

*В.Н. Новосельцев<sup>1, 2</sup>, Ж.А. Новосельцева<sup>1</sup>, А.И. Яшин<sup>2</sup>*

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ГЕРОНТОЛОГИИ — СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

<sup>1</sup> Институт проблем управления РАН, Москва, Профсоюзная 65; эл.почта novoselc@ipu.rssi.ru; <sup>2</sup> Институт демографических исследований Общества Макса Планка, Росток, Германия, ул. Конрад Зюсе, 1; эл.почта yashin@mpg.demogr.de

Рассматриваются проблемы математического моделирования процессов старения и смертности. Дан обзор основных тенденций его развития и отмечены некоторые трудности, связанные с адекватностью моделей и способами представления информации в них. Дан обзор двух основных направлений моделирования в биологии, моделей данных и моделей систем. Стратегические перспективы моделирования в биogerонтологии представлены в терминах парадигм моделирования. Если некоторую модель можно модифицировать, оставаясь в рамках ее представлений и используя разработанный набор методов, то можно говорить об общей парадигме моделирования как о сумме постулатов, принципов и приемов, позволяющих решать разные типы задач с помощью одной и той же модели. Показано, как гомеостатическая парадигма может быть использована для предсказания видовой продолжительности жизни человека.

**Ключевые слова:** геронтология, математическое моделирование.

### 1. Введение

Демографические проблемы XX века, связанные с непрерывным увеличением продолжительности жизни и снижением рождаемости в цивилизованном мире, привели к увеличению общественного и научного интереса к проблемам теоретической и экспериментальной геронтологии. Одним из интенсивно развивающихся направлений на стыке биологии и демографии стало исследование процессов, приводящих к увеличению продолжительности жизни. История жизни у человека, как биологического вида, своими корнями уходит в доисторическое прошлое, общее у человека и животных. Поэтому цель этого исследования — получение фундаментальных знаний о механизмах старения, общих для человека и животных.

Какие сведения о механизмах старения и о продолжительности жизни получены сегодня на животных? Что из накопленных в этой области знаний можно уже сегодня перенести на человеческую популяцию? Как данные, полученные на животных, можно использовать для улучшения жизни человека? В настоящей работе мы дадим краткий обзор результатов математического моделирования в биogerонтологических исследованиях и рассмотрим стратегические перспективы этого направления.

Если некоторую модель можно модифицировать, оставаясь в рамках ее представлений и используя разработанный набор методов, то можно говорить об общей парадигме моделирования как о сумме постулатов, принципов и приемов, позволяющих решать разные типы задач с помощью одной и той же модели. Мы покажем, в частности, как гомеостатическая парадигма может быть использована для предсказания видовой продолжительности жизни человека.

### 2. Некоторые тенденции в развитии математического моделирования

В эпоху резких изменений в практике математического моделирования методологическое осмысление реальных сдвигов, происходящих в моделировании как научном направлении, запаздывает. Последней по времени обобщающей работой по моделированию стала монография [17], которая представила итоги моделирования как «вычислительной» науки в наиболее развернутом виде. Общая идея этой монографии — формулировка и рассмотрение проблемы математического моделирования как триады «модель — алгоритм — программа». Под моделью при этом понимается «"эквивалент" объекта, отражающий в математической форме важнейшие его свойства — законы, которым он подчиняется, связи, присущие составляющим его частям, и т.д.». Выбор вычислительных алгоритмов — следующий этап, а разработка программ, переводящих модель и алгоритм «на понятный компьютеру язык», завершает создание рабочего инструмента исследователя. Готовая триада тестируется в пробных экспериментах, где посредством цепочки усложнений модели обеспечивается ее адекватность. После этого можно переходить к «опытам», дающим «все требуемые качественные и количественные свойства и характеристики объекта». Процесс построения такой модели включает в себя этапы, показанные на рис. 1.

Легко видеть, что все эти проблемы относятся исключительно к математическому описанию объекта, представляя собой «микро-проблему» моделирования. Действительно, интересы специалистов по мо-

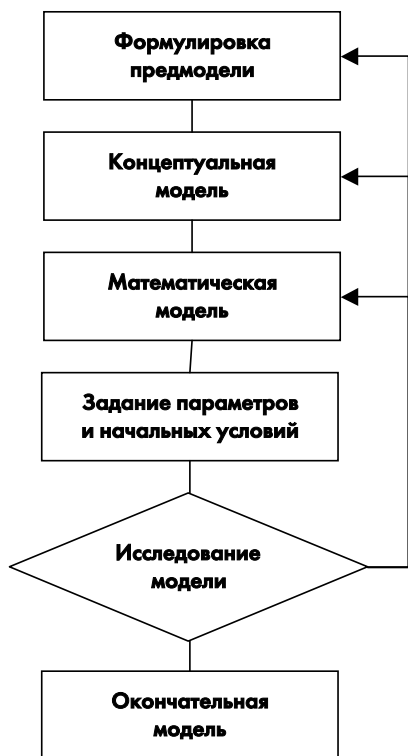


Рис. 1. Схема этапов моделирования в классической постановке задачи. Верификация модели понимается как ее физическое соответствие объекту.

делированию долго не выходили за рамки микро-проблем. Но к 90-м годам аппаратно-программные средства их решения практически перестали ограничивать возможности моделирования даже в самых крупных проектах. Во всем мире наряду с базовыми языками программирования для моделирования начали использоваться десятки специализированных языков и коммерчески доступных систем моделирования, а возможности сетевого общения открыли доступ к самым современным методологиям и идеям [52]. Конечно, в некоторых задачах время от времени свой круг «внутренних» проблем продолжал возникать. Так, в середине 90-х годов, когда физики заинтересовались биологическими моделями эволюции, им пришлось столкнуться с описанием размножающегося «вида», который в максимуме развития включал сотни тысяч особей, причем описание каждой надо было сохранять в памяти компьютера [45, 55]. Возникшие микро-проблемы моделирования пришлось решать, что и было сделано в рамках языковых средств C++.

#### Эволюция принципов моделирования

Можно сказать, что в конце XX века произошел перелом в понимании требований, предъявляемых к математической модели. Модель стала рассматриваться как элемент целостной задачи управления объектами реального мира, все в большей степени становясь инст-

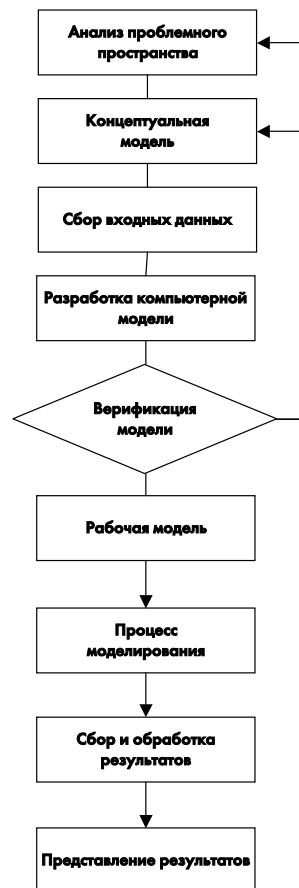


Рис. 2. Схема этапов работы по решению практических задач с помощью математического моделирования. Отличие от схемы на рис. 1 состоит в наличии дополнительных этапов, «обрамляющих» процесс моделирования в узком смысле этого слова. Моделирование в широком смысле слова начинается с анализа проблемного пространства, а заканчивается представлением результата работы «заказчику». Верификация модели подразумевает ее адекватность задаче, формулируемой в проблемном пространстве.

рументом ее решения. Суть происходящих изменений можно отразить, добавив в общую схему моделирования два «обрамляющих» этапа (рис. 2).

Открывающий этап — «анализ пространства задачи», т.е. рассмотрение того, что требуется и что может быть получено от создаваемой модели. В биологии это рассмотрение всего множества данных по проблеме, обычно рассеянных по многочисленным и разрозненным публикациям. На этом этапе производится выбор переменных, описывающих проблемную ситуацию. Вообще говоря, здесь может быть принято решение и о том, что создание количественной модели не требуется (или в принципе невозможно). Особый вопрос — перевод специфической терминологии на язык переменных модели. Так, в частности, обстоит дело с переводом на язык моделей анамнестически-синдромального мышления врача при моделировании биомедицинских

задач (например, острых отравлений с возможным летальным исходом [5]).

Другой этап — завершающий. Одна из основных задач этого этапа — представление результатов моделирования «заказчику», часто в форме журнальной публикации. В любом случае требуется обратный перевод с языка моделирования на дисциплинарный язык «заказчика». Важным моментом этого этапа является переход с точки зрения «исполнителя» на точку зрения «заказчика», т.е. необходимость отстраненного взгляда на результаты моделирования.

### *Новые тенденции в оценке адекватности моделей*

Об адекватности модели как практического инструмента приходится судить не столько по тому, насколько близко математическое описание жизненным реалиям. На практике адекватность диктуется исключительно решаемой задачей. Если, однако, какую-то задачу можно решить без математической модели, например, ограничившись «эвристическими» рекомендациями, то до моделирования дело может и не дойти. Собственно говоря, докомпьютерная практика биологических исследований этим и ограничивалась. Таким образом, отсутствие математического описания парадоксальным образом можно считать простейшей «адекватной» моделью процесса. Однако один из основателей современной теории естественного отбора Джордж Уильямс подчеркивал, что «интуитивные идеи о приспособленности, даже идеи профессиональных биологов, не всегда могут быть адекватными. Для получения логических ответов, которые можно проверить путем исследования реальных организмов, необходимы серьезные теоретические построения, часто математические» [35].

Значит, адекватность модели связана только с возможностью и результатами ее практического использования. Не надо думать, что правильные выводы и рекомендации получаются только на основании «физически правильной» картины объекта. Это заблуждение, которое легче всего обсудить на примере геоцентрической и гелиоцентрической моделей Солнечной системы.

