

УДК 612.67:16 + 612.681:57.022

СТАРЕНИЕ – ПРОЦЕСС УМЕНЬШЕНИЯ АДАПТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА КАК САМОРЕГУЛИРУЕМОЙ СИСТЕМЫ

Кершенгольц Б.М., Колосова О.Н.

Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, Якутск, e-mail: Kerschen@mail.ru

С позиций теории нелинейной динамики проведен теоретический анализ старения биологической системы как нарушения процессов самоорганизации в открытых, сильно неравновесных системах, в которых протекают нелинейные процессы. Показано, что старение связано с уменьшением адаптивного потенциала организма, а именно – с сужением области фазового пространства (гомеостатического интервала) параметрических характеристик, прежде всего, регуляторных метаболических систем, в которой их аperiodические колебания не приводят к выходу системы из области сохранения способности к самоорганизации. Соответственно, превышение амплитуд колебаний параметрических характеристик допустимых пределов «странного аттрактора» гомеостатического интервала, при действии внешних или внутренних раздражителей, означает потерю способности организма к самоорганизации, его функционально-структурное разрушение, гибель. Следовательно, оценка уровня адаптационных возможностей организма позволит оценить степень его старения, а различного рода воздействия (физические, биохимические, психологические), обладающие адаптогенным действием, будут способствовать замедлению процессов старения, продлению периода активного долголетия.

Ключевые слова: организм, самоорганизующиеся системы, гомеостаз, адаптивный потенциал, старение

AGING – PROCESS OF REDUCING THE ADAPTATION POTENTIAL OF THE ORGANISM AS A SELF-REGULATING SYSTEM

Kershengolts B.M., Kolosova O.N.

Institute of Biological Problems Cryolithozon SB RAS, Yakutsk, e-mail: Kerschen@mail.ru

From the standpoint of the theory of nonlinear dynamics of a theoretical analysis of the aging of the biological system as a violation of the processes of self-organization in open, highly non-equilibrium systems in which nonlinear processes proceed. It is shown that aging is associated with a decrease in the adaptive capacity of the organism, namely – a narrowing region of phase space (homeostatic interval) parametric characteristics, primarily regulatory metabolic systems in which they are aperiodic fluctuations do not result in the system output from the conservation capacity for self-organization. Accordingly, the excess vibration amplitudes of parametric performance limits «strange attractor» homeostatic range, under the influence of external or internal stimuli, means the loss of the body's ability to self-organization, its functional and structural collapse, death. Consequently, the assessment of the level of adaptation of the organism will assess its degree of aging, and various kinds of effects (physical, biochemical, psychological) that possess adaptogenic action will contribute to slowing down the aging process, extend the period of active longevity.

Keywords: organism, self-organizing systems, homeostasis, adaptive capacity, aging

Старение – биологический разрушительный процесс, который неминуемо развивается с возрастом и ведет к *ограничению адаптационных возможностей* организма, формированию возрастной патологии и к увеличению вероятности смерти. Такая идея впервые была высказана А. Вейсманом в 1891 г., который рассматривал смерть не как первичную необходимость, а как нечто приобретенное вторично в *процессе адаптации*, он также полагал, что жизнь имеет фиксированную продолжительность не потому, что по природе своей не может быть неограниченной, а потому, что неограниченное существование индивидуумов было бы роскошью без какой-либо проистекающей из него выгоды [10]. В 1903 году И.И. Мечников, предложив термин «геронтология», определял её как науку о причинах, механизмах и закономерностях старения, об изменениях в стареющем организме и влиянии этих изменений на жизнь

недеятельность и продолжительность жизни, о мерах по ее продлению [1]. Механизмы старения достаточно сложны и многообразны. Существует несколько альтернативных теорий, отчасти противоречащих друг другу, отчасти – дополняющих. Современная физико-химическая биология, уделяет проблеме старения очень большое внимание, и постоянно появляются новые факты, позволяющие глубже понять механизмы этого процесса.

