

## ИНФОРМАЦИОННАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

© 2017 г. А.В. Карнаухов, Е.В. Карнаухова, Л.А. Сергневич, Н.А. Карнаухова, Е.В. Богданенко\*, И.А. Манохина, В.Н. Карнаухов

*Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пушино Московской области, ул. Институтская, 3*

*\*Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8*

*E-mail: AlexeyKarnaukhov@yandex.ru*

Поступила в редакцию 02.02.17 г.

После доработки 27.03.17 г.

Информационная теория старения рассматривает снижение функциональности организма и его систем как результат уменьшения функциональности клеточных репарационных механизмов вследствие накопления в клетках геномных повреждений. В работе сформулирована четырехуровневая причинно-следственная модель взаимовлияния ключевых процессов при старении высокоорганизованных многоклеточных организмов. На основе этой модели исследованы некоторые математические закономерности изменения жизнеспособности организма. Рассмотрены основные фундаментальные факторы, влияющие на индивидуальную продолжительность жизни, такие как начальный объем геномных повреждений при рождении, скорость их накопления, давление окружающей среды. Проанализированы аддитивный и мультипликативный типы взаимовлияния процессов в различных системах сложного многоклеточного организма на его общую функциональность (жизнеспособность) и изучены количественные закономерности старения в популяции модельных организмов. Результатом моделирования явилось воспроизведение кривых выживания для видов, обладающих различными типами старения, а также обоснование компенсационного эффекта для видов, старение которых описывается законом Гомперца–Мейкема.

*Ключевые слова: причинно-следственная модель старения, геномные повреждения, кривая выживания, компенсационный эффект старения, закон Гомперца–Мейкема, имитационное моделирование.*

Несмотря на большое число различных теорий и гипотез, претендующих на объяснение старения [1–13], лишь немногие из них способны воспроизводить количественные закономерности, присущие этому феномену [14–25]. Одной из наиболее известных количественных закономерностей старения, имеющих статистическую природу и обнаруженных эмпирическим путем, является закон Гомперца–Мейкема, описывающий рост смертности с возрастом для человека и некоторых других видов [14,26,27].

Необходимо подчеркнуть, что закон Гомперца–Мейкема непосредственно не сводится к таким известным статистическим распределениям, как распределение Пуассона (закон радиоактивного распада) или нормальное (гауссово) распределение, вытекающее из центральной предельной теоремы. Важно также иметь в виду, что наряду с видами, у которых рост смертности происходит в соответствии с законом Гомперца–Мейкема, существуют так называемые

нестареющие виды, у которых смертность практически не зависит от возраста [28]. Интересно в этой связи, что некоторые «нестареющие» в дикой природе виды при содержании в неволе начинают демонстрировать динамику смертности, соответствующую закону Гомперца–Мейкема. Большинство исследователей связывает данный факт с изменением давления окружающей среды.

Для человеческой популяции существуют детальные демографические данные для различных стран и периодов наблюдения. Совокупность этих данных позволяет проследить за изменением кривых выживания и смертности в сообществах, отличающихся по уровню благосостояния и качества медицины [13,21]. В слабо развитых сообществах наклон кривой смертности уменьшается, приближаясь по форме к кривым, характерным для «нестареющих» видов. При этом кривые смертности для различных по уровню развития сообществ пересека-

ются в одной точке. Это явление получило название компенсационного эффекта старения [26].

Поскольку воспроизведение количественных закономерностей является важным критерием истинности любой теории, претендующей на описание феномена старения, в настоящей работе мы проводим анализ развиваемой нами информационной теории старения [29] с точки зрения воспроизведения закона Гомперца–Мейкема, а также компенсационного эффекта старения. В нашей предыдущей работе [29] были изложены базовые положения информационной теории старения и построена простейшая имитационная модель, которая позволила сопоставить параметры старения модельных организмов и наблюдаемые данные. Несмотря на лаконичность этой модели (организм рассматривался как простая совокупность клеток), она в общих чертах воспроизводила основные закономерности биологии старения, такие как рост смертности с возрастом (примерное соответствие закону Гомперца–Мейкема), феномен детской смертности и некоторые другие.

Следует отметить, что термин «информационная теория старения» был введен в наших работах сравнительно недавно [29–32]. Вместе с тем основная идея, лежащая в основе данной теории и связывающая феномен старения с накоплением поврежденных генетического аппарата клеток (соматических мутаций), присутствовала в рамках широкого спектра различных теорий старения. Главным возражением против подобных теорий служил как называемый парадокс «нестареющей зародышевой линии». Суть этого парадокса состояла в необходимости объяснять факт рождения потомства с минимальным числом генетических повреждений у родительских особей, клетки которых к этому моменту уже накапливают значительное число соматических мутаций.

