

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЯ

А.Г. Голубев

НИИЭМ СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: lxglbv@rambler.ru

Статья получена редакцией 22.07.2011, принята к печати 18.08.2011

Взаимосвязи между старением и продолжительностью жизни образуют междисциплинарную проблему, в число аспектов которой входят: молекулярно-биологические явления, составляющие основу старения у любых организмов; конкретные физиологические проявления этих явлений у конкретных видов, в том числе у человека; проявления старения на популяционном уровне в виде определенных паттернов смертности и распределений по продолжительности жизни; эволюционное происхождение этих паттернов; их демографические и, соответственно, социальноэкономические последствия. По каждому из этих аспектов существует не одна теория, между которыми есть немало противоречий. Вместе с тем, относясь к одной группе явлений, такие теории должны образовывать внутренне непротиворечивый комплекс. В настоящем обзоре сделана попытка обрисовать такой комплекс на основе предложенной ранее параметаболической теории, в которой старение представлено как результат невозможности полного биохимического контроля избыточных реакционных способностей молекулярного субстрата жизнедеятельности. Экспоненциальный рост смертности при старении представлен как результат развития от исходной кинетики разрушения пребиотических систем, соответствовавшей уравнению Аррениуса, в котором роль переменной перешла от температуры (агрессивности среды) к активационному барьеру (жизнеспособности). Соответствие кинетики смертности сформулированному на этих основаниях обобщенному закону Гомперца-Мэйкхема оказывается не результатом эволюции, а условием, в которых она проходила. Развиваемый подход позволяет рассмотреть с единых позиций, например, взаимосвязи между биохимическими особенностями организации нейроэндокринной системы млекопитающих, становлением специфики жизненного цикла вида *Homo sapiens* в ходе биологической эволюции, его изменениями в ходе дальнейшей культурной эволюции и, далее, социальноэкономических сдвигов, происходивших на протяжении последних ста лет, а также ставить новые вопросы о перспективах этих взаимосвязей с учетом выявленных отношений между распределениями по продолжительности жизни у людей, биологическими факторами, которые их определяют, и интенсивностью эксплуатации природных ресурсов человеком.

Ключевые слова: продолжительность жизни, старение, эволюция, метаболизм, демография, математическое моделирование.

EVOLUTION OF LIFESPAN AND AGEING

A.G. Golubev

Research Institute for Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

E-mail: lxglbv@rambler.ru

Interrelationships between lifespan and ageing make an interdisciplinary problem, its numerous aspects including molecular biological phenomena that underlie ageing in any species, the specific physiological manifestations of ageing in defined species, such as humans, the manifestations of ageing in populations, such as the patterns of mortality and age-at-death distributions, the evolutionary origins of these patterns, and their demographic and, hence, socioeconomic consequences. Each of the above aspects give rise to respective theories, many of which are at odds with some others. However, as far as they relate to essentially one subject, they must comprise an internally coherent complex. The present review is an attempt to delineate such complex based on the parametabolic theory of ageing put forward earlier. The theory posits that ageing results from the impossibility of the complete biochemical control of all excessive reactivities of molecules required for vital activity. The exponential mode of increase in the specific age-related mortality is suggested to originate from the primordial kinetic of the destruction of prebiotic objects, which was likely to conform to the Arrhenius equation, save that the role of the main variable therein shifted from temperature (environmental harshness) to activation energy (vitality). The conformance of mortality kinetics to the generalized Gompertz-Makeham law formulated based on these premises appears to be a prerequisite of the biological evolution rather than its consequence. The approach developed in the review provides a unified conceptual framework for considering of interrelationships between, e.g., the biochemical features of the neuroendocrine system of mammals, the evolutionary origin of the life cycle of humans, its further modifications in the course of cultural evolution, and further on, in the course of the socioeconomic developments that occurred over the last century and suggests new questions concerning the prospects of these relationships with account of the patterns of human mortality and survivorship found based on the above premises, the biological grounds behind them, and the rate of exploitation of natural resources by humans.

Keywords: ageing, lifespan, evolution, metabolism, demography, mathematical modeling.

Почему знания мои ограничены? Мой рост невелик? Срок на земле сто лет, а не тысяча? Почему природа остановилась на этом числе, а не на другом, хотя их бесчисленное множество, и нет оснований выбрать это, а не то, и тому предпочесть это?

Блез Паскаль (1623–1662)

1. Введение

Какой бы биологический вид ни счесть вершиной того или иного пути эволюции, будь то человек, крыса, комар или почкующиеся дрожжи, всякий раз можно видеть, что любой организм этого вида, дойдя до некоторого оптимума своего состояния в ходе развития, оказывается неспособным поддерживать этот оптимум в дальнейшей жизни. Его сопротивление внешним и внутренним факторам гибели постепенно ослабевает. Этот процесс, известный как старение, проявляется в повышении вероятности смерти за единицу времени по мере увеличения возраста сверх того, который необходим для развития до участия в самовоспроизведении вида. Такое снижение жизнеспособности у живых организмов и эксплуатационных качеств и живучести у технических систем настолько обычно, что кажется вполне естественным. Во втором случае это квалифицируется как неизбежный износ. Но живые системы, в отличие от технических, в принципе способны к регенерации и к репарации полученных повреждений. С учетом этого обстоятельства, трудно не согласиться с мнением: «Воистину удивительно, что после кажущегося чудом триумфа морфогенеза сложное многоклеточное оказывается не в состоянии выполнить гораздо более простую задачу: всего лишь сохранить то, что уже возникло» [89].

Однако при внимательном рассмотрении старение не является неперенным атрибутом любых живых систем. О каком старении может идти речь в популяциях одноклеточных, которые размножаются симметричным делением?¹ И, если в таких популяциях старения, возможно, нет, почему должны стареть агрегаты клеток, которые дали начало эволюции многоклеточных? И действительно, исследования некоторых из числа самых примитивных Metazoa, например кишечнополостных, в том числе речной гидры, не выявили никакого повышения вероятности смерти даже за сроки, многократно превышающие среднюю продолжительность жизни в природных условиях, которая там ограничена только факторами естественной смертности из-за хищников и неблагоприятных стечений обстоятельств [67].

И тогда встает вопрос: почему естественный отбор в ходе эволюции не просто не элиминировал явление, очевидным образом снижающее усредненную по жизни приспособленность

старееющего организма, но, более того, привел на некоторых этапах эволюции к возникновению старения, которое у самых примитивных форм жизни могло отсутствовать?

Что до людей, то ограниченность срока жизни и неизбежность старения были осознаны гораздо раньше, чем эти феномены предстали как общебиологические проблемы перед наукой [1]. Издавна бытует убеждение, что старение прямо ведет к смерти. Соответственно, интерес к старению всегда был обостренным и связанным с готовностью отдавать предпочтение взглядам, внушающим больше оптимизма. Стремление уяснить суть старения возникло задолго до того, как сложилась современная эмпирическая база для таких понятий, и чем менее полна база, тем более умозрительны понятия, что усиливает их подверженность предпочтениям, а не фактам. С другой стороны, каждое новое эмпирическое наблюдение, как только появлялись основания считать, что оно имеет отношение к старению, тут же становилось толчком к созданию очередной теории. Так к геронтологии примыкали, часто движимые мотивацией, возникающей на склоне лет, исследователи, каждый из которых успел приобрести свой опыт и теоретические убеждения. Поэтому неудивительно, что теории старения насчитываются десятками, если не сотнями [1]. При этом чисто утилитарные подходы никогда не были вполне удовлетворительными, они всегда сопровождалась попытками понять, что откуда берется, то есть сформулировать объяснения в терминах, наиболее близких к тому, что понятно само собой на основе обыденного опыта, и здесь разнообразие в профессиональном происхождении теоретиков проявлялось в полной мере [10, 13, 47]. Автор этих строк по происхождению является биохимиком и находит свою позицию в этом смысле весьма выгодной, ибо, как бы ни понимать, что такое биологическая организация или биологическая форма движения материи, организовано и оформлено ею не что иное, как межмолекулярные взаимодействия.

Вместе с тем, в феномене старения действительно можно выделить несколько объективных аспектов [7, 47] (в скобках жирным шрифтом здесь и ниже указаны разделы настоящей статьи, где соответствующие вопросы рассмотрены подробнее):

¹ Впрочем, как оказалось, строго симметричное деление, если и бывает, то не у тех одноклеточных, которые исследованы в этом отношении. Даже у кишечной палочки *E. coli*, изученной, казалось бы, вдоль и поперек, выявлены признаки асимметричности деления (поперек), и, соответственно, признаки старения в линиях, где преобладают полюса, полученные от предковых клеток [61, 84].

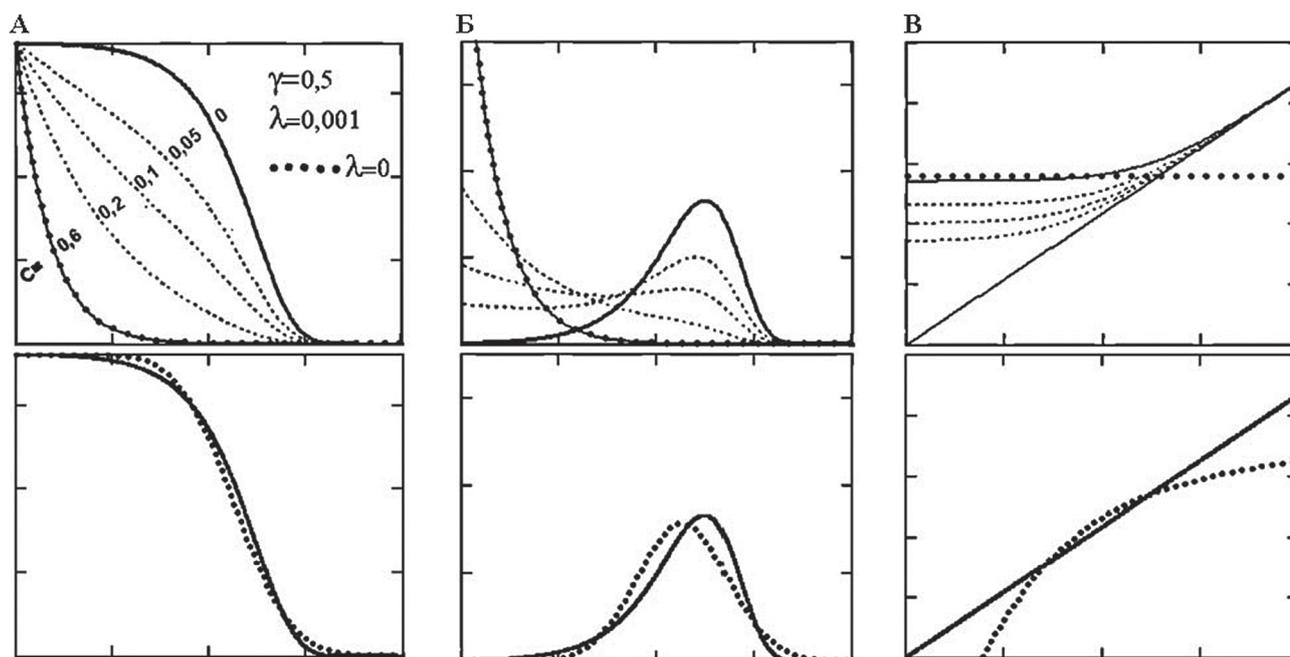


Рис. 1. Верхний ряд: Формы идеальных кривых дожития (А), распределений по продолжительности жизни (Б) и зависимости логарифма (!) смертности от возраста (В) при произвольно выбранных варьирующих С и постоянных γ и λ . Нижний ряд: пунктиром показано, какие кривые дало бы нормальное (гауссовское) распределение продолжительности жизни при таких же средних и дисперсии, как в случае $\lambda=0,001$, $\gamma=0,5$ и $C=0$. У людей форма распределения по продолжительности жизни (возрасту наступления смерти) выглядит в настоящее время так, как сплошная кривая на Б, если определить масштаб абсциссы примерно в 120 лет. Кривая дожития соответствует сплошной линии на А ($C=0$). Зависимость смертности от возраста у людей в линейной шкале приведена на рис. 2, а в полулогарифмической – на рис. 11, и обсуждена здесь в (11.4).

(а) принципы старения, которые можно считать общими для самых разных биологических видов или для большого их множества, как то – для многоклеточных животных (4.1-2, 5.2, 7.1-3, 10.2);

(б) механизмы, посредством которых эти принципы реализуются в конкретных биологических видах, представляющих особый интерес, в первую очередь – в Человеке разумном, *Homo sapiens* (6.3, 9.5, 10.3);

(в) популяционные проявления старения, в частности – кинетика смертности и возрастная структура популяций (2.1, 5.1-2, 11.4); сюда же относятся такие все еще загадочные явления, как корреляция Стрелера-Миллвана (обратная связь между скоростью старения и исходной жизнеспособностью, выявленная у людей) (8.1-3) и снижение темпов нарастания смертности в популяциях глубоких стариков (6.2, 11.4);

(г) эволюционные аспекты старения (3.1-4, 4.1, 5.3, 6.1, 9.1-6), которые необходимо учитывать ввиду того, что старение, как и любой биологический феномен, является результатом эволюции.²

По каждому из этих аспектов существуют альтернативные взгляды. Но, при всем своем многообразии, теории старения и продолжительности жизни не должны противоречить друг другу. Поэтому, если какая-либо теория лучше других вписывается в непротиворечивую совокупность других представлений, то она, даже если в ее рамках трудно сразу объяснить какие-то отдельные на-

блюдения и тут же вывести практические рекомендации, все равно окажется более адекватной реальности и, в конечном счете, более продуктивной, чем та, которая дает простые объяснения всем фактам в пределах своей применимости, но при этом ни с чем, кроме самой себя, не сообразна.

Ниже с этих позиций будет рассмотрена параметаболическая теория старения [10, 11, 47] в попытке показать, что она может представлять собой обобщающую концептуальную основу для частных теорий, относящихся к отдельным вышеуказанным аспектам, и, в силу своей общности, обеспечивать своего рода интерфейс между общебиологическими, экологическими (9.4, 12.1), социоэкономическими (11.3, 12.1) и философскими (11.1-2) аспектами проблемы старения и продолжительности жизни. При всей амбициозности такой постановки вопроса работа в этом направлении необходима, поскольку проблема растущей разобщенности знаний по мере их накопления становится все более острой, и даже если конечная цель будет постоянно уходить за горизонт, на пути к ней можно, как минимум, выявлять новые нетривиальные соотношения (12.1).

2. Популяционный аспект старения: зависимость между старением, смертностью и возрастом

2.1. Динамика повышения смертности по мере старения у самых разных организмов близка

² «Ничто в биологии не имеет смысла иначе, чем в свете эволюции» – Ф. Добжанский.

к тому, что известно как закон Гомпертца-Мэйкхем (см. [3, 9, 10, 13]): удельная возрастная смертность в среднем возрасте (примерно между первыми 20% и последними 80% интервала от достижения взрослого состояния до максимальной наблюдаемой продолжительности жизни) растет в соответствии с уравнением:

$$-\frac{dn}{dt} \times \frac{1}{n(t)} = \mu(t) = C + \lambda \times e^{\gamma t} \quad (1)$$

Обычно считается, что C в уравнении (1) отражает независимую от возраста (случайную, привнесенную – extrinsic) смертность, член $\lambda \times e^{\gamma t}$ соответствует зависимой от возраста имманентной (intrinsic) смертности, параметр λ схватывает исходную уязвимость организмов причинам смерти, γ является показателем скорости повышения этой уязвимости или снижения жизнеспособности, то есть скорости старения.

В полулогарифмической шкале зависимость μ от t при снижении C приближается к линейной (рис. 1В). Такое приближение, происходящее по мере улучшения условий жизни в человеческой истории или при переселении мышей из подвалов в лаборатории, становится в конце концов слишком точным, чтобы его можно было игнорировать. Как в эволюции мог возникнуть этот паттерн смертности, при котором она по мере старения не просто растет, а растет все ускоряющимися темпами? Как совместить его с тем фактом, что скорость снижения физиологических функций при старении в том же возрастном диапазоне практически постоянна (снижение остается почти линейным)

(рис. 2)? Как вообще можно объяснить общую линейность снижения биологических функций с возрастом с учетом того, что линейные процессы в живой природе отнюдь не являются правилом (6.1)? Каковы последствия такого положения дел для эволюции жизни?

Есть смысл отметить некоторые последствия сразу. Для экспоненциального компонента зависимости смертности от возраста можно говорить об определенном (в меру вариабельности любых биологических показателей) периоде удвоения вероятности смерти за любой конкретный отрезок времени (удвоения силы смертности, если перейти к дифференцированию, как в уравнении 1). Для человека этот период составляет 7–8 лет, а для дрозофил около 4–5 дней. Возрастая в такой геометрической прогрессии, этот компонент приводит в конце концов к столь высоким уровням общей смертности, что любое, сколь угодно многочисленное, поколение любых организмов исчерпывается в течение характерных для каждого биологического вида сроков, которые тем короче, чем меньше период удвоения смертности. При этом основная доля смертей приходится на относительно узкий возрастной интервал, приближенный ко времени исчерпания поколения. Для человека это приводит к длительности существования каждого поколения, составляющей около 100 лет, для мышей – около 3 лет, для дрозофил – около 40 дней. Верхний предел длительности жизни отдельного организма указанная закономерность формально не определяет (5.1), но, тем не менее, дрозофилы никогда не доживают до сроков, достижимых мышами, а мыши до сроков, достижимых людьми.

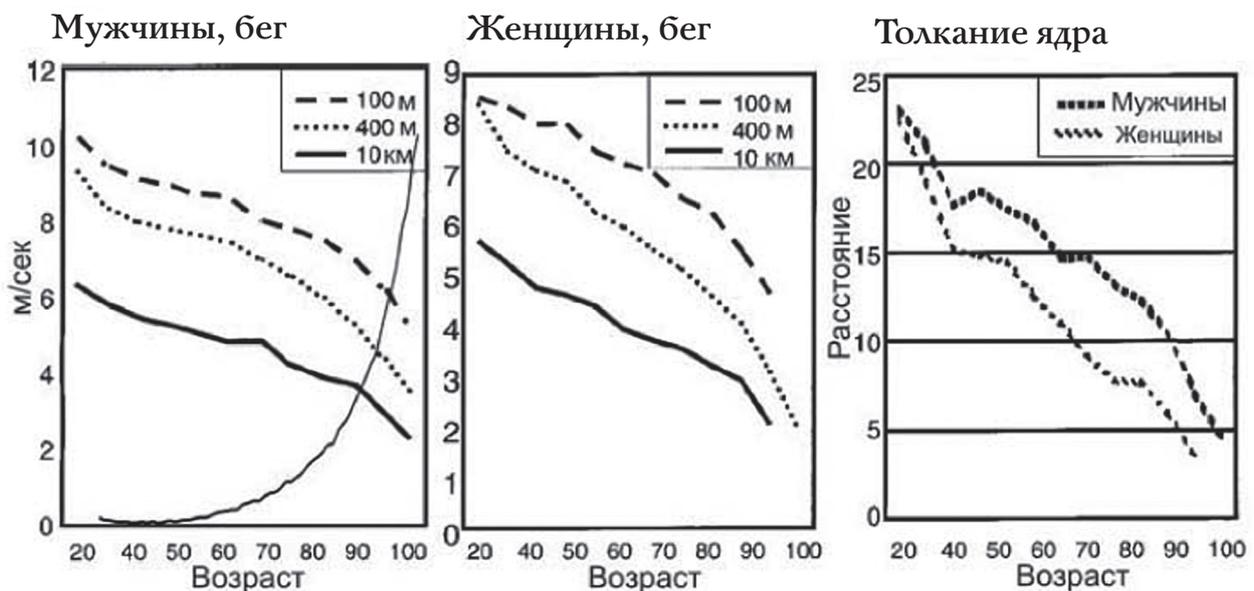


Рис. 2. Возрастное снижение функционального резерва у людей, проявляющееся в снижении мировых рекордов по бегу на разные дистанции (слева и в середине) и толкании ядра (справа) в зависимости от возраста. К модифицированному рисунку из [71] на левой панели для сравнения добавлена кривая роста смертности (μ) в том же возрастном диапазоне в поколении шведов обоих полов 1920 г. рождения по данным www.mortality.org. Численные оценки μ (год⁻¹) в данном случае примерно соответствуют 1/100 от числа лет по шкале возраста.

3. Основные теории эволюции старения

3.1. Популярный подход, связываемый с именем А. Вейсмана (см. [44]), к вопросу о том, как в эволюции могли возникнуть характерные для каждого вида паттерны продолжительности жизни и смертности, ограничивающие сроки существования поколений его организмов, подразумевает наличие генетически детерминированного возрастного предела, к которому приближается организм по мере старения, представляющего собой адаптацию, которая способствует существованию вида (зародышевой плазмы, по формулировке А. Вейсмана), оптимизируя режим смены поколений (продолжительности существования сомы). Но этот взгляд на старение встречает серьезные возражения.

