



# МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ПРАКТИКА

2/3. 2009

## 2009 - ГОД МОЛОДЕЖИ ПРОЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ

Здоровье молодежи России .....11

Качество жизни и здоровье нации .....38

Онкология России - перспективы развития ...50

Инвестиции в человека .....73

Клеточные технологии .....81

Новости практической медицины .....95





**Авшалумов Александр Шамаилович**

Директор Московского института кибернетической медицины (МИКМ), математик, к.т.н.

## Концептуальная информационно-энтропийная модель старения организма человека

Проблема старения и долголетия – это одна из тех "вечных" проблем, которые волновали людей с незапамятных времен и продолжают волновать в настоящее время. Какие только не предлагались чудодейственные средства и эликсиры, экзотические способы и методики продления жизни и молодости – все они в конечном итоге оказывались несостоятельными. Лишь относительно недавно (по существу, начиная с XIX века) данная проблема стала предметом научного рассмотрения. Около века назад возникла даже новая наука – геронтология (от греч. *γέρωντος*, "старик" + ...логия), изучающая социальные, психологические и биологические аспекты старения, причины и способы борьбы с ним.

Как известно, одним из важных инструментов научного познания является моделирование исследуемого объекта, явления или процесса. Научное познание в принципе не мыслится без построения и исследования соответствующих моделей, их уточнения в процессе дальнейших исследований, выявления противоречий, развития и совершенствования. Именно модели составляют основу нашего представления о мире, являясь системообразующими элементами знания. С этой точки зрения не представляют исключения и процессы старения, вопросами построения моделей которых занимались с давних пор ученые – представители самых разных отраслей науки. Это математики и физики, медики и биологи, биофизики и биохимики, философы, социологи и психологи, специалисты в области теории связи, управления, надежности, информатики и т.д. На настоящее время насчитывается более ста моделей старения, многие из которых представляют лишь чисто исторический интерес.

Существуют различные типы моделей, появившихся в последнее время или предложенных ранее, но сохранивших свою актуальность, которые с разных позиций отражают процессы старения (см., например, [1–5]) Можно выделить, по крайней мере, пять разновидностей подобных моделей.

**1. Биологические модели.** В основе таких моделей лежат исследования, направленные на выявление биологических механизмов старения. Более точно, их следовало бы назвать теориями старения. Наиболее популярными из них являются теломерная теория [1, 6, 7], оксидативная (свободноради-

кальная) теория [8–11] и связанная с ней теория темпа жизни [12], элевационная теория [13], митохондриально-оксидативная теория [14], редусомная [15] и молекулярно-генетические теории [16].

**2. Статистические модели.** Подобные модели основываются на различного рода статистических данных – в первую очередь о данных смертности в зависимости от числа прожитых лет и иных факторов, способных, по мнению авторов, повлиять на уровень смертности, а значит и на продолжительность жизни. В них не используются какие-либо гипотезы о физических механизмах, объясняющих те или иные статистические закономерности. Более того, не делается даже попыток выяснить природу этих механизмов.

Исторически наиболее ранней статистической моделью является модель Б. Гомпертца [17]. Она была предложена еще в 1825 году для решения проблем, связанных со страхованием жизни. Гомпертц предположил, что жизнеспособность организма, т.е. его способность противостоять разрушительным факторам, снижается пропорционально ее текущему значению в данный момент. Как следствие получается, что смертность увеличивается с возрастом по экспоненциальному закону.

Формула Гомпертца позднее была усовершенствована У. Мейкемом [18], который добавил к ней аддитивную константу, фиксирующую некоторый независящий от возраста член, связанный с эколого-социальными условиями жизни человека.

Общепризнанно, что модернизированная формула Гомпертца-Мейкема является наилучшей для описания смертности в возрастном интервале, который в настоящий момент имеет границы примерно от 10 до 80 лет.

Подчеркнем, что все статистические модели, по сути, являются моделями смертности, а не моделями старения. Хотя связь между двумя этими разновидностями моделей несомненна, однако очевидно и существование принципиальных отличий.

**3. Локальные модели.** Модели данного типа основаны на предположениях о наличии некоторого основного механизма, определяющего ход процесса старения, для которого и строится соответствующая локальная модель. К такого рода моделям можно отнести иммунологическую и регулятивную модели, связывающие процесс старения с уменьшением по



дение детерминированным, однозначно определенным или существенную роль играют процессы, развивающиеся по вероятностным законам.

Взаимосвязь энтропии и информации нашла отражение в известной формуле [27]:

$$H + I = I, \quad (1)$$

где  $H$  – энтропия,  $I$  – информация. Этот вывод количественно был обоснован Бриллюэном.