Нам удалось показать [29], что сочетание двух известных и сравнительно хорошо изученных процессов при половом размножении у эукариотических организмов позволяет вновь образованному в результате слияния гамет дочернему организму избавляться от значительной части негативных мутаций, накопленных предыдущими поколениями. Во-первых, речь идет о рекомбинации генов (кроссинговере) во время мейоза, в результате которой образуется некоторое количество гамет, в геноме которых плотность ошибок ниже, чем в исходных диплоидных клетках зародышевого пути. Вторым процессом, в результате которого именно гаметы, обладающие пониженным числом генетических дефектов, имеют большую вероят-

ность дать начало новому дочернему организму, является конкурентный отбор гамет при их развитии и в процессе оплодотворения.

Предложенный нами общий механизм «омоложения» дочерних организмов у эукариот не только позволил реабилитировать идею накопления соматических мутаций в качестве фундаментальной первопричины старения, но и более детально описать класс мутаций, вызывающих старение. Укажем, три основных свойства, характеризующих этот класс мутаций: 1) нелетальность (для клеток и для организма в целом); 2) нерепарируемость; 3) локализация в «одно-клеточной» части генома.

В качестве примера такой мутации можно привести однонуклеотидную замену в рибосомальном участке ДНК. Поскольку рибосомальных участков в человеческом геноме насчитывается около 400, данное повреждение не будет летальным, но, очевидно, будет снижать как функциональность соответствующей соматической клетки, так и «конкурентоспособность» гаметы, содержащей подобную мутацию.

В последнее время происходит очень быстрое накопление знаний о структуре геномов различных видов на основе развития технологий секвенирования. Это даст возможность в будущем строить весьма детальные модели старения с учетом конкретных особенностей информационной структуры геномов того или иного вида. Вместе с тем уже базовая схема старения, предлагаемая в рамках информационной теории, позволяет более подробно проанализировать старение высокоорганизованных форм жизни (эукариот), особенностью которых является сложная структура организма, состоящего из большого количества органов, различных систем и подсистем, каждая из которых может иметь свой темп старения. При этом старение различных органов и систем может влиять на общую функциональность организма весьма сложным образом. В рамках информационной теории общая причинно-следственная структура взаимовлияния основных процессов, вызывающих рост смертности с возрастом на различных уровнях (без учета обратных связей), показана на рис. 1. Простая форма представления (рис. 1) не отрицает того факта, что на каждом уровне организации явление деградации (снижения функциональности) представлено большим числом отдельных процессов.

Основное внимание в настоящей статье уделяется анализу взаимовлияния процессов, происходящих на уровне отдельных органов и систем целого организма (уровень 2 на рис. 1). Роль процессов, происходящих на клеточном и геномном уровнях (уровни 3 и 4 на рис. 1),

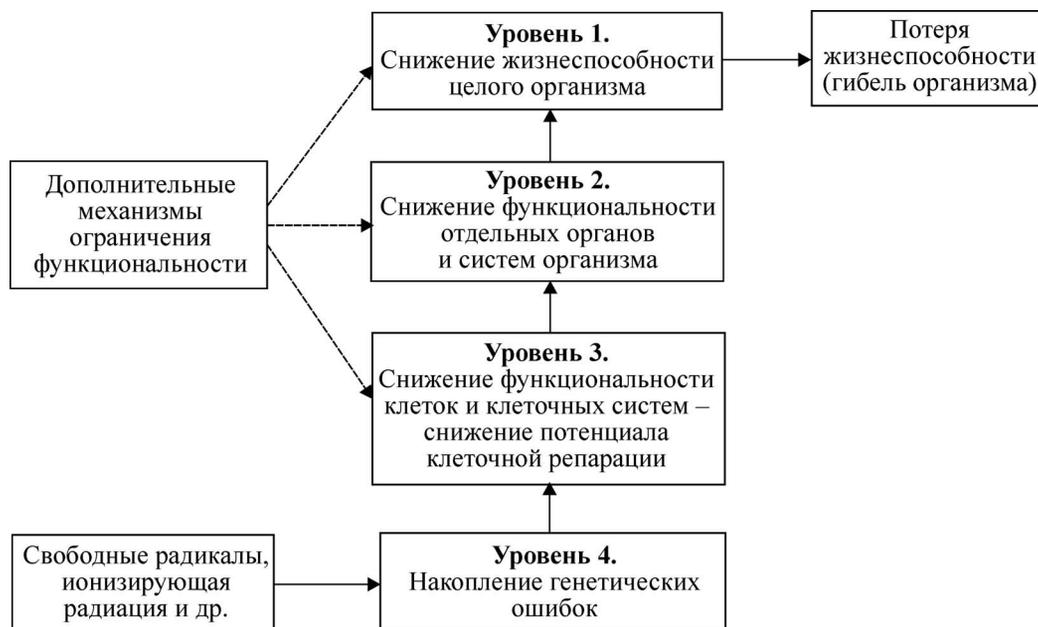


Рис. 1. Причинно-следственная диаграмма основных процессов при старении высокоорганизованных многоклеточных организмов в рамках информационной теории старения.

