

УДК 612.017.1 + 612.014.1-064

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ: НОВАЯ ИММУНО-РЕГУЛЯТОРНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

© 2010 г. В. И. Донцов<sup>1</sup>, В. Н. Крутько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет,

Научно-исследовательский медико-стоматологический институт

<sup>2</sup>Институт системного анализа РАН, Москва

Установлено, что глобальная причина старения отвечает закону нарастания энтропии в отдельных не полностью открытых системах и проявляется в живом организме в виде совокупности основных механизмов старения: системное “загрязнение” организма, потеря не обновляемых элементов, накопление повреждений и деформаций, неблагоприятные изменения процессов регуляции. С помощью исследования моделей показано, что только один из них, регуляторный, описывает наблюдающуюся у млекопитающих форму динамики моделируемых показателей на всем возрастном диапазоне. Исходя из теоретического рассмотрения, математических моделей и известных биологических фактов, сделан вывод, что регуляция клеточного роста и деления в целостном организме, представляет собой центральный механизм роста, развития и старения организма. Морфологическим субстратом главного механизма старения могут являться регуляторные центры гипоталамуса. Установлено, что случайная по своей природе скорость гибели стимулирующих клеточных популяций в регуляторных центрах может определять темпы старения путем истощения регуляторных стимулирующих факторов для самообновляющихся митозами тканей. Отмечено, что 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.

### ОСОБЕННОСТИ И ЗНАЧИМОСТЬ СУЩНОСТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ

Несмотря на длительную историю изучения старения, до настоящего времени остаются не полностью осознанными сущность и главная причина старения как всеобщего явления в природе. Представляется достаточно ясным, что единая, общая, естественная теория старения должна вытекать из общих принципов появления, существования и развития природы вообще и живых существ в частности [1, 6, 11–17, 26, 30].

Создание теоретических моделей изучаемого процесса – важнейший элемент познания, поэтому данному вопросу уделяется центральное внимание в любой современной области науки. Геронтология в этом отношении переживает кризис, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по существу к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений и частных механизмов старения, потерпели крах. Большинство так называемых теорий старения, которых на настоящее время

насчитывают более двухсот, оказались несостоятельными и во многом представляют только исторический интерес. С другой стороны, ряд чисто математических подходов к моделированию старения не встречают интереса и признания среди биологов, так как даже при самом поверхностном изучении видны биологически не обоснованные и фактически не верные изначальные предпосылки. Так, например, модные экологические и эволюционные математические теории старения, основанные на представлении о “целесообразности старения” как механизма ускоренного обновления вида, игнорируют очевидный факт высокой естественной смертности в дикой природе, когда практически все животные умирают молодыми, старые животные фактически отсутствуют в популяции и не могут быть предметом естественного отбора.

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

Таким образом, в настоящее время важнейшим представляется достаточно подробная разработка сущностных моделей старения, отражающих само существо этого общего для всего живого явления и являющихся биологически обоснованными и биологически содержательными. Сущностные модели должны отвечать следующим требованиям [11–17]:

- иметь четкое представление о биологическом содержании каждого моделируемого элемента;
- содержать четкое представление о биологической значимости получаемых при моделировании результатов;
- иметь четкое представление о значении модели как части более общего процесса или системы;
- иметь четкое понимание о наиболее значимых процессах, принципиально влияющих на моделируемый процесс;
- иметь доказательство того, что моделируемый процесс реально существует в природе.

#### СУЩНОСТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНА СТАРЕНИЯ

Методология рассмотрения общих вопросов была известна еще в глубокой древности и четко определена в настоящее время. Ведущий философ-методолог А.Ф. Лосев прямо говорит, что “...сущность (чего-либо) трактуется как *принцип* структуры...” [19]. Таким образом, ясно, что *сущность* или *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 том числе в геронтологии, связанная с современной узкой специализацией ученых, что прямо отражается и на их типе мышления. Исходя из выше сказанного достаточно ясно, что при определении термина, сущности и причины старения необходимым и достаточным оказывается определение принципа старения как явления.

Сущностное определение глобального явления старения было известно с глубокой древности – как “снижение жизненной силы с возрастом”; современное общее определение старения как “снижение общей жизнеспособности с возрастом” фактически никак от него не отличается. Этого определения оказывается необходимо и достаточно для количественного описания старения и выяснения причины и главных механизмов

процесса старения организмов, органов и систем. В наиболее общем виде жизнеспособность – это поддержание структуры и функции – т.е. сохранение идентичности (информации) сложной системы (организма) во времени. Самопроизвольное направление изменения информации со временем тесно связано в глобальном смысле с наиболее общим законом Бытия – законом нарастания энтропии, где энтропия и информация связаны между собой следующей формулой:

$$E = A \ln W + B, \quad (1)$$

где  $E$  – энтропия,  $W$  – вероятность события,  $A$  и  $B$  – коэффициенты.

То есть “естественная” вероятность направления (био)химических (и любых!) событий во времени ведет к достижению хаоса как наиболее вероятного события (уже не изменяемого), что известно как 2-й закон термодинамики. Механизм такого пути (глобальный механизм действия энтропии) – случайные процессы. Известно, что противостоять хаосу можно лишь внешним потоком энергии. Этот поток энергии – метаболизм, составляет глубинную основу жизни как биологической формы существования материи. Связь старения с энтропией – случайными процессами, можно вывести также и формально – из феноменологических формул, предложенных для описания старения, прежде всего формулы Гомперца.

#### ОСНОВНАЯ ФОРМУЛА ОПИСАНИЯ СТАРЕНИЯ

В качестве первых результатов, полученных в области количественной геронтологии, следует упомянуть таблицы продолжительности жизни (ПЖ) жителей Лондона, построенные в 1662 г. Д. Граунтом. Основываясь на этих данных, выдающийся голландский физик Х. Гюйгенс в середине 17-го века рассчитал впервые среднюю продолжительность жизни (СПЖ) и предложил использовать такие таблицы для расчета вероятности дожития до определенного возраста. Наиболее надежные данные для подобных таблиц впервые получил немецкий математик В. Лейбниц. На основе этих данных английский астроном Э. Галлей построил первые надежные таблицы ПЖ. Метод Галлея был дополнен швейцарским математиком Л. Эйлером (“Общие исследования о смертности и размножении рода человеческого”). Великий французский ученый П. Лаплас развил вероятностную интерпретацию таблиц ПЖ, а его ученик – астроном, математик и статистик А. Кетле в своей “Антропологии” распространил эти методы и на оценку ПЖ животных.

Первая математическая модель старения была создана около 200 лет тому назад Гомперцем [27]. Она до сих пор наиболее точно описывает возрастную динамику смертности человека и, видимо, большинства других организмов. Являясь специалистом по страхованию жизни, Гомперц теоретически вывел практически необходимую для его профессии формулу повышения интенсивности смертности с возрастом, которая до настоящего времени является наиболее общим количественным описанием старения как такового.

*Смертность*, как “количественную характеристику неспособности противостоять разрушению”, Гомперц рассматривал как величину, обратную жизнеспособности – способности противостоять всей совокупности разрушительных процессов. Он предположил, что жизнеспособность во времени снижается пропорционально ей самой в каждый момент, что для смертности соответствует экспоненциальному нарастанию с возрастом

$$dX/dt = -kX, \quad (2)$$

где  $k$  – коэффициент,  $X$  – жизнеспособность,  $t$  – время.