В природе, как справедливо отмечено Э. Хазен<sup>2</sup>, физическая переменная – энтропия становится тождественно мерой информации, в том числе и тогда, когда речь идет об организме человека. Энтропия – ключевая характеристика живых объектов, и именно для них оказывается заданным фундаментальный закон самопроизвольности роста энтропии. Соотношение (1) является удобным средством интерпретации результатов анализа динамики изменения состояния организма во времени.

Рассмотрим теперь исходные положения и элементы предлагаемой концептуальной информационно-энтропийной модели старения.

а) Старение – естественный процесс, имеющий объективную и независимую от самого человека природу и подчиняющийся фундаментальному закону самопроизвольности роста физической энтропии. Справедливость данного утверждения вряд ли можно подвергнуть сомнению, поскольку в условиях поддержания гомеостаза организм представляет собой закрытую (не полностью открытую) систему. Косвенным, но весьма убедительным и наглядным его подтверждением служат картины фракций сыворотки крови здоровых людей различного возраста [28], где четко прослеживается своего рода структурная деградация, увеличение степени гомогенности наблюдаемых картин.

Предполагается, что для организма человека как системы, находящейся в равновесии с внешней средой, увеличение энтропии происходит по экспоненциальному закону – теоретически от некоторого начального значения, условно принимаемого за ноль (полная упорядоченность), стремясь в бесконечном времени к нулю (полный хаос).

б) Процесс старения начинается сразу после первого деления оплодотворенной яйцеклетки. Можно сказать, что именно она содержит полную информацию об организме, чему соответствует нулевая энтропия; далее энтропия, как отмечалось, будет только увеличиваться. Данное утверждение на первый взгляд является парадоксальным, учитывая, что понятие "старение" распространено и на еще не родившегося человека. Можно, конечно, назвать этот период и по-другому – например, как стадию внутриутробного развития. С точки зрения модели старения это ничего не меняет, но нуждается в дополнительном разъяснении. Поте-

рю информации, связанную с ростом энтропии, можно объяснить процессом формирования отдельных органов и систем, появлением определенной автономности в их функционировании, т.е. напрямую связано с весьма интенсивным развитием плода и вызванного этим уменьшением степени его информационной связности как живой системы.

Следует подчеркнуть, что в период внутриутробного развития плод нельзя рассматривать как закрытую систему, находящуюся в равновесии с внешней средой в силу того, что в данном случае внешняя среда – это организм матери, с которым он находится в состоянии постоянного взаимодействия. Поэтому и энтропия будет возрастать не по экспоненциальному закону, а существенно более быстро. Отсюда следует важный вывод об общем характере изменения кривой энтропии и связанной с ней кривой информации. В частности, для последней из них:

— для периода после рождения зависимость информации от времени предлагается использовать экспоненциально убывающую функцию вида:

$$I(t) = Ae^{-\lambda t} ; t \geq 0, \quad (2)$$

где  $A < 1$  и  $\lambda$  – некоторые константы ( $A < 1; \lambda > 0$ );

— для внутриутробного развития функция  $I(t)$ ,  $t \leq 0$  должна быть, как уже отмечалось, более круто падающей по сравнению с функцией (2); однако в точке  $t=0$  их производные, по всей видимости, должны совпадать. Можно предложить для этого участка следующую аппроксимирующую функцию:

$$I(t) = Ae^{-\lambda t - \beta t^2} ; -0,75 \leq t \leq 0 \quad (3)$$

В качестве единицы времени здесь и далее выбран 1 год. Отметим, что в целом функция  $I(t)$  зависит только от двух параметров  $A$  и  $\lambda$ , поскольку при их фиксированных значениях константа  $\beta$  однозначно определяется, исходя из условия  $I(t)=1$  при  $t = -0,75$  года (9 месяцев).

с) Параметры  $A$  и  $\lambda$  характерны для каждого отдельного человека, определяются генетическим фактором и остаются неизменными в течении всей жизни человека. С их помощью можно записать базовую (теоретическую) функцию старения как зависимость уменьшения биоинформации во времени. Это не означает, что они не могут в каких-то пределах временно изменяться под воздействием внешних факторов; однако при исчезновении этих факторов процесс старения будет продолжаться в соответствии с базовой функцией без скачков в кривой  $I(t)$ .

В рамках такого подхода можно говорить об усредненных базовых кривых старения, характерных для отдельных популяций, групп населения, отдельно для мужчин и женщин.