в рамках данного анализа ограничивается формированием общего падающего линейного тренда функциональности первичных подсистем вследствие накопления мутаций в клеточных геномах. Кроме того, предполагается формирование уникального профиля начальных состояний, который характеризует функциональность первичных подсистем организма при рождении и образуется в результате случайного процесса рекомбинации родительских геномов (кроссинговера) при гаметогенезе с последующей конъюгацией родительских гамет.

В самом общем случае жизнеспособность живого организма ( $i$ ) может быть представлена функцией  $V_{\Sigma}^i(t)$ . Эта функция характеризует способность организма противостоять давлению окружающей среды. В настоящей работе мы предполагаем, что окружающая среда описывается стационарной функцией стохастической природы  $E(t)$  (нормальное распределение со средним значением  $M_E \equiv 0$  и дисперсией  $D_E = D_0$ ). В более общих случаях функция давления окружающей среды может содержать не только стохастические, но также некоторые регулярные (например, сезонные) компоненты  $M_E = M_E(t) \neq 0$ .

Жизнеспособность организма ( $i$ ) будет обеспечиваться до тех пор, пока соблюдается неравенство

$$V_{\Sigma}^i(t) > E(t). \quad (1)$$

В рамках развиваемого здесь подхода снижение жизнеспособности целого организма  $V_{\Sigma}^i(t)$  является следствием снижения функциональности  $V_k^i(t)$  отдельных органов и систем ( $k$ ), которое, в свою очередь, будет происходить вследствие накопления в клетках организма генетических повреждений.

В качестве исходного приближения предполагается линейная зависимость от времени функциональности некоторого набора органов и систем, которые в дальнейшем мы будем называть первичными подсистемами или просто подсистемами:

$$V_k^i(t) = V_{0k}^i \left( 1 - \frac{t}{t_k^i} \right), \quad (2)$$

где  $V_{0k}^i$  характеризует начальную функциональность  $k$ -й подсистемы организма  $i$  (в дальнейшем индекс  $i$  мы будем опускать), а  $t_k^i$  характеризует скорость ее убывания. Еще одним приближением модели является ограниченное количество рассматриваемых систем организма. В реальных живых высокоорганизованных многоклеточных организмах процесс старения охватывает сотни различных органов и систем. Можно выделить два типа влияния процессов в подсистемах на общую жизнеспособность организма: аддитивный и мультипликативный.

В аддитивном случае величины, характеризующие снижение функциональности отдельных

подсистем с точки зрения общей функциональности организма, суммируются. Математически это можно записать следующим образом:

$$\Delta V_{\Sigma} = \left( \frac{\partial V_{\Sigma}}{\partial V_1} \right) \Delta V_1 + \left( \frac{\partial V_{\Sigma}}{\partial V_2} \right) \Delta V_2, \quad (3)$$

где  $V_{\Sigma}$  – общая жизнеспособность организма, а  $V_1$  и  $V_2$  – аддитивные подсистемы.

Нетрудно показать, что в линейном приближении (2) отдельное рассмотрение систем  $V_1$  и  $V_2$  нецелесообразно. Можно ввести некоторую суперсистему, функциональность которой  $V_{(1,2)}(t)$  будет представлять собой сумму величин, характеризующих функциональность систем  $V_1$  и  $V_2$ :

$$V_{(1,2)}(t) = V_1(t) + V_2(t), \quad (4a)$$

$$V_{(1,2)}(t) = V_{0(1,2)} \left( 1 - \frac{t}{t_{(1,2)}} \right), \quad (4b)$$

где  $V_{0(1,2)}$  и  $t_{(1,2)}$  следующим образом связаны с параметрами подсистем  $V_1$  и  $V_2$ :

$$V_{0(1,2)}(t) = V_{01}(t) + V_{02}(t), \quad (5a)$$

$$t_{(1,2)} = \frac{t_1 t_2}{V_{01} t_2 + V_{02} t_1}. \quad (5b)$$

Таким образом, все аддитивные системы могут быть объединены в соответствующую суперсистему, которая также описывается линейной моделью (2). Вместе с тем возможно наличие нескольких групп различных органов и систем организма, которые оказывают аддитивное влияние на общую жизнеспособность  $V_{\Sigma}(t)$  внутри групп, но между группами такое влияние уже не является аддитивным. Тогда каждую такую группу можно рассматривать как суперсистему. В этом случае влияние снижения их функциональности  $V_{(k)}$  на общую жизнеспособность организма будет носить мультипликативный характер.