Первое возражение связано с тем, что, согласно этому взгляду, смертность после достижения зрелости должна оставаться постоянной вплоть до возраста, когда она резко повышается, ибо нет никакого биологического смысла начинать повышение смертности задолго до достижения предельных сроков жизни. Но исследования зависимости смертности от возраста в лабораторных условиях и в человеческих популяциях показывают, что смертность начинает расти сразу после достижения взрослого состояния, и график роста не содержит никаких особых точек вплоть до предельных возрастов, до которых в естественных условиях организмы не доживают.

С последним обстоятельством связано второе возражение: как естественный отбор мог привести к возникновению и/или настройке механизма, ограничивающего жизнь, например, мышшей сроком около трех лет, если в естественных условиях мыши практически никогда не доживают до одного года, успевая погибнуть от хищников и других причин гораздо раньше? Как естественный отбор мог действовать на то, чего в естественных условиях нет?

3.2. Второе из этих возражений подразумевает, что все относящееся к поздним периодам жизни, достижение которых в природе маловероятно, выносится тем самым за рамки действия естественного отбора. На этом основании построена теория эволюционного возникновения старения в результате накопления вредных мутаций, фенотипическая реализация которых возможна только в поздние периоды жизни [68]. Более сильным вариантом этой концепции является теория антагонистической плейотропии [89], согласно которой некоторые гены, действие которых в ранний период жизни способствует существованию вида, могут иметь отсроченные плейотропные антагонистические эффекты. Чем позже эти эффекты проявляются после участия организма в самовоспроизведении вида, тем меньше они мешают закреплению гена в популяции вследствие его благоприятного действия в ранний период жизни.

За признанием этих теорий обычно стоит признание того, что неблагоприятные плейотропные эффекты некоторых полезных генов

начинают действовать только в поздние периоды жизни. Вот лишь несколько тому примеров:

«Медавар (P. Medawar) предположил, что вредные мутации, экспрессирующиеся в поздние возрастные периоды, должны накапливаться в популяциях и снижать выживание и способность к репродукции у старых индивидов. Уильямс (G.C. Williams) развил эту идею во второй теории, предположив существование антагонистических плейотропных генов, у которых есть вредные эффекты в позднем возрасте» [70].

«...Было выдвинуто предположение, что мутантные гены, полезные для развития и репродукции, являются вредными после репродуктивного возраста, что может объяснить, почему все виды имеют ограниченную продолжительность жизни» [51].

«Теория антагонистической плейотропии гласит, что старение возникло в эволюции, потому что по меньшей мере некоторые аллели с ранним полезным действием, предпочтительные естественным отбором, должны иметь вредные плейотропные эффекты в поздние периоды жизни» [76].

Но, как отмечалось, возрастное повышение смертности начинается задолго до завершения репродуктивного периода. Например, у женщин его конец четко ограничен менопаузой на пятом десятке лет жизни, но никаких особых перегибов в зависимости смертности от возраста в этом периоде нет (11.4). Даже если считать, что реальный возраст деторождения редко превышает 35 лет, все равно нет биологического смысла в том, чтобы смертность начинала повышаться у людей с 20 лет постепенно, пусть даже и возрастающими темпами, а не с какого-то момента после 35 лет скачком.

3.3. Еще один влиятельный подход к вопросам эволюции старения известен как теория «расходной» сомы (disposable soma) [59, 60]. Эта теория исходит из того, что, хотя полная репарация повреждений или износа, которые могут накапливаться в организме в результате действия внешних и внутренних факторов, в принципе возможна и могла бы делать организмы (их сому) нестареющими и потенциально бессмертными, ресурсы организма, которые требуются для реализации этой возможности, ограничены конкуренцией с другими потребностями, в первую очередь с необходимостью вложения ресурсов в потомство. В эволюции достигается характерный для каждого вида оптимум распределения ресурсов между первой и второй потребностью, причем вторая является приоритетной.

В теории расходной сомы постепенное накопление эндогенных повреждений не рассматривается в обязательной связи с антагонистической плейотропией, см. например, в [59]: «Старение не запрограммировано, а является, главным образом, результатом накопления соматических повреждений из-за ограниченного вложения ресурсов в самоподдержание и самовосстановление. Таким образом, продолжи-

тельность жизни определяется генами, контролирующими такие активности, как репарация ДНК и антиоксидантная защита. ... **Вдобавок**, в позднем возрасте возможны вредные эффекты генов, возникающие либо из-за чисто разрушительных генов, которые избежали элиминации естественным отбором, либо из-за некоторых плейотропных генов с оптимизированным балансом действия между полезными эффектами в раннем и вредными в позднем возрасте».

3.4. При всем при том признается, что эволюционные теории старения фактически доказывают только то, что давление отбора становится слабее по мере снижения вероятности дожить до данного возраста и/или принять участие в репродукции популяции в этом возрасте [31, 49, 82]. Однако это ослабление вовсе не то же самое, что повышение смертности, и переход от первого ко второму, хотя и мыслим, далеко не тривиален. Попытки вывести паттерны смертности из эволюционных соображений, исходящих из оптимизации физиологических и экологических балансов [19, 32] и законов популяционной генетики [22], приводят к выводу о возможности самых разнообразных паттернов, так что экспоненциально возрастающая смертность оказывается лишь одним из возможных частных вариантов. То есть такой вариант увеличения смертности с возрастом и, более того, любое увеличение смертности с возрастом можно совместить с эволюционными соображениями (фактически, именно кажущаяся несовместимость мотивировала интерес эволюционистов к этому вопросу), но нельзя вывести из них.

Отмечается также [73], что «существующие теории имплицитно признают, что старение и продолжительность жизни эволюционируют независимо. Так, например, теория антагонистической плейотропии предсказывает, как возникает старение, но делает это на основании произвольно фиксированной продолжительности жизни».

Отмечено и то, что «эволюционная теория была менее успешна в предсказании конкретных классов генов, которые следует ассоциировать с процессом старения» [76].

Подходы к решению этих проблем на основе параметаболической теории старения [11, 47] будут рассмотрены ниже (4.1-2, 5.1-3, 7.1-3). Еще ниже полученные выводы будут рассмотрены в применении к человеку (9.4-6, 10.1-4) и, наконец, к взаимоотношениям между видом *Homo sapiens* и биосферой в целом (12.1).

4. Происхождение старения

4.1. Происхождение жизни из неорганического мира не могло миновать этап мультимолекулярных пребиотических комплексов. Их состав и структура остаются предметом дискуссий (см. [4, 75, 79]), но в любом случае, первое, что должны были делать эти относительно неустойчивые объекты в условиях их непрерывного разрушения, – это как-то сохранять способ

своего мультимолекулярного существования, для чего есть только три возможности: убыль объектов может предотвращаться благодаря их (1) прочности, или восполняться благодаря их (2) самовозникновению или (3) самовоспроизведению. Прочность и самовозникновение свойственны, например, булыжникам и дождевым каплям соответственно, причем и тем, и другим, чьи популяции существуют на Земле миллиарды лет, свойственна еще и достаточная простота. Будучи не столь прочными, как камни, и не столь простыми, как капли, пребиотические объекты восполняли свою убыль посредством самовоспроизведения. То есть сохранять свой способ существования могли те, у которых он стал включать в себя такую способность. При всей, опять же, дискуссионности вопроса о том, как она могла возникнуть, отметим, воспользовавшись формулировкой Ф. Жакоба [56], что, в отсутствие высших создательных сил, эволюция «действует подобно барахольщику, который подбирает все, что попадется, будь то веревочки, деревяшки, картонки, и норвит все это к чему-нибудь приспособить. Для инженера реализация его задачи предусматривает наличие точного проекта и соответствующих исходных материалов. В отличие от средств работы инженера, средства барахольщика не определяются проектом. Все, что они имеют общего между собой, это “мало ли, вдруг на что сгодятся”. На что? Это зависит от ситуации».

Для пребиотических объектов роль таких деревяшек и веревочек играли молекулы. Случайный перебор приводил к преобладанию все более удачных вариантов. Например, переход от РНК к ДНК для хранения генетической информации, возможно, был связан с тем, что ДНК более устойчива к гидролизу. Другим примером может быть глюкоза, которая была отобрана из всех гексоз на ту роль, которую она играет в метаболизме, вероятно потому, что равновесие между ее таутомерными формами больше сдвинуто к циклической, которая, в отличие от линейной, не способна образовывать аддукты с ДНК и белками и тем нарушать их функции [29].

Биология, конечно, не сводится к химии, но при этом ничто из химии в биологии не исчезает, даже если нейтрализуется какой-либо еще химией в соответствии с биологической организацией. Биологические и предшествующие им системы включали и включают в себя химические молекулы вместе со всеми их свойствами, а не только с теми, которые могут быть полезными. А неиспользуемые потенциалы могут быть вредны не только тем, что излишни, но и тем, что способны причинять прямой ущерб [6, 21]. Нужные потенциалы используются оптимальным образом в ферментативных реакциях, тогда как ненужные не катализируются ферментами, но никуда не исчезают и обычно сопровождают ферментативные метаболические процессы. Предложено квалифицировать такие неферментативные процессы как пара-



Рис. 3. Смена переменных в уравнении Аррениуса при переходе от молекулярных химических к мультимолекулярным пребиотическим объектам.

метаболические [6]. Кислород и его активные формы представляют собой самые известные и, по крайней мере для аэробных форм жизни, самые важные примеры параметаболических явлений [15, 42]. Но кислород в этом смысле не уникален. Вода гидролизует нуклеиновые кислоты. Метилглиоксаль, параметаболический продукт гликолиза, образуется и может повреждать макромолекулы безо всякого участия кислорода. Многочисленные примеры такого рода расценены как основа антагонистических плейотропных эффектов [6], постулированных в теории антагонистической плейотропии [89]. В этом смысле, практически нет генов, которые лишены таких эффектов; они есть даже у тех, которые абсолютно необходимы для жизнеспособности. Например, любой ген, кодирующий фермент, участвующий в образовании глицеральдегид-3-фосфата в гликолизе или еще каком-либо процессе, имеет антагонистические плейотропные эффекты, реализующиеся через параметаболическое образование метилглиоксаля из глицеральдегид-3-фосфата.

Такую антагонистическую плейотропию нельзя считать отсроченной в своем действии. На самом деле, параметаболические взаимодействия, ответственные за антагонистические плейотропные эффекты, начинаются, как только начинают действовать гены, участвующие в соответствующих метаболических путях. Но результаты антагонистических побочных эффектов генов накапливаются, в отличие от прямых эффектов, которые, однако, обеспечивают время для накопления. Поэтому правильной будет говорить о кумулятивных, а не о поздних антагонистических плейотропных эффектах.

4.2. Надо полагать, что флуктуации среды обитания пребиотических объектов, способные приводить к их разрушению, были весьма многочисленными и эффективными. Во вся-

ком случае, ни один из таких объектов не сохранился до сих пор. Какой могла быть связь между средней интенсивностью этих флуктуаций (жесткостью среды), временем жизни объектов и вероятностью их разрушения?

Ответ на этот вопрос могут дать исследования на доступных для наблюдения объектах, сложность которых соответствует диапазону, куда могут попадать и любые гипотетические пребиотические объекты, едва ли более сложные, чем современные бактерии, и более простые, чем макромолекулы. Определяемая в экспериментах кинетика разрушения (распада, смерти) таких объектов описывается хорошо известным уравнением Аррениуса:

$$k = A \times e^{-\frac{E_a}{R \times T}} \quad (2)$$

где k – это константа скорости реакции, A – предэкспоненциальный множитель, R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура (K°), и E_a – энергия активации (активационный барьер).

Химическая суть уравнения (2) состоит в том, что молекула распадается или еще как-либо теряет свою идентичность или сущность превращением в другую молекулу, когда энергия молекулы, приобретенная в результате случайных столкновений, превышает энергию активации (активационный барьер), при этом вероятность приобрести некоторое количество энергии снижается с увеличением этого количества по экспоненте. Показано, что уравнению Аррениуса соответствует температурная зависимость разрушения (инактивации, смерти) не только неживых молекул, в том числе белков, но и таких сложных объектов, как условно живые бактериофаги [38] и даже безусловно живые бактерии [41]. Эвристическим основанием для объяс-

нения закона Гомпертца уравнение Аррениуса послужило для Стрелера и Милдвана еще в 1960 г. [85]. Соотношения между идеями этих авторов и параметаболической теорией подробнее рассмотрены в [47], а также ниже (8.1).

Чем живой объект отличается, в этом смысле, от молекулы, так это тем, что может изменяться, не переставая быть самим собой, не теряя собственной идентичности. Впрочем, существование таутомерии молекул (например, той же глюкозы) вынуждает внести уточнение. Таутомерные превращения, возможные у молекул в пределах их идентичности, являются обратимыми. Живые же объекты способны, оставаясь собой, претерпевать даже необратимые изменения, к числу которых относится старение. Пребиотические объекты могли, получая повреждения, не разрушаться при этом сразу и накапливать их, поскольку механизмы репарации или удаления повреждений возникли не сразу, и даже у самых продвинутых форм жизни не обеспечивают абсолютной защиты. Накапливаемые повреждения делали возможным разрушение первичных форм жизни все более слабыми воздействиями, что эквивалентно снижению активационного барьера в уравнении Аррениуса. Таким образом, возникновение жизни сопровождалось тем, что переменными в уравнении Аррениуса стали не только и не столько температура T , сколько активационный барьер E_a (рис. 3). Поэтому зависимость частоты распада (смертей) первобытных живых объектов от их возраста с самого начала была экспоненциальной. Биологический мир получил эту экспоненту в наследство от химического мира, то есть она является не продуктом биологической эволюции, а одним из условий, в которых эволюция происходила.

5. Обобщенный закон Гомпертца-Мэйкхема

5.1. Рассмотрим это условие подробнее. Обозначим число причин разрушения пребиотических объектов через i . Каждая причина в пределах этого числа, флуктуация j -типа ($1 \leq j \leq i$), приводила к

$$k_j = e^{-\frac{E_j}{q_j}}$$

где k_j есть смертность объектов, вызываемая флуктуациями j -типа (при постоянном E_j и заданной q_j параметр k_j превращается в константу скорости распада объектов); E_j представляет собой активационный барьер для разрушения объекта стрессами j -типа или, другими словами, его сопротивляемость этим стрессам, или j -жизнеспособность; q_j представляет собой тот компонент жесткости среды, который обусловлен стрессами j -типа (по аналогии с T в уравнении Аррениуса). В постоянных условиях и при постоянстве свойств объектов в пределах времени t_{max} их общая смертность будет

$$A = \sum_{j=1}^{j=i} e^{-\frac{E_j}{q_j}}$$

и поколения таких объектов будут вымирать в процессе первого порядка:

$$-dn/dt = A \times n(t),$$

так что

$$n(t) = n_0 \times e^{-\int_0^t A dt} = n_0 \times e^{-At}.$$

В этом случае средний возраст однозначно определяется через A : $t_{mean} = 1/A$. Что до максимального возраста, то объекты, будучи пока еще неизменными, потенциально бессмертны, но их поколения являются счетными и конечными. Численность поколения ниже 1 не имеет физического (биологического) смысла, и можно считать, что после момента, когда $n(t)=1$, поколение перестает существовать. Поэтому $t(n=1)$ определяет максимальную продолжительность существования поколения. Численность поколения, исходно состоящего из n_0 неизменных (не стареющих) объектов, снизится до 1 к моменту времени.

$$t(n) = \frac{\ln n_0}{A}$$

При таком определении максимальная продолжительность существования поколения должна зависеть от его исходной численности при любой кинетике смертности, как оно и есть, например, у людей [90]. Более строгое рассмотрение проблемы максимальной продолжительности жизни можно найти, например, в [20], где показано, со ссылками на теорию экстремальных значений, что при увеличении n_0 распределение t_{max} все более концентрируется вблизи от $t_{(n=1)}$.

Если объекты становятся лучше приспособленными к условиям существования, приобретая способность противостоять стрессам, скажем, l -типа, это значит, что соответствующий активационный барьер повышается, и общую смертность можно представить как

$$\mu = A - e^{-\frac{E_l}{q_l}} + e^{-\frac{E_l}{q_l}} = C + e^{-\frac{E_l}{q_l}} \quad (3),$$

где $C = A - e^{-\frac{E_l}{q_l}}$ и $E_l > E_p$, так что $\mu < A$.

В таком случае C представляет собой смертность вследствие таких сочетаний сил, которым объекты в принципе не могут сопротивляться. Любая встреча объекта с таким сочетанием приведет к смерти. Поэтому C зависит не от изменений в объектах, а только от изменений среды. Однако это не исключает возможности систематического изменения условий среды за время t_{max} , например, объекты могут терять подвижность или приобретать адгезивность и поэтому существовать во все более узком диапазоне условий.

По мере эволюционного приобретения живыми объектами все новых функций, обеспечиваемых все новыми биохимическими процессами, значение C становилось все меньше,

зато росло относительное значение увеличения смертности вследствие снижения жизнеспособности, вызываемого параметаболическими процессами, сопровождающими осуществление этих функций.

5.2. Возможны два крайних исходных варианта зависимости накопления параметаболических повреждений от времени. В каждом случае скорость накопления зависит от количества необновляемого материала M , которым обеспечивается E_a , и который все еще может быть поврежден, то есть остается все еще целым к моменту действия повреждающего фактора. При этом скорость D продукции параметаболических факторов повреждения может не зависеть от $M(t)$ (например, эти факторы производятся на таком этапе в последовательности взаимодействий, необходимых для выполнения данной функции, который находится до участия M в них), что делает $dE(t)/dt$ пропорциональным $E(t)$. Или же D может быть примерно пропорциональной $M(t)$, если их производит сам M или какой-либо процесс, лимитируемый количеством M , и тогда $dE(t)/dt$ становится пропорциональным $[E(t)]^2$. Эти два случая дадут:

(1) $E(t) = E_0 \cdot e^{-\alpha t}$ при постоянстве D и

(2) $E(t) = \frac{E_0}{E_0 \cdot \alpha \cdot t + 1}$ при пропорциональ-

ности между D и $E(t)$.

Заметим, что если $E(t) = (E_0 - \gamma t)$, то есть жизнеспособность, снижается со временем линейно, мы получаем канонический закон Гомпертца-Мэйкхема (КГМ) по формуле 1, который таким образом оказывается частным случаем обобщенного закона (ОГМ)

$$\mu(t) = C(t) + \Lambda \times e^{-E(t)}$$

описывающего зависимости смертности не от возраста, а от жизнеспособности. При этом наблюдаемый возраст просто является коррелятом ненаблюдаемой жизнеспособности. ОГМ переводит любую, а не только линейную, траекторию снижения жизнеспособности в соответствующую траекторию повышения смертности [10, 47].

Но, какой бы ни была зависимость E от t , любые биологически правдоподобные функции приводят, будучи помещенными на место экспоненты в ОГМ, к кривым дожития, имеющим настолько одинаковые формы, что при надлежащих значениях параметров они могут практически не отличаться друг от друга и от формы канонического закона (КГМ) (рис. 4).

Вследствие такого сходства между кривыми дожития для разных воплощений ОГМ, эволюционный переход от паттерна выживания, свойственного нестареющим организмам, к таким паттернам, которые возможны при наличии старения, можно исследовать на примере любого конкретного случая. Ниже будет взят самый естественный и, вероятно, первичный вариант снижения жизнеспособности, когда утрачивается постоянная доля того, то осталось, то есть снижение происходит по экспоненте:

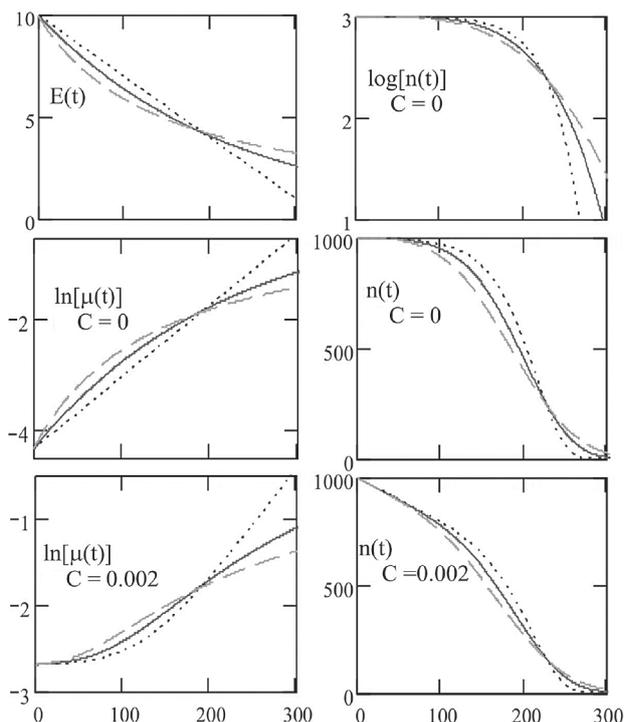


Рис. 4. Воплощения обобщенного закона Гомпертца-Мэйкхема при разных вариантах снижения жизнеспособности. Во всех случаях $n_0=1000$ и $E_0=10$

Точки: канонический закон Гомпертца-Мэйкхема (линейное снижение E): $E(t) = E_0 - \alpha t$, $\alpha = 0,03$.

Сплошные линии: случай 1 по тексту: экспоненциальное снижение жизнеспособности: $E(t) = E_0 \cdot e^{-\alpha t}$, $\alpha = 0,0045$.