Теории старения должны отвечать на ряд вопросов, в том числе: (1) почему организмы подвергаются прогрессирующему и необратимому уменьшению физиологических функций в последней части своей жизни; (2) почему ожидаемая продолжительность жизни или скорость старения различаются внутри одного вида и между видами; (3) почему и какие экспериментальные воздействия замедляют начало возрастных физиологических и патологических

изменений; (4) влияют ли генетические факторы и факторы окружающей среды на старение и заболевания, связанные с ним, независимо друг от друга; (5) увеличивают ли возрастные изменения в организме подверженность болезням или заболевания развиваются независимо и лишь усугубляют проявления старения; (6) можем ли мы реально повлиять на снижение скорости старения человека? К сегодняшнему дню так и не создано единой теории старения. Существует несколько десятков теорий старения, и это само по себе говорит об отсутствии общепринятой концепции.

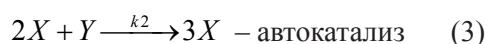
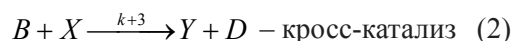
Попробуем подойти к рассмотрению механизмов старения, задав вопрос: «А что такое Жизнь?». В 1936 г. Г. Селье определил *Жизнь как процесс постоянной адаптации к постоянно изменяющимся условиям среды*. В свою очередь, старение и смерть Г. Селье связывал с истощением «адаптационной энергии» (АЭ), заданной при рождении, т.е. энергии, которую организм тратит для защиты от каждого стресса [9]. АЭ может быть восстановлена и «адаптационный щит» может сохраняться, если есть достаточно времени и резервов для его восстановления. Вместе с тем, представлять адаптационную энергию в буквальном физическом смысле, как физическую величину, вряд ли было возможно. Да и сам Г. Селье не указал, как её можно измерить непосредственно, а без измерения этот параметр было трудно использовать в науке.

И только в 2014-2015 гг. было найдено решение этой задачи [8]. Рассматривая АЭ, как некую внутреннюю координату на «доминантном пути» в модели адаптации, авторы работы полагают ее краеугольным камнем в подходах к моделированию процессов адаптации. В основу модели было положено утверждение, что АЭ может восстанавливаться и даже накапливаться в результате определенного «тренинга», т.е., что приспособляемость к действию стресс-факторов может расти, и подобная оптимизация влияет на распределение ресурсов, которые идут на нейтрализацию вредного воздействия. Анализ различных оптимальных стратегий позволил разработать теорию, с помощью которой можно предсказывать кризисы, случающиеся в процессе адаптации. Моделирование также показало, что при определенных условиях возникают динамические режимы, «осциллирующей смерти» и «осциллирующей ремиссии», которые образуют *устойчивый цикл*, причем их причиной является не изменения воздействий среды, а сам механизм адаптации (!)

С позиций нелинейной динамики систем такой вывод не является удивитель-

ным, поскольку не вызывает сомнений то, что организм и его субструктуры – это биологические самоорганизующиеся системы, поскольку являются сложными, открытыми, сильно удалены от состояния равновесия, и метаболические процессы, протекающие в них, нелинейны, т.к. катализируются ферментами [6]. Самоорганизующейся является и фрактально организованная сложная система, обеспечивающая процессы адаптации.

Одной из математических моделей описывающих динамику таких систем – модель брюсселятора, созданная И. Пригожиным для описания автокаталитических химических реакций (например, ферментативных) в открытой, сильно неравновесной системе (например, в биохимической) [7]. Модель включает химическую реакцию $A + B \rightarrow D + E$, протекающую в четыре стадии:



где «А» и «В» – исходные вещества; «Х» и «У» – промежуточные соединения.

Кинетический расчет дифференциальных уравнений второго порядка, описывающих поведение этой системы, показывает существование пяти реально достигаемых областей в фазовом пространстве, две из которых (г и е; рис. 1) – области незатухающих автоколебаний с изменяемой амплитудой колебаний, не выходящей за пределы аттрактора – т.е. области самоорганизации (рис. 2).

