

## ОТ ЧЕГО МЫ СТАРЕЕМ И МОЖНО ЛИ ВЛИЯТЬ НА ЭТОТ ПРОЦЕСС

УДК 577.017; 57.032; 57.033; 57.041; 57.042

Халявкин А.В.<sup>1,2</sup>, Крутько В.Н.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт системного анализа ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup>Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

## WHY WE AGE AND HOW CAN WE INFLUENCE THIS PROCESS

Khalyavkin A.V.<sup>1,2</sup>, Krut'ko V.N.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Institute for Systems Analysis FRC CSC RAS, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Введение

Успехи в понимании причин и механизмов нормального, физиологического, старения, приближающие возможность контроля над ним, имеют несомненное прикладное значение для здоровьесбережения и восстановительной медицины [1]. Ведь с возрастом снижаются восстановительные потенции организма. Это происходит за счет угасания, как репаративной, так и перманентной физиологической регенерации всех органов и тканей, постепенно приводя к цитопении и относительной полиорганной недостаточности. При этом старение организмов с повторными циклами размножения до сих пор представляется загадкой. Многие исследователи (напр., [2, 3]) обосновывали свое непонимание того факта, что особи, отлично функционировавшие в молодости, постепенно утрачивают эту способность и стареют. При том, что внутритканевые стволовые клетки взрослых, способные неограниченно размножаться, могут обновлять все органы и ткани.

### Обсуждаемые причины старения

Для объяснения феномена старения были выдвинуты две противоположные концепции. По одной из них старение является результатом функционирования генетической программы, подобной программе развития от зиготы до зрелого организма. В другой концепции предполагается, что старение это следствие неконтролируемых стохастических событий (сбоев, ошибок, отклонений и повреждений), препятствующих поддержанию состояния молодого зрелого организма. К настоящему времени накоплены данные, противоречащие обеим концепциям. Однако они до сих пор продолжают активно обсуждаться в литературе и на научных форумах.

### Старение – программа или стохастика?

Анализ совокупности имеющихся данных показывает, что дилемма «или программа – или стохастика» является ложной. На самом деле, скорее всего, старение особей

многих видов не связано ни с программированным, ни со стохастическим механизмом, а является результатом их жизнедеятельности в пессимальных (неадекватных) условиях [4-8]. Для этого надо лишь вспомнить, что устойчивость любых устойчивых систем и режимов возможна лишь в ограниченном диапазоне внешних условий. И тогда достаточно теории управления и системного подхода для того, чтобы и найти первопричину старения, и понять основные механизмы его реализации.

### Роль системного подхода и теории управления в изучении старения

Для понимания причин и механизмов старения оказался полезен системный подход и теория управления. С одной стороны, организм представляет собой сложную систему, состоящую из иерархии взаимодействующих подсистем. Поскольку подсистемы подчинены общим целям, координируются и направляются системами управления организмом, индивид функционирует как единое целое. С другой стороны, организмы как целое отвечают системными реакциями на внешние воздействия посредством управляющих и регуляторных систем. От адекватности этих реакций во многом зависит их выживаемость. При этом особи стремятся минимизировать возникающие отклонения от некоей целевой функции. Эта многопараметрическая функция должна задавать адекватную активность организма в ответ на конкретное воздействие среды. Поэтому мониторинг локальных характеристик экологической ниши через сенсорные органы и следящие системы организма позволяют управляющим и регуляторным блокам индивида своевременно и адекватно реагировать на большинство требований, предъявляемых организму средой.

### Организм и среда

Многомерному пространству влияний окружающей среды (давлению среды) можно сопоставить многомерное пространство реакций (состояний) индивида.

да. Причем второе пространство существенно меньше первого (вложено в первое), поскольку обычно особи адаптированы к достаточно широкому, но все же ограниченному, диапазону изменений внешних условий, характеризующему именно их экологическую нишу. Причем при старении пространство допустимых состояний организма неуклонно сокращается (гомеостаз с гомеостенозом). Это приводит к росту смертности с возрастом даже при неизменном в среднем давлении среды, поскольку всё большая доля внешних воздействий и внутренних флуктуаций начинает превышать уменьшающиеся резервные возможности индивида им противостоять. Признанного объяснения такому возрастному сокращению объема допустимого «фазового пространства» еще не найдено. Как упоминалось выше, такой «эффект шагреновой кожи» связывают или с локальными недостатками (конструктивной неспособностью к полному самообновлению всех компонент организма за счет накопления стохастических сбоев), или с центральной причиной (реализацией генетической программы старения, необходимой для смены поколений), или с их комбинацией.

### Ненужность старения для смены поколений

Известно, что пиковые нагрузки и внутренние флуктуации, превышающие ограниченные резервы организма, всегда обеспечивают ненулевую смертность и смену поколений безотносительно от наличия или отсутствия старения. Потенциальная же способность к полному самообновлению компонент организма у видов с повторными циклами размножения находит все больше подтверждений. Поэтому логично связать первопричину естественного старения индивида с особенностями функционирования его управляющих систем в различных режимах жизнедеятельности, диктуемых внешней средой.

