

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ РОСТА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Е. А. Прокофьев, Р. С. Зотина, А. И. Зотин

Известно большое число уравнений, описывающих рост животных и растений [Гофман, 1938; Medawar, 1945; Laird et al., 1965; Зотина, Зотин, 1973; Зотин, 1974, 1975; Вальтер, Лампрехт, 1976; Turner et al., 1976; Желявский и др., 1980. Эти уравнения обычно используются исследователями для количественного описания изменения веса от рождения до момента достижения стационарного веса, и в этой области большинство предложенных уравнений достаточно хорошо аппроксимируют кривые роста. Однако у многих животных изменение веса происходит не только в период роста, но и на последующих стадиях онтогенеза. Это особенно характерно для млекопитающих, у которых можно выделить три фазы изменения веса в процессе жизни: фазу роста, когда происходит быстрое увеличение веса; стационарную фазу, когда вес, достигнув максимальной величины, затем сохраняется на постоянном уровне, и фазу снижения веса в процессе старения организмов. Наиболее популярные в настоящее время уравнения роста (уравнение Бергаланфи, уравнение Ричардса, функция Гомпертца и др.), так же как уравнения, в которых ограничивающей рост величиной является время [см.: Зотина, Зотин, 1967, 1973; Клименко, 1971, 1975; Knight et al., 1976; Желявский и др., 1980], не способны без специальных, искусственных приемов [см., например, Преснов, 1977] описать кривую изменения веса млекопитающих и других животных на протяжении всего онтогенеза. Насколько нам известно, только феноменологические уравнения роста [Зотин, Зотина, 1975; Зотина, Зотин, 1976; Тимонин, Зотина, 1980], основанные на термодинамических соображениях, способны естественным путем описать всю кривую изменения веса животных на протяжении жизни.

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ РОСТА

В термодинамике линейных необратимых процессов разработана теория, учитывающая взаимодействие различных процессов, одновременно протекающих в термодинамической системе. Такое взаимодействие записывается в следующем виде:

$$I_i = \sum_{j=1}^n L_{ij}X_j \quad (i = 1, \dots, n), \quad (1)$$

где I_i — удельные термодинамические потоки; X_i — термодинамические силы; L_{ij} — феноменологические коэффициенты. Как предположили Пригожин и Виам [Prigogine, Wiame, 1946; Пригожин, 1960; Зотин, 1974; Зотина, Зотин, 1976], для описания развития и роста организмов могут быть использованы основные соотношения термодинамики линейных необратимых процессов и, в частности, феноменологические уравнения вида (1).

Процессы развития, роста и старения организмов, если их рассматривать в самой общей форме, складываются из трех видов явлений: изменения массы (рост), появление различий в разных частях системы (дифференцировка) и изменение формы организмов (формообразование). Принимая [Зотин, 1973, 1974], что удельный поток изменения веса (\bar{I}_g) равен $\frac{1}{W} \frac{dW}{dt}$, удельный поток дифференцировки (\bar{I}_d) — $\frac{1}{W} \frac{dD}{dt}$, удельный поток формообразования (\bar{I}_f) — $\frac{1}{W} \frac{dF}{dt}$, можно записать исходя из уравнения (1) взаимодействие роста, дифференцировки и формообразования в виде системы уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{1}{W} \frac{dW}{dt} &= K_{gg}X_g + K_{gd}X_d + K_{gf}X_f, \\ \frac{1}{W} \frac{dD}{dt} &= K_{dg}X_g + K_{dd}X_d + K_{df}X_f, \\ \frac{1}{W} \frac{dF}{dt} &= K_{fg}X_g + K_{fd}X_d + K_{ff}X_f, \end{aligned} \quad (2)$$

где X_g — сила, вызывающая поток изменения массы (или величина, пропорциональная этой силе); X_d — сила (или величина, пропорциональная силе), вызывающая дифференцировку; X_f — сила, вызывающая формообразование; W — вес организма; D — дифференцировка, F — формообразование.

