. M177–M183.
29. *Manton K.G., Corder L., Stallard E.* Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982–1994 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 2593–2598.
30. *Christensen K., McGue M., Yashin A., et al.* Genetic and Environmental Influences on Functional Abilities in Danish Twins Aged 75 Years and Older // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 55. — P. M446 – M452.
31. *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.
32. *Michalski A. I., Manton K.G., Yashin A.I.* Investigation of Disability Trends Using Surveys. — Тр. 1-ой междунар. франц.-росс. конф. "Модели долговечности, старения и деградации в теории надежности, медицине и биологии", 2004, Санкт-Петербург, Россия.
33. *Hobbs F.B., Damon B.L.* 65+ in the United States. — Current Population Reports: Special Studies, 1996.
34. *Michalski A.I., Manton K.G., Yashin A.I.* Does Frailty Always Mean Short Longevity? — Population Association of America 2003 Annual Meeting, 2003, Minneapolis, USA.
35. *Yashin A. I., Ukraintseva S.V., De Benedictis G., et al.* Have the oldest old adults ever been frail in the past? A hypothesis that explains modern trends in survival // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 56. — P. B432–B442.
36. *Christensen K., Holm N. V., McGue M., et al.* A Danish population-based twin study on general health in the elderly // *Journal of Aging and Health.* — 1999. — Vol. 11. — P. 49–64.
37. *Michalski A. I., Christensen K., Yashin A.I.* Old Age Disability and Genetics: Investigation on Longitudinal Twin Data. — Тр. 1-ой междунар. франц.-росс. конф. "Модели долговечности, старения и деградации в теории надежности, медицине и биологии", 2004, Санкт-Петербург, Россия.
38. *Vaupel J. W., Carey J.R., Christensen K.* It's never too late // *Science.* — 2003. — Vol. 301. — P. 1679–1681.
39. *Mair W., Goymer P., Pletcher S. D., Partridge L.* Demography of Dietary restriction and death in *Drosophila* // *Science.* — 2003. — Vol. 301. — P.1731–1733.
40. *Kannisto V.* Development of oldest-old mortality, 1950-1990: Evidence from 28 developed countries / *Odense Monographs on Population Aging; 1.* — Odense: Odense University Press. 1994.

☎ (095) 334-88-20

E-mail: mikhalsk@ipu.ru

E-mail: Yashin@cds.duke.edu □