

ПОТЕРЯ КЛЕТОЧНОСТИ И ПРОБЛЕМА ДИЛЬМАНА: ИССЛЕДОВАНИЕ *in silico*

© 2012 г. В.А. Чистяков^{1,2*}, Ю.В. Денисенко¹

¹ НИИ биологии Южного федерального университета,
344090 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/1;
электронная почта: vladimirchi@yandex.ru

² Ростовский государственный медицинский университет
Минздравоохранения России, 344022 Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29; факс: (863)201-4390

Поступила в редакцию 01.04.12

Предположено, что длительные тренды роста концентраций гормонов могут быть следствием не только снижения чувствительности рецепторов, но и ухудшения функционирования желез (вырабатывающих ингибиторы синтеза), которое развивается в результате потери их клеточности. Эксперименты *in silico*, поставленные с помощью модели <http://www.winmobile.biz/monstr/>, показывают, что в принципе все многообразие гормональных эффектов, сопровождающих реализацию феноптоза многоклеточных организмов, может быть обеспечено достаточно простым «программным механизмом». Данный механизм основан на постепенной потере клеточности в результате систематического запуска апоптоза части клеток желез за счет естественных стохастических колебаний уровня внутриклеточных индукторов апоптоза. Главный практический смысл нашей работы состоит в иллюстрации того, что вещества, замедляющие потерю клеточности, теоретически могут быть эффективными супрессорами характерных для старения гормональных изменений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феноптоз, апоптоз, старение, имитационное моделирование, потеря клеточности, гормоны, элевационная теория.

Аналогия понятий «феноптоз» и «апоптоз» отнюдь не исчерпывается внешним сходством обозначаемых ими процессов. Закономерное снижение числа клеток, образующих постмитотические ткани многоклеточного организма, чаще всего «используется» природой для обеспечения плавного снижения адаптационных возможностей стареющих форм. Апоптоз как совокупность программ клеточного самоуничтожения является удобным инструментом для реализации более высокоуровневой программы феноптоза. В настоящее время накоплено множество фактов, подтверждающих данный тезис. Однако сложность и многоплановость процесса старения чрезвычайно затрудняют логический анализ, позволяющий организовать эти факты в систему. По нашему мнению, удобным вспомогательным средством в данном случае может быть математическое моделирование, особенно в форме построения имитационных моделей.

Мультиагентное моделирование позволяет формировать *in silico* множество самостоятельных объектов, взаимодействующих между собой и со средой по заданным исследователем правилам. Смысл применения математических мето-

дов заключается в том, чтобы добиться воспроизведения *in silico* «внешних» проявлений старения с помощью наиболее простого «внутреннего механизма» [1, 2]. Такой механизм, по-видимому, и будет наиболее существенным двигателем старения. Естественно, моделирование «внутреннего механизма» должно опираться на биологические факты, как минимум не противоречить им.

В работе [1] описано создание модели, позволяющей имитировать связанное с возрастом уменьшение клеточности однородной популяции клеток. Биологическая составляющая использованного подхода основана на трех положениях:

старение многоклеточного организма связано не столько с ухудшением качества клеток, сколько с уменьшением их количества. Эта идея сформулирована впервые выдающимся физиком Лео Сцилардом [3]. Расчеты Сциларда показали, что гибель клеток за счет случайных внутренних событий может обеспечить возрастное снижение жизнеспособности организма с динамикой, совпадающей с наблюдаемой в реальных условиях. Для события, приводящего к гибели клетки, Сцилардом было введено понятие «aging hit»;

* Адресат для корреспонденции.

«aging hit» развивается в результате запуска программ клеточной смерти, в частности апоптоза;

программа клеточной смерти запускается в результате случайных флуктуаций уровня соответствующих стимулов, способных запустить механизм программируемой клеