

Московское общество испытателей природы
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ДОКЛАДЫ МОИП



Том 59

Секция Геронтологии

СБОРНИК ПОСВЯЩЕН 210-летию МОИП

Москва, МОИП, 2015

**Доклады МОИП. Том 59 Секция Геронтологии.
Сборник статей. М.: Цифровичек, 2015. 128 с.**

СБОРНИК ПОСВЯЩЕН 210-летию МОИП

В сборнике представлены научные статьи авторов на основе докладов, прочитанных на заседаниях Секции геронтологии Московского общества испытателей природы за 2014-2015 гг.

Редакционная коллегия:

В.Е.Чернилевский, к.т.н., председатель секции, ответственный редактор,
В.И.Донцов д.м.н., научный редактор,
В.Н.Крутько, к.б.н., д.т.н., профессор, редактор
А.А.Кудашов, к.х.н., редактор.

Настоящий выпуск представляет собой подборку статей, содержащих последовательное изложение проблемы старения в целом: общеметодические подходы с анализом мифов и распространенных ошибок, системный подход к проблеме старения, модели старения биологических систем, общий подход к диагностике старения и общий подход к воздействию на старение и профилактике его с оценкой перспектив таких влияний.

В подготовке издания принимали участие:

- НП «Национальный геронтологический центр»;
- Лаб. экспериментальной и прикладной геронтологии
ООО «Всесоюзный научно-исследовательский и проектный институт мономеров» (ВНИПИМ);
- Лаб. системного анализа и информационных технологий в медицине и экологии Института системного анализа РАН (ИСА РАН)

Электронный адрес редакции: chernilevskyve@mail.ru
dontsovvi@mail.ru

© МОИП

Издательство «Цифровичек» П.л. 8,0 Тираж 100 экз.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ОШИБКИ, МИФЫ И ШТАМПЫ ПРИ ОБЩЕМ АНАЛИЗЕ ПРОБЛЕМЫ СТАРЕНИЯ

Чернилевский В.Е., Кудашов А.А.

Мифы о феномене старения: о неизвестности причины, возможности отменить старение, бессмертии нестареющих, наличие максимального возраста дожития, заболеваний как единственная причина смерти, возможности полноценной регенерация всего организма, наличии программы старения и его эволюционной необходимости – результат незнания научной методологии, неумения применять теоретические методы в биологии, раздробленности науки и субъективного фактора, что затрудняет понимание и практику в геронтологии, подменяя знания мифами.

Введение

Согласно ВОЗ, уровень здоровья и продолжительность жизни населения являются одними из центральных показателей качества жизни в стране; однако, повсеместно наблюдающееся во всех цивилизованных странах повышение продолжительности жизни ставит серьезную проблему, связанную с одновременным снижением рождаемости; это – общемировая тенденция постарения населения [3, 5, 7, 10]. Проблемой старения занимаются самые различные области теоретической науки и их практические разделы. Общая биология рассматривает возникновение и эволюцию онтогенеза, видовую продолжительность жизни, экологию видов и общую экосистему Земли. Демография развивает популяционную геронтологию, особенности старения различных групп населения и изменение смертности в различные исторические эпохи. Молекулярная биология, генетика, физиология, биохимия и гистология подробнейшим образом изучила все особенности проявления старения на уровне молекул, генов, клеток, тканей и органов, а также изменение системных отношений органов и тканей в целостном организме в течение жизни. Гериатрия подробно изучает особенности течения и лечения заболеваний в пожилом возрасте. Однако, именно философии, точнее ее разделу – гносеологии, и современной методологии системного анализа принадлежит ведущая роль в вопросах о сущности жизни и смерти, посто-

янном движении и самообновлении, а также в методологических вопросах о сущности и причине феномена старения и принципиальной возможности его преодоления, о будущем человека как расы при глобальных вмешательствах в биологическую природу человека и т.п. Знание философии и методологии системного анализа избавляет от типичных ошибок, характерных для современных представителей узко специализированной науки, прежде всего, от подмены сущности старения его механизмами, что и привело к безудержному размножению «теорий» старения, которых насчитывают более 200.

Целью настоящей серии публикаций является рассмотрение общеметодологических проблем феномена старения биологических систем, развенчание мифов и штампов, циркулирующих в этой области; моделирование общего процесса старения с выделением его причины, главных механизмов и их биологического содержания, а также рассмотрение принципиальных возможностей и направлений влияния на этот процесс.

1. Общее представление о проблеме старения

Наиболее известным и расхожим является, видимо, утверждение, с которого часто начинают лекции о старении. Обычно утверждают, что общей теории старения не существует, теорий старения несколько сотен, но ни одна из них не верна», что нужно создать «правильную» теорию старения, которая и укажет на неизвестную сейчас причину старения и отменит старение, приведя не только к вечной молодости, но и к бессмертию.

Фактически, здесь все не верно: теория старения существует, она одна, включает все имеющиеся «теории» как частные случаи – механизмы старения (а так как механизмов может быть бесконечно много, то и новых «теорий» будет сколько угодно) и, как частные случаи, все теории правильны.

Известна общая причина старения как феномена накапливающихся с возрастом нарушений структуры и функции организма, как движения от порядка к хаосу [4, 8, 9, 14]. Этот неизбежный для дискретных не полностью открытых систем процесс повышения

энтропии детерминируется фундаментальным законом природы - вторым законом термодинамики – накоплением хаоса в дискретной не полностью открытой системе.

Желаемая «вечная молодость» не привела бы к бессмертию, так как старение – это повышение вероятности смерти с возрастом, а вечная молодость – это всего лишь постоянная (а не нулевая!) вероятность смерти в течение всей жизни. Такая ситуация привела бы лишь к иному принципу вымирания популяции «вечно молодых» с увеличением средней продолжительности жизни (СПЖ) до величин порядка нескольких сотен лет. Действительно, при старении, когда с возрастом вероятность смерти увеличивается примерно на три порядка, основное вымирание популяции резко сдвинуто на старшие возраста, тогда как при «вечной молодости» вероятность смерти постоянна в течение всей жизни и СПЖ сдвинута влево, что типично для всех систем с постоянной стохастической гибелью элементов, например, для радиоактивного распада (рис.1). Из демографических данных по смертности населения в развитых странах известно, что СПЖ сейчас в них достигает 80-85 лет и более, то есть более 50% населения гарантирована СПЖ, которая рассматривается населением как лично ожидаемая, «гарантированная» длительность собственной жизни, порядка 70% от максимально возможной ПЖ. С другой стороны, СПЖ «вечно молодых», у которых риск смерти не меняется с возрастом, не достигало бы и 10% от максимально возможной ПЖ.

2. Миф о максимальной продолжительности жизни

Из других мифов следует упомянуть прежде всего представление, что существует максимальная продолжительность жизни (МПЖ), равная 100-120-140-170 годам и т.п. (в зависимости от личных предпочтений), и ее можно достичь, достаточно лишь изучить опыт и «устройство» долгожителей. Однако, имеющиеся зафиксированные максимальные продолжительности жизни – это рекордные ПЖ – исключение, «хвосты» кривых нормального распределения признаков, и достичь их для сколь-либо большей части населения нереально. Такие «хвосты» типичны для любого статистического

распределения и ориентироваться можно лишь на СПЖ. К тому же, МПЖ вообще не может существовать как определенная цифра: вымирание популяции – это вероятностный закон (кривая, а не цифра) и всегда имеется какая-то вероятность прожить дольше любого заранее заданного предела [9].

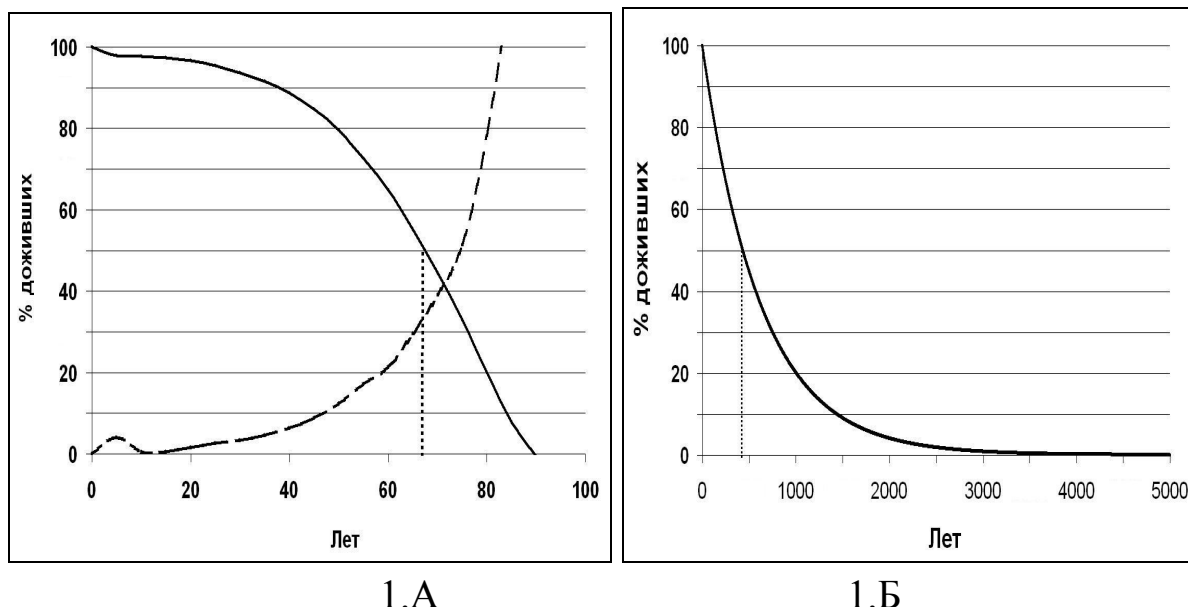


Рисунок 1. Вымирание популяций с наличием (А) и отсутствием (Б) старения.

По горизонтали – время (годы), по вертикали – процент выживших.

СПЖ обозначена вертикальным пунктиром на горизонтальную ось времени.

А: сплошная линия – кривая дожития человеческой популяции (данные для расчетов по России, 1995 г. взяты из [<http://uchebnik-online.com/14/05.html>]); прерывистая линия – сила смертности.

Б: кривая дожития гипотетической нестареющей популяции с фиксированным уровнем смертности, характерным для 20-летних (0,16 % в год).

Говорить можно лишь о том, какой процент достаточно сохранившейся популяции (и соответственно какой процент вымершей популяции) считать за основу «МПЖ», которую скорее следует трактовать как ВПЖ – видовой предел жизни. При этом резкое увеличение смертности с возрастом ведет к тому, что различия между ПЖ оставшихся 1%, 0,1%, 0,01% и так далее, популяции разнятся даже не на годы, а на месяцы, поэтому МПЖ (или ВПЖ) вполне адекватно рассматривать как ПЖ для сохранившихся 1% , а то и 5-10% популяции.

3. Миф: «болезни как единственные причины смерти»

Представление, что смертность определяется только конкретными причинами – болезнями, и, убрав конкретные причины, мы убьем и саму смертность, неограниченно продлив ПЖ – типичный «миф врачей». Это породило в середине прошлого века многочисленные движения по общему оздоровлению. Ряд лонгитудинальных исследований, однако, показал, что смертность в таких группах, ориентированных на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний как основной причины смерти, снижается очень незначительно, хотя смертность от собственно сердечно-сосудистых заболеваний снижается достаточно выражено – происходит перераспределение смертности, так называемый «компенсационный феномен смертности» [1, 2, 6], с увеличением смертности от других причин. Для биолога-геронтолога, однако, совершенно очевидно – смертность является результатом главной базисной причины – старения, влекущего за собой фатальное снижение общей жизнеспособности, а болезни являются как правило следствиями старения и как причины смертности – второстепенны. Смертность не складывается из болезней как причин, а раскладывается по ним!

4. Миф: «старение как эволюционное приспособление»

Представления о связи старения и эволюционных процессов широко распространены [12, 13, 15]. Миф, что старение и резкое повышение риска смерти стариков эволюционно важно для «открытия дороги молодым» – типичный миф неспециалистов в области эволюционной теории и экологии. Давно известно, что в дикой природе с очень большой смертностью в молодых возрастах до старости практически никто из животных не доживает. С другой стороны, имеется ряд частных исключений из этого общего правила, например, постоянно увеличивающиеся с возрастом размеры у некоторых рыб снижают (!), а не повышают реальную смертность в естественных условиях. К тому же, эволюция может влиять только на репродуктивный период, и более старшие возраста просто «невидны» ей.

Эволюционные влияния обеспечивают репродуктивные преимущества в молодом возрасте, когда достигается максимальная степень адаптации особи к окружающей среде. Эволюции «все равно», будет ли эта степень адаптации сохраняться в пожилом и старческом возрастах, когда репродуктивная способность утрачивается. Поэтому случайное или закономерное (регуляторное) снижение адаптивности, обусловленное упомянутым выше общим снижением жизнеспособности, никак не может компенсироваться эволюционными механизмами.

5. Мифы о возможности абсолютной регенерации или, наоборот, запрограммированности старения и смерти

Целая группа мифов связана с возможностями абсолютной регенерации всех структур организма или, наоборот, с запрограммированностью старения и смерти, что ведет к представлениям о биологических «часах смерти» [11, 16-18]. Обычно это связывают с клеточным самообновлением: с тем, что клетки, с одной стороны, имеют внутри себя предел жизни (феномен Хейфлика), с другой стороны, многие клетки бессмертны в культуре, и, с третьей стороны, что только стволовые клетки бессмертны и обновляют все ткани.

На самом деле, все здесь не верно. Давно показано, что феномен Хейфлика – чисто культуральный феномен и только для ограниченного типа клеток, с чем давно согласился и сам автор, отдающий сейчас предпочтение стохастическим представлениям о старении [14]. Клетки в культуре со временем изменяются – мутируют и подвергаются отбору, так что со временем это уже другая культура (это хорошо известно работающим с одним типом клеток в течение долгого времени – результаты, полученные на культурах «одних и тех же» клеток разными группами ученых, оказываются противоречивы).

Известно, что самообновление клеток, например печени, идет прежде всего за счет самих клеток печени, а не стволовых клеток – это хорошо видно при регенерации ее в эксперименте, когда в первый же регенерационный митоз в течение суток могут входить практически все печеночные клетки. Только при блокировании такой ре-

генерации начинают активироваться стволовые клетки в значительных количествах – так называемые «овальные клетки печени».

Стволовые клетки не бессмертны – молчащие стволовые клетки могут со временем гибнуть по чисто вероятностным причинам и механизмам; вышедшие в деление стволовые клетки формируют популяции, которые со временем также истощаются, на смену одних приходят другие популяции.

Представление о том, что существует «программа старения» является еще одним широко распространенным мифом. Достаточно, однако, указать, что при этом игнорируют (а вернее, не понимают или даже не знают), стохастические процессы, направляющие естественным образом любые дискретные не полностью открытые системы к распаду, и не требующие никакой специальной программы для этого.

Это легко понять исходя из механического аналога: механическая машина создается по чертежам – «по программе», но когда она начинает эксплуатироваться, программа закончена и ее старение идет уже не по программе, а согласно стохастическому механизму, в соответствии со вторым законом термодинамики.

Заключение: общие методологические ошибки

Достаточно четко видно, что в основе всех мифов о старении – незнание научной методологии и неумение применять теоретические методы с одной стороны, при раздувании частных с другой стороны. В результате крайней специализации наук почти нет ученых с широким взглядом – есть узкие специалисты, не видящие общей картины.

В вопросах о фундаментальной причине старения главная ошибка – непонимание гносеологических основ: причина – это не конкретный механизм, а принцип, другой уровень анализа проблемы. За причину выдают различные частные механизмы, что приводит к плодящимся сверх всякой меры «теориям» старения, не «видящим» друг друга и другие механизмы старения.

Отсутствие системности мышления не позволяет увидеть проблему старения в целом, а не учет иерархии структуры системы не дает возможность видеть качественное различие проявлений старения для разных уровней организации живых систем.

Современный научный анализ процесса старения должен проводиться на высоком уровне абстракции, описывая старение как общее явление мира, указывать на наиболее общие механизмы старения и открывать принципиальные пути влияния на них; должен допускать общее математическое представление, выводы из которого не должны противоречить устоявшимся экспериментальным данным о старении, в частности, распределению вероятности возрастной смертности, а также явно указывать на главные физико-химические и биологические механизмы старения.

Только для человека вопрос продления жизни и сохранения личности, а в особенности вопрос преодоления старения как феномена жизни, стал насущным. Это, в частности, означает, что человек в настоящее время не подчиняется законам биологической эволюции и перед ним открываются чисто человеческие задачи и перспективы дальнейшего развития, основывающиеся на присущих именно человеку особенностях – его интеллекту и психике.

Действительная победа над старением означает не застывшую «вечную молодость», а предполагает контролируемое человеком его дальнейшее развитие в физическом и духовном смысле. Для всего человечества – взятие под контроль биологической природы человека и ее дальнейшее контролируемое развитие на основе принципиально нового, что есть только у человека – его сознания и психики.

Список литературы

1. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Новый метод оценки максимальной продолжительности жизни, основанный на законе Гомперца//Научн. медицин. Об-во геронт. и гериатров Украины. 2011. С. 106.
2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наук, 1986. 168 с.
3. Галин Р. А., Галина Л. Л., Акмадиева Т. Р. Старение населения: социально-экономические последствия//Вестник ВЭГУ. 2010. №. 2. С. 31-39.
4. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения//Системный анализ и управление в биомедцин. системах. 2012. Т. 50. С. 7-21.
5. Колосов Е. Н. 2050 год: прогнозируемая численность населения стран мира //География в школе. 2002. №. 8. С. 12-15.
6. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии //М.: УРСС. 2002.
7. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Системный анализ тенденций и причин демографической катастрофы в России в конце XX века//Труды Института системного анализа РАН. 2005. Т. 13. С. 43-54.
8. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяцева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения//Авиакосмич. и экологич. мед. 2009. № 1. С. 12 –19.
9. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса: новый диалог человека с природой. М.: Прогресс. 1986. 430 с.
10. Смирнова Т.М., Крутько В.Н. Развитие человеческого потенциала: тенденции, проблемы мониторинга и управления//Труды Института системного анализа РАН. 2009. Т. 42. С. 143-161.
11. Afanas'ev I. Signaling and damaging functions of free radicals in aging-free radical theory, hormesis, and tor//Aging dis. 2010. V. 1. P. 75-88.
12. Flatt T., Schmidt P.S. Integrating evolutionary and molecular genetics of aging//Biochim. Biophys. acta. 2009. V. 1790. P. 951-962.
13. Giaimo S. Evolution of aging through reduced demographic stochasticity - an extension of the pleiotropy theory to finite populations//Ecol. evol. 2014. V. 4. № 2. P. 167-173.
14. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. V. 3. P. 220.
15. Hughes K.A. Mutation and the evolution of ageing: from biometrics to system genetics//Philos. trans r. soc. Lnd B. Biol. sci. 2010. V. 365. P. 1273-9.
16. Kirkwood T.B., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history//Curr. biol. 2011. V. 21. P. 701-707.
17. Olovnikov A.M. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chromomere program of aging//Ann. N. Y. acad. sci. 2005. V. 1057. P. 112-132.
18. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock//Cell. 2012. V. 148. P. 46-57.

СТАРЕНИЕ: МЕХАНИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛИ – СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

Крутько В.Н. Кудашов А.А., Чернилевский В.Е.

Механическая модель адекватно описывает старение сложной системы, позволяя наглядно понять его важнейшие элементы: общую стохастическую причину, направляемую законом повышения энтропии для естественных природных процессов и принципиально большое разнообразие конкретных стохастических влияний, что не позволяет полностью противодействовать старению системы каким-либо одним способом. Биологические системы имеют дополнительно механизмы детоксикации и регуляторный механизм старения.

Введение

В данной публикации будет рассмотрена механическая модель старения, иллюстрирующая его основные черты, удобная для выявления общих причин старения, главных механизмов и возможных путей его преодоления, а также рассмотрены различия между механической и биологической моделями.

1. Механическая модель старения системы

Механическая модель, как будет показано ниже, адекватно описывает старение сложной системы, позволяя наглядно понять важнейшие элементы старения, распространяющиеся и на биологические системы. Так, например, модель клеточных автоматов может быть приспособлена для описания биохимических процессов [10]. Для наглядности рассмотрения начнем с примера конкретной механической системы.

1.1. Пример механической модели старения систем

Старение является общим свойством как живых, так и неживых систем и представляет собой износ, деградацию, снижение порядка, структуры и функции сложной системы. Феномен старения легко поддается теоретическому анализу с использованием современной научной методологии – теории систем [2-4, 6, 8, 10, 11].

Основные закономерности и сама причина старения четко видны на примере механической модели, для чего достаточно взять автомобиль, как конкретный пример механической системы [5]. С одной стороны, со временем стареют все элементы и узлы автомобиля. Их функциональные возможности, также как и функциональные характеристики автомобиля в целом ухудшаются, что связано с накоплением со временем повреждений в структуре этих элементов, т.е. с накоплением хаоса. Это работает второй закон термодинамики. Здесь мы видим проявление главного механизма – стохастического старения системы. Множество самых разнообразных естественных влияний на такую механическую систему случайным образом ведут к одному и тому же – снижению ее устойчивости, порядка, увеличению хаоса, то есть, собственно к старению системы.

С другой стороны, легко также видеть на данной механической модели, что частные механизмы старения даже такой простой системы множественны и также носят вероятностный характер: механические (истирания шин и тормозов), физические (усталость металла), физико-химические (выгорание свеч), химические (ржавление кузова), биологические (грибок, бактерии), социально-психологические (аварии, «моральное устаревание») и пр.

Принципиально важно, что формы старения конкретной системы и ее элементов принципиально различны по своей природе и зависят от конкретной морфофункциональной структуры системы или ее стареющей части. В геронтологии известно, что именно конкретная морфофункциональная структура организма определяет как видовую продолжительность жизни, так и тип и формы старения, характерные для данного вида [10].

1.2. Общая механическая модель старения системы.

Общая механическая модель абстрактной механической системы с интересующей нас точки зрения может быть представлена следующим образом.

Во-первых, это некая отграниченная от внешней среды не полностью открытая система. Дискретность и не полная открытость

системы дает нам возможность сделать первый общий вывод о принципиальной смертности системы. Действительно, бесконечность Мира в целом дает бесконечное разнообразие внешних влияний на систему; конечность элементов и механизмов дискретной структуры не позволяет адаптироваться и противостоять бесконечному числу воздействий; в результате возникают накапливающиеся повреждения структур элементов системы, полностью восстановить или компенсировать которые с помощью воздействий извне невозможно в связи с неполнотой открытости системы во внешний мир. Постепенно накапливающиеся неисправимые повреждения и дефекты структуры ухудшают функциональные характеристики отдельных элементов и системы в целом. В какой то момент функциональные резервы системы, которые она может мобилизовать для адаптации и противодействию влияниям окружающего Мира становятся недостаточными и система гибнет. Даже, если принять допущение о том, что система не стареет, то бесконечность Мира обуславливает наличие не нулевой вероятности повреждающих воздействий такой силы, что система не может справиться с ними и гибнет, оставаясь «вечно юной». Такой процесс случайной гибели не стареющих элементов системы описывается формулой радиоактивного распада частиц:

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

где X число не распавшихся к данному моменту частиц, гибнущих с коэффициентом скорости k .

Второй характерной особенностью общей механической модели является наличие внутренней структуры системы (рис. 1), как правило, иерархической, т.е. элементы системы сами, в свою очередь, состоят из элементов следующего уровня иерархии и т.д. вплоть до отдельных атомов и молекул – первичных неделимых элементов структуры. Предположим, что приведенная выше формула случайного распада применима к отдельным элементам системы, а общая главная функция системы (ее жизнеспособность) будут пропорциональны оставшемуся числу элементов X .

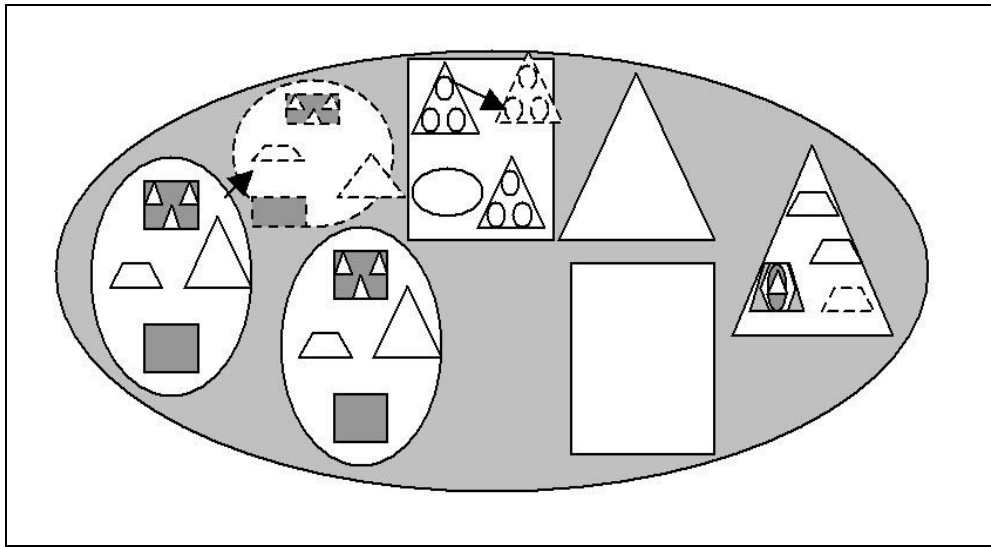


Рисунок 1. Механическая модель системы с внутренней иерархической структурой.

Система дискретна (отграничена от среды), имеет внутреннюю структуру, иерархически сложна и элементы ее подвержены случайному повреждению.

Уязвимость (сила смертности), напротив, будет обратно пропорциональная жизнеспособности ($m = 1/X$), что дает в итоге при интегрировании знаменитую формулу Гомперца, предложенную для описания старения живых систем почти 200 лет назад и остающуюся до настоящего времени наиболее точной [12]:

$$m = \exp(kt),$$

где « k » коэффициент скорости распада, а « t » время.

Если принять допущение о наличии некой постоянной вероятности A гибели системы за счет внешних случайных повреждающих воздействий окружающего Мира на систему, то мы придем к известной формуле Гомперца-Мейкема: $m = \exp(k t) + A$.

Формула вполне адекватно отражает реальные процессы для механических систем: чем старше механическая система, тем чаще число отказов в ее работе. Это рассуждение касается любого иерархического уровня организации системы вплоть до молекулярного и даже атомного, учитывая явление радиоактивного распада.

1.3. Возможности противостоять старению механической системы

Единственное противодействие старению, как легко видеть из модели, это замена изношенного на новое, что снижает вероятность гибели, не делая ее, однако, нулевой. Идеальное решение - пересадка на новую машину – рождение детей.

Если иметь в виду аналогии с живыми системами, то для механической модели следует принять следующие два постулата. Во-первых, постулат о невозможности полного ремонта или замены отдельных элементов (узлов) механической системы. На практике бывает проще заменить систему в целом, особенно, когда степень износа всех ее важных элементов достигла критической величины. Во-вторых, постулат о том, что новые узлы не могут значительно отличаться от старых (как правило, отдельные элементы системы синхронизированы и сбалансированы с другими элементами), что означает принципиальную ограниченность возможности развития и улучшения системы на базе нее самой. Нельзя не видеть здесь прямых аналогий с эволюцией живого: новые виды и индивиды формируются заново, а не бесконечным развитием уже имеющегося индивида.

2. Общие закономерности взаимодействия порядка и хаоса

Энтропия (степень беспорядка – хаоса) и внешняя энергия (направленная на наведение порядка – борьбу с хаосом) – две противостоящих силы, взаимодействие которых детерминирует скорость старения дискретных не полностью открытых систем, к которым относятся и живые организмы [9, 13, 15]. В общем виде взаимодействие этих процессов отражено на схеме 1.

В общем виде – процессы распада любой системы направляются законом повышения энтропии в ходе естественно происходящих процессов, что ведет к увеличению хаоса и снижению порядка в системе. Единственная возможность противостоять процессам накопления энтропии – внешняя энергия. Для механической системы это означает просто ремонт ее за счет внешних сил и деталей.



Схема 1. Взаимоотношение процессов порядка и хаоса.