В мультипликативном случае связь общей жизнеспособности организма  $V_{\Sigma}(t)$  и группы суперсистем организма  $V_{(k)}$  имеет следующий вид:

$$\Delta V_{\Sigma}(t) = - \prod_{k=1}^N |\Delta V_{(k)}(t)|. \quad (6)$$

С учетом линейного приближения (2) и возвращаясь к использованию индекса  $i$  для обозначения величин, относящихся к конкретному

организму ( $i$ ), выражение (6) может быть записано следующим образом:

$$\begin{aligned} V_{\Sigma}^i(t) &= V_{\Sigma}^i(0) - \prod_{k=1}^N (V_{(k)}^i(0) - V_{(k)}^i(t)) = \\ &= V_{\Sigma}^i(0) - \prod_{k=1}^N \left( V_{(k)}^i(0) - V_{0(k)}^i \left( 1 - \frac{t}{t_{(k)}} \right) \right), \end{aligned} \quad (7)$$

или в несколько иной форме:

$$V_{\Sigma}^i(t) = V_{\Sigma}^i(0) - \prod_{k=1}^N (M_{0k}^i + \mu^i t), \quad (8)$$

где введены обозначения:

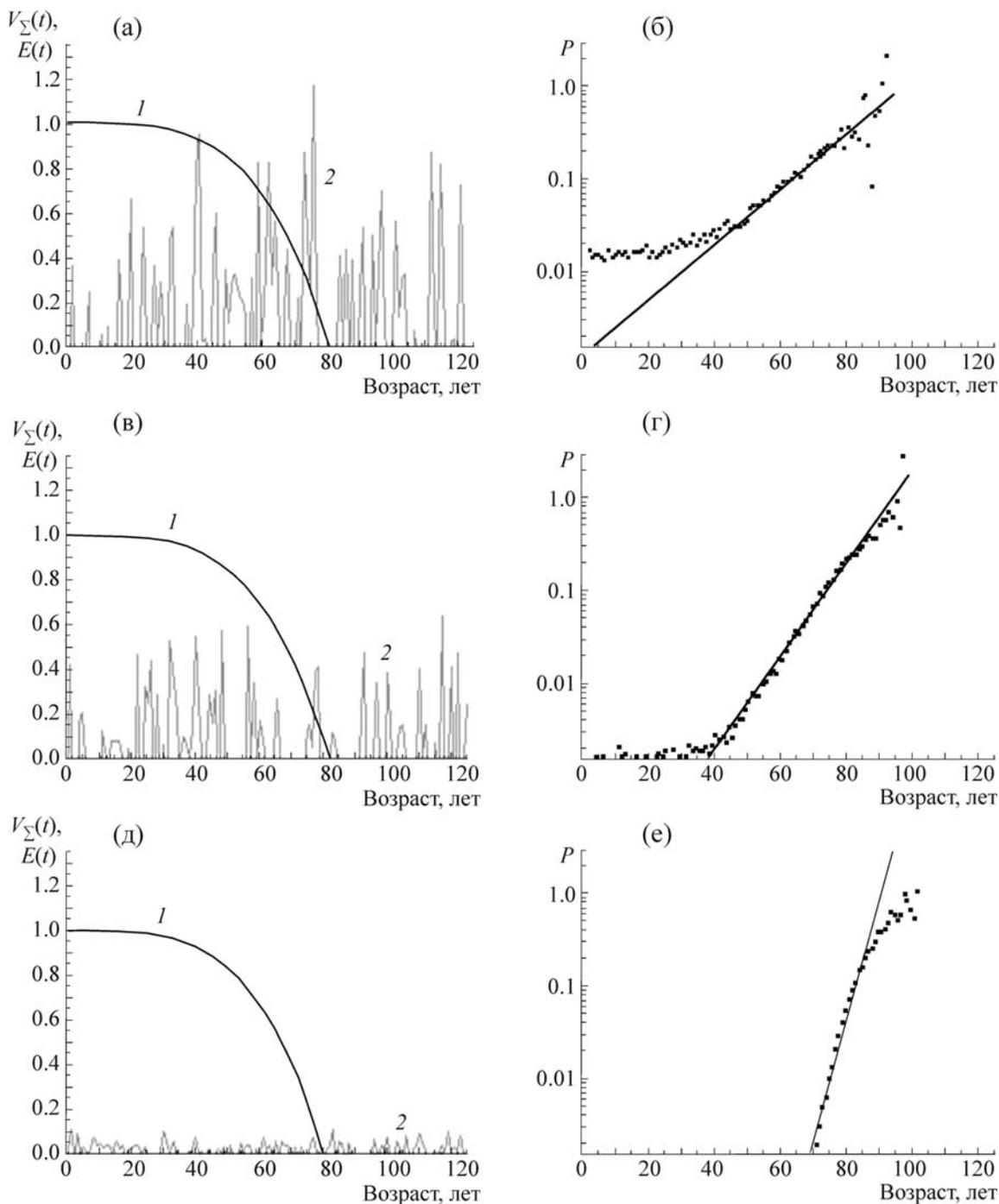
$$\mu^i = \left( \prod_{k=1}^N \frac{1}{V_{0(k)}^i t_{(k)}^i} \right)^{\frac{1}{N}}, \quad (9a)$$