<sup>2</sup> О термине действие-энтропия-информация (А.М. Хазен. 2003г.) // [www.kirsoft.com.ru/intell/KSNews\\_idx1.htm](http://www.kirsoft.com.ru/intell/KSNews_idx1.htm)



d) Существует некоторый объективный предельный уровень хаотичности (предельное значение энтропии  $H_{max}$  и, соответственно, некоторый пороговый минимальный уровень информации  $I_{min}$ ), при достижении которого организм уже не может функционировать как единое целое, и наступает смерть. С позиций информации это означает достижение некоторого порога, ниже которого информационная связность организма становится недостаточной для обеспечения гомеостаза, а, следовательно, и для обеспечения его жизнедеятельности. Необходимо подчеркнуть, что это событие будет иметь место даже при практически нормально функционирующих отдельных органах. Над этим парадоксом задумывался еще Демокрит, писавший: "Старость есть повреждение всего тела при ... неповрежденности всех его частей. Оно имеет все и не имеет всего".

Естественно, возникает вопрос о возможных численных значениях параметров  $A$ ,  $\lambda$  и порога  $I_{min}$ . Хотя, как уже отмечалось, для концептуальных моделей конкретные значения параметров не так важны, как для количественных моделей, тем не менее, желательно указать хотя бы некоторые гипотетические их значения. По нашему мнению:

— суммарное увеличение энтропии, происходящее на период внутриутробного развития должно составлять примерно 25% от исходного нулевого значения. Отсюда в соответствии с формулой (1) следует, что  $A=0,75$ ;

— если использовать квантово-механическую аналогию, время жизни  $\tau$  некоторой квантово-механической системы, распад которой происходит по экспоненциальному закону (т.е. по экспоненциальному закону изменяется количество выживших частиц), определяется как величина, обратная показателю экспоненты:

$$\tau = I/\lambda \quad (4)$$

Известно, что в основе процесса старения организма лежит старение стволовых клеток. Средняя продолжительность жизни гена в стволовой клетке составляет примерно 50 лет [27]. Тогда разумно принять, что  $\tau=50$  и, следовательно,  $\lambda=0,02$

Теперь можно записать формулы (2), (3) с использованием указанных значений параметров экспоненты.

$$I(t)=0,75 e^{-0,02t} \text{ при } t \geq 0$$

и

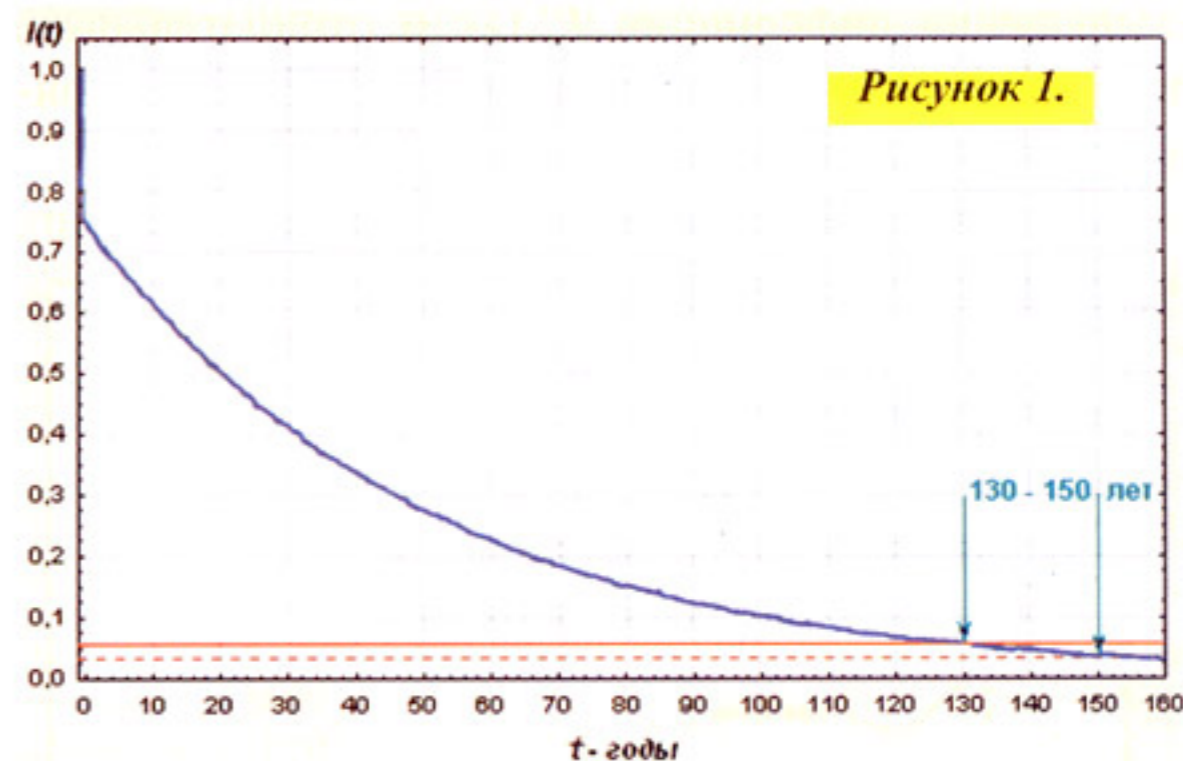
$$I(t)=0,75 e^{-0,02t-0,65t^2} - 0,75 \leq t \leq 0$$