Порядок (структура) системы самопроизвольно (по закону нарастания энтропии) превращается в хаос. Этому противостоит внешняя энергия, на основе информации (внутренней для биологической системы) восстанавливающая порядок (структуру) системы (путем самокопирования для биологической системы). Энтропия также искажает этот процесс, приводя к ошибкам. Ошибки (само)восстановления системы контролируются отбором: внешним и внутренним (например, иммунной системой). Итогом является постоянный динамический процесс, обеспечивающий не столько постоянную сохранность системы, сколько ее динамическое равновесие и при необходимости эволюцию системы.

Для биологической системы такой ремонт происходит внутри путем самокопирования, что компенсирует распадающиеся подсистемы. Внешняя энергия необходима для получения порядка из хаоса, но она действует в конкретных условиях, по конкретному плану – на основе информации биологических систем. Энтропия противодействует этому процессу путем ошибок, которые с неизбежностью проявляются на всех уровнях организации системы.

Ошибкам противостоит *отбор* (естественный отбор для вида и иммунные и другие механизмы внутри организма), однако, отбор также подвержен неизбежным ошибкам и дает лишь материал для эволюции системы (организма).

Практически, внутри организма невозможно достичь бесконечной эволюции и усложнения, как это имеет место для видов. Кроме того, ввиду самого существования организма как отдельной системы, организм принципиально смертен, и отбор и эволюция не имеют достаточно времени и необходимости (как и возможности) для формирования нестареющего организма, в котором внутри него полностью компенсируются все ошибки и происходит полноценная эволюция и дальнейшее бесконечное развитие. На деле неизбежно накопление ошибок, прекращение развития и снижение упорядоченности в целом, что и есть старение живых организмов.

Наиболее важным общим положением является то, что существование системы – это не стационарность и неизменность, а динамический процесс, находящийся в равновесии с внешней средой.

3. От механической к биологической системе

Биологические системы отличаются от механических лишь самовоспроизведением (то есть, «заменой» частей «изнутри»). Принципиально важно, исходя из рассматриваемого, что не все иерархические уровни организации биосистем могут быть обновлены в полной мере (некоторые гены, субклеточные структуры, клетки и надклеточные структуры: альвеолы, нефроны, а также органы – зубы и пр. принципиально не способны воспроизводиться при повреждении) и поэтому становятся основой накапливающихся со временем повреждений структуры системы и причиной снижения ее функции.

Принципиально важно также, что причины повреждений структуры для каждой части системы различны и многообразны и не могут быть ликвидированы полностью путем самовоспроизведения.

Так, например, возрастная эмфизема легких (типичный процесс старения) является результатом гибели альвеол, что, в свою очередь, определяется целым рядом случайных событий:

- молекулярные реакции (свободные радикалы и просто повреждения ввиду связанных с температурой хаотических реакций, самопроизвольные мутации различной природы, неспецифические

неконтролируемые химические реакции и другие случайные физико-химические процессы, прямо вызывающие гибель клеток);

- клеточные процессы (снижение скорости клеточного самообновления);

- тканевые изменения (снижение скорости клеточного обновления альвеол, сосудов и пр.),

- атрофия, склероз альвеол различной природы;

- нарушения сурфактанта – схлопывание альвеол;

- нарушения вентиляции – застой и атрофия альвеол;

- воспалительные процессы – дегенерация альвеол;

- местные инфаркты, ишемия, дисплазии и т.п.;

- «засорение» альвеол внешними факторами (дым, пыль);

- нарушения центральной гемодинамики, иннервации и т.п.;

- аутоиммунные процессы и пр.;

- гипертрофия оставшихся альвеол и склероз погибших и т.д.

Ни один конкретный механизм старения ни на одном уровне структуры организма не способен описать всю картину старения и не является единственной причиной старения. Это иллюстрирует основной гносеологический методологический закон: фундаментальная причина – не механизм, а принцип, сущность, а механизмы – проявления причины.

Таким образом, стохастическая гибель элементов является первым, основным глобальным механизмом старения любой системы.

Наличие обмена веществ с внешней средой и сложный метаболизм внутри системы позволяет проявиться стохастическому механизму для биологических систем через механизм «загрязнения» внешними интоксикантами и внутренними метаболитами. Такое «загрязнение» также не может быть полностью компенсировано, что составляет второй глобальный механизм старения.

Наличие систем роста и развития позволяет биологическим системам иметь механизм регуляторного старения – *третий* глобальный механизм старения. Так как размножение клеток полностью обновляет такие структуры, как кожа, слизистые, паренхима органов, то старение их может являться только результатом снижения регуля-

торных факторов (видимо, факторов роста) – глобальный механизм старения, характерный уже только для живых систем.

Легко видеть, что важнейшим является стохастическое повреждение именно необновляющихся частей, которых в организме живых существ достаточно много (за редким исключением, например у гидры), что подтверждает применимость для старения живых структур закона Гомперца, описывающего именно стохастическое повреждение элементов системы.

Заключение

Механическая модель наглядно описывает старение сложной системы, позволяя понять его важнейшие черты. Общая причина старения системы представляется как результат разнообразных стохастических процессов, происходящих как внутри системы, так и являющихся результатом внешних влияний на нее и направляемых законом повышения энтропии для дискретных не полностью открытых систем. Важнейшим является принципиально большое разнообразие стохастических причин старения, различие их физической, химической и иной природы. Это, с одной стороны, делает старение индивидуально различным для каждого типа систем, зависимым от их конкретной морфо-функциональной структуры. С другой стороны, это принципиально не позволяет полностью противодействовать старению системы каким-либо одним или даже несколькими конкретными способами.

Наличие обмена веществ с внешней средой и сложный метаболизм внутри системы позволяет проявиться стохастическому механизму для биологических систем через механизм «загрязнения» внешними интоксикантами и побочными метаболитами, что составляет второй глобальный механизм старения.

Наличие систем роста и развития позволяет биологическим системам иметь также механизм регуляторного старения – третий глобальный механизм старения.

В любом случае, стохастический механизм старения является центральным для всех систем.

Список литературы

1. Давыдовский И.В. Геронтология. М.: Медицина. 1966. 300 с.
2. Донцов В.И. Методология сущностного моделирования старения и ряд моделей, построенных с ее помощью. Информатика здоровья и долголетия. Труды ИСА РАН. М.:2006. Т.19. С.94-116.
3. Донцов В.И., Крутько В.Н. Системные механизмы и обобщенные модели старения//Информатика и сист. управления. 2009. № 4. С. 30-31.
4. Донцов В.И., Крутько В.Н. Общая системная теория старения// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. № 4. С. 657-663.
5. Донцов В.И., Чернилевский В.Е. Общая системная теория старения, главные механизмы старения и общие возможности влияния на него// Доклады МОИП. 2014. Т. 57. С. 162-163.
6. Крутько В.Н., Донцов В.И. Системные механизмы и модели старения. М.: ИСА РАН. ЛКИ. 2008. 336 с.
7. Крылов С.М. Системный анализ гетерогенных слабоструктурированных автоматов. 1. Основные определения и свойства//Вестник Самарского государственного технического университета. Серия: Технические науки. 2012. № 1(33). С. 17-23.
8. Николис Дж. Динамика иерархических систем: эволюционное представление. М.: Мир. 1989. 486 с.
9. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса: новый диалог человека с природой. М.: Прогресс. 1986. 430 с.
10. Сергеев С.А., Кобзарь К.П. Системно-антисистемный анализ - путь к объемному мышлению//Современные научные исследования и инновации. 2014. № 3 (35). С. 16.
11. Checkland P.B. System Thinking. System practice. J. Willey and sons. Chichester. 1986. 380 p.
12. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the low human mortality and new model of determining life contingencies//Philos. trans. roy. soc. London. 1825. V. 115, P. 513-585.
13. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. Vol.3. P.220.
14. Nicolis J.S., Tsuda I. Chaotic dynamics of information processing: the "magic number seven plus-minus two" revisited//Bull. math. biol. 1985. Vol.47. P. 343-365.
15. Nicolis J.S. Dynamics of hiperarchical systems. An evolutionary approach. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg. N.Y. Tokyo.1986. 440 p.

СТАРЕНИЕ: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Донцов В.И., Крутько В.Н.

Рассмотрены требования системного подхода к анализу проблемы старения сложных иерархически устроенных, развивающихся, полуоткрытых для взаимодействия со средой биологических систем: значение целостности системы, значимости малых стохастических влияний для развития системы, возможность рассмотрение вещественной структуры заменять ее сущностными взаимоотношениями, учет неравновесных – необратимых состояний, иерархичность структуры, принципы эволюции и сущностного моделирования биосистем. В полной мере рассмотрение феномена старения возможно только для уровня целостного организма как единой системы. При этом дискретность организма как единой системы определяет ее принципиальную уязвимость – смертность, а дискретность структурных единиц – уязвимость элементов системы, выход которых из строя и является основой старения (1-й глобальный механизм старения биологических систем – стохастическая гибель элементов). Самообновление биологической системы носит регуляторный характер, и при его снижении также повышается уязвимость всей системы (2-й механизм – регуляторное снижение самообновления). Самообновление требует притока внешней энергии и вещества и наличие метаболизма, что ведет к задержке и накоплению части внешних и внутренних интоксикантов (3-й, накопительный, механизм старения). Глобальные механизмы старения в итоге сводятся к множеству конкретных проявлений, которые, однако, по единству механизма группируются в конкретные синдромы старения, которые занимают среднее положение в иерархии рассмотрения структуры механизмов старения. Влияния на процесс старения, как и его диагностика, должны строиться с учетом уровня системного воздействия или проявления, причем более высокий уровень воздействий определяет возможность более масштабных влияний на общий процесс старения биологической системы.

Введение

Согласно ВОЗ, уровень здоровья и продолжительность жизни населения являются одними из центральных показателей уровня и качества жизни в стране; однако, повсеместно наблюдающееся во всех цивилизованных странах повышение продолжительности жизни ставит серьезную проблему, связанную с одновременным снижением

рождаемости; это – общемировая тенденция постарения населения [6; 15], причем демографические исследования показывают, что наиболее быстро будет расти доля очень старых людей, существенно больше других нуждающихся в общей и специальной медицинской помощи и в различных видах социального обеспечения.

Предметом настоящего исследования является процесс старения биологических систем. Методами исследования являются применение общих положений системного анализа к проблеме старения, а также блок-моделирование и системно-структурный анализ биологической системы в динамике, с акцентом на механизмы старения ее.

Целью публикации является рассмотрение общеметодологических проблем изучения общего феномена старения, выделение причины и главных механизмов старения биологических систем и выявление их общебиологического содержания, а также рассмотрение принципиальных возможностей и направлений влияния на этот процесс. Особое внимание придаётся применению принципов системного метода, его конкретных требований к анализу проблемы старения сложных, иерархически устроенных, развивающихся, полуоткрытых для взаимодействия со средой биологических систем – организмов.

Изложение ведется по следующей логической схеме: методология (принципы) системного подхода для анализа феномена старения биосистем – иерархия рассмотрения проблемы старения – модель организма как единой системы с дискретными элементами и самообновлением – общая схема реализации механизмов старения – принципиальные пути воздействия на старение – схемы взаимодействия синдромов старения как главного приложения средств воздействия на старение.

Значимость системного анализа для изучения проблемы старения

Бурное развитие системного подхода в последнее время буквально во всех областях современного знания и практической жизни общества имеет свои глубинные причины [5; 8; 12; 14; 16; 17; 19-22; 25; 26].

Современный научный метод (принцип) системного анализа дает возможность применять методы анализа явлений на абстрактном уровне, что заменяет рассмотрение вещественной структуры системы рассмотрением сущностных взаимоотношений ее структурных частей: изучение бесконечных частных проявлений и механизмов заменяется рассмотрением общих законов и принципов. Метод построения моделей позволяет рассматривать только интересующие нас стороны явления. Это сразу позволяет перейти от бесконечных экспериментов в области изучения старения к рассмотрению его существенных, сущностных, моментов, определяющих значимость таких исследований и их перспективы.

Рассмотрим далее, как некоторые характерные свойства и принципы организации систем могут быть применены к проблеме анализа феномена старения.

Принцип *единства целого* требует поставить в основу рассмотрения некую целостную самодостаточную систему [2; 3; 7]. Это означает, что в полной мере рассмотрение старения возможно только для уровня целостного организма. Действительно, на уровне популяций само понятие старения расплывается, также как и на уровне клеток и молекул, когда можно получать самые различные культуральные феномены и трактовать их самым произвольным образом, что часто и делается. Важность принципа целостности, единства организма как системы, хорошо видна также на примере первого опыта трансплантации сердца. Уже через пару лет пересаженное молодое сердце мало чем отличалось от старого. Старение направлялось целостным организмом, а молодая часть не смогла сохранить свою молодость в старом организме. То же самое касается переноса стволовых клеток молодых в старый организм и наоборот. Старые клетки сохраняют свои потенции и могут проявляться в полной мере в молодом организме, тогда как молодые клетки снижают свои способности в старом организме [29]. Кроме того, единство системы означает также ее отдельность — дискретность существования, что ограничивает ее устойчивость к внешним и внутренним повреждениям, ведущим к ее распаду, то есть, даже «не стареющие» системы не бессмертны, что

обычно определяет путаницу во многих геронтологических работах, не делающих разницы между терминами «не стареющий» и «бессмертный».

Представление о том, что части целого – не обособленные сущности, а единицы членения принципиально иного типа (*сущности-во-взаимосвязи*), позволяет применять методы анализа на абстрактном уровне и рассмотрение вещественной структуры заменять рассмотрением сущностных взаимоотношений структурных частей.

Представление о *неравновесных, необратимых состояниях* сложных систем позволяет понять принципиальную однонаправленность феномена старения, искать наличие в нем необратимых феноменов, определяющих движение лишь в одном направлении.

Представление о *непрерывной эволюции* систем ребуует искать связь старения с процессами роста и развития организма. Кроме того, эволюция живого дает наглядный пример эволюции форм старения и возможностей влияния на него, а также зависимость таких форм и влияний от конкретной структуры живой системы того или иного уровня сложности.

Принцип *иерархической организации систем* отражает разнородную структуру живых объектов, наличие отдельных органов и подсистем с особой структурой и функцией, что определяет свои частные механизмы старения для молекул, клеток, органов, систем организма и целостного организма с его общими регуляторными системами.

Наконец, важно представление о *сущности* явления, которая рассматривается как идеальный закон, определяющий появление явления, его функционирование и эволюцию в иерархии взаимосвязей целого. Это представление дает возможность уйти от рассмотрения множества конкретных механизмов старения к рассмотрению его причины, как идеального принципа и сущности старения, а также понять, как общий принцип реализуется конкретными механизмами. Это является одним из камней преткновения в современной геронтологии, в которой множество открытых механизмов старения выдается за причину, что породило уже сотни «теорий» старения.

Сущность, она же фундаментальная причина, старения может быть выражена только на языке абстракции высокого уровня как объективная закономерность жизни, бытия, как **принцип**, но вовсе не как процесс, тем более не как конкретный специальный **механизм** в организме. Сведение принципов к механизмам – главная методологическая ошибка в геронтологии.

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

В таком определении ясно выражена сама сущность феномена старения, выступающая как глобальная, фундаментальная причина старения, так как давно известна общая причина накопления хаоса (энтропии) в замкнутых системах – это общий закон природы – второй закон термодинамики, направляющий все естественные природные процессы в сторону повышения энтропии, что эквивалентно прогрессирующему распаду системы.

Приложимость второго закона термодинамики к живым системам связана с тем, что они являются только частично открытыми системами: в любом сложном организме существуют не обновляющиеся внутри организма структуры – клетки, молекулы, органеллы, органы и пр.

Иерархичность рассмотрения старения с точки зрения системного подхода

Важнейшим подходом к анализу объектов и явлений при их системном рассмотрении является учет иерархичности структур рассматриваемых систем. Такая иерархия рассмотрения при системном анализе отражает не вещественную структуру объекта, что

изучают морфологические науки, а иерархию сущностных принципов, отражающих законы функционирования и связи внутри и между структурными уровнями рассматриваемого объекта, который выступает как сложная иерархическая динамическая система.

Следующая таблица дает представление об иерархичности рассмотрения старения с точки зрения системного подхода (Таблица 1).

При таком рассмотрении видно, что первичная причина проявляется несколькими наиболее закономерностями – типами старения, присущими всем живым системам. Эти типы, в свою очередь, формируют ряд взаимосвязанных общих механизмов – групп симптомов – синдромы старения, проявляющихся уже конкретными симптомами старения на уровне частных механизмов, реализующих старение в зависимости от конкретных условий для отдельных типов клеток и тканей и в соответствии с особенностями вида.

Таблица 1.

Иерархичность рассмотрения феномена старения с точки зрения системного подхода.

Уровень	Сущность уровня	Важность для проблемы старения	Доступность для воздействий
Причина старения	Сущностное описание, принцип	Определяет принципиальную возможность повлиять на старение в целом	Не доступно по своему существу: идеальная сущность причины явлений
Типы старения	Действие причины как главные направления эволюции систем	Определяет конечное число различных типов изменений при старении	Воздействие выступает как описание общих путей и влияний на старение
Синдромы старения	Общее описание взаимосвязанных групп изменений при старении	Определяет взаимообусловленные группы изменений при старении (синдромы в медицине)	Воздействие описывается как влияние на группу взаимосвязанных изменений при старении
Механизмы старения	Конкретные проявления феномена старения	Определяет бесконечное разнообразие конкретных механизмов старения	Описывается как отдельный метод воздействия на конкретный механизм старения

Динамический взгляд на рассматриваемое явление указывает на то, что живые системы существуют лишь как поток, где сохраняется преемственность, но далеко не всегда реальная вещественная структура. Процессы в живой системе протекают на разных временных уровнях. Так, на уровне метаболизма, это (микро)секунды биохимических реакций в течение которых существуют конкретные молекулы; для клеток – это часы и сутки в течение которых происходит их деление (клеточный цикл); для целого организма – это годы, десятилетия и даже столетия.

Важно, что каждый структурный уровень качественно иной по структуре и принципам организации и функционирования. Все уровни организации составляют единое целое, его изменение в конечном счете и определяет старение организма как единого целого.

Определение и структурный анализ биологической системы

При рассмотрении организма как биосистемы в интересующем нас плане достаточно исходить из определения системы как комплекса элементов, объединенных внутренними связями в единое целое. Остальные свойства живых организмов будут привлекаться только при недостаточности данного постулата. Определяющим является структурное рассмотрение системы, а также тесная связь с биологическим содержанием терминов. Для нас здесь важны прежде всего единство организма и наличие отдельных элементов.

Важнейшим свойством, эквивалентным единству, является *дискретность*. Именно дискретность, как общее свойство живых систем, влечет за собой наличие феномена старения (за счет действия закона возрастания энтропии в частично открытых системах) и феномена смертности.

Единство (дискретность) системы при бесконечности спектра воздействий на нее окружающего Мира влечет за собой не нулевую вероятность гибели (смерти) системы. Старение лишь увеличивает эту вероятность и изменяет вид распределения силы смерти во времени. Наличие дискретных элементов внутри системы также означает возможность их изменения и гибели, что означает снижение

сложности, порядка, или увеличение хаоса системы, что и представляет собой собственно старение системы. Причиной изменения от порядка к хаосу является закон нарастания энтропии, базовая закономерность, описывающая эти изменения (формула радиоактивного распада) выражается в геронтологии законом Гомперца, описывающим потерю жизнеспособности организма с возрастом.

Единственный общий механизм противодействия старению системы – это ремонт (замена) элементов. Для механических систем – извне, за счет поступающих извне материалов, энергии и информации (внешний контроль сохранности системы). Для биосистем такая замена происходит изнутри (метаболизм, клеточное деление, регенерация тканей) и составляет саму основу жизни организма. Заметим, что замена на *те же* элементы означает отсутствие эволюции системы, ее стагнацию. Принципиально важно, что не все иерархические уровни организации биосистем могут быть обновлены изнутри организма в полной мере (гены, субклеточные структуры, клетки и надклеточные структуры (альвеолы, нефроны), органы (например, зубы)) Эти элементы не способны восстановиться при повреждении и являются основой накапливающихся со временем повреждений структуры системы и причиной снижения ее функции.

Причины повреждений структуры для каждой части системы различны и многообразны. Так, например, возрастная эмфизема легких (типичный процесс старения) является результатом гибели альвеол, что, в свою очередь, определяется целым рядом случайных событий: молекулярные реакции; клеточные процессы; «засорение» альвеол внешними факторами (дым, пыль); нарушения центральной гемодинамики, иннервации; аутоиммунные процессы; гипертрофия оставшихся альвеол и т.д.

Таким образом, ни один конкретный механизм старения ни на одном уровне структуры организма не способен описать всю картину старения и не является единственной причиной старения. Это иллюстрирует основной гносеологический методологический закон: причина – не механизм, а принцип, сущность, тогда как механизмы – конкретные проявления причины.

Нарушения структуры имеют случайный и всеобщий характер, т.е. имеют место для всех уровней и элементов системы. Поэтому данный стохастический процесс по праву можно назвать *первым из главных общих глобальных механизмов старения* любых систем.

Необходимость самообновления живых систем требует обмена с внешней средой и сложного метаболизма внутри системы, что обуславливает наличие *второго глобального общего механизма старения* – «загрязнения» внешними интоксикантами и внутренними метаболитами. Не все входящее в организм полезно, и не все внутренние токсины и инертные шлаки могут быть выведены. Такое «загрязнение» внешними интоксикантами и внутренними метаболитами не может быть полностью компенсировано, и является неотъемлемым атрибутом старения.

Наличие подсистем, обеспечивающих рост и развитие системы, обуславливает также существование *третьего общего механизма старения*. Так как размножение клеток полностью обновляет такие структуры, как кожа, слизистые, паренхима органов, то старение их может являться только результатом снижения регуляторных факторов (видимо, факторов роста). Это общий механизм старения, характерный уже только для живых систем. Стохастический и регуляторный механизмы являются основными признаваемыми сейчас механизмами (причинами) старения [27; 28].

Стохастическим механизмам повреждения элементов системы и накопления интоксикантов противостоит механизм самообновления.

С учетом вышесказанного, общая структура организма как биосистемы представлена на рис. 1.

Легко видеть, что важнейшим является стохастическое повреждение необновляющихся частей, которых в организме человека достаточно много и которое принципиально не устранимо в полной мере, что подтверждает применимость для старения живых структур закона Гомперца [28], описывающего именно стохастическое повреждение элементов системы.

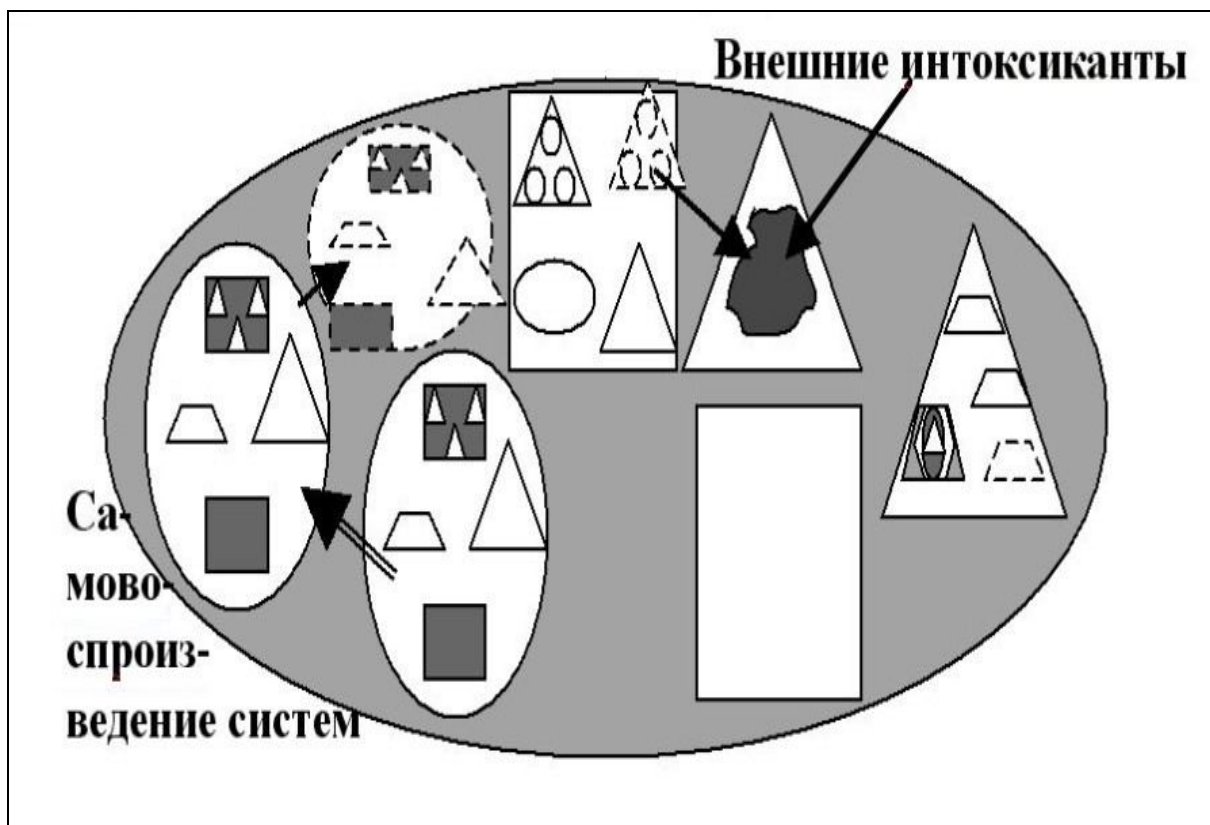


Рисунок 1. Общая структурная модель биологической системы и ее связь со старением.

Биологическая система дискретна, состоит из иерархии дискретных и поэтому подверженных стохастической гибели (повреждению) элементов. Самовоспроизведение элементов носит регуляторный характер и требует внешнего вещества. Внешние и внутренние интоксиканты не способны в полной мере быть выведены из системы.

Отдельно следует указать на важность рассмотрения всей схемы старения организма с выделением 4-х вышеупомянутых уровней развития старения, что важно для рассмотрения оптимальных путей и принципов воздействия на старение.

Главная причина старения проявляется через 3 глобальных механизма старения, однако, конкретные проявления старения при этом группируются по общим механизмам в группы – синдромы.

Синдромный принцип описания является основой всей медицины и подробно изучается в патофизиологии, применительно к типичным патологическим процессам. Организм на любые внешние и внутренние воздействия и изменения своей внутренней структуры и функции реагирует не бесконечным числом способов, а вполне

определенным и ограниченным числом типовых реакций. Эти синдромы хорошо изучены, как и лечебные влияния на них, и многие из них являются характерными для старения.

Принципиальные перспективы и пути воздействия на старение

Общей причине старения и главному глобальному механизму старения – стохастической гибели (повреждению) структурных элементов, все живые организмы противопоставляют самообновление, которое и отличает их от неживых систем. В случае достаточности и всеобщности, как это имеет место у гидры, когда замещаются постоянно все структурные элементы на всех уровнях иерархической организации, биологическая система не стареет. Однако, у сложных организмов, в том числе у человека, существуют не обновляемые уровни иерархической организации (нервные клетки, альвеолы, нефроны, зубы и пр.).

Единственным способом противодействия старению здесь является только протезирование за счет внешних элементов – пересадки органов, тканей и механических систем, что и развивается сейчас невиданными темпами. Для зубов, например, механические протезы – идеальное, особенно эстетически, решение.

Если стохастическая гибель элементов является глобальным лимитирующим механизмом для старения биосистем, то глобальный регуляторный механизм старения является наиболее доступным для терапевтических коррекций, и сводится к выделению основных регуляторных факторов и механизмов старения и к соответствующим воздействиям на них.

Оптимальным является воздействие на механизмы самообновления клеток – ростовые факторы крови, а также на регулирующие центральные механизмы, например, на иммунные механизмы контроля клеточного роста и на гипоталамические механизмы контроля роста и развития [1; 6; 9; 13; 23; 24].

Влияния на третий глобальный механизм старения сводятся к стимуляции систем выведения и метаболизма токсинов. В случае нервных клеток, которые в старости могут быть нагружены инертным липофусцином до 80% их объема, такие влияния могут существенно «омолодить» те или иные функции организма, однако общего средства омоложения и профилактики старения здесь нет.