### *Птолемей и Коперник*

Более тысячи лет практические нужды (в Древнем Египте связанные с предсказанием небесных явлений и разливов Нила, а в более позднее время с управлением морскими экспедициями и потребностями астрологии) удовлетворялись моделью мира, созданной Птолемеем. Эта геоцентрическая модель, как хорошо известно, неадекватна реальной Солнечной системе. Однако для практики это было неважно, поскольку количественные расчеты картины неба получались достаточно точными и текущие потребности заказчиков удовлетворялись.

Гелиоцентрическая модель Коперника с самого начала отражала реальную физическую структуру Солнечной системы. Однако сам Коперник при математических расчетах считал орбиты планет круговыми, так что рассчитанные им эфемериды по точности были хуже птолемеевых. Адекватно отражая структуру Солнечной системы, коперникова модель, тем не менее, долго оставалась втуне. Только когда Иоганн Кеплер, открыв законы движения планет, учел эллиптичность орбит, точность эфемерид резко возросла, и модель Коперника вошла в повседневную практику прикладной астрономии.

### *Факты или правдоподобные гипотезы?*

Среди специалистов по анализу систем широкую поддержку находит неоднозначная мысль: если модель адекватна, то она позволяет «не только определять количественные характеристики изучаемых процессов, но и обнаруживать качественно новые явления» ([17], стр. 283). На самом деле, любые «новые явления», обнаруженные в вычислительном эксперименте, требуют подтверждения в эксперименте реальном. Ведь различие ожидаемого по модели и реального хода процесса означает, что более вероятно не открытие нового явления, а необходимость уточнения самой модели.

Наиболее известный случай «открытия на кончике пера» — предсказание Леверье существования новой планеты путем анализа математической модели движения Урана. Планета Нептун была действительно открыта астрономом Галле в указанной точке небесной сферы. Однако можно только догадываться, сколько аналогичных «открытий» не подтвердилось. Популярная история астрономии об этом умалчивает.

Моделирование и эксперимент — два взаимосвязанных и взаимодополняющих пути изучения реального мира. Любое «качественно новое явление», обнаруженное на модели, представляет собой лишь модельно-обоснованный прогноз некоторого (и, возможно, действительно нового) явления. Предсказанный феномен, однако, может как существовать в действительности, так и нет. Модель дает исследователю «всего лишь» гипотезу о реальном мире, которая не противоречит наблюдаемым фактам.

Много это или мало, зависит и от модели, и от исследователя. Примером явной неудачи может служить модель [51], в которой была сделана попытка объяснить эффект продления жизни при голодании. Эта попытка была рассмотрена Миттельдорфом [32], который показал, что все предпосылки, необходимые для объяснения этого эффекта, были заложены в модель еще на предварительном этапе.

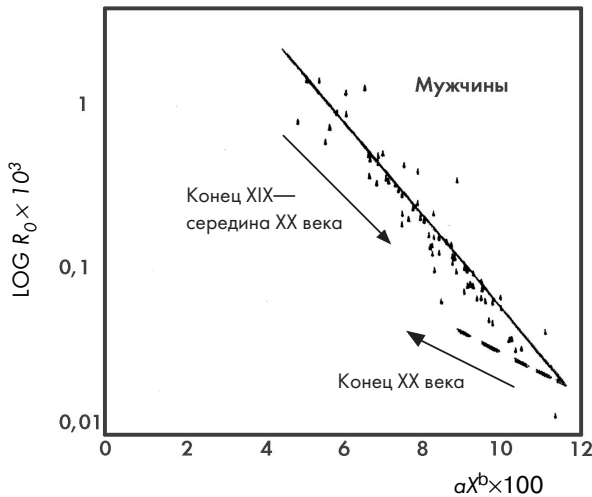


Рис. 3. Корреляция Стрелера–Милдвана и ее изломы на рубеже 60-х годов XX века.

Представлены данные классической работы 1960 г. [57], для которых движение изображающей точки (в пространстве параметров модели) в XVII–XIX веках шло слева вниз направо.

Начиная с середины XX века в этом пространстве началось «попятное движение». Прокрустово ложе модели Гомпертца дает простое представление сложных демографических изменений, происходивших во второй половине прошлого века.

### Прокрустово ложе математической модели

Обычно модель создается для описания некоторого реального объекта и представляет собой концентрированное отображение существенных сведений о нем. Эта информация содержится в структуре модели и в количественных значениях ее параметров. Один и тот же объект, описанный различными моделями, обращен к исследователю своими разными сторонами. Поэтому результаты моделирования говорят об объекте только то, что можно «втиснуть» в рамки самой модели. Чем уже эти рамки, тем сильнее модель модифицирует информацию об объекте.

Можно привести пример из демографии, где для описания сложного явления (зависимость риска смерти организма от возраста) используется простая модель — уравнение Гомпертца–Мейкема [2], описывающая смертность  $\mu(x)$  как простую функцию возраста  $x$ :

$$\mu(x) = c + a \cdot \exp[-b \cdot x], \quad (1)$$

где  $\mu(x)$  — риск смерти в возрасте  $x$ ;  $c$  — параметр Мейкема (риск в силу причин, не связанных с возрастом);  $a$  и  $b$  — коэффициенты Гомпертца. До последнего времени эта формула широко используется для сравнения качества и продолжительности жизни в разных странах в определенный период времени, оценки демографических сдвигов в одной стране за определенное время и др. Очевидно, что любые демографические сдвиги отражаются в модели (1) только как изменения

трех коэффициентов  $a$ ,  $b$  и  $c$ . Обработка демографических данных на больших временных отрезках по всем странам мира показывает, что во всех случаях между коэффициентами  $a$  и  $b$  (при  $c=0$ ) существует отрицательная корреляция (так называемая корреляция Стрелера–Милдвана [2]). Этот факт долго считался «природным феноменом», однако, начиная с середины 50-х годов, эта корреляция внезапно «ломается» (рис. 3), отражая неизвестные изменения в продолжительности жизни и демографии.

Оказывается, что этот излом — преломление сложных демографических изменений в простой модели Гомпертца–Мейкема. Свойство моделей отражать объекты реального мира простыми зависимостями между параметрами модели (например, как в данном случае, корреляционными) было названо «прокрустовым ложем» [65, 66].

## 3. Математические модели старения и смертности

### Два типа математических моделей, используемых в биологии

В современной практике создаются и применяются математические модели двух основных типов. Один тип математических описаний — «модели данных», другой — «модели систем». Для биомедицинских объектов определение этих типов было дано американскими журналами «American Journal of Physiology» и «Journal of Applied Physiology», создавшими еще в 1984 г. объединенный Форум методологии моделирования и давшими единую классификацию моделей для всех специализированных журналов Американского физиологического общества [23].

«Модели данных — это модели, которые не требуют, не используют и не отображают каких-либо гипотез о физических процессах (системах), в которых эти данные получены». К моделям данных (аналитическим моделям) относятся, в частности, и все модели математической статистики. Модели систем «строятся в основном на базе физических законов и гипотез о том, как система структурирована и, возможно, о том, как она функционирует» [23]. В последнее время для системных моделей в англоязычной литературе иногда используют термин «mechanistic», имея в виду описание механизмов функционирования биологических систем [46].

А.Т. Терехин в последнее время предложил подход, в котором системные модели являются развитием моделей данных, поскольку цель первых — функциональный анализ явления, а вторых — анализ его механизмов [18, 60]. Третьим звеном этого процесса он полагает оптимизационные модели, целью которых является анализ генезиса самого механизма.

### Структурные модели старения — модели данных

Старение напрямую связано с ухудшением здоровья организма с возрастом. Обзор основ здоровья дан в монографии В.А. Лищука и Е.В. Мостковой [10]. «Здоровье не может характеризоваться благополучием, поскольку это — характеристика не субъекта, а результата его взаимодействия со средой», — пишут они (стр. 7). Под здоровьем понимается «не сам процесс самосохранения, а способность его реализовать». Тем самым здоровье оказывается связанным с регуляторными функциями организма, которые в самом общем виде определяются его «витальностью» [50, 52] или «гомеостатической способностью» [37, 40]. Именно степень сохранения гомеостатических способностей организма с возрастом определяет, насколько постарел организм.

Это направление в моделировании представляет собой «структурные модели» организма, в которых его реальные свойства во многом игнорируются. Исходная оригинальная модель (под названием «бинго») была предложена в 1978 г. [34]. Согласно этой модели, организм представляет собой систему  $k$  одинаковых подсистем таких, что выход из строя любой из них приводит к его гибели. Каждая система выходит из строя после  $n$  случайных повреждений. В модели Кольтовера [9] считается, что смерть человека наступает в результате повреждения хотя бы одного блока из  $Q$  блоков гена в геноме. Несмотря на простоту, такие модели приводят к известным распределениям смертности, а именно, к распределениям Гомперца и Вейбулла.

Общая теория здоровья, формально основанная на концептуальных постулатах (от K1 до K17), рассмотрена в монографии [7]. Обзор ранних работ по структурным моделям данных дан в монографии [2]. К ним относится модель повозрастной смертности в популяции [1] и модель с использованием уравнений роста [8]. Из зарубежных моделей выделяются модели Стрелера—Милдвана [57] и Брауна—Форбса (K.S. Brown and W.F. Forbes [21]), в которых старение понимается как снижение «максимально интегрированной физиологической функции» — витальности. Если к этим работам добавить содержательное исследование [24], то обзор ранних работ по моделированию старения в рамках моделей данных можно считать довольно полным. Из более поздних работ можно сослаться на публикации [3, 4].