Во втором уравнении значение  $\beta = 0,65$  получено с помощью указанного ранее условия

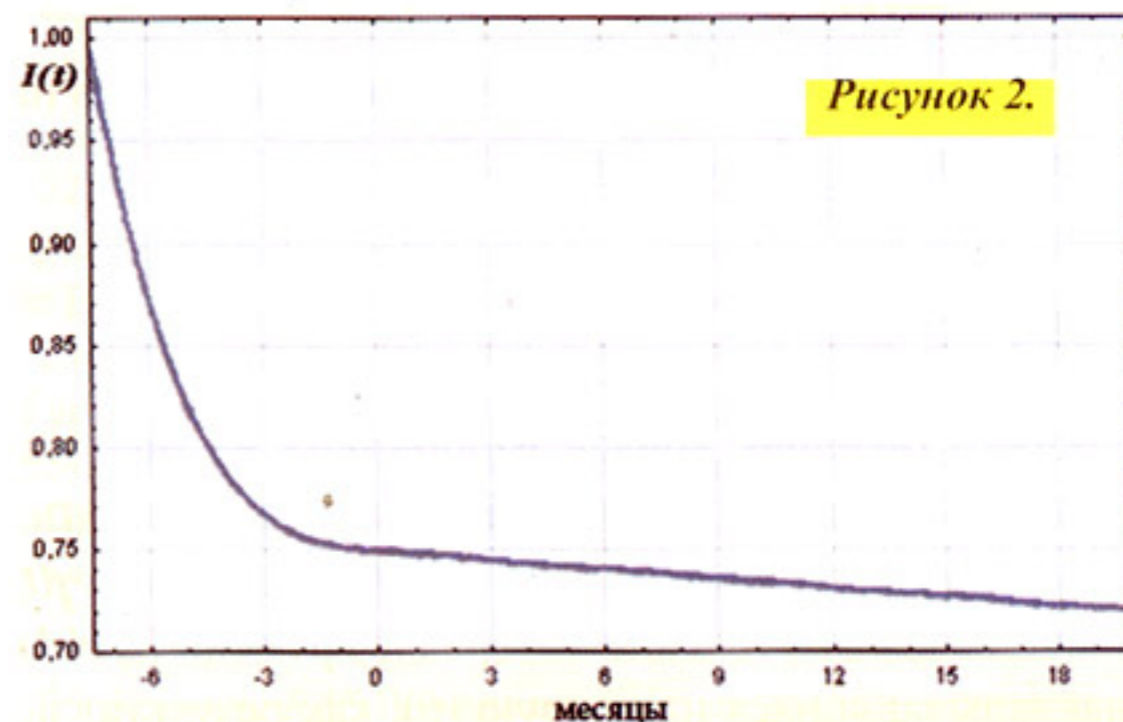
$$I(-0,75)=0,75 e^{-0,02(-0,75) \times \beta (-0,75)^2} = I.$$

На рис. 1 представлена общая кривая  $I(t)$ , построенная в соответствии с этими формулами, а на рис. 2 – в увеличенном масштабе ее начальный участок, на-

глядно демонстрирующий отсутствие разрывов и изломов в суммарной кривой.



Пороговое значение  $I_{min}$  предлагается выбрать в диапазоне 5–7,5% от начального значения экспоненты, т.е.  $I_{min} = 0,0375 - 0,055$  (рис.1). При таком выборе генетически заданная (природная) продолжительность жизни должна составлять 130–150 лет, что достаточно хорошо согласуется с уже имеющимися оценками этой величины (см., например, [www/genomics.senescence.info/species](http://www/genomics.senescence.info/species)), включая мнение И.И. Мечникова, утверждавшего, что "смерть раньше 150 лет – насильственная смерть".