$$M_{0k}^i = \mu^i t_{(k)}^i (V_{0(k)}^i V_{(k)}^i(0) - 1). \quad (9b)$$

Мы построим имитационную модель старения некоторой популяции модельных организмов на основе несколько упрощенного выражения (8). Без существенной потери общности будем рассматривать три неаддитивные (мультипликативные) суперсистемы, влияющие на жизнеспособность организма, каждая из которых может включать в себя произвольное число первичных подсистем. Кроме того, для упрощения интерпретации получаемых результатов можно положить:  $V_{\Sigma}^i(0) \equiv 1$  и  $\mu = \mu^i$ . Функция жизнеспособности модельного организма в этом случае примет вид:

$$V_{\Sigma}^i(t) = 1 - (M_{01}^i + \mu t)(M_{02}^i + \mu t)(M_{03}^i + \mu t). \quad (10)$$

В начальный момент времени  $t = 0$  задается популяция из  $N$  модельных организмов  $i = 1, \dots, N$ . Изменение жизнеспособности во времени каждого из них описывается функцией (10), где  $\mu$  – общий для популяции параметр, имеющий смысл скорости старения, а  $M_{0k}^i$  – группа параметров, задаваемых в начальный момент времени случайным образом и распределенных нормально со средним значением  $M_M$  и среднеквадратичным отклонением  $D_M$ . Параметры  $M_{0k}^i$  описывают начальное состояние функциональности соответствующих суперсистем ( $k$ )  $i$ -го организма. При этом  $M_M$  характеризует среднюю величину наследственного груза генетических повреждений в модельной популяции, а  $D_M$  – вариабельность этой величины у отдельных особей. Таким образом, всего четыре параметра –  $M_M$ ,  $D_M$ ,  $\mu$  и  $D_E$  – задают

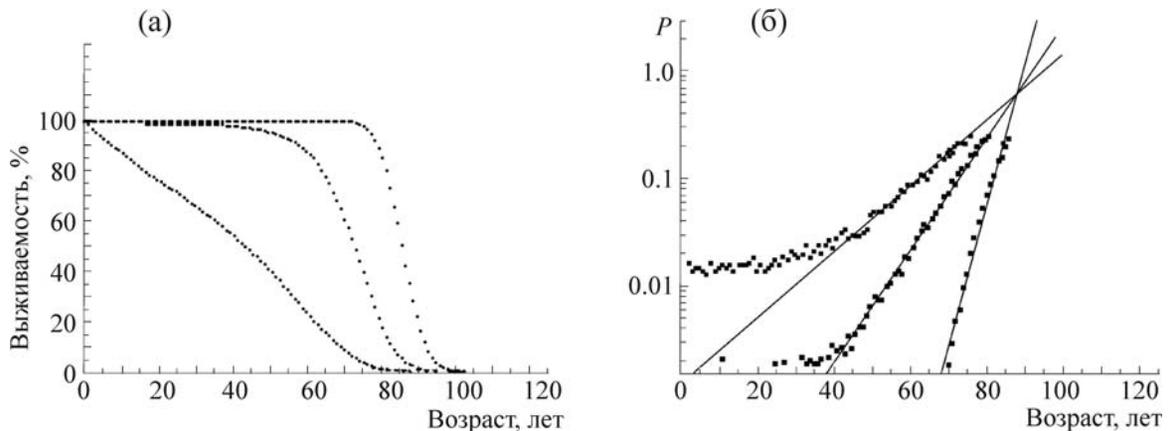


**Рис. 2.** Динамика общей жизнеспособности организма  $V_{\Sigma}(t)$  (а,в,д) и смертности  $P$  (б,г,е) в сопоставлении с уровнем внешнего давления окружающей среды  $E(t)$  при  $E_D = 0,45$  (а,б),  $E_D = 0,3$  (в,г),  $E_D = 0,05$  (д,е): 1 –  $V_{\Sigma}(t)$ , 2 –  $E(t)$ . Параметры функции жизнеспособности  $V_{\Sigma}(t) = 1 - (M_{01} + \mu t)(M_{02} + \mu t)(M_{03} + \mu t)$ :  $\mu = 0,007$  (скорость старения);  $M_M = 0$  (наследственные генетические повреждения);  $M_D = 0,1$  (среднеквадратичное отклонение генетических повреждений). Общее количество организмов  $N = 10000$ .