Пунктир: случай 2 по тексту: $E(t) = \frac{E_0}{E_0 \cdot \alpha \cdot t + 1}$, $\alpha = 0,0007$.

$$E(t) = E_0 \times e^{-\alpha t}, \text{ поэтому } \mu = C + e^{-E(t)}$$

Графики, показанные на рис. 4, имеют особенности, требующие комментариев. Во-первых, формы кривых дожития (средняя и нижняя панели справа) сходны, несмотря на различия траекторий смертности, особенно при $C > 0$ (слева снизу). Поколения могут исчерпываться раньше (справа сверху), чем функциональные возможности организмов, которые их составляют (слева сверху). Средние сегменты зависимостей смертности от возраста искривляются при увеличении C в случае канонического закона Гомпертца-Мэйкхема и спрямляются в двух других случаях, что приводит к сигмоидной форме, характерной для снижения смертности в позднем возрасте. Но эти два варианта хуже аппроксимируют реальные данные по смертности у людей не только в среднем возрастном диапазоне, но и при включении поздних возрастов (не показано).

Теперь допустим для примера, что $n_0=1000$, $q=1$, $A=0,02$, а возникшая в эволюции функция защищает от причин смерти, ответственных

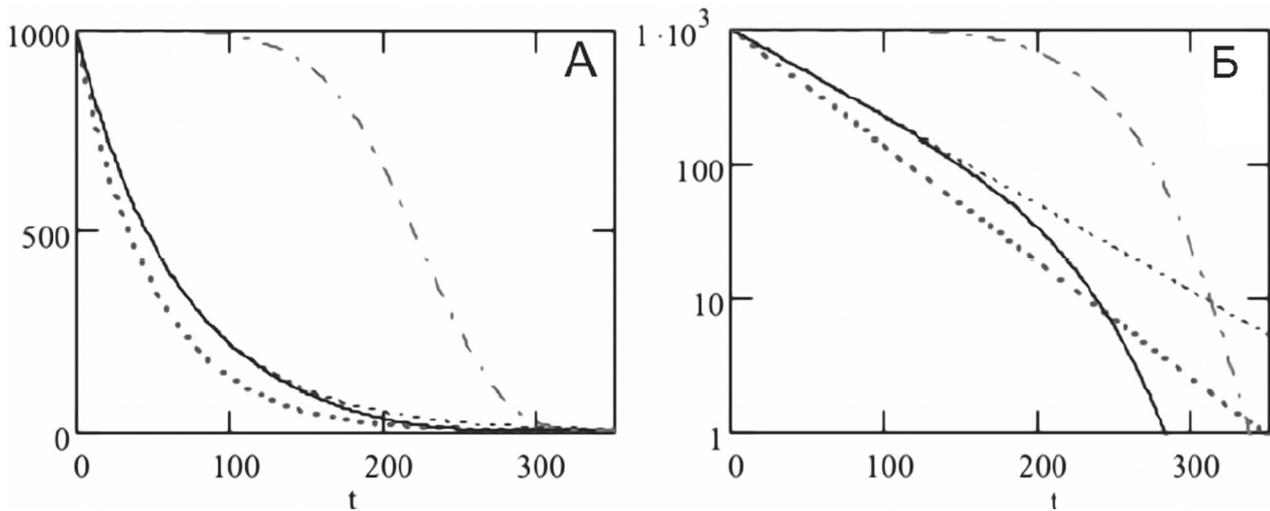


Рис. 5. Переход от паттернов дожития, свойственных отсутствию старения, к свойственным наличию старения.

А: Нетрансформированные графики.

Б: Полулогарифмические графики.

Жирные точки **(а):** исходные нестареющие организмы.

Мелкие точки **(б):** организмы с 1000-кратным снижением смертности от причин 25% случаев исходной смертности.

Сплошная линия **(в): (б)** вариант (б) дополнен возрастным снижением функции, обеспечившей снижение смертности.

Пунктир **(г): (в)** дополнительно модифицировано сведением C к нулю (например, те же организмы перенесены в лабораторные условия).

за 0,25% всей смертности, и снижает ее исходно в 1000 раз, но при этом выполнение функции вызывает параметаболические повреждения с константой скорости их накопления $\alpha=0,005$. Это соответствует $C=0,015$ и $\mu_0=0,015+5 \times 10^{-6}$, так что $E_0=-\ln(5 \times 10^{-6})$. Рис. 5 показывает, что это приводит к увеличению средней продолжительности жизни (от 50 до 63 единиц времени), что отражается увеличением площадей под соответствующими кривыми дожития (рис. 5А), хотя максимальная продолжительность существования когорт снижается (от 345 до 285), как видно по пересечениям соответствующих полулогарифмических графиков с $n(t)=1$ (рис. 5Б). Такие же паттерны получены в рамках этой модели для линейного снижения функций в [9, 46].

5.3. Теперь рассмотрим с этих позиций главную биологическую функцию, производство потомства, которое определяется интегралом

$$\int_{t_1}^{t_2} F(t)n(t)dt$$
, где $F(t)$ (fecundity, плодовитость) представляет собой количество потомства, производимого в единицу времени. В исходных нестареющих организмах $F(t)$ постоянна. Для организмов с новоприобретенной способностью противостоять некоторым причинам смерти рассмотрим два случая: $F(t)$ снижается либо линейно, достигая нуля в момент t_{max} , либо по экспоненте так же, как $E(t)$. Каждый случай включает в себя 3 варианта: возможности для размножения (определяемые как физиологическими, так и внешними факторами) существуют (а) на протяжении всей жизни, (б) после некоторого возраста и (в) в течение некоторого относительно короткого периода (допустим,

1 единица времени). Рис. 6 показывает, что при линейном снижении способности к репродукции новая функция создает репродуктивные преимущества (несмотря на снижение срока существования когорты) в варианте (а), и дает такие преимущества в варианте (б), если репродуктивный возраст начинается в периоде до 1/3 максимального срока существования когорты, и в варианте (в), если возможность для репродукции возникает в первую половину этого срока. Если плодовитость снижается по экспоненте с той же скоростью, что и все функции, репродуктивные преимущества отсутствуют (не показано). Но достаточно снизить константу снижения плодовитости до 0,9 от константы снижения остальных функций, чтобы получить отчетливое репродуктивное преимущество в варианте (а), а также в варианте (в), если возможности для репродукции возникают в первую половину срока жизни когорты, причем оптимум приходится на 1/4 этого срока.

Репродуктивная функция действительно может снижаться медленней остальных, как следует из результатов полевых наблюдений за животными [28].

В целом же получается, что появившаяся в эволюции функция, даже если она приводит к старению и снижению максимальной продолжительности жизни, может увеличить эффективность вложения ресурсов в потомство благодаря тому, что снижает потери ресурсов через организмы, которые погибают прежде, чем получают возможность вложить их в потомство.

Эффективность вложения ресурсов в потомство считается главным показателем дарвиновской приспособленности и эволюционного успеха.

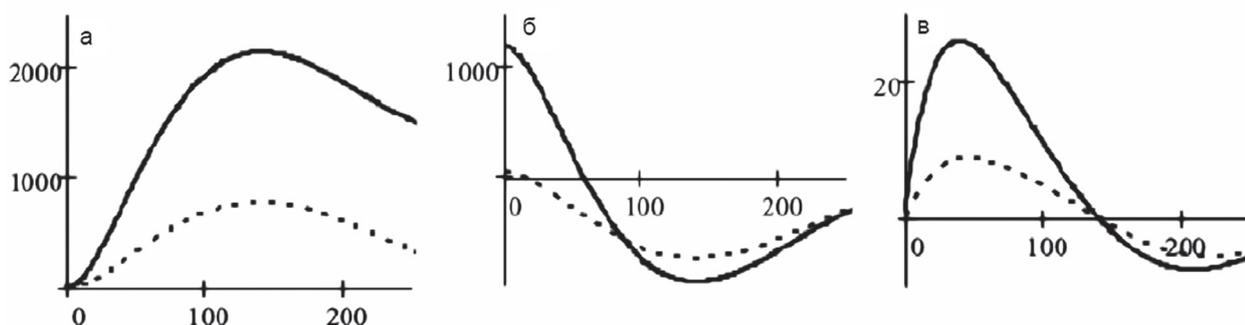


Рис. 6. Репродуктивные преимущества повышения исходной жизнеспособности, сопряженного со старением, при разных вариантах возрастного снижения репродуктивных функций.

Сплошные линии: линейное снижение репродуктивных функций.

Пунктир: экспоненциальное снижение с константой, составляющей 0,9 от константы снижения функций, обеспечивающих жизнеспособность.

Прибавки в потомстве отложены против **(а)** возраста, если репродукция возможна в течение всей взрослой жизни, или **(б, в)** против времени начала репродукции, если она возможна **(б)** в течение оставшейся жизни или **(в)** в течение короткого периода t (1 единица времени).

6. Эволюция паттернов старения и смертности

6.1. После появления биологических функций, неизбежно сопровождающихся параметаболическими процессами, возникла новая возможность для снижения растраты ресурсов гибнущими организмами (повышения КПД вложений в возникновение организма), а именно уменьшение скорости снижения их способности противостоять причинам смерти, возможное при наличии средств защиты от повреждений, вызываемых этими процессами.

Функции защиты живых организмов от параметаболических повреждений, будучи все равно функциями, столь же подвержены тем же повреждениям, как и любые другие функции. Известно множество примеров того, как с возрастом ослабевают репарации ДНК, подавление образования побочных продуктов метаболизма, детоксикация, защита от активных форм кислорода и т.д. Эти примеры часто рассматриваются как причины старения. Но для накопления повреждений достаточно, чтобы исходная эффективность защиты от них была ниже 100%, и никакое дальнейшее снижение этой эффективности не требуется. Однако оно может быть существенно важным для старения не в смысле его существования вообще, а в смысле его динамики.

Поскольку защита от параметаболических повреждений является интегральной частью общей жизнеспособности, она должна коррелировать с ней, то есть с $E(t)$. С другой стороны, скорость снижения $E(t)$ должна находиться в обратной зависимости от способности противодействовать этому снижению. Такую ситуацию можно формализовать как:

$$-dE/dt = \alpha E(t) / \beta E(t) \quad (4)$$

откуда следует, что

$$-dE/dt = \alpha / \beta \quad (5)$$

и, таким образом

$$E(t) = E_0 - (\alpha / \beta) \times t = E_0 - \gamma \times t \quad (6)$$

Даже в отсутствие абсолютной синхронности между снижением общей жизнеспособности и способностью тормозить это снижение, они все равно будут иметь тенденцию к взаимному сглаживанию. В идеале, когда t приближается к E_0 / γ , $E(t)$ стремится к нулю. Этот нуль означает полное исчерпание функционального резерва и таким образом соответствует тому, что можно назвать «ожидаемым предельным биологическим возрастом» (в отличие от предельного срока существования когорты). Это также означает, формально, что в этот момент $dE/dt = 0/0$. Возникающая неопределенность разрешается, как обычно, тем соображением, что в ряду $\alpha E(t) / \beta E(t)$ при $t \rightarrow E_0 \times \beta / \alpha$, любой член равен $\alpha / \beta = \gamma$, что придает члену при $t = E_0 / \gamma$ то же значение. После $t = E_0 / \gamma$ показатель жизнеспособности E становится меньше нуля, что лишено физического (биологического смысла) так же, как $n < 1$ в когорте лишено смысла.

Примечательно соотношение между этими моментами исчезновения двух биологических смыслов: судя по всему, параметры ОГМ настроены в эволюции так, что когорты обычно исчерпываются прежде, чем подходят к концу все функциональные резервы организмов, из которых состоят эти когорты (см. рис. 4, верхний ряд). Исключения квалифицируются как генетические заболевания. Например, повреждение почек при синдроме Олпорта прерывает жизнь больных, когда функциональные возможности почек вследствие истончения гломерулярных мембран оказываются полностью исчерпанными, что случается гораздо раньше

исчерпания соответствующей общей когорты. То же относится, например, к наследственным амилоидозам, при которых резко ускорен обычный параметаболический процесс образования и накопления амилоидных фибрилл белками, у которых, в силу выполняемых ими функций, третичная структура не может быть жесткой, а первичная содержит протяженные гидрофобные участки (см. [7]).

Разумеется, все вышесказанное применимо только к популяциям с их усредненными глобальными параметрами. В отдельном организме примерно параллельное снижение вышесказанного делимого и делителя приведет, кроме тенденции к взаимному спрямлению траекторий их снижения в среднем возрасте, ко все возрастающей нестабильности частного по мере дальнейшего увеличения возраста.

В идеальном случае когда есть только одна функция, обеспечивающая защиту от причин смерти, и ослаблению этой функции противодействует единственная функция защиты от параметаболических повреждений, из вышесказанного следует, что старение прекратится в момент $t = E_0/\gamma$, потому что стареть дальше будет нечему, и дальнейшая смертность будет определяться суммой C and μ , достигнутой к этому времени. Это должно выразиться переходом от возрастающей к постоянной высокой смертности. Снижение, но постепенное, скорости нарастания смертности должно происходить и в случае

$E(t) = E_0 \times e^{-\alpha t}$, использованном выше для моделирования эволюционного происхождения старения. Но эта функция хуже, чем КГМ, аппроксимирует кривые смертности современных организмов в среднем возрастном интервале.

Эволюция от этого, вероятно, первичного воплощения ОГМ могла быть связана с приобретением средств защиты от параметаболических повреждений и с переходом к нынешнему паттерну, характеризующемуся почти линейным снижением жизнеспособности, за которым следует не плавный переход, а перегиб траекторий смертности к дальнейшей динамике, которая не следует ни из какой предшествующей и может выглядеть весьма причудливо [52, 87].

6.2. Единственная биологическая функция – это несомненно непомерное упрощение, но сколь бы многочисленными они ни были, рассуждения вокруг уравнения 4 применимы к любой из них. Поэтому эволюционное появление любой из них будет приводить к

$$\mu = A - (e^{-\frac{E_l}{q_l}} + e^{-\frac{E_m}{q_m}} + \dots) + (e^{-\frac{E_L}{q_L}} + e^{-\frac{E_M}{q_M}} + \dots)$$

Линейное снижение каждой биологической функции должно приводить к соответствующему экспоненциальному возрастанию смертности от причин, которым противодействует эта функция. В более общем смысле, любое снижение жизнеспособности будет приводить к смертности через ОГМ, в котором функция снижения биологической функции играет роль

показателя степени, что должно сближать формы траекторий изменений парциальных смертностей (см. рис. 4). Дж. Вильямс [89] выдвинул эволюционные обоснования того, что парциальные возрастные ослабления функций должны к тому же еще и синхронизироваться естественным отбором: действительно, противодействие ослаблению любой функции требует ресурсов, поэтому более сильное торможение ослабления любой из них в сравнении с остальными приведет к ненужному расходу этих ресурсов. Кроме того, высокая степень целостности живых систем должна приводить к тому, что ослабление любой функции сказывается практически на всех остальных, и это является еще одним фактором синхронизации их ослабления. Так или иначе, но уровни смертности от основных причин в человеческих популяциях растут примерно параллельным образом [39].

Вышесказанное не исключает отклонений от синхронности в любом отдельном организме. Таким образом, живой организм предстает как своего рода когорты функций, каждая из которых защищает от некоторых причин смерти и снижается с некоторой скоростью. Вследствие отсутствия абсолютной синхронности в снижении, переход такой когорты функций через период времени, включающий в себя моменты $t = E_0 \times \beta/\alpha$ для каждой функции, будет сглажен. В этом периоде живой организм будет терять все больше своих функций и становиться незащищенным против растущего числа внешних и внутренних причин смерти и болезней. В той мере, в какой начало заболевания можно считать результатом утраты функции, которая защищает от него, растущее число сосуществующих болезней в постаревшем организме может быть свидетельством этой потери все большего числа функций. Возможно, первые события такого рода знаменуют собой то, что воспринимается как наступление старости. Организмы, представляющие такие когорты, будут постепенно переходить к практически нежизнеспособному и, соответственно, нестареющему состоянию. Показано, что вымирание самых старших возрастных групп у людей соответствует кинетике первого порядка [88], то есть отсутствию возрастных изменений. Однако следует еще раз подчеркнуть, что параметры ОГМ настроены в эволюции так, что когорты (поколения) обычно исчерпываются раньше, чем подходят к концу все функциональные резервы организмов, которые их составляют.

6.3. Еще одним чрезмерным упрощением является допущение независимости биологических функций друг от друга. На самом деле эволюция сопровождалась появлением множества регуляторных обратных связей между функциями, что сделало их реальными возрастными изменениями сильно зависящими от переплетения этих связей, самые яркие примеры чему дает нейроэндокринная система.

Известно, что максимальная способность стероидогенных тканей продуцировать конеч-

ные продукты стероидогенеза снижается в ходе старения опережающими темпами в сравнении с другими физиологическими системами. Такой спад может быть побочным результатом эволюционного продолжения стероидогенных метаболических путей к новым конечным продуктам, которые лучше подходят к выполнению сигнальных функций, но при этом, как оказалось, являются псевдосубстратами для ферментов, катализирующих промежуточные этапы стероидогенеза. Параметаболические взаимодействия между этими псевдосубстратами и ферментами, ведущие к генерации активных форм кислорода, подробнее обсуждены в рассматриваемом аспекте в [5, 6]. Максимальная способность к синтезу пептидных гормонов в организме при старении тоже снижается, но некоторые из них вовлечены в отрицательные обратные связи регуляции стероидогенеза, поэтому их реальная продукция может повышаться для компенсации его ослабления, примером чего может быть выраженное усиление секреции фолликулостимулирующего гормона у стареющих млекопитающих (см. [5]). Другой возможной причиной этого усиления может быть снижение функций гипоталамических центров, через которые осуществляются отрицательные обратные связи в этой системе регуляторных отношений. Снижение таких гипоталамических функций может зависеть от параметаболических реакций аутоокисления катехоламиновых нейромедиаторов в этих центрах [5, 6]. В результате таких взаимоотношений повышение секреции тропных гормонов оказывается более выраженным, чем оно было бы в отсутствие изменений в гипоталамусе. Конечным и, может быть, даже полезным следствием такого положения дел оказывается то, что снижение реального стероидогенеза и функций, зависящих от половых стероидов, замедляется до тех пор, пока полное исчерпание функционального резерва какого-либо звена этой системы отношений не приведет к резкими изменениям, которые у млекопитающих, включая людей (менопауза), происходят задолго до достижения максимальной продолжительности существования их когорт (9.5).

Таким образом, взаимные влияния постепенного снижения максимальных возможностей отдельных функций могут приводить к столь выраженной возрастной специфичности функциональных изменений, что это может создавать впечатление сложной программы, которая на самом деле является ложной. Видимая упорядоченность возрастных изменений при старении совершенно отлична от истинно запрограммированных возрастных изменений, происходящих при развитии, как по эволюционному происхождению, так и по способу реализации, и поэтому для упорядоченности старения больше подойдет термин квазипрограмма.

7. Параметаболическая теория старения

7.1. Вышеизложенное складывается в теорию, для которой напрашивается название «параметаболическая». Она гласит, что любая био-

химическая система содержит возможности для взаимодействий, которые не контролируются средствами этой системы. Эти взаимодействия лежат в основе антагонистических плейотропных эффектов генов и создают движущую силу старения. Добавление новых средств их контроля создает возможности для новых неконтролируемых взаимодействий. Здесь можно усмотреть соответствие с теоремой Геделя о неполноте, являющейся краеугольным камнем современных оснований математики [43] и, похоже, вообще всякого естествознания [23]. Согласно этой теореме, любая система постулатов и способов построения взаимосвязей между ними (система взаимодействующих молекул) является неполной в том смысле, что содержит возможности для формулирования утверждений, которые невозможно ни доказать, ни опровергнуть (невозможно контролировать) средствами этой системы, а добавление новых постулатов (средств контроля) с целью доказать прежде недоказуемые утверждения создает возможности для формулирования новых недоказуемых утверждений (неконтролируемых взаимодействий). В этом смысле старение является результатом справедливости теоремы Геделя в проекцию на систему биохимических взаимодействий. Это не только приводит к ограничениям в возможности контролировать образование параметаболических продуктов, но также создает возможность неконтролируемых флуктуаций внутренней среды, способных в крайних случаях уничтожить всю систему. Поэтому внутренняя среда организма может представлять для организма опасность не меньшей степени, чем внешняя среда, а набор биологических функций включает в себя те, которые, с одной стороны, защищают живые системы от внутренних опасностей, а с другой, по теореме Геделя, создают дополнительные проблемы.

Предлагаемый взгляд на вещи означает, что старение является результатом химического наследия биологии, а именно параметаболических реакций, которые ответственны за вредные кумулятивные плейотропные эффекты генов внутри организмов, и (обобщенного) закона Гомпертца-Мэйкхема, который, будучи производным химической кинетики, действует на уровне множеств организмов, сдвигая к поздним возрастам проявления этих плейотропных эффектов в виде их влияния на смертность. Полное предотвращение накопления параметаболических повреждений возможно только лишь их разбавлением вследствие роста и/или деления клеток и/или полным самообновлением организмов, причем оба эти способа несовместимы с рядом высших физиологических функций. Тот факт, что у кишечнорастворимого животного обыкновенной речной гидры не найдено никаких проявлений старения [67], можно объяснить способностью таких организмов к полному самообновлению, которое однако лишает их возможности иметь некоторые полезные приспособления, такие как скелет или мозг.