По мнению Л.А. Гаврилова и Н.С. Гавриловой [2], внутривидовой разброс продолжительности жизни (ПЖ) определяется не генетикой, а средовыми факторами. Он связан с повреждениями ДНК половых клеток побочными продуктами кислородного метаболизма родителей. Что касается перспектив продления человеческой жизни, то Л.А. Гаврилов и Н.С. Гаврилова рассматривают три гипотезы: экологическую обусловлен-

ность ПЖ, гипотезу эндогенных причин смерти и гипотезу ограниченной надежности организма. По мнению авторов, первая гипотеза неверна, а вторая — недоработана. Для третьей гипотезы (созданной самими авторами цитируемой монографии) предложена специальная «модель лавинообразного разрушения» организма при старении.

#### «Модель лавинообразного разрушения» организма

В этой модели предполагается, что организм может находиться в состояниях  $S_0, S_1, \dots, S_n, \dots$ , в которых имеется  $0, 1, \dots, n, \dots$  дефектов. Пусть далее  $\lambda_0$  — фоновая скорость поступления дефектов, а  $\mu_0$  — фоновая интенсивность смертности. В модели предполагается наличие индуцированной интенсивности смертности, при которой смертность растет с увеличением числа уже имеющихся дефектов. Таким образом, «лавинообразное разрушение» организма объясняется наличием в нем механизма положительной обратной связи. В итоге рост интенсивности смертности от возраста описывается как

$$\mu(x) \approx \mu_0 + \frac{\mu \cdot \lambda_0 \cdot (1 - \exp[-(\mu + \lambda) \cdot x])}{\lambda \cdot \exp[-(\mu + \lambda) \cdot x]} \approx A + R \cdot \exp[\alpha \cdot x].$$

Здесь  $A = \mu_0 - \mu \cdot \lambda_0 / \lambda$ ,  $R = \mu \cdot \lambda_0 / \lambda$ , а  $\alpha = \mu + \lambda$ . Эта модель была далее уточнена в рамках «модели резервированных систем» ([2], с. 224–226).

#### Модель Пенны

Новый виток работ по «структурным моделям» организма был начат «цепочечной» моделью Пенны ([45], критику см. [13]). Эта модель получила большой резонанс в физической литературе как «модель старения», хотя фактически она воспроизводит не индивидуальное старение, а динамику популяции. Основной причиной ее успеха явилось элегантно представленное геном организма в виде цепочки битов (англ. bit-string).

В модели рассматривается популяция из  $N(t)$  индивидуумов (время дискретно,  $t=1, 2, \dots$ ). Каждый индивидуум представляется «геномом», который дается ему при рождении. Геном описывается цепочкой из 32 битов, находящихся в одном из двух состояний, 0 или 1. На протяжении индивидуальной жизни каждого организма биты его генома поочередно «иницируются», начиная с первого, так что в возрасте  $i$  активировано ровно  $i$  битов. Мутация переводит бит из одного состояния в другое.

Моделирование ведется методом Монте-Карло. Индивидуум производит одного ребенка на каждом временном шаге, начиная с репродуктивного возраста  $R$ . Популяция считается асексуальной, т.е. геном ре-

бенка совпадает с геномом родителя, за исключением  $M$  случайно выбранных битов, которые при рождении ребенка подвергаются мутациям. Мутация может оказаться благоприятной (что приведет к переключению бита родительского генома из состояния 1 в состояние 0) или вредной (переводящей нулевой бит в состояние 1). Наличие в геноме вредной мутации на позиции  $i$ -го бита означает, что она проявится, когда организм достигнет возраста  $i$ . Если к какому-то возрасту число вредных мутаций превысит  $T$  (предел совместимости с жизнью), то организм умирает. Кроме того, организм умирает в любом случае при достижении возраста  $i=32$ .

Моделирование показало, что эта модель воспроизводит некоторые существенные черты микро-эволюционного процесса. Пенновская популяция через 100–200 поколений достигает равновесного состояния, причем происходит накопление вредных мутаций. Давление отбора приводит к накоплению мутаций в битах, соответствующих старшим возрастам. Вследствие этого в работах по цепочечным моделям утверждается, что их авторам удалось промоделировать старение.

S. Moss de Oliveira и соавт. [33] дали обзор теоретических результатов, полученных различными авторами с помощью этой модели. В частности, в «половом» варианте модели геном состоит из двух параллельных цепочек [56]. Потомок получает две цепочки, составленные из частей родительских геномов. Вредность мутации определяется правилом доминантности.

Модель Пенны дала начало потоку публикаций в различных физических журналах (их обзор см. [13]). Обсуждая модель Пенны, надо учитывать, что все результаты публикуются исключительно на страницах физических журналов, где этот подход считается адекватным методом изучения широкого круга проблем эволюционной биологии. В то же время ни один биологический журнал пока не публикует этих работ (единственным исключением является публикация [47]). До сих пор существуют противоположные мнения о значении подхода Пенны для биологических применений. Физики в своем большинстве выражают уверенность в том, что «биологической поддержкой модели Пенны служит теория старения в результате накопления мутаций» [33]. Однако биологи не проявляют энтузиазма в оценке существа самой модели. Плетчер и Нойхаузер [46] заявляют: «К сожалению, фундаментальное предположение, что модель Пенны воспроизводит старение, в корне порочно». В частности, они подчеркивают, что в этом случае все генетически идентичные индивидуумы умрут в одном и том же возрасте, что не соответствует действительности. Вообще говоря, с этой оценкой можно согласиться [13].

### *Модель Плетчера–Нойхаузера*

В этой модели (S.D. Pletcher, C. Neuhauser [46]), как и в модели Пенны, индивидуальный гаплоидный генотип представляется цепочкой битов со значениями. 1 (поврежденные аллели с эффектом в некотором возрасте) или 0 (аллели дикого типа), причем  $i$ -ый бит ассоциируется с возрастом  $i$  ( $i=1, 2, \dots, 32$ ). Однако в отличие от модели Пенны, каждому биту ставится в соответствие «избыточный блок», представляющий собой соединение  $M$  параллельных «функциональных компонент». В случае мутантного бита таких компонент  $m$ . Параллельная структура отражает способность организма смягчать урон, наносимый внешними повреждениями. Каждое повреждение разрушает одну компоненту, так что бит погибает только после  $M$  (или  $m$ ) отказов. Гибель одного блока означает смерть всего организма. Репродукция происходит в возрастах  $i=8\dots 25$ . Потомки наследуют все 32 бита родительского генотипа с добавлением двух случайных мутаций.

Биологические обоснования модели Плетчера–Нойхаузера гораздо более реалистичны и детальны. Если в модели Пенны каждая мутация означает прямое повреждение аллеля, то теперь мутация означает лишь снижение резервных возможностей. Поэтому и результаты, полученные с помощью модели Плетчера–Нойхаузера, гораздо ближе к биологическим прототипам. Согласно этой модели, индивидуальное старение означает увеличение индивидуального риска смерти с возрастом. Сила смертности в ранних возрастах растет, грубо говоря, экспоненциально, а в зрелых возрастах убывает, что вполне соответствует современным данным [62]. Кроме того, модель Плетчера–Нойхаузера позволяет сохранить все результаты, полученные ранее в рамках пенновского подхода, например, накопление мутаций в старших возрастах.

Однако модификация модели Пенны привела и к появлению некоторых сложностей. Так, в экспериментах с искусственным отбором для выявления эволюционных изменений достаточно порядка  $10^2$  поколений, что хорошо соответствует результатам моделирования в моделях Пенны. В модели Плетчера–Нойхаузера этот процесс развивается слишком медленно (около 1 000 000 временных шагов). В целом можно сказать, что модель Плетчера–Нойхаузера сильно продвинула «цепочечную» идею пенновской модели.

### *Модели баланса ресурсов — модели системы*

В моделях баланса ресурсов в явной форме рассматривается перераспределение доступных организму ресурсов (англ. *tradeoff*, т.е. компромисс) между репродукцией и самосохранением организма. Одно из направлений в моделировании баланса ресурсов связано с

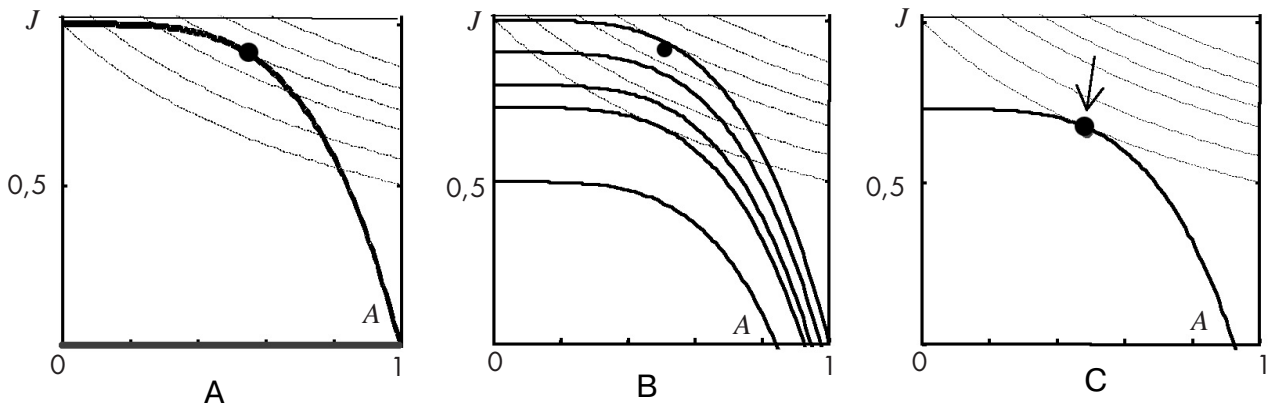


Рис. 4. Эволюционные процессы в модели Партридж–Бэртона [13].

**А.** Оптимизация в быстром масштабе времени. На плоскости  $(J, A)$  пунктиром показаны несколько линий равной приспособленности с  $r = 0, 0,1, 0,2, 0,26, 0,32, 0,38$  (снизу вверх). Жирной линией обозначена кривая допустимых балансов между вероятностями дожития до молодого и до взрослого возраста.