### Ограниченная устойчивость параметров управления организмом

Пусть в фазовом пространстве жизнеспособных состояний организма виртуальная обобщенная уставка, или иначе – изображающая точка управляющих систем, соответствует текущему запросу внешней среды. Такое соответствие позволяет системам управления задать и поддерживать адекватный уровень физиологической активности индивида. Рассмотрим простейший случай возмущений среды без тренда. Тогда изображающая точка будет флуктуировать в области допустимых значений вокруг некой средней величины, значение которой, наряду с границами всего фазового пространства, будет поддерживаться гомеостатическим регуляторным блоком управляющей системы. При сдвиге давления среды гомеостатический блок должен поддерживать колебания изображающей точки вокруг нового значения в фазовом пространстве жизнеспособных состояний организма.

Предположим, что так происходит не всегда. Допустим, что многомерное пространство жизнеспособных состояний организма состоит из внутренней оболочки (ядра) и внешней оболочки. Для ядра постулируется гомеостаз без гомеостеноза, а для оболочки – с гомеостенозом. То есть в фазовом подпространстве оболочки гомеостатический блок не способен удерживать на уровне, соответствующем текущему запросу внешней среды, виртуальную изображающую точку управляющих систем (при нормальной относительно нее регуляции). Он также не способен поддерживать границы области допустимых состояний организма. Данная область начинает сокращаться, а изображающая точка начинает дрейфовать в сторону от зоны ядра. Это неадекватно влияет на координирующие и коррекционные функции управляющих систем организма, приводя к «системному расхождению» (термин А.А. Богданова), характерному для старения. Скорости этих изменений, определяющие темп старения, должны зависеть от разности между границей негомостенозного ядра и начальной локализацией изображающей точки, соответствующей конкретному давлению среды.

### Заключение

Из минимальной модели старения потенциально нестареющих индивидов [4-8] следует, что при значении стандартного давления среды, находящихся за границами адекватного диапазона внешних условий, индуцирующих полное самоподдержание всех систем организма (изображающая точка управляющих систем локализована вне устойчивого ядра), индивиды обязаны испытывать старение. При этом, если возрастное увеличение силы смертности растёт по экспоненте («закон Гомперца»), то параметры этой экспоненты согласуются с другой закономерностью статистики смертности – с корреляцией Стрелера-Милдвана [2]. Из нее следует, что чем меньше стартовый уровень силы смертности (ниже давление среды), тем выше показатель экспоненты, то есть кинетический параметр, характеризующий темп старения. Эта закономерность как раз и является ключом к пониманию возникновения старения у потенциально нестареющих организмов. Ведь геронтологам давно было ясно, что «в самих клетках и многоклеточных организмах не заключено ничего такого, что мешало бы их превращению в вечно функционирующие самовосстанавливающиеся системы» [2]. И поэтому было необходимо «выяснение принципиального вопроса, почему стареет организм, состоящий из потенциально бессмертных клеток» [3]. При этом клетки не только проявляют свою способность не стареть, но, даже состарившись в неадекватных условиях *in vivo* или *in vitro*, могут вернуться в более молодое состояние при соответствующем изменении условий их жизнедеятельности [9].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донцов В.И., Крутько В.Н. Здоровьесбережение как современное направление профилактической медицины // Вестник восстановительной медицины; 2016; №1: 2-9.
2. Strehler B.S. Time, Cells, and Aging. New York: Academic Press, 1977.
3. Frolkis V.V., Muradian Kh. K. Life Span Prolongation. Boca Raton: CRC Press, 1991.
4. Khaliavkin A.V. Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations // Adv. Gerontol.; 2001; 7: 43-46.
5. Khaliavkin A.V., Yashin A.I. Nonpathological senescence arises from unsuitable external influences // Ann. N.Y. Acad. Sci.; 2007; 1119: 306-309.
6. Khaliavkin A.V. From macro- to nano-systems and back in search of the primary cause and control of aging // Proceedings of the International Conference "Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems". Dolgoprudny, 2012. 69-76. DOI: 10.13140/2.1.4408.0326

7. Khalyavkin A.V., Krutko V.N. Aging is a simple deprivation syndrome driven by a quasi-programmed preventable and reversible drift of control system set points due to inappropriate organism-environment interaction // *Biochemistry (Moscow)*; 2014; 78(10): 1133-1135. DOI: 10.1134/S0006297914100150
8. Khalyavkin A.V., Krut'ko V.N. How regularities of mortality statistics explain why we age despite having potentially ageless somatic stem cells // *BioGerontology*; 2018; 19(1): 101-108. [First Online: 12 Sep 2017]. doi: 10.1007/s10522-017-9728-2.
9. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // *Cell*; 2012; 20(1): 46-57.