7.2. Вышесказанное можно проиллюстрировать ситуацией с катехоламинами. Способность метаболизировать ароматические аминокислоты в катехоламины, используемые в сигнальных механизмах, вероятно появилась в эволюции еще у простейших [18] и низших беспозвоночных, в том числе у постоянно растущих организмов [63]. Высокая склонность катехоламинов к образованию цитотоксических продуктов параметаболического окисления [5, 6], вероятно, не была для этих организмов особой проблемой, поскольку такие продукты можно было удерживать на низких стационарных уровнях постоянным ростом биомассы и/или полным самообновлением. Тем не менее, и у одноклеточных существуют механизмы защиты от параметаболических повреждений и, более того, даже у бактерий, таких как *E. coli*, найдены признаки старения в линиях делящихся клеток [61, 84]. Будучи унаследованными в высших Metazoa, избыточные химические потенциалы катехоламинов проявили себя в полной мере в постмитотических структурах, где они используются в качестве нейромедиаторов. К числу этих структур относятся гипоталамические центры, участвующие в регуляции нейроэндокринных функций, что придает старению млекопитающих важную специфику (6.3).

7.3. Таким образом, в параметаболической перспективе проблема эволюционного происхождения старения выглядит очень конкретно: как могли признаки, связанные с отсутствием полного самообновления некоторых структур организма (например, в головном мозге), сохраниться при естественном отборе, несмотря на то, что это отсутствие приводит к реализации потенциала кумулятивных повреждений из-за параметаболических взаимодействий между молекулами, необходимыми для функционирования этих структур?

Постулируемые в эволюционных теориях старения (3.2-3) антагонистические плейотропные эффекты генов эксплицитно ассоциированы параметаболической теорией с избыточными химическими потенциалами молекул, которые образуются в организме при участии белков, кодируемых соответствующими генами. Один из выводов этой интерпретации состоит в том, что гены с антагонистической плейотропией являются не исключением, а правилом. Второй вывод состоит в том, что вредные параметаболические эффекты могут быть свойственны генам, которые совершенно необходимы для жизнеспособности организмов. Поэтому старение является не следствием какого-то неудачного поворота в эволюции, а неизбежным результатом наличия более чем одного химического свойства у любой молекулы, задействованной в биологических функциях жизненно важных компонентов, которые должны быть не обновляемыми для того, чтобы функционировать оптимальным образом.

Таким образом, параметаболическая теория старения создает концептуальную основу для очень важных, но, в сущности, дескриптивных

теорий старения, которые сфокусированы на источниках эндогенных повреждений (например, свободнорадикальная теория (см. [6, 15, 42]) или на накопителях этих повреждений (соматические мутации в ДНК, сшивки в белках внеклеточного матрикса и т.д.). Каждая такая теория относится к частному механизму, а не к общей причине старения. Старение возникло бы, даже если бы не было никаких контактов живых организмов с кислородом, и даже если бы вообще не было такого явления, как свободные радикалы.

Привлекательность свободнорадикальной, перекрестношиповочной и других родственных теорий состоит в том, что они предлагают конкретные мишени для воздействий на старение. Однако эксперимент, показывающий, что воздействие на постулированную причину старения действительно влияет на нее, доказывает только то, что эта причина доступна для воздействий и может иметь практическое значение, но не то, что эта причина является фундаментальной или первичной. Из параметаболической теории следует, что основная часть того, что лежит в основе антагонистической плейотропии и составляет движущую силу старения, возникло в эволюции очень рано, когда эта сила могла рассеиваться клеточным делением и таким образом не причинять особого вреда и поэтому не элиминироваться отбором (4.1, 7.2). Посему эта движущая сила заложена в метаболических взаимодействиях столь глубоко, что ее непросто модифицировать и продемонстрировать путем модификаций. Глубина ее залегания меньше у более примитивных организмов, например нематод; и действительно, известные экспериментальные модификации паттернов выживаемости этих организмов включают такие, где явно происходят изменения скорости старения, отражаемые изменениями y (по уравнению 1) в законе Гомпертца-Мэйкхема [55]; и эта глубина больше у более развитых организмов, таких как люди. Даже у мышей практически все известные способы увеличения продолжительности жизни влияют на исходную или текущую жизнеспособность, а не на скорость ее снижения [37].

7.4. Разумеется, таким образом не исключена возможность эволюционного снижения скорости старения, как это имело место, например, в процессе превращения обезьяны в человека. Однако по отношению к уже сложившемуся виду *Homo sapiens* представленный здесь взгляд гораздо менее оптимистичен, чем воззрения, усматривающие возможность обратимости [36] или запрограммированности старения человека [66]. Если считать, что обобщенный закон Гомпертца-Мэйкхема является отражением биологической реальности, а не просто удобным способом свертки демографических данных, то он должен лежать в основе любого анализа этих данных, и тогда оказывается, что почти двухкратное возрастание средней продолжительности жизни людей за последние сто лет практически полностью связано со сниже-

нием фоновой смертности C [1, 12, 17] (11.4). Фактически, демографическая скорость старения у людей в последние сто лет даже несколько увеличилась. Здесь проявляется весьма интригующая особенность кинетики смертности, известная как корреляция Стрелера-Милдвана. На словах ее можно сформулировать так: в пределах одного биологического вида более высокая исходная жизнеспособность коррелирует с более высокой скоростью старения. Анализ причин такой связи с позиций параметаболической теории старения [11, 47] дан ниже.

8. Корреляция Стрелера-Милдвана

8.1. Корреляция между $\ln \lambda$ и γ (рис. 5А) была впервые выявлена при сравнении разных стран [85] и еще более заметна при сравнении разных исторических периодов в какой-либо одной стране [80, 92]. Отмечалось [1, 46], что этот эффект может, по меньшей мере отчасти, представлять собой артефакт того, что данные, соответствующие закону Гомпертца-Мэйкхема, анализируются по «чистому» закону Гомпертца, то есть параметр C по умолчанию приравнивается к нулю. Ясно, что такой артефакт важен, когда значения C высоки и сильно различаются или меняются, как, например, в первые две трети XX века в развитых странах.

Тем не менее, корреляция между $\ln \lambda$ и γ остается удивительно сильной, даже если сравнивать те же страны в период 2000–2004 гг. по полной модели Гомпертца-Мэйкхема и таким образом видеть, что параметр C в этом случае настолько мал, что различия в этих пределах недостаточны для выявляемых различий в λ и в γ . Результаты определения параметров КГМ для женщин в странах с минимальным C показаны на рис. 5А. Корреляция точек, представляющих разные страны, с уравнением линейной регрессии соответствует $R^2=0,9576$. Для мужчин результаты аналогичны, но менее растянуты и поэтому менее наглядны ($R^2=0,9006$). Во всяком случае видно, что компенсационный эффект смертности остается серьезным вызовом для любой общей теории старения, даже если его количественные проявления малы в практическом демографическом смысле.

Если считать, что закон Гомпертца-Мэйкхема является производным аррениусовской кинетики не только концептуально, но и реально, в силу происхождения жизни из химического мира [11, 47], то связь между γ и λ существовать должна, причем, на первый взгляд, именно такая, которая подсказала существование линейной корреляции между $\ln \lambda$ и γ Стрелеру и Милдвану [85].

В самом деле, объединяя уравнения 1 и 6, получаем:

$$\mu = C + Ae^{-(E_0 - \frac{\alpha}{\beta}t)/q} \quad (7),$$

так что $\lambda = Ae^{-\frac{E_0}{q}}$ и $\gamma = \frac{\alpha}{\beta} \times \frac{1}{q}$,

что соответствует отрицательной линейной связи между $\ln \lambda$ и γ через q .

При рассмотрении этой связи может показаться вполне естественным, что q увеличивает исходную смертность (λ). Однако совершенно не кажется естественным то, что q замедляет старение (снижает γ). Эту ситуацию, которую сами Стрелер и Милдван расценивали как «противоречащую интуитивным понятиям», можно поправить интуитивно приемлемым предположением, что от q зависит распределение ресурсов между защитой от причин смерти и защитой от внутренних причин, приводящих к снижению эффективности противодействия причинам смерти.

Допустим, что распределение ресурсов организма (R) между обеспечением способности (E) противостоять причинам смерти и обеспечением защиты (P) от параметаболических повреждений, снижающих E , можно формализовать как $E/P=k$ при $E+P=R$, так что $E=kR/(k+1)$ и $P=R/(k+1)$. Допустим, что коэффициент распределения k пропорционален жесткости среды (q), то есть $k=\delta \cdot q$, где δ отражает способность организмов перераспределять ресурсы к защите от факторов смертности при их усилении. Поскольку любое использование ресурсов сопровождается параметаболическими эффектами, интенсивность производимого ими повреждения будет $\alpha \cdot R(t)$, и оно будет накапливаться со скоростью, определяемой уравнением 6, то есть:

$$-\frac{dR}{dt} = \frac{\alpha \cdot R(t)}{\beta \cdot P} = \frac{\alpha \cdot (1+k)}{\beta},$$

что приводит к

$$R(t) = R_0 - \frac{\alpha \cdot (1+k)}{\beta} \cdot t \quad (8)$$

Подстановка E на место R дает

$$\frac{E(t) \cdot (k+1)}{k} = R_0 - \frac{\alpha(1+k)}{\beta} \cdot t,$$

так что,

$$E(t) = \frac{R_0 k}{k+1} - \frac{\alpha k}{\beta} \cdot t$$

и тогда Гомпертцовский член ОГМ будет определяться как

$$\mu - C = e^{-\left[\frac{R_0 k}{k+1} - \frac{\alpha \cdot k}{\beta} \cdot t\right] / q} = e^{-\left[\frac{R_0 \delta \cdot q}{k+1} - \frac{\alpha \cdot \delta \cdot q}{\beta} \cdot t\right] / q} = e^{-\frac{R_0 \cdot \delta}{\delta \cdot q + 1}} \times e^{-\frac{\alpha \cdot \delta}{\beta} \cdot t} \quad (9)$$

Соответственно,

$$\ln \lambda = -\frac{R_0 \cdot \delta}{\delta \cdot q + 1} \text{ и } \gamma = \frac{\alpha \cdot \delta}{\beta} \quad (10)$$

Таким образом, $\ln \lambda$ и γ оказываются связанными через δ , но в этом случае связь не линейна. Выражая δ через γ и подставляя в $\ln \lambda$, получаем:

$$\ln \lambda = -\frac{R_0 \frac{\gamma \beta}{\alpha}}{q \frac{\gamma \beta}{\alpha} + 1} \quad (11)$$

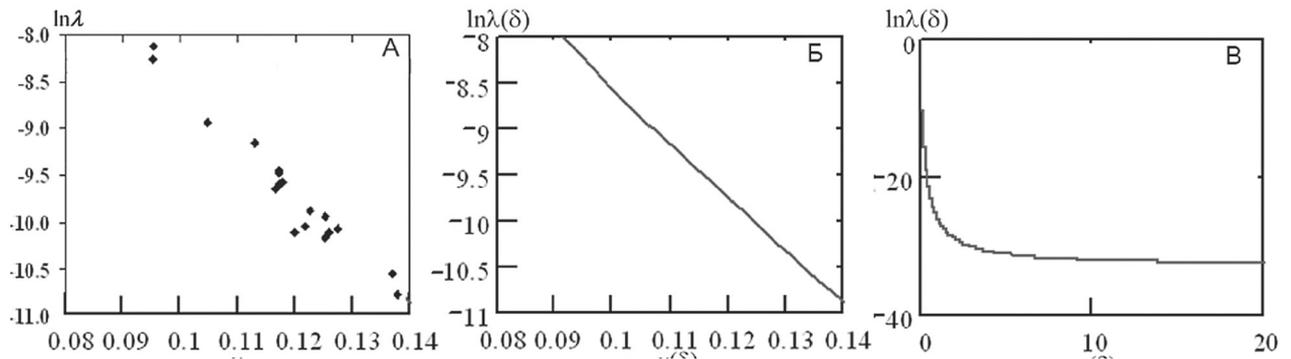


Рис. 7. Связь между $\ln\lambda$ и γ (воспроизведено из [47]).

А: Точки определены по данным для женского населения 18 стран с минимальными C в период 2000–2004 гг., полученным из Human Mortality Database (<http://www.mortality.org>).

Б. Аппроксимация результатов с панели А моделью по уравнениям 10 при $R_0=35,875$, $\beta/\alpha=3,297$, $q=1,05$ и варьируемом параметре δ в диапазоне, свойственном человеческим популяциям.

В. Связь между $\ln\lambda$ и γ в широком диапазоне варьирования δ .

чему соответствует уравнение вида $y=a \cdot b \cdot x / (a \cdot c \cdot x + 1)$. Оценка аппроксимации реальных данных этим уравнением дает $R^2=0,961$ (против $R^2=0,958$ для линейной регрессии). Численные оценки параметров этой функции дают $q=1,05$, $R_0=34,875$, $\beta/\alpha=3,297$. На большом диапазоне видно, что при таких параметрах (как и любых других) зависимость между $\ln\lambda$ и γ отнюдь не линейна (рис. 7В), но в том диапазоне, который имеет значение для людей (рис. 7Б), она настолько похожа на ту, которую можно получить из данных по смертности в разных странах (рис. 7А) и принято считать линейной, что эта схожесть видна даже без привлечения специальных методов анализа.

8.2. Таким образом, в наблюдаемой отрицательной корреляции между λ и γ можно выделить два однонаправленных компонента. Один представляет собой артефакт математического анализа смертности. Роль этого артефакта возрастает при увеличении C и различий по C между исследуемыми популяциями. При этом значительные изменения условий существования в сроки, сравнимые с длительностью существования исследуемых когорт, а также неабсолютная линейность возрастного снижения жизнеспособности приводят к тому, что полностью разложить смертность на $C(t)$ и Гомпертцовский компонент практически невозможно, поскольку для этого требуется строгое соблюдение КГМ, которое становится все менее точным по мере отклонения условий от постоянства. В такой ситуации практически невозможно избавиться также и от вышеуказанного эффекта. Именно он, судя по всему, внес основной вклад в корреляцию, продемонстрированную Стрелером и Милдваном [85] и значительный вклад в результаты «продольного» (longitudinal) Гомпертцовского анализа [80, 92]. Второй эффект – это реальная обратная, хотя и нелинейная, корреляция между жизнеспособностью и скоростью ее снижения по уравнениям 9 и 10. Действительно, можно полагать, что измене-

ния δ возможны не только в пространстве (при сравнении разных популяций), но и во времени (при сравнении разных исторических периодов существования одной популяции). Например, улучшение условий развития может приводить ко все более сильным организмам в пределах нормы реакции, чему соответствует беспрецедентное увеличение роста и физического развития людей на протяжении XX века [50], когда происходило также и беспрецедентное увеличение средней и максимальной продолжительности жизни [90]. При этом озадачивает одновременное увеличение скорости старения, выявляемое даже при столь низких и относительно постоянных C [12] (8.1), что это делает вышеуказанный артефакт пренебрежимо малым. Дело здесь может быть в том, что распределение дополнительно приобретаемых при развитии ресурсов на повышение способности противостоять причинам смерти соответствует увеличению δ , а это, по уравнениям 9 и 10, должно приводить не только к снижению λ , но и к одновременному увеличению γ .

8.3. К настоящему времени нет данных, систематически подтверждающих существование эффекта Стрелера-Милдвана в каких-либо еще популяциях, кроме человеческих. Отчасти это может быть связано со слабостью эффекта, из-за чего он может проявляться только на достаточно больших выборках. Поэтому судить о его реальном биологическом значении трудно. Но в более широком плане его можно рассматривать как частное проявление более общего принципа конкурентных отношений (trade-offs в англоязычной литературе) в распределении ресурсов организмов между минутными потребностями и сбережением для возможных будущих потребностей. В данном случае речь идет о конкуренции между, с одной стороны, осуществлением функций по самосохранению и, с другой, сопротивлением снижению способности к осуществлению этих же функций, происходящему вследствие по-

бочных параметаболических эффектов их осуществления. Этот принцип в его самых разных проявлениях, в особенности в связи с балансом между вложением ресурсов, извлекаемых из экосистемы, в собственное существование и в потомство, играет ключевую роль в теории жизненных циклов, одном из важнейших аспектов экологической физиологии, и имеет прямое отношение к эволюционному происхождению долголетия людей и его перспективам, рассмотренному ниже.

9. Биологическая эволюция старения и продолжительности жизни

9.1. Если, как это свойственно живым организмам, существование некоторого множества объектов обеспечивается балансом между их исчезновением (разрушением, смертью) и их самовоспроизведением за счет ресурсов, извлекаемых из среды (экосистемы) (4.1), ключевым параметром, обеспечивающим устойчивость существования этого множества, будет эффективность вложения ресурсов в потомство (отдача инвестиций). Очевидно, что снижение этой эффективности в пределе приведет к тому, что всех доступных ресурсов будет недостаточно для производства даже одного эффективного потомка, что сделает существование такого множества организмов предельно неустойчивым. Но и на любом промежуточном уровне такого снижения устойчивость существования вида, популяции, рода, клана, племени будет нарушена. Впредь для определенности условимся говорить именно о кланах, имея в виду множества живых объектов, которые имеют родственные связи разной степени близости, и каждый из которых важен, в том или ином смысле, для самовоспроизведения не только себя, но и других. Варианты этого смысла будут уточнены ниже. Пока же необходимо сразу оговорить, что подразумевается под эффективным потомком. Эффективным потомком становится, только если он сам в свою очередь оставляет потомство или хотя бы способствует тому, что потомство оставляет еще кто-то из его клана. Поэтому смерть любого организма данного клана, произошедшая до того, как он как внесет свой вклад в воспроизведение членов клана, делает его неэффективным потомком и снижает эффективность вложения ресурсов экосистемы кланом в существование клана.

В ситуации, когда разные организмы данного вида существуют по большей части независимо друг от друга, единственным значимым показателем эффективности каждого из них является прямое участие в воспроизведении вида путем

деления, почкования, деторождения или хотя бы спаривания. Эта эффективность повышается при повышении шансов дожить до такой возможности. Она повышается и при повышении способности накопить к этому времени достаточно внутренних ресурсов, необходимых для вложения в потомка и, тем более, если ресурсов будет хватать на несколько потомков. Она повышается и при возможности участия в нескольких последовательных актах участия в воспроизведении вида, до каждого из которых еще нужно дожить и накопить достаточно ресурсов. Естественный отбор может происходить по любому из этих критериев. Однако, вследствие конкуренции разных путей повышения эффективности за ограниченные ресурсы организма, преобладающее значение получают, в зависимости от экологических обстоятельств, лишь некоторые или один из них. В условиях высокой смертности от непреодолимых причин эффективными будут адаптации, направленные на скорейшее накопление ресурсов, необходимых для того, чтобы оставить как можно больше потомков, способных как можно раньше приступить к дальнейшему размножению. Но для этого необходимо еще и обилие и высокая доступность экологических ресурсов. Сочетание этих условий приводит к так называемой *r*-селекции³, результатом которой оказываются короткоживущие организмы, обладающие высокой плодовитостью.

Короткоживущими эти организмы являются в естественных условиях обитания. Но что делает их короткоживущими в условиях лабораторного исследования или хозяйственного разведения, когда внешние причины их гибели сведены к минимуму? Эволюционные теории старения и продолжительности жизни (3.2-3) дают на этот вопрос, так сказать, проксимальные ответы, которые в свою очередь приводят к вопросам, повисающим в воздухе. Параметаболическая теория старения выделяет в этом вопросе аспекты, сводимые к положениям, не требующим объяснения в рамках биологии, поскольку они относятся уже к химии и физике. Почему в физике и химии все так, а не иначе – это уже вопрос к физикам и химикам, а не биологам. А биологические реалии между тем таковы, что выполнение любых функций, в том числе по накоплению ресурсов для передачи потомству и по самосохранению хотя бы до возможности участия в такой передаче, сопряжено с повреждением вследствие избыточных химических потенциалов молекул, задействованных в выполнении этих функций (4.1, 6.3, 7.2), поэтому жизнеспособ-

³ Обозначения *r*-селекция и *K*-селекция (см. ниже) возникли как производные от параметров уравнения Ферхюльста, описывающего рост численности популяции, лимитируемый доступными ресурсами экосистемы: *r* относится к скорости роста популяции, а *K* – к емкости экосистемы. Представления об этих двух видах селекции были введены в конце 1960-х гг. при изучении динамики островных популяций живых организмов в условиях нестабильности, когда происходят периодические опустошения популяции, сопровождающиеся экспоненциальным ростом их численности, который выходит на плато по мере того как начинает лимитироваться ресурсами экосистемы. Однако успешность попыток применять эти понятия к более широкому кругу экологических ситуаций была весьма неоднозначной, и популярность этого теоретического конструкта сейчас сошла практически на нет. Более того, попытки использовать его для оправдания представлений о генетически детерминированных поведенческих различиях между разными расами у людей привели к политизации вопроса, и вся теория приобрела несколько одиозный оттенок (см: [48]). Тем не менее, для анализа некоторых конкретных ситуаций различие между *r*- и *K*-селекцией может быть вполне адекватным, если воздерживаться от расширенного толкования результатов такого анализа.