Точка оптимума  $J=0,935, A=0,505$  соответствует  $r=0,26$ . **В.** Зависящие от плотности популяции факторы при увеличении размера популяции ужесточают ограничения.

Тонкими сплошными линиями показаны 5 кривых ограничений равной жесткости для  $(J+A^4)=C$ , для которых  $C = 0,5, 0,73, 0,80, 0,90, 1,00$  (снизу вверх). **С.** Зависящие от плотности факторы медленно перемещают изображающую точку вниз, снижая и максимально возможное значение приспособленности.

Равновесное состояние популяции отвечает  $r=0$  (нижняя жирная точка).

анализом эволюционного процесса [48, 49]. Отбор закрепляет такие генетические свойства, которые в данных условиях среды обеспечивают максимальный репродуктивный успех (максимум фишерского коэффициента приспособленности  $r$  [35, 53]). Обзор моделей баланса ресурсов дан нами в работах [12, 13], поэтому мы ограничимся ниже только наиболее интересными.

#### Графическая модель баланса ресурсов

Д. Резник [49] предложил простую модель-аналогию. Ресурсы, используемые организмом на протяжении жизни, подобны пирогу, который разделен на куски, предназначенные каждый отдельной функции. «Поскольку пирог имеет фиксированный размер, увеличение какого-то куска неизбежно приводит к уменьшению другого» [49]. Однако эволюционные вариации могут приводить не только к перераспределению ресурсов между функциями, но и к изменению объема накопленных ресурсов, так что возможны как вариации «размера пирога», так и вариации способа его деления на части. Простая графическая модель для анализа этой модели была предложена в работе А. J. Van Noordwijk–G. de Jong [61] и рассмотрена нами в обзоре [13].

#### Модель Партридж–Бэртона

В работе Линды Партридж и Ника Бэртона (L. Partridge, N. Barton, [44]) моделируется популяция, состоящая из одних самок, и предполагается, что организмы в возрастном отношении делятся на два класса: молодые (1) и взрослые (2). Вероятность дожития до возраста (1) равна  $J$ , а от (1) до (2) —  $A$ . Каждая самка производит в каждом из возрастов  $m$  дочерей. Скорость роста популяции  $r$  (параметр Фишера) связана с  $J, A$  и  $m$  соотношением

$$m \cdot J \cdot \exp(-r) + m \cdot J \cdot A \cdot \exp(-2r) = 1. \quad (2)$$

Это означает, что любой комбинации  $J, A$  и  $m$  отвечает свое значение  $r$ . Комбинация, обеспечивающая максимальное значение  $r$ , оптимальна. Предполагается, что  $m=1$ , а ресурсы организма ограничены, так что  $J$  и  $A$  связаны соотношением  $(J + A^4) \leq 1$ . Тем самым в ходе эволюционного процесса допускается перераспределение ресурсов между вероятностями дожития до молодого и взрослого возраста. Нелинейность введена для описания различия в затратах, необходимых для продления жизни в разных возрастах.

Эти предположения позволили представить процесс формирования оптимальных признаков истории жизни в удобном графическом виде (рис. 4). Перерас-

пределение между вероятностями выживания в ходе эволюции перемещает изображающую точку вдоль границы допустимой области к оптимуму. Достигнув максимального значения, точка останавливается.

### Модель Дасгупты-Штауффера

Дасгупта (S. Dasgupta [22]) и Штауффер (D. Stauffer [56]) непосредственно реализовали подход Партридж–Бэртона методом Монте-Карло. Эта модель подробно рассмотрена в публикациях ([12, 13]). В модели Штауффера мутации моделируются как факторы, описываемые малой величиной  $\epsilon$ , которые изменяют вероятности  $J$  и  $A$  (для благоприятных мутаций  $\epsilon > 0$ , а для вредных  $\epsilon < 0$ ). Мутации передаются потомкам, так что в семейной линии происходит их накопление:  $J = J_0 \cdot \exp(\epsilon)$ ,  $A = A_0 \cdot \exp(\epsilon \nu)$ . Величина  $\nu > 1$  — плейотропический коэффициент, отражающий большее влияние мутаций в старших возрастах.

Моделирование подтвердило расчетные прогнозы модели Партридж–Бэртона. При сохранении числовых значений параметров исходной модели средние по популяции параметры выживания  $J$  и  $A$  «автоматически» сдвигались к оптимальным значениям Партридж–Бэртона,  $J = 0,935$  и  $A = 0,505$ . Другой результат заключается в прямом подтверждении накопления в ходе эволюционного процесса вредных мутаций в старших возрастах. Однако мутационная нагрузка прогрессивно нарастает со временем, так что с некоторого момента показатель  $r$  делается отрицательным, и популяция вырождается.

### Гомеостатическая модель старения

Сущность модели состоит в том, что основной (и едва ли не единственной) причиной старения считается накопление оксидативных повреждений [9, 26], приводящее к снижению гомеостатических способностей организма с возрастом. Из-за снижения гомеостатической способности доставка кислорода уменьшается, так что энергетический ресурс организма падает. Когда он становится недостаточным для поддержания стационарного состояния, наступает смерть [14, 36, 37]. Расход энергии измеряется в кислородном эквиваленте [14]. Потребление кислорода ( $W_t$  в возрасте  $t$ ), приводит к образованию оксидативных частиц со скоростью  $\alpha \cdot W_t$ . Накопление повреждений вызывает снижение гомеостатической способности организма, обозначаемой как  $S_t$ . Это снижение и воспроизводит в модели процесс индивидуального старения.

Антиоксидантная защита приводит к тому, что реальный ущерб клеточным структурам наносит только малая часть  $\gamma_t$  возникающих частиц. Если общее количество структурных элементов в клетках равно  $N$ , то в

возрасте  $t$  работоспособными остается только  $n_t$  из них, а  $(N - n_t)$  уже выведены из строя. Поскольку оксидативные частицы попадают как в работающие, так и в уже поврежденные элементы, доля «вновь повреждаемых» элементов с возрастом падает, а снижение гомеостатической способности от начального уровня  $S_0$  идет квази-экспоненциально:

$$S_t = S_0 \cdot \exp\left[-\int_0^t R_t dt\right]. \quad (3)$$

Текущий темп старения  $R_t$  пропорционален темпу потребления кислорода  $W_t$  и уровню антиоксидантной защиты,  $\beta_t = \alpha \cdot \gamma_t / N$ :

$$R_t = \beta_t \cdot W_t. \quad (4)$$

Пока в организме поддерживается стационарный режим, уровень кислорода  $X_t$  в клетках составляет его энергетический ресурс. Однако с возрастом этот ресурс уменьшается:

$$X_t = P - \frac{W_t}{S_t}. \quad (5)$$

Поскольку расчет энергии ведется в пересчете на кислород, в уравнение (5) входит уровень кислорода в атмосфере,  $P$ . Перераспределение ресурса возникает в модели в силу естественных причин. Так, увеличение  $W_t$  в ранних возрастах (например, из-за увеличения репродукции) приводит к увеличению темпа старения в этих возрастах, и к зрелому возрасту организм приходит со сниженным энергетическим ресурсом (5).

Эта модель была использована нами для воспроизведения классических температурных экспериментов Майнарда Смита [31]. В работе [37] моделировалось старение у средиземноморской плодовой мушки *Ceratitis Capitata*, причем существенное влияние на баланс ресурсов оказывал временной паттерн антиоксидантной защиты  $\beta_t$ . В работе [36] с помощью этой модели была показана эволюционная оптимальность одного из наиболее часто используемых штаммов дрозофилы, штамма Wayne State.

## 4. Стратегические перспективы моделирования в биogerонтологии

Общая цель работ по моделированию в биологии, хотя и слабо формализованная, состоит в кардинальном изменении роли моделирования в экспериментальном исследовании живых систем. Вместо традиционного анализа «общих тенденций» и воспроизведения в модели среднеабстрактного объекта (организма или популяции), практика моделирования биосистем неуклонно движется к он-лайнному включению модели в сам



процесс экспериментальных исследований. Результаты модельного исследования  $i$ -го эксперимента должны стать исходными позициями для постановки  $(i+1)$ -го. Можно даже сказать, что сами экспериментальные исследования становятся средством адекватного описания биологических объектов — разработки их математической модели. Трудно ожидать, что в ближайшее время этот процесс завершится, но сама цель становится все более очевидной [11, 16].

Характерным примером такого взаимодействия могло бы стать наше «компьютерное повторение» классических экспериментов Майнарда Смита [41], не будь оно проведено сорок лет спустя после самих экспериментов. Мы смогли в рамках гомеостатической модели старения объяснить ряд парадоксов, которые долго ставили в тупик теорию старения [50]. Для этого, впрочем, нам пришлось объединить две ранние теории старения, теорию темпа жизни и пороговую теорию [41].

### *Адекватность биогеронтологических моделей*

Самым известным суждением об адекватности моделей в биологии является высказывание Норберта Винера, что хорошей моделью кошки может быть только другая кошка. В этом парадоксальном утверждении содержится изрядная доля пессимизма, заранее ограничивающая роль математических моделей в познании живых систем. Практика моделирования биологических систем, однако, не вполне согласуется с парадоксальным утверждением Винера. Вопрос об адекватности биологических моделей действительно стоит особняком, поскольку организм — самая сложная из существующих систем. Тем не менее, мы убеждены, что трактовка адекватности моделей, как возможности получения «практической выгоды» от моделирования, сохраняется и в биологических применениях. Предварительный этап математического моделирования в биогеронтологии, — анализ «проблемного пространства», — хорошо разработан. Сформировалось и общее представление о «решающем эксперименте» (key experiment [46]). Так что «модель кошки» рано или поздно будет создана в полном соответствии с прогрессом в понимании структуры и функций животного организма.