динамику старения в модельной популяции. Соответствующие кривые смертности строятся на основе наборов значений индивидуальной продолжительности жизни модельных организмов  $\{t_i\}$ . При этом значение индивидуальной

продолжительность жизни  $i$ -го модельного организма  $t_i$  определяется при одновременном выполнении следующих неравенств:

$$V_{\Sigma}^i(M_{01}^i, M_{02}^i, M_{03}^i, \mu, t_i - 1) > E(E_D, t_i - 1), \quad (11a)$$



**Рис. 3.** Кривые выживаемости (а) и смертности (б) для популяций, испытывающих различное давление окружающей среды  $E_D$  (0,45, 0,3, 0,05), что соответствует различному уровню «благополучия» для человеческой популяции (параметры жизнеспособности такие же, как на рис. 2,  $N = 10000$ ).

$$V_{\Sigma}^i(M_{01}^i, M_{02}^i, M_{03}^i, \mu, t_i) \leq E(E_D, t_i), \quad (116)$$

где  $V_{\Sigma}^i(M_{01}^i, M_{02}^i, M_{03}^i, \mu, t_i)$  – функция жизнеспособности, определяемая выражением (10). Набор величин  $M_{01}^i, M_{02}^i, M_{03}^i$  генерируется для каждого модельного организма в начальный момент времени  $t = 0$  и в дальнейшем не изменяется. Временная переменная  $t$  в модели дискретна и в каждый момент времени генерируется случайная величина давления внешней среды  $E(D_E, t_i)$ , распределенная нормально и задаваемая единственным параметром – дисперсией  $D_E$ . В данном случае предполагается, что среднее значение величины давления внешней среды равно нулю:  $E(t) = M_E = 0$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

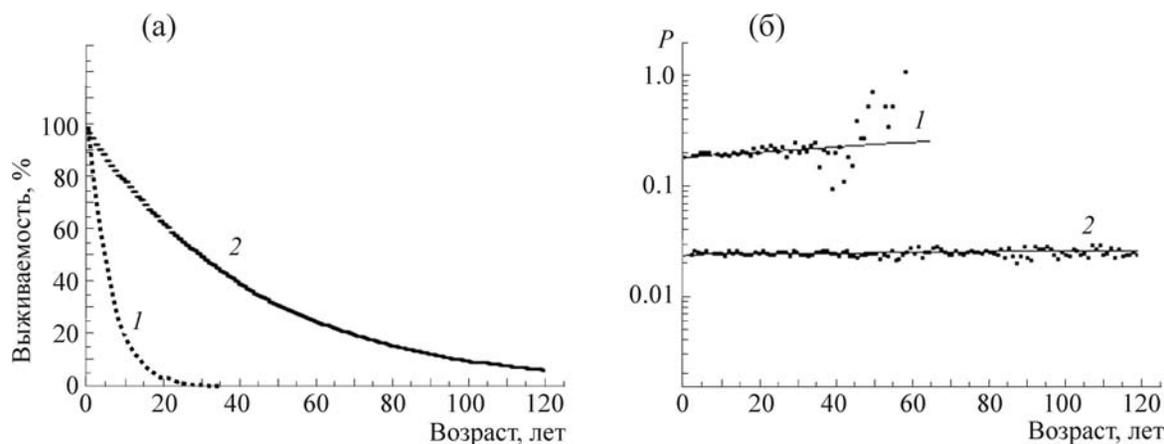
Несмотря на простоту сформулированной модели (10)–(11), она достаточно детально позволяет воспроизводить известные количественные закономерности процесса старения. На рис. 2б,г,е, например, показаны кривые смертности для различных уровней давления окружающей среды. Функция  $E(E_D, t)$  в сравнении с  $V_{\Sigma}(t)$  показана на рис. 2а,в,д.

На рис. 3б, где эти кривые показаны на одном графике, видна типичная картина изменения кривых смертности для сообществ (популяций) с разным уровнем давления окружающей среды. Для человеческого сообщества давление окружающей среды связано с уровнем благосостояния и медицинского обеспечения. На рис. 3а воспроизводится компенсационный закон смертности [26] и характерные изменения кривых выживания.