Такое неспецифическое повышение уязвимости организма ко всем воздействиям с возрастом и носит название старения как такового.

Сам подход к написанию формулы в настоящее время теоретически понятен: это элементарное дифференциальное уравнение, описывающее, например, радиоактивный распад в физике и иные простые вероятностные процессы. Сущность явления заключается в том, что в каждый момент времени изменение состояния не зависит от предыстории, а только от настоящего состояния системы. Понятны и общие механизмы таких процессов – это принципиально вероятностные закономерности, связанные с конечной устойчивостью любых отграниченных от внешней среды элементов; тогда сложный организм, состоящий из таких элементарных единиц, может со временем их только утрачивать. Главным вопросом является в таком случае природа таких “элементарных единиц жизни”.

Еще Гомперц отмечал сходство кривых изменения смертности и энтропии, а Перкс (1932) прямо писал [31], что “неспособность противостоять разрушению имеет ту же природу, что и рассеяние энергии” (т.е. старение эквивалентно увеличению энтропии, которая служит мерой неупорядоченности любой системы). Комфорт в своей классической “Биологии старения” [15] пишет о том, что “жизненность” на современном уровне понимания может быть сведена к достаточно кон-

кретному, хотя и не вещественному субстрату – “в настоящее время представляется вполне вероятным, что информация, содержащаяся в клетках, и есть... биологическая энергия”.

Таким образом, содержательная интерпретация понятия “жизнеспособности” с самого начала сводилась и сводится в настоящее время не столько к вещественному наполнению, сколько к энергетическому и информационному содержанию (“энтелехия” древних).

В соответствии с разрабатываемой Б. Гомперцем моделью, жизнеспособность ( $X$ ) снижается во времени пропорционально ей самой (2).

Эта простейшая формула описывает *случайные* процессы, например радиоактивный распад. Рассматривая смертность ( $\mu$ ) как обратную жизнеспособности величину ( $\mu = 1/X$ ), из формулы (2) получают основную формулу (3) старения (Б. Гомперца и У. Мейкема) – с возрастом общая смертность растет экспоненциально:

$$\mu = R_0 \exp(\alpha t) + A, \quad (3)$$

где  $R_0$  – начальный уровень смертности,  $\alpha$  – скорость нарастания смертности,  $A$  – коэффициент, характеризующий вклад в смертность внешних влияний (эко-социальные влияния), эффект которых слабо зависит от возраста.

Для популяции животных или человеческой когорты, по определению,  $\mu = dN(t)/N(t)$ , где  $N(t)$  – число членов вымирающей популяции в момент времени  $t$ . Интегрируя уравнение Гомперца–Мейкема, можно получить прямую формулу для расчетов числа доживших до определенного возраста:

$$N(t) = N_0 \exp((-At - R_0/\alpha(\exp(\alpha t) - 1))). \quad (4)$$

Качественный вид кривых выживаемости, смертности и дожития, соответствующий представленным выше формулам, соответствует реальным кривым выживаемости различных популяций человека, а также ряда других организмов.

Данное соответствие является не только качественным, но и количественным, что позволяет, используя вышеупомянутые формулы, описывать и прогнозировать кривые дожития в реальных экспериментах, причем с очень большой точностью. Это, в свою очередь, дает возможность существенно экономить время и средства в такого рода экспериментах.

Таким образом, глобальной причиной старения является дискретность существования жизни в виде индивидуальных форм – живых организмов, их принципиальная ограниченность (пределы адаптации всех механизмов гомеостаза) в сравне-

нии с практически бесконечным разнообразием влияний на каждый частный организм всего остального Мира. Количественная и качественная бесконечность влияний Мира на дискретный организм лишь частично может компенсироваться гомеостазом, что приводит к накоплению некомпенсированных повреждений – это и есть наиболее общий механизм старения.

Самообновление организма на всех его уровнях не является достаточным фактором противодействия старению, так как сам процесс самообновления не абсолютен и имеет те же случайные механизмы поломок – неизбежно накопление мутаций и не репарируемых повреждений или случайных изменений структур и функций.

Интересны некоторые очевидные и экспериментально и демографически подтверждаемые выводы, однако, иногда парадоксально звучащие. Так, из вышеизложенного очевидно, что наибольшее абсолютное снижение жизнеспособности можно наблюдать в раннем возрасте, что мы и видим по кривым изменения в онтогенезе абсолютного значения многих физиологических функций. В это время, соответственно, эффективны мероприятия по профилактике старения и удобно проводить экспериментальную проверку геронпрофилактических средств.

В то же время в старости даже небольшие абсолютные изменения жизнеспособности ведут к выраженным изменениям смертности, поэтому в старших возрастах удобно изучать влияния адаптогенов и биостимуляторов, хотя малый жизненный ресурс может и не приводить к значительному повышению длительности жизни при их использовании.

## ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ – ТИПЫ СТАРЕНИЯ

Несмотря на длительную историю изучения старения, до настоящего времени остаются неясными основные механизмы старения. Более 200 существующих теорий старения акцентируются на нескольких сотнях конкретных механизмов старения. Однако внимательный анализ этих механизмов и существенное моделирование процесса старения [11–17] позволяют сгруппировать данные механизмы в небольшое число классов – общих механизмов старения. Математический анализ теорий старения, основанный на моделировании его сущности – возрастном снижении общей жизнеспособности, оказался удивительно плодотворным и пригодным как для целей теоретических изысканий, так и для практических ис-

следований в популяционной геронтологии и геронпрофилактике. В то же время общая причина старения проявляется некоторыми общими механизмами старения, которые следует тщательно промоделировать и оценить их вклад в общую картину старения. Хотя конкретные механизмы старения для разных видов тканей и организмов могут быть весьма различными, однако все они могут быть сгруппированы в четыре основных общих механизма старения, являющихся следствием глобальной причины старения – закона нарастания энтропии в отдельных не полностью открытых системах:

1) системное “загрязнение” организма со временем как следствие принципиальной недостаточности открытости любых частично ограниченных от среды систем, даже если они самообновляются внутри себя;

2) потеря не обновляемых элементов организма – на всех уровнях его организации;

3) накопление повреждений и деформаций (“дрейф” любых структурных и в результате функциональных параметров) за счет принципиальной недостаточности сил отбора самообновляемых структур для сохранения только “нужных” структур в пределах данной системы, если информация для самосохранения имеется только внутри системы;

4) неблагоприятные изменения процессов регуляции (окончание и изменение программ роста, дифференцировки тканей, полового развития, иммунитета и т.п., а также системные изменения регуляции самого различного характера).

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

## ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: МЕХАНИЗМ 1-й – «СИСТЕМНОЕ “ЗАГРЯЗНЕНИЕ” ОРГАНИЗМА»

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

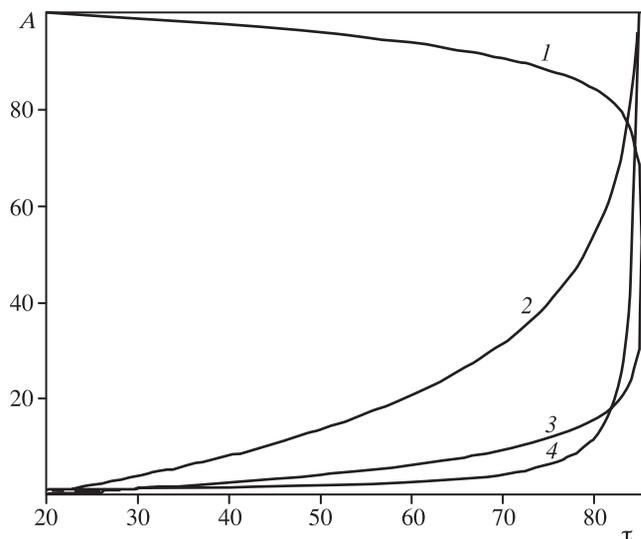
должны возникать “отходы производства” – неработоспособные балластные молекулы и вредные токсические вещества, удаление которых из организма также в принципе не может быть 100%-идеальным процессом, в результате чего “загрязнения” неизбежно накапливаются в организме. Вклад в этот процесс вносят также 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 необходимо 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, явления остеохондроза; последствия психических травм и неразрешенные психологические проблемы и т.п.