Начнем с того, что, несмотря на явную ограниченность результатов (а иногда и очевидные ошибки в постановке задач), авторы каждой из опубликованных моделей старения считают, что их результаты адекватны поставленным задачам. Судя по всему, того же мнения придерживались и редакторы опубликовавших эти работы журналов.

Попытку проанализировать общую проблему адекватности математических моделей задачам биогеронтологии сделали Плетчер и Нойхаузер [46]. Они подчеркнули, что все биодемографические дисциплины це-

ликом основаны на экспериментальных наблюдениях, которые опираются в основном на данные популяционной смертности. Поэтому модели, описывающие феномен старения, в целом должны соответствовать именно популяционным данным. В качестве базиса для оценки адекватности моделей они предлагают использовать совокупность «ключевых экспериментов», которая должна отражать следующие результаты:

- замедление роста смертности в старших возрастах;
- «смещение вправо» траекторий смертности при лабораторном отборе из популяции долгоживущих особей;
- большее генетическое разнообразие в смертности на ранних возрастах по сравнению с поздними;
- преобладание отрицательных корреляций между смертностью в начале жизни и темпом увеличения смертности с возрастом (корреляция Стрелера—Милдвана);
- наличие изменений возрастной смертности, вызываемых изменениями окружающей среды.

Сравнив результаты всех известных им моделей старения с указанным перечнем, Плетчер и Нойхаузер пришли к кардинальному выводу, что к настоящему времени адекватных моделей старения создано не было (чем подтвердили кардинальный тезис Винера). Однако для собственной модели [46] они сделали исключение.

В то же время легко видеть, что этот перечень неадекватен текущему состоянию биогеронтологии в отношении хотя бы корреляций Стрелера—Милдвана, которые к настоящему времени исчезли [65, 66]. Для сравнения укажем, что в свое время Л.А. Гаврилов и Н.С. Гаврилова [2] сформулировали требования к моделям старения в более адекватной форме:

- в модели должно существовать соответствие между наблюдаемым и предсказанным распределением продолжительности жизни;
- модель должна допускать существенное изменение сроков жизни при неизменной конструкции организмов;
- должна существовать стабильность возрастной компоненты смертности, и
- модель должна допускать региональные и половые различия в компонентах смертности.

Разумеется, мы согласны с тем, что математическое моделирование в идеале должно описать всю область «ключевых экспериментов» геронтологии. «Моделью кошки» в этом смысле должна быть совокупность моделей, адекватно описывающих все практически важные аспекты геронтологии. Взятая целиком, совокупность модельных представлений должна отразить совокупность геронтологических знаний.

Однако требование о соответствии каждой модели всем «ключевым результатам» современной геронтологии явно завышено. С одной стороны, если некоторая модель создается для анализа общебиологических проблем старения, ее адекватность любым конкретным экспериментам может быть только относительной. Такая модель в лучшем случае отображает их результаты только «в самом широком смысле». Если, например, анализируется принципиальная возможность сосуществования различных генотипов в ходе эволюции, то требовать от этой модели воспроизведения, еще и «снижения индивидуальной и популяционной смертности в старших возрастах» по меньшей мере нелогично. Создаваемые модели адекватны тем (и только тем) целям, которые перед ними ставились. С этой точки зрения, вполне адекватны поставленным задачам, например, «бит-цепочки» Пенны, отражающие факт накопления мутаций в старших возрастах. Однако от таких моделей не следует требовать адекватности другим классам практических задач. В частности, ни о какой адекватности речи быть не может, если речь идет об анализе физиологических механизмов старения.

### *Парадигмы моделирования*

Если при моделировании одного класса задач вдруг появляется необходимость модельного описания другого класса, то, вообще говоря, должна использоваться другая модель. Однако если данная модель имеет достаточно глубокое идейное содержание, то часто оказывается, что новой модели строить не надо. Достаточно модифицировать имеющуюся модель, оставаясь в рамках сформированных представлений и используя разработанный набор приемов. В этом случае можно говорить об *общей парадигме моделирования* как о сумме постулатов, принципов и приемов, позволяющих создавать различные модификации рассматриваемой модели для разных типов задач.

Каждая парадигма моделирования, в рамках которой происходит адаптация модели к конкретным решаемым задачам, должна содержать в себе достаточно широкие внутренние возможности. Именно парадигма моделирования, взятая целиком, а не каждая модель в ее рамках, должна в идеале адекватно соответствовать полному набору ключевых экспериментов для некоторой области знаний.

Идея Пенны, удачно отобразившая некоторые особенности генотипа, стала основой парадигмы «цепочечного моделирования» эволюционных процессов. Непоследовательность позиции Плетчера и Нойхаузера заключается в том, что, критикуя конкретные пенновские модели, они в своей модели фактически адаптировали идеи Пенны для получения биологически адекватных результатов, подтвердив тем самым жизнеспособность парадигмы «бит-цепочек».

Основой другой парадигмы моделирования может стать гомеостатический подход к старению. Гомеостатическая парадигма позволяет реализовать различные модели в зависимости от того, для каких целей создается модель и какие «ключевые эксперименты» для этого доступны. Введение дополнительных предположений позволяет создавать модели, адекватные широкому спектру экспериментальных исследований. Наши последние публикации об индивидуальном репродуктивном паттерне [38, 39] подтверждают это.

Разумеется, настоящий обзор не претендует на полноту представления как отдельных моделей, так и парадигм моделирования в биogerонтологии. Нельзя, например, исключить, что какие-либо из представленных нами моделей породят свои парадигмы. Кроме того, за пределами обзора остались парадигмы моделирования, порожденные идеями Стрелера—Милдвана [67]. Однако можно ожидать, что рассмотренные в настоящем обзоре гомеостатическая парадигма и парадигма «цепочечного» генома в любом случае внесут существенный вклад в дальнейшее развитие биogerонтологических моделей.

## **5. Моделирование видовой продолжительности жизни человека**

### *Максимальное потребление кислорода как лимитирующий фактор жизни*

Одним из интересных результатов, связанных с гомеостатической парадигмой, является вывод о том, что продолжительность жизни может ограничиваться падением максимального потребления кислорода организмом [11, 16]. Действительно, с возрастом предельные возможности организма противостоять нагрузкам (стрессам, опасностям, травмам и т.д.) уменьшаются. В самом общем виде можно сказать, что если возмущение по силе превосходит предел этих возможностей, то наступает смерть.

В моделях старения и смерти эти положения формализуется по-разному. Наиболее известная формализация — модель Стрелера—Милдвана [57]. В ней причиной смерти в возрасте  $x$  считается появление нагрузки, которая превосходит максимальные возможности организма в этом возрасте. Несмотря на то, что эта формализация широко используется в популяционном анализе, возможности ее применения в моделях индивидуального старения и смерти ограничены. Действительно, в модели Стрелера—Милдвана нагрузка имеет случайное (больцмановское) распределение и действует на организм вне зависимости от его возраста, в старших возрастах так же, как и в младших. На самом же деле, животные контролируют свое поведение, по возможности избегая «рискованных» ситуаций. Уставшая

муха, вместо того, чтобы умереть в полете, просто прекращает полет и садится, а «пожилые» мухи вообще перестают летать. «Все мухи перед смертью теряют способность летать и поэтому в стареющей популяции легко могут быть опознаны», — пишет Р. Сохал [54, стр. 39]. Это приводит к тому, что в больших возрастах нагрузки на организм животного должны уменьшаться, чего модель Стрелера—Милдвана не отражает.

Можно сказать, что эта модель адекватна «естественным» условиям жизни животных, но для анализа экспериментальных популяций ее адекватность требует особого рассмотрения. Простейший пример — смерть организма в экстремальных ситуациях, когда необходимо выполнение физической нагрузки, по мощности превосходящей его кислородный резерв [20]. В естественных условиях жертва, которая не способна бежать быстрее догоняющего ее хищника, погибнет от его зубов. Хищник, не способный догнать жертву, погибнет от голода. Обратим, однако, внимание на то, что в обоих случаях смерть наступает не из-за полного истощения ресурсов организма, а в результате временного их снижения, которое заканчивается трагически только в силу «агрессивности» среды. Если, однако, среда неагрессивна, то в обоих случаях смерть организма не наступит. Потенциальная жертва, отдохнув, возобновит нормальную жизнь. Хищник, даже не способный на успешную охоту, в зоопарке получит пищу от служителя.

Таким образом, если вероятность появления «угрожающих ситуаций» в среде достаточно велика, то в популяции доминирует смертность по Стрелеру—Милдвану, а прочими причинами смертности можно пренебречь. Для такой модели сохраняется и феномен увеличения риска смерти с возрастом: вероятность гибели организма с возрастом увеличивается из-за того, что смертельными становятся все более «слабые» угрозы. Если, однако, среда «неагрессивна» (как в популяциях, искусственно содержащихся в неволе), то модель Стрелера—Милдвана становится в принципе неадекватной. В искусственных популяциях все «внешние» смерти должны быть исключены, а единственной причиной остается «смерть от старости» [25, 27].

«Естественная» смерть организма наступает не тогда, когда он может попасть в энергетически критический режим — его можно избежать, перейдя на «щадающий» режим. Смерть наступит только тогда, когда сил не хватает уже на сам «щадающий» режим. Гомеостатическая модель старения непосредственно связывает падение кислородного ресурса организма с его смертью.

Обычно минимально необходимое для жизни потребление кислорода обозначают как «базальный обмен»  $W_{\text{BMR}}$  (фактически, однако, известно, что минимально необходимое потребление кислорода все же

больше [30]). Таким образом, смерть от старости наступает в возрасте  $x_D$ , при котором организм не способен поддерживать основной обмен. В соответствии с (5), в этом возрасте гомеостатическая способность должна упасть до

$$S(x_D) = W_{\text{BMR}}/P. \quad (6)$$

В физиологии человека и животных в качестве оценки физических ресурсов организма широко используется максимальное потребление кислорода (МПК, англ. *Maximal Oxygen Uptake*) [20]. Как и у насекомых, у человека величина МПК с возрастом падает. При отсутствии болезней, травм и прочих «внешних» причин смерти жизнь может продолжаться до тех пор, пока

$$\text{МПК} > \text{МПК}. \quad (7)$$

Гомеостатический подход позволяет в явном виде получить оценку возраста, в котором это произойдет.