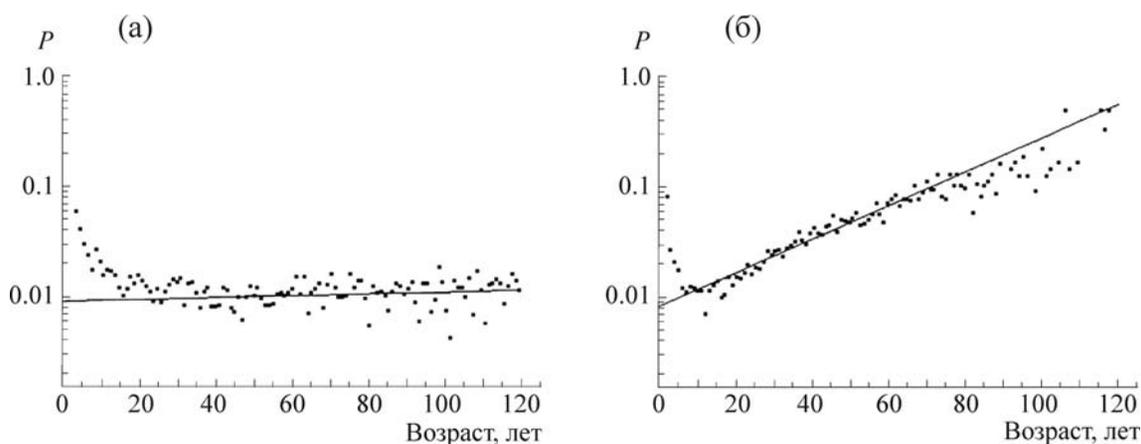
Сформулированная модель может описывать и принципиально другие случаи динамики смертности в популяции. Например, на рис. 4 изображены соответствующие кривые выживания и смертности для так называемых «нестареющих» видов. Такой вид динамики наблюдается при существенном повышении параметра давления окружающей среды  $E_D$ . При этом снижение скорости старения  $\mu$  не является обязательным.

Повышение численных значений, характеризующих наследственный груз генетических повреждений (особенностей), приводит к появлению на кривых смертности характерных участков, описывающих феномен детской смертности (рис. 5). При этом не важно, идет ли речь о «нестареющем» виде (рис. 5а) или о виде, старение которого описывается законом Гомперца–Мейкема (рис. 5б).

Подводя итог рассмотрению сформулированной в данном разделе модели, отметим ее способность описывать не только основные количественные закономерности биологии старения, но и некоторые детали. Например, воспроизводится компенсационный закон старения, который проявляется в изменении наклона кривой смертности при изменении параметра, характеризующего «давление окружающей среды» на модельный организм. По сравнению с результатами моделирования, описанными в нашей предыдущей статье [29], в настоящей работе значительно увеличена область, где имеет место линейная зависимость типа Гомперца–Мейкема. Кроме того, представляется важным, что практически все основные типы старения, наблюдаемые в природе, воспроизводятся при изменении всего четырех основных параметров,



**Рис. 4.** Кривые выживаемости (а) и смертности (б) для «нестареющих» видов (т. е. видов, для которых вероятность смерти одинакова для всех возрастных категорий). 1 – Короткоживущие нестареющие виды (средняя продолжительность жизни 10 лет, скорость старения  $\mu = 0,012$ ). Параметры для функции жизнеспособности организма:  $M_M = 0$ ,  $M_D = 0,1$ ,  $E_D = 1,0$ ; количество организмов  $N = 40000$ . 2 – Классические долгоживущие «нестареющие» виды (средняя продолжительность жизни 35 лет, скорость старения  $\mu = 0,002$ ). Остальные параметры:  $M_M = 0$ ,  $M_D = 0,1$ ,  $E_D = 0,5$ ,  $N = 40000$ .



**Рис. 5.** Феномен детской смертности для «нестареющего» вида и вида, стареющего по закону Гомперца–Мейкема. (а) – Долгоживущие «нестареющие» виды с массовой гибелью в молодом возрасте ( $\mu = 0,012$ ,  $M_M = 0$ ,  $M_D = 1,7$ ,  $E_D = 0,5$ ,  $N = 4000$ ). (б) – Стареющие виды с детской смертностью и увеличивающейся смертностью по закону Гомперца–Мейкема ( $\mu = 0,03$ ,  $M_M = -0,3$ ,  $M_D = 0,9$ ,  $E_D = 0,4$ ,  $N = 4000$ ). Феномен детской смертности наблюдается при увеличении наследственного груза генетических повреждений  $M_D$  от 0,1 до 0,9 или 1,7.

имеющих достаточно прозрачную биологическую интерпретацию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. B. Medawar, *An unsolved problem of biology* (College, London, UK, 1952).
2. R. Elliott, *The Ohio Journal of Science* **55**, 193 (1955).
3. J. Bjorksten, *J. Amer. Geriatrics Soc.* **16**, 408 (1968).
4. R. L. Walford, *Immunol. Rev.* **2**, 171, (1969).
5. B. Strehler, G. Hirsch, D. Gussek, et al., *J. Theor. Biol.* **33**, 429 (1971).
6. V. M. Monnier, *Progr. Clin. Biol. Res.* **304**, 1 (1988).
7. J. Miquel, *Archives of Gerontology and Geriatrics* **12**, 99 (1991).
8. D. Harman, *Mutation Research/DNAging* **275**, 257 (1992).
9. В. М. Дильман, *Четыре модели медицины* (Медицина, М., 1987).
10. K. B. Beckman and B. N. Ames, *Physiol. Rev.* **78**, 547 (1998).
11. U. T. Brunk and A. Terman, *Eur. J. Biochem.* **269**, 1996 (2002).
12. A. G. Ryazanov and B. S. Nefsky, *Mechanisms of ageing and development* **123**, 207 (2002).