Получение конкретного значения сил, входящих в уравнение (2), подробно описано в предыдущих работах [Зотин, 1974; Зотин, Зотина, 1975; Зотина, Зотин, 1976]. Следует отметить, что мы опирались при этом на эмпирические уравнения роста, подобно тому как в термодинамике необратимых процессов при получении значения сил в феноменологических уравнениях используют эмпирические законы, установленные опытным путем [закон Фика, Фурье, Ома и т.д.]. Мы получили следующее значение для сил, входящих в уравнение (2):

$$X_g = r_g \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right); \quad X_d = r_d (t_m - t); \quad X_f = r_f (W_m^b - W^b), \quad (3)$$

где W_m — максимальный вес животного; t_m — время достижения максимальной величины дифференцировки; r_i — константы размерности; b — константа, входящая в зависимость интенсивности дыхания от веса тела. Первое уравнение из системы (2) описывает изменение веса в онтогенезе животных. Подставляя значение сил

(3) в это уравнение, получаем линейное относительно сил феноменологическое уравнение, учитывающее взаимодействие роста, дифференцировки и формообразования:

$$\frac{1}{W} \frac{dW}{dt} = L_{gg} \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right) + L_{gd}(t_m - t) + L_{gf}(W_m^b - W^b), \quad (4)$$

где $L_{ij} = r_i K_{ij}$.

Уравнения (2) и (4) были получены исходя из допущения, что рост организмов может быть описан с помощью линейных феноменологических уравнений. С точки зрения термодинамики это равноценно утверждению, что процесс изменения веса происходит в системе, не слишком далеко уклонившейся от равновесного или стационарного состояния. Хотя развитие и рост организмов проходят через ряд стационарных состояний, только эмпирическим путем можно установить, во всех ли случаях для описания роста можно использовать линейные соотношения. Оказалось, что уравнение (4) применимо не всегда. В частности, оно не применимо для описания изменения веса людей [Грудницкий и др., 1971; Зотин, 1974]. Это связано, по-видимому, с тем, что после рождения дети еще долго сохраняют некоторые эмбриональные черты. Можно было думать поэтому, что в период зародышевого развития и на начальных стадиях роста для описания кривых изменения веса некоторых организмов необходимы нелинейные относительно сил феноменологические уравнения.

В общем виде нелинейное феноменологическое уравнение роста может быть записано [Преснов и др., 1973] следующим образом.

$$\bar{I}_g = K_{gg}(X) X_g + K_{gd}(X) X_d + K_{gf}(X) X_f, \quad (5)$$

где $X = (X_g, X_d, X_f)$, а также выполняется обобщенное соотношение взаимности:

$$K_{ij}(X_g, X_d, X_f) = K_{ji}(X_g, X_d, X_f). \quad (6)$$

Исходя из некоторых термодинамических соображений [Зотин, 1974] и стохастической теории И. Ф. Бахаревой и А. А. Бирюкова [1970] было получено выражение для функциональной зависимости $K_{ij}(X)$ [Коноплев, Зотин, 1975] в виде

$$K_{ij}(X) = K_{ij} \exp(-\alpha_j X_j^2), \quad (7)$$

где α_j — константа.

Однако этого оказалось недостаточно для построения нелинейного уравнения роста, способного описать изменение веса людей на протяжении всей жизни, и поэтому пришлось ввести еще одну нелинейность, связанную с константой b [Коноплев и др., 1976; Зотин и др., 1978]:

$$b(t) = b [1 + \gamma t \exp(-\beta t)]. \quad (8)$$

В окончательном виде нелинейное феноменологическое уравнение

принимает вид

$$\frac{1}{W} \frac{dW}{dt} = a_1 \left[L_{gg} \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right) + a_2 L_{gd} (t_m - t) + \right. \\ \left. + a_3 L_{gf} (W_m^b - W^{b(t)}) \right], \quad (9)$$

где

$$a_1 = \exp \left[-a_g \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right)^2 \right]; \quad a_2 = \exp [-a_d (t_m - t)^2]; \quad (10) \\ a_3 = \exp [-a_f (W_m^b - W^{b(t)})^2]; \quad b(t) = b [1 + \gamma t \exp (-\beta t)].$$

СООТВЕТСТВИЕ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИХ УРАВНЕНИЙ РОСТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДАННЫМ

Уравнения (4) и (9) не имеют точного решения, поэтому мы проводили расчет приближенным методом Рунге—Кутта на ЭВМ «Мир-2».