### *История жизни человека и современная цивилизация*

Можно считать, что генетический аппарат современного цивилизованного человека в целом сформировался в доисторические времена, так что его история жизни эволюционно оптимизирована для первобытных условий жизни. Это означает, что такие показатели, как среднестатистические инвестиции в репродукцию и поддержание сомы, зафиксированы так, что в ожидаемых условиях среды максимизируется ожидаемый репродуктивный успех. Термин «ожидаемый» соответствует, очевидно, первобытным условиям (с соответствующим режимом питания, физических и психических нагрузок и т.д.) при генетически предопределенном поведении.

Все существующие в природе виды живых организмов сформировались путем отбора (естественного или искусственного), механизмы которого были общими для человека и животных. Биологическая оптимизация истории жизни в эволюции направлена в основном на достижение репродуктивного успеха: «репродукция является сутью приспособленности, которая и максимизируется естественным отбором» [35].

В работе [59], например, был проведен качественный параллельный анализ этого процесса у плодовой мушки *Drosophila* и у человека. Были рассмотрены механизмы, способствующие сохранению «негативной» мутации в естественных условиях среды (на Гавайях) у одного из видов плодовой мушки, *Drosophila mercatorum*. Характерная мутация приводила к более раннему наступлению яйценоскости, но увеличение плодородности

сти вызывало ускорение старения и укорочение естественной продолжительности жизни (ПЖ). Было обнаружено, что причиной, закрепляющей эту мутацию в популяции, является десикация организма в естественных условиях (его высыхание в засушливом климате острова). Тогда возможные потери в репродуктивном успехе за счет ускорения старения проявятся не могли, поскольку ПЖ ограничена не столько естественной смертью организмов, сколько их преждевременной смертью из-за обезвоживания. В то же время увеличение потомства в ранних возрастах, когда смертность невелика, оказывалось эволюционно выгодным.

Аналогичные явления известны и у человека. В ряде африканских стран естественная ПЖ у человека заметно снижается из-за смертности в ранних возрастах, вызываемой малярией. В этих популяциях закрепилась «негативная» мутация, вызывающая у человека характерное заболевание — серповидную анемию. Для этого заболевания, как и для других анемий, характерно снижение гемоглобина крови, что приводит к укорочению ПЖ за счет смертности в поздних возрастах. Однако устойчивость к малярии сокращает смертность в ранних возрастах, так что суммарный итог приводит к увеличению репродуктивных возможностей.

Поскольку естественный отбор не способен обеспечить совершенства по каждому из признаков в истории жизни, в обоих случаях «здоровая старость» индивидуума была принесена в жертву ожидаемому репродуктивному успеху. Старение и болезни являются той общебиологической ценой, которую организмы заплатили за эволюционную оптимальность [35].

Однако оптимальность генотипа, закрепленная у человека на ранних этапах его истории, в современных условиях потеряла смысл. Во-первых, неясно, насколько генетическое наследство, обеспечившее человеку оптимальность в первобытных условиях, сохраняет свои качества в современных условиях. Действительно, суммарный популяционный репродуктивный успех зависит от соотношения факторов риска (как внешних, так и внутренних). А эти факторы кардинально изменились вместе с изменением жизненной среды. Смена условий произошла на всех уровнях общения человека и природы — физическом (тепловой режим жилья и одежды, световой, звуковой, радиационный фон), химическом (новые вещества в повседневном обиходе, новые пищевые продукты и добавки, медикаментозные средства), биологическом (микробиотика) и психосоциальном (производственные и психологические нагрузки).

Во-вторых, стремительно изменяются сами «критерии оптимальности» жизни. Хотя осознание эволюционных критериев оптимизации в природе происходит только сейчас (см., напр., [35]), сама смена критериев произошла довольно давно. Этот процесс шел и идет

параллельно формированию культур и касается всех сфер жизни человека — социального статуса, регламентации поведения, режимов питания, стандартов физической и психической активности, полового и репродуктивного поведения и т.д.

Можно сказать, что эволюционно-оптимальный генотип человека сегодня мешает ему получить от жизни то, что он хочет. Многодетность, естественное следствие и зримое воплощение эволюционной оптимальности, среди жизненных приоритетов человека давно отошла на второй план. Зато в последние десятилетия резко изменяются демографические и социальные запросы человека — его представления о желаемом уровне здоровья и продолжительности жизни. Таким образом, естественная история жизни первобытного человека в последние века и десятилетия постепенно заменяется вариативными историями жизни современного человека, живущего в различных условиях и формируемыми различными социальными и поведенческими стереотипами.

Это положение отчасти отразилось и в современной геронтологии. Появилась потребность в анализе различных видов истории жизни человека — «традиционной» (эволюционно-оптимальной в среднестатистическом смысле) и «современных» историй жизни, активно формируемых самим человеком. Предмет такого анализа — возможность отхода от эволюционно оптимальной истории жизни, что позволило бы в условиях современного цивилизованного общества снизить темпы старения, обеспечить «здоровую и счастливую старость» и увеличить продолжительность здоровой жизни. Если ограничиться простым примером, то малярию (имеющую явные причинно-следственные связи с оптимизацией истории жизни у человека в условиях первобытной Африки) в цивилизованном мире можно было бы победить медикаментозными средствами и обойтись без тех генетических изменений, которые приводят к серповидной анемии и сокращению жизни.

### *Продолжительность жизни человека*

Для определения максимальной продолжительности жизни у человека достаточно оценить изменение величин МПК и мПК с возрастом и определить, в каком возрасте естественное старение гомеостатических механизмов делает баланс МПК и мПК невозможным.

Результаты непосредственного изменения максимального потребления (МПК) с возрастом приводятся в монографии [20] в поперечных наблюдениях. Данные даются как в абсолютных значениях (литров  $O_2$ /мин), так и в удельных единицах (литров  $O_2$ /мин/кг). Наши дальнейшие построения можно проводить в обоих масштабах, однако, мы остановимся на удельных единицах, поскольку именно удельные показатели с возрастом ка-

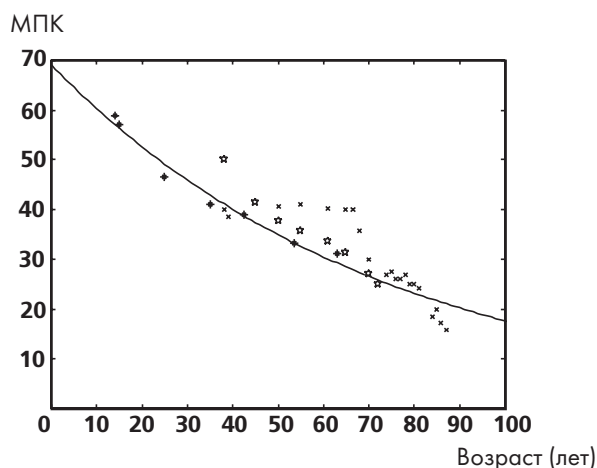


Рис. 5. Изменение величины МПК с возрастом у человека. Восьмиугольники — популяционные данные [20] и их экспоненциальная аппроксимация (сплошная линия). Пентаграммы и крестики — индивидуальные истории жизни доктора Сида Робинсона и доктора Дилла (соответственно) [28].

жуются более надежными [30]. Соответствующие популяционные (поперечные) данные по МПК приводятся на рис. 5. Что касается продольных наблюдений, то в работе [28] приводятся две такие записи — истории жизни д-ра Дилла и д-ра Сида Робинсона. Эти данные также приведены на рис. 5. Для экстраполяции экспериментальных данных по МПК у человека мы можем воспользоваться экспоненциальным приближением

$$W_{\max}(x) = W_0 \cdot \exp[-Rx]. \quad (8)$$

Следует отдавать отчет в том, что принципиальная формула (8) задает кардинальный вопрос современных теорий старения: «стареют ли старые организмы медленнее, чем молодые»? Гомеостатическая модель старения *a priori* исходит из экспоненциального замедления темпа старения индивидуума [точнее говоря, базовое экспоненциальное замедление старения (1) модулируется поведенческими и средовыми факторами]. Однако в современной биogerонтологии вопрос о характере старения (линейном или экспоненциальном) активно дискутируется [11, 16, 64].

Вторая группа привлекаемых данных связана с возрастным изменением минимальных потребностей организма, мПК. Принято считать, что величина мПК у человека с возрастом падает, приближаясь к уровню BMR. По мнению Э. Масоро, одного из наиболее авторитетных специалистов в этой области, превышение энергетических расходов над BMR с возрастом стабилизируется. Поэтому мы ограничиваемся простейшим допущением о постоянстве этой величины при больших возрастах.

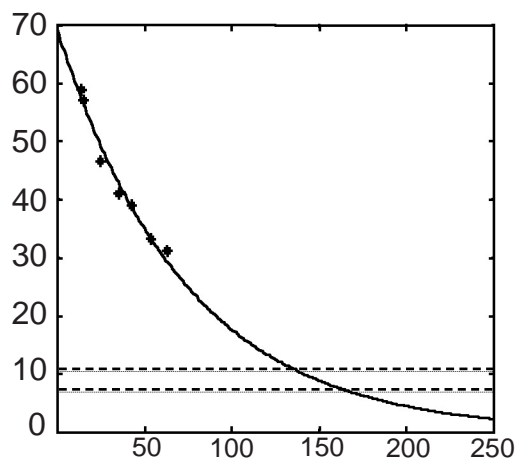


Рис. 6. Определение видового предела жизни человека по принципу баланса максимальных возможностей (МПК) и минимальных потребностей (мПК). Горизонтальные пунктирные линии соответствуют 200 и 300% от базального уровня человека в 70 лет. Соответствующие оценки предела жизни составляют 169 и 138 лет.