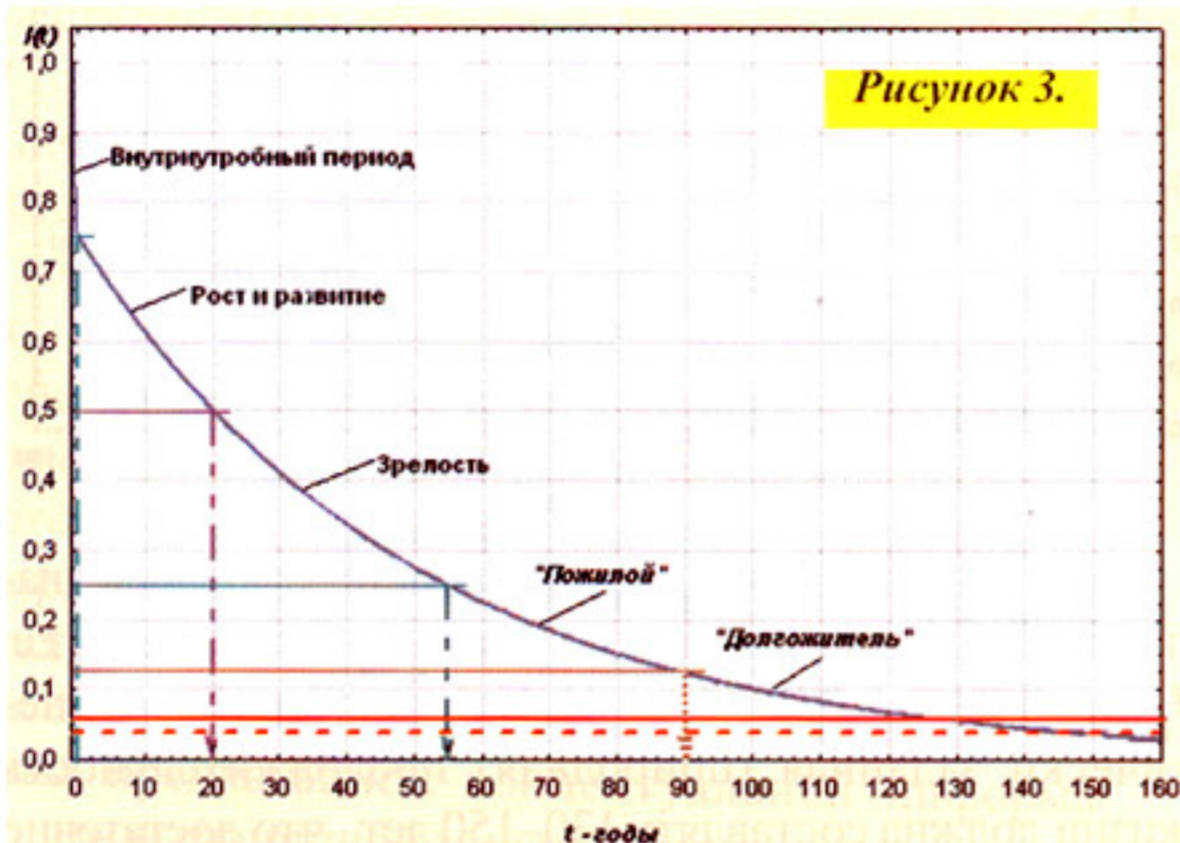
Если, наряду с внутриутробным периодом, зафиксировать и другие уровни 25% уменьшения информации  $I$ , то естественным образом выделяются характерные этапы жизни человека (рис. 3): этап роста и развития (от рождения до 20 лет), этап зрелости (20–55 лет) и заключительный этап, который чаще всего и именуется этапом старения в житейском смысле этого слова (от 55 лет и старше). Если для этого этапа ввести более мелкую (половинную) градацию потерь информации (12,5% от начального уровня, то получаем его разбиение на две отдельные части. Их можно трактовать применительно к отдельному человеку в терминах "пожилой" (55–90 лет) и "долгожитель" (от 90 лет и старше). Все это достаточно хорошо согласуется с принятой в настоящее время возрастной классификацией людей (см., например, [www.medhelp-clinic.ru](http://www.medhelp-clinic.ru)).

Внешние факторы, непрерывно воздействующие на организм, несомненно, оказывают свое влияние на продолжительность жизни каждого человека. Это влияние



может быть как положительным, замедляющим скорость роста энтропии и, соответственно, скорость уменьшения информации  $I$ , так и отрицательным, приводящим к увеличению скорости нарастания энтропии и убывания  $I$ .