Изменение с возрастом потока вещества и энергии ( $P$ ) через организм можно оценить по уровню метаболизма. Известно, что базальный метаболизм снижается с возрастом, однако, не более чем на 10%, поэтому данными изменениями можно в первом приближении пренебречь и считать интенсивность входного потока загрязнений в организм постоянной, т.е.  $P = \text{const}$  (отметим, что под  $P$  понимается суммарный поток эндо- и экзозагрязнений). Если предположить, что, в связи с неидеальностью 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:

$$dX/dt = -k_1 P, \quad (5)$$

где  $X$  – жизнеспособность,  $P$  – поток вещества и энергии через систему,  $k_1$  – коэффициент пропорциональности.

Из уравнения (5) с очевидностью следует, что в результате накопления загрязнений жизнеспособность снижается с возрастом линейно. Расчет динамики смертности  $\mu$  ( $\mu = 1/X$  – обратная величина жизнеспособности) показывает (рис. 1), что при действии данного механизма старения смертность в поздних возрастах растет существенно более интенсивно, чем это наблюдается в природе у млекопитающих, поэтому описать старение только данным механизмом не представляется возможным; видимо, данный механизм не является веду-



**Рис. 1.** Моделирование смертности для первого глобального механизма старения:  $A$  – параметры,  $\tau$  – время в условных единицах; 1 – количество доживших, 2 – количество умерших, 3 – смертность ( $\times k_1$  пропорциональности), 4 –  $\lg$  смертности ( $\times k_2$  пропорциональности).

щим 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.

### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: МЕХАНИЗМ 2-й – “ПОТЕРЯ НЕОБНОВЛЯЕМЫХ ЭЛЕМЕНТОВ”

Полностью сформировавшийся организм имеет множество не обновляющихся элементов на всех уровнях:

- уникальные гены,
- неделиющиеся клетки (например, нервные, в т.ч. 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, что и потеря общей жизнеспособности:

$$dX/dt = -k_2 x, \quad (6)$$

где  $x$  – количество не обновляющихся элементов организма.

Графики общего старения (смертности) по Гомперцу [17, 10–13] и смертности, связанной со снижением жизнеспособности за счет потери не обновляющихся элементов, таким образом, совпадают. Известно, что потеря альвеол, нефронов с возрастом, достигает 50%, а нервных клеток в гипоталамических регуляторных центрах – 80% (это связывает данный механизм с регуляторным механизмом старения). В то же время изменения ряда структур при старении, например, жизненной емкости легких (ЖЕЛ) 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 механизм старения 2-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 Гомперца.

Данный механизм лежит в основе возрастного снижения числа функциональных элементов, но он не может объяснить, например, такого типичного для старения явления, как атрофию 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.

#### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: МЕХАНИЗМ 3-й – “НАКОПЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ДЕФОРМАЦИЙ”

С возрастом отдельные структуры в организме могут не только гибнуть, но и изменяться за счет накапливающихся микро- и макро-повреждений или изменять структуру и функцию адапционно. За счет не идеальности механизмов отбора и самообновления таких структур в организме эти структуры накапливаются с возрастом (увеличение числа старых недееспособных клеток во всех органах и тканях, дистрофии, накопление мутаций в геноме, снижение количества и качества сперматозоидов, накопление склеротических элементов в тканях и т.п.).

При этом функции таких структур обычно снижаются. Накопление поврежденных элементов носит вероятностный характер, поэтому снижение с возрастом количества нормальных не по-

врежденных элементов описывается такой же по виду формулой, что и формула Гомперца для потери общей жизнеспособности:

$$dX/dt = -k_3 X. \quad (7)$$

Главную роль в устранении повреждений играет механизм клеточного деления, поэтому ухудшение этого процесса с возрастом проявляется морфологически в виде самых разнообразных изменений тканей – изменение форм и размеров субъединиц, атрофия, гипертрофия функциональной ткани, замещение на нефункциональные соединительнотканые элементы и пр. Он является основой наблюдаемого с возрастом повышения морфологического (и функционального) разнообразия на уровне тканей.

#### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: МЕХАНИЗМ 4-й – “НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛЯЦИИ”

Рост и развитие – неотъемлемые части жизни. Они всегда регулируются генетической программой, которая реализуется обычно взаимодействием двух компонентов на уровне регуляторных центров: стимулирующего и ингибирующего. Известен основной механизм программного регулирования на этапе формирования организма: гибель (программная, апоптоз) супрессорных клеток ( $S$ ) ведет к растормаживанию функции стимулирующих ( $H$ ) клеток, продуцирующих регуляторный фактор ( $F$ ).

Нервные регуляторные клетки ( $H$  и  $S$ ) сосредоточены в гипоталамусе, в ядрах которого наблюдается с возрастом гибель до 80% этих клеток. Растормаживание стимулирующих клеток дает постоянный растущий градиент регулирующего фактора с максимумом при полной гибели ингибирующей популяции. Такой градиент, например, половых гормонов (конечных реализующих регуляцию факторов для данной функции) ведет к включению полового созревания.

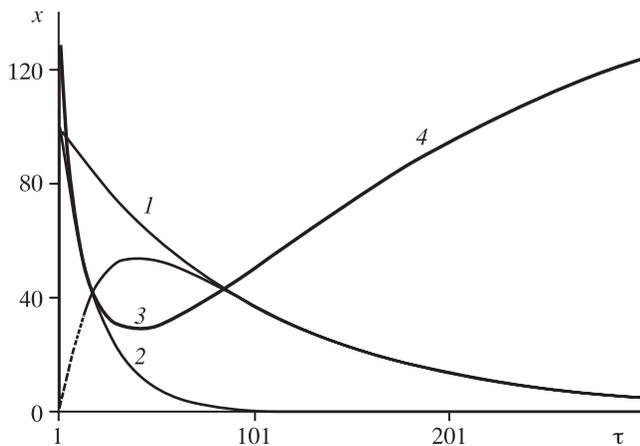
Если предположить, что регуляторные клетки с возрастом изнашиваются, гибнут случайным, вероятностным, образом и не возобновляются, то легко видеть, что возрастная динамика этих клеток и регуляторного фактора  $F$  будет описываться системой линейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} dS/dt &= -k_s S, \\ dH/dt &= -k_h H, \\ dF/dt &= k_f (H - S) + C, \end{aligned} \quad (8)$$

где  $H$ ,  $S$  – количество стимулирующих и ингибирующих клеток;  $F$  – регуляторный фактор, выде-

ляемый стимулирующими клетками;  $k_f$  – коэффициент пропорциональности;  $C$  – константа;  $k_s$ ,  $k_h$  – коэффициенты вероятностной гибели клеток.