На основании этих данных можно промоделировать несколько вариантов, различающихся уровнями мПК человека в возрасте свыше 100 лет (рис. 6). Горизонтальные пунктирные линии соответствуют предельному снижению МПК до уровня в 200 и 300% от базального уровня человека в 70 лет. Соответствующие оценки проксимативного предела жизни составляют 169 и 138 лет.

В целом такой диапазон оценок не кажется завышенным. Действительно, количество людей, переживших 100-летний предел, постоянно увеличивается, а реально наблюдаемая максимальная продолжительность жизни находится в интервале 115–120 лет [29, 42].

## 6. Обсуждение

Математическое моделирование в последние годы становится одним из рабочих методов биogerонтологии. Правда, в биологии старения традиционно существует известный скептицизм в отношении математических моделей. «Математики, физики и специалисты в области математической популяционной генетики могут плести обширные сети математических теорий, которые кажутся полностью лишены эмпирического значения», — говорит один из ведущих специалистов по старению Майкл Роуз [50, стр. 3]. Однако этому утверждению противостоит устойчивая тенденция современных экспериментальных исследований подвергать биологические гипотезы математическому анализу. Мы придерживаемся той точки зрения, что математическое моделирование может и должно стать рутинным и удобным для биологов средством формулирования биологически обоснованных и математически корректных

гипотез относительно различных аспектов старения и их экспериментальной проверки.

Общей целью биogerонтологических исследований является получение знаний, позволяющих улучшить и продлить жизнь современного человека. В то же время предложенные выше методы ориентированы, в основном, на экспериментальные исследования на животных. Не вызывает сомнений, что такие исследования позволяют пролить свет на особенности истории жизни у человека. Однако между животными и человеком существует огромная разница. Начать с того, что наиболее полные результаты по анализу истории жизни получены на относительно простых животных — насекомых (плодовых мушках), нематодах и грызунах. Если перенос этих данных на млекопитающих, включая человека, считать проблемой номер один, то проблемой номер два окажется перенос этих же данных с первобытного человека на цивилизованного.

Наиболее полные математические модели разработаны для простых животных, и в первую очередь — для насекомых, у которых условия жизни намного «проще», чем у человека. Прежде всего, насекомые, в отличие от цивилизованного человека, продолжают жить в тех же природных условиях, в которых сформировался их генотип. Кроме того, в экспериментальных условиях у насекомых удается практически полностью элиминировать внешние причины смертности, так что единственной причиной их гибели становится естественная смерть. Это позволяет абстрагироваться от анализа всего многообразия внешних причин смертности у человека (начиная от «несчастных случаев» и кончая болезнями).

К сожалению, прямое повторение методологии моделирования истории жизни у животных для человека сегодня практически невозможно. Действительно, для рассмотрения модели старения у насекомых оказалось достаточно единственной переменной — гомеостатической способности системы.

При создании модели истории жизни у человека все эти вопросы требуют отдельной проработки. Парадокс заключается в том, что клинические данные накапливаются применительно к отдельным системам организма — кровообращение, дыхание, деятельность мозга, онкология. Интегрирование этих данных в единой модели организма в принципе возможно (например, в рамках параметрической фармакокинетики и моделирования токсикологических поражений организма [6]). Однако, как показал наш опыт [15], для этого необходима как разработка общих методик оценки функционального состояния отдельных систем и органов организма, так и обеспечение этих методик реальными клиническими и экспериментальными данными. В целом это представляет собой задачу огромного масштаба и в

настоящее время вряд ли выполнимо на уровне, достаточном для построения количественного прогноза.

Поскольку прямое повторение гомеостатической модели старения для человека сегодня невозможно, возникает вопрос: что же конкретно можно использовать из результатов моделирования истории жизни животных (в том числе и насекомых) для изучения истории жизни человека?

Во-первых, становится более ясной общая картина взаимосвязей между старением на клеточном уровне (накоплением оксидативных повреждений) и реакциями целостного организма. Во-вторых, гомеостатическая парадигма предоставляет исследователям общую базу для оценки тех отношений, которые существуют между параметрами истории жизни и распределением энергетических ресурсов организма. Это особенно важно с точки зрения перспективности для человека известных экспериментальных методов продления жизни у животных.

К настоящему времени максимальный успех в смысле продления жизни у животных достигнут несколькими методами:

- Температурные воздействия. Снижение температуры среды увеличивает продолжительность жизни — но только у насекомых [50].
- Калорические ограничения. Пониженное питание увеличивает продолжительность жизни (в основном у грызунов [30]).
- Ограничение в производстве потомства. Особенно эффективным этот метод оказался у насекомых (дрозофилы [43]).
- Генетические манипуляции (трансгенные животные [58], искусственная селекция [19]).

Если отвлечься от генетических манипуляций, то перспективные способы воздействия на параметры истории жизни у животных можно коротко обозначить как «холод, голод и половое воздержание». Тогда моделирование историй жизни у различных видов животных позволяет прояснить связи между экспериментальным успехом по продлению жизни и исходными ресурсами организма, изначально связанными с каждым из трех типов манипуляций. Так, большое увеличение продолжительности жизни у дрозофилы за счет ограничения потомства, вероятно, объясняется тем, что эта функция исходно потребляет до 40% всей энергии организма (оценка получена методом математического моделирования [36]). Не исключено также, что влияние калорического ограничения на продолжительность жизни носит опосредованный характер (через механизм сокращения расходов ресурсов на репродукцию). В настоящее время наиболее перспективным направлением на этом пути кажется моделирование энергетических компромиссов (баланса энергии, расходуемой на поддержа-

ние соматического гомеостаза и на репродукцию [39, 40]). Что касается «холода», то в последнее время ставится вопрос о связи ПЖ с температурой тела<sup>1</sup>.

В-третьих, принципиальным достижением моделирования истории жизни у животных в понимании процессов старения у человека может стать вклад в дискуссию о том, «стареют ли старые организмы медленнее, чем молодые» [11, 16, 64]. Моделирование предоставляет дополнительные аргументы в пользу того, что «базовый» процесс старения у человека с увеличением возраста действительно замедляется.

Наконец, моделирование старения у животных позволяет выделить некоторые методические приемы, которые можно непосредственно использовать для оценки параметров истории жизни у человека, не создавая самой модели истории жизни. Примером служит идея сравнения максимально развиваемой мощности и мощности, минимально необходимой для поддержания жизнедеятельности. В настоящей работе этот подход доведен до логического конца, что позволило дать оценку абсолютного предела видовой продолжительности жизни у человека. Разумеется, реально наблюдаемая продолжительность жизни всегда меньше вычисленного «абсолютного предела».

## Литература

1. Блохинов Ю.Б. Об описании повозрастной смертности популяции // Моделирование процессов экологического развития.—М.: ВНИИСИ, 1982.—Вып. 2.—С. 86–91.
2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни (2-е изд.)— М.: Наука, 1991.
3. Гладышев Г.П. Термодинамическая теория старения выявляет причины старения и смерти с позиции общих законов природы // Успехи геронтол.—2001.—Вып. 7.—С. 42–45.
4. Голубев А.Г. Взаимная совместимость представлений о старении и продолжительности жизни, их механизмах и проявлениях на уровне организма и популяции, и их эволюции // Успехи геронтол.—1997.—Вып. 1.—С. 25–33.
5. Дагаев В.Н., Казачков В.И., Литвинов Н.Н., Новосельцев В.Н. Об использовании математических подходов к совершенствованию диагностики и лечения отравлений // Токсикол. вестн.—1994.—№ 6.—С. 33–36.
6. Дагаев В.Н., Новосельцев В.Н. Параметризация фармакокинетических моделей для исследования процессов управления в организме // Автоматика и Телемеханика.—1995.—№ 4.—С. 130–144.
7. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин В.Н. Фундаментальные механизмы профилактики.—М.: Биоинформсервис, 2002.
8. Зотин А.И., Зотин Р.С., Прокофьев Е.А., Коноплев В.А. Использование уравнений роста для определения максимальной продолжительности жизни млекопитающих и человека // Изв. АН СССР. Сер. биол.—1978.—№ 1.—С. 87–96.
9. Кольтовер В.К. Теория надежности, супероксидные радикалы и старение // Успехи соврем. биол.—1983.—Т. 96.—С. 85–100.