В подавляющем числе случаев, воздействия на старение в экспериментах на животных, и, в отдельных случаях, в исследованиях на человеке, сводятся к влиянию на самый низший уровень – на частные проявления старения: при снижении с возрастом выделения ферментов в кишечнике назначают препараты ферментов для приема внутрь и т.п..

Между тем, наиболее эффективны влияния на уровне синдромов, так как синдромная терапия хорошо разработана в медицине и оперирует огромным количеством лечебных и профилактических средств. Организм, как единая система, отвечает вполне определенным образом на самые различные внешние и внутренние повреждающие факторы – это и есть синдромы, или типичные патологические процессы, развивающиеся при самых различных заболеваниях, повреждениях, а также закономерно выявляющиеся при естественном старении. Наиболее четкие и известные синдромы: дистрофии тканей с возрастом, гипоксии и склероза, а также синдромы возрастного иммунодефицита, общей дезадаптации и пр. Социальная изолированность пожилых при выходе на пенсию снижает физическую и психическую активность, что, в свою очередь, увеличивает по типу обратной положительной связи, физическую и психическую дезадаптацию. К тому же, в случае старения, синдромы старения оказываются тесно связаны между собой и влияние на один из них может оказывать благотворное воздействие на многие другие. Для патофизиолога достаточно ясны также взаимодействия синдромов, развивающихся при старении и влияющих один на другой.

Общая схема соотношения и взаимосвязей причины, главных механизмов и проявлений старения и путей влияния на него представлена на схеме 1.



Схема 1. Общая схема старения и направлений влияний на него.

Общий закон возрастания *энтропии* в природных и искусственных системах является общей причиной их старения, проявляющейся прежде всего как гибель любых структур по любым вероятностным причинам (1-й глобальный механизм – *стохастическая гибель*). Ему может противостоять только постоянная замена *всех* элементов системы. Однако, это требует внешней энергии и вещества, причем не все внутренние и внешние интоксиканты могут быть выведены из системы (2-й глобальный механизм – «загрязнение»). Само самообновление носит регуляторный характер и при снижении его скорости и точности также ведет к старению (3-й глобальный механизм – *регуляторный*). Глобальные механизмы старения проявляются в виде связанных групп частных механизмов – *синдромы* старения, и также как частные *проявления* старения. Противодействие старению возможно на 3-х уровнях и тем эффективнее, чем ближе к общей причине старения.

Заключение

Системный подход позволяет заменить рассмотрение вещественной структуры системы рассмотрением сущностных взаимоотношений структурных частей, основных закономерностей и принципов. Это дает возможность уйти от рассмотрения множества конкретных механизмов старения к его причине, как идеальному принципу и сущности старения, а также понять – как общий принцип реализуется конкретными механизмами.

Рассмотрения феномена старения с такой точки зрения возможно только для уровня целостного организма как единой системы. При этом дискретность организма определяет его принципиальную уязвимость – смертность, а дискретность структурных единиц (элементов системы) – уязвимость элементов, выход которых из строя и является основой старения (1-й глобальный механизм старения биологических систем – стохастическая гибель элементов системы).

Самообновление биологической системы носит регуляторный характер, и при его снижении также повышается уязвимость всей системы (2-й глобальный механизм старения – регуляторное снижение самообновления).

Самообновление требует притока внешней энергии и вещества, что, как и побочные продукты метаболизма, ведут к задержке и накоплению части внешних и внутренних интоксикантов (3-й глобальный, накопительный, механизм старения).

Глобальные механизмы старения в итоге сводятся к множеству конкретных проявлений, которые, однако, могут быть сгруппированы в конечное число ведущих синдромов старения, занимающих среднее значение в иерархии рассмотрения структуры механизмов старения.

Влияния на процесс старения, как и его диагностика, должны строиться с учетом уровня системного воздействия или проявления, причем более высокий уровень воздействий определяет возможность более масштабных влияний на общий процесс старения организма.

Список литературы

1. Ата-Муратова Ф.А., Донцов В.И. Эффект трансплантации эмбрионального гипоталамуса на лимфоидную ткань старых мышей//ДАН СССР. 1987. Т. 297. № 1. С. 237-240.
2. Белоусов Л.В. Целостность в биологии – общая декларация или основа для конструктивной программы?//Методология биологии: новые идеи. М.: 2001. С. 74-82.
3. Бутенко Д.В. Свойство целостности при построении функциональных структур технических систем систем//Инженерный вестник Дона. 2013. Т. 24. № 1. С. 35.
4. Гаврилов М.А., Донцов В.И., Мальцева И.В. Анти-возрастная медицина: практический курс. М.: Цифровичек. 2013. 200 с.
5. Галимов Э.М. Феномен жизни: между равновесием и нелинейностью. Происхождение и принципы эволюции. М.: Едиториал УРСС. 2006. 256 с.
6. Галин Р.А., Галина Л.Л., Акмадиева Т.Р. Старение населения: социально-экономические последствия //Вестник ВЭГУ. 2010. №. 2. С. 31-39.
7. Гудкова Л.К. Проблема целостности в физиологической антропологии//Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2010. № 3. С. 16-24.
8. Донцов В.И., Крутько В.Н. Системные механизмы и обобщенные модели старения//Информатика и сист. управления. 2009. № 4. С. 30-31.
9. Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения//Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №1. С.3-19.
10. Донцов В.И., Крутько В.Н., Чернилевский В.Е., Чижов А.Я. Способ восстановления снижающегося с возрастом потенциала клеточного роста тканей (омоложения тканей). Патент РФ. № 2400239. Выдан 27.09. 2010 г.
11. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина Анти-старения: фундаментальные основы. М.:URSS. 2010. 680 с.
12. Донцов В.И., Гаврилов М.А., Мальцева И.В. Системные изменения жизнедеятельности у женщин//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т.10. № 2. С.318-321.
13. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
14. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 3. С.657-663.
15. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Системный анализ тенденций и причин демографической катастрофы в России в конце XX века//Труды Института системного анализа РАН. 2005. Т. 13. С. 43-54.

16. Крутько В.Н., Донцов В.И.. Системные механизмы и модели старения. М.: ЛКИ. 2008. 336 с.
17. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьящева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения//Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43. № 1. С. 12 –19.
18. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьящева О.В., Кузнецов И.А., Мамиконova О.А., Пырву В.В., Смирнова Т.М., Соколова Л.А. Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека (Обзор)//Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т.48. № 3. С.12-19.
19. Лазько А.Е., Лазько М.В., Ярошинская А.П., Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карпеева Д.В. Использование структурно-системного анализа в биологии//Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 4. С. 163-165.
20. Неголюк Ю.И., Карпин В.А., Прокопьев М.Н. Системный анализ и моделирование в медико-биологических науках//Актуальные проблемы современной науки. 2006. № 5. С. 37-40.
21. Сергеев С.А., Кобзарь К.П. Системно-антисистемный анализ – путь к объемному мышлению//Современные научные исследования и инновации. 2014. № 3. С. 16.
22. Хазов В.С. Системный анализ в современной методологии//Архивъ внутренней медицины. 2012. № 5. С. 62-68.
23. Чижов А.Я., Зенчук Е.С., Крутько В.Н., Донцов В.И. Применение корректора иммунной системы Трансфер фактора для снижения биологического возраста человека//Технологии живых систем. 2013. № 1. С. 41-46.
24. Babaeva A.G., Zuev V.A. Transfer of signs of aging to young mice by splenic lymphoid cells from old syngeneic donors//Bull. Exp. biol. med. 2007. Vol.144. № 1. P.89-90.
25. Checkland P.B. System Thinking. System practice. J. Willey and sons. Chichester, 1986. 380 p.
26. Eigen M., Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization. Part A: Emergence of the hypercycle//Naturwissenschaften. 1977. Vol.64. № 11. P.541-565.
27. Giaimo S. Evolution of aging through reduced demographic stochasticity - an extension of the pleiotropy theory to finite populations//Ecol. evol. 2014. Vol. 4. № 2. P.167-173.
28. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the low human mortality and new model of determining life contingencies//Philos. Trans. Roy. Soc. London A. 1825. Vol.15. P.513-585.
29. Gorskaya Y.F., Danilova T.A., Nesterenko V.G. Age-associated reduction of the count and functional activity of stromal precursor cells can be caused by both true reduction (exhaustion) of cell pool and regulatory effects of the organism // Bull. exp. biol. med. 2011. Vol.151. № 2. P.210-214.

РЕГУЛЯТОРНАЯ МОДЕЛЬ СТАРЕНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩАЯ ПОЛУЧИТЬ ПОЛНУЮ КРИВУЮ СМЕРТНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Донцов В.И., Крутько В.Н.

Получена модель полной кривой смертности человека с ясной биологической интерпретацией, связанная с представлениями о старении, росте и развитии организма. Взаимодействие стимулирующих и ингибирующих рост тканей регуляторных клеток с различной скоростью спонтанной гибели позволяет моделировать период роста, его окончание и старение. Смертность рассматривается как обратная величина жизнеспособности, а жизнеспособность эквивалентна скорости клеточного роста и самообновления тканей.

Введение

Наблюдающееся во всех цивилизованных странах быстрое старение населения приводит к увеличению внимания к проблеме старения в целом и все большим вложениям средств в конкретные исследования по старению. Однако, недоучет методологии и теоретических разработок приводит к тому, что исследования старения проводятся хаотично, без понимания стратегии, возможностей и центральных задач, что приводит к отсутствию принципиальных прорывов в биологии старения и геронтологии.

Целью настоящей серии публикаций является рассмотрение общеметодологических проблем общего феномена старения биологических систем; моделирование общего процесса старения с выделением причины, главных механизмов старения и их биологического содержания, а также рассмотрение принципиальных возможностей и направлений влияния на этот процесс.

Хотя к настоящему времени предложено большое разнообразие теорий и моделей старения, все они сводятся к комплексу стохастических повреждений и регуляторных влияний [2, 3, 71-2].

Моделей старения предложено значительно число, однако, до сих пор наилучшей и практически используемой является модель Б.Гомперца, описывающая возрастную смертность популяций, кото-

рой уже почти 200 лет [5]. Эта модель относится к стохастическому старению и описывает экспоненциальное нарастание смертности с возрастом, при этом смертность рассматривается как обратная величина к жизнеспособности, снижение которой с возрастом носит вероятностный характер спонтанной гибели жизненных элементов. Однако, эта модель, как практически и все остальные, описывает только смертность средних возрастов – монотонное экспоненциальное повышение смертности, игнорируя сложные начальные и конечные формы реальной кривой смертности человека и млекопитающих.

В данной публикации будет рассмотрена регуляторная модель, впервые позволяющая получить все особенности возрастной кривой смертности человека и млекопитающих, а также содержательно интерпретировать возможные механизмы такой регуляции. Данная модель построена на основе представлений о связи старения с процессами роста и развития организма [2, 9, 8, 10, 12].

Для описания предлагаемой модели использовались дифференциальные уравнения, которые моделировались численно в заданных пределах на компьютере и отображались в виде графика.

Результаты и обсуждение

Предлагаемая нами модель естественным образом объединяет стохастические и регуляторные представления о механизмах старении, а также представления о связи старения с особым типом ограничения роста организма в процессе постнатального развития. В ее основу положены нижеследующие максимально простые допущения, имеющие ясный биологический смысл: рост и самообновление организма управляется двумя типами взаимодействующих регуляторных клеток (стимулирующих и ингибирующих) с различными скоростями спонтанной гибели; смертность рассматривается как обратная величина жизнеспособности; жизнеспособность эквивалентна скорости клеточного роста и самообновления тканей; регуляторные клетки с возрастом гибнут случайно и не возобновляются. На основе данных допущений можно объяснить как регуляцию роста и развития живой системы, так и прекращения этого развития в нужный момент.

Учитывая упомянутые допущения, возрастная динамика регуляторных клеток будет описываться системой 2-х линейных дифференциальных уравнений, используемых для описания, например, радиоактивного распада: $dh/dt = -k_h * h$; $ds/dt = -k_s * s$, где h, s – соответственно, обозначает количество стимулирующих и ингибирующих клеток; k_h, k_s , – коэффициенты интенсивности вероятностной гибели клеток. Решение данных уравнений дает: $h = h_0 * \exp(-k_h * t)$; $s = s_0 * \exp(-k_s * t)$, где h_0 и s_0 – начальные значения количеств соответствующих клеток в момент появления организма на свет. Далее, исходя из наиболее простого допущения о том, что уровень конечного регуляторного фактора F в организме в каждый момент времени пропорционален разности между количеством стимулирующих его производство и ингибирующих клеток, получаем в общем случае соотношение: $F = k_f * (h - s) + C$, где k_f – коэффициент, C – константа.

Если считать регуляторный фактор главным фактором жизнеспособности, обеспечивающим интегральное функционирование организма как системы, в частности управляющим регенерацией ее восстанавливаемых элементов, то можно принять допущение о том, что его величина F характеризует жизнеспособность организма, в простейшем случае - пропорциональна ей. Тогда для смертности, как для величины обратной жизнеспособности, получим выражение:

$\mu = k_\mu * 1/F$, где k – коэффициент пропорциональности. Если предположить также, что ингибирующие клетки быстрее разрушаются с возрастом (их функция исчерпывается периодом развития), то из полученных уравнений, можно получить динамику моделируемых переменных, показывающую очень хорошее качественное соответствие реальной кривой смертности у млекопитающих и человека (рис. 1), в отличие от первого чисто стохастического механизма, позволяющего моделировать только среднюю часть кривой смертности с помощью уравнения Гомперца.

Видно, что предложенный подход позволяет получить общую картину всей характерной реальной кривой смертности для человека с возрастом: высокую начальную смертность, с последующим снижением и некоторым минимумом в период роста организма, последую-

ющее экспоненциальное повышение смертности и некоторое снижение в конечных возрастах.

Для сравнения модели с реальной кривой смертностью была выбрана оптимальная страна в период наиболее благоприятных исторических условий, для минимизации влияния внешних факторов на кривую смертности (Рис. 2).

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

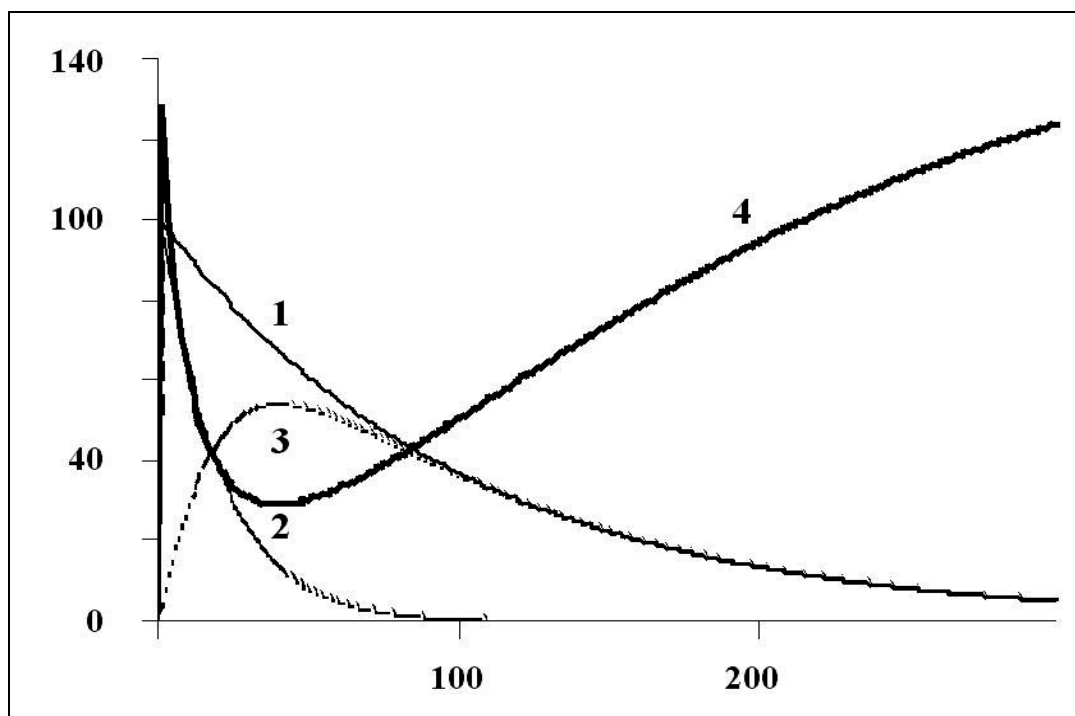


Рисунок 1. Модель регуляторного старения как возрастной дистрофии тканей при изменении регуляции клеточного роста.

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

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

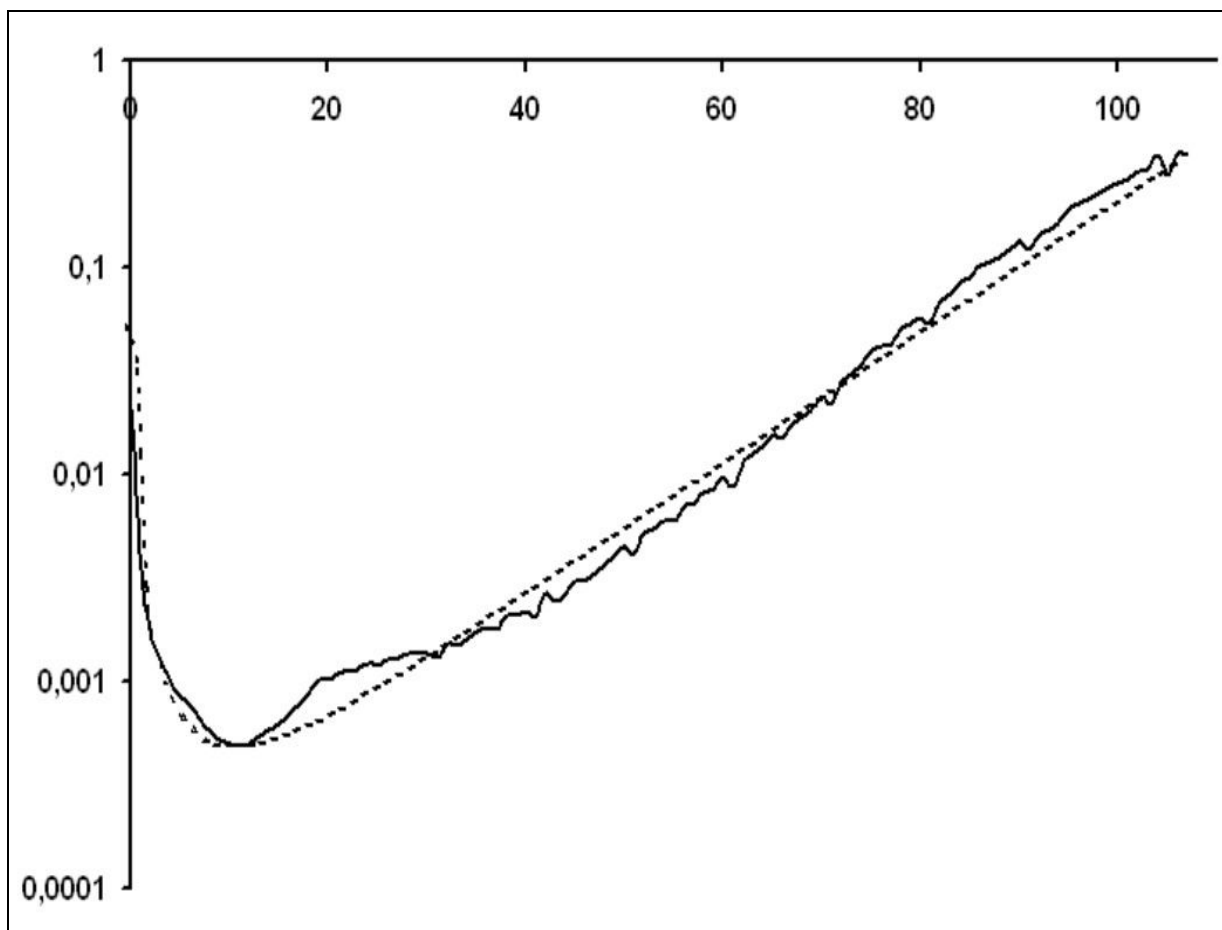


Рисунок 2. Математическая модель регуляторной теории смертности и реальная интенсивность смертности в Австралии (1921-1929 гг)

Сплошная линия – интенсивность смертности в Австралии (1921-1929 гг), по оси X – годы, по оси Y – интенсивность смертности (логарифмическая кривая). Данные из общедоступного сайта: <http://www.mortality.org/>, 15.03.2015. Пунктирная кривая – расчетная величина смертности согласно предлагаемой модели.

Реальным морфологическим субстратом (“*h*” и “*s*” клетки) описываемого механизма могут быть регуляторные неделящиеся клетки гипоталамуса, продуцирующие факторы роста в кровь; для периферийных механизмов – разнообразные растущие и самообновляющиеся делением соматические клетки. Особую роль имеют, видимо, некоторые частные механизмы регулирования клеточного роста соматических клеток, в особенности, некоторые типы Т-лимфоцитов, которые регулируют не иммунитет, а рост соматических клеток, и по нашему мнению могут составлять отдельную специальную систему иммунного контроля роста соматических клеток [2, 3].

Все это может указывать на определяющую роль процессов регуляции для старения человека. Важнейшим фактором, определяющим старение в этом случае, является скорость гибели «*h*» клеток, влияющих на уровень самообновления тканей организма. Вероятным биологическим субстратом таких регуляторных центров является гипоталамус. Нейроны гипоталамуса способны выделять нейроэндокринные трансммиттеры, стимулирующие или угнетающие выработку гормонов гипофизом релизинг-факторы – либерины, статины; это особый класс пептидных гормонов гипоталамуса, общим свойством которых является реализация их эффектов через стимуляцию синтеза и секреции в кровь тех или иных тропных гормонов передней доли гипофиза. Давно известные эффекты гипофизэктомии на возрастную инволюцию тимуса [6] и разработанные методы трансплантации мозговой эмбриональной ткани позволяют влиять на восстановление истощенных регуляторных программ у старых животных [1]. Альтернативой являются методы фармакологической или физиотерапевтической активации соответствующих ядер гипоталамуса, а также создание новых регуляторных центров и водителей ритмов в том числе с применением психотерапевтических техник, гипноза и пр.

На уровне периферических механизмов наиболее перспективным представляются иммуно-фармакологические средства, влияющие на лимфоциты-регуляторы роста соматических клеток и выделенные из крови молодых растущих животных факторы роста [2, 4].

Заключение

Предложенная модель регуляторного старения впервые позволяет описать одновременно характерные изменения начальной, средней и конечной частей кривой смертности человека и может быть физиологически интерпретирована. Модель и ее компьютерное числовое моделирование изменения смертности с возрастом указывает на возможную важную роль регуляторных механизмов снижения самообновления (клеточного деления) тканей с возрастом в процессе старения человека и животных. Так как регуляторные влияния, в отличие от стохастических механизмов, легко поддаются внешним

управляющим воздействиям, это открывает принципиально новые возможности радикального влияния на старение человека и млекопитающих.

Список литературы

1. Ата-Мурадова Ф.А., Донцов В.И. Эффект трансплантации эмбрионального гипоталамуса на лимфоидную ткани старых мышей//ДАН СССР. 1987. Т. 297. № 1. С. 237-240.
2. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения. Lambert Academic Publishing, 2011. 120 с.
3. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. № 4. С. 657-663.
4. Чижов А.Я., Зенчук Е.С., Крутько В.Н., Донцов В.И. Применение корректора иммунной системы Трансфер фактора для снижения биологического возраста человека//Технологии живых систем. 2013. Т.10. № 1. С. 41-46.
5. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the low human mortality and new model of determining life contingencies//Philos. trans. roy. soc. London A. 1825. Vol. 115. P. 513-585.
6. Harrison D.E., Archer J.R., Astie C.M. The effect of hypophysectomy on thymus age in mice//J. Immunol. 1982. Vol. 129. P. 2673-2677.
7. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. Vol. 3. P. 220-224.
8. Kirkwood T.B., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history//Curr. biol. 2011. Vol. 21. P. 701-707.
9. Murphy M.P., Partridge L. Toward a control theory analysis of aging//Annu. rev. biochem. 2008. Vol. 77. P. 777-798.
10. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock//Cell. 2012. Vol. 148. P. 46-57.
11. van Leeuwen I.M., Vera J., Wolkenhauer O. Dynamic energy budget approaches for modelling organismal ageing//Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. sci. 2010. Vol. 365. P. 3443-3454.
12. Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence//Rejuvenation res. 2011. Vol. 14. P. 429-4

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ГЛАВНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

Крутько В.Н., Донцов В.И.

Целью публикации является исследование процесса старения биологических систем, определяемого тремя главными механизмами и их взаимодействием; математическое компьютерное моделирование данных механизмов, с возможным наполнением модели биологическим смыслом. Математическая модель стохастического старения качественно удовлетворительно описывает экспоненциальное нарастание интенсивности смертности млекопитающих и человека в средних и пожилых возрастах, но никак не объясняет сложную кривую смертности в ранней молодости. Математическая модель регуляторного старения описывает все особенности сложной реальной кривой смертности человека, начиная с самых ранних возрастов. Накопительный механизм старения может играть роль лишь в поздних возрастах. Суммарные модели взаимодействия трех фундаментальных механизмов старения показывают возможность различных стратегий влияния на старение целостного организма; наиболее доступны влияния на регуляторные механизмы старения.

Введение

Наблюдающееся во всех цивилизованных странах быстрое постарение населения приводит к увеличению внимания к проблеме старения в целом и все большим вложениям средств в конкретные исследования по старению [1, 7, 8].

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

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

Ранее нами были рассмотрены системные механизмы старения биологических систем и выявлены 3 главных типа (глобальных механизма) старения [2-10].

Глобальные механизмы старения были описаны дифференциальными уравнениями и численно решены на компьютере с представлением результатов графически в общем виде. Обсуждается их биологический смысл и значимость для геронтологии.

Сущностное моделирование – основа понимания феномена старения

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

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

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

Представляется, что сущностные модели должны отвечать следующим требованиям:

- четкое представление о биологическом содержании каждого моделируемого элемента;
- биологическая значимость получаемых при моделировании результатов;

– ясное представление о месте модели в системной иерархии процессов старения (какая часть более общего процесса описывается);

– учет внешних факторов, принципиально влияющих на моделируемый процесс.

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

Причина и основные общие типы старения

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

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

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

Глобальные механизмы старения могут быть обозначены как:

- Стохастическая (вероятностная) гибель элементов биологической системы – организма, как 1-й и главный механизм старения биологических систем, наиболее ясно связанный с глобальной причиной старения;

- Снижение регуляторных влияний внутри системы (прежде всего на процесс самообновления организма);

- Накопительный механизм старения, связанный с невозможностью полного выведения внешних и внутренних интоксикантов.

Важной и не решенной до настоящего времени задачей является моделирование и оценка вклада вышеупомянутых фундаментальных механизмов старения в общую картину старения и взаимодействия данных механизмов между собой.

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

Моделирование стохастически-зависимого механизма старения как гибели невосстанавливающихся элементов системы.

Полностью сформировавшийся организм имеет множество не обновляющихся элементов на всех его иерархических уровнях структуры: уникальные гены, неделившиеся клетки (например, нервные, в том числе вегетативных центров управления), не регенерирующие

структуры органов (альвеолы, нефроны и пр.), сами органы и пр. Потеря этих элементов с возрастом носит вероятностный характер и поэтому в простейшем случае описывается той же по виду формулой «радиоактивного распада», что и потеря общей жизнеспособности организма, описанного еще Б.Гомперцом [19]:

$$dX/dt = -a * X,$$

где X – количество не обновляющихся элементов организма.

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

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

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

Учитывая наличие внешней вероятности гибели системы, носящей постоянный характер – константа « A », мы приходим к формуле Гомперца-Мейкема: $m = \exp(a t) + A$.

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

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

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

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

Моделирование регуляторного старения

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

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

ингибирующих – супрессорных (s) влияний (с учетом коэффициентов « kh » и « ks » и константы « c »): $dS/dt = -ks*S$; $dh/dt = -kh*h$; Конечный эффект определяется результирующим влиянием, отражающим соотношение « h » и « S » факторов: $dF/dt = kf*(h - s) + c$.

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

Для сравнения модели с реальной кривой смертностью была выбрана оптимальная страна в период наиболее благоприятных исторических условий, для минимизации влияния внешних факторов на кривую смертности (Австралия, 1919=1929 гг). Оба графика приведены в предыдущей статье.