Рассмотрим общие особенности влияния внешних



факторов на процесс старения с позиций предложенной концептуальной модели. Используем для этого кривую скорости изменения информации  $v_I(t)$ :

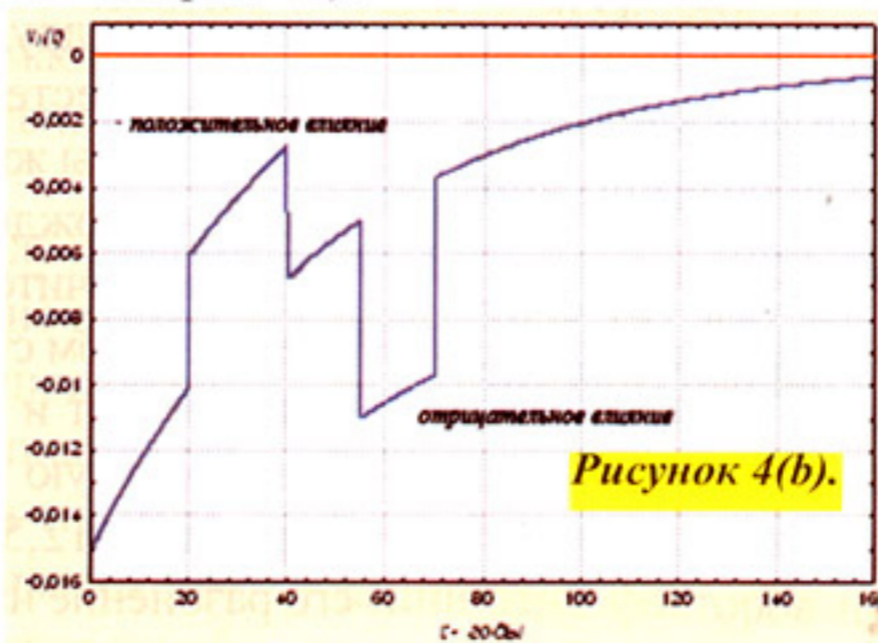
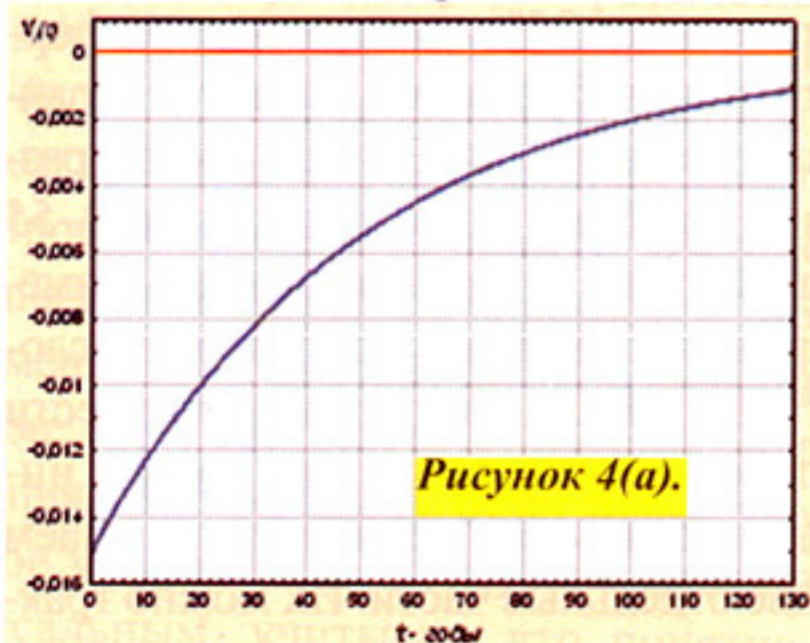
$$v_I(t) = \frac{\partial I(t)}{\partial t} = -\lambda A \cdot e^{-\lambda t} \quad (5)$$

Если воспользоваться па-

раметрами  $\lambda$  и  $A$  базовой кривой, то получим:

$$v_I(t) = -0,015 \cdot e^{-0,02 \cdot t} \quad (6)$$

Соответствующая кривая изображена на рис. 4а). Влияние внешних воздействий можно представить в виде некоторых приращений  $\Delta v(t)$  скорости  $v_I(t)$ , имеющих место в течение интервала времени  $(t, t+\Delta t)$  и накладывающихся на кривую (6), как результат положительных или отрицательных влияний – см. рис. 4б).



В конечном итоге это находит свое отражение и на кривой (рис.5).

Анализ вышеуказанных кривых позволяет сформулировать ряд выводов:

1) Если степень отрицательных влияний на организм в принципе ничем не лимитируется, то степень положительных влияний ограничена, поскольку для любого

организма как замкнутой системы скорость изменения не может принимать значения, большие нуля, причем с возрастом это ограничение становится все более жестким. Напомним еще раз, что в данном случае рассматриваются только те внешние воздействия, которые непосредственно влияют на характер информационных процессов и информационных связей, обеспечивающих гомеостаз организма, т.е. воздействий, которые могут изменять скорость уменьшения его энтропии. В этой связи можно предположить, что уменьшение с возрастом возможностей положительного влияния на организм обусловлено и меньшей его восприимчивостью к такого рода воздействиям.