Если считать 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, интегрируя систему уравнений (8), получим динамику моделируемых переменных, показывающую очень хорошее качественное соответствие реальной кривой смертности у млекопитающих и человека (рис. 2). 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.



**Рис. 2.** Четвертый глобальный механизм старения: модель возрастной дистрофии тканей при изменении центральной регуляции клеточного роста;  $x$  – приведенные значения параметров,  $\tau$  – 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  $i = 100$  при спонтанной гибели 5% клеток за единицу времени, 3 – содержание регуляторного фактора ( $F = h - s$ ), 4 – логарифм смертности: ( $\lg M = \lg (1/(F + c) \times 100) \times 150$ ) при  $c = 10$ .

### ВЗАИМОСВЯЗИ ЧЕТЫРЕХ ГЛАВНЫХ 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 друг на друга, 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 т.ч. 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 авторами при построении сущностной модели взаимодействия механизмов старения с помощью следующих представляющих естественными групп постулатов.

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

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

Изменения жизнеспособности *обновляющихся* структур:

– обратно пропорциональны накопленному “загрязнению” (накопленное “загрязнение” обратно пропорциональны скорости деления клеток);

– обратно пропорциональны скорости их естественной – случайной гибели;

– обратно пропорциональны накоплению повреждений (накопленные повреждения обратно пропорциональны скорости деления клеток);

– пропорциональны жизнеспособности обновляющихся структур (в частности, скорость обновления, пропорциональная стимулирующему фактору сыворотки крови – “F”).

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

Для моделирования жизнеспособности целостного организма удобно представить общую жизнеспособность ( $X$ ) как сумму жизнеспособностей обновляющихся ( $X_1$ ) и не обновляющихся ( $X_2$ ) элементов:  $X = k_a X_1 + k_b X_2$ .

С учетом вышеизложенного будем считать, что: “загрязнение” (коэффициент  $k_1$ , ставший функцией) обратно пропорционально сохраненному ресурсу  $X_1$  и  $X_2$  и пропорционально повреждениям ( $k_3$ ); скорости гибели клеток ( $k_{m1}$ ,  $k_{m2}$ ,  $k_{m3}$ ,  $k_{m4}$ ,  $k_h$  и  $k_s$ ) пропорциональны уровням повреждений и “загрязнения”; скорость повреждений – вероятностный процесс.

Полные формулы для расчетов интегрированы отдельно для не обновляющихся ( $X_1$ ) и обновляющихся ( $X_2$ ) элементов показаны ниже.

*Первый механизм старения:*

$$dX_1/dt = -k_1 P - k_{m1} X_1,$$

$$dX_2/dt = -k_1 P - k_{m1} X_2,$$

$$k_1(t+1) = k_1(t)/(k_{11} X_1 + k_{12} X_2),$$

$$k_{m1}(t+1) = k_{m1}(t) + k_{11}(k_1 + k_2 + k_3 - k_4);$$

*Второй механизм старения:*

$$dX_1/dt = -k_{m2} X_1, \quad (9)$$

$$k_{m2}(t+1) = k_{m2}(t) + k_{22}(k_1 + k_3 - k_4);$$

*Третий механизм старения:*

$$dX_1/dt = -k_3 X_1 - k_{m3} X_1,$$

$$dX_2/dt = -k_3 X_2 - k_{m3} X_2,$$

$$k_{m3}(t+1) = k_{m3}(t) + k_{33}(k_1 + k_2 + k_3 - k_4);$$

*Четвертый механизм старения:*

$$dX_2/dt = k_4 F - k_{m4} X_2,$$

$$dS/dt = -k_s S,$$

$$dH/dt = -k_h H,$$

$$F = k_f(H - S) + C,$$

$$k_{m4}(t+1) = k_{m4}(t) + k_{44}(k_1 + k_{m2} + k_3),$$

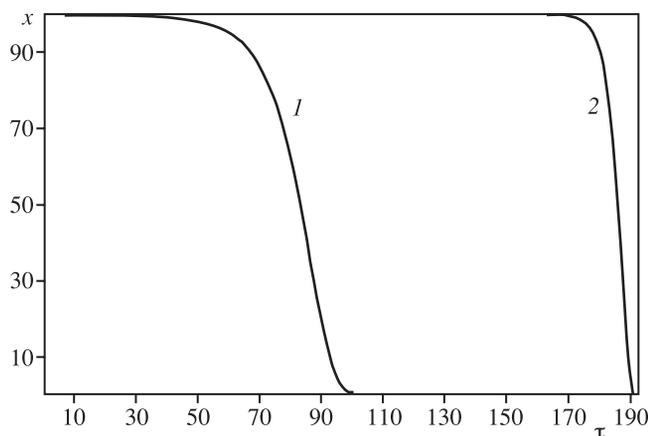
$$k_h(t+1) = k_h(t) + k_{hh}(k_1 + k_{m2} + k_3),$$

$$k_s(t+1) = k_s(t) + k_{ss}(k_1 + k_2 + k_3).$$

В данной системе используются описанные выше обозначения:  $k_1, P, k_2, k_3, k_s, k_h, k_f, C$ . Смысл дополнительно введенных коэффициентов – следующий:  $k_{m1}, k_{m2}, k_{m3}, k_{m4}$  – коэффициенты, отражающие вероятностную, случайную, гибель элементов по каждому из четырех общих механизмов старения;  $k_{11}$  – коэффициент обратного влияния имеющегося загрязнения на поток загрязнения;  $k_{12}$  – влияние второго механизма старения на поток загрязнения;  $k_{ii}$  – коэффициенты увеличения гибели элементов по  $i$ -му механизму старения вследствие влияния трех других механизмов старения, включая влияния на регуляторные элементы –  $k_{hh}$  и  $k_{ss}$ ;  $k_{ij}$  – влияние  $j$ -го механизма старения на данный ( $i$ -тый) механизм старения.

Система уравнений (9) представляет собой систему дифференциально-разностных уравнений, которые решаются методом численного интегрирования на ЭВМ. При моделировании рассчитываются изменения  $X_1$  и  $X_2$  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 (9) 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



**Рис. 3.** Возможности изменения продолжительности жизни при влиянии на четвертый глобальный механизм старения (модель);  $x$  – количество доживших до данного возраста в %,  $\tau$  – время в условных единицах; 1 – количество доживших при обычных условиях гибели регуляторных клеток, 2 – количество доживших при отсутствии гибели стимулирующей популяции регуляторных клеток.

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. 3).

Таким образом, результаты моделирования эффектов возрастных изменений жизнеспособности и смертности за счет реализации основных механизмов старения по отдельности показали, что, с одной стороны, все эти механизмы несомненно играют важную роль в старении организма, однако только один из них, а именно неблагоприятные изменения процессов регуляции с возрастом, в состоянии обусловить наблюдающуюся у млекопитающих форму динамики моделируемых показателей на всем возрастном диапазоне. Это указывает на важность данного механизма для процессов старения, на необходимость его углубленного изучения в экспериментах на животных, на перспективность коррекции процессов регуляции для профилактики старения и увеличения продолжительности жизни человека. Доказательством данного тезиса могут служить, например, эксперименты по увеличению продолжительности жизни животных путем пересадки гипоталамуса от молодых животных к старым и восстановления таким образом регуляторного потенциала [18].