Анализ фазовых портретов приведенных на рис. 1 и 2 показывает, что как только величина «В» переходит некий критический порог и входит в диапазон $(A^2 + 1) < B < (A + 1)^2$ («фокус г») или $B = A^2 + 1$ («кривая е»; см. рис. 1) стационарное состояние системы ($X_0 = A$, $Y_0 = B/A$) становится неустойчивым фокусом (либо центром), и система из этого фокуса выходит или «наматывается» на предельный цикл. Величины X и Y начинают колебаться с отчетливо выраженной периодичностью (см. рис. 2). Период колебаний зависит от: (1) концентраций веществ A , B , X и Y , точнее, от их соотношения, т.к. само их присутствие даже на уровне «флуктуаций» достаточно для запуска процесса «блуждания» системы по полю возможных траекторий; (2) свойств ферментов ($k_1 \div k_4$), включая разнообразие каталитических параметров, определяемое структурным раз-

нообразием изоформ энзимов и участков генома их кодирующих (локусность, аллельность, *величина теломера* и др.), а также от структурно-функционального разнообразия физиологически активных веществ (ФАВ), обладающих способностью модифицировать посттрансляционную конформацию и, следовательно, активность регуляторных энзимов; (3) внешних факторов, определяющих разнообразие граничных условий наложенных на всю систему (не только температуры, но и свойств других веществ, находящихся в сфере реакции, а также самой среды реакции).

Таким образом, за критическим порогом система под действием флуктуаций спонтанно покидает стационарное состояние и при любых начальных условиях стремится выйти на предельный цикл (*странный аттрактор*), периодическое движение по которому устойчиво, до тех пор, пока сохраняется условие $A^2 + 1 < B < (A + 1)^2$ или $B = A^2 + 1$, т.е. в области фазового портрета «г» или на кривой «е» (см. рис. 1). Ширину этой области фазового пространства – *гомеостатический интервал*, определяющую способность системы сохраняться в состоянии саморегуляции (самоорганизации), по-видимому, можно считать её адаптивным потенциалом. При выходе параметров системы за пределы этого интервала она скачкообразно либо стремится к состоянию равновесия (состояния «а» или «в») (см. рис. 1 и 2) – *термодинамическая смерть*, либо входит в режим самовозбуждающихся аperiodических колебаний, выходит из аттрактора, в котором система сохраняет способность саморегуляции (состояние «б»), т.е. *саморазрушается* (см. рис. 1 и 2).

Вышесказанное позволяет предположить, что эти критерии и являются *количественной мерой адаптивного потенциала биосистемы*, определяют её устойчивость не только при действии на них экстремальных факторов среды, но и в «спокойных» условиях, благодаря сохранению траекторий развития биосистемы в режиме самоорганизации. Вне этого режима биосистема, как самоорганизующуюся диссипативная система, существовать не может.

Приложение принципов нелинейной динамики позволяет по иному подойти к пониманию состояния здоровья, предболезни, болезни (рис. 3), а также определить *гомеостаз* – как *динамическое автоколебательное (за счет отрицательных и положительных обратных связей) состояние организма, при котором амплитуды значений параметрических характеристик не выходят за пределы странного аттрактора, в котором организм сохраняет спо-*

собность к самоорганизации [6]. Так как организм человека – это иерархия автономных самоорганизующихся диссипативных структур (ДС), между которыми (а также между его субструктурами) существуют нелинейные связи, то траектория его развития в понятиях «здоровье» – «болезнь» описывается спектром ключевых моментов – бифуркаций, в точках которых происходит стохастический выбор одной из устойчивых ветвей дальнейшего развития и по которой информация транслируется до следующей бифуркации (см. рис. 3).

Точки бифуркации – переломные, критические моменты развития системы, отличаются принципиальной непредсказуемостью, т.к. при приближении к ним траектории развития системы в фазовом пространстве формируется режим «динамический хаос», в рамках которого происходит зарождение и нарастание флуктуаций – случайных отклонений мгновенных значений параметров системы от их средних значений. В этих критических областях достаточно слабых и сверхслабых воздействий на систему [3] для того, чтобы она скачком перешла из прежнего устойчивого состояния в состояние с другими параметрами. Этим можно объяснить развитие многих острых заболеваний: приступов бронхиальной астмы, острого отека легких, пароксизмальных нарушений ритма, некоторых острых форм ишемической болезни сердца (внезапная смерть, острая коронарная недостаточность) и других ситуаций [8], для возникновения которых иногда бывает достаточно микроскопически, клинически не определяемой флуктуации системы, приводящей к лавинообразному нарастанию угрожающих жизни симптомов. В благоприятных случаях такие же флуктуации могут привести к возникновению новой, более упорядоченной структуры.