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

Моделирование накопительного механизма старения

Наиболее общий механизм противостояния энтропии – поток энергии извне, что осуществляется для всех живых организмов процессами питания и дыхания – метаболизм. Эти процессы не могут быть идеальными, поэтому неизбежно должны возникать «отходы производства» – неработоспособные балластные молекулы и вредные токсические вещества, удаление которых из организма также в принципе не может быть 100% идеальным процессом, в результате чего «загрязнения» неизбежно накапливаются в организме. Вклад в

этот процесс вносят также вредные элементы, содержащиеся в пище, во вдыхаемом воздухе, в информационных потоках (экзотоксины). Результатом данных процессов является накапливающиеся с возрастом «загрязнения», под которыми, в общем случае, можно понимать, мешающие, не функциональные и токсические элементы различной природы.

Примерами могут служить в общем случае: связанные с тканями токсины и тяжелые металлы, рубцы от старых ран и воспалительных процессов, хронические инфекции, холестериновые бляшки на сосудах, не функционирующие белковые комплексы в клетках, липофусцин в нервных клетках, явления остеохондроза, последствия психических травм и неразрешенные психо-логические проблемы и т.п.

Изменение с возрастом потока вещества и энергии – « P » через организм можно оценить по уровню метаболизма. Известно, что базальный метаболизм снижается с возрастом, однако, не более чем на 10 % поэтому данными изменениями можно в первом приближении пренебречь и считать интенсивность входного потока загрязнений в организм постоянной, т.е. $P = const$ (отметим, что под P понимается суммарный поток эндо- и экзо- загрязнений).

Если предположить, что, в связи с не идеальностью процессов очистки, определенная часть данного потока (часть метаболитов и посторонних внешних примесей) накапливается в организме – накопительный механизм старения, то динамика жизнеспособности будет описываться следующим линейным дифференциальным уравнением:

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

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

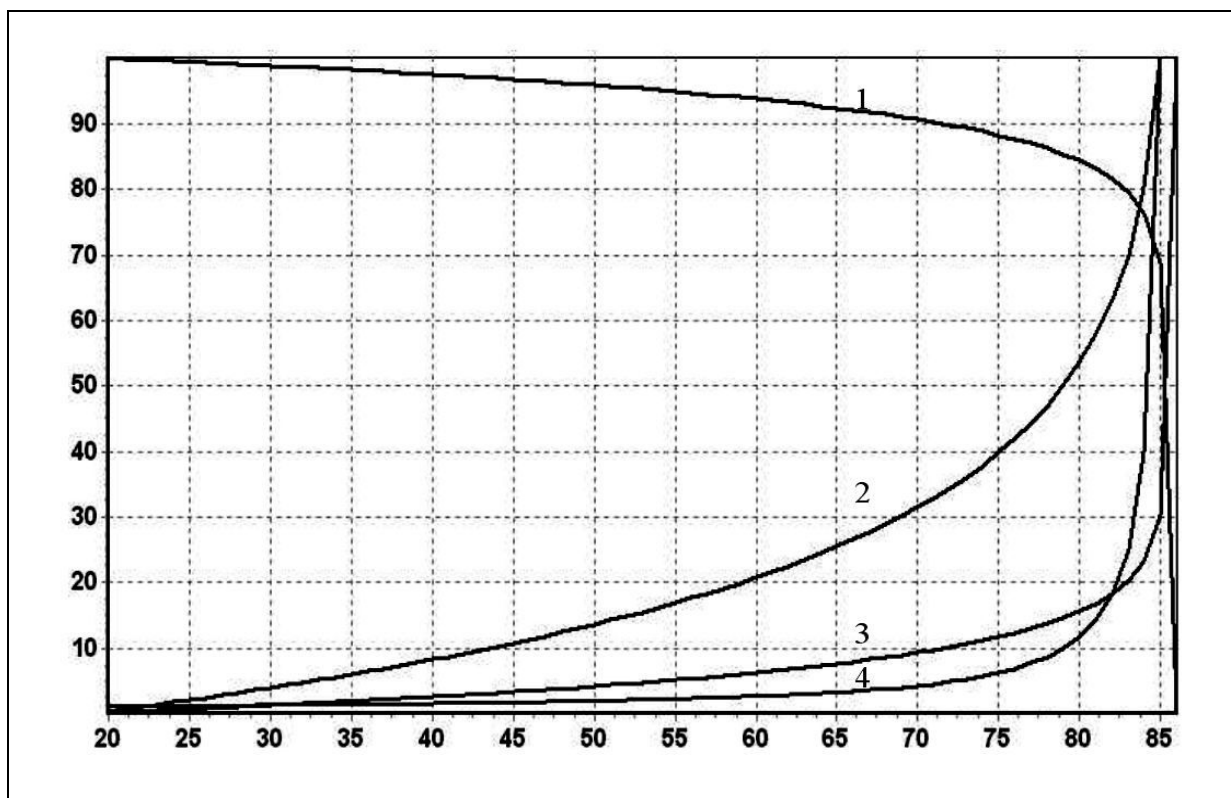


Рисунок 1. Моделирование смертности для накопительного механизма старения.

По вертикали – параметры, по горизонтали время в усл. ед.

1 – количество доживших; 2 – количество умерших;

3 – смертность * k ; 4 – Log смертности * k .

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

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

Моделирование взаимодействия фундаментальных механизмов старения

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

- «загрязнение» снижает устойчивость элементов, увеличивая вероятность их повреждений и гибели, снижает эффективность функционирования, в том числе элементов регуляции в нейро-вегетативных центрах;

- гибель элементов снижает эффективность очистки (в том числе от поврежденных элементов) и число элементов регуляции;

- повреждения действуют как механизм потери и загрязнения (балластными, и плохо функционирующими элементами) и изменяют эффекты регуляции;

- регуляция, стимулирующая пролиферацию и обновление, является, по сути, главным механизмом, противостоящим загрязнению («разбавлением» быстро растущей новой биоплазмой), гибели и повреждениям (адаптивными влияниями). В то же время, ухудшение регуляции критично для общей адаптивности и устойчивости организма при старении.

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

- влияние «загрязнения» на гибель элементов, в т.ч. регуляторных клеток;

- влияние повреждений на обновляющиеся, не обновляющиеся и регуляторные элементы,

- обратное влияние регуляторных элементов через клеточное самообновление делением на три первых механизма старения.

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

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

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

Изменения жизнеспособности обновляющихся структур:

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

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

Для моделирования жизнеспособности целостного организма удобно представить общую жизнеспособность (X) как сумму жизнеспособностей обновляющихся ($X1$) и не обновляющихся ($X2$) элементов: $X = k_a * X1 + k_b * X2$.

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

Полные формулы для расчетов интегрированием отдельно для не обновляющихся ($X1$) и обновляющихся ($X2$) элементов показаны ниже – система уравнений (1). В данной системе используются опи-

санные выше обозначения: $k1$, P , $k2$, $k3$, ks , kh , kf , c . Смысл дополнительно введенных коэффициентов – следующий: $km1$, $km2$, $km3$ – коэффициенты, отражающие вероятностную, случайную, гибель элементов по каждому из 3-х общих механизмов старения; $k1_1$ – коэффициент обратного влияния имеющегося загрязнения на поток загрязнения; $k1_2$ – влияние 2-го механизма старения на поток загрязнения; kii – коэффициенты увеличения гибели элементов по i -му механизму старения вследствие влияния других механизмов старения, включая влияния на регуляторные элементы – khh и kss ; ki_j – влияние j -го механизма старения на данный (i -тый) механизм старения.

Первый механизм старения:

$$dX1/dt = -k1 * P - km1 * X1$$

$$dX2/dt = -k1 * P - km1 * X2$$

$$k1(t+1) = k1(t) / (k1_1 * X1 + k1_2 * X2)$$

$$km1(t+1) = km1(t) + k11 * (k1 + k2 - k4)$$

Второй механизм старения:

(система уравнений 1)

$$dX1/dt = -km2 * X1$$

$$km2(t+1) = km2(t) + k22 * (k1 - k4)$$

Третий механизм старения:

$$dX2/dt = k4 * F - km4 * X2$$

$$dS/dt = -ks * S$$

$$dh/dt = -kh * h$$

$$F = kf * (H - S) + C$$

$$Km3(t+1) = km3(t) + k33 * (k1 + km2)$$

$$kh(t+1) = kh(t) + khh * (k1 + km2)$$

$$ks(t+1) = ks(t) + kss * (k1 + k2)$$

Система уравнений представляет собой систему дифференциальных уравнений, которые решаются методом численного интегрирования на компьютере. При моделировании рассчитываются

изменения $X1$ и $X2$ за счет каждого из механизмов старения и эти изменения суммируются, чтобы получить интегральную динамику жизнеспособности и смертности.

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

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

Имитационные эксперименты с моделью показали, что она, как и следовало ожидать, воспроизводит множество траекторий старения, которое генерируют каждый из механизмов старения по отдельности, но позволяет также анализировать величину и форму относительного вклада в старение каждого из этих механизмов. В частности, модельные эксперименты показали, что наиболее перспективной мишенью для радикального торможения старения и увеличения продолжительности активной жизни с высоким уровнем жизнеспособности являются воздействия на регуляторный механизм старения – воздействия, осуществляемые за счет стимуляции пролиферации и самообновления регуляторных клеток (рис. 2).

При этом достигается двукратное увеличение продолжительности жизни и положительное изменение формы кривых смертности: более прямоугольный их характер указывает на более медленное старение с отсрочкой основных проявлений старения на самые поздние возрасты.

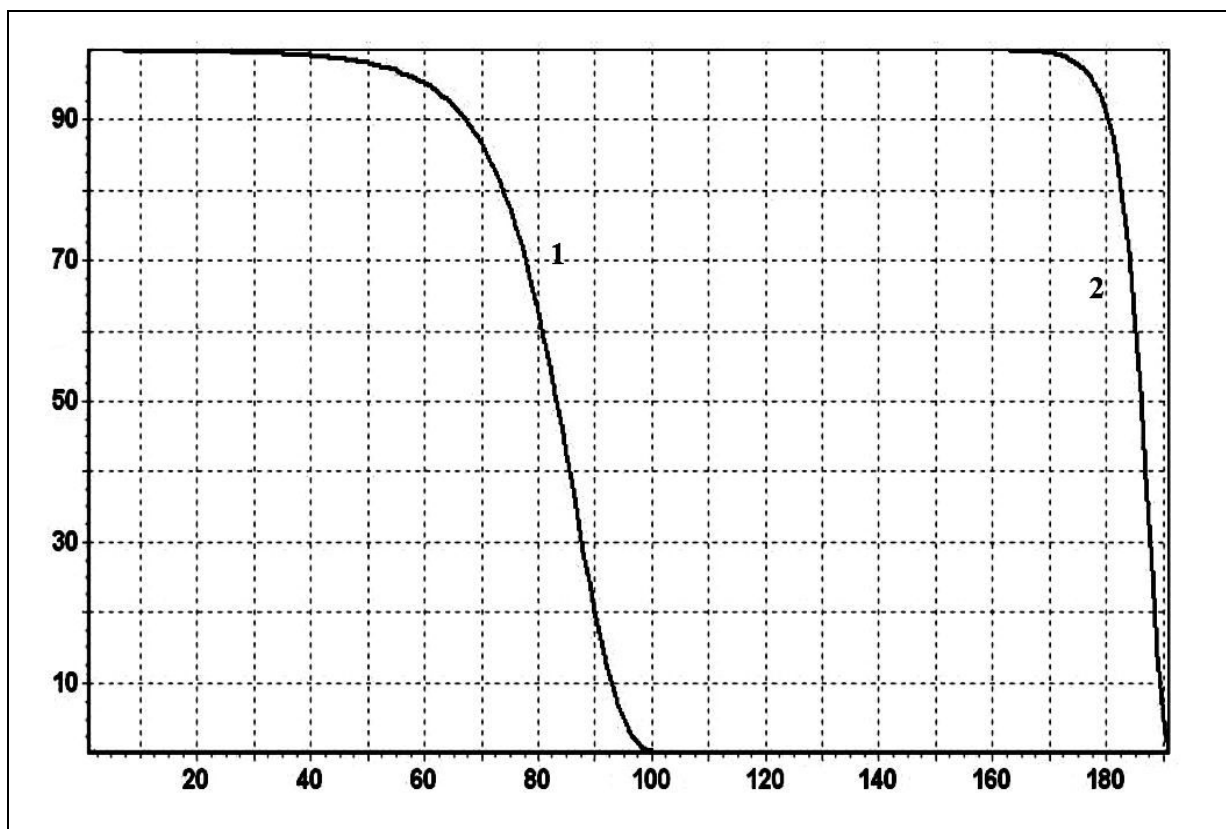


Рисунок 4. Возможности изменения продолжительности жизни при влиянии на регуляторный глобальный механизм старения (общая модель старения с учетом всех трех глобальных механизмов старения и их взаимовлияний)

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

1 – количество доживших при обычных условиях гибели регуляторных клеток; 2 – количество доживших при отсутствии гибели стимулирующей популяции регуляторных клеток.

Заключение

Настоящее сообщение является попыткой разработки математических моделей старения, связанных прямо с главными механизмами этого процесса, а также соответствие этих моделей реальным графикам возрастной смертности, так как смертность, как обратная величина жизнеспособности, является главной количественной характеристикой старения.

Исследование процесса старения биологических систем позволяет выделить три глобальных механизма старения, математическое компьютерное моделирование которых позволяет соотнести их с

реальными кривыми смертности человека, исходя из представлений о возрастной смертности как количественной меры степени старения биологической системы.

Построение биологической системы из дискретных структурных единиц определяет принципиальную уязвимость элементов биологической системы, выход которых из строя и является основой старения (основной глобальный механизм старения биологических систем – стохастическая гибель элементов). Математическая модель стохастического старения качественно удовлетворительно описывает экспоненциальное нарастание интенсивности смертности млекопитающих и человека в средних и пожилых возрастах, но в то же время никак не объясняет сложную реальную кривую смертности, наблюдаемую в ранней молодости.

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

сложной реальной кривой смертности человека, начиная с самых ранних возрастов.

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

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

Список литературы

1. Галин Р.А., Галина Л.Л., Акмадиева Т.Р. Старение населения: социально-экономические последствия//Вестник ВЭГУ. 2010. № 2. С. 31-39.
2. Донцов В.И., Крутько В.Н. Системные механизмы и обобщенные модели старения//Информатика и сист. управления. 2009. № 4. С. 30-31.
3. Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения//Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №1.С.3-19.
4. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина Анти-старения: фундаментальные основы. М.:URSS. 2010. 680 с.
5. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
6. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 3. С.657-663.
7. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Системный анализ тенденций и причин демографической катастрофы в России в конце XX века//Труды Института системного анализа РАН. 2005. Т. 13. С. 43-54.
8. Крутько В.Н., Донцов В.И.. Системные механизмы и модели старения. М.: ЛКИ. 2008. 336 с.
9. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьящева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения//Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43. № 1. С. 12 –19.
10. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьящева О.В., Кузнецов И.А., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Смирнова Т.М., Соколова Л.А. Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека (Обзор)//Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 3. С.12-19.

11. Лазько А.Е., Лазько М.В., Ярошинская А.П., Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карпеева Д.В. Использование структурно-системного анализа в биологии//Астраханский медицинский журнал. 2012. №4. С.163-5.
12. Неголюк Ю.И., Карпин В.А., Прокопьев М.Н. Системный анализ и моделирование в медико-биологических науках//Актуальные проблемы современной науки. 2006. № 5. С. 37-40.
13. Сергеев С.А., Кобзарь К.П. Системно-антисистемный анализ – путь к объемному мышлению//Современные научные исследования и инновации. 2014. № 3. С. 16.
14. Хазов В.С. Системный анализ в современной методологии//Архивъ внутренней медицины. 2012. № 5. С. 62-68.
15. Babaeva A.G., Zuev V.A. Transfer of signs of aging to young mice by splenic lymphoid cells from old syngeneic donors//Bull. Exp. biol. med. 2007. Vol.144. № 1. P.89-90.
16. Checkland P.B. System Thinking. System practice. J. Willey and sons. Chichester, 1986. 380 p.
17. Giaimo S. Evolution of aging through reduced demographic stochasticity - an extension of the pleiotropy theory to finite populations//Ecol. evol. 2014. Vol.4. № 2. P.167-173.
18. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the low human mortality and new model of determining life contingencies//Philos. Trans. Roy. Soc. London A. 1825. Vol.15. P.513-585.
19. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. Vol.3. № 12. P.220.
20. Kirkwood T.B., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history//Curr. biol. 2011. Vol.21.№ 18. P.701-707.
21. Masoro E., Austad S. (ed). Handbook of the Biology of Aging. San Diego: Academic Press (Elsevier Science); 2011. 586 pp.
22. Murphy M.P., Partridge L. Toward a control theory analysis of aging//Annu. rev. biochem. 2008. 77:777-798.
23. Nicolis J.S. Dynamics of hierarchical systems. An evolutionary approach. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-N.Y. Tokyo. 1986. 440 p.
24. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock//Cell. 2012. Vol.148. № 1-2. P.46-57.
25. Vern L.B., Merril S., Norella M.P., Daphna G. (ed). Handbook of Theories of Aging. NY: Springer Publishing Company, LLC. 2009. 567 p.
26. Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence//Rejuvenation res. 2011. Vol. 14. № 4. P. 429-436.
27. Wolfram S. A new kind of science. Wolfram Media Inc., Champaign, Ill., USA. 2002. 1192 p.

НОВАЯ ИММУНО-РЕГУЛЯТОРНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ: ВОЗРАСТНОЙ ИММУНОДЕФИЦИТ КАК ПРИЧИНА ДИСТРОФИИ СОМАТИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

Донцов В.И.

Учитывая значимость снижения потенциала клеточного роста соматических тканей для процессов старения многоклеточных организмов, нами была сформулирована новая иммунная теория старения, указывающая на важную роль в развитии процессов старения возрастного дефицита лимфоцит-зависимой функции регуляции роста соматических тканей. Рассмотрение экспериментальных данных иммунологии и клеточной биологии показывает, что такая система может быть представлена специализированными Т-клетками стимулирующих и ингибирующих популяций, реагирующих на собственные растущие клетки организма. Снижение функции таких Т-регулирующих клеток с возрастом может являться центральным механизмом для старения самообновляющихся соматических тканей организма и определять снижение с возрастом ростового потенциала тканей.

Общая и частные теории старения

К настоящему времени насчитывают несколько сот теорий старения и количество их продолжает расти [Afanas'ev, 2010; Atwood etc., 2011; Berdasco etc., 2012; Burhans etc., 2007; Gruber J. etc., 2008; Freitas etc., 2011; Hayflick, 2007; Hekimi etc., 2011; Hughes, 2010; Jang etc., 2009; Kennedy etc., 2012; Kirkwood etc., 2011; Murphy etc.; Oliveira etc., 2010; Olovnikov, 2005; Rando etc., 2012; Ruzankina etc., 2007; Sohal, Orr, 2012; Stauffer, 2009; van Leeuwen etc., 2010; Walker, 2012], тем не менее, вопрос о причине феномена старения, главных его механизмах и общих возможностях противодействия старению остается открытым. При внимательном теоретическом рассмотрении, однако, вопрос о природе феномена старения, его основных механизмах и возможных путях воздействия на него, решается в общем виде. Этот метод современного теоретического анализа обычно называют «системным анализом» и он подходит для общего анализа любых сложных систем любой природы – физики, биологии, социологии и др. [Checkland, 1987; Донцов, 1986, 1987, 1990; 2008; Донцов, Круть-

ко, 2012; Крутько, Донцов, 1996, 2008; Krutko, Dontsov, Zakhariashcheva, 2008; Николис, 1989; Пригожин, 1960; Эйген, 1977, 1982;].

Мы рассмотрели такой подход в отдельной статье и сформулировали общую системную теорию старения, которая предполагает три основных, глобальных механизма старения сложных живых систем [Донцов, 2011; Донцов, Крутько, 2012]. Наиболее важны два механизма. Первый: стохастический тип старения – утрата необновляемых элементов системы (организма). Второй: регуляторный механизм старения – снижение скорости самообновления структур, обновление которых в организме происходит прежде всего путем клеточного деления. Регуляторное старение, в силу его потенциально изменчивой и обратимой регуляторной природы, является наиболее доступным и важным механизмом для разработки способов воздействия на старение.

Нами показано, что важнейшим регуляторным механизмом при старении является ограничение рост-стимулирующих влияний на соматические клетки организма со стороны особой популяции лимфоцитов, ответственной не за иммунные функции, а за рост и деление соматических клеток [Донцов, 1985, 1986, 1990 2011]. Это объясняет как известное благоприятное влияние иммуно-фармакологических средств на старение, так и выраженные изменения системы клеточного иммунитета при старении. Это послужило нам основанием для формулировки новой иммуно-регуляторной теории старения [Донцов, 1990, 2008, 2011]. Эта теория рассматривается как частная, по отношению к общей системной теории старения, и является, строго говоря, одним из механизмов старения, но глобальность механизма и общность его действия позволяет назвать его теорией (в узком смысле этого слова).

При разработке иммуно-регуляторной теории старения мы опирались как на ряд важнейших экспериментальных фактов, не уместающихся в известные ранее представления о роли иммунитета в старении, так и на теоретические разработки механизмов контроля клеточного роста в сложном организме. Мы считаем, что важнейшая роль в развитии старения самообновляющихся путем клеточного

деления тканей принадлежит возрастным изменениям процессов регуляции клеточного роста, прежде всего со стороны специальных иммунокомпетентных клеток.

Иммунная система и старение

После формулировки Ф.Бернетом иммунологической теории старения функции иммунной системы в период старения подверглись пристальному изучению. Была показана несомненная связь функций иммунной системы с процессом старения [Babaeva A.G., Zuev, 2007; Донцов и др., 2009; Harrison etc., 1982; Linton, Thoman, 2001; Pawelec etc., 2002; Scott etc., 1979]:

- прогрессирующая атрофия тимуса и всей лимфоидной ткани с возрастом,
- снижение предстоящей продолжительности жизни при снижении количества циркулирующих Т-лимфоцитов и повашение – при пересадках тимуса,
- сходство старческих изменений и процессов, наблюдаемых при ранней тимэктомии и иммунодефицитах иной природы,
- иммунологические расстройства и нарушения экспрессии антигенов гистосовместимости при прогериях и пр.

Возрастные изменения отмечаются для всех функций системы иммунитета, особенно для Т-системы иммунитета:

- атрофия тимуса, селезенки и лимфоузлов, снижение числа периферических Т-клеток,
- увеличение числа незрелых лимфоцитов вследствие задержки их дифференцировки,
- снижение числа предшественников Т-клеток и выраженное снижение продукции тимических гормонов с диссоциацией в сторону активации Т-супрессорных механизмов, что сопровождается активацией неспецифических Т-хелперов и Т-супрессоров и растормаживает аутоиммунные процессы,
- уменьшение разнообразия антигенного репертуара лимфоцитов,
- снижение продукции интерлейкина-2 Т-хелперами,

- выраженное снижение способности лимфоцитов активироваться собственными клетками организма и снижение так называемой сингенной смешанной культуры лимфоцитов (sMLC),
- снижение противоопухолевой устойчивости организма с возрастом и др.

Наиболее значимо, видимо, изменяется продукция тимических пептидов с возрастом, которые после 40 лет уже практически не обнаруживаются в периферической крови. Это ведет к прогрессирующей возрастной атрофии тимуса, затуханию процесса появления новых Т-лимфоцитов, способных распознавать новые антигены: снижается количество «наивных» Т-клеток (особенно CD4⁺ Т-лимфоцитов – с 56% в 20 лет до 19% в 80 лет) и повышается число Т-клеток памяти (CD4⁺ Т-лимфоцитов – с 42% в 20 лет до 79% в 80 лет). Одновременно резко снижается экспрессия на поверхности Т-лимфоцитов CD28⁺ антигена, который является ко-стимулятором пролиферации при активации антигеном лимфоцитов в ходе иммунного ответа. С возрастом снижается общее соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, а также абсолютное содержание CD4⁺ и CD8⁺ клеток, как и В-лимфоцитов, тогда как количество NK (естественных киллеров, с фенотипом CD16⁺CD56⁺CD57⁺) повышается (функциональная активность последних, однако, даже несколько снижается, таким образом, страдает качество этих клеток).

С возрастом закономерно повышаются: аутоиммунные реакции, антитела против ДНК и тироглобулина, иммуноглобулины крови, а также изменяются функции CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, регулирующие аутоиммунные реакции.

Закономерно повышается содержание про-воспалительных лимфокинов: ИЛ-6 и TNF- α , которые даже стали называть «лимфокинами старения». Повышается также содержание в крови колониестимулирующего фактора для макрофагов, онкостатина, фактор стволовых клеток (лиганл c-kit молекулы, важной для процессов активации и пролиферации лимфоцитов).

Снижается с возрастом содержание в крови ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-11 и ИЛ-13, а также ИЛ-7, который, видимо, ответственен за атрофию

тимуса. С возрастом повышается чувствительность лимфоцитов к апоптозу, снижается способность к активации и пролиферации, а также к полноценной дифференцировке.

Тестостерон и эстрогены способны прямо индуцировать атрофию тимуса, видимо, без участия кортикостероидов, что связывает процессы окончания роста и развития и полового созревания с окончанием формирования иммунитета и началом его инволюции.

Однако, до сих пор не удавалось теоретически связать два процесса – прогрессирующую лимфоидную дистрофию с возрастом и прогрессирующее снижение самообновления соматических тканей как известный главный механизм старения самообновляющихся тканей в старости. Известно, что такое снижение самообновления разнообразных тканей с возрастом сопровождается по неясным причинам развитием генерализованного G₁/S блока для процессов пролиферации: увеличивается число готовых к пролиферации, но не получивших дальнейшего регуляторного стимула для этого процесса клеток. В то же время, в иммунологии хорошо известен такой G₁/S блок, типичный для лимфоцитов-эффекторов старых животных; хорошо изучена многими авторами и причина этого – дисбаланс функций Т-лимфоцитов-регуляторов, заключающийся в снижении общего числа Т-лимфоцитов-регуляторов и повышении доли Т-лимфоцитов-ингибиторов.

Эти данные, наряду с известным резким снижением сингенной смешанной культуры лимфоцитов (sMLC) в старости, позволяют предполагать, что снижение скорости самообновления тканей в старости является регуляторным феноменом. Значительная роль иммунных механизмов в процессе старения и данные об участии лимфоцитов в регуляции процессов роста соматических клеток позволяют также думать об участии иммунных механизмов в возрастной дистрофии тканей. Старение самообновляющихся тканей рассматривается как результат регуляторного снижения скорости самообновления соматических тканей в организме со стороны специальных иммунных клеток.

Т-лимфоциты как регуляторы роста соматических клеток

Основным вопросом является – какие же именно клетки у современных млекопитающих и человека являются главными в регуляции роста соматических клеток организма. На этот вопрос есть совершенно четкие указания как теоретического характера, так и экспериментальные данные, указывающие на преимущественную роль в таких процессах Т-лимфоцитов-регуляторов (хелперов и супрессоров). Это, видимо, ближайшие предшественники Т-клеток, а также Т-клетки, участвующие в так называемой "сингенной смешанной культуре лимфоцитов" (sMLC), которые реагируют "на свое", а не на "чужое" как собственно иммунные клетки.

Имеющиеся в настоящее время факты указывают на то, что именно лимфоцитам принадлежит главная роль в регуляции клеточного роста не только иммунных, но и любых иных типов клеток в организме. Напомним главные экспериментальные факты из этой области:

- наибольший международный и отечественный резонанс имели работы по переносу лимфоцитами "регенерационной информации": лимфоциты от животных с регенерацией тканей любого типа способны индуцировать пролиферацию и рост клеток соответствующего типа при сингенном переносе интактным животным [Бабаева, 1982, 1995; Долгушин, 1978; Ли и др., 1985; Тимошкевич и др., 1984; Шилова и др., 1982];

- перенос гиперпластической реакции лимфоцитами возможен для любых тканей и при любых процессах, например, при изопротеренол-индуцированной гипертрофии слюнных желез грызунов [Донцов, 1985, 1990], при функциональной гиперплазии сердца [СветМолдавский и др., 1974] и других процессах.