13. L. A. Gavrilov and N. S. Gavrilova, in: *Modulating aging and longevity*, ed by S. I. S. Rattan (Kluwer Acad. Pul., Dordrecht, Netherlands, 2003), p. 27.
14. B. Gompertz, *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. A* **15**, 513 (1825).
15. B. L. Strehler and A. S. Mildvan, *Science See Sainsu* **132**, (1960).
16. R. E. Ricklefs, *Amer. Naturalist* **152**, 24 (1998).
17. S. C. Steams, M. Ackermann, M. Doebeli, and M. Kaiser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 3309 (2000).
18. R. E. Ricklefs and A. Scheuerlein, *Experim. gerontology* **36**, 845 (2001).
19. A. B. Mitnitski, A. J. Mogilner, C. MacKnight, and K. Rockwood, *Scientific World J.* **2**, 1816 (2002).
20. J. W. Curtsginger, N. S. Gavrilova, and L. A. Gavrilov, in *Handbook of the Biology of Aging*, ed by E. J. Masoro & S. N. Austad, Sixth Edition (Elsevier Acad. Press, San Diego, CA, USA, 2005), p. 265.
21. N. S. Gavrilova and L. A. Gavrilov, in: *International Handbook of Population Aging*, ed. by P. Uhlenberg, DOI 10.1007/978-1-4020-8356-3\_6 (Springer Science+Business Media B.V. 2009), p.1 13.
22. J. J. Boonekamp, M. S. Simons, K. L. Hemerik, et al., *Aging Cell* **12**, 330 (2013).
23. H. Strulik and S. Vollmer, *J. Population Econ.* **26**, 1303 (2013).
24. G. Levy and B. Levin, *The Biostatistics of Aging: From Gompertzian Mortality to an Index of Aging-relatedness* (John Wiley & Sons, 2014).
25. T. B. L. Kirkwood, *Phil. Trans. R. Soc. B* **370**, 20140379 (2015).
26. Л. А. Гаврилов, Н. С. Гаврилова, *Биология продолжительности жизни* (Наука, М., 1991).
27. В. Н. Крутько, А. А. Кудашов и В. Е. Чернилевский, в сб. *Доклады МОИП. Том 59, Секция геронтологии*, под ред. В. Е. Чернилевского (Цифровичек, Москва, 2015), с. 12.
28. В. Е. Чернилевский и А. А. Кудряшов, в сб. *Доклады МОИП. Том 59, Секция геронтологии*, под ред. В. Е. Чернилевского (Цифровичек, Москва, 2015), с. 3.
29. А. В. Карнаузов и Е. В. Карнаухова, *Биофизика* **54** (4), 726 (2009).
30. А. В. Карнаузов, Е. В. Карнаухова, Л. А. Сергиевич и др., *Биофизика* **59** (4), 790 (2014).
31. Л. А. Сергиевич, А. В. Карнаузов, Е. В. Карнаухова и др., *Биофизика* **59** (4), 740 (2014).
32. А. В. Карнаузов, Е. В. Карнаухова Л. А. Сергиевич и др., *Биофизика* **59** (6), 1135 (2014).

## Informational Theory of Aging: Major Factors Determining Lifespan

**A.V. Karnaukhov\*, E.V. Karnaukhova\*, L.A. Sergievich\*, N.A. Karnaukhova\*,  
E.V. Bogdanenko\*\*, I.A. Manokhina\*, and V.N. Karnaukhov\***

*\*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

*\*\*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences,  
ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia*

The informational theory of aging considers the decreased functionality of the body and its systems as a result of decreased functionality of cellular repair mechanisms due to the accumulation of genomic damage in the cells. The paper proposes a four-level causal model of the interaction of key processes during aging of highly organized multicellular organisms. Based on this model some mathematical regularities of changes in the viability of the organism were investigated. The main fundamental factors affecting individual life expectancy, such as the initial amount of genomic damage at birth, the rate of accumulation of such damages, the pressure of the environment have been described. Additive and multiplicative interactions of the processes in different complex systems of a multicellular organism on its overall functionality (viability) were analyzed and the quantitative regularities that occurred during aging in population of the model organism were explored. The result of the simulation was represented both as the survival curves for the species with different types of aging and as the description of a compensation effect for species, whose aging was described by the law of Gompertz–Makeham.

*Keywords: causal model of aging, genomic damages, survival curve, aging compensation effect, the law of Gompertz–Makeham*