Любая патология характеризуется нарастанием степени «жесткости» во взаимодействии между подсистемами организма – развивается количественная ригидность, нарастающая в ряду от здоровья через предболезнь к клинически болезненному состоянию. По мере нарастания тяжести патологического процесса возникает более четкая периодичность и происходит утрата изменчивости: например, при инфаркте миокарда уменьшаются вариации частоты сердечных сокращений; у больных артериальной гипертензией повышение артериального давления становится более монотонным и снижается размах его суточных колебаний; у больных лейкозами менее изменчивым становится количество лейкоцитов. Эти конкретные клинические проявления отражают одну из принципиальных основ болезни – нараста-

ние жесткости межструктурных взаимодействий. С позиций теории нелинейной динамики это означает, что снижается вероятность возникновения флуктуаций необходимых для эволюции системы через обязательный режим «динамический хаос» в состояние новой «диссипативной структуры», которая в функциональном отношении может обеспечить оптимальную адаптацию организма к изменяющимся условиям среды. Таким образом, здоровье – это балансирование между хаосом и порядком, поэтому теории хаоса и нелинейной динамики играют все большую роль в теории медицины и геронтологии, в том числе. Соответственно, нормальная эволюция возможна лишь при определенной мере хаотичности – *наличии «люфта» на каждой стадии развития*. Управление динамикой диссипативно-структурированных состояний может осуществляться с помощью слабых и сверхслабых внешних воздействий [3], переводящих с высокой вероятностью «патологическую» диссипативную структуру через хаотический режим на заданную ветвь бифуркационного дерева и далее – к «диссипативной структуре – здоровью» (см. рис. 3).

Далее попытаемся подойти к пониманию законов старения с позиций теории нелинейной динамики, так как биологическая система (в том числе организм человека), являясь сложной, иерархически структурно органи-

зованной, открытой, сильно неравновесной, нелинейной системой, развитие которой – это цепь трансформаций «диссипативных структур» через режимы «динамический хаос» и точки «бифуркации» (преобладают положительные обратные связи, приводящие к разрастанию одной из флуктуаций), после которых возникает новая динамическая «диссипативная структура» (существующая на определенном отрезке траектории развития за счет отрицательных обратных связей), является классической самоорганизующейся системой [6, 7]. В этой связи нелинейная динамика биологических систем находится в полном соответствии с теорией функциональных систем П.К. Анохина.

Вышеизложенное позволяет предположить, что *старение – это процесс уменьшения адаптивного потенциала* биосистемы, который может быть описан изменениями следующих интегральных характеристик:

1. *Динамическая устойчивость* – важнейшая характеристика системы, заключающаяся в способности автоматически восстанавливать свое состояние после внезапного нарушения последнего каким-нибудь внешним или внутренним фактором. С возрастом в организме происходит значительное падение динамической устойчивости по отношению к целому ряду возмущающих факторов, например, уменьшение толерантности к глюкозе.

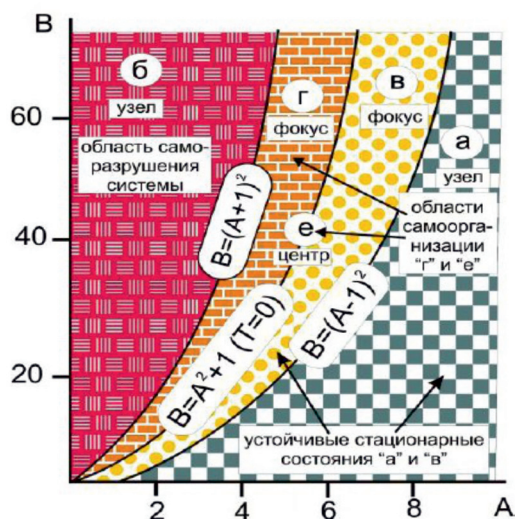


Рис. 1. Фазовый портрет системы автоколебательных ферментативных реакций в биологической системе в координатах «А» и «В», связанных с концентрациями исходных субстратов [А] и [В], и с каталитическими константами соответствующих ферментов (k_1, k_2, k_3, k_4), так как: $A = k_1[A]$; $B = k_3[B]/k_4$