ность организмов, готовящихся к самовоспроизведению, будет снижаться, организмы будут стареть, что приведет к базовой экспоненциальной зависимости между ростом вероятности смерти от любых причин и степени повреждения организма (4.2, 5.1). Естественный отбор не формирует эту экспоненциальность, но может на ее основе, как на изначально данном, формировать в меру возможностей, ограниченных исходным паттерном смертности, более адекватные экологической ситуации паттерны.

9.2. В случаях, когда длительность существования когорт стареющих организмов оказывается сопоставимой с циклами изменений условий существования, например суточными или сезонными, могут возникать адаптации, приводящие к ограничению продолжительности жизни организмов периодами возникновения специфических условий. Но такие механизмы имеют мало отношения к механизмам старения. Например, самки некоторых пауков поедают самцов после спаривания. Для существования вида бывает выгодно, чтобы организм вложил все ресурсы в размножение и погиб, оставив не только место для потомства, но и снабдив его запасом питания, как у некоторых лососевых, у которых мальки питаются планктоном, который питается микроорганизмами, которые питаются трупами погибших предков. Многочисленные примеры такого рода, проанализированные в ряде обзоров [40, 74, 81, 86], здесь рассматриваться не будут. Надо лишь отметить, что базовый паттерн старения и смертности, соответствующий ОГМ, проявляет себя в полной мере, если скорость старения столь велика, что продолжительность жизни когорт составляет лишь малую часть длительности цикла изменений среды, либо наоборот, столь мала, что продолжительность жизни включает в себя множество таких циклов.

9.3. Противодействие как внешним факторам смерти, так и внутренним причинам старения требует ресурсов, которые отвлекаются от вложения в потомство. Формой вложения в потомство противодействие старению становится, только если для участия организмов в воспроизведении их вида необходимо замедлить скорость снижения их жизнеспособности. Такая необходимость может возникнуть при снижении доступности ресурсов, накапливаемых для вложения в потомство, и, соответственно, при увеличении сроков, необходимых для достижения достаточных ресурсов. Одним из вариантов возникновения таких условий может быть рост плотности популяции, представляющей собой результат r-селекции, до уровня, приводящего к оскудению экосистемы и замедлению скорости накопления ресурсов для размножения. В таких условиях отбор будет способствовать возникновению или совершенствованию средств противодействия старению, повышающих шансы прожить достаточно долго для накопления достаточных ресурсов. Но эти средства сами должны быть достаточно эконо-

мичными, чтобы со своей стороны не замедлять скорость накопления ресурсов до уровня, несовместимого с выполнением приоритетной функции размножения. Более сложным сценарием будет вариант возникновения адаптации, снижающей смертность особей данного вида от какой-либо причины. (Например, перепонки между пальцами, которые не только увеличивают длину прыжка, но и создают предпосылки для развития способности летать.) Это может создать возможность для все более длинных серий повторного участия особей вида в его воспроизведении, а ведь чем длиннее такая серия, тем выше отдача от экологических инвестиций в вынашивание, рождение (вылупление) и, возможно, первоначальное вскармливание родителями особи, осуществляющей эту серию. При этом вероятно, что такой ход событий приведет, в конечном счете, опять же к росту плотности популяции, что возвращает к варианту оскудения ресурсов экосистемы, который, таким образом, может быть ключевым фактором отбора на снижение скорости старения. Такую ситуацию можно квалифицировать как приводящую к K-селекции (см. сноску выше).

Способы оптимизации вложения ресурсов экосистемы в самовоспроизведение вида могут быть, в зависимости от обстоятельств, самыми разными. Может быть выгодней родить побольше вполне жизнеспособных детенышей и поскорее приступить к накоплению ресурсов для рождения следующего выводка. Может быть выгодней вкладывать меньше ресурсов в вынашивание, но больше ресурсов в последующее вскармливание и, далее, пестование потомства вплоть до его перехода к самостоятельному существованию на той или иной стадии взросления. Все такие и многие другие сценарии описаны в разных, а то и в отдельных сравнительно узких таксономических группах и, стало быть, являются оптимальными для тех или иных экологических условий [40, 74, 81, 86]. Но не при всех из них в равной мере выгодно увеличение продолжительности жизни в смысле, изложенном выше, то есть выгодно снижение скорости старения. Очевидно, что сценарий с заботой о потомстве будет способствовать замедлению старения в большей степени, чем сценарий типа «родить и бросить на произвол судьбы».

9.4. Новая ситуация с заботой о потомстве и ее последствиями для эволюции продолжительности жизни и старения возникает при переходе к коллективным формам существования. Поскольку безвременно ушедший из жизни (в смысле не успевший оставить потомства) организм является продуктом вложения ресурсов экосистемы не только со стороны родителей, но со стороны других членов клана, например, если в клане принято делиться пищей, а также вложения ресурсов, добываемых с какого-то уровня развития самостоятельно, все существование, предшествовавшее безвременной смерти, идет в минус эффективности использования ресурсов экосистемы кланом, и этот минус

тем больше, чем дольше успел прожить неэффективный потомок. Лучше бы он сразу помер. Так и будем называть это впредь: биологическая эффективность существования. Таким образом повышается значение участия всего клана в сохранении молодежи до ее полноценного взрослого состояния, делающего возможной отдачу инвестиций. Здесь нет никакой морали, это всего лишь голая биологическая эффективность или целесообразность. И она в полной мере сыграла свою роль в процессе превращения обезьяны в человека. А этот процесс сопровождался беспрецедентной в эволюции скоростью изменения количественного признака – увеличения максимальной зарегистрированной продолжительности жизни [34] (читай: снижения скорости старения).

9.5. Если сравнить длительности стадий жизненного цикла человека и его ближайших родичей – высших приматов, обнаруживается обстоятельство, представляющееся странным на первый и даже на второй взгляд. Практически вся прибавка продолжительности жизни у человека в сравнении с возможными предками приходится на пострепродуктивный период, который у человека составляет 30–40 лет, у шимпанзе и горилл 11–12 лет, у орангутана 18 лет. Чуть более длительным оказывается еще и половое созревание, но это не играет в данном контексте решающей роли. А вот возраст последних зарегистрированных родов практически одинаковый – 45 лет у человека и 41–42 года у человекообразных обезьян. Кроме того, надо отметить весьма ранний возраст отнятия от груди (2,8 года у человека против 4,5 у шимпанзе, 4,1 у горилл и 7 у орангутанов) и относительно короткий период между очередными родами (3,7; 5,5; 4,4 и 8 лет соответственно) [27]. Примерно то же отмечается при расширении таксономических границ в целях сравнения. У макак, гиббонов, шимпанзе и людей типичная наблюдаемая продолжительность жизни самок в благоприятных условиях оценивается примерно в 25, 30, 40 и 75 лет, средняя продолжительность постэмбрионального развития до полового созревания составляет 6, 8, 11 и 15 лет, средняя продолжительность репродуктивного периода оказывается наименее варьирующей – 18 лет, 18 лет, 23 года и 25 лет, а типичная наблюдаемая длительность постменопаузального периода до смерти оценивается как примерно 2 года, 3 года, 3 года и 30 лет соответственно [26]. И возникают по меньшей мере два вопроса. 1) Какая выгода в том, чтобы ограничивать длительность способности к репродукции определенным сроком? 2) Какая выгода для вида (клана) в возможности его членов жить гораздо дольше, чем оставаться способными к де-

торождению (даже с учетом необходимости вырастить детей, случись вдруг матери родить их совсем незадолго до менопаузы, то есть когда ей самой около 50 лет от роду)?

Относительно первого вопроса надо отметить, что до наступления менопаузы наши предки доживали крайне редко. А деторождение начиналось примерно с 16–18 лет, и при удачном стечении обстоятельств женщина могла обзавестись дюжиной прямых потомков уже к 35 годам. Однако известно, что с возрастом матери растет вероятность генетических дефектов у ее детей. Самым известным примером такого рода является синдром Дауна.⁴ Поэтому какой-то смысл в ограничении репродуктивного периода усмотреть можно, хотя почему менопауза наступает в 50 лет, а не в 35? Один из возможных ответов на этот вопрос состоит в том, что механизм регуляции менструальных циклов у высших приматов устроен так (6.2), что, хотя с возрастом максимальные функциональные способности его отдельных звеньев⁵ ослабевают, наличие обратных регуляторных связей между ними приводит к сохранению работоспособности всей системы в целом за счет все большего использования функциональных резервов ее подсистем [5]. Таким образом, регулярность циклов и способность к деторождению могут сохраняться на протяжении всего диапазона наиболее вероятных сроков жизни и способности родить полноценного ребенка, и в этом смысле есть. Другой вопрос, что вероятность реализации этой способности может меняться, но почему и как – это именно другой уже вопрос. Что до прекращения менструальных циклов, то для этого достаточно истощения функциональных резервов одной из подсистем механизма их регуляции, и оно происходит у всех высших приматов на примерно одинаковом сроке жизни, причем этот срок настолько превышает реальную продолжительность жизни в естественных условиях, что он может быть вообще никак не отрегулирован в эволюции. Как получилось, так и получилось, важно лишь, что не настолько рано, чтобы ограничивать биологическую эффективность существования матери.

9.6. Но опять же, почему именно у человека так резко увеличивалась возможность прожить дольше не только предков человека, но и собственной способности к деторождению? Какие обстоятельства направляли давление естественного отбора в сторону совершенствования механизмов, препятствующих старению, при том что, как неоднократно отмечалось, эти механизмы требуют ресурсов и поэтому конкурируют с другими функциями организма? Для ответа на этот вопрос вспомним, что в условиях

⁴ Эта трисомия по 21-й хромосоме возникает спонтанно с частотой, зависящей от возраста матери при родах ребенка (1:1400 до 25 лет и 1:60 около 40 лет) и бабушки при родах матери.

⁵ Многие из этих функций основаны на интенсивном обмене катехоламинов и/или стероидов. И те и другие процессы относятся к числу наиболее опасных для клеток ввиду того, что содержат множество точек инициации цепных свободнорадикальных процессов [5, 6].

кланового существования гибель членов клана до внесения ими своего вклада в воспроизводство клана снижает эффективность использования ресурсов экосистемы кланом тем больше, чем дольше успели прожить безвременно потерянные члены клана. На самых ранних этапах жизни детей их сохранность обеспечивают родители. Но при неоднократных рождениях внимание от тех, кто родился раньше, отвлечено на тех, кто родился позже, а тем временем первые, со своей стороны, все больше подвергают себя риску по мере приобретения самостоятельности. Кто может способствовать их сохранности, будучи не занятым возвращением очередных младенцев и добычей пропитания для всех? Остаются только старики, которым не надо отвлекаться на собственных новорожденных. Да, от стариков мало прока в плане извлечения ресурсов из экологической системы путем выкапывания корней или охоты на других ее обитателей, и, если бы только этим все определялось, для всех было бы лучше, чтобы никто не доживал до возраста, когда съедается больше, чем может быть добыто. Но зато дожившие до такого возраста могут повышать эффективность использования ресурсов, добытых другими, препятствуя их растрате на безвременно погибающих молодых членов клана. На каком-то этапе возникает еще и ситуация накопления и передачи опыта добычи ресурсов или изготовления орудий для такой добычи. И, таким образом, те средства, которые были когда-то вложены в стариков при их рождении и на протяжении всей жизни, не исчезают с их смертью, а продолжают по мере продолжения их жизни вносить свой вклад в общую прибыль благодаря тому, что препятствуют непроизводительным тратам⁶ или даже повышают эффективность обеспечения клана ресурсами.

Примерно такова общая логика разных вариантов теорий «межпоколенного переноса» (intergeneration transfer) ресурсов экосистемы и воплощенного капитала (embodied capital), возникших на стыке биологических теорий родственного (семейного) и группового отбора, с одной стороны, и экономических теорий эффективности инвестиций – с другой [25, 57, 64]. Интересно, что моделирование эволюции жизненных циклов [64] на предположениях, послуживших основой для вышеприведенных рассуждений и детализированных с учетом данных этнографических исследований о паттернах эксплуатации природных ресурсов в первобытных племенах, все еще существующих в Африке и Амазонии, приводит к генерации паттернов

смертности, которые в первом приближении, качественно, соответствуют тем, что свойственны человеку: снижение смертности от рождения до наступления полового созревания, последующее возрастание смертности, переходящее в экспоненциальное на некотором отрезке, и последующее снижение вплоть до выхода на плато.

10. Биохимические предпосылки эволюции продолжительности жизни и старения человека

10.1. Можно ли считать упомянутую в конце предыдущего раздела модель генерации паттерна смертности, свойственного людям, полной альтернативой тому, что было предложено выше в рамках параметаболической теории старения? Едва ли. Во-первых, эта модель в ряде аспектов содержит весьма сильные упрощения, например, что популяции состоят только из самок, которые размножаются исключительно партеногенезом. Во-вторых, модель построена на принципе накопления мутаций с поздними фенотипическими эффектами. Как отмечалось [47], молекулярный механизм такой возрастной избирательности представить трудно.

Второе из отмеченных выше обстоятельств является частным проявлением главной проблемы для любых моделей, основанных чисто на принципах популяционной генетики и теории эволюции (3.1-3). В них по умолчанию предполагается, что материал, с которым работает естественный отбор, абсолютно пластичен, как будто химия, биохимия и физиология не накладывают никаких ограничений на возможные формы, которые мог бы вылепить или отлить⁷ отбор, не будь таких ограничений. Аналогичное соотношение можно усмотреть между чистой математикой и физикой. Математику может быть все равно, отрицательными он оперирует числами или положительными, а в физике отрицательные могут не иметь смысла. А ведь некоторые чисто популяционно-генетические построения приводят-таки к выводу о возможности «отрицательного старения» на протяжении всей жизни [18]. Между тем, отбору в данном случае исходно приходится иметь дело не с *tabula rasa*, а с паттерном смертности, который изначально задан физическими и химическими свойствами материала, из которого состоят живые существа. Все, чего можно достичь в такой ситуации, – это модифицировать значения параметров, которые входят в уравнение, описывающее эту базовую закономерность – в уравнение обобщенного закона

⁶ Разумеется, что здесь важнейшим фактором является соотношение между численностью молодежи и численностью стариков. В первобытные времена детей рождалось много, а до старости доживали немногие. Сейчас наоборот. Возникшие вследствие такого положения вещей экономические проблемы являются предметом головной боли для политиков, экономистов и бюстителей тех или иных моральных устоев. И здесь можно вспомнить о том, что на протяжении истории человечества моральным устоем случалось быть самыми разными, и проблема избытка стариков решалась иной раз самыми радикальными способами, в том числе получившими название «сеницид» или «геронтоцид» (см. <http://en.wikipedia.org/wiki/Senicide>, а также: Велецкая Н. Из истории славянской весенней обрядности. // Македонски фолклор. Скопје. – 1973. – том VI. – сс. 47-51 (автор признателен А.В. Никитиной за ссылку на эту публикацию).

⁷ В англоязычной литературе по отношению к действию отбора часто используется термин "molding" – формовка ("Molding of senescence by natural selection" – так называется одна из наиболее цитируемых по вопросу об эволюции старения статья Гамильтона [49]).

Гомпертца-Мэйкхема. Примером может быть все та же речная гидра (1, 7.1). Из сравнительно высокого уровня естественной смертности этих организмов можно на основании чисто эволюционных соображений сделать вывод о сравнительно высокой скорости старения, ограничивающей срок жизни гидры в лабораторных условиях. Между тем, он в таких условиях оказался никак не ограниченным. Организм гидры, состоящий из полностью обновляемых тканей, устроен так, что в нем нечему стареть.

У высших приматов есть чему стареть. Для того чтобы скорость старения при переходе к виду *Homo sapiens* от его предков снизилась, должны были соответствующим образом измениться совершенно конкретные биохимические и физиологические процессы. Что и как могло меняться?

10.2. Один из подходов к выяснению того, через какие биохимические механизмы может реализоваться в эволюции тенденция к увеличению продолжительности жизни, состоит в сравнении разных видов организмов, которые различаются по этому показателю, но схожи по возможно большему числу других. В этом отношении особый интерес представляет сравнение птиц и млекопитающих, имеющих одинаковый вес (обзор: [33]). Птицы оказались гораздо долговечней, что связывают с относительно большей (при сравнении с наземными животными) безопасностью воздушной среды обитания, которая снижает C в уравнении (обобщенного) закона Гомпертца-Мэйкхема и таким образом увеличивает значение более поздних сроков жизни, до которых доживает все большее число организмов, для репродукции вида. У птиц при прочих равных условиях снижена продукция активных форм кислорода митохондриями на уровне комплекса I при отсутствии отличий на уровне комплекса III. Кроме того, у птиц снижено содержание полиненасыщенных жирных кислот, основного субстрата распространения свободнорадикальных реакций, в мембранных структурах. А при сравнении разных млекопитающих выявляются обратные корреляции между, с одной стороны, продолжительностью жизни и, с другой, содержанием полиненасыщенных жирных кислот в мембранах, а также содержанием легко окисляемой аминокислоты метионина в белках. Кроме таких глобальных факторов в отдельных исследованиях выявляются связи продолжительности жизни с активностями тех или иных ферментативных антиоксидантных или репаративных систем [30].

При рассмотрении таких корреляций с учетом *Homo sapiens* оказывается, что продолжительность жизни людей, соответствуя общей направленности корреляций, выходит из ряда вон, превышая все, что может следовать на основании массы тела, массы головного мозга, интенсивности основного обмена веществ, величины лимита Хэйфлика и различных производных и комбинаций этих параметров [30]. В число известных последствий многочисленных биохимических

и физиологических изменений, которые по ходу эволюционного становления вида *Homo sapiens* могли повлиять на скорость старения, входят повышенная резистентность клеток к окислительному стрессу (вследствие целой совокупности особенностей, а не одной какой-то повышенной ферментативной активности или пониженного содержания какого-либо метаболита), сниженная скорость накопления продуктов неферментативной модификации глюкозой в белках внеклеточного матрикса, повышенный уровень эндогенного антиоксиданта мочевой кислоты в крови, повышенная эффективность репарации ДНК, сниженная подверженность человеческих клеток злокачественной трансформации (спонтанная трансформация *in vitro* вообще не происходит). Каждое из этих изменений требует не изолированных сдвигов, а скоординированных перестроек активностей множества генов, что возможно при изменениях на уровне небольшого числа транскрипционных факторов, причем, как следует из исследований, проведенных на таких модельных организмах, как нематода *Caenorhabditis elegans* и насекомые *Drosophila melanogaster*, одни и те же транскрипционные факторы могут участвовать в координации антиоксидантной защиты, репаративных процессов и механизмов, препятствующих опухолевому росту [58]. Действительно, генетические различия по структурным генам между людьми и их ближайшими родичами, шимпанзе (*Pan trogloditus*), едва выходят за пределы генетического полиморфизма внутри вида *Homo sapiens*, а это соответствует тому, что эволюция продолжительности жизни при возникновении этого вида была связана с изменениями в немногих генах. Интересно и то, что самые большие различия между геномами *Homo sapiens* и *Pan trogloditus* и самая большая скорость изменения генома найдена в некодирующей ДНК. Может быть, все дело как раз в том и состоит, что эта ДНК ничего не кодирует, и скорость происходящих в ней изменений не контролируется отбором. Однако есть и определенная тенденция: для этих изменений характерен общий сдвиг от пар нуклеотидов АТ к парам ГС, которые меньше подвержены окислительному повреждению. Кроме того, наиболее изменчивые участки ДНК обогащены последовательностями, связывающимися транскрипционные факторы [77].

10.3. Что касается морфологических и физиологических коррелятов низкой скорости старения человека, то самым значительным из них является размер головного мозга.⁸

Одним из факторов связи размера мозга и, соответственно, объема регуляторных функций, которые он в состоянии выполнять, со скоростью старения может быть участие мозга в организации компенсаторных реакций организма на возрастные изменения. Если же говорить о скорости старения самого головного мозга и, соответственно, об ослаблении его регуляторных функций, то возникает вопрос о параметрах, по которым можно оценивать старение в данном случае.

При старении масса головного мозга прогрессивно снижается: у людей в период от 30 до 60 лет в передней коре на 15%, в коре височных долей на 35%, в белом веществе на 25%. Считалось, что причиной тому является вымирание нейронов. Сейчас все большее внимание уделяется таким показателям, как снижение числа синаптических контактов или рецепторов к тем или иным нейротрансмиттерам. Тем не менее, снижение числа нейронов в коре головного мозга людей, происходящее на протяжении жизни в отсутствие клинических признаков нейродегенеративных заболеваний, оценивается в 10%. Остальные изменения массы связываются с уменьшением размеров тел нейронов [72]. Однако ввиду того, что строение головного мозга в высшей степени гетерогенно, причем каждая структура играет свою функциональную роль и имеет определенный набор регуляторных связей с другими структурами, обобщенные данные типа тех, что приведены выше, трудно ставить в какой-либо функциональный контекст. Более адекватными для понимания процессов, происходящих при старении головного мозга, являются данные о его отдельных структурах с учетом их функций и взаимосвязей. При этом оказывается, что некоторых структуры, могущие составлять весьма малую часть от общего объема мозга, при старении демонстрируют весьма четкие и однозначные изменения, включающие в себя снижение числа нейронов конкретного типа, которое, однако, может мало сказываться на общей численности нейронов [24].