## МОДЕЛИ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

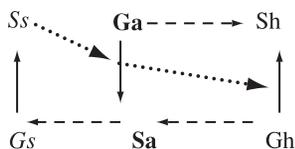
Как было показано на примере моделирования процесса старения в целом и моделирования отдельных элементов старения, регуляторным влиянием принадлежит центральная роль, а важнейшим механизмом противостояния старению является клеточное деление; его замедление – критично для проявления старения самообновляющихся тканей, которых в организме млекопитающих большинство. В связи с этим представляется теоретически значимым и практически полезным углубленное модельное исследование процессов клеточного роста в целостном организме на всех его иерархических уровнях.

Сложный иерархический комплекс регуляции клеточного деления развивается в фило- и онтогенезе путем надстраивания над уже имеющимися механизмами. Не ограниченное ничем клеточное деление пропорционально наличному в каждый момент времени числу клеток – это прямая положительная связь, что, как известно, дает экспоненциальный рост тканевой массы. Фактически, его можно наблюдать лишь на самых ранних стадиях деления эмбриона или начале роста клеточной культуры низкой плотности. Наиболее общий и древний механизм регуляции клеточного роста – *отрицательная* [–] обратная связь, известная как кейлонный механизм. При этом скорость деления обратно пропорциональна достигнутой массе клеток, асимптотически стремящейся к своему пределу.

## МОДЕЛЬ “КЛЕТОЧНОГО ГИПЕРЦИКЛА”

Следующий уровень регуляции – *взаимодействие клеточных популяций*. В наиболее простом случае – это клеточный синергизм, что дает выгоды для обеих взаимодействующих популяций. Но так как это есть механизм положительной обратной связи, то, чтобы не возникало неограниченного роста, необходимы и клеточные популяции, ограничивающие размножение клеток (отрицательная обратная связь): все три элемента (регулируемая популяция, хелперная и супрессорная популяция) образуют элементарную саморегулирующуюся единицу из трех клеточных популяций, названную нами *клеточный гиперцикл* [8, 9, 11, 13, 14]: популяция соматических клеток [Ga] регулируется стимулирующими [h] и ингибирующими [s] регуляторными популяциями (рис. 4).

Несмотря на простоту описания и большую биологическую значимость, “клеточному гиперциклу” не уделено достойного внимания в лите-



**Рис. 4.** Простейший клеточный гиперцикл: G – клетки в покое, S – делящиеся клетки, дополнительные дискриминаторы (уточняющие обозначения): s – относящиеся к популяции регуляторных супрессорных клеток, h – относящиеся к популяции регуляторных хелперных (стимулирующих) клеток, а – относящиеся к популяции регулируемых клеток.

ратуре. Между тем, концепция клеточного гиперцикла означает [8, 9, 11, 13, 26, 30]:

- новый механизм в эволюции при формировании многоклеточных организмов, что сделало возможным само существование многоклеточных как единого целого;

- принципиально новый уровень регуляции клеточного роста в организме (уровень клеточных популяций), а значит, и новую систему в организме;

- наличие процессов самоорганизации на данном уровне;

- основу для формирования более высоких уровней регуляции (нейро-гуморального) и для опосредованного влияния этих уровней на собственно клеточный рост;

- основу для формирования специальной клеточной системы регуляции роста соматических клеток в организме – новой системы в организме [8, 11, 13, 14], которая в свою очередь является основой формирования специальных систем – в том числе системы иммунитета – новая теория формирования иммунитета [9];

- новая “имунная теория старения” как источника системы иммунитета вследствие изменения в регуляторных системах [8, 11, 13, 14].

Дальнейшее развитие клеточного гиперцикла в филогенезе должно было происходить по общим эволюционным законам – можно теоретически предсказать и экспериментально наблюдать следующие биологические феномены:

- увеличение числа регулируемых единиц;

- специализацию популяций клеток (выделение соматических и регуляторных популяций);

- специализацию регуляторных популяций, ведущую, например, к феномену “памяти” при регенерации органов и тканей, переносимой Т-лимфоцитами [4, 5, 10, 11];

- появление функциональной регуляции (появление механизмов  $G_0/G_1$ -перехода и его регуляции отдельно от  $G_1/S$ -перехода);

- надстраивание систем регуляции целостного организма (для регуляции роста и развития).

Моделирование на основе данной схемы различных биологических процессов дает исключительно плодотворные результаты. Посмотрим, каким образом будет реагировать такая система на внешнее возмущение, отклоняющее ее от имеющегося баланса. При включении  $G_0/G_1$ -перехода (регенерации при повреждении ткани, функциональная нагрузка, модель фармакологически индуцированной искусственной стимуляции [8, 11, 13] такого перехода) будет наблюдаться следующая последовательность биологических реакций: повышение количества  $G_1$  соматических клеток активирует “h”-клетки к пролиферации и выделению регуляторных факторов; только затем активируется  $G_1/S$ -переход соматических клеток и появление активно делящихся соматических клеток активирует “s”-клетки, подавляющие избыточную реакцию. От соотношения  $h/s$  – клеток зависит интенсивность: репаративной регенерации, уровня фонового самообновления тканей и его снижения с возрастом и пр. Важно, что сам уровень такого соотношения есть функция нейро-гуморального фона, а снижение этого фона с возрастом полностью объясняет все особенности “старческой” кинетики регенерации, снижение самообновления органов с возрастом и открывает перспективы влияния на эти процессы иммунофармакологическими средствами.

Нами были подробно исследованы в эксперименте процессы регуляции индуцированного роста и регенерации соматических тканей и экспериментально обнаружена такая кинетика регуляторных популяций, выделены активные регуляторные популяции и идентифицированы как особые популяции Т-лимфоцитов (участвующих в так называемой “сингенной смешанной культуре лимфоцитов”), показана их активность в пассивном переносе у мышей, показана возможность изменения процессов клеточного роста на различных экспериментальных моделях и изменение этой системы с возрастом [8–14].

## НОВАЯ РЕГУЛЯТОРНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Механизм регуляции роста и развития уделяется в эволюции главная роль. Выше был сделан вывод о том, что первостепенный вклад в процесс старения вносит именно регуляторный механизм, дающий наилучшее приближение к реальным графикам старения. Снижение скорости деления клеток с возрастом в рамках этой модели целиком зависит от скорости гибели или сохранности стимулирующей регуляторной популяции

в регуляторных центрах, обычно идентифицируемых с центрами гипоталамуса.

Таким образом, мы можем ожидать значительного замедления старения и увеличения продолжительности жизни при воздействии на процессы сохранения, активации или замещения влияний таких стимулирующих регуляторных клеток. Это – *новая регуляторно-иммунная теория старения*, новые возможности для диагностики старения на клеточном уровне и новые возможности влияния на старение иммунофармакологическими средствами.

На представленном выше рис. 2 показан результат моделирования влияния гибели регуляторных клеток гипоталамуса на клеточный рост в соответствии с ранее представленной регуляторной моделью старения. В этой модели запрограммированная гибель ингибирующих элементов гипоталамуса растормаживает стимулирующие регуляторные клетки гипоталамуса, активирующие клеточный рост (в связи с развиваемыми взглядами – через систему Т-лимфоцитов – регуляторов роста соматических клеток); вероятностная спонтанная гибель стимулирующих клеток приводит к возрастной дистрофии тканей. На рис. 2 хорошо видны: период роста организма, плато при окончании роста и развития и последующая постепенная возрастная дистрофия тканей. *При отсутствии спонтанной гибели стимулирующих регуляторных клеток возрастная дистрофия тканей отсутствует.* Как показано выше, моделирование этой ситуации для полной картины старения, учитывающей все 4 основных механизма старения, показывает возможность увеличить среднюю продолжительность жизни до 170–200 лет и более.

#### ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМОВ В ЭВОЛЮЦИИ

Продолжительность жизни (ПЖ) животных колеблется в очень широких пределах [15]. Колорадки завершают полный жизненный цикл, от яйца до смерти за 50–60 ч, а некоторые из пресмыкающихся живут > 100 лет. Величина животных и связанные с этим период зародышевой жизни, периоды роста и достижения половой зрелости обычно пропорциональны их ПЖ. Но мелкие животные – попугаи, вороны и гуси, значительно переживают многих млекопитающих и гораздо более крупных птиц. Бюффон определяет ПЖ как шести-семи-кратный период роста. Но уже Вейсман приводит пример лошади, полная зрелость которой достигается в 4 года, а живет она в 10–12 раз дольше, тогда как ПЖ овцы толь-

ко втрое превышает период ее роста. Попугаи, отличающиеся большой долговечностью, в то же время растут очень быстро. Они опережаются и способны размножаться уже в 1–2 года. Их зародышевая жизнь длится менее месяца. Установлены факты дожития попугаев до 100-летнего возраста (например, попугай Чарли У.Черчилля). В этих случаях их ПЖ в 1000 раз больше периода половой зрелости (“феномен попугая”!). У домашнего гуся, при зародышевой жизни в 1 мес. и коротком периоде роста, ПЖ достигает десятков лет.

С эволюционной точки зрения ПЖ животных должно быть достаточно для того, чтобы обеспечить размножение и воспитание потомства. Существует среднестатистическая закономерность обратного пропорционального соотношения между плодовитостью и ПЖ, однако из этого правила имеется множество исключений – многие виды попугаев несут 2–3 раза в год по 5–10 яиц, утки и гуси также и высоко плодовиты, и долговечны. Эволюция “не видит” поздних возрастов – за счет большой смертности в более ранних возрастах, поэтому эволюционное давление, направленное на максимальную адаптацию организмов к среде и высокую репродуктивную способность, не распространяется на процессы старения. В то же время, старшие возраста по этой причине “безразличны” для эволюции (она никак не заинтересована в специальных механизмах “убирания” старшего поколения!).

Принципиально важным является то, что при наличии огромного количества видов эволюции не удалось в глобальном миллиарднолетнем “эксперименте” случайно создать нестареющие виды. По-видимому, эта задача является крайне мало реальной, если вообще возможной. С другой стороны, огромные межвидовые вариации ПЖ указывают на существование относительно простой возможности повлиять на ПЖ в широких пределах. В то же время каждый вид имеет вполне определенную ПЖ – причину этого, как указывает Давыдовский, следует искать в морфо-функциональных особенностях вида [6].

Значительная межвидовая варибельность указывает на относительно простой механизм детерминации ПЖ (на его детерминированность небольшим числом генов). Схожесть тканевого метаболизма, например, мыши и человека, при почти 100-кратном различии в ПЖ и, главное, сходными морфо-функциональными изменениями для однолетней мыши и 80-летнего человека, а также наличие примеров ускоренного старения – прогерий и натогерий, указывает на возможность резкого изменения масштаба клеточного старения.

Учитывая данные о клеточном старении как функции клеточного возраста для делящихся клеток (клеточные культуры как типичный пример), можно полагать, что именно *снижение скорости клеточного деления составляет основу старения по крайней мере делящихся клеток* – а это большинство тканей и органов млекопитающих и человека.

Возможность быстрого старения клеточных популяций при сдерживании деления в культурах и столь же быстрого их “омоложения” при восстановлении клеточного деления указывает на возможность “омоложения” и тканей в организме человека. При этом клеточный потенциал тканей к делению сохраняется: если частота митозов в старой печени снижается в десятки и сотни раз, то при индукции регенерации печени (резекция 2/3 печени) за сутки до половины печеночных клеток успевают поделиться.

Исходя из вышесказанного, представляется, что *регуляторные процессы – регуляция клеточного роста и деления в целостном организме, представляют собой центральный механизм роста, развития и старения организмов*, на который представляется возможным повлиять.

Как показано далее, имеется ряд данных, указывающих на то, что морфологическим субстратом старения могут являться регуляторные центры гипоталамуса. Случайная по своей природе скорость гибели стимулирующих клеточных популяций в регуляторных центрах может определять темпы старения. Повышение устойчивости таких нервных регуляторных клеток к гибели представляет собой *основное направление противодействия старению*.

## РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В СТАРЕНИИ

Современные теории старения уделяют важную роль в развитии процесса старения механизму снижения с возрастом процесса клеточного самообновления тканей вследствие выраженного снижения их потенциала роста [1, 6, 11, 15, 20, 21, 23–25].

В настоящее время накопились факты, указывающие на то, что лимфоциты Т-ряда не только выполняют иммунные функции, но и способны к регуляции клеточного роста любых иных типов клеток в организме, имея свою иерархическую функцию в такой регуляции.

Главные экспериментальные примеры из этой области:

– наибольший международный и отечественный резонанс имели работы по переносу “регенерационной информации”: лимфоциты от животных с регенерацией тканей любого типа способны индуцировать митозы и рост клеток соответствующего типа при сингенном переносе интактным животным [4, 5, 23–25];

– перенос гиперпластической реакции лимфоцитами возможен для любых тканей и при любых процессах – например, при изопротеренол-индуцированной гипертрофии слюнных желез грызунов, функциональной гиперплазии сердца и др. [4, 5, 7, 11, 13, 18, 21–25];

– известна регуляция Т-лимфоцитами пролиферации фибробластов, а также показано, что симптомы разрастания костной ткани – остеопетроза коррегируются переносом лимфоцитов от здоровых животных; более того, паратиреоидный гормон, специфический для остеокластов, действует через Т-лимфоциты, на которых (но не на остеокластах) имеются к нему рецепторы [28, 32];

– 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 их выше в период роста животных [20];

– 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 же животных снижение регенерации и самообновления тканей (дистрофический синдром) не может быть объяснен только снижением иммунитета и бактериальной инфекцией; также у таких мышей со временем Т-лимфоциты все равно появляются, т.е. роль тимуса играют обычные ткани, также стимулирующие пролиферацию и созревание Т-клеток [20];

– известны факты стимулирования и ингибирования лимфоцитами роста опухолей, не сводящиеся к типичным чисто иммунным феноменам [11, 20, 21];

– при старении снижению клеточного самообновления [физиологической регенерации] предшествует выраженная возрастная инволюция тимуса – источника Т-лимфоцитов;

– реакция “трансплантат против хозяина” и иные методы, инактивирующие собственные лимфоциты “хозяина”, приводят к типичным “неиммунным” симптомам – снижению индуцированной регенерации, дистрофии 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 (но не киллерного) 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 Ia рецепторов, на которые реагируют Т-клетки, на неиммунных клетках различных тканей при подготовке их к клеточному делению, в том числе на опухолевых клетках и пр. [29].

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 регуляторных Т-клетках. 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 Ia-несущими клетками собственного организма может с развиваемых позиций объясняться тем, что эволюционно Т-клетки приспособлены к реакции именно на клетки, причем на готовящиеся к пролиферации клетки, а не на молекулы.