В предыдущих работах было показано, что уравнение (4) хорошо описывает не только период роста животных [Зотин, 1974], но и изменение веса на протяжении всей жизни золотистого хомячка, белоногого хомячка и бобра [Зотина, Зотин, 1976; Зотин и др., 1978]. Это является главным преимуществом феноменологических уравнений по сравнению с другими уравнениями роста, поэтому мы продолжили работу по сопоставлению уравнений (4) и (9) с экспериментальными кривыми изменения веса млекопитающих и других животных. На рис. 6 представлены данные, касающиеся роста крыс (рис. 6, а) и мышей (рис. 6, б). Эти наблюдения как и приведенные в предыдущих работах, показывают, что феноменологическое уравнение (4) удовлетворительно описывает изменение веса на протяжении жизни изученных видов млекопитающих (в основном грызунов). Для того чтобы показать универсальность уравнения (4), желательным было проверить его применимость к животным, значительно отличающимся от млекопитающих. В связи с этим были проведены специальные исследования, в которых измеряли изменение веса насекомых на протяжении их онтогенеза. Для этой же цели были использованы данные об изменении сухого веса на протяжении жизни веснянок [Knight et al., 1976]. Расчеты показали, что уравнение (4) достаточно хорошо соответствует кривым изменения сухого веса веснянок, а также кривым изменения сырого веса сверчков (см. ниже, рис. 48, А) и тараканов (см. ниже, рис. 48, Б) на протяжении онтогенеза этих видов насекомых.

Несколько сложнее обстоит дело с тутовым шелкопрядом (рис. 7). Характер кривой роста гусениц тутового шелкопряда (медленный рост в начале и значительно более интенсивный у гусениц старших возрастов) потребовал использования нелинейного уравнения (9). Только в этом случае удалось удовлетворительно

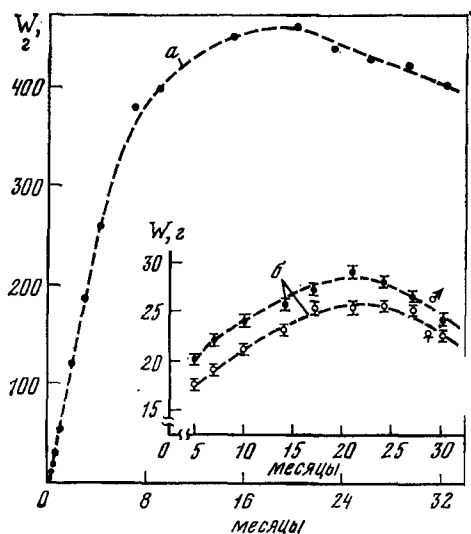


Рис. 6. Сравнение экспериментальных данных по росту крыс (а) [Махинько, Никитин, 1977] и мышей (б) [Duffy, Sacher, 1976] с кривыми, рассчитанными по уравнению (4)

описать кривую роста шелкопряда (см. рис. 7). Однако этим не ограничились трудности, связанные с описанием изменения веса этих насекомых, так как в онтогенезе тутового шелкопряда происходят сложные перестройки, обусловленные превращением гусениц в куколки и куколок в бабочки. Процесс завивки и окукливания сопровождается интенсивной потерей веса, связанной с выделением личинной жидкости (см. рис. 7). То же самое происходит во время выхода бабочек из кокона в результате сброса шкурки куколки. Падение веса бабочек-самок на 3—5-й день после выхода из кокона обусловлено откладкой большого числа яиц. Все это крайне затрудняет описание изменения веса в виде единой кривой на протяжении всего онтогенеза тутового шелкопряда. Если, однако, учесть потери веса этими животными, связанные с выделением личинной жидкости, сброса кокона и другими факто-

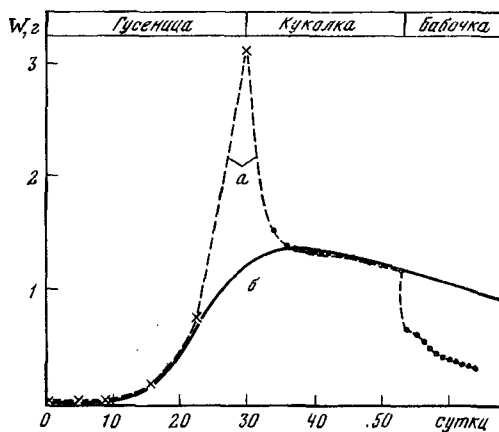


Рис. 7. Сравнение экспериментальных данных по росту самцов тутового шелкопряда [Радзинская и др., 1982] (а) с кривой, рассчитанной по уравнению (9) (б)

рами, то полученная кривая изменения веса более или менее удовлетворительно описывается феноменологическим уравнением (9).