- известна регуляция лимфоцитами пролиферации фибробластов, в том числе выделение лимфокинов, специфических для фибробластов [Ваганов, 1984] и др.;

- было показано, что симптомы разрастания костной ткани (остеопетроз), коррегируются переносом лимфоцитов от здоровых

животных; более того, паратиреоидный гормон, специфический для остеокластов, действует через Т-лимфоциты, на которых имеются к нему рецепторы [Horowitz etc., 1984; Schneider etc., 1984];

- известно, что общую задержку роста (карликовость мышей) можно ликвидировать переносом лимфоцитов от здоровых животных, а на Т-лимфоцитах есть рецепторы к соматотропному гормону и число рецепторов выше в период роста животных [Мартыненко, Шостак, 1982];

- известен парадокс "Nude" мышей, противоречащий теории опухолевого надзора, (опухолевый надзор выдвигался как главный эволюционный фактор становления лимфоидной системы): у бестимусных мышей частота спонтанных и индуцированных опухолей не повышена, а снижена; более того, повышение частоты опухолей у них восстанавливается при переносе лимфоцитов от обычных мышей; у этих животных снижение регенерации и самообновления тканей (дистрофический синдром) не может быть объяснен только снижением иммунитета и бактериальной инфекцией; у этих мышей со временем Т-лимфоциты все равно появляются – то есть, роль тимуса играют обычные ткани, также способные стимулировать пролиферацию и созревание Т-клеток;

- известны факты стимулирования и ингибирования лимфоцитами роста опухолей, не сводящиеся к типичным чисто иммунным феноменам [Бабаева, 1986; Донцов, 1989, 1990, 2011; Малыгин и др., 1984; Behferanz etc., 1983; Ponzio, 1983];

- при старении снижению клеточного самообновления (физиологической регенерации) предшествует дегенерация тимуса – источника Т-лимфоцитов;

- реакция "трансплантат против хозяина" и иные методы, приводящие к инактивации собственных лимфоцитов "хозяина" сопровождаются типичными "неиммунными" симптомами – снижением индуцированной регенерации, дистрофией тканей и пр.;

- система Т-клеток-регуляторов гораздо более сложна, чем система Т и В-эффекторов иммунитета, причем Т-клетки иммунной

системы распознают чужеродный антиген ("чужое") в комплексе со "своим" антигенами главного комплекса гистосовместимости;

- подробно описана и исследована в иммунологии так называемая "сингенная смешанная культура лимфоцитов (sMLC), когда Т-клетки преимущественно Т-хелперного и Т-супрессорного типов реагируют бурной пролиферацией на свои собственные клетки организма, в том числе на неиммунные клетки; в классической иммунологии эти клетки "лишние" их можно убрать антисыворотками и обычные иммунные реакции не изменятся; в рамках sMLC интересны факты появления или повышения количества рецепторов гистосовместимости (на которые реагируют Т-клетки) на неиммунных клетках различных тканей при подготовке их к клеточному делению, в том числе на опухолевых клетках и пр. [Behferanz etc., 1983; Indveri etc., 1983; Moody etc., 1983; Ponzio, 1983].

Известно из иммунологии и иммуногенетики рецепторов Т-клеток, что "распознавание чужого" в принципе не отличается от "распознавания своего", причем возможен перевод "своего" в "чужое" (аутоиммунные реакции) и "чужого в свое" (толерантность) в результате прежде всего изменений в числе и функции регуляторных Т-клеток.

При распознавании Т-зависимых молекулярных антигенов в ходе иммунной реакции "чужое" распознается в комплексе со "своим" собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости, которые представлены на "презентирующих" антиген клетках разного типа. Необходимость "презентации" антигена для лимфоцитов клетками собственного организма объясняется тем, что эволюционно Т-клетки приспособлены к реакции именно на клетки, причем на готовящиеся к пролиферации клетки, а не на отдельные молекулы.

Исходя из всех выше приведенных фактов, мы предположили, что функция регуляции клеточного роста "своих" клеток является филогенетически более древней и более важной функцией, собственно это и есть эволюционная сила, формирующая сложную систему Т-лимфоцитов-регуляторов пролиферации любых клеток, в

том числе Т- и В-эффекторов иммунитета, которые филогенетически более поздние и более простые. В таком случае, иммунная система – это только специализировавшаяся в отношении элиминации "чужого" часть более сложной и общей системы регуляции клеточного роста в организме [Донцов, 1989, 1990; 2011].

Теоретические и экспериментальные данные по формированию и функционированию такой системы изложены нами в специальных публикациях [Донцов, 1985, 1987, 1989, 1990, 2008, 2010, 2011], здесь же следует сказать, что возрастной иммунодефицит таких Т-лимфоцитов регуляторов клеточного роста соматических тканей может являться самым прямым механизмом, ведущим к возрастному снижению клеточного самообновления соматических тканей.

Такие лимфоциты-регуляторы клеточного роста соматических тканей имеют СВОИ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ задачи и формируют СВОЮ СПЕЦИАЛЬНУЮ СИСТЕМУ в организме, отличную от иммунной и филогенетически более древнюю, решающую более важные, чем иммунная система, задачи – задачи ***ИНТЕГРАЦИИ многоклеточного сообщества в единый организм***; собственно же иммунитет появляется как специализация ЧАСТИ такой системы в иммунную систему в ходе реакции «на чужое».

Возрастной дефицит лимфоцит-зависимой регуляции роста соматических тканей как центральный механизм старения многоклеточных организмов

Исходя из всего сказанного, нами была разработана ***новая иммуно-регуляторная теория старения***.

Основные ее положения могут быть сведены к следующему:

1. Ведущим механизмом старения соматических тканей является снижение их клеточного самообновления.

2. Снижение скорости клеточного роста соматических тканей при старении определяется изменениями в системе лимфоидной регуляции пролиферации соматических клеток.

3. Сущностью таких изменений в старости является увеличение доли лимфоцитов-ингибиторов и абсолютное снижение общего числа лимфоцитов-регуляторов.

4. Нарушение соотношения лимфоцитов-регуляторов стимулирующего и ингибирующего типов, ответственных за регуляцию клеточного роста соматических клеток, ведет к снижению скорости продвижения соматических клеток из фазы G_1 в S, формируя G_1/S блок в тканях старых животных.

5. Прогрессирующее снижение пролиферативной активности клеток соматических тканей ведет к увеличению доли "старых" клеток, при этом "старческие" изменения являются результатом проявления нормальных свойств таких, углубившихся в состояние дифференцировки, клеток с длительным периодом жизни.

6. Так как в тканях всегда идут процессы замещения молодыми клетками, наряду с процессами старения формируются процессы приспособления, гипертрофии и пр.

7. Изменения системы иммунной регуляции роста соматических тканей являются результатом продолжения действия регуляторов ограничения роста организма после того, как рост закончен, при участии гипоталамо-гипофизарной системы и тимуса.

Некоторые экспериментальные данные, подтверждающие эти выводы, представлены ниже.

Возрастной иммунодефицит показан на рисунке 1. Видно, что с возрастом резчайшим образом снижается относительное количество лимфоидной ткани в отношении на единицу массы животного. Такой иммунодефицит сопровождается также выраженным снижением с возрастом потенциала роста тканей и снижением гиперпластических реакции в ходе рост-индуцируемых процессов (рисунок 2). При этом кинетика гиперпластической реакции изменяется характерным для старения образом: удлиняется время реакции, время достижения пика гиперплазии, снижается абсолютное значение достигаемого максимума реакции (рис. 3).

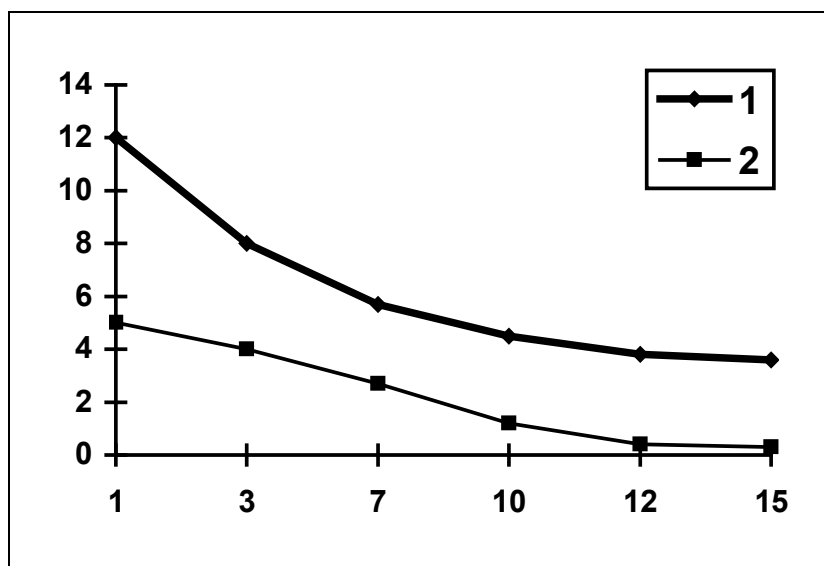


Рисунок 1. Снижение относительной массы лимфоидных органов у старых животных.

По оси абсцисс возраст мышей BALB/с в месяцах, по оси ординат относительная масса лимфоидных органов (мг массы органа на 1 г массы тела). 1 - относительная масса селезенки, 2 - относительная масса тимуса (*10).

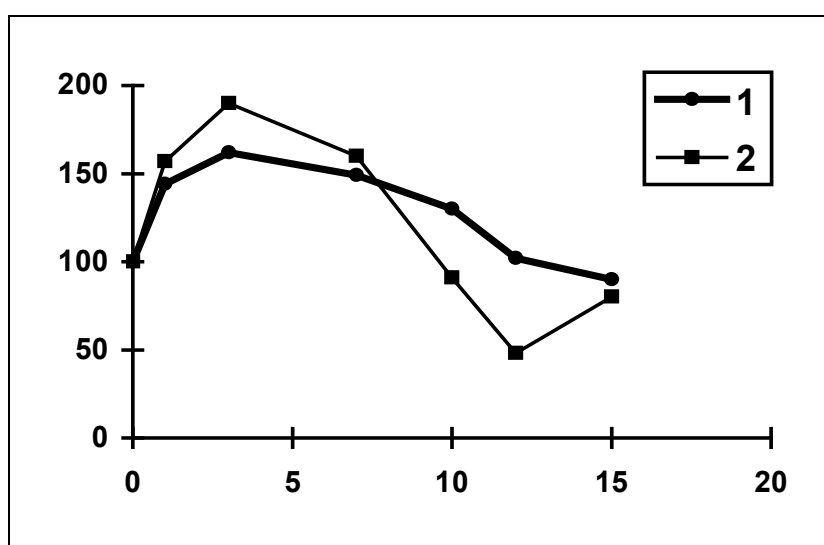


Рисунок 2. Возраст-зависимое снижение изопротеренол-индуцированной гиперплазии слюнных желез у мышей.

По оси абсцисс – возраст мышей BALB/с в месяцах, по оси ординат – параметры в процентах к интактным животным. 1 - гиперпластическая реакция ткани слюнных желез, 2 - интенсивность бласто-образования в селезенке в ходе этого процесса.

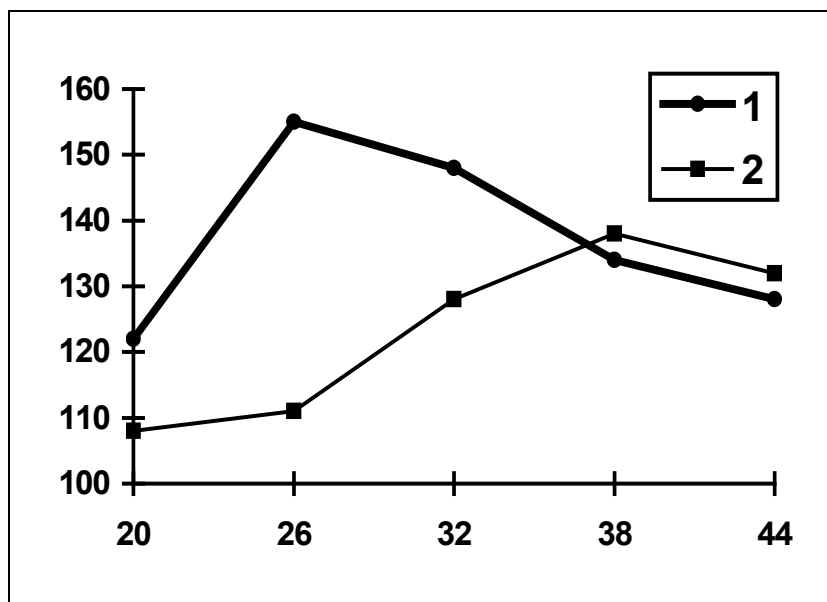


Рисунок 3. Изменение кинетики изопротеренол-индуцированной гиперплазии слюнных желез у мышей с возрастом.

По оси абсцисс – время в часах после инъекции изопротеренола, по оси ординат – гиперпластическая реакция ткани слюнных желез, 1 - молодые мыши, 2 - старые мыши.

Этот иммунодефицит можно коррегировать некоторыми иммуномодуляторами, которые восстанавливают также и гиперпластические реакции ткани у старых мышей

Способностью восстанавливать потенциал клеточного роста в старости обладала также сыворотка молодых животных.

Снижение скорости клеточного самообновления соматических тканей может объяснить многие общие проявления старения, как показано на рисунке 4: дистрофию тканей, дистрофию капилляров с ишемией ткани и склерозом тканей, внутриклеточное старение в результате увеличения времени жизни клеток между митозами и др.

Можно, таким образом, полагать, что при старении резко снижается функция Т-лимфоцитов-регуляторов клеточного роста, как результат изменений в регуляторных системах организма, при этом возможно обращение таких влияний, носящих в своей основе регуляторный характер.

Предлагаемая новая иммунная теория, таким образом, имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммуно-фармакологии для противодействия центральному механизму старения – возрастной дистрофии тканей.

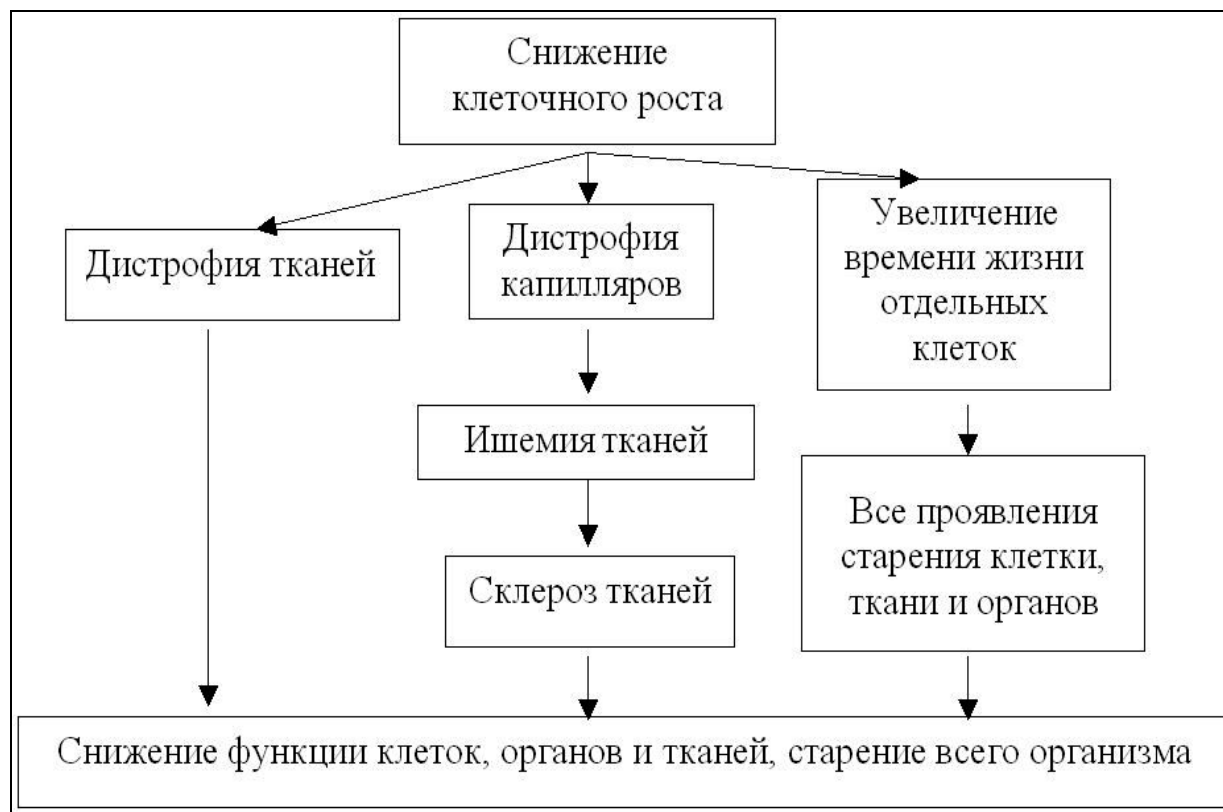


Рисунок 4. Снижение клеточного самообновления как основной механизм старения.

Центральные регуляторные механизмы старения

Рост и развитие – неотъемлемые части жизни. Они регулируются генетической программой, которая обычно реализуется взаимодействием 2-х компонентов на уровне регуляторных центров гипоталамуса: стимулирующего и ингибирующего. Растворивание стимулирующих клеток при гибели ингибирующих клеток дает в рамках данной модели постоянный растущий градиент некоего регулирующего фактора с максимумом при полной гибели ингибирующей популяции. Такой градиент, например, для регуляции половых гормонов, ведет к включению полового созревания.

Если считать этот некий регуляторный фактор F , обеспечивающий интегральное функционирование организма как системы, главным фактором жизнеспособности (тогда смертность $\mu = k/F$, где k - коэффициент) и предположить также, что ингибирующие клетки быстрее разрушаются с возрастом (их функция исчерпывается периодом развития), то мы получим динамику моделируемых переменных, показывающую очень хорошее качественное соответствие реальной кривой смертности у млекопитающих и человека (как показано в статьях ранее). На модели воспроизводятся все три главные качественные характеристики графика смертности: быстрый спад в раннем возрасте, экспоненциальный подъем в средних и старших возрастах, замедление подъема в позднем старческом возрасте. Это может указывать на определяющую роль процессов регуляции для старения человека. Важнейшим фактором, определяющим старение в этом случае, является скорость гибели « h » клеток. Учитывая тот факт, что в организме имеются достаточно длительно живущие неделяющиеся нервные клетки в других отделах мозга, можно говорить о принципиальной возможности резкого замедления старения путем замены (трансплантации) быстро гибнущих регуляторных клеток длительно живущими, либо молодыми.

Разработанные методы трансплантации мозговой эмбриональной ткани позволяют начать работы по восстановлению истощенных регуляторных программ у старых животных. Альтернативой хирургическому вмешательству служат методы фармакологической или физиотерапевтической активации соответствующих ядер гипоталамуса, а также создание новых регуляторных центров и водителей ритмов в том числе с применением психотерапевтических техник, гипноза и пр.

На уровне периферических механизмов наиболее перспективным представляются иммуно-фармакологические средства, влияющие на лимфоциты-регуляторы роста соматических клеток и выделенные из крови молодых растущих животных «регуляторные факторы молодости».

Заключение

Учитывая значимость снижения потенциала клеточного роста соматических тканей для процессов старения многоклеточных организмов, нами была сформулирована новая иммунная теория старения, указывающая на важную роль в развитии процессов старения возрастного дефицита лимфоцит-зависимой функции регуляции роста соматических тканей.

Рассмотрение экспериментальных данных иммунологии и клеточной биологии показывает, что такая система может быть представлена специализированными Т-клетками стимулирующих и ингибирующих популяций, реагирующих на собственные растущие клетки организма.

Снижение функции таких Т-регулирующих клеток с возрастом может являться центральным механизмом для старения самообновляющихся соматических тканей организма и определять снижение с возрастом ростового потенциала тканей старого организма.

Регуляция роста и развития в целостном организме включает центральный механизм роста, развития и старения организма человека и ряда иных видов.

Морфологическим субстратом главного механизма регуляторного старения могут являться регуляторные центры гипоталамуса. Повышение устойчивости таких нервных регуляторных клеток к гибели и влияние на всю физиологическую цепочку осуществления таких эффектов на периферии, представляет собой основное направление противодействия старению, что может быть достигнуто уже сейчас целым рядом биологических, технологических и психофизиологических методов.

На уровне периферических механизмов наиболее перспективным представляются иммуно-фармакологические средства, влияющие на лимфоциты-регуляторы роста соматических клеток и выделенные из крови молодых растущих животных «регуляторные факторы молодости», а также использование всего арсенала иммунофармакологических средств.

Список литературы

1. Бабаева А.Г., Нестеренко В.Г., Юдина Н.В. Усиление способности лимфоцитов мышей с повторными резекциями печени к переносу регенерационной информации//Бюл. эксперим. биол. мед. 1982. N 6. С. 98-99.
2. Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции нелимфоидных клеток//Бюл. Эксп. Биол. Мед. 1995. №9. С.230-234.
3. Babaeva A.G., Zuev V.A. Transfer of signs of aging to young mice by splenic lymphoid cells from old syngeneic donors//Bull. Exp. Biol. Med. 2007. Vol.144. P.89-90.
4. Ваганов Ф.В. О роли лимфоцит-фибробластных контактов в заживлении ран//Архив патологии. 1984. N 6. С.47.
5. Долгушин И.И. Ускорение ожоговой регенерации кожи при переносе лимфоцитов от ожоговых больных // Патол. физиол. эксперим. терап. 1978. N 6. С. 3033.
6. Донцов В.И. Влияние Т-лимфоцитов на пролиферацию клеток слюнных желез крыс и мышей под действием изопротеренола//Бюл. эксперим. биол.мед. 1985. N 7. С.6568.
7. Донцов В.И. Применение теории гиперцикла для анализа процессов межклеточной регуляции пролиферации тканей//Успехи современной биологии. 1986. Т.101. Вып.1. С.18-20.
8. Dontsov V.I. Theoretical prerequisites for an experimental corroboration of the existence of a specialized cellular system in control of multicellular organism tissue proliferation//J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 1987. Vol.31. P.209-217.
9. Донцов В.И. Влияние лимфоцитов на рост перевиваемой аденокарциномы толстого кишечника у мышей//Экспер. онкол. 1989. Т. 11. N 5. С. 48 51.
10. Донцов В.И. Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации альтернатива теории “противоопухолевого надзора”//Иммунология. 1989. N. 5. С. 94-96.
11. Донцов В.И. Иммунобиология постнатального развития. М.:РАН, МОИП. Наука. 1990.
12. Донцов В.И. Структурные модели регуляции клеточного роста и новая иммунная теория старения//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2008. № 4. С. 125-127.
13. Донцов В.И., Крутько В.Н., Кудашов А.А., Ванюхина М.А., Санталова В.А., Чижов А.Я. Иммуномоделяторы как геропротекторы: восстановление потенциала клеточного роста тканей старых мышей посредством иммуномодулятора «Трансфер-фактор»//Вестник РУДН Серия «Экология безопасность жизнедеятельности». 2009. № 3. С.104-106.

14. Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения//Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №1. С.3-19.
15. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
16. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т.50. С.7-21.
17. Крутько В.Н., Донцов В.И. Проблемы старения с позиций системного подхода //Системные исследования. Российская академия наук. Институт системного анализа РАН. М.:1996. С.329-348.
18. Крутько В.Н., Донцов В.И. Системные механизмы и модели старения.М.:Издательство ЛКИ. РАН, ИСА РАН. НГЦ. МГМСУ. 2008. 336 с.
19. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Zakhar'iashcheva O.V. The system theory of aging: methodological principles, basic tenets and applications//Aviakosm Ekolog Med. 2009. Vol.43. P.12-19. (Russian).
20. Ли С.Е., Иванец Т.А., Турченко Г.В. Изменение показателей иммунитета у интактных и частично гепатэктомированных мышей при трансплантации клеток селезенки гипокинетических доноров// Бюл. эксперим. биол. мед. 1985. N 4. С. 464.
21. Малыгин А.М.,Погодина О.Н.,Черныше ва М.Д., Фель В.Я. Исследование противоопухолевого действия лимфоцитов молодых и гепатэктомированных мышей линии СЗНА //Иммунология. 1984. N 4. С.46.
22. Мартыненко Ф.П., Шостак И.Н. Влияние соматотропина на образование аутологичных розеток тимоцитами гипотиреоидных крыс//Доклады АН УССР 1982. Серия Б. N 2. С. 67.
23. Николис Дж. Динамика иерархических систем: эволюционное представление. М.: Мир. 1989. 486 с.
24. Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: Иностр. лит. 1960.
25. СветМолдавский Г.Я., Шхвацабая И.К., Зинзар С.Н. Изучение пассивного переноса лимфоидными клетками компенсаторной гипертрофии миокарда// Доклады АН СССР. 1974. Т.218. N.4. С. 246.
26. Тимошкевич Т.В., Харлова Г.В., Юдина Н.В. Передача регенераторной информации лимфоцитами крыс с обширной резекцией кишечника//Бюл.эксперим.биол.мед. 1984. N 3. С. 352.
27. Шилова Л.Я., Полторакин В.С., Суслова А.Г. Влияние лимфоцитов селезенки доноров, обработанных четыреххлористым углеродом, на митотическую активность печени и продукцию альфафетопротеина у сингенных мышей//Бюл.эксперим.биол.мед. 1982. N 6. С.99-101.
28. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл: принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир. 1982. 270 с.

29. Afanas'ev I. Signaling and Damaging Functions of Free Radicals in Aging-Free Radical Theory, Hormesis, and TOR//Aging Dis. 2010. Vol.1. P.75-88.
30. Atwood C.S., Bowen R.L. The reproductive-cell cycle theory of aging: an update//Exp Gerontol. 2011. Vol.46. P.100-107.
31. Behferanz M., Eardley D.D., Gerny J. Nonspecific immunoenhancing T cells in tumour bearing mice include antiidiotypic subsets //J.Immunol.1983.V.131.P.2576.
32. Berdasco M., Esteller M. Hot topics in epigenetic mechanisms of aging//Cel Aging Cell. 2012. Vol.11. P.181-186.
33. Burhans W.C., Weinberger M. DNA replication stress, genome instability and aging//Nucleic Acids Res. 2007. Vol.35. P.7545-7556.
34. Checkland P.B. System Thinking. System practice. J.Willey and sons. Chichester. 1986. 380 p.
35. Eigen M., Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization. Part A: Emergence of the hypercycle//Naturwissenschaften. 1977. Vol.64. P.541-565.
36. Freitas A.A., de Magalhães J.P. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing//Mutat Res. 2011. Vol.728. P.12-22.
37. Gruber J., Schaffer S., Halliwell B. The mitochondrial free radical theory of ageing-where do we stand?//Front Biosci. 2008. Vol.13. P. 6554-9.
38. Harrison D.E., Archer J.R., Astie C.M. The effect of hypophysectomy on thymus age in mice//J.Immunol. 1982. Vol.129. P.2673-2677.
39. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS Genet. 2007. Vol.3. P.220.
40. Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process// Trends Cell Biol. 2011. Vol.21. P.569-576.
41. Horowitz M., Vignery A., Gershon R., Baron R. Thymus-derived lymphocytes and their interactions with macrophages are required for the production of osteoclast-activating factor in the mouse// Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V.81. P.2181.
42. Hughes K.A. Mutation and the evolution of ageing: from biometrics to system genetics//Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010. Vol.365. P.1273-1279.
43. Indveri F., Barabion A., Pierri I., Grifoni V. Human autologous mixed lymphocyte reactions//Ric.Clin.e lab.1983. V. 13. P.397.
44. Jang Y.C., Remmen V.H. The mitochondrial theory of aging: insight from transgenic and knockout mouse models//Exp Gerontol. 2009. Vol.44. P.256-260.
45. Kennedy S., Loeb L.A., Herr A.J. Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration// Mech Ageing Dev. 2012. Vol. Vol.133. P.118-126.