Исходя из всех выше приведенных фактов, мы предположили, что *функция регуляции клеточного роста “своих” клеток является филогенетически более древней и более важной* – 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 – только специализировавшаяся в отношении элиминации “чужого” часть более сложной и общей системы – клеточной системы регуляции пролиферации и роста соматических тканей – КРП системы [8–14]. В частности, нами выделены и охарактеризованы такие

Т-регуляторы роста различных соматических клеток организма, изучена их кинетика, особенности фенотипа, реакция на некоторые фармакологические агенты, выделение регуляторных факторов, специфических для соматических клеток и другие фактические данные.

Выше приведенные факты позволили нам сформулировать новую *иммунную теорию старения*, учитывающую роль Т-клеток в снижении клеточного роста в старости.

После формулировки Ф. Бернетом иммунологической теории старения была показана несомненная связь нарушений иммунитета со старением:

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

С другой стороны, возрастные изменения отмечаются для всех функций системы иммунитета, особенно Т-ряда:

- 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-супрессоров, неспецифических Т-хелперов и Т-супрессоров, что растормаживает аутоиммунные процессы;
- уменьшение разнообразия антигенного репертуара лимфоцитов;
- снижение продукции Т-хелперами интерлейкинов;
- снижение способности лимфоцитов активироваться собственными клетками организма – снижение так называемой сингенной смешанной культуры лимфоцитов;
- снижение противоопухолевой устойчивости организма и др.

Однако не удавалось теоретически связать главные проявления старения – прогрессирующую лимфоидную дистрофию с возрастом и прогрессирующее снижение самообновления тканей всех типов. Известно, что снижение самообновления разнообразных тканей с возрастом сопровождается по неясным причинам развитием гене-

рализованного  $G_1/S$ -блока: увеличивается число готовых к пролиферации, но не получивших дальнейшего стимула для этого процесса клеток. В то же время в иммунологии хорошо известен такой  $G_1/S$ -блок, типичный для лимфоцитов-эффекторов старых животных, но в иммунологии хорошо изучена многими авторами и причина его – дисбаланс функций Т-лимфоцитов-регуляторов, заключающийся в снижении общего числа Т-регуляторов и повышении доли Т-ингибиторов.

Эти данные, наряду с известным резким снижением sMLC в старости, корреспондируют с выше разобранными представлениями о системе КРП в организме.

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

Основные ее положения могут быть сведены к следующему:

1. Ведущим механизмом старения для самообновляющихся в ходе физиологической регенерации соматических тканей является *снижение их клеточного самообновления*.

2. Снижение потенциала клеточного роста соматических тканей при старении определяется *изменениями в системе Т-лимфоидной регуляции* роста и деления соматических клеток (КРП-системе). Сущностью изменений КРП в старости является увеличение доли КРП-ингибиторов и абсолютное снижение общего числа КРП. Нарушение соотношения КРП разных типов ведет к снижению скорости продвижения соматических клеток из фазы  $G_1$  в S, формируя  $G_1/S$ -блок в тканях старых животных.

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

4. Изменения системы КРП являются *результатом продолжения действия регуляторов ограничения роста организма* после того, как рост закончен, при участии гипоталамо-гипофизарной системы и тимуса.

Экспериментальные данные, подтверждающие эти выводы, получены нами в ряде экспериментов [8–14], их можно найти также при анализе экспериментов многих исследователей, упомянутых выше.

Предлагаемая новая иммунная теория имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммунофармакологии для противодействия одному из важнейших механизмов старения – снижению с возрастом клеточного самообновления у многоклеточных, в том числе у млекопитающих и человека.

## ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИСТОЩЕННЫХ С ВОЗРАСТОМ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОГРАММ РОСТА И ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

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.).

Разработанные в последние годы методы трансплантации мозговой эмбриональной ткани позволяют начать работы по восстановлению истощенных регуляторных программ у старых животных. Показана в литературе возможность восстановления данным методом половой функции у старых крыс; показана возможность восстановления ЭЭГ и условно-рефлекторной деятельности у старых кроликов [2]. Нами показана возможность восстановления иммунокомпетентных клеток у мышей BALB/c в возрасте 20–22 мес. пересадкой ткани эмбрионального гипоталамуса в область заднего гипоталамуса старых реципиентов [3]. Опытные животные становились также более подвижными, упитанными, шерсть, клочковатая в этом возрасте, становилась гладкой и лоснящейся, сглаживался старческий горб, увеличивались масса и рост.

Регуляторные влияния со стороны мозга на иммунокомпетентные органы реализуются как прямыми нервными влияниями, так и через гипоталамо-гипофизарную систему. Обнаруженные многими исследователями изменения активности нейронов гипоталамуса в ходе иммунной реакции и изменения иммунного ответа при разрушении и раздражении нервных ядер гипоталамуса указывают на наличие прямых и обратных регуляторных связей иммунной системы и нервных гипоталамических центров.

Хорошая переносимость оперативного вмешательства, высокая приживляемость трансплантата с установлением нервных связей с нейронами ре-

ципиента и отчетливые функциональные влияния на лимфоидную ткань делают этот метод доступным и удобным для исследования нейроиммунных взаимоотношений. Большие возможности заключены в варьировании топической локализации пересадок, в пересадке отдельных ядер, а также в аллогенных и межвидовых пересадках, например, при пересадке ядер эмбрионального гипоталамуса кролика мышам, учитывая, что длительность жизни этих животных различается на порядок. Полученные результаты указывают на принципиальную возможность восстановления утраченных или исчерпанных с возрастом программ развития, а также, возможно, навязывания новых программ (например, при межвидовых пересадках) с целью повлиять на процесс старения в нужном направлении. 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.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАДИКАЛЬНОМУ ПРОДЛЕНИЮ ЖИЗНИ

Развиваемые в данной статье взгляды показывают, что определяющими для задач радикального продления жизни у человека являются подходы, связанные с влиянием на регуляторные процессы клеточного самообновления и увеличение устойчивости клеток нервных регуляторных центров к гибели.

В целом в настоящее время представляется технически возможным решение задачи достижения режимов нестарения для самообновляющихся тканей, составляющих большинство в организме. Для этого может быть использован следующий ряд методов и средств:

1. Генетические – повышение выживаемости регуляторных клеток.
2. Тканевая инженерия и нанотехнологии (пересадки и подсадки).
3. Периферический фактор – возможность вводить постоянно как биодобавки к пище.
4. Иммунофармакология – действие на лимфоциты, реагирующие в sMLC.
5. Тканевые неспецифические факторы роста – Т-лимфокины для соматических клеток.
6. Электромагнитная стимуляция (работы Гаркави с соавторами и транскраниальная электро-стимуляция, вживляемые стимуляторы и пр.) с ЭЭГ-топическим контролем.

7. Нейрофармакология – сохранение и активация регуляторных нервных клеток.

8. Психотехнические приемы, в т.ч. гипноз, психотехники и йогические практики для взятия под контроль и активации вегетативных регуляторных центров, или даже замещения истощенных программ на новые путем формирования функциональных центров – новых водителей ритма (замена морфологических центров на их функциональные аналоги – ансамбли нейронов более высоких уровней мозга).

Ряд практических возможностей здесь уже имеется. Генетически получены животные, в том числе мыши, с повышенной активностью антиоксидантных ферментов – с повышенной общей устойчивостью клеток, что увеличивает и их продолжительность жизни. Сходные исследования на постмитотических клетках (дрозофилы), также показали увеличение длительности жизни, что эквивалентно увеличению устойчивости клеток к случайной гибели. Антиоксиданты – средства защиты клеток общего типа, широко используются в медицине.