Как уже отмечалось, трудной (хотя и не такой, как в случае насекомых с полным превращением) считалась проблема описания изменения веса людей на протяжении всей жизни. Ее удалось решить, используя нелинейное феноменологическое уравнение (3), которое удовлетворительно описывает изменение веса людей до самых поздних стадий старения [Коноплев и др., 1976; Зотин и др., 1978].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАКСИМАЛЬНО ВОЗМОЖНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА

Как ясно из изложенного, в процессе старения некоторых животных и человека происходит снижение веса тела. Очевидно, снижение веса в процессе старения не может заходить слишком далеко, должен существовать предел, ниже которого снижение веса невозможно. Поэтому, если бы нам была известна предельно возможная величина снижения веса тела при старении, мы могли бы, опираясь на уравнения (4) или (9), предсказать максимально возможную продолжительность жизни. К сожалению, величину максимально возможного снижения веса невозможно получить из наблюдений о снижении веса при старении животных или людей, так как ни те ни другие не достигают предельно возможной продолжительности жизни. Поэтому для определения указанной величины следует опереться на некоторую гипотезу относительно механизма снижения веса в процессе старения. Мы высказали такую гипотезу в предыдущей работе [Зотин и др., 1978]. Она состоит в следующем: предполагается, что снижение веса при старении животных и человека происходит в результате функционального голодания клеток и тканей, возникающего из-за слишком низкого уровня основного обмена стареющего организма.

Хорошо известно, что во время роста и старения животных происходит непрерывное снижение интенсивности дыхания. Для примера на рис. 8 приведены суммарные данные об изменении основного обмена и веса тела у мужчин и женщин США, полученные разными авторами. Как видно из рисунка, снижение интенсивности дыхания продолжается непрерывно до самых поздних стадий старения людей. Можно думать при этом, что с некоторого момента оно достигает такого низкого значения, что поступающего в клетки и ткани кислорода оказывается недостаточно для нормального их функционирования и начинается функциональное голодание организма, выражающееся в снижении веса тела. Заметное снижение веса тела людей начинается примерно с 60 лет. С этого момента, по-видимому, и начинаются постепенное ухудшение энергетического снабжения клеток, уменьшение скорости поступления и усвоения питательных веществ и, как следствие, снижение общего веса организма.

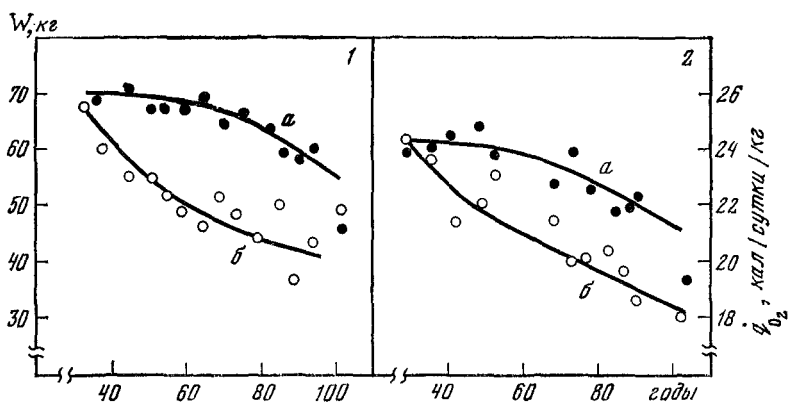
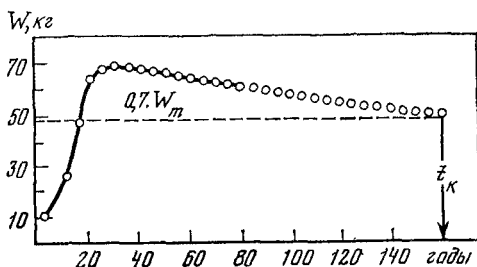


Рис. 8. Изменение веса (а) и основного обмена (б) при старении американских мужчин (1) и женщин (2) [Зотин и др., 1978]

Рис. 9. Расчет максимально возможной продолжительности жизни бельгийских мужчин [данные Кэтла, 1913] с помощью уравнения (9)

Константы: $L_{gg} = 0,93$; $L_{gd} = 0,00007$; $L_{gf} = 0,0001$; $\alpha_f = 0,3$; $\alpha_d = 0$; $\alpha_f = 1,2$; $\beta = 0,503$; $\gamma = 0,761$; $W_m = 69,1$ кг; $t_m = 31$ год. Стрелкой показан момент достижения конечного возраста



Если высказанное предположение правильно, то естественная смерть организмов должна наступать в результате энергетического и функционального голодания клеток и тканей. В этом случае максимально возможная продолжительность жизни будет определяться теми же факторами, что и максимально возможное голодание организма. Исходя из этого можно получить значение величины предельно допустимого снижения веса тела при старении животных и человека, опираясь на данные о максимально возможном снижении веса тела при полном или частичном голодании. Такие данные имеются в литературе, на основании которой можно принять, что для людей предельно допустимое снижение веса тела при голодании приблизительно равно 30% от стационарного веса [Зотин и др., 1978]. Эта величина является средней статистической и, следовательно, может значительно отличаться у отдельных лиц. Кроме того, она относится к нормальным людям, а у людей с избыточным весом путем периодических голодовок вес можно снизить значительно больше чем на 50% [Николаев, Ниллов, 1973].