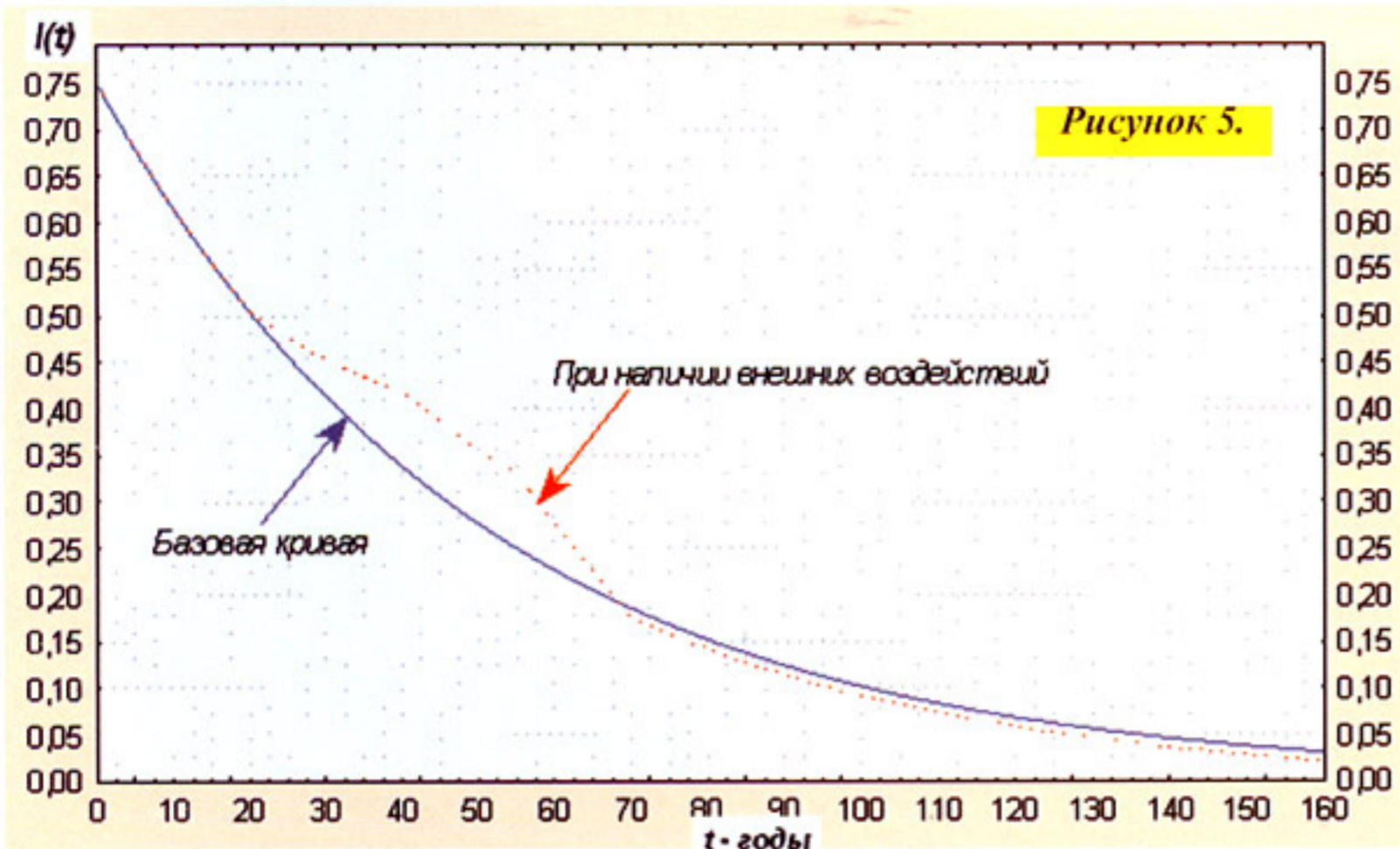
2) Реальная картина изменения базовой кривой  $I(t)$ , конечно, будет намного более сложной по сравнению с рассмотренным выше чисто иллюстративным примером. Она будет формироваться суммарным действием непрерывно сменяющих друг друга или проявляющихся одновременно как положительных, так и отрицательных влияний. При этом следует отметить, что величина приращения  $\Delta v(t)$  кривой  $I(t)$  связана с изменением скорости  $v_I(t)$  на интервале  $(t, t+\Delta t)$  соотношением:

$$\Delta_I(t) = \int^{+\Delta t} \Delta v(t) dt \quad (7)$$

Отсюда, в частности, следует, что даже весьма резкие, но кратковременные изменения  $v_I(t)$ , вызванные, например, остро протекающими заболеваниями, относительно слабо будут влиять на кривую  $I(t)$  и на продолжительность жизни. Наоборот, даже не очень интенсивные, но длительно присутствующие влияния (счастливая семейная жизнь, постоянные успехи в профессиональной деятельности как положительные факторы; непрерывные стрессы, хронические заболевания и т.п. как отрицательные факторы) могут весьма существенно повлиять на продолжительность жизни.