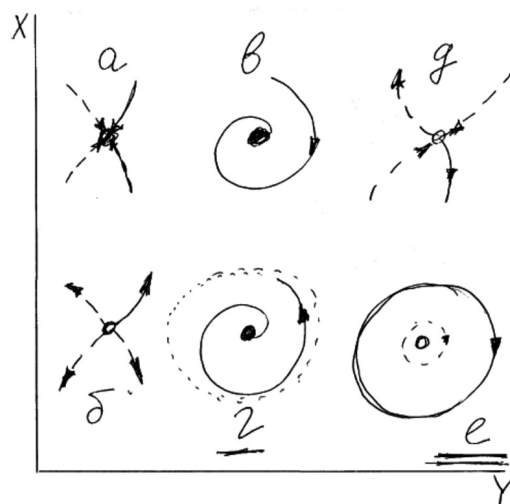


Рис. 2. Фазовый портрет системы в координатах (X, Y) с двумя степенями свободы, соответствующий различным видам отклонения от стационарного состояния и его различной устойчивости: а – устойчивый узел; б – неустойчивый узел; в – устойчивый фокус; г – неустойчивый фокус; д – неустойчивая ситуация; е – устойчивый центр.

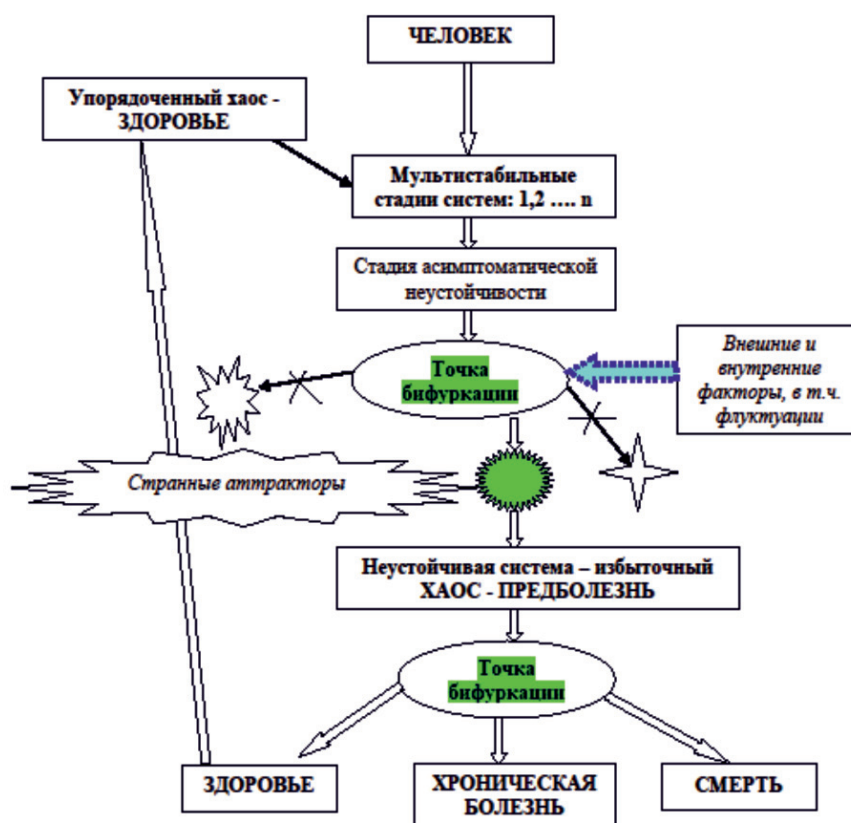


Рис. 3. Представление организма человека как иерархии автономных самоорганизующихся диссипативных систем

2. *Точность выполнения операций* – качество приближения ее практического выполнения к оптимальному способу, отклонение от которого характеризует величину ошибки.

3. *Лабильность* – скорость перехода из состояния покоя в состояние возбуждения, выражаемая, как среднестатистическое число операций, выполняемых в единицу времени.

4. *Скорость и сила* – с возрастом в организме снижается скорость и сила многих процессов, например, уменьшается скорость распространения нервного импульса и сила мышечного сокращения.

5. *Нагрузочная характеристика* – параметр, характеризующий связь между величиной нагрузки и ответом системы. При старении снижается диапазон изменения ответа системы на стимул. В ответ на действие гормона ткани старого организма начинают реагировать при меньших его концентрациях, но величина максимального ответа при высоких концентрациях гормона у них понижена.