Хотя величина предельно допустимого снижения веса, равная 30%, определена не достаточно надежно, мы можем принять ее в качестве константы при определении максимально возможной продолжительности жизни людей. Конечно, более точное ее опре-

деление может внести поправки в определение максимально возможной продолжительности жизни, но они не будут носить принципиального характера. Для примера мы провели определение максимально возможной продолжительности жизни бельгийских мужчин и женщин первой половины прошлого века, используя надежные данные Кэтла [1913], основанные на большом числе измерений.

Как видно из рис. 9, аппроксимация с помощью уравнения (9) кривой изменения веса до момента снижения веса на 30% показала, что максимально возможная продолжительность жизни бельгийских мужчин начала прошлого столетия равнялась 160 годам. Сложнее было определить максимально возможную продолжительность жизни бельгийских женщин этого периода. Кривая изменения веса женщин несколько отличается от кривой, характерной для мужчин: после достижения стационарного веса к возрасту 20—25 лет у женщин начинается новое увеличение веса, которое достигает максимума к 50 годам. Это новое увеличение веса женщин, по-видимому, связано с постродовыми изменениями, и не совсем ясно, следует ли их учитывать при расчете максимальной продолжительности жизни женщин. Если эти изменения не учитывать и использовать уравнение (9) с теми же константами, что и для мужчин (кроме $W_m = 58,5$ кг), то мы получаем величину максимально возможной продолжительности жизни бельгийских женщин начала прошлого века, равную 160 годам, т. е. такую же, как и для мужчин [Зотин и др., 1978].

Уже из сопоставления кривых изменения веса мужчин и женщин начала прошлого века видно, что возникают некоторые трудности, связанные с появлением избыточного веса у женщин в стационарной фазе. Еще сложнее в этом отношении обстоит дело с современными людьми; в настоящее время избыточный вес, причем в значительно большем масштабе, чем у бельгийцев начала прошлого века, обнаруживается не только у женщин, но и у мужчин.

Для примера в табл. 1 показаны данные, полученные Д. А. Ждановым и Б. А. Никитюком [1964] при обследовании жителей Москвы. Избыточный вес современных людей, по-видимому, зависит от перемены в общей жизненной ситуации: достаточное и калорийное питание, сравнительно малоподвижный образ жизни и т. д. При возникновении и при последующей длительной истории существования человечество не сталкивалось с такими благоприятными условиями, как в настоящее время. Поэтому избыточный вес является неестественным приобретением людей, и действительная видовая кривая изменения веса человека в онтогенезе должна быть такой, как показана на рис. 9. Поэтому для определения максимально возможной продолжительности жизни современных людей следует использовать только фазу роста, так как стационарная фаза вносит артефакты, связанные с появлением избыточного веса. С этими оговорками можно предложить нелинейное феноменологическое уравнение (9) для определения не

Таблица 1

Изменение веса и длины тела в стационарной фазе роста жителей Москвы [Жданов, Никитюк, 1964]

Возраст, годы	Мужчины			Женщины		
	N	вес, кг	длина, см	N	вес, кг	длина, см
21—25	203	70,70	171,76	203	59,04	158,05
26—30	173	72,08	171,76	200	59,15	158,50
31—35	150	72,15	170,01	162	62,48	157,49
36—40	121	73,71	170,73	176	62,99	157,40
41—45	107	72,95	170,00	110	66,72	157,64
46—50	114	75,55	168,96	126	66,06	156,34
51—55	117	75,17	168,62	102	66,33	156,05
56—60	104	74,25	167,37	—	—	—
61—65	106	70,18	167,39	163	64,22	156,40

только средней максимально возможной продолжительности жизни какой-либо группы людей, но и индивидуальной, если имеется индивидуальная кривая роста исследуемого человека.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА КРИВУЮ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА

С помощью предложенного метода мы получили, что максимально возможная продолжительность жизни бельгийских мужчин и женщин начала прошлого века равнялась 160 годам. Эта цифра заметно отличается от общепринятых в геронтологии величин максимальной продолжительности жизни людей, равной 120 годам [Комфорт, 1967]. Эти расхождения, однако, не противоречат друг другу, так как геронтологи стремятся определить реальную максимальную продолжительность жизни, используя в основном документальные данные о долгожителях. В нашем методе речь идет о теоретически возможной максимальной продолжительности жизни. Очевидно, она должна заметно отличаться от реальной продолжительности жизни, так как люди умирают в основном от болезней, а не от старости.