Из числа многочисленных факторов развития старческих расстройств функций ЦНС важно выделить те, которые, при всех возможных взаимосвязях между процессами старения головного мозга, являются первичными, то есть происходящими потому, что они не могут не происходить там, где происходят, а не потому, что их вызывает что-то извне. С позиций параметаболической теории, к числу таковых относятся химические свойства молекул, обеспечивающих выполнение нейронами их функций. И в этом отношении особое внимание привлекают катехоламинергические нейроны, поскольку химические свойства катехоламинов делают их способными к спонтанному взаимодействию с кислородом, приводящему к образованию нейротоксических продуктов (6.3, 7.2). Даже отмеченная выше тенденция ставить под сомнение то, что возрастные нарушения функций ЦНС в отсутствие клинических признаков нейродегенеративных заболеваний обусловлены потерей нейронов, не распространяется на подкорковые структуры головного мозга, богатые катехоламинами. Там нейроны вымирают по мере старения у любых представителей любого вида млекопитающих, что сочетается с повышенными, в сравнении с другими структурами мозга, уровнями накопления старческих пигментов типа нейромеланина и липофусцина, а так-

же продуктов параметаболической модификации белков и ДНК (обзор: [5]).

Один из ярких примеров таких изменений представляет собой самое большое скопление норадренергических нейронов, так называемое голубое пятно (*Locus coeruleus*), расположенное на дне 4-го желудочка головного мозга. По мере старения в нем происходит выраженное накопление нейромеланина, а в организме расстраиваются такие зависимые от этой структуры функции, как настройка эмоций, регуляция цикла сон – бодрствование, концентрация внимания.

Дофаминергические нейроны мезолимбической системы иннервируют кору головного мозга, где регулируют функции холинергических и глутаматергических нейронов, осуществляющих мыслительные операции. В левом полушарии, которое ответственно за рассудочную деятельность, содержание дофамина выше, чем в правом. При старении преимущественно страдают показатели умственной деятельности, для которых продемонстрирована зависимость от левого полушария и от дофаминергической стимуляции коры головного мозга, – такие как способность к переключению мыслительных процессов и к восприятию сложных языковых конструкций.

По мере старения нарушаются функции nigro-стриатной системы, состоящей из так называемой черной субстанции (*substantia nigra*), где расположены тела дофаминергических нейронов, и полосатого тела (*striatum*), содержащего терминалы аксонов дофаминергических нейронов черной субстанции и холинергические нейроны. Число нейронов в черной субстанции у взрослых людей за каждые 10 лет снижается на 5–10%. Результатом этого снижения оказываются нарушения контроля двигательных функций, а также умственные и эмоциональные расстройства, которые характерны для болезни Паркинсона.

Катехоламинергические нейроны составляют ядра гипоталамуса, занимающие центральные позиции в системах регуляции нейроэндокринной системы, в частности, половых желез. Именно среди нейроэндокринных функций наблюдается наибольшая скорость снижения функциональных возможностей по мере старения. В экспериментах на животных воздействия, стимулирующие катехоламинергические функции головного мозга или препятствующие их возрастному снижению, оказались способными увеличивать продолжительность жизни и/или способности к репродукции (обзор: [8]).

10.4. Есть основания считать, что катехоламины сыграли особую роль и в эволюции умственных способностей человека. Предусматривающий эту роль сценарий, предположенный Ф. Превичем (F. Previc) [78], изложен в сокращенном вольном переводе ниже.

⁸ Интересно, что у современных *Homo sapiens* выявлена корреляция между IQ и продолжительностью жизни со всеми поправками на действие таких факторов, как условия развития в детском возрасте, социальноэкономические обстоятельства последующей жизни, способность рационально относиться к собственному здоровью и т.д. [35].

Возможно, все началось с того, что у млекопитающих на дофаминергических системах оказались основанными, подобно ряду других вегетативных функций, центральные механизмы терморегуляции. Свидетельством участия центральных дофаминергических механизмов в регуляции температуры тела у человека может быть гипертермия при действии нейролептиков, являющихся ингибиторами дофаминергических функций, которые используются в лечении шизофрении. Гипертермия имеет место и когда отменяют ДОФА, назначаемый для усиления синтеза дофамина при болезни Паркинсона. Можно упомянуть о преимущественной гибели стариков во время жары, а ведь дофаминергические механизмы относятся к числу наиболее страдающих при старении. В связи с этим стоит упомянуть и то, что возрастная гипертония отчасти может быть вызвана недостаточностью центральных дофаминергических механизмов, ингибирующих секрецию вазоконстриктора норадреналина, а вазодилатация, препятствующая гипертонии, является еще и одним из механизмов рассеивания тепла.

Проблема охлаждения в процессе превращения обезьяны в человека стояла весьма остро. Какими бы ни были причины, приведшие в Юго-Восточной Африке около восьми миллионов лет назад к резкому снижению влажности и к смене джунглей саванной, обитавшие на деревьях предки человека оказались на земле без привычной растительной пищи и защиты от солнца. Выжили те, кто сумел дополнить свой рацион мясом, а оно превосходит растительную пищу по содержанию аминокислот триптофана и фенилаланина, необходимых для синтеза биогенных аминов, включая дофамин. Другим фактором выживания стало хождение на двух задних лапах, ставших ногами, благодаря чему сократилась площадь воздействия высоко стоящего тропического солнца сверху и нагретого землей воздуха снизу. Зато увеличилась площадь, обдуваемая ветром сбоку, причем охлаждение тела усиливалось потоотделением, которому способствовала потеря волосяного покрова. Все это вместе стало сочетанием, благодаря которому предки человека смогли успешней охотиться. Хождение на двух задних, ставших нижними, конечностях представляет собой весьма эффективный способ наземного передвижения, к которому прежде уже переходили динозавры, но их остановил какой-то катаклизм планетарного масштаба. А эффективная система охлаждения предков человека обеспечивала им еще и уникальный способ охоты, при котором они преследовали свои жертвы до тех пор, пока те не падали замертво от теплового удара,

тогда как достаточно сильно потевшие охотники оставались живы. По способности потеть с человеком может сравниться только лошадь⁹ – вот что сближает ее с нами, а вовсе не трудолюбие.¹⁰

Можно привести аргументы в пользу возможности того, что усиление дофаминергических функций, происходившее в связи с совершенствованием терморегуляции у предков человека, имело еще и плейотропный эффект, проявившийся в виде усиления интеллекта.

Аргумент от противного: ослабление дофаминергических функций, происходящее при болезни Паркинсона, сопровождается не только двигательными нарушениями, но и специфическими умственными нарушениями, в частности, снижением способности к абстрактному мышлению, причем в отсутствие органических изменений в коре головного мозга. В качестве прямых аргументов можно упомянуть повышенное содержание дофамина в левом полушарии, которое более правого вовлечено и в терморегуляцию, и в речевую деятельность. Речь является, в сущности, сложным двигательным актом, а регуляция таких актов осуществляется при участии черной субстанции (*substantia nigra*), богатой телами дофаминергических нейронов, и полосатого тела, где кончаются аксоны этих нейронов. Тесная связь между речью и мышлением не нуждается в комментариях. Можно также упомянуть чрезмерную рассудочность и склонность к абстракциям, свойственную больным шизофренией, для которых характерна гиперфункция дофаминергических систем мозга [16]. Шизофреникам, еще по наблюдениям Кречмера, свойственно еще и вытянутое и худощавое строение тела – именно такое, какого следует ожидать при гиперсекреции гормона роста, а она стимулируется центральными дофаминергическими механизмами. «Шизофрения: болезнь, которая сделала нас людьми» – так называется одна из обобщающих статей на эту тему [54].

10.5. Но независимо от эволюционных причин тенденции к развитию мозга человека, которые, возможно, сыграли когда-то решающую роль в выживании предков сапиенсов, далее эти тенденции могли продолжиться уже не только в связи с экологическими обстоятельствами, в результате чего умственные способности вышли за рамки того, что было достаточным для существования в относительном равновесии со средой. Какую-то роль в процессе превращения обезьяны в человека сыграл труд, но этот фактор едва ли способствовал развитию такого отличительного качества людей, как чувство юмора.¹¹ Может быть, эти тенденции поддержи-

⁹ "... все мы немного лошади, каждый из нас по-своему лошадь" (В. Маяковский).

¹⁰ Но по потенциалу продолжительности жизни, особенно с учетом размеров тела, лошадям до людей далеко. В этом смысле к нам ближе всех из числа млекопитающих летучие мыши, однако они не потеют ни при каких обстоятельствах.

¹¹ Вспомним широко известное замечание В.В. Тимофеева-Ресовского о «звериной серьезности», которая, по его мнению, науке противопоказана. Исследования связи между чувством юмора и работоспособностью, насколько известно автору, не проводились. Но не исключено, что оно помогает сохранить трудоспособность в экстремальных ситуациях.

вались далее половым отбором, как предполагал еще Ч. Дарвин, идеи которого в данном аспекте развил на основании современных этнографических данных Дж. Миллер [69]. Именно половому отбору свойственно доводить поддерживаемые им качества до абсурда, как то – хвост павлина или зад павиана. Так что мы теперь имеем то, что имеем. Мы имеем мозг, который, по известному замечанию А. Сент-Дьердьи, создан (так сказать, molded) эволюцией не в качестве органа отыскания истины, а в качестве органа выживания, как зубы и когти (можно добавить, что еще и в качестве органа соблазнения). Поэтому мы склонны принимать за истину то, что является всего лишь преимуществом. Что еще хуже, преимущества могут меняться вместе с обстоятельствами, а понятия об истине так и оставаться прежними. Это называется культурой.

11. Культурная эволюция старения и продолжительности жизни

11.1. Одним из следствий непомерного развития мозга человека стала выдающаяся способность к совершенно бессмысленным действиям и к пребыванию в совершенно бессмысленных состояниях – в отличие от животных, которые, в силу необходимости максимизировать эффективность использования ресурсов экосистемы, столько всего лишнего не делают, иначе просто вымирают. Возможно, что эти бессмысленные, по меркам прошлого опыта, действия в сочетании со способностью учиться на их последствиях играют роль своего рода поведенческих мутаций, создающих возможность для эволюции культуры подобно тому, как мутации в геноме являются основой для эволюции биологического вида.

Еще одной особенностью человека стало осознание не только факта собственного существования, но и неизбежности его конца и, более того, предшествующей концу старости со всеми ее издержками [2]. Так физико-химические свойства субстрата жизнедеятельности, такие как односторонность спинов двух π -электронов атомов кислорода, делающая их склонными к свободно-радикальным реакциям, и таутомерия глюкозы, выводящая ее из-под биохимического контроля (4.1), привели к формированию едва ли не главных составляющих любой культуры. В самом деле, по мере повышения шансов доживать до старости благодаря соблюдению норм какой-либо из культур, становилось все яснее, что прижизненной наградой за соответствие этим нормам (которые закрепляются в естественном отборе социумов лишь постольку, поскольку способствуют сохранению самих социумов и их членов) не может быть ничего, кроме сенильной пигментации и немощи. Так получила признание идея награды посмертной, входящая в том или ином виде в любую религию [53]. Поиски средств противодействия старению, таких как философский камень или Святой Грааль, привели к вполне реальным открытиям, легшим в основу современной науки. Стремление сохранить если не тело, то хотя бы отпечаток своей личности в культу-

ре, иной раз даже в ущерб передаче генов, является важнейшим стимулом творчества. Отношение к собственности как к продолжению или эманации личности (extended phenotype: расширенный фенотип) для передачи потомству подразумевается во многих юридических и экономических нормах.

Как достижения цивилизации, возникшей на таких основах, могли отразиться, в свою очередь, на паттернах выживаемости и смертности в человеческих популяциях, и каковы перспективы в этом плане?

11.2. Исходно этот паттерн был сходен, в качественном отношении, с тем, что свойственно другим высшим приматам в естественных условиях. Его отличает от того, что свойственно людям ныне, высокая детская смертность до достижения половой зрелости и преобладание независимого от возраста компонента смертности (С) после. Об изменениях формы кривых выживаемости и смертности на этом втором участке можно судить по кривым на рис. 1 при снижении С (2.1). Дальнейшие модификации этого паттерна, по мере того как условия становились все менее естественными и все более опосредованными культурными особенностями взаимодействия людей со средой, зависели от особенностей поведения, зависящих от культурных норм, которые в свою очередь вырабатывались в соответствии с условиями существования культуры, уже не только природными, но и обусловленными соседними культурами.

На начальном этапе своего развития человечество было представлено множеством кланов, конкурирующих за ресурсы экосистем, и преимуществами получали те, где культура, включая нормы половой жизни, деторождения и заботы о членах клана со сниженной или нарушенной жизнеспособностью – о детях, больных и стариках, обеспечивала оптимальную эффективность использования ресурсов экосистемы для поддержания численности клана и его конкурентоспособности в соперничестве с другими кланами за эти же ресурсы. В дальнейшем развитие цивилизации быстрее всего происходило на территориях, где сосуществовало множество относительно изолированных и мелких людских общностей, время от времени вступающих в острые конкурентные отношения. Альтернативы, которые могли возникать по ходу развития культурных норм, можно описать старым анекдотом про отца семейства, который все свои силы положил на производство детей и теперь размышляет, что лучше: этих отмыть и накормить или новых наделать? Ответ такой: в условиях r-селекции целесообразней второе, в условиях K-селекции целесообразней первое. Напомним (9.1): r-селекция означает высокий уровень (детской) смертности от непреодолимых причин (инфекции, резкие и непредсказуемые переходы между благоприятными и неблагоприятными природными условиями, набеги врагов, гибель в постоянных агрессивных военных действиях) в сочетании с обилием и доступностью экологических

ресурсов в благоприятные периоды природных условий (или победоносных военных кампаний). **K**-селекция означает среди прочего сниженный уровень смертности от внешних причин, сниженную доступность (но не обязательно сниженное обилие) экологических ресурсов, регулярность смены условий, которая повышает роль заблаговременных действий. Напомним также, что эти понятия сейчас по тексту применяются к культурам (обычаям, укладам), а не к генотипам (расам, этносам). Никакого расизма. Смешения генов подчас бывают самыми неожиданными, а культурное расслоение при этом сохраняется. Но нельзя совсем сбрасывать со счета и то, что разным культурам лучше отвечают разные температуры, а они-то имеют генетическую обусловленность, и в пределах каждой культуры шел отбор на их соответствие ее требованиям. Однако в любом случае речь идет не о том, кто или что лучше или хуже всегда и везде, а всего лишь о соответствии воспитания тем или иным условиям. Из того, что магистральным путем развития человечества на данный момент оказался путь индустриальный, переходящий в информационный с оттенком американизации, не следует, что в случае глобального техногенного коллапса или природного катаклизма выживут Биллы Гейтсы и Джеймсы Камероны. Скорее, воплощением надежды на спасение человечества станут наши маргиналы типа староверов или же пигмеи, бедуины и эскимосы. Разнообразие культур, когда каждая на своем месте, так же важно для устойчивости человечества, как и разнообразие генотипов для устойчивости видов и разнообразие видов для устойчивости биосферы, пока оно не нарушается неосторожным переносом инвазивных форм.

11.3. Однако же самые серьезные изменения паттерна смертности людей связаны именно с преобладающей на данный момент тенденцией развития человечества, которая сопровождалась ростом производительности труда и, соответственно, валового национального продукта на душу населения (ВНП). График связи между ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ)¹² и этим показателем известен как кривая Престопа (рис. 8).

На самом деле, разные авторы аппроксимируют точки на графике типа представленного на рис. 8 по-разному. Линия на рисунке, заимствованном из аналитического отчета ООН [41], представляет собой приведенную к исходной линейной шкале линейную регрессию точек на двойной логарифмической шкале. Авторы воспользовались такой, довольно-таки произвольной, обработкой данных для своих целей. Но при этом оказалось смазанным весьма существенное обстоятельство, отмеченное еще

самим Престоном в 1971 г. и через 40 лет ставшее еще более заметным: рост продолжительности жизни происходит по мере роста ВНП только до некоторого порога, в данном случае около 35 000 USD\$ на человека в год, и далее остается постоянным в диапазоне от 35 000 до, по меньшей мере, 70 000 USD\$. То есть в самых богатых и благополучных странах ОПЖ от ВНП не зависит. Тем не менее, она продолжает расти (см. рис. 9) даже там, где этот порог давно преодолен. Вероятнее всего, это связано с продолжающейся оптимизацией распределения ВНП по максимизации средней ОПЖ, в частности, растет доля ВНП, направляемая на здравоохранение, и доля, приходящаяся на менее обеспеченные слои населения¹³ (рис. 10).

Наиболее сильна зависимость продолжительности жизни от ВНП в самых бедных странах. Там на состоянии здоровья населения сказываются даже незначительные колебания в состоянии экономики. Напрашивается вывод, что даже незначительные отчисления от богатых стран в пользу бедных, никак не сказываясь на ОПЖ в первых, будут существенно способствовать увеличению ОПЖ во вторых. Однако для того, чтобы это сработало, надо, чтобы отчисляемые ресурсы использовались в тех традициях, которые свойственны богатым странам и сделали их такими, а не тех, которые свойственны бедным. В противном случае эти ресурсы пойдут не на улучшение условий жизни существующего населения, а на повышение численности населения, т.е. не на снижение уровня бедности, а на ее расширение.

Особую промежуточную группу на графике образуют бывшие республики СССР и бывшие соцстраны, представляющие собой разные сочетания того, что, по аналогии с предметами рассмотрения в разделах (9.1, 11.2), можно условно назвать K-культурами (стремление к личному успеху, самореализации и комфорту за счет низкой рождаемости, которая повышается только при соблюдении трех первых условий) и r-экономиками (высокая ресурсоемкость и низкая эффективность). Именно на этом участке разброс вокруг основной тенденции особенно велик. При этом обращает на себя внимание, что Россия в группе стран, где ВНП примерно одинаков, находится на шкале ОПЖ ниже всех, и даже ниже тех стран, где ВНП меньше в 2–2,5 раза, чем в РФ. Одной из причин может быть то, что ВНП – это «средняя температура по больнице». Рис. 10 показывает, что ОПЖ растет по мере увеличения доли ВНП, приходящейся на менее обеспеченные слои населения. Между тем, существующий в России разрыв между бедными и богатыми, один из самых разительных в мире, пока еще остается всего лишь притчей во языцех без каких-либо действий в связи с этой явной аномалией.

¹² ОПЖ рассчитывается для периода после определенного возраста, например ОПЖ при рождении или ОПЖ после 25 лет, на основании данных о зависимости смертности от возраста, имеющихся на время расчетов. Результаты могут казаться на первый взгляд странными: так, при очень высокой детской смертности ОПЖ при рождении может быть меньше ОПЖ в 25 лет.

¹³ Между прочим, клановое существование является фактором снижения скорости старения в эволюции в той степени, в какой оно связано с перенаправлением ресурсов экосистемы в пользу наиболее уязвимых членов клана (9.4).

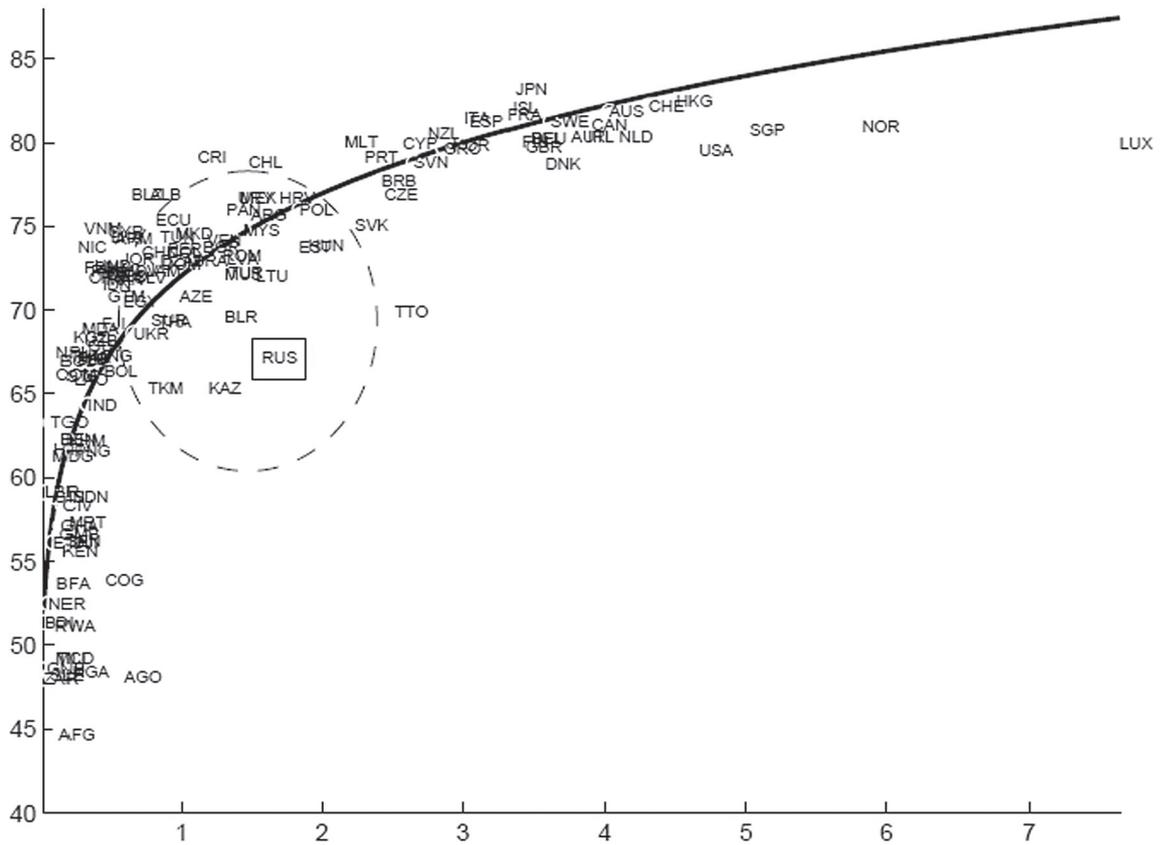


Рис. 8. Зависимость ОПЖ в 25 лет от ВВП на душу населения (10 тыс. долларов в год) в разных странах (кривая Престона). Пунктиром выделена область, где располагается Россия и другие страны бывшего СССР и СЭВ. Модифицировано из [45].