В 1978 г. Л.А. Гавриловым была выдвинута гипотеза о том, что старение организмов обусловлено «каскадом зависящих отказов», возникающих в результате случайного отказа одной из систем организма, заключающегося в выходе значений её параметрических характеристик за допустимые пределы [5]. Эта формулировка, в рамках понятий современной теории нелинейной динамики в биологических системах, означает десинхронизацию функциональной активности управляющих подсистем между собой и выход значений отдельных гомеостатических (управляющих) параметров организма и/или его субсистем за пределы аттрактора (гомеостатического интервала; адаптивного потенциала), в котором организм сохраняет свою способность к самоорганизации (рис. 4). Поскольку в биологических системах функционирование одних органов полностью зависит от нормального функционирования других, зависимые отказы имеют очень большое значение. Достаточно даже небольшого восстанов-

ливаемого отказа в одной из систем организма (например, образования тромба в коронарном сосуде), чтобы вызвать целый каскад зависимых и невозстанавливаемых отказов всех остальных систем. Поэтому большинство систем организма является избыточным по числу функционирующих элементов. Такое резервирование обеспечивает нормальную работу системы в целом даже при временном отказе большой группы элементов. Однако, уменьшение числа элементов с возрастом (снижение кратности резервирования) ведет к резкому снижению надежности системы и увеличению вероятности смерти.

Вышесказанное позволяет предположить, что в основе старения, от молекулярно-клеточного до организменного уровня (возможно, и на уровне популяции и социума) лежат различные по природе, но близкие по результату процессы, приводящие к снижению адаптивного потенциала биологической системы, т.е. к сужению области фазового пространства параметрических (гомеостатических) характеристик, в котором организм способен сохранять способность к самоорганизации (см. рис. 4).

Ширина этого интервала определяется активностью динамически функциони-

рующих регуляторных систем: нервной, эндокринной, иммунной, прооксидантно-антиоксидантной, мутационно-репарационных и др., работающих по принципу «весы-противовесы» за счет отрицательных и положительных обратных связей, т.е. также являющихся саморегулируемыми подсистемами.

Следует также отметить, что известные в настоящее время теории молекулярно-клеточных механизмов старения, относящиеся к двум группам (генетические и свободно-радикальные) [1, 4] вписываются в вышеизложенную модель, так как, по сути, связаны с нарушением функционирования той или иной вышеприведенной регуляторной системы, приводящей к сужению гомеостатического интервала (адаптивного потенциала), в котором эта система и организм в целом способны сохранять способность к самоорганизации при действии раздражителей внешней/внутренней среды. Соответственно, оценка уровня адаптационных возможностей организма [2] позволит оценить степень его старения, а различного рода воздействия (физические, биохимические, психологические), обладающие адаптогенным действием, будут способствовать замедлению процессов старения, продлению периода активного долголетия.



Рис. 4. Способность саморегулируемой биологической системы сохранять свои параметры в гомеостатическом интервале – это суть адаптации метаболизма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды – (А), а старение – это сужение гомеостатического интервала (Б). При этом даже относительно слабое внешнее воздействие может привести к выходу системы из зоны сохранения способности к самоорганизации, т.е. к гибели

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
3. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Химическая физика. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 21–40.
4. Воейков В.Л. Био-физико-химические аспекты старения и долголетия // Успехи геронтологии. – 2002. – Вып. 9. – С. 261.
5. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – отв. ред. В.П.Скулачев – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука, 1991 – 280 с.
6. Кершенгольц Б.М., Чернобровкина Т.В., Шеин А.А., Хлебный Е.С. и др. Нелинейная динамика (синергетика) в химических, биологических и биотехнологических системах // Учебное пособие. – Якутск: изд-во ЯГУ, 2009. – 284 с.
7. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. – М.: Едиториал УРСС, 2003. – 288 с.
8. A.N.Gorban, E.V.Tyukina, E.V.Smirnova, L.I. Pokidysheva. Evolution of adaptation mechanisms: adaptation energy, stress, and oscillating death // Journal of Theoretical Biology 2016. – Vol. 405. – P. 127–139.
9. Selye H., Experimental evidence supporting the conception of «adaptation energy» // Am. J. Physiol. – 1938 – Vol.123. – P. 758–765.
10. Weismann A. Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. – Jena, 1892.