46. Kirkwood T.B., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history//*Curr Biol*. 2011. Vol.21. P.701-707.
47. Linton P., Thoman M.L. T cell senescence//*Front. Biosci*. 2001. Vol.6. P.248-261.
48. Moody C.E., Hausman P.B., Gutowski J.K. etc. The developmental biology of the syngenic mixed lymphocyte reaction // *Behring Inst. Mitt*. 1983. N. 72. P.7.
49. Murphy M.P., Partridge L. Toward a control theory analysis of aging// *Annu Rev Biochem*. 2008; Vol.77. P.777-798.
50. Oliveira B.F., Nogueira-Machado J.A., Chaves M.M. The role of oxidative stress in the aging process//*Scientific World Journal*. 2010. Vol.10. P.1121-1128.
51. Olovnikov A.M. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chromomere program of aging//*Ann N Y Acad Sci*. 2005. Vol.1057. P.112-132.
52. Pawelec G., Barnett Y., Forsey R., Frasca D. etc. T cells and aging// *Front Biosci*. 2002. Vol.7. P.1056-1183.
53. Ponzio N.M. Similarities between the syngenic mixed lymphocyte response and lymphomainduced T cell proliferation in SJL/J mice//*Behring Inst.Mitt*.1983. N. 72. P. 28.
54. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock//*Cell*. 2012. Vol.148. P. 46-57.
55. Ruzankina Y., Brown E.J. Relationships between stem cell exhaustion, tumour suppression and ageing//*Br J Cancer*. 2007. Vol.97. P.1189-1193.
56. Schneider G.B., Relbsom M. Immunological competence in osteopetrotic rets// *Immunology*. 1984. V. 167. P. 318.
57. Scott W., Bolld R., Deukla W.D. Age-related changes in immune function of rats and the effect of long-term hypophysectomy//*Mech. Age. Dev*. 1979. Vol.11. P.127-130.
58. Sohal R.S., Orr W.C. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med*. 2012. Vol.52. P.539-555.
59. Stauffer D. The penna model of biological aging//*Bioinform Biol Insights*. 2009. Vol.24. P.91-10040. Turing A. The chemical basis of morphogenesis//*Trans.Roy.Soc*. 1952. V. 237. P. 32.
60. van Leeuwen I.M., Vera J., Wolkenhauer O. Dynamic energy budget approaches for modelling organismal ageing//*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010. Vol.365. P.3443-3454.
61. Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence//*Rejuvenation Res*. 2011. Vol.14. P.429-436.

ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ В МЕДИЦИНЕ АНТИСТАРЕНИЯ

Крутько В.Н., Донцов В.И., Кузнецов И.А.,
Мамиконова О.А., Пырву В.В., Соколова Л.А., Розенблит С.И.

Новая дисциплина «Медицина антистарения» («Профилактика старения», "Анти-возрастная медицина") предлагает новые подходы и современные высокие технологии для профилактики и сдерживания старения, повышения качества жизни людей при снижении реальных темпов старения и увеличении продолжительности активной трудоспособной жизни. Она строится на фундаментальных механизмах и отражает индивидуальные особенности старения, должна быть комплексной и учитывать тип, скорость и профиль старения, а также: предрасположенность и выраженность "возрастных" заболеваний, наследственную предрасположенность к долголетию или преждевременному старению, интегральную оценку здоровья и предрасположенность к заболеваниям, степень физической и психической работоспособности, возможности и сохранность объема адаптации, оценку уровня стресса, оценку образа жизни и ряд сопутствующих позиций. Диагностика старения возможна на современном уровне при использовании соответствующих компьютерных программ.

Введение

Резкое постарение населения во всем мире [5, 10, 10, 17, 19] и развитие хронических заболеваний с возрастом приводит ко все большему вложению средств в программы лечения старых лиц и увеличению объема выплат пенсионного и социального обеспечения без ощутимой отдачи обществу результатов такого использования материальных ресурсов.

Формирующаяся новая дисциплина – «Anti-Ageing Medicine» («Медицина анти-старения» или «Профилактика старения») предлагает принципиально новые подходы и современные высокие технологии для повышения качества жизни людей при снижении реальных темпов старения и увеличении продолжительности активной трудоспособной жизни.

Одной из центральных проблем здесь является разработка точных количественных методов диагностики процессов, связанных со старением и процессов старения как такового.

Задачей данной публикации является рассмотрение основных принципов диагностики старения человека, основываясь на фундаментальных механизмах старения, с целью выбора оптимальных методов влияния на старение, его профилактики и возможность обращения возрастных явлений.

Фундаментальные основы диагностики старения

В наиболее общем, фундаментальном, виде определение старения как глобального явления известно давно – необходимым и достаточным для сущностного определения старения является его определение как закономерного *возрастного снижения жизнеспособности* (сравните со «снижением жизненной силы» или «энтелихии» древних). В более развернутом виде: старение – это снижение с возрастом функций организма вследствие увеличения степени износа биологических структур и окончания программ роста и развития, что выражается в уменьшении жизнеспособности организма – в снижении функциональных возможностей и способностей к адаптации, а также в повышении вероятности заболеваний и смерти от различных причин [4, 6, 17, 18, 20, 21, 24, 26, 27, 29, 31, 33].

Фундаментальной причиной старения является дискретность форм существования современных организмов на Земле – принципиальная ограниченность от внешней среды как форма существования организмов, что необходимо и достаточно для проявлений механизмов нарастания энтропии в любой системе [10, 18, 20, 29].

Общая причина старения проявляется конкретным образом в конкретных условиях, при этом количество конкретных механизмов старения должно быть, что реально и наблюдается, практически бесконечно, ограничиваясь только известными формами строения живых существ. Однако, в целом, системный анализ позволяет выделить некоторые типичные механизмы – главные *общие типы старения*, к

которым могут быть сведены частные механизмы старческих явлений. Нами предлагается выделять 3 главных механизма старения [8, 10-12, 17-19]:

а) снижение количества любых необновляющихся структур в системе – основной механизм стохастического старения, так как для большинства сложных организмов всегда имеются необновляющиеся структуры на всех уровнях их организации (зубы, альвеолы, нефроны, нервные клетки и пр.);

б) "загрязнение" организма со временем как следствие принципиальной недостаточности открытости любых отграниченных от среды систем, даже если они самообновляются внутри себя (например, накопление липофусцина в клетке, мутаций в ДНК, камни в почках и т.п.), что также является проявлением стохастического старения, но в применении к процессам самообновления;

в) нарушения регуляции, вызванные различными причинами общего и частного характера, в том числе снижением давления эволюционного отбора с возрастом на факторы качества и гармоничности систем регуляции и наличием конечных программ развития (программы роста организма, дифференцировки тканей, полового развития, иммунитета и т.п.).

Количественное определение старения популяций

Одним из методов оценки старения является изучение старения групп организмов, коллективов и всего человечества в целом – количественная оценка старения при работе с популяциями, что важно как в эксперименте, так и при оценке влияния различных геро-профилактических средств на группы использующих их лиц.

Первая обоснованная и четкая математическая модель старения была создана около 200 лет тому назад Б.Гомперцом (1825). Она до сих пор наиболее точно описывает смертность человека и, видимо, большинства других организмов. Смертность (m), как противоположность жизнеспособности (A), можно определить соотношением $m=a/A$, где "а" коэффициент пропорциональности. Тогда повышение вероятности смертности для отдельного организма (или, что то же

самое, повышение доли умерших в популяции) во времени будет происходить по экспоненте, а логарифм "m" будет меняться по линейному закону, что и наблюдается в действительности. Таким образом, уравнение Гомперца имеет следующий вид: $m(t) = Ro \exp(a t)$, где "m" – смертность, изменяющаяся во времени "t", "Ro" начальный уровень смертности, "a" коэффициент, характеризующий скорость нарастания смертности со временем. Эта формула была впоследствии модифицирована У.Мейкемом, добавившим в формулу Гомперца постоянный коэффициент, представляющий независимый от возраста компонент смертности, имеющий, как теперь становится ясно, эко-социальную природу и выражено меняющийся в истории человечества. Таким образом, для целей количественной геронтологии необходимо иметь возможность вычисления параметров уравнения Гомперца-Мейкема, что можно сделать также методами нелинейной регрессии.

Другим методом, часто используемым в демографии и экспериментальной геронтологии, является построение кривых дожития для группы особей, взятых в начале исследования в одном возрасте. При этом вычисляется средняя продолжительность жизни (СПЖ как 50% смертность популяции) и максимальная ПЖ (МПЖ) как возраст максимального дожития. Последнее, однако, ввиду принципиально вероятностного характера показателя смертности, не совсем верно, следует использовать показатели дожития 10%-1%-0,1% (в зависимости от количества наблюдений) популяции.

Количественное определение индивидуального старения

Для целей практической геронтологии и новой научно-практической отрасли – анти-возрастной медицины, однако, важнее является на практике количественное определение индивидуального старения и его особенностей, для чего используется обычно понятие биологического возраста, которое также основывается на представлениях о снижении жизнеспособности с возрастом, однако, уже не косвенно через показатели смертности, а прямо: жизнеспособность целого организма рассматривается как сумма, интеграл

жизнеспособности его частей – функциональной способности органов и систем.

В целом, рассмотрение как феномена старения, так и БВ следует проводить с позиций системного подхода [1, 12, 17, 18, 26, 30, 32]. На БВ влияют процессы роста и развития и есть особенности его определения у детей и взрослых [1, 2, 10, 30-33]. Имеются многочисленные примеры использования БВ для оценки здоровья населения, в том числе в профпатологии [23, 25], что делает необходимым изучение показателя БВ студентами-медиками [14]. Показатель БВ также используют в спортивной медицине, для оценки развития школьников и дифференцированного подхода к физическому воспитанию, как показатель адаптации студентов к обучению [1, 14, 23], как показатель эффективности тренировок в пожилом возрасте и для оценки качества жизни [2, 7], для оценки особенностей старения населения различных регионов и др. Метод определения БВ предлагается как альтернатива методу исследования выживания популяции для оценки постарения и влияния внешней среды на человека.

Биологический возраст (БВ) – это показатель уровня развития, изменения или износа структуры и функции элемента организма, функциональной системы или организма в целом, выраженный в единицах времени (годы), путем соотнесения индивидуальных биомаркеров старения со среднестатистическими возрастными стандартами.

Такое соотнесение может быть выполнено как с помощью непосредственного наложения биомаркеров на стандартную кривую графика-эталона (значения «Х» – возраст, значения «У» функциональный ресурс), так и с помощью некоторой вычислительной процедуры, обычно, с помощью регрессионной модели оценки данных.

Таким образом, БВ – это характеристика любого меняющегося с возрастом процесса или биомаркера, но есть классы или группы этих процессов и элементов, отличающиеся спецификой и поэтому имеющие свои специальные названия: Календарный возраст (КВ) – отражает старение организма и его систем в среднем для популяции,

дает стандартные средние вероятности смерти и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ); Функциональный возраст (ФВ) – отражает возрастную динамику физиологических функций и функциональных резервов, он может заметно уменьшаться в результате тренировки; Патологический возраст (ПВ) – это отражение интенсивности болезней и предболезней, влияющих на ОПЖ; Психологический возраст (ПсВ) – показатели, характеризующие возрастные изменения психики.

В дополнение к показателям биовозраста для прогноза витальной траектории (прогноза ОПЖ и зависящего от возраста уровня здоровья) важно определять факторы риска (ФР) – наследственные и приобретенные; и факторы долголетия (ФД) – генетические и внешнесредовые факторы, которые устанавливаются обычно из анамнеза.

Профиль старения определяется по соотношению темпов старения различных органов и систем, стареющих неравномерно. Обычно описывают профиль старения по показателям сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, нервно-психической и анализаторной систем. Стандартами для количественной характеристики старения являются средние для человека темпы старения органов и систем.

Для определения биологического возраста человека различными группами отечественных и зарубежных исследователей предложены различные наборы тестов [1, 8, 12, 13, 21, 26-30, 32].

Число используемых показателей в предлагаемых различными авторами тестах на БВ значительно варьирует - от 37 для Лейпцигского Университета до 3 в тестах Финляндского Университета Jyväskylä. Полезно учитывать такой критерий как отношение изменения величины биомаркера старения в течение жизни к межиндивидуальному разбросу его значения: аудиометрия – 12 раз /10 %, расстояние ближней точки зрения – более 10 раз/менее 10 %, дегидроэпиандростерон сыворотки крови – 5 раз / 10%, реакция бласт-трансформации лимфоцитов – 3 раза/10 %, максимальное потребление кислорода – 80 % /10 %, эластичность кожи – 100 раз /10 раз и др.

При использовании различных тестов определения БВ для каждого обследуемого регистрируется некоторый набор количественных показателей $M_1, M_2, \dots, M_n$ – так называемых биомаркеров старения. Полученные данные можно анализировать прежде всего двумя способами – строить *профиль старения*, характеризующий уровень износа отдельных структурных элементов или функций организма, или же строить *комплексный показатель старения*. В последнем случае БВ может быть представлен как средний парциальный возраст или в виде некоторой интегральной функции биомаркеров. Наиболее простой и распространенной формой такого представления является линейная регрессионная зависимость:

$$БВ = A + B_1 * M_1 + B_2 * M_2 + \dots + B_n M_n,$$

где $A, B_1, B_2, \dots, B_n$ – постоянные коэффициенты.

Квадрат коэффициента корреляции БВ с календарным возрастом референтной группы (r^2), значение которого обычно приводят в процентах, называется коэффициентом множественной детерминации и показывает, какую часть вариации БВ можно объяснить за счет представления БВ в виде функции от набора маркеров.

При любом линейном регрессионном методе определения БВ для лиц молодых возрастов расчетные значения БВ оказываются в среднем выше КВ, а для старших возрастов, наоборот, величина БВ в среднем ниже КВ. Поэтому в целях компенсации этого смещения вводится понятие должного биологического возраста (ДБВ), который определяется в виде линейной функции от КВ: $ДБВ = a + b * КВ$, где коэффициенты a и b определяются путем линейной регрессии БВ на КВ. При этом $b = r^2$.

Вследствие значительных половых различий развития процессов старения, формулы для БВ и ДБВ определяют отдельно для мужчин и женщин.

Со времен СССР и до настоящего времени в России наиболее широко используется разработанная в киевском Институте геронто-

логии АМН СССР и утвержденная Минздравом СССР методика определения БВ, включающая следующий набор маркеров [24]:

1. АДс, АДд и АДп – систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление (в мм рт ст)
2. Сэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (м/сек): на участке сонная – бедренная артерии.
3. См – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (м/сек): на участке сонная – лучевая артерии.
4. ЖЕЛ – жизненная емкость легких (в мл).
5. ЗДвыд – время задержки дыхания на выдохе.
6. А – аккомодация хрусталика (по расстоянию ближней точки зрения, выраженная в диоптриях).
7. ОС – острота слуха или слуховой порог при 4000 Гц (в Дб).
8. СБ – статическая балансировка (сек) на левой ноге.
9. МТ – масса тела (кг).
10. СОЗ – самооценка здоровья (количество неблагоприятных ответов на 29 вопросов стандартной анкеты).
11. ТВ – символьно-цифровой тест Векслера (число правильно заполненных ячеек за 90 сек).

В соответствии с этой методикой, для количественного определения БВ и ДБВ применяются следующие формулы.

Для мужчин: $БВ = 58,873 + 0,180*АДс - 0,073*АДд - 0,141*АДп - 0,262*Сэ + 0,646*См - 0,001*ЖЕЛ + 0,005*ЗДвыд - 1,881*А + 0,189*ОС - 0,026*СБ - 0,107*МТ + 0,320*СОЗ - 0,327*ТВ;$

$ДБВ = 6,58 + 0,863*КВ.$

Для женщин: $БВ = 16,271 + 0,280*АДс - 0,193*АДд - 0,105*АДп + 0,125*Сэ + 1,202*См - 0,003*ЖЕЛ - 0,065*ЗДвыд - 0,621*А + 0,277*ОС - 0,070*СБ + 0,207*МТ + 0,039*СОЗ - 0,152*ТВ;$

$ДБВ = 12,10 + 0,706*КВ.$

Коэффициент детерминации в данном методе составляет 86,3 % для мужчин и 70,6 % для женщин,

Наряду с основным существуют также 2 упрощенных варианта методики, каждый из которых включает лишь по 4 маркера, коэффициент детерминации равен, соответственно, для мужчин и женщин 69,4 % и 58,1 %.

Авторами обзора была проведена работа над совершенствованием данных формул для выбранной тестовой панели биомаркеров [48]. Повышение качества аппроксимации было достигнуто за счет: учета нелинейного характера возрастной динамики отдельных биомаркеров; выбора в качестве референтной популяции группы здоровых москвичей; учета уровней надежности коэффициентов расчетных формул; учета статистической достоверности вклада отдельных биомаркеров в БВ. Использование вышеупомянутых улучшений позволило повысить качество аппроксимации при использовании упрощенного «4-х биомаркерного» варианта методики до 76,2% у мужчин и 69,1% - у женщин.

Комплексные методы оценки старения

Для более детальной характеристики индивидуального старения у человека часто предлагается использовать определение так называемых парциальных биологических возрастов, отражающих старение различных систем организма, что позволяет сделать заключение о преимущественном типе и профиле старения, для чего используются специальных группы биомаркеров. Например, биомаркеров, отражающих функциональные возможности – физиологический возраст (ФВ), психологический возраст (ПсВ), вклад патологических процессов в биовозраст (ПВ). Полезно также в терминах биовозраста оценивать объем сохранных адаптационных резервов в физическом и нервно-психическом плане. Значительный интерес представляет также выделение факторов риска (ФР) и факторов долголетия (ФД), для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и собственный анамнез (приобретенные факторы). Выделяют несколько типов старения, соответственно ведущему процессу. Профиль старения обычно описывают по показателям сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, нервно-психи-

ческой и аналитической систем. Для вычисления биологического возраста, парциальных биовозрастов, профиля старения органов и систем человека, в частности, можно использовать компьютерную программу оценки БВ [9, 12, 21, 22].

Значительно хуже разработаны методы определения БВ для животных. Это связано прежде всего с тем, что у животных используются в первую очередь биохимические показатели, которые часто мало изменяются с возрастом.

Для животных предлагают использовать в качестве биомаркеров старения: внешний вид, массу тела и линейные размеры, показатели силы – время висения на струне и относительную массу икроножной мышцы, содержание восстановленного и окисленного глутатиона, физико-химические показатели соединительной ткани, продукты свободных радикалов в крови, уровень аутоантител сыворотки крови, ростовой потенциал ткани и ряд других, зависящих от вида животных [8, 13].

Использование компьютерной программы «Диагностика старения»

Разносторонняя оценка старения с использованием сложных математических вычислений не годится для рутинных медицинских работ, поэтому нужны компьютерные системы, способные в полуавтоматическом режиме проводить такие диагностические многосторонние оценки старения. Примером является компьютерная система "Диагностика старения", которая представляет собой экспертную систему помощи по диагностике старения методом вычисления биологического возраста организма в целом и отдельных его систем, что дает возможность определения профиля старения и выбора на этой основе с помощью средств системы индивидуальной схемы профилактики старения [8, 22]. Система позволяет: проводить анкетирование и некоторые тесты в автоматическом режиме; обрабатывать введенные данные с вычислением Биовозраста в целом, возрастных стандартов ряда функций и отклонений показателей клиента от возрастных стандартов; строить по результатам таблицу и

график Профиля старения органов и систем (как разницу между Биовозрастом и Календарным возрастом в годах); выдавать в автоматическом режиме заключение о Биовозрасте, Профиле старения органов и систем, выводить в отчет подробные комментарии результатов тестов, вести базу данных клиентов, проводить распечатку графиков и текстов из Текстового редактора, система имеет несколько уровней помощи – руководство, контекстную справку, help, презентацию программы и учебник в PowerPoint, а также всплывающие подсказки.

Основные функции системы: комплексная диагностика процесса старения с вычислением показателей – биологического возраста организма в целом, парциальных возрастом для важнейших органов и систем, выбор дополнительных биохимических и физиологическим показателей, таблица соответствия измеренных показателей функций организма статистическим нормам, график парциальных возрастов органов и систем, текстовое заключение с возможностью вывода подробного описания примененных тестов; возможность создания собственных наборов и формул определения биовозраста.

Элементы тактики в диагностике старения

Общий анамнез

Общий анамнез направлен прежде всего на выбор оптимальной тактики: направленность на общее оздоровление, повышение физической и/или психической активности, биоактивация, омоложение, увеличение длительности жизни, внешний вид, коррекция климакса или болезней пожилых и т.п. Выясняется также наследственность, экология и вредные привычки, тип и режим жизни, стрессо-устойчивость, эмоциональный тип, выяснения будет ли клиент строго следовать рекомендациям и пр.

Общий осмотр

Общий осмотр направлен на выяснение уровня физического развития, психоэмоциональной устойчивости, наличия ожирения, отеков, выяснения сопутствующих заболеваний, особенно болезней пожилых и функционального расстройства органов и систем.

Наследственность

Наследственность: учитывается в анамнезе для выяснения: предрасположенности к долголетию или укорочению продолжительности жизни, предрасположенности к заболеваниям, усвоенный семейный тип питания и режим жизни и пр.

Приобретенные риски

Приобретенные риски характеризуют условия жизни (экология дома, работы), эпизоды облучения, интоксикаций; курение, алкоголь и наркотики; психическая атмосфера дома и на работе; возможность развития синдрома хронической усталости и пр.

Риски заболеваний

Риски заболеваний – учитывают наследственное предрасположение и имеющиеся симптомы заболеваний, прежде всего болезней пожилых.

Диагностика климакса

Климакс – типичная возрастная реакция, предрасполагающая к остеопорозу и ряду др. нарушений. Оценивают как общеклинические симптомы, так и половые гормоны, а также ДГЕА, мелатонин и др. для оценки возможности современной гормональной заместительной терапии. При выраженных симптомах требуется консультация гинеколога-эндокринолога.

Основные симптомы у *женщин*: апатия, депрессия, повышенная раздражительность, колебания настроения, приливы, бессонница, снижение либидо, общая слабость, потеря массы тела и костной массы.

Климакс у мужчин: После 40 лет у мужчин снижается количество циркулирующего в крови тестостерона и компенсаторно увеличивается лютеинизирующий гормон, нарушения гипоталамической регуляции ведут также к увеличению ФСГ, снижению СТГ, инсулиноподобного фактора роста, мелатонина, что изменяет минеральный, углеводный, липидный обмен, функцию печени и поджелудочной железы. Вначале за счет повышения ЛГ имеет место субкомпенсированное поддержание тестостерона в крови, затем развивается декомпенсация. В диагностике климакса у мужчин

обычно используют Тест-опросник "ADAM": снижение половой активности, недостаточная деятельность, снижение силы и выносливости, снижение роста, потеря радости жизни, грусть или раздражительность, снижение эрекции, потеря спортспособностей, вялость после обеда, снижение работоспособности.

Оценка состояния органов и систем:

Функции печени: оценивают обычно белоксинтезирующую и детоксицирующую функции.

Функции почек: оценивают обычно степень функциональной работоспособности почек по показателям креатинина, мочевой кислоты и по клиренсу тестпрепаратов.

Ферменты: рекомендуется определение АСТ, АЛТ, ЛДГ.

ЭКГ: используется для всех старше 40 лет, а также по показаниям в более ранние возраста. Могут быть использованы любые кардиографы, лучше с автоматическим быстрым анализом данных теста. Результаты используются для профилактических и лечебных мероприятий общего плана

РЭО (сердце, голова). Результаты используются для профилактических и лечебных мероприятий общего плана.

Эргометрия. Результаты используются для оценки общего физического состояния клиента.

УЗИ: все шире применяется для оценки прежде всего функций внутренних органов, а также (для высокого разрешения) функции сосудов. Типичным является также использование УЗИ для денситометрии кости в диагностике остеопороза.

Специальные тесты

Используются в зависимости от целей и задач, этапа и уровня курса; могут включать как специальные тесты старения (тест Шах-базова на электрофоретическую подвижность клеток эпителия щеки, тесты на эластичность кожи и т.п.), так и тесты для диагностики специфических заболеваний, тесты для оценки интеллекта или физического развития, тесты при климаксе и остеопорозе, маммография для ранней диагностики опухолей груди и пр.

Диагностика оксидативного стресса

Все шире диагностируется в связи с участием системы антиоксидантной защиты как в физиологии, детоксикации (в т.ч. "свободнорадикальная теория старения"), так и в патологии опухолей, сердечнососудистых заболеваний и др.

Диагностика водно-солевого обмена

Водносолевой обмен типично изменяется с возрастом; определение K^+ Na^+ и Cl^- а также Ca^{2+} и фосфора важны для подбора диет и оценки скрытых отеков; Mg^{2+} важен для сердечно-сосудистой патологии.

Микроэлементы

Микроэлементы – селен и цинк являются маркерами иммунного статуса, предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии и состояния антиоксидантных средств защиты; Co^{2+} , Cu^{2+} , Mo^{2+} , Mn^{2+} важны в оценке состояния кроветворения и др.

Токсические металлы

Токсические металлы – важны для оценки уровня и типа интоксикации, так как детоксикация – "очистка", является важнейшим элементом программы профилактики старения.

Гормоны

С возрастом снижается мелатонин (маркер общей резистентности и иммуностатуса), инсулин (состояния (предиабета); ДГЕА (определяет устойчивость к опухолям, сердечно-сосудистой патологии, иммуно-растройствам); изменяются половые гормоны (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, составляя основу климакса, остеопороза и возможность современной заместительной терапии); снижается СТГ; часто имеется расстройство продукции тиреоидных гормонов.

Опухолевые маркеры

Все чаще используются в курсах оценки предрасположенности и ранней диагностики опухолей; важнейший – простато-специфический антиген.

Предикторы смерти

Считают необходимым учет ряда симптомов, резко увеличивающих вероятность смерти на ближайшие 2 – 6 месяцев, до 2 лет:

1. *Общие данные*: длительная усталость, устойчивая парасимпатическая реакция на стрессы.
2. *Лимфоциты*: снижение абсолютного числа в периферической крови.
3. *Кальций*: снижение уровня в периферической крови.
4. *Инсулин*: снижение уровня в периферической крови.
5. *При ИБС*: повышение выше 15 мМ флюориметрического эквивалента в 2,4 раза повышает риск смерти; тропонин: повышение его уровня в крови повышает риск смерти в течение 1,5 лет в 14 раз.

Важным является учет показателей ***общей резистентности***:

1. Наличие ожирения, (предиабета).
2. Повышенный уровень глюкозы крови.
3. Повышение или снижение ДГЕА.
4. Снижение уровня мелатонина (утром).
5. Физиологическая детренированность (нагрузочные ЛФК пробы).

Общеклиническими методами учитывается предрасположенность к возрастным заболеваниям:

1. Атеросклероз, ИБС, Патология липидного обмена:
 - А) Общие изменения: Фибриноген, Тропонин, ПОЛ.
 - Б) Холестериновый механизм: Липидограмма: холестерин общий, триглицериды, ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, ХС/ТГ, хиломикроны.

- В) Гомоцистеиновый механизм: гомоцистеин крови.
2. Нарушения микроциркуляции, гипертония, инсульты.
 3. Иммунодефицит.
 4. Скрытые отеки, нарушения функции почек.
 5. Печеночная недостаточность.
 6. Нервно-эндокринные расстройства в т.ч. гипотиреоз и тиреоидиты аутоиммунные, недостаточность надпочечников, сахарный диабет, ожирение.
 7. Недостаточность антиоксидантных механизмов, уровень свободного железа крови.
 8. Гиповитаминоз общий и дефицит: В₁₂, В₂, РР и гипоцинкэмия.
 9. Тромбозы (избыток фибриногена).
 10. Депрессии и старческая деменция.

Иммунотесты

Позволяют диагностировать наличие и тип иммуно-расстройств, типично сопровождающих старение; используются формула крови (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы), оценка Т-хелперов (снижаются), Т-супрессоров (активируются), Естественных киллеров (снижаются), В-клеток и иммуноглобулинов G, A, M (мало изменяются), иммунных комплексов (повышаются), аутоантител (типично развитие ауто-иммуноагрессии).

Конкретно, для человека исследуют число лимфоцитов периферической крови с фенотипом: CD3+4+ (хелперы/индукторы), снижаются с возрастом, CD3+8+ (супрессоры), снижается отношение хелперы/супрессоры с возрастом, CD25+ (активируемые на ранних стадиях иммунного ответа), HLADR+ (активированные на поздних стадиях иммунного ответа), реакцию на фитогемагглютинин (48 часовая реакция на 20 мкг на мл митогена, обычно число blastов повышается с 0,3% до 30%), D316+56+ и CD3+16+56+: число естественных киллеров.