3) Чисто теоретически, с точки зрения данной модели, продолжительность жизни может быть сколь угодно большой, если бы тем или иным способом удалось добиться соответствующего уменьшения скорости роста энтропии. Отсюда следует, что любые терапевтические процедуры (как фармакологические, так и не фармакологические) в числе прочего должны в той или иной степени носить и антиэнтропийный характер, т.е. способствовать восстановлению информационной целостности организма или, по крайней мере, снижать скорость процессов деградации информационных связей и потерь информации.





Литература

1. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. [www.medline.ru/public/art/tom3/geront/pt1-1.phtml](http://www.medline.ru/public/art/tom3/geront/pt1-1.phtml)
2. Популяционная динамика старения (пер. с укр.) [www.yadoktor.ru/entry/медицина/геронтология/](http://www.yadoktor.ru/entry/медицина/геронтология/)
3. Новосельцев В.Н., Яшин А.К., Новосельцева Ж.А. Современные теории старения и концепция гомеостаза. <http://votovaara.ru/members/-osta/help/bio/starenie.html>
4. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Единство процессов самоорганизации, эволюции и старения в развитии живой материи // Профилактика старения. 2000. Выпуск 3.
5. Королькова Т.Н. Старение человека: современные теории. (Лекция) [www.portalus.ru/modules/medecine/rus\\_readme](http://www.portalus.ru/modules/medecine/rus_readme).
6. Оловников А.М. (1971) Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Докл. АН СССР. 201: 1496–1499.
7. Hayflick, L. (1996) How and Why We Age, Ballantine Books, New York, 250p.
8. Harman D., Eddy D.E. Free radical theory of aging: beneficial effects of adding antioxidants to the maternal mouse diet on life span of offspring: possible explanation of the sex difference in longevity. - AGE, 1979, 2, 109–122.
9. Обухова Л. К., Эмануэль Н. М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии.– 1983. Т. 52.
10. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии. Успехи геронтологии. 2000. Выпуск 4.
11. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2001, № 12.
12. Лэмб Э. Биология старения. М.: МИР, 1980.
13. Дильман В. М. Четыре модели медицины. – Л.: Медицина, 1987. - 288 с.
14. Скулачев В.П., Скулачев М.В., Королева А.Т. Выбор между жизнью и смертью. // В мире науки. 2008, №2.
15. Оловников А.М. (2003а). Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии. // Биохимия. 68.

С позиций теории, развитой в работах Нобелевского лауреата И. Пригожина [29], можно даже говорить о потенциальной возможности добиться не только снижения скорости роста энтропии, но даже об уменьшении энтропии, если бы с помощью внешних целенаправленных воздействий информационного характера удалось включить в организме дополнительные механизмы самоорганизации, формирования порядка из хаоса.

16. Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. М.: Медицина, 1977.
17. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality. // Phil. Trans. Royal. Soc. (London), 1825.
18. Makeham W.M. (1860). On the Law of Mortality, and Construction of Annuity Tables.. JIA VIII.
19. Донцов В.И., Крутько В.Н. Сущностные модели старения. // Профилактика старения. Вып. 1, 1998.
20. Стрелер Б. Время, клетки, старение. — М.: МИР, 1964.
21. Strehler B. L, Mitdvon A.S. (1960). General theory of mortality and aging . Science 132: 14–21.
22. Gavrilov LA, Gavrilova NS (2006). "Reliability Theory of Aging and Longevity". Masoro E.J. & Austad S.N.. (eds.): Handbook of the Biology of Aging: 3–42.
23. Koltover V. K. (1997). Reliability concept as a trend in biophysics of aging. Theoretical Biology 184: 157–163.
24. Муханкин А.И. Причины старения. В сб. "Лекции по актуальным проблемам медицины", РГМУ, М.: 2002 г.
25. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. М.: Биоинформсервис, 2002.
26. Крутько В.Н. Профилактика старения как системная технология. Сообщение на заседании Президиума РАН 21 марта 2006 г. <http://www.ras.ru/news/>
27. Прангишвили И.В. Энтропийные и другие системные закономерности: вопросы управления сложными системами. М.: Наука, 2003.
28. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001.
29. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса: Новый диалог человека с природой: Пер. с англ. — М.: Прогресс, 1986.