Вместе с тем очевидно, что теоретически возможная продолжительность жизни тесно связана с реальной максимальной продолжительностью жизни. Это позволяет использовать предложенный метод определения максимально возможной продолжительности жизни в экспериментальной геронтологии, тем более что в настоящее время отсутствуют удовлетворительные методы прогнозирования продолжительности жизни животных и человека [Дубина, Разумович, 1975].

Таблица 2

Сравнение экспериментальных данных о продолжительности жизни (А) разных линий мышей [Goodrick, 1977] с рассчитанной по уравнению (4) максимально возможной продолжительностью жизни (Б)

Линия	А		Б	
	месяцы	%	месяцы	%
Бежевая (bg)	23,4	84	50	91
Контрольная (C57BL/6J)	27,9	100	55	100
Желтая (AY)	22,2	78	50	91
Тучная (ob)	13,0	47	43	78

Таблица 3

Сравнение экспериментальных данных о продолжительности жизни (А) самцов *B/W*, принимавших различную диету [Fernandes et al., 1976], с рассчитанной по уравнению (4) максимально возможной продолжительностью жизни (Б) этих мышей

Диета	А		Б	
	дни	%	дни	%
1-А (белок 22%, растительное масло 5%, 20 кал)	450	65	1350	78
2-В (белок 6%, растительное масло 5%, 10 кал)	700 *	100	1650	100
1-В (белок 22%, растительное масло 5%, 10 кал)	700 *	100	1650	100
4-В (белок 6%, растительное масло 20%, 12 кал)	700 *	100	1650	100

* Мыши, жившие более 700 дней.

Чтобы показать возможность использования феноменологических уравнений роста для предсказания максимальной продолжительности жизни при изучении различных воздействий на организм, мы рассмотрели литературные данные о продолжительности жизни нескольких линий мышей [Goodrick, 1977] и влияние диеты на продолжительность жизни мышей [Fernandes et al., 1976].

Принимая за нормальную кривую роста мышей экспериментальные данные по изменению веса контрольной линии мышей C57BL/6J [Goodrick, 1977] и мышей, получающих диету 4-В [Fernandes et al., 1976], и задавая экспериментальные значения W_m , t_m по уравнению (4), были рассчитаны на ЭВМ «Мир-2» теоретические кривые изменения веса. Затем, принимая максимально возможную величину снижения веса, равную 30% от W_m , была

рассчитана максимально возможная продолжительность жизни мышей t_k (табл. 2, 3).

Из приведенных таблиц следует, что имеется удовлетворительное соответствие между экспериментальными данными о продолжительности жизни мышей разных линий, а также при использовании различных диет с расчетами с помощью уравнения (4) максимально возможной продолжительности жизни опытных мышей. Это указывает на возможность использования уравнений (4) и (9) в экспериментальной геронтологии для прогнозирования результатов воздействий, не дожидаясь смерти подопытных животных.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что с помощью феноменологических уравнений роста можно определять или предсказывать максимально возможную продолжительность жизни животных и человека только с определенной долей вероятности. Эта вероятность зависит от количества наблюдений об изменении веса во время роста: чем больше получено экспериментальных точек на кривой роста, тем точнее можно предсказать максимально возможную продолжительность жизни данного животного. Кроме того, мы принимаем, что снижение веса организма при старении не превышает 30%. В то же время эта константа может сильно отличаться у разных людей, не говоря уже о разных животных. Поэтому при экспериментально-геронтологических исследованиях тех или иных животных следует специально выяснять величину этой константы для данной группы животных. В отношении людей следует продолжить накопление экспериментальных данных, связанных с лечебным голоданием, а также обобщение литературы по голоданиям с тем, чтобы точнее определить эту константу и возможные отклонения от нее.

Несмотря на сказанное, использование феноменологических уравнений роста для определения индивидуальной максимальной продолжительности жизни людей и возможных последствий лечения или болезней, а также использование их в экспериментальной геронтологии, как нам кажется, возможно и полезно.