Ряд клинических лабораторий разработали и предлагают комплексные биохимические тесты для лиц среднего и пожилого возраста. Так, лаборатория "Инвитро" предлагает "профили" исследований:

Профиль №40 "Мужчины 40+": Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ, Sex hormonebinding globulin, SHBG), Глюкоза (Glucose), ПСА общий (простатический специфический антиген общий, Prostatespecific antigen total, PSA total), ПСА свободный (простатический специфический антиген свободный, Prostatespecific antigen free, fPSA), Тестостерон (Testosterone), Тирео-тропный гормон (ТТГ, тиротропин, Thyroid Stimulating Hormone, TSH), Триглицериды (Triglycerides), Холестерол общий (холестерин, Cholesterol total), ХолестеролЛПВП (Холестерин липопротеинов высокой плотности, HDL Cholesterol), ХолестеролЛПНП (Холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПНП, Cholesterol LDL). Профиль представляет собой программу профилактического обследования общего состояния здоровья мужчины в возрасте 40 лет и старше. Рекомендуемая периодичность обследования один раз в год.

Профиль №39 "Дамы элегантного возраста": N-Остеокальцин (НОК, N-Osteocalcin), Глюкоза (Glucose), Дезоксипиридинолин (ДПИД), Креатинин (Creatinine), Тиреотропный гормон (ТТГ, тиротропин, Thyroid Stimulating Hormone, TSH), Триглицериды (Triglycerides), Холестерол общий (холестерин, Cholesterol total), ХолестеролЛПВП (Холестерин липопротеинов высокой плотности, HDL Cholesterol), ХолестеролЛПНП (Холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПНП, Cholesterol LDL). Данная программа учитывает возрастные изменения в женском организме и помогает обнаружить заболевания на ранней стадии. Рекомендуемая периодичность обследования не реже раза в год.

Профиль №14 "Диагностика остеопороза": N-Остеокальцин (НОК, N-Osteocalcin), Дезоксипиридинолин (ДПИД), Кальций общий (Ca, Calcium total), Креатинин (Creatinine), Паратиреоидный гормон (Паратгормон, Паратирин, ПТГ, Parathyroid hormone, PTH), Фосфор неорганический (P, Phosphorus). Первые 3 теста профиля (кальций, фосфор, паратгормон) предназначены для общей оценки состояния минерального обмена и его регуляции, последние два (остеокальцин сыворотки и экскреция ДПИД с мочой) для оценки содержания

Заключение

Новая дисциплина «Медицина анти-старения» или «Профилактика старения» или "Анти-возрастная медицина" предлагает новые подходы и современные высокие технологии для профилактики и сдерживания старения, повышения качества жизни людей при снижении реальных темпов старения и увеличении продолжительности активной трудоспособной жизни. Современная научная количественная диагностика старения строится на фундаментальных механизмах старения и отражает индивидуальные особенности старения в каждом отдельном случае, она должна быть комплексной и учитывать тип, скорость и профиль старения, а также: предрасположенность и выраженность "возрастных" заболеваний, наследственную предрасположенность к долголетию или преждевременному старению, интегральную оценку здоровья и предрасположенность к заболеваниям, степень физической и психической работоспособности, возможности и сохранность объема адаптации, оценку уровня стресса, оценку образа жизни и ряд сопутствующих позиций.

Для более детальной характеристики индивидуального старения у человека предлагается использовать определение парциальных биологических возрастов, отражающих старение различных систем организма, что позволяет сделать заключение о преимущественном типе и профиле старения, а также выделять ряд показателей, отражающих функциональные возможности – ФВ, психологические – ПсВ, вклад патологических процессов в биовозраст – ПВ. Необходимо также ориентировочно указывать объем сохраненных адаптационных резервов в физическом и нервнопсихическом плане. Значительный интерес представляет выделение факторов риска (ФР) и факторов долголетия (ФД), для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и собственный анамнез (приобретенные факторы). Для оценки старения популяций следует использовать вычисление показателей формулы Гомперца-Мейкема и кривые дожития одновозрастной популяции. Комплексная диагностика старения возможна на современном уровне лишь при использовании соответствующих компьютерных программ и математических алгоритмов.

Список литературы

1. Белозерова Л.М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека.//Успехи геронтологии. 1999. Вып.3. С.143-149.
2. Бец Л.В. Гормональные аспекты старения человека (антропологические и экологические подходы)//Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2013. №3. С.15-27.
3. Власова И.А. Реакции неспецифической адаптации и функциональное состояние организма пожилых лиц//Сибир. мед. журнал (Иркутск). 2012. Т. 113. № 6. С. 46-48.
4. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука.1986. 168 с.
5. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И. Темп старения лиц пожилого возраста на европейском севере России//Клиническая геронтология. 2012. Т. 18. №78. С.31-35.
6. Давыдовский И.В. Геронтология. М.: Медицина, 1966. 360 с.
7. Дёмин А.В., Кривецкий В.В., Фесенко В.В. Особенности качества жизни мужчин старших возрастных групп с разными темпами старения//Фундамент. исследования. 2012. № 72. С. 296-299.
8. Донцов В.И. Экспериментальная геронтология: методы исследования старения. М., 2011.
9. Донцов В.И., Крутько В.Н. Диагностика старения: биовозраст. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614122 от 26 сентября 2007 г.
10. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина анти-старения: фундаментальные основы. М.: URSS.2010.680 с.
11. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 50. С. 7-2
12. Донцов В.И., Крутько В.Н., Гаврилов М.А. Системный подход к количественной диагностике старения человека с применением компьютерной системы "Диагностика старения"/Информатика и системы управления. 2011. № 1. С. 62-64.
13. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск, 1975.
14. Евстигнеева М.И. Понятие "биологический возраст" как показатель уровня здоровья и необходимость его изучения студентами-медиками//Адаптивная физическая культура. 2011. Т. 46. № 2. С. 28-30.
15. Захарова О.Д. Методика статистического анализа смертности и продолжительности жизни. М.: ИСПИ РАН.1996.120 с.
16. Крутько В.Н., Смирнова Т.М., Донцов В.И., Борисов С. Е. Диагностика старения. Сообщение I. Проблема надежности линейных регрессионных моделей биологического возраста//Физиология человека. 2001. № 6. С. 88-97.

17. Крутько В.Н., Донцов В.И.,. Системные механизмы и модели старения. М.: URSS. 2008. 334 с.
18. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяшева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения// Авиакосмич. и экологич. мед. 2009. № 1. С. 12 –19.
19. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Системный анализ тенденций и причин демографической катастрофы в России в конце XX века//Труды Института системного анализа РАН. 2005. Т. 13. С. 43-54.
20. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир. 1967. 430 с.
21. Подколзин А.А., Крутько В.Н., Донцов В.И. и др. Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: 2001. 56 с.
22. Подколзин А.А., Донцов В.И., Крутько В.Н. и др. Оптимизация профилактических мероприятий с использованием компьютерной системы "Профилактика старения". Учебное пособие для врачей. М.: НГЦ. 2003. 87 с.
23. Позднякова Н.М., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. и др. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике//Фундамент. исследования. 2011. № 2. С. 17-22.
24. Чеботарев Д.Ф. П/ред. Биологический возраст, наследственность и старение// Ежегодник «Геронтология и гериатрия». Киев, 1984. С. 178.
25. Шпагина Л.Н., Филимонов С. Н. Оценка биологического возраста и темпа старения как показателя состояния здоровья шахтеров Кузбасса// Фундамент. исследования. 2013. № 73. С. 666-669.
26. Balin A.K. (Ed.) Practical Handbook of Human Biological Age Determination. Boca Raton. FL: CRC Press. 1996. 320 p
27. Dean W. (Ed) Biological aging measurement. Los Ang. 1988. 420 p.
28. Giaimo S. Evolution of aging through reduced demographic stochasticity - an extension of the pleiotropy theory to finite populations//Ecol. evol. 2014. V. 4. № 2. P. 167-173.
29. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. V. 3. P. 220.
30. Holly A.C., Melzer D. Pilling L.C. etc. Towards a gene expression biomarker set for human biological age//Aging cell. 2013. Vol. 12. P. 324-326.
31. Kirkwood T.B., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history//Curr. biol. 2011. V. 21. P. 701-707.
32. Masoro E., Austad S., ed. Handbook of the Biology of Aging. San Diego. 2011.
33. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock//Cell. 2012. V. 148. P. 46-57.

КОМПЬЮТЕРНЫЕ СИСТЕМЫ В ДИАГНОСТИКЕ СТАРЕНИЯ.

Крутько В.Н., Донцов В.И., Потемкина Н.С., Смирнова Т.М.,
Пырву В.В., Мамиконова О.А., Розенблит С.И., Соколова Л.А.

Представлены основные принципы диагностики и блок-схемы компьютерных систем информационной поддержки врачей анти-возрастной медицины и работников сферы оздоровления в целом. Компьютерные системы созданы в едином, дружественном для пользователя, формате и имеют однотипные окна: ввода данных, обработки данных и представления результатов в виде таблиц и графиков, с соотношением к возрастным стандартам, текстовое заключение выводится в автоматизированном виде и позволяет при необходимости редактировать его; имеется ряд средств обучения пользователя и помощи в работе.

Важнейшей проблемой современного нового научно-практического направления – Анти-возрастной медицины, является разработка количественных методов диагностики старения, психической и физической работоспособности, современных информационных средств поддержки формирования эффективных профилактических программ в области профилактики старения и общего оздоровления.

Основной задачей в создании компьютерных программ для системы анти-возрастной медицины является разработка единой логически прозрачной блок-схемы и общей формы ввода данных, вывода и оценки результатов и ведения баз данных, удобной для практических целей и сохраняющей возможности дифференцировки согласно индивидуальным особенностям пациентов и конкретным задач практических пользователей программы.

Анализ существующих программ, а также опыта работы практических врачей, и оценка ими начальных вариантов наших компьютерных программ, позволили нам выработать следующий общий алгоритм для комплекса разработанных нами компьютерных программ (схема 1).

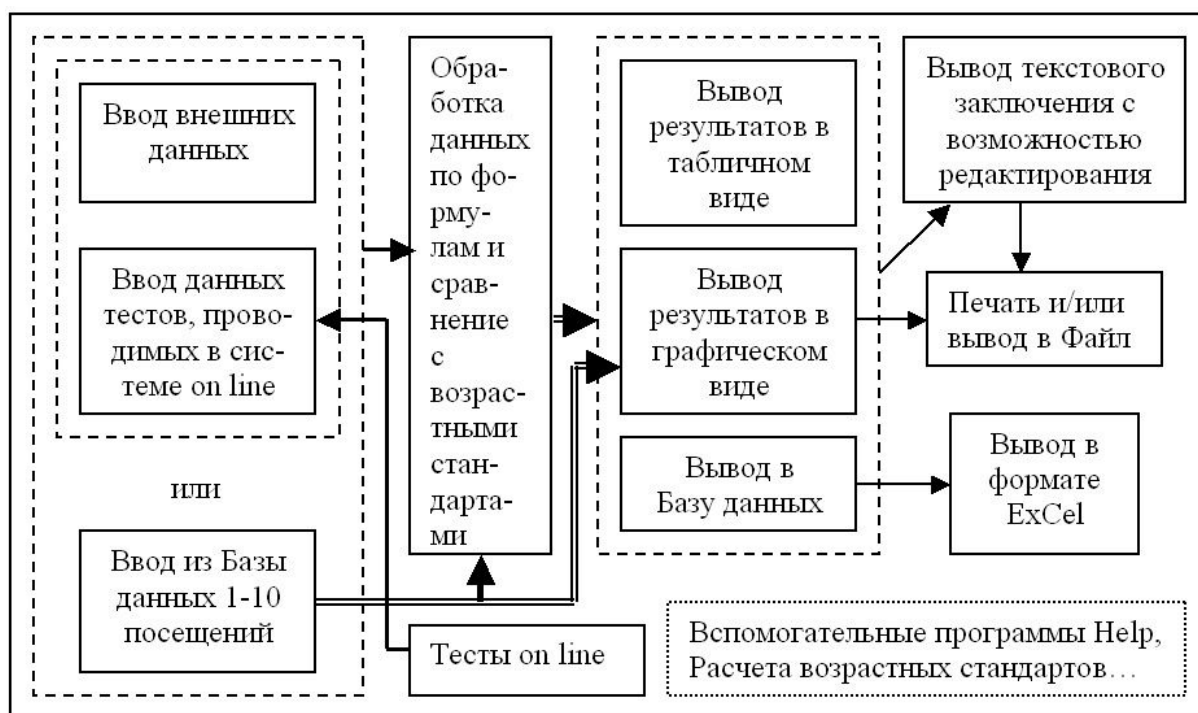


Схема 1. Общая блок-схема программ для медицины анти-старения

Мы остановились на выборе следующих компьютерных систем для оценки старения и общего состояния пациентов: диагностика БВ, физической работоспособности, психической работоспособности, оценка и выбор оптимального рациона питания.

Программы предполагают индивидуальный учет данных клиентов, их физическую и психическую активность в обычной жизни, степень стрессоустойчивости, наличие профессиональных вредностей и экологию среды, занятия спортом, вкусы питания и др. Программы могут быть использованы как отдельно, так и совместно. Базы данных программ имеют сходный вид и могут быть выведены в формате, доступном для открытия в общепринятой для обработки различных данных программе Excel.

Для создания программ использовали программу высокого уровня программирования *Delphi*, с написанием текста программ на языке *Pascal*. В целом, это удобная система для ввода, обработки и представления данных, позволяющая также оперативно вводить изменения в общий вид и содержание программ, так как фактически имеет место ряд независимых блоков для программирования, связанных с оп-

ределенным объектов видимого окна. Видимые окна и их элементы (окошки ввода данных, кнопки управления и окна графиков и текстов) типичны для наиболее известной в широкой среде неподготовленных, какими и являются врачи, пользователей Microsoft Office.

Программы включают стандартизированные окна: ввода данных, табличного и графического вывода результатов в сравнении с возрастными стандартами, вывода текстового заключения и базы данных с их просмотром и сравнением результатов нескольких посещений.

Общий вид программ продемонстрирован рисунками 1 и 2 на примере программы определения биологического возраста.

Рисунок 1. Окно ввода данных определения БВ

Система **«Диагностика старения: Биовозраст»** позволяет определять общий БВ и парциальные БВ основных органов и систем и их соответствие стандартным возрастным нормативам.

В основе компьютерной системы **«Физическое здоровье»** лежит оценка основных физических характеристик организма в покое и при дозированной нагрузке. Система предназначена для оперативного оп-

ределения физической работоспособности, уровня физического здоровья и вычисления оптимальных показателей артериального давления, пульса и дыхания при проведении физических упражнений, а также для расчетов оптимальных нагрузок на различных тренажерах.

Диагностика старения

Тесты Учебник Нормы Заголовок Help Справка Выход

18:26:59 **ПОКАЗАТЕЛИ БИОВОЗРАСТА** Дата (дд.мм.гг.) 2.08.2009

Фамилия Галкина Имя Мария Отчество Ивановна Возраст 44 Пол (м, ж) ж

ДАННЫЕ БИОВОЗРАСТ БАЗА ДАННЫХ ГРАФИКИ ОТЧЕТ БИОХИМИЯ Научная

Биомаркеры и Возрастные стандарты

ПОКАЗАТЕЛЬ	Значение	Норма возраст.	Отклон. Абс. ед.	БВ-КВ (лет)
Масса тела(кг)	70	69.7	8.3	11.9 Процент!
СПВэласт. (м/сек)	н/д			
СПВмышеч. (м/сек)	н/д			
АДсistol. (мм.рт.ст)	135	133	2	0.5
АДдиастол. (мм.рт.ст)	85	85	-0	-0.1
АДпульсов. (мм.рт.ст)	50.0	47	3	0.2
ЖЕЛ (мл)	2850	2889	-39	1.9
Сила кисти(кг)	26	26.7	-0.7	3.1
Расст. ближ. зрен. (мм)	275	255.62	19.38	1.0
Порог слуха (Гц)	13300	13496	-196	1.2
Нейро-мышеч. (ударов)	125	126	-1	1.0
Тест Шульте (сек)	50	49	1	1.0
Стат. баланс. (сек)	55	56	-1	1.0

Галкина
Мария
Ивановна

Биовозраст (БВ)
КВ, лет
44
БВ - КВ
1.1

Профиль БВ
ОТЧЕТ

Звуковой тест Нейро-мыш. тест Учебник Стандарты Часы Секундомер

Рисунок 2. Окно вывода результатов программы определения БВ

Система «Диета» Система позволяет оценивать и конструировать индивидуальный норматив, учитывая вес, рост, возраст, пол, конституцию, состояние здоровья, физическую, умственную, психическую нагрузки и экологическое состояние среды.

Система оценки психической работоспособности (СОПР) позволяет тестировать основные характеристики когнитивной и сенсомоторной функций человека: восприятие информации; объем оперативной памяти; устойчивость процесса мышления; учет процессов переключения и распределения внимания; оценка оперативного и логического и разработана на основе отбора оптимальных по универсальности и эффективности методов оценки ПР.

АНТИ-ВОЗРАСТНАЯ ТЕРАПИЯ: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД, ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Гаврилов М.А., Мальцева И.В., Потемкина Н.С., Чернилевский В.Е.

Влияние на старение включает влияние на центральные и вторичные механизмы. Стохастическая гибель элементов и задержка интоксикантов требуют механического или тканевого протезирования и методов защиты от основных факторов повреждений; стимуляции систем очистки; для палиативных воздействий используются средства замещающей терапии. Регуляторное старение проявляется в исчерпании программ роста и развития и компенсируется гормоно-замещающей терапией и активацией или заменой регуляторных центров.

Введение

Повсеместно наблюдающееся во всех цивилизованных странах повышение продолжительности жизни ведет к быстрому старению населения, что приводит к увеличению внимания к проблеме старения в целом и все большим вложениям средств в конкретные исследования по старению.

В данной публикации будут рассмотрены возможности принципиального влияния на старение живых систем, прежде всего человека, и возможный получаемый при этом эффект.

Общие возможности системного подхода для анализа влияний на старение

Системный подход открывает большие возможности для анализа феномена старения как общего явления и исследования принципиальных общих возможностей влияния на него [6,8-11, 13, 17, 18, 23], представляя собой фактически новый способ мышления и новый уровень общего научного метода исследования [3, 14, 19, 21, 26].

Важнейшим подходом к анализу проблемы при системном рассмотрении является учет иерархичности структур реальных сложных систем. При этом системный анализ требует рассмотрения принципов, характерных для каждого иерархического уровня. Важно, что

такая иерархия рассмотрения при системном анализе может отражать не вещественную структуру объекта, что изучают морфологические науки, а иерархию сущностных принципов, отражающих законы функционирования и связи внутри и между структурными уровнями рассматриваемого объекта, который выступает как сложная иерархическая динамическая система. Это позволяет, вместо бесконечного числа конкретных методов, анализировать принципиальные возможности и общие пути воздействия для решения проблемы и анализа сущности явления.

В общем виде, системный сущностный анализ старения как общего явления включает 4 уровня: причина старения; типы или главные фундаментальные механизмы старения как первичные проявления общей причины; объединяющие по общему принципу ряд механизмов синдромы старения и, наконец, конкретные механизмы или проявления старения, которые обычно только и подвергаются рассмотрению.

Принципиально важно, что причина старения представляет собой общий принцип и существует на абстрактном, идеальном, уровне, поэтому прямое воздействие на причину обычно невозможно. Однако, причина, как общий закон, определяет принципиальную возможность и общее направление влияния на изучаемое явление.

Причина проявляется как общие фундаментальные направления (типы старения), которые описывают действие причины как направление эволюции системы, определяя конечное число различных общих типов изменений при старении и конечное число общих направлений воздействия. Воздействия при этом выступают как описание общих путей и влияний на старение.

Взаимосвязанные по общему механизму группы изменений при старении могут быть описаны как синдромы старения. При этом возможен уже синдромный принцип воздействия, влияющий на группы конкретных проявлений старения. Так, возрастная гипоксия хотя и имеет сложную природу развития, но сама вызывает ряд конкретных проявлений, которые могут быть ликвидированы типичными применяемыми при гипоксии способами, которые, не

влияя на причины развития возрастной гипоксии, устраняют многие ее симптомы и проявления.

Наконец, множество конкретных механизмов старения могут быть ликвидированы каждый своими методами. Например, возрастные изменения зубов радикально ликвидируются протезированием. Однако, практически бесконечное число конкретных проявлений старения не позволяет сколь-либо эффективно воздействовать на общее старение целостного организма.

Системность рассмотрения старения проявляется также в том, что в каждом конкретном проявлении, механизме старения можно видеть все вышеупомянутые четыре уровня: отражение идеальной причины в конкретных условиях; отношение в большей мере к определенному типу старения; закономерную связь на уровне механизмов с другими симптомами (синдромы); и, наконец, собственно конкретное реальное проявление старения для изучаемого явления в конкретном случае для конкретной структуры. Естественно, чем более конкретное и узкое явление мы изучаем, тем более конкретно, но и узко, проявляется причина старения. Для всего организма старение в целом может быть достаточно полно охарактеризовано только с использованием всех четырех иерархических уровней его представления.

Общая причина и возможности радикального влияния на старение

Радикальное воздействие на явление связано с возможностью повлиять на саму причину его, вернее, противопоставить причине как общему принципу, другой общий принцип, его компенсирующий. Так, в воздухоплавании взлет осуществляется не отменой гравитации, а направленной ей противоположно подъемной силой. Причина, как общий закон, определяет принципиальную возможность и общее направление влияния на изучаемое явление.

Известна общая причина старения как феномена накапливающихся с возрастом нарушений структуры и функции организма, как движения от порядка к хаосу [4, 15, 16, 20, 31]. В общем виде это

естественный в природе процесс, так как он протекает с повышением энтропии; в частном виде этот известно как второй закон термодинамики – накопление хаоса в дискретной системе. Известно также общее противодействие процессам накопления хаоса – внешняя энергия. Хаос и порядок, соответственно процессы накопления энтропии и им противостоящие процессы (само)организации, идущие под воздействием внешней энергии составляют неразрывную диалектическую пару, определяющую всю «игру» жизни [17, 19].

Внешняя энергия расходуется на восстановление стохастических повреждений структуры системы, что для биологической системы соответствует процессам метаболизма и регенерации. Такие стохастические процессы распада структур системы относятся уже ко второму уровню рассмотрения – общим типам старения, которыми проявляется одна общая причина старения и будут рассмотрены ниже.

В общем виде решение проблемы старения представляет собой достижение стабильного самоорганизующегося потока, восстанавливающего все типы повреждений, что, однако, проблематично для высоко организованных иерархически устроенных структур. Такой поток, в общем виде, всегда является динамическим и уравновешенным с внешними условиями, а также подвержен малым изменениям, (мутациям), которые и составляют основу его дальнейшей эволюции [27, 33].

Возможным перспективным общим направлением является генная инженерия с изменением видовых признаков, когда все уровни организации и системы в организме будут являться самообновляемыми, что, однако, является фактически созданием нового вида, так как при этом изменения должны касаться очень многих признаков организма. Исходя из наиболее общих представлений об эволюции жизни, однако, оптимальным является дальнейшее контролируемое развитие человека как вида и выход его из-под биологических законов, с использованием его качественного отличия от животных – его разума, что выливается во все большее использование в настоящее время компьютерных технологий, виртуальной реальности, а также психотехнических методик общеразвивающего типа.

Влияния на основные типы старения

Влияние на процессы стохастической гибели элементов системы – организма

Старение является общим свойством живых и неживых систем и представляет собой износ, деградацию, снижение порядка, структуры и функции системы, общей причиной чего является второй закон термодинамики, изменяющий состояние системы в сторону повышения энтропии.

Стохастически-определяемая гибель необновляемых элементов является критической для любой живой системы, составляя главный глобальный фундаментальный механизм старения (стохастический тип старения).

Необновляемые элементы в каждом конкретном случае могут иметь свой особенный механизм повреждения, тогда влияние на него является важным механизмом противодействия стохастическому старению, хотя и затрагивающим уже вторичные механизмы реализации старения, причем для отдельных процессов или типов структур. В живой системе клеточные элементы имеют основной механизм повреждения – обычное тепловое движение молекул, которое невозможно избежать и которое к тому же является важнейшим условием нормального метаболизма.

Другим широко известным общим механизмом повреждения макромолекул являются свободные радикалы, поэтому антиоксиданты, активация генов ферментов, разрушающих свободные радикалы, снижение температуры тела и др. снижают вероятность гибели необновляемых клеток и удлиняют сроки их жизни [28-30, 37]. Однако, это эффективно только для организмов с преимущественным стохастическим старением, например, для дрозофил, у которых нет деления клеток; тогда как у мышей и других организмов с наличием замещения клеток путем клеточного деления, эти влияния не слишком эффективны; к тому же, в процессе эволюции эффективность имеющихся в организме млекопитающих систем противодействия свободным радикалам доведена до совершенства, которое трудно улучшить. Суммарные данные для разных видов показывают, что длительность

жизни в целом тем выше, чем выше отношение инактивации свободных радикалов (удельная активность супероксид-дисмутазы) к их продукции (потребление кислорода на единицу массы тела). Анализ литературы показывает, однако, что антиоксиданты продлевают жизнь лишь при наличии недостаточности системы антиоксидантов и усиленной продукции свободных радикалов; в случае их адекватности никакого увеличения жизни нет, а при гиперстимуляции – вообще снижается продолжительность жизни в эксперименте, что ставит под сомнение свободно-радикальную теорию старения [36].

Развитие молекулярной генетики и клеточной биологии привлекло внимание к процессам повреждения хроматина и существующим методам его репарации [28]. Насчитывают десятки специальных ферментативных каскадов для репарации различных повреждений хроматина. Хотя теорий старения, отводящих центральную роль в старении повреждению хроматина достаточно много, однако, фактически нет методов влияния на старение путем активации таких процессов. Аналогично, многие другие теории старения предлагающие на роль причины старения конкретные механизмы повреждения биологических структур, не создали эффективных средств влияния на старение и на продление жизни.

Стохастические влияния приводят также к повреждениям на уровне всех иерархических уровнях организации сложных структур. Принципиально важно, что причины повреждений структуры для каждой части системы различны и многообразны и не могут быть ликвидированы полностью путем самовоспроизведения. Так, например, возрастная эмфизема легких (типичный процесс старения) является результатом гибели альвеол, что, в свою очередь, определяется целым рядом случайных событий: молекулярные реакции (свободные радикалы и просто повреждения ввиду связанных с температурой хаотических реакций, самопроизвольные мутации различной природы, неспецифические неконтролируемые химические реакции и другие случайные физико-химические процессы, прямо вызывающие гибель клеток); клеточные процессы (снижение скорости клеточного самообновления); тканевые изменения (снижение скорости клеточ-

ного обновления альвеол, сосудов и пр.), атрофия, склероз альвеол различной природы; нарушения сурфактанта – схлопывание альвеол; нарушения вентиляции – застой и атрофия альвеол; воспалительные процессы – дегенерация альвеол; местные инфаркты, ишемия, дисплазии и т.п.; «засорение» альвеол внешними факторами (дым, пыль); нарушения центральной гемодинамики, иннервации и т.п.; аутоиммунные процессы и пр.; гипертрофия оставшихся альвеол и склероз погибших и т.д.

Важно, что ни один конкретный механизм старения ни на одном уровне структуры организма не способен описать *всю* картину старения и не является единственной причиной старения. Это иллюстрирует основной гносеологический методологический закон: причина – не механизм, а принцип, сущность, тогда как механизмы – проявления причины.

Таким образом, стохастическая гибель элементов системы является *первым* и основным глобальным механизмом старения любой системы.

Принципиальным и единственным возможным методом противодействия этому механизму является общий принцип полной замены поврежденных структур. Это возможно или техническими средствами или биотехнологией, то есть, общий принцип протезирования, применяемый для зубов, костей и связок, искусственных протезов конечностей и органов. В конечном счете, однако, он ведет к механической роботизации человека или к клонированию в целом. При этом все равно не возможным является сохранение изначальной структуры в случае техно-протезов или собственной личности в биоконструировании, так как мозг как основа личности все равно стареет, а замена его означает исчезновение прежней личности, фактически, индивидуальную гибель.