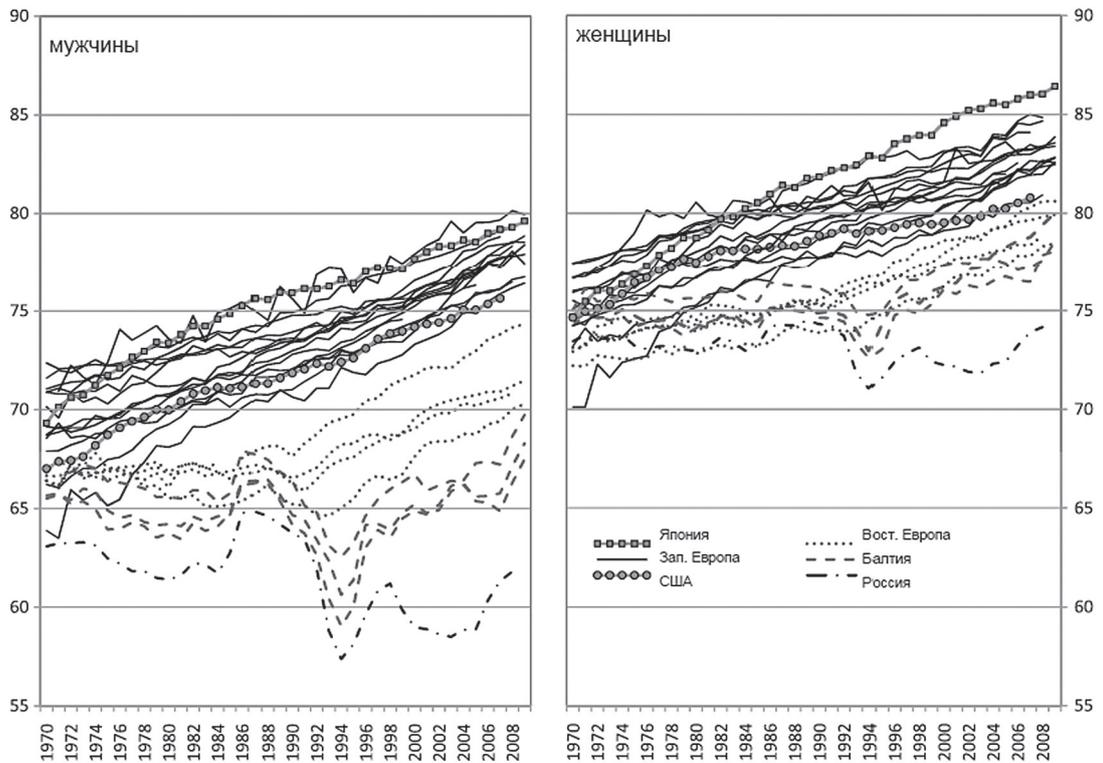


Рис. 9. Изменения ОПЖ в разных странах. Модифицировано из [65].

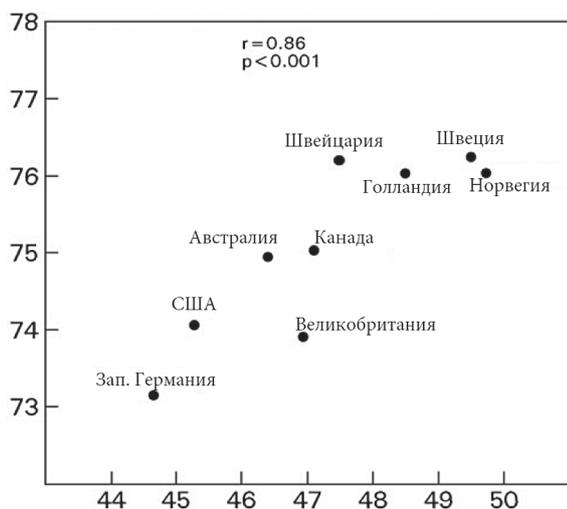


Рис. 10. Зависимость ОПЖ при рождении (ордината, годы) от доли доходов, приходящихся на 75% наименее обеспеченных семей после вычета налогов и прибавления пособий (по состоянию на 1981 г.). Модифицировано из [83].

Приведенные выше корреляции свидетельствуют о том, что главную роль в продолжительности жизни людей играют не мораль и просвещение и даже не медицина, а социоэкономические факторы. И это особенно заметно в динамике социоэкономической нестабильности, ярким примером которой является Россия (рис. 9). Ожидаемая при рождении продолжительность жизни в России росла после окончания Великой Отечественной войны вплоть до середины 1960-х гг., когда она почти достигла достигнутой в других странах. Затем ОПЖ, продолжая расти в развитых странах, в России стала снижаться. Это началось задолго до перестройки и может считаться проявлением скрытого, но нарастающего социально-экономического кризиса, наметившегося уже в середине 1960-х гг. Так продолжалось до середины 1980-х, когда «перестройка и ускорение» ознаменовались антиалкогольной кампанией. При всех ее издержках, ОПЖ стала расти, но эту тенденцию сломал последующий крах всей социально-экономической системы. И всякий раз снижение ОПЖ в России, как и в других странах, оказавшихся в аналогичной ситуации, например в Венгрии [62], было связано с преобладающим ростом смертности мужчин в среднем возрасте, что объясняется стрессами из-за ломки привычного уклада жизни и трудностей сведения концов с концами, особенно болезненных для работоспособных мужчин (см. на рис. 11 «горб» на соответствующем участке графика для мужчин в России). Ну и, конечно, играли свою роль национальные особенности употребления алкоголя – именно они, а не алкоголь как таковой [12, 14]. Все это делало динамику смертности все более отклоняющейся от закона Гомпертца-Мэйкхема, поскольку он определяется не социальными, а биологическими факторами и соблюдается тем точнее, чем стабильней условия на протяжении жизни нескольких поколений.

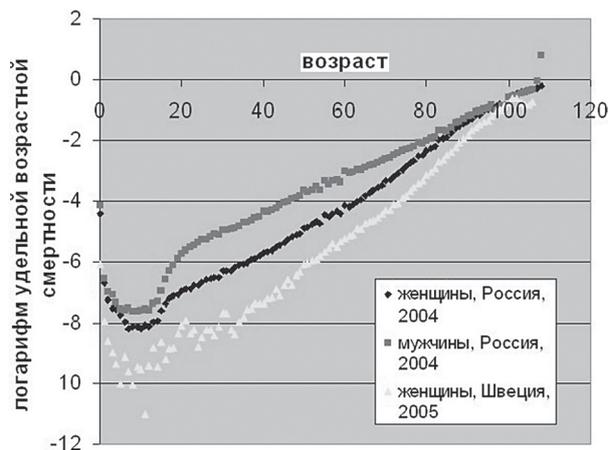


Рис. 11. Зависимость смертности от возраста в современной России и Швеции (по данным <http://www.mortality.org>).

К середине 1990-х гг. некоторая социально-экономическая нормализация в России отразилась в новом росте ОПЖ, но и он прекратился в 1998 г., когда случился дефолт, сопровождаемый падением производства, стрессами и новым взлетом смертности в среднем возрасте.

11.4. Тем временем в более стабильных условиях, например в Швеции, зависимость смертности от возраста в возрастном периоде примерно от 25 до 80 лет весьма точно соответствовала закону Гомпертца-Мэйкхема (рис. 11), и ее анализ в соответствии с его полной формой (рис. 12) показывает, что в XX веке происходило почти монотонное снижение «фоновой» смертности C , которое было прервано в 1918 г. пандемией гриппа, давшей острый локальный пик C . Такую же картину можно получить при обработке данных по другим странам с достаточно давними традициями ведения подробной статистики и относительно спокойным существованием (Швейцария, Франция – в последнем случае даже обе мировые войны не сильно исказили общую картину).

Наряду со снижением C на всем исследованном периоде наблюдается снижение λ , которому с зеркальной точностью соответствует повышение γ . Эта точность в деталях с разрешением 1 год даже не подозрительно, а определенно слишком хороша, чтобы быть правдой. Самые резкие и опять же строго реципрокные изменения γ и λ приходятся на период около 1918 г. (пик эпидемии «испанки»), когда на самом деле следует ожидать изменений в первую очередь у C . Возможно, что быстрые сдвиги условий в сроки, соизмеримые с длительностью существования исследуемых когорт, вызывают отклонения вычисляемых показателей от соответствия закону Гомпертца-Мэйкхема подобно тому, как при быстрых изменениях в таких

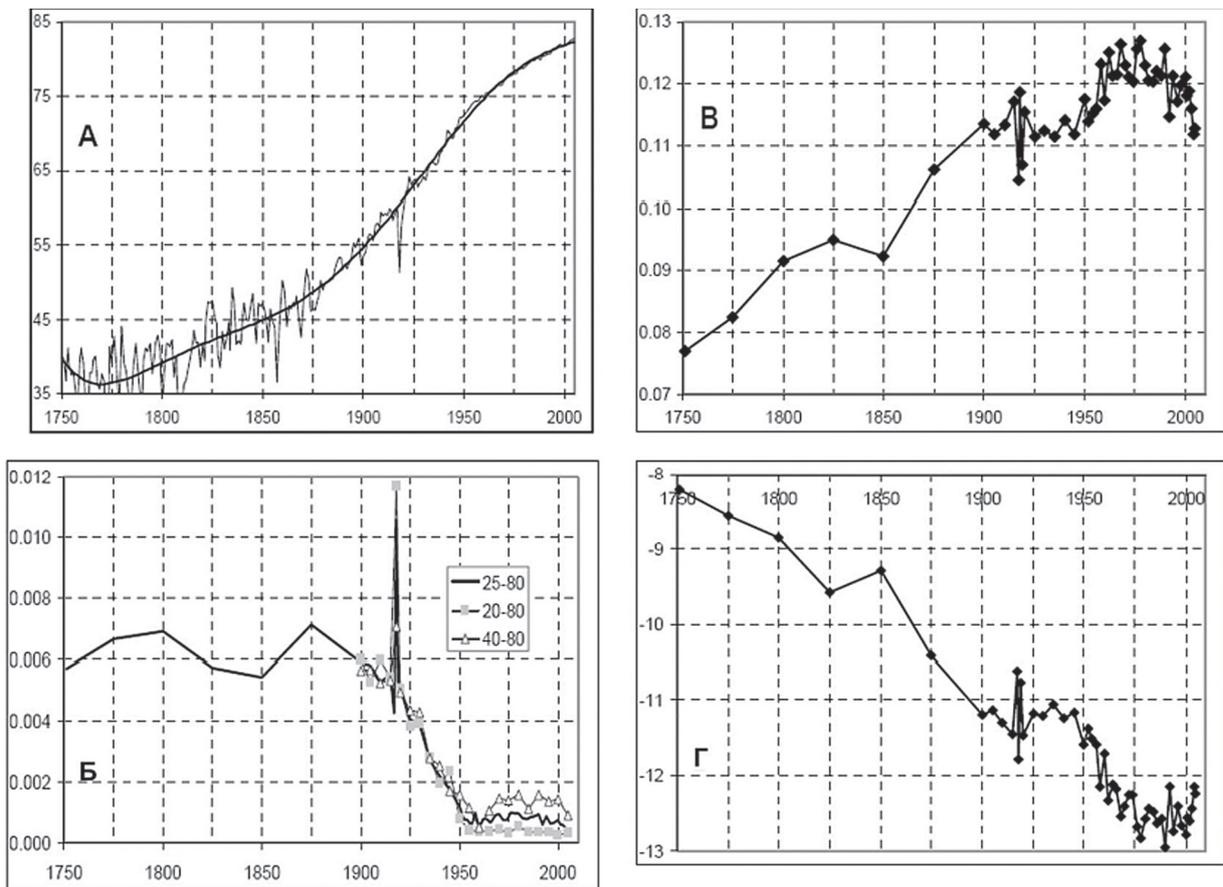


Рис. 12. Исторические изменения параметров зависимости смертности от возраста у женщин в Швеции. А. Ожидаемая продолжительность жизни (по годам и общая тенденция). Б. Независимая от возраста смертность (параметр C), рассчитанная по трем возрастным интервалам. В. Демографическая скорость старения (γ). Г. Исходная (в возрасте 25 лет) зависимость от возраста смертность (λ). Источник данных: <http://www.mortality.org>, воспроизведено из [12].

совокупностях отдельных элементов, как газы, наблюдаются отклонения от следования классическим газовым законам, точно соблюдающимся лишь при равновесных, т.е. бесконечно медленных процессах.¹⁴ Это не значит, что законы в принципе неверны, а значит только, что здесь требуется учет дополнительных факторов.

Как бы то ни было, но скорость старения, если и изменялась, то до примерно третьей четверти XX века не снижалась, а повышалась. Однако эти изменения едва ли отражают изменения в биологии людей, скорее, они лежат в пределах нормы реакции, приводящей к более крепким организмам при улучшении условий развития, которое несомненно происходило за последние сто лет. Но за исходную жизнестойкость приходится платить ее ускоренным снижением в соответствии с корреляцией Стрелера-Миддвана (8.1-2). А в последние 25 лет из результатов вычислений следует некоторое снижение де-

мографической скорости старения, но его опять же с зеркальной точностью отражает повышение исходной смертности, что само по себе странно, так что скорее всего здесь имеют место все те же следствия вышеуказанных искажений, вносимых в расчеты, когда условия жизни существенно меняются в сроки, сопоставимые с ее длительностью.

Одним из результатов увеличения продолжительности жизни явилось то, что до крайних возрастов стало доживать достаточно много людей, чтобы можно было получать надежные статистические данные о смертности в популяциях глубоких стариков. И открылось неожиданное обстоятельство: после примерно 90 лет скорость роста смертности начинает замедляться вплоть до выхода на плато. В когортах, где возраст превышает 105 лет, вымирание происходит с постоянной интенсивностью около 50% в год [88]. Существование этого плато смертности может быть следствием не только

¹⁴ При таком подходе учитываются не свойства отдельных элементов в совокупности, а глобальные свойства совокупности в целом. Для экономики и экологии он вполне обычен, однако в данном контексте может показаться более-менее приемлемым лишь в отношении к чему-либо типа туч дроздов, мельтешащих в воздухе, менее пригодным к стаям мышей в подвале и совсем уже неуместным в применении к людям. Как тут быть со свободой воли и всяким таким прочим? Между тем, высшим проявлением свободы воли является полная произвольность поступков, свободных, в числе прочего, от любых прежних действий данного индивида. А это делает поведение бесконечно свободной личности не более упорядоченным, чем броуновское движение, а не имеющая равных численность людей делает их самыми подходящими, в сравнении с любыми выборками животных, для того, чтобы рассматривать человеческие популяции как совокупности, описываемые глобальными параметрами. Если в мысленном эксперименте пометать каждое очередное поколение людей чем-нибудь вроде зеркал и затем отслеживать его с Луны по светорассеянию, то самописцы будут выводить гладкие кривые дожития, искажаемые только мировыми войнами и глобальными пандемиями и тем самым демонстрировать, что лучшее соответствие смертности людей закону Гомпертца является отражением лучшего соблюдения прав и свобод человека.

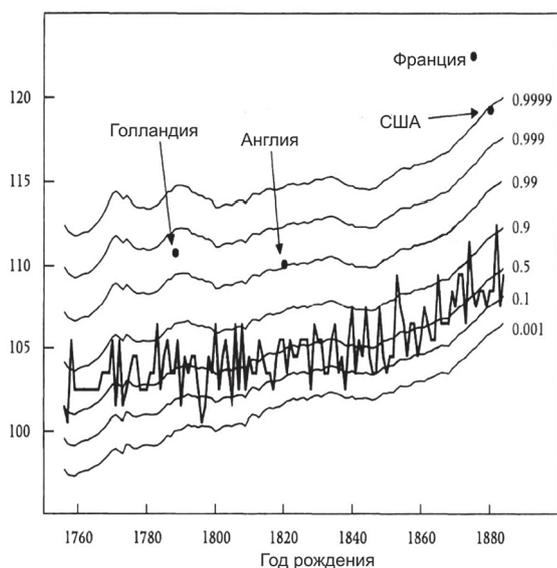


Рис. 13. Историческая динамика рекордов долголетия в зависимости от года рождения. Ломаная линия: данные по Швеции. Сглаженные линии: процентиля. Точки: отдельные рекорды по странам. Модифицировано из [91].

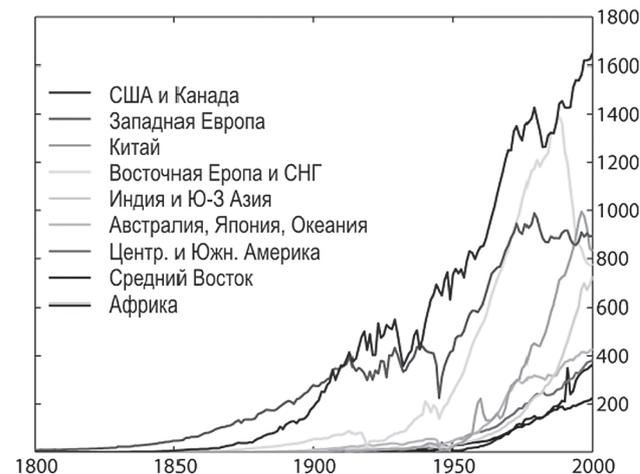


Рис. 14. Изменения выбросов углерода в атмосферу (миллионы тонн углерода в год) с 1800 г. по 2000 г. Модифицировано из <http://cooldownglobalwarming.com/greenhouse-gas/Reducing-Greenhouse-Gases-Emissions.html>.

гетерогенности популяции, при которой в живых остаются преимущественно те, кто имеет больший запас прочности или подвергает его меньшим испытаниям, но также результатом реального снижения скорости старения в позднем возрасте (6.1-2), что, не вписываясь в КГМ, не выводит ситуацию из соответствия ОГМ.

Выход из этого соответствия намечается только на уровне рекордов продолжительности жизни (рис. 13). Эта тенденция сохраняется по сей день, и конца ей пока не видно. Более того, рост числа лиц в возрасте за 100 лет в последнее время резко ускорился, например в Швеции от 1900 г. к 1950 г. это число возросло от единиц до двух-трех десятков, к 1975 г. – до двух сотен, а к 2000 г. – до 2 тысяч [88]. Здесь могут играть роль возрастание исходной численности когорт, к которым принадлежат долгожители [90] (5.1), а также улучшение условий существования и технологий медицинского обслуживания глубоких стариков, но это не имеет отношения к биологии и, соответственно, к ОГМ.

12. Экономика и экология продолжительности жизни и старения

12.1. Тема медицинского обслуживания, требующего существенных ресурсов, необходимость в которых увеличивается с возрастом тех, кому они адресуются, привлекает внимание к некоторым экологическим аспектам вышесказанного.

Рост производства, обеспечивающий увеличение продолжительности жизни (см. рис. 8) (11.3), – это еще и рост извлечения ресурсов из окружающей среды и выброса отходов производства в среду. Сопоставление изменений выбросов парниковых газов в атмосферу (рис. 14) с изменениями ОПЖ людей (рис. 10а) (11.4) показывает, что наблюда-

емый в последние сто лет небывалый прежде рост второго показателя совпадает со столь же небывалым прежде ростом первого. Едва ли это случайно. Конечно, дело не в том, что высокий уровень парниковых газов и сопутствующих токсических отходов способствует долголетию. Основу корреляции в данном случае составляет зависимость обоих показателей от одного и того же фактора – интенсивности переработки ресурсов биосферы людьми. Для того чтобы убедиться в этом, можно рассмотреть отчеты по выбросам парниковых газов (ВПГ) в период 1990–2004 гг., опубликованные странами, подписавшими Киотский протокол¹⁵, в сравнении с данными по ОПЖ в этих же странах в то же время.¹⁶ Поскольку оба массива данных содержат сведения, относящиеся к одному периоду и представленные для разных стран в стандартизированных, хотя и предельно обобщенных формах, этот период дает уникальную возможность прямого сопоставления разных стран, как представлено на рис. 15. Было бы интересно распространить такие сравнения на период с 2004 г. по настоящее время, включая периоды глобальных экономических кризисов, с учетом таких показателей, как ВПГ относительно ВВП и относительно численности населения, но необходимые для этого данные разбросаны по разным источникам в разных форматах, что требует специального кропотливого исследования.