## REFERENCES

1. Doncov V.I., Krut'ko V.N. [Health savings as a modern direction of preventive medicine] // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*; 2016; 1: 2-9. In Russian.
2. Strehler B.S. *Time, Cells, and Aging*. New York: Academic Press, 1977.
3. Frolkis V.V., Muradian Kh. K. *Life Span Prolongation*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
4. Khaliavkin A.V. Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations // *Adv. Gerontol.*; 2001; 7: 43-46.
5. Khalyavkin A.V., Yashin A.I. Nonpathological senescence arises from unsuitable external influences // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 2007; 1119: 306-309.
6. Khalyavkin A.V. From macro- to nano-systems and back in search of the primary cause and control of aging // *Proceedings of the International Conference "Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems"*. Dolgoprudny, 2012. 69-76. DOI: 10.13140/2.1.4408.0326
7. Khalyavkin A.V., Krutko V.N. Aging is a simple deprivation syndrome driven by a quasi-programmed preventable and reversible drift of control system set points due to inappropriate organism-environment interaction // *Biochemistry (Moscow)*; 2014; 78(10): 1133-1135. DOI: 10.1134/S0006297914100150
8. Khalyavkin A.V., Krut'ko V.N. How regularities of mortality statistics explain why we age despite having potentially ageless somatic stem cells // *BioGerontology*; 2018; 19(1): 101-108. [First Online: 12 Sep 2017]. doi: 10.1007/s10522-017-9728-2.
9. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // *Cell*; 2012; 20(1): 46-57

## РЕЗЮМЕ

Выявление значительной пластичности темпа старения и способности стволовых клеток не стареть является крупным научным достижением последних лет. Для понимания причин и механизмов старения полезен системный подход, т.к. организм представляет собой сложную систему, состоящую из иерархии взаимодействующих подсистем. Поскольку подсистемы подчинены общим целям, координируются и направляются системами управления организмом, индивид функционирует как единое целое. Идея, предлагаемая здесь, проста. Даже потенциально нестареющая особь должна начать стареть в неадекватных условиях (как кусок льда, извлеченный из морозильника, неизбежно начинает таять при температурах выше нуля Цельсия). Этот вывод согласуется с закономерностями статистики смертности и с возможностями нестарения соматических стволовых клеток. Поэтому нет нужды создавать и исследовать слишком сложные «системные модели внутренних механизмов старения», чтобы понять, что первопричиной естественного старения является функционирование в неадекватных условиях жизнедеятельности. Для этого достаточен простой феноменологический подход, рассматривающий организмы как «черный ящик», с анализом соотношений между «входом» и «выходом». За «вход» принята исходная сила смертности, зависящая от окружающей среды. За «выход» принят темп роста силы смертности с возрастом. Если учесть, что устойчивость реально «устойчивых» систем и режимов возможна только в определенном, ограниченном диапазоне внешних условий, то теории управления и системного подхода достаточно для того, чтобы и найти первопричину старения, и понять основные механизмы его реализации. Ведь именно при выходе из зоны адекватных режимов функционирования, диктуемых внешней средой, даже потенциально нестареющие объекты, такие как иммортализованные клетки и гидры, начинают стареть «по Гомперцу», т.е. с ростом силы смертности по экспоненте, как это характерно, например, для людей.

**Ключевые слова:** пластичность старения, влияния окружающей среды, происхождение старения, замедление старения, самоподдержание, обратимость старения.

## ABSTRACT

Identification the considerable plasticity of aging rate and ability of stem cells not to age is a significant scientific achievement in recent years. The systems approach is useful for understanding the causes and mechanisms of aging, because the organism represents a complex system consisting of a hierarchy of cooperating subsystems. Since the functioning of subsystems is subordinated to general purposes and is coordinated and managed by the control systems of the organism a body functions as a single unit. The main idea proposed here is very simple. Even a potentially ageless body must start to age under inadequate condition (like a non-melting piece of ice taken out from the deepfreeze inevitably starts to melt at the temperatures above zero Celsius). This conclusion is consistent with patterns of mortality and with agelessness potential of somatic stem cells. Therefore, there is no need to build up and explore too complicated "systems models of intrinsic aging" to understand the origin of this mainly extrinsic root cause of natural aging. In our case a simple phenomenological black-box approach with Input-Output analysis is ample. Here Input refers to the environmentally dependent initial force of mortality, whereas Output is a rate of age-related increase of mortality force. If one takes into account the fact that robustness of really "sustainable" systems and modes is possible only in a certain limited range of ambient conditions, then the control theory and systems approach are sufficient both to discover the root cause of aging and to understand the underlying mechanisms of its implementation. After all, it is when leaving the area of adequate functioning modes determined by the environment that even potentially ageless immortalized cells and hydras start aging with the exponential growth of mortality, the mode typical for humans.

**Keywords:** aging plasticity, environmental influences, origin of aging, retardation of senescence, self-maintenance, reversibility of senescence

## Контакты:

**Халявкин А.В.** E-mail: antisenesesc@mail.ru