Влияния на механизмы «загрязнения» и «очистки»

Наличие обмена веществ с внешней средой и сложный метаболизм внутри системы позволяет проявиться стохастическому механизму для биологических систем через механизм «загрязнения» вне-

шними интоксикантами и внутренними метаболитами. Такое «загрязнение» внешними интоксикантами и внутренними метаболитами также не может быть полностью компенсировано, что составляет **второй** глобальный механизм (тип) старения. В любой проточной системе невозможна «полная проточность» (когда **все** субъединицы системы обновляются полностью). Соответственно этому, широко известным частным механизмом старения является «загрязнение» клеток и тканей инертными или токсическими метаболитами и внешними интоксикантами, откуда давно используется «очистка организма»; в случае нервных клеток, которые могут быть загружены до 80% инертным липофусцином, эффекты «очистки», например, центрофеноксином, оказывают значимый психотропный эффект.

Давно известные подходы к профилактике и обращению старения применением энтеросорбентов, методы «очистки крови» и стимуляции средств очистки достаточно популярны [5, 22].

Влияния на регуляторные механизмы старения

Третьим общим типом старения является регуляторное старение, отличное от двух выше приведенных, которые связаны напрямую со стохастическими процессами.

Регуляторное старение, именно в силу его изменчивой регуляторной природы, является наиболее доступным и важным объектом для разработки способов воздействия на старение живых организмов и включает возможности влияния на центральные, передаточные и периферические регуляторные элементы и сами клетки, что ведет к восстановлению регуляторных систем, уровня гормонов крови и сниженных с возрастом ростовых факторов крови [5, 12, 25, 35]. При этом влияния на этом уровне могут быть сведены к минимуму и являются при этом радикальными, направленными на фундаментальный принцип старения.

Проблема восстановления и коррекции регуляторных программ мозга является центральной в возрастной биологии, так как многие функции организма (половая, иммунная, уровень метаболизма, общий гормональный фон и баланс разных типов гормонов, нервная

трофика, программа роста и др.) подвергаются резким изменениям в течение жизни именно вследствие запрограммированных изменений в регуляторных центрах (гипоталамуса и др.). Возможность переноса симптомов старения от молодых к старым животным [25] и взаимовлияния в парабиозе [35] указывают на возможность повлиять на процесс старения регуляторными механизмами.

Разработанные в последние годы методы трансплантации мозговой эмбриональной ткани позволяют восстанавливать истощенные регуляторные программы у старых животных. Показана в литературе возможность восстановления данным методом половой функции у старых крыс; возможность восстановления ЭЭГ и условно-рефлекторной деятельности у старых кроликов [11]. Нами показана возможность восстановления иммунокомпетентных клеток у мышей BALB/с в возрасте 20-22 мес. пересадкой ткани эмбрионального гипоталамуса в область заднего гипоталамуса старых реципиентов [2]. Опытные животные становились также более подвижными, упитанными, шерсть, клочковатая в этом возрасте, становилась гладкой и лоснящейся, сглаживался старческий горб, увеличивались масса и рост, что указывает на общее омоложение животных.

Альтернативой хирургическому вмешательству служат методы фармакологической или физиотерапевтической активации соответствующих ядер гипоталамуса, а также создание новых регуляторных центров и водителей ритмов в том числе с применением психотерапевтических техник, гипноза и пр. Известны нейрофармакологические средства, «очищающие» нервные клетки от липофусцина и активирующие мозговые функции (центрофеноксин и др.), а также множество средств влияющих на медиаторы (ноотропил, депренил, фенитоин) и метаболизм (ДМАЭ и др.) нервных клеток, из которых можно было бы создать высоко эффективные «коктейли».

Пересадки иммуннокомпетентной ткани – пожалуй, самый эффективный (после голодания, влияющего на скорость роста и развития в целом) экспериментальный метод продления жизни. Эффективно и длительное введение лимфокинов. Показано наличие у молодых животных в сыворотке крови факторов, увеличивающих

потенциал клеточного роста при введении старым животным и возможность омолаживания мышечной по многим показателям факторами роста тканей [11], а у человека снижать биологический возраст [24].

Ряд работ Гаркави с соавт. показали возможность активации нервных центров и удержание их на высоком уровне активности, что эквивалентно высокой тренированности и повышению пределов адаптации; ими же показано общеомолаживающее действие таких процедур у крыс [7]. Методы транскраниальной электростимуляции на основе избирательного резонанса структур мозга позволяет избирательно активировать определенные нейрорегуляторные структуры, повышать общую адаптацию и клеточный рост при ранах и ожогах.

Наконец, до сих пор плохо используется высокая функциональная пластичность мозга. Между тем широко известны как случаи быстрого старения, развития седины, при психических травмах, так и возможность обратного развития такого «психогенного старения». Практикуемые в течение тысяч лет йогами психотехнические приемы включают и приемы омоложения. Интересно, что анализ таких методов показывает направленность их на регуляторные центры мозга и взятие их под активный психический контроль.

Синдромы старения и их коррекция

Синдромы старения – это взаимосвязанные по общему механизму группы проявлений старения. Организм способен отвечать на повреждения не любым количеством способов, а вполне определенными типичными патологическими реакциями. При этом возможен синдромный принцип воздействия, влияющий на группы конкретных проявлений старения и широко известный в медицине.

Синдром возрастного склероза

С возрастом дистрофия паренхиматозных органов ведет к разрастанию соединительной ткани, что является активным процессом и даже может быть передано пассивно молодым животным при введении факторов роста соединительной ткани (в том числе глии мозга) от старых животных [25]. Это приводит к склерозу сосудов и

нарушениям гемодинамики, а также нарушает питание тканей. Данный механизм известен давно и составляет классику теорий старения. Эффективных мер противодействия синдрому нет.

Синдром возрастной гипоксии

Обеднение капиллярной сети, возрастной склероз, нарушения гемодинамики и альвеолярного газообмена, а также изменения метаболизма старых клеток составляют основу возрастной гипоксии. Для воздействий успешно используются кислородная терапия, гипоксические тренировки, барокамера, средства улучшающие кровоток и стимулирующие рост капилляров и пр.

Синдром интоксикации

Синдром интоксикации всегда в той или иной мере присутствует у современного человека ввиду экологических причин (среда обитания, пища, вода), а также вследствие эндогенной интоксикации (теория старения Мечникова как "отравления" организма продуктами, в основном, толстого кишечника). Интоксикация, проявляющаяся внешне, не всегда зависит от истинного "загрязнения" организма, так как, например, токсические элементы прочно оседают в депо (прежде всего кости) и, по существу, проявления клинические указывают на истощение таких депо, "засорение" организма проявляется на всех уровнях и для всех типов клеток (широко известным, например, является отложение липофусцина в нервных клетках).

Воздействия на синдром включают энтеросорбцию, гемосорбцию, введение специфических антитоксических агентов и выводящих токсины средств (выведение липофусцина из нервных клеток центрофеноксином), стимуляцию органов очистки – почек, печени, потовых желез, а также стимуляцию регенерации клеток.

Синдром дезадаптации

Синдром дезадаптации также в той или иной мере присутствует у современного человека. Постоянные разнообразные нагрузки (часто психо-эмоционального характера) ведут к срыву адаптационных механизмов, проявляясь как симптомы стресса начальных стадий или стадии декомпенсации. Теория хронического стресса явля-

ется одной из развитых теорий старения, поддерживаемой до настоящего времени, в том числе теории оксидативного стресса [29, 34, 37].

Влияния на синдром представляют собой прежде всего меры психопрофилактические и общеукрепляющие воздействия, включая так называемый здоровый образ жизни.

Синдром физического одряхления

Причины физического одряхления при старении комплексные: общее снижение жизнеспособности, снижение корреляции действий органов и систем, снижение функции сердечно-сосудистой системы, нарушения питания (в том числе всасывания витаминов при общем снижении калорийности), нарушения гормонального баланса (СТГ, мелатонин, тестостерон, тироксин и др.) детренированность и пр. Физическое одряхление составляет едва ли не важнейший признак старения, хотя известно с древних времен, что чисто физическую силу, часто превышающую силу детренированных молодых лиц, можно сохранить до глубокой старости. В современном обществе, к тому же, важнее часто оказываются психическая работоспособность, половая функция, внешний вид. Однако, тем не менее, тип жизни современного человека без специальных физических тренировок, ведет к прогрессирующему одряхлению, что требует неперменной коррекции и постоянных профилактических мер. Наиболее частой ошибкой здесь является замена естественных физических тренирующих нагрузок на биостимуляторы, которые эффективны как раз только на фоне общефизических тренировок.

Синдром хронической усталости

Синдром хронической усталости – достояние современного человека, определяется прежде всего типом его жизни (психо-эмоциональные перегрузки, стрессы, нарушения питания, алкоголь, нарушения режима сна, нарушения экологии). Следует отличать синдром хронической усталости как синдром общего состояния организма, старения и собственно заболевания СХУ (специфическая инфекционная патология). В ходе естественного старения основу СХУ составляют общее снижение жизнеспособности – равномерное "угасание" организма, изменения нейрофизиологии мозга и

метаболизма клеток мозга, изменения сосудов мозга, психологическая дезадаптация и т.п., что и составляет основу для направлений корректирующих воздействий.

Синдром (дис)авитаминоза

Дис(а)витаминоз – достаточно частое явление в старости и пожилом возрасте (в среднем и молодом обычен недостаток витамина С), что связано с уменьшением потребности в калорийности при сохранении потребности в витаминах и худшем всасывании их. Практически у всех имеется недостаток вит. С (повышенный расход в результате стрессов), вит. Е, А (оксидативный стресс), потребность в вит. Д связана с развитием остеопороза уже с 35-40 лет у женщин; вит. группы В и Ниацин важны для профилактики сердечно-сосудистой системы, Фолиевая кислота в последнее время рассматривается как важный компонент, препятствующий развитию гомоцистеиновых форм атеросклероза (до 40% случаев атеросклероза по некоторым оценкам). Обычно имеется недостаточность также солей и микроэлементов – кальция при остеопорозе, калия (для профилактики сердечно-сосудистых расстройств), цинка (иммуно-корректор, антиоксидант, иногда других. Общим решением является использование биоактивных добавок в пищу.

Синдром иммунодефицита

Иммунодефицит – обычное явление при старении: инволюция тимуса – наиболее ранний признак старения; с возрастом снижается функция Т-лимфоцитов и концентрация лимфокинов крови; обычно снижается функция Т-хелперов и естественных киллеров при сохранении ли даже активации неспецифических Т-супрессоров, сохраняется функция В-клеток и концентрация иммуноглобулинов; повышается уровень иммунных комплексов и аутоантител (ауто-агрессия пожилых). Но может быть наиболее важным является снижение Т-зависимой недавно описанной функции лимфоцитов – поддержании клеточного роста соматических тканей (все типы самообновляющихся тканей и регенерация повреждения требуют помощи со стороны специфических Т-лимфоцитов) – Новая иммунная теория старения [2, 12, 25]. Использование

иммуностимуляторов является важнейшим направлением в терапии старения в целом, затрагивая более высокий уровень старения – регуляторный тип старения [12, 21].

Синдром оксидативного стресса

Оксидативный стресс – классическое направление в современной медицине и геронтологии [33, 34]. Классическими являются свободно-радикальная теория старения и теория хронического стресса (объединяемые данным синдромом). Оба тесно связанных проявления (стресс и изменения антиоксидантной системы) в конечном счете ведут к синдрому дезадаптации, который всегда в той или иной мере присутствует у современного человека. Синдром тесно связан и приводит к развитию тех или иных форм иммунодефицита, проявляясь соответственно в клинике. Использование антиоксидантов является в связи с этим классическим приемом антивозрастной терапии, хотя эффективность их сомнительна [36].

Синдром метаболических расстройств

Типичны для старения изменения липидного обмена, что часто проявляется в ожирении, атеросклерозе, ишемической болезни сердца. Причинами липидных расстройств в большинстве случаев является тип питания и физическая детренированность на фоне психических стрессов; фоном является изменение обмена веществ (резкое снижение расщепления жиров в жировой ткани и изменения уровня половых гормонов и ДГЕА).

Нарушения обмена белков не слишком типичны для возрастных изменений; к старости часто развивается общая дистрофия. Следует учитывать тип и особенности питания, состояние желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, что и составляет основу диагностических процедур и типа профилактики и лечения.

Нарушения обмена углеводов типичны для возрастных изменений; к старости часто развивается состояние предиабета, требующее диетической коррекции. Следует учитывать тип и особенности питания, состояние желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, что и составляет основу диагностических процедур и типа профилактики и лечения

Изменения водно-солевого обмена типичны с возрастом, в основе лежат изменения уровня гормонов (половые, надпочечников, щитовидной железы, мелатонина), местная гидрофильность тканей и изменения общего и местного кровоснабжения и лимфооттока, сохранности функции почек. Соответственно строятся диагностические и профилактические мероприятия.

Синдром гормональных расстройств

Нарушения контроля гормонального баланса типично для старения, относясь к третьему фундаментальному типу старения и связано в общем случае с окончанием процессов роста и развития, а также с приобретенными метаболическими расстройствами.

Дистиреоз достаточно часто проявляется в пожилом и даже старческом возрасте и выражается как в снижении, так и в повышении функции щитовидной железы и отражается как в виде типичных для этой патологии симптомов (слабо выраженных, но доступных для диагностики), так и в типичных психо-эмоциональных проявлениях и местных изменениях щитовидной железы.

Половые расстройства типичны для пожилого возраста, так как включение полового цикла с неизбежностью ведет и к его в последующем выключению. Разнообразные полуфизиологические изменения при этом известны как климакс, включая возрастной остеопороз.

Прекращение с возрастом роста определило интерес геронтологов к гормону роста, а также попытки использовать курсы терапии СТГ для биостимуляции и продления жизни. Профилактика и коррекция показаны, видимо, в случае резких снижений уровня СТГ и заключаются в использовании СТГ различного типа (в том числе генноинженерного), зачастую такие курсы сопровождаются рядом осложнений, в том числе разрастанием костных тканей кистей и стоп, метаболическими расстройствами, однако, во многих случаях отмечены биоактивация и улучшение психо-эмоционального статуса.

Интерес к эпифизу и терапии эпифизарными экстрактами и мелатонином периодически резко возрастает, что связано с центральным участием эпифиза в процессах роста, развития, иммунитета, в

биоритмах и общей резистентности и быстрой инволюцией эпифиза с возрастом, сравнимой лишь с инволюцией тимуса.

Психологический возрастной синдром

Отдаление с возрастом от социальной и вообще активной жизни часто сопровождается выраженными изменениями в психической сфере, развитием старческих психозов, а в более раннем возрасте снижается психическая работоспособность (внимание, память), что ведет к формированию депрессии или возбуждения, эмоциональной нестабильности. В основе расстройств множественные факторы: нейро-физиологические изменения, изменения органов чувств, что ведет к изоляции от мира; сосудистые расстройства мозга, хронические стрессы, физическая детренированность, нарушения режима сна, социальные условия (вытеснение пожилых и старых лиц из активной деятельности).

Влияния на частные механизмы старения

Как отмечалось, старение проявляется принципиально неограниченным числом частных механизмов, к тому же разнообразными для конкретных морфо-функциональных структур, что требует также самых разнообразных методов коррекции. Хотя такой путь принципиально бесперспективен, тем не менее, он продолжает оставаться центральным в геронтологии, когда ищутся «универсальные» средства против старения, на самом деле влияющие на частный его симптом. Не удивительно, что несмотря на огромное число применяемых методов, эффективность влияния на процессы старения до сих пор остается весьма мала.

Принципиальная системность проявлений старения и их коррекции

Конечным проявлением старения является снижение самых различных функций органов и систем. Так, с возрастом выражено снижаются функции желудочно-кишечного тракта с развитием витаминно-микроэлементной недостаточности, что определяет правомерность использования ферментов, биологически активных пище-

вых добавок, специального питания для пожилых и пр. Аналогично, известна заместительная гормональная терапия климакса и профилактики атеросклероза у женщин, возможны иные заместительные влияния для самых различных функций. В принципе, это принцип «внешнего протезирования», который ставит пожилой организм во все большую зависимость от искусственно создаваемой для него среды.

Способы замещения утрачиваемых с возрастом функций позволяют влиять и на регуляторные процессы, замещая или регуляторные факторы периферии, или центральные регуляторные центры.

В целом, частные механизмы старения могут быть частично же скомпенсированы известной фармакотерапией, диетой и физическими упражнениями, которые все вместе составляют системный курс геропротекции и биоактивации, однако, это чисто паллиативные меры, не затрагивающие основы старения и не намного продлевающие жизнь, при этом количество частных механизмов старения практически не ограничено, как и предлагаемых все новых и новых средств воздействия на них, что, однако, практически мало влияют на старение всего организма и на продолжительность его жизни.

Исходя из сказанного, понятно, что воздействие на старение возможно в настоящий момент только как системные влияния на различные механизмы и синдромы старения, что позволяет несколько снизить темпы старения и продлить жизнь, в пределах 7-10, максимум 15 лет.

Заключение

Старение является общим свойством живых и неживых систем и представляет собой износ, деградацию, снижение порядка, структуры и функции системы, общей причиной чего является второй закон термодинамики, изменяющий состояние системы в сторону повышения энтропии. Влияние на старение заключается во влиянии на центральные механизмы и на вторичные проявления процесса старения.

Стохастическое старение проявляется спонтанной гибелью элементов и задержкой в организме интоксикантов. Необновляющиеся элементы организма могут быть замещены путем механического

протезирования или клеточной инженерии, также возможны методы защиты от основных факторов повреждений клеток и молекул (антиоксиданты и т.п.). Для вывода интоксикантов стимулируются системы очистки организма.

Для палиативных воздействий используются средства замещающей терапии: ферменты, микроэлементы, витамины, биодобавки, а также стимуляции систем адаптации для мобилизации функциональных резервов.

Регуляторное старение проявляется в исчерпании программ роста и развития, что ведет к снижению ряда гормонов и факторов роста тканей и может быть компенсировано гормоно-замещающей терапией и активацией или заменой регуляторных центров.

Развитие при старении типичных синдромов позволяет использовать средства современной медицины для воздействия на группы возрастных процессов, прежде всего на возрастную гипоксию, иммунодефицит, дезадаптацию, интоксикацию, метаболические и гормональные расстройства и психическую составляющую.

Оптимальным является дальнейшее развитие человека как вида, с использованием его качественного отличия от животных — его разума, что выливается во все большее использование в настоящее время компьютерных технологий, виртуальной реальности, а также различных психотехнических методик общеразвивающего типа.

Список литературы

1. Ата-Мурадова Ф.А., Черкасова В.А. Функциональный анализ пересадки эмбриональной ткани мозга человека в мозг крольчат//ДАН, 1986. Т.290. N2. С.496-500.
2. Ата-Мурадова Ф.А., Донцов В.И. Эффект трансплантации эмбрионального гипоталамуса на лимфоидную ткань старых мышей//ДАН СССР. 1987. Т. 297. № 1. С. 237-240.
3. Белоусов Л.В. Целостность в биологии — общая декларация или основа для конструктивной программы?//Методология биологии: новые идеи. М., 2001. С. 74-82.
4. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наук, 1986. 168 с.

5. Гаврилов М.А., Донцов В.И., Мальцева И.В. Анти-возрастная медицина: практический курс. М.: Цифровичек, 2013. 200 с.
6. Галимов Э.М. Феномен жизни: между равновесием и нелинейностью. Происхождение и принципы эволюции. М.:Едиториал УРСС, 2006. 256 с.
7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.. М.:ИМЕДИС, 1988. 565 с.
8. Головинский П.А., Суровцев И.С. Системный анализ. Воронеж, 2013. 172 с.
9. Донцов В.И. Методология сущностного моделирования старения и ряд моделей, построенных с ее помощью. Информатика здоровья и долголетия. Труды ИСА РАН. М.:2006. Т.19. С.94-116.
10. Донцов В.И., Крутько В.Н. Системные механизмы и обобщенные модели старения//Информатика и сист. управления. 2009. № 4. С. 30-31.
11. Донцов В.И. Крутько В.Н. Труханов А.И. Медицина антистарения: фундаментальные основы. М.: Издательство URSS, 2010. 680 с.
12. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
13. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т.50. С.7-21.
14. Карпенков С.Х. Концепции современного естествознания. М.:Академический Проект, 2003. 640 с.
15. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии //М.: УРСС. 2002.
16. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьящева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения// Авиакосмич. и экологич. мед. 2009. № 1. С. 12 –19.
17. Лазько А.Е., Лазько М.В., Ярошинская А.П., Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карпеева Д.В. Использование структурно-системного анализа в биологии//Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 4. С. 163-165.
18. Неголюк Ю.И., Карпин В.А., Прокопьев М.Н. Системный анализ и моделирование в медико-биологических науках//Актуальные проблемы современной науки. 2006. № 5. С. 37-40.
19. Новикова Т.В. Системная когнитология в медицине// Информатика и системы управления. 2010. № 2. С. 10-13.
20. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса: новый диалог человека с природой. М.: Прогресс. 1986. 430 с.
21. Сергеев С.А., Кобзарь К.П. Системно-антисистемный анализ – путь к объемному мышлению//Современные научные исследования и инновации. 2014. № 3 (35). С. 16.

22. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение, эволюция и продление жизни. Киев: Наук, думка, 1992. 336 с.
23. Хазов В.С. Системный анализ в современной методологии//Архивъ внутренней медицины. 2012. № 5. С. 62-68.
24. Чижов А.Я., Зенчук Е.С., Крутько В.Н., Донцов В.И. Применение корректора иммунной системы Трансфер фактора для снижения биологического возраста человека//Технологии живых систем. 2013. Т. 10. № 1. С. 41-46.
25. Babaeva A.G., Zuev V.A. Transfer of signs of aging to young mice by splenic lymphoid cells from old syngeneic donors//Bull. Exp. biol. med. 2007. Vol.144. P.89-90.
26. Checkland P.B. System Thinking. System practice. J.Willey and sons. Chichester, 1986. 380 p.
27. Eigen M., Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization. Part A: Emergence of the hypercycle//Naturwissenschaften. 1977. Vol.64. P.541-565.
28. Freitas A.A., de Magalhães J.P. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing//Mutat. res. 2011. V. 728. P. 12-22.
29. Fuente M.L., Cruces J., Hernandez O., Ortega E. Strategies to improve the functions and redox state of the immune system in aged subjects//Curr. pharm. des. 2011. V. 17. P. 3966-3993.
30. Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. Search for mechanisms of exceptional human longevity//Rejuvenation res. 2010. V. 13. P. 262-264.
31. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both//PLoS genet. 2007. V. 3. P. 220.
33. Murphy M.P., Partridge L. Toward a control theory analysis of aging //Annu. rev. biochem. 2008. Vol. 77. P. 777-798.
33. Nicolis J.S. Dynamics of hierarchical systems. An evolutionary approach. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg. N.Y., Tokyo, 1986. 440 p.
34. Oliveira B.F., Nogueira-Machado J.A., Chaves M.M. The role of oxidative stress in the aging process//Scientific world journal. 2010. V. 10. P. 1121-1128.
35. Pishel I., Shytikov D., Orlova T., Butenko G., Peregudov A., Artyuhov I. Accelerated aging versus rejuvenation of the immune system in heterochronic parabiosis. Rejuvenation res. 2012. Vol. 15. P. 239-248.
36. Sohal R.S., Orr W.C. The redox stress hypothesis of aging//Free radic. boil. med. 2012. V. 52. P. 539-555
37. Vern L.B., Merrill S., Norella M.P., Daphna G. (ed). Handbook of Theories of Aging. NY: Springer Publishing Company, LLC, 2009. 567 p.
38. Wolfram S. A new kind of science. Wolfram Media Inc., Champaign, Ill., USA. 2002.

КРУГЛЫЙ СТОЛ

Ежегодный декабрьский Круглый стол Секции геронтологии МОИП традиционно посвящен общим вопросам старения: глобальной причине, общим механизмам старения и перспективам решения проблемы старения для человека.

Философии, ее методологическому разделу – гносеологии, и современному методологическому научному принципу – системному анализу, принадлежит ведущая роль в вопросах понимания сущности жизни и смерти, постоянном движении и самообновлении, а также в методологических вопросах о сущности и причине явления, в том числе старения, и принципиальной возможности его преодоления, о будущем человека как расы при глобальных вмешательствах в биологическую природу человека и т.п. Знание философии и методологии избавляет от типичных ошибок, характерных для современных представителей узко специализированной науки, прежде всего, от подмены сущности старения его механизмами, что и привело к безудержному размножению теорий старения, насчитывающие уже более 200.

Достаточно ясно, что в основе всех мифов о старении – незнание научной методологии и неумение применять теоретические методы с одной стороны, при раздувании частных с другой стороны. В результате крайней специализации наук почти нет ученых с широким взглядом – есть узкие специалисты, не видящие общей картины.

В вопросах о причине старения главная ошибка – непонимание гносеологических основ: причина – это не конкретный механизм, а принцип, другой уровень анализа проблемы. За причину выдают различные частные механизмы, что приводит к плодящимся сверх всякой меры «теориям» старения, не «видящим» друг друга и другие механизмы старения. Отсутствие системности мышления не позволяет увидеть проблему старения в целом, а недоучет иерархии структуры системы не дает возможность видеть качественное различие проявлений старения для разных уровней организации живых систем.

В полной мере рассмотрение феномена старения возможно только для уровня целостного организма как единой системы. При этом дискретность организма как единой системы определяет ее

принципиальную уязвимость – смертность, а дискретность структурных единиц – уязвимость элементов системы, выход которых из строя и является основой старения (1-й глобальный механизм старения биологических систем – стохастическая гибель элементов). Самообновление биологической системы носит регуляторный характер, и при его снижении также повышается уязвимость всей системы (2-й механизм – регуляторное снижение самообновления). Самообновление требует притока внешней энергии и вещества и наличие метаболизма, что ведет к задержке и накоплению части внешних и внутренних интоксикантов (3-й, накопительный, механизм старения).

Глобальные механизмы старения в итоге сводятся к множеству конкретных проявлений, которые, однако, по единству механизма группируются в конкретные синдромы старения, которые занимают среднее положение в иерархии рассмотрения структуры механизмов старения. Влияния на процесс старения, как и его диагностика, должны строиться с учетом уровня системного воздействия или проявления, причем более высокий уровень воздействий определяет возможность более масштабных влияний на общий процесс старения биологической системы.

Только для человека вопрос продления жизни и сохранения личности, а в особенности вопрос снятия старения как феномена жизни, стал насущным. Это, в частности, означает, что человек в настоящее время не подчиняется законам биологической эволюции и перед ним открываются чисто человеческие задачи и перспективы дальнейшего развития, основывающиеся на присущих именно человеку особенностях – его интеллекте и психике.

Действительная победа над старением означает не просто застывшую «вечную молодость», а ясно предполагает контролируемое человеком его дальнейшее развитие как в физическом, так и духовном смысле. Для всего человечества – взятие под контроль биологической природы человека и ее дальнейшее контролируемое развитие на основе принципиально нового, что у есть только у человека – его сознания и психики.

Круглый стол вели: д.м.н. Донцов В.И., к.т.н. Чернилевский В.Е.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр

<i>Чернилевский В.Е., Кудашов А.А.</i> Основные методические ошибки, мифы и штампы при общем анализе проблемы старения.....	3
<i>Крутько В.Н. Кудашов А.А., Чернилевский В.Е.</i> Старение: механическая и биологическая модели: сходства и различия.....	12
<i>Донцов В.И., Крутько В.Н.</i> Старение: системный подход.....	22
<i>Донцов В.И., Крутько В.Н.</i> Регуляторная модель старения, позволяющая получить полную кривую смертности человека.....	38
<i>Крутько В.Н., Донцов В.И.</i> Математические модели главных механизмов старения.....	45
<i>Донцов В.И.</i> Новая иммуно-регуляторная теория старения: возрастной иммунодефицит как причина дистрофии соматических тканей.....	62
<i>Крутько В.Н., Донцов В.И., Кузнецов И.А., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Соколова Л.А., Розенблит С.И.</i> Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения.....	81
<i>Крутько В.Н., Донцов В.И., Потемкина Н.С., Смирнова Т.М., Пырву В.В., Мамиконова О.А., Розенблит С.И., Соколова Л.А.</i> Компьютерные системы в диагностике старения.....	101
<i>Гаврилов М.А., Мальцева И.В., Потемкина Н.С., Чернилевский В.Е.</i> Антивозрастная терапия: системный подход, принципиальные возможности и пути воздействия.....	105
Круглый стол.....	125