В России сокращение ВПГ вследствие падения производства в начале 1990-х гг. коррелировало с сокращением ОПЖ. Начало восстановления экономики с середины 1990-х привело к росту и того и другого, дефолт в 1998 г. – к снижению и того и другого. То же, но в менее резкой форме происходило на Украине и в Белоруссии. На графике Персона (11.3) эти страны лежат в облас-

¹⁵ Доступны на сайте http://unfccc.int/national_reports/initial_reports_under_the_kyoto_protocol

¹⁶ [Http://mortality.org](http://mortality.org)

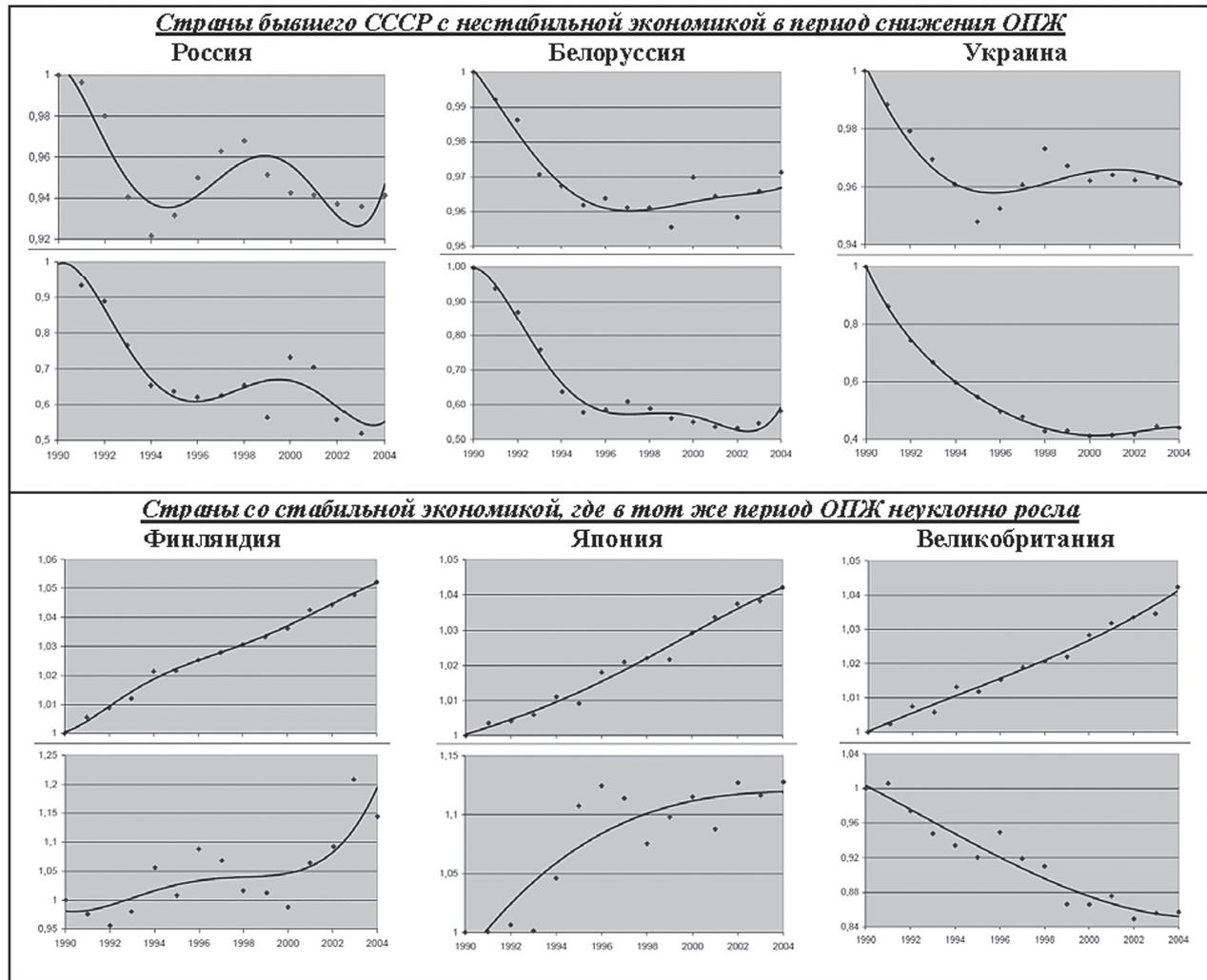


Рис. 15. Связь между ожидаемой продолжительностью жизни и выбросами парниковых газов в разных социально-экономических ситуациях. Для каждой страны сверху показаны изменения ОПЖ относительно 1990 г., снизу – изменения ВПГ относительно 1990 г.

ти, где ОПЖ зависит от ВВП, поэтому удивляет не наличие таких связей вообще, а их точность даже при крайней обобщенности сравниваемых параметров. А вот в Финляндии в этот же период росли и ВВП и, соответственно, ОПЖ вместе с ВПГ. То же можно отнести к более серьезным участникам загрязнения среды – США и Китаю, хотя на основании менее доступных данных, поскольку эти страны Киотский протокол не поддержали. Зато в Японии при неизменном росте ОПЖ темпы роста ВПГ к 2004 г. стали снижаться. Еще более разительная, в сопоставлении со всем вышесказанным, картина наблюдается в Великобритании, где на протяжении все тех же 15 лет ОПЖ стабильно росла, а ВПГ стабильно снижались. Похожая ситуация складывается в Германии, Франции и других экономически развитых странах Европы. На том участке кривой Персона, где они находятся, связь между ВВП и ОПЖ уже отсутствует, поэтому провалы в экономике не обязательно должны влечь за собой провалы в ОПЖ. Но провалов не было. Экономика в Великобритании все это время стабильно росла, а выбросы стабильно снижались.

Как им это удастся? Здесь возможны как более, так и менее добросовестные подходы. Менее добросовестные – это, например, перемещение грязных производств туда, где ради роста экономики пока еще готовы на все. Более добросовестные зависят от наличия достаточных свободных средств, которые можно вкладывать в разработку и внедрение более чистых технологий без ущерба для своих текущих потребностей. А это уже вполне аналогично оптимизации распределения ресурсов живой системы между, с одной стороны, обеспечением текущих потребностей, а с другой, защитой средств обеспечения этих потребностей от последствий их же собственных побочных эффектов, то есть от старения (8.3).

И в заключение возникает вопрос: по какому сценарию в плане связи с ВПГ может продолжаться наметившийся рост ОПЖ в России? – с учетом реалий, а они таковы: на кривой Персона (11.3) продолжительность жизни все еще сильно связана с ВВП, и при этом зависимость экономики от переработки ресурсов биосферы в парниковые газы едва ли можно считать менее удручающей, а свободные средства для изменения ситуации к лучшему более доступными, чем в Финляндии, США или Китае.

Литература

1. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. – СПб.: Эскулап, 1999. – 129 с.
2. Арьес Ф. Человек перед лицом смерти. – М.: Прогресс-Академия, 1992. – 528 с.
3. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – М.: Наука, 1991. – 280 с.
4. Галимов Э.М. Условия зарождения жизни на Земле // Биосфера. – 2009. – Т. 1. – С. 39–47.
5. Голубев А.Г. Катехоламины, стероиды и старение в нервной и эндокринной системах // Успехи совр. биол. – 1989. – Вып. 6. – С. 64–75.
6. Голубев А.Г. Изнанка метаболизма // Биохимия. – 1996. – Т. 61. – С. 2018–2039.
7. Голубев А.Г. Амилоидозы, болезнь Альцгеймера и старение // Успехи геронтол. – 2000. – Вып. 4. – С. 102–112.
8. Голубев А.Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. – 2003. – Вып. 12. – С. 57–76.
9. Голубев А.Г. Численное моделирование идеальных когорт стареющих организмов при соблюдении закона Гомпертца-Мэйкхема и корреляции Стрелера-Милдвана // Успехи геронтол. – 2004. – Вып. 15. – С. 36–50.
10. Голубев А.Г. Обобщенный закон Гомпертца-Мэйкхема // Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22. – С. 60–73.
11. Голубев А.Г. Параметаболическая теория старения // Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22. – С. 205–222.
12. Голубев А.Г. Теория и практика старения // Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22. – С. 387–400.
13. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009.
14. Голубев А.Г. Saga о ресвератроле // Природа. – 2011. – № 3. – С. 39–46.
15. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтол. – 2000. – Вып. 4. – С. 41–49.
16. Камбарова Д.К., Голубев А.Г. Биохимические и генетические аспекты патогенеза шизофрении // Ж. эвол. биохим. физиол. – 2011. В печати.
17. Мамаев В.Б., Царин А.А., Миненкова Е.А. Историческая динамика возрастной смертности: I. Эволюция продолжительности жизни населения Финляндии // Успехи геронтол. – 2004. – Вып. 15. – С. 23–29.
18. Шпаков А.О., Деркач К.В., Успенская З.И. и др. Молекулярные механизмы регуляторного действия агонистов адренергических рецепторов на функциональную активность аденилатциклазной регуляторной системы у реснитчатых организмов *Dileptus anser* и *Tetrahyena pyriformis* // Цитология. – 2004. – Т. 46. – С. 317–325.
19. Abrams P.A. and Ludwig D. Optimality theory, Gompertz' law, and the disposable soma theory of senescence // Evolution – 1995. – Vol. 49. – P. 1055–1066.
20. Barbi E., Cazelli G., and Vallin J. Trajectories of extreme survival in heterogeneous populations // Population (English Edition). – 2003. – Vol. 58. – P. 43–65.
21. Bartosz G. Non-specific reactions: molecular basis for ageing // J. Theor. Biol. – 1981. – Vol. 91. – P. 233–235.
22. Baudisch A. Hamilton's indicators of the force of selection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 8263–8268.
23. Binder P.-M. Theories of almost everything // Nature. – 2008. – Vol. 455. – P. 884–885.
24. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. – Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 529–535.
25. Bourke A.F.G. Kin Selection and the evolutionary theory of aging // Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst. – 2007. – Vol. 38. – P. 103–128.
26. Bronikowski A.M., Alberts S.C., Altmann J. et al. The aging baboon: comparative demography in a non-human primate // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2002. – Vol. 99. – P. 9591–9595.
27. Bronikowski A.M., Altmann J., Brockman D.K. et al. Aging in the natural world: comparative data reveal similar mortality patterns across primates // Science. – 2011. – Vol. 331. – P. 1325–1328.
28. Broussard D.R., Michener G.R., Risch T.S., and Dobson F.S. Somatic senescence: evidence from female Richardson's ground squirrels // OIKOS. – 2005. – Vol. 108. – P. 591–601.
29. Bunn H.F. and Higgins P.J. Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 222–224.
30. Carey J.R., Judge D.S. Principles of biodemography with special reference to human longevity // Population: An English Selection. – 2001. – Vol. 13. – P. 9–40.
31. Charlesworth B. Fisher, Medawar, Hamilton and the evolution of aging // Genetics. – 2000. – Vol. 156. – P. 927–931.
32. Cichon M. and Kozłowski J. Ageing and typical survivorship curves result from optimal resource allocation // Evolutionary Ecology Research. – 2000. – Vol. 2. – P. 857–870.
33. Costantini D. Oxidative stress in ecology and evolution: lessons from avian studies // Ecol. Lett. – 2008. – Vol. 11. – P. 1238–1251.
34. Cutler R.G. Evolution of human longevity: a critical overview // Mech. Age. Dev. – 1979. – Vol. 9. – P. 337–354.

35. *Deary I.* Why do intelligent people live longer? // *Nature*. – 2008. – Vol. 456. – P. 175–176.
36. *de Gray A.D.* The foreseeability of real antiaging medicine: focusing the debate // *Exper. Gerontol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 927–934.
37. *de Magalhaes J.P., Cabral J.A., and Magalhaes D.* The influence of genes on the aging process of mice: a statistical assessment of the genetics of aging // *Genetics*. – 2005. – Vol. 169. – P. 265–274
38. *De Paepe M. and Taddei F.* Viruses' life history: towards a mechanistic basis of a trade-off between survival and reproduction among phages // *PLoS Biology*. – 2006. – Vol. 4. – P. 1248–1256.
39. *Dolejs J.* The extension of Gompertz law's validity // *Mech. Age. Develop.* – 1997. – Vol. 99. – P. 233–244.
40. *Ellis B.J., Figueredo A.J., Brumbach B.H., Schlomer G.L.* Fundamental dimensions of environmental risk. The impact of harsh versus unpredictable environments on the evolution and development of life history strategies // *Hum. Nat.* – 2009. – Vol. 20. – P. 204–268.
41. *Erkmen O.* Mathematical modeling of *Salmonella typhimurium* inactivation under high hydrostatic pressure at different temperatures // *Food and Bioprocess Processing*. – 2008. – DOI:10.1016/j.fbp.2008.05.002
42. *Finkel T. and Holbrook N.J.* Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // *Nature*. – 2000. – Vol. 408. – P. 239–247.
43. *Franzen T.* The popular impact of Godel's incompleteness theorem // *Notices of the American Mathematical Society*. – 2006. – Vol. 53. – P. 440–443.
44. *Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.* Evolutionary theories of aging and longevity // *The Scientific World J.* – 2002. – Vol. 2. – P. 339–356 DOI 10.1100/tsw.2002.96
45. *Georgiadis G., Pineda J. and Rodriguez F.* Has the Preston curve broken down? // *United Nations Development Programme. Human Development Reports*. – 2010. – Research Paper 2010/32. – P. 1–55.
46. *Golubev A.* Does Makeham make sense? // *Biogerontology*. – 2004. – Vol. 5. – P. 159–167.
47. *Golubev A.* How could the Gompertz-Makeham law evolve? // *J. Theor. Biol.* – 2009. – Vol. 258. – P. 1–17.
48. *Graves J.L. Jr.* What a tangled web he weaves. Race, reproductive strategies and Rushton's life history theory // *Anthropological Theory*. – 2002. – Vol. 2. – P. 131–154.
49. *Hamilton W.D.* The molding of senescence by natural selection // *J. Theor. Biol.* – 1966. – Vol. 12. – P. 12–45.
50. *Harris B.* Growing taller, living longer? Anthropometric history and the future of old age // *Ageing and Society*. – 1997. – Vol. 17. – P. 491–512.
51. *He X. and Zhang J.* Toward a molecular understanding of pleiotropy // *Genetics*. – 2006. – Vol. 173. – P. 1885–1891.
52. *Horiuchi S.* Interspecies differences in the life span distribution: humans versus invertebrates // *Population and Development Review*. – 2003. – Vol. 29, Supplement: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. – P. 127–151.
53. *Holliday R.* Human ageing and the origins of religion // *Biogerontology*. – 2001. – Vol. 2. – P. 73–77.
54. *Horrobin D.F.* Schizophrenia: The illness that made us human // *Med. Hypotheses*. – 1998. – Vol. 50. – P. 269–288.
55. *Huang C., Xiong C., Kornfeld K.* Measurements of age-related changes of physiological processes that predict life span of *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. – Vol. 101. – P. 8084–8089.
56. *Jacob F.* Evolution and tinkering // *Science*. – 1977. – Vol. 196. – P. 1161–1166.
57. *Kaplan H.S., Robson A.J.* The emergence of humans: The coevolution of intelligence and longevity with intergenerational transfers // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2002. – Vol. 99. – P. 10221–10226.
58. *Kenyon C.J.* The genetics of ageing // *Nature*. – 2010. – Vol. 464. – P. 504–512.
59. *Kirkwood T.B.L., Austad S.N.* Why do we age? // *Nature*. – 2000. – Vol. 408. – P. 233–238.
60. *Kirkwood T.B., Holliday R.* The evolution of ageing and longevity // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1979. – Vol. 205. – P. 531–546.
61. *Ksia K.* Let's stop overlooking bacterial aging // *Biogerontology*. – 2010. – Vol. 11. – P. 717–723.
62. *Kopp M.S., Skrabski A.D., Szekely A., Stauder A., Williams R.* Socioeconomic determination of chronic stress // *Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A.* – 2007. – Vol. 1113. – P. 325–338.
63. *Lacoste A., Malham S.K., Cueff A. et al.* Evidence for a form of adrenergic response to stress in the mollusc *Crassostrea gigas* // *J. Exp. Biol.* 2001. – Vol. 204. – P. 1247–55.
64. *Lee R.* Sociality, selection, and survival: Simulated evolution of mortality with intergenerational transfers and food sharing // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2008. – Vol. 105. – P. 7124–7128.
65. *Leon D.A.* Trends in European life expectancy: a salutary view // *Int. J. Epidemiol.* – 2011. – P. 1–7.
66. *Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P.* Programmed and altruistic ageing // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 866–872.
67. *Martinez D.E.* Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // *Exp. Gerontol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 217–225.
68. *Medawar P.B.* *An Unsolved Problem of Biology*. – London: Lewis, 1952.
69. *Miller G.* *The Mating Mind. How Sexual Choice Shaped the Evolution of Human Nature*. – New York: Anchor Books, 2001.

70. Monaghan P., Charmantier A., Nussey D.H., and Ricklefs R.E. The evolutionary ecology of senescence // *Functional Ecology*. – 2008. – Vol. 22. – P. 371–378.
71. Morley J.E. The aging athlete // *J. Gerontol. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 55A. – P. M627–M629.
72. Morrison J.H., Hof P.R. Life and death of neurons in the aging brain // *Science*. – 1997. – Vol. 278. – P. 412–419.
73. Orzack S.H. How and why do aging and life span evolve? // *Population and Development Review*. – 2003. – Vol. 29, Supplement: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. – P. 19–38.
74. Owen R.J., Gaillard J.-M., Tuljapurkar S., Alho J.S. et al. Senescence rates are determined by ranking on the fast–slow life-history continuum // *Ecol. Lett.* – 2008. – Vol. 11. – P. 664–673.
75. Perry R.S. and Kolb V.M. On the applicability of Darwinian principles to chemical evolution that led to life // *Int. J. Astrobiol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 45–53.
76. Promislow D.E.L. Protein networks, pleiotropy and the evolution of senescence // *Proc. R. Soc. Lond. B.* – 2004. – Vol. 271. – P. 1225–1234.
77. Pollard K.S., Salama S.R., King B., Kern A.D., Dreszer T. et al. Forces shaping the fastest evolving regions in the human genome // *PLoS Genet.* – 2006. – Vol. 2(10): e168. DOI: 10.1371/journal.pgen.0020168
78. Previc F.H. Dopamine and the origins of human intelligence // *Brain and Cognition*. – 1999. – Vol. 41. – P. 299–350.
79. Pross A. The driving force for life's emergence: kinetic and thermodynamic considerations // *J. Theor. Biol.* – 2003. – Vol. 220. – P. 393–406.
80. Riggs J.E., Hobbs G.R. Nonrandom sequence of slope intercept estimates in longitudinal gompertzian analysis suggests biological relevance // *Mech. Ageing Dev.* – 1998. – Vol. 100. – P. 269–275.
81. Ricklefs R.E. Life-history connections to rates of aging in terrestrial vertebrates // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – Vol. 107. – P. 10314–10319.
82. Rose M.R., Rauser C.L., Benford G., Matos M., Mueller L.D. Hamilton's forces of natural selection forty years ago // *Evolution*. – 2007. – Vol. 61. – P. 1265–1276.
83. Sreenivasan G. Ethics and epidemiology: The income debate // *Public Health Ethics*. – 2009. – Vol. 2. – P. 45–52.
84. Stewart E.J., Madden R., Paul G., Taddei F. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division // *PLoS Biol.* – 2005. – Vol. 3(2) e45.
85. Strehler B.L. and Mildvan A.S. General theory of mortality and aging // *Science*. – 1960. – Vol. 132. – P. 14–21.
86. Turbill C., Ruf T. Senescence is more important in the natural lives of long- than short-lived mammals // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5 (8): e12019. doi:10.1371/journal.pone.0012019
87. Vaupel J.W. Trajectories of Mortality at Advanced Ages // *Between Zeus and the Salmon. The Biodemography of Longevity*. / Eds.: K.W. Wachter and C.E. Finch. – Washington: D.C.: National Academy Press, 1997. – P. 17–37.
88. Vaupel J.W. Biodemography of human ageing // *Nature*. – 2010. – Vol. 464. – P. 464–542.
89. Williams G.C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution*. – 1957. – Vol. 11. – P. 398–411.
90. Wilmoth J.R., Deegan L.J., Lundstrom H., Horiuchi S. Increase of maximum life-span in Sweden, 1861–1999 // *Science*. – 2000. – Vol. 289. – P. 2366–2368.
91. Wilmoth J.R., Robine J.-M. The world trend in maximum life span // *Population and Development Review*. – 2003. – Vol. 29, Supplement: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. – P. 239–257.
92. 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 concepts // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 157–167.