10. Лищук В.А., Мосткова Е.В. Основы здоровья. Актуальные задачи, решения, рекомендации.—М., 1995.
11. Новосельцев В.Н. Математическое моделирование организма // Наука в России.—2003.—№ 1.—С. 52–58.
12. Новосельцев В.Н., Аркин Р., Яшин А.И., Новосельцева Ж.А. Математическое моделирование истории жизни у человека и животных // Труды Института проблем управления.—2002.—Т. 15.—С. 129–151.
13. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Математические модели истории жизни и баланса ресурсов // Успехи геронтол.—Вып. 7.—2001.—С. 52–64.
14. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 132–140.
15. Новосельцев В.Н., Хальфин Р.А., Грибанова Т.Н. Моделирование организма человека в целом для задач управления биосоциальными и биотехническими процессами // Приборы и системы управления.—1998.—Вып. 1.—С. 66–73.
16. Новосельцев В.Н., Яшин А.И. Почему мы стареем: математические модели истории жизни // Информационные технологии в здравоохранении.—2002.—№ 5–7.—С. 2–11.
17. Самарский А.А., Михайлов А.П. Математическое моделирование. Идеи. Методы. Примеры.—М.: Наука, 1997.
18. Терехин А.Т. Оптимизационное моделирование эволюции жизненного цикла: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.—М., 2001.
19. Arking R., Burde V., Graves K. et al. Forward and reverse selection for longevity in *Drosophila*. Is it characterized by alteration of antioxidant gene expression and oxidative damage patterns // Exp. Geront.—2000.—Vol. 35.—P. 167–185.
20. Astrand P.O., Rodahl K. Textbook of work physiology.—N.Y.: McGraw Book Company, 1986.
21. Brown K.S., Forbes W.F. A mathematical model of aging processes. I // J. Gerontol.—1974.—Vol. 29(1)—P. 46–51.
22. Dasgupta S. A computer simulation for biological aging // J. de physique. I.—1994.—Vol. 4 (10)—P. 1563–1570.
23. Di Stefano III, J.J. The modeling methodology forum: an expanded department. Additional guidelines // Amer. J. Physiol.—1984.—Vol. 1.
24. Economos A.S. Rate of aging, rate of dying and the mechanism of mortality // Arch. Geront. Geriatr.—1982.—Vol. 1.—P. 3–27.
25. Fries J.F. Aging, natural death and the compression of morbidity // New Engl. J. Med.—1980.—Vol. 303.—P. 130–135.
26. Harman D. Extending functional life span // Exp. Gerontol.—1998.—Vol. 33.—P. 95–112.
27. Hayflick L. How and why we age // Exp. Gerontol.—1998.—Vol. 33.—P. 639–653
28. Horwath S.M. Aging and adaptation to stress // Environmental Physiology: aging, heat and altitude / Horwath S.M. and Yousef M. (Eds.).—New York: Elsevier North Holland, 1981.—P. 437–452.
29. Lohman P.H.M., Sankaranarayanan K., Ashby M. Choosing the limits to life // Nature.—1992.—Vol. 357.—P. 185–186.
30. Masoro E. J. Metabolism // Handbook of the biology of aging (2 edition) / C.E. Finch and E.L. Shneider eds.— NY.: Van Nostrand, 1985.—P. 540–557
31. Maynard Smith J. Theories of aging // Topics in the biology of aging / Krohn PL (Ed.).—NY.: Wiley Interscience, 1966.
32. Mitteldorf J. Can experiments on caloric restriction be reconciled with the disposable soma theory for the evolution of senescence // Evolution.—2001.—Vol. 55.—P. 1902–1905.

<sup>1</sup> В этом смысле можно оценить высказывания Джорджа Рота (George Roth) об увеличении ПЖ у людей с относительно низкой температурой тела и низким сахаром крови.

33. Moss de Oliveira S., Alves D., Sa Martins J.S. Evolution and ageing // *Physica A*.—2000.—Vol. 285.—P. 77–100.
34. Murphy E.A. Genetics of longevity in man // *The Genetics of Aging*.—NY.: Plenum Press, 1978.—P. 261–301.
35. Nesse R.M., Williams G.C. Evolution by natural selection // *Evolution and healing* / Nesse R.M., Williams G.C., Eds.—London: Weidenfeld and Nicolson, 1995.—P. 13–25.
36. Novoseltsev V.N., Arking R., Novoseltseva J.A. and Yashin A.I. Evolutionary optimality applied to *Drosophila* experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency // *Evolution*.—2002.—Vol. 56.—P. 1136–1149.
37. Novoseltsev V.N., Carey J., Liedo P., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested by statistical modeling // *Exp. Gerontol.*—2000.—Vol. 35.—P. 971–987.
38. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Boyko S.I., Yashin A.I. What Fecundity Patterns Indicate about Aging and Longevity: Insights from *Drosophila* Studies // *J. Gerontol.*—(to appear).—2003.
39. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. What does a fly's individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing // *Mech. Age. Dev.*—(to appear).—2003.
40. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Boyko S.I., Yashin A.I. Homeostasis and Aging. Slow–Fast Dynamics of Senescence and Death // *Modelling and Control in Biomedical Systems. Transactions of IFAC Symposium / E.Carson and E.Salzsieder, Eds.*—Karlsburg/Greifswald, 2000.—P. 71–76.
41. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. Homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in early aging experiments: a fusion and extension of the old theories of aging // *Biogerontology*.—2001.—Vol. 2.—P. 127–138.
42. Olshansky S.J., Carnes B.A., Cassel C. In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity // *Science*.—1990.—Vol. 250.—P. 634–640.
43. Partridge L. Sexual activity and life span // *Insect aging. Strategies and mechanisms* / Collatz K.-G. and Sohal R.S. eds.—Berlin: Springer-Verlag, 1986.—P. 45–54.
44. Partridge L., Barton N.H. Optimality, mutation and the evolution of ageing // *Nature*.—1993.—Vol. 362.—P. 305–311.
45. Penna T.J.P. A bit–string model for biological aging // *J. Stat. Physics*.—1995.—Vol. 78.—P. 1629–1633.
46. Pletcher S.D., Neuhauser C. Biological aging — Criteria for modeling and a new mechanistic model // *Int. J. Modern Physics*.—2000.—Vol. 11.—P. 525–546.
47. Racco A., de Menezes M.A., Penna T.J.P. Search for an unitary mortality law through a theoretical model for biological ageing // *Theory in Biosciences*.—1998.—Vol. 117.—P. 101–108.
48. Reznick D., Nunney L., Tessier A. Big houses, big cars, superfleas and the costs of reproduction // *TREE*.—2000.—Vol. 15 (10).—P. 421–425.
49. Reznick D.N. Cost of reproduction: an evaluation of empirical evidence // *Oikos*.—1985.—Vol. 44.—P. 257.
50. Rose M.R. *Evolutionary biology of aging*.—Oxford, 1991.
51. Shanley D.P., Kirkwood T.B.L. Calorie restriction and aging: A life–history analysis // *Evolution*.—2000.—Vol. 54 (3).—P. 740–750.
52. Simms A. The use of a measurable cause of death (hemorrhage) for the evaluation of aging // *J. Gen. Physiol.*—1942.—Vol. 26.—P. 169–178.
53. Smith R.D. Simulation (encyclopedia article). <http://www.modelbenders.com/encyclopedia/> — 2000.
54. Sohal R.S. The rate of living theory: a contemporary interpretation // *Insect Aging. Strategies and Mechanisms* / Collatz K.-G. and Sohal R.S., Eds.—Berlin: Springer-Verlag, 1986.—P. 23–43.
55. Stauffer D. Monte Carlo simulation for biological aging // *Brazilian J. Physics*.—1994.—Vol. 24 (4).—P. 900–906.
56. Stauffer D., de Oliveira P.M.D., Moss de Oliveira S., dos Santos R.M.Z. Monte-Carlo simulation of sexual reproduction // *Physica*.—1996.—Vol. 231 (4).—P. 504–514.
57. Strehler B.L., Mildwan A.S. General theory of mortality and aging // *Science*.—1960.—Vol. 132.—P. 14–21.
58. Tatar M. Transgenes in the analysis of life span and fitness // *Amer. Nat.*—1999.—Vol. 154 (suppl.).—P. S67–S81.
59. Templeton A.R., Johnston J.S., Sing C.F. The proximate and ultimate control of aging in *Drosophila* and humans // *Evolution of longevity in animals. A comparative approach* / Woodhead A.D. and Thompson K.H. (Eds.).—NY and London: Plenum Press, 1987.
60. Teriokhin A.T. Evolutionarily optimal age schedule of repair: computer modelling of energy partition between current and future survival and reproduction // *Evol. Ecol.*—1998.—Vol. 12.—P. 291–307.
61. Van Noordwijk A.J., de Jong G. Acquisition and allocation of resources — their influence on variation in life history tactics // *Amer. Nat.*—1986.—Vol. 128.—P. 137–142.
62. Vaupel J.W., Carey J.R., Christensen K. Biodemographic trajectories of longevity // *Science*.—1998.—Vol. 280.—P. 855–860.
63. Williams G.C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution*.—1957.—Vol. 11.—P. 398–411.
64. Wilmoth J.R., Horiuchi S. Do the oldest old grows old more slowly? // *Research and perspectives in longevity. The paradoxes of longevity* / J.-M. Robine et al., eds.—Berlin — Heidelberg — New York: Springer-Verlag, 1999.—P. 35–59.
65. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I., Ukraintseva S.V., Oeppen J. New age pattern of survival improvement in Sweden: Does it characterize changes in individual aging? // *Mech. Age Dev.*—2002.—Vol. 123.—P. 637–647.
66. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I., Ukraintseva S.V., Oeppen J. The new trends in survival improvement require a revision of traditional gerontological concept // *Exp. Gerontol.*—2001.—Vol. 37.—P. 157–167.
67. Yashin A.I., Iashina I.A., Begun A.S. Mortality modeling: a review // *Math. Population Studies*.—2000.—Vol. 8 (4).—P. 305–332.



*V.N. Novoseltsev<sup>1,2</sup>, J.A. Novoseltseva<sup>1</sup>, A.I. Yashin<sup>2</sup>*

**MATHEMATICAL MODELING IN GERONTOLOGY – STRATEGIC PERSPECTIVES**

<sup>1</sup> Institute of Control Sciences RAS, Moscow, Profsoyuznaya 65; e-mail: novoselc@ipu.rssi.ru;

<sup>2</sup> Max Planck Institute for Demographical Studies, Rostock, Germany, Conrad-Zuse-Str., 1;  
e-mail:yashin@mpg.demogr.de

Mathematical description of aging and mortality is presented. A review of tendencies in modeling is discussed and some difficulties related to adequacy and the ways of information presentation in the models are talked about. A short view is given at the two main modeling techniques in biology, namely the models of data and models of a system. Strategic perspectives of modeling in biogerontology are presented in terms of modeling paradigms. One can speak about a general paradigm consisting of postulates, principles and techniques related to a model, which allows a solving different problems with the same model, if the model can be modified to treat the variety of problems. Modification is to be done in the framework of concepts of the model by using a sum of the methods related to it. It is shown how the homeostatic paradigm can be used to predict a specific human longevity.

**Key words:** gerontology, mathematic modeling.