Проводился ряд экспериментов с пересадками нервной ткани (в том числе на человеке при лечении болезни Паркинсона и др.), а также с подсадкой гипоталамо-гипофизарных трансплантатов в мембранных камерах, защищающих от иммунного отторжения.

Известны нейрофармакологические средства, “очищающие” нервные клетки от липофусцина и активирующие мозговые функции (центрофеносин 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 высокоэффективные “коктейли”.

Пересадки *иммунокомпетентной* 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 [13]. Известны также выраженные влияния экстрактов некоторых рыб на состояние кожи (и видимо, других обновляющихся тканей) – на их основе разработан препарат “Имедин”.

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 общеомолажи-

вающее действие таких процедур у крыс. Метод ТЭС (транскраниальной электростимуляции) на основе избирательного резонанса структур мозга позволяет избирательно активировать определенные нейрорегуляторные структуры. Наконец, до сих пор плохо используется высокая функциональная пластичность мозга. Между тем широко известны как случаи быстрого старения при психических травмах, так и возможность обратного развития такой “психогенной прогерии”.

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. Обычно начинают с практик концентрации внимания и визуализации психических процессов с концентрацией в области лба – функций произвольного внимания. Затем визуализированный свет проецируют на область затылка – эпифизарно-гипоталамически-гипофизарный комплекс. Когда удается визуализировать его активность, проявляющийся золотой свет – “нектар бессмертия” – “амриту” продвигают вниз, насыщая все области тела, что у адептов таких практик сопровождается выраженными признаками общего оздоровления и омоложения. Исследования данного процесса с помощью ЭЭГ-топической локализации функций, с избирательной электромагнитной стимуляцией и иными современными подходами могут позволить уже сейчас достичь прорыва в этой области, с широким тиражированием методик.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из математического моделирования и теоретического концептуального анализа известных биологических фактов можно заключить, что *регуляция клеточного роста и деления в целостном организме, представляет собой центральный механизм роста, развития и старения организма человека и ряда иных видов.* Морфологическим субстратом главного механизма старения могут являться регуляторные центры гипоталамуса. Случайная по своей природе скорость гибели стимулирующих клеточных популяций в регуляторных центрах может определять темпы старения путем истощения регуляторных стимулирующих факторов для самообновляющихся митозами тканей. Повышение устойчивости таких нервных регуляторных клеток к гибели и влияние на всю физиологическую цепочку осуществления таких эффектов на периферии представляет собой *основное направление противо-*

*действия старению*, что может быть достигнуто уже сейчас целым рядом биологических, технологических и психофизиологических методов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.
2. *Ата-Мурадова Ф.А., Черкасова В.А.* // Докл. АН СССР. 1986. Т. 290. № 2. С. 496.
3. *Ата-Мурадова Ф.А., Донцов В.И.* // Докл. АН СССР. 1987. Т. 297. № 1. С. 237.
4. *Бабаева А.Г.* // Вестн. АМН СССР. 1986. № 1. С. 22.
5. *Бабаева А.Г.* // Бюлл. exper. биол. и мед. 1995. № 9. С. 230.
6. *Давыдовский И.В.* Геронтология. М.: Медицина, 1966. 320 с.
7. *Долгушин И.И.* // Патол. физиол. exper. терапия. 1978. № 6. С. 30.
8. *Донцов В.И.* // Успехи соврем. биологии. 1986. Т. 101. Вып. 1. С. 18.
9. *Донцов В.И.* // Иммунология. 1989. № 5. С. 94.
10. *Донцов В.И.* // Exper. онкология. 1989. Т. 11. № 5. С. 48.
11. *Донцов В.И.* Иммунобиология постнатального развития. М.: Наука, 1990. 152 с.
12. *Донцов В.И., Крутько В.Н.* Профилактика старения. Ежегодник НГЦ. 1998. С. 23.
13. *Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А.* Фундаментальные механизмы геропротекции. М.: Биоинформсервис, 2002. 464 с.
14. *Донцов В.И.* // Информатика здоровья и долголетия. М.: Тр. ИСА РАН, 2006. Т. 19. С. 94.
15. *Комфорт А.* Биология старения. М.: Мир, 1967. 398 с.
16. *Крутько В.Н., Донцов В.И., Сердакова К.Г.* // Информатика здоровья и долголетия. М.: Тр. ИСА РАН, 2006. Т. 19. С. 5.
17. *Крутько В.Н., Донцов В.И., Сердакова К.Г.* // Информатика здоровья и долголетия. М.: Тр. ИСА РАН, 2006. Т. 19. С. 33.
18. *Ли С.Е., Иванец Т.А., Турченко Г.В.* // Бюл. exper. биол. мед. 1985. № 4. С. 464.
19. *Лосев А.Ф.* Платон. Диалоги. М.: Мысль, 1986. 608 с.
20. *Макинодан Т., Юнис Э.* (ред.) Иммунология и старение. М.: Мир, 1978. 278 с.
21. *Малыгин А.М., Погодина О.Н., Чернышева М.Д., Фель В.Я.* // Иммунология. 1984. № 4. С. 46.
22. *Мартыненко Ф.П., Шостак И.Н.* // Докл. АН УССР 1982. Серия Б. № 2. С. 67.

23. Свет-Молдавский Г.Я., Шхвацабая И.К., Зинзар С.Н. // Докл. АН СССР. 1974. Т. 218. № 4. С. 246.
24. Тимошкевич Т.В., Харлова Г.В., Юдина Н.В. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1984. № 3. С. 352.
25. Шилова Л.Я., Полторакин В.С., Сулова А.Г. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1982. № 6. С. 99.
26. Eigen M., Schuster P. The Hypercycle: a Principle of Natural Self-Organization. Springer, 1979. 352 p.
27. Gompertz B. // Philos. Trans. Roy. Soc. London A. 1985. V. 115. P. 513.
28. Horowitz M., Vignery A., Gershon R., Baron R. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 2181.
29. Moody C.E., Hausman P.B., Gutowski J.K., Gibbons J.J., Weksler M.E. // Behring Inst. Mitt. 1983. № 72. P. 7.
30. Nicolis J.S. Dynamics of Hierarchical Systems. An Evolutionary Approach. Berlin-Heidelberg-N.Y.-Tokyo: Springer-Verlag, 1986. 440 p.
31. Perks W. // J. Inst. Actuaries. 1932. V. 63. P. 12.
32. Schneider G.B., Relbsom M. // Immunology. 1984. V. 167. P. 318.

## **Modeling of the Main Mechanisms of Ageing: a New Immunoregulatory Theory of Ageing**

**V. I. Dontsov<sup>1</sup>, V. N. Krutko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Moscow State University of Medicine and Dentistry,  
Research Medicostomatological Institute, Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*Institute for Systems Analysis, Russian Academy of Science, Moscow, Russia*

According to the law of increasing the entropy in some incompletely open systems, a global cause of ageing is manifested in a living organism as a set of basic mechanisms of this process: system "pollution" of organisms, loss of not updated elements, accumulation of damages and deformations, and adverse changes in the processes of regulation. An attempt to develop mathematical models for each mechanism was made, and a model describing the interaction of these mechanisms in the whole organism was elaborated. The investigation of the models showed that all these mechanisms played an important part in ageing. However, only one regulatory mechanism can stimulate the dynamics of the parameters observed in the mammals within a whole age range. All this specifies the importance of this mechanism for processes of ageing and increasing the duration of active life. A special computer system was developed for the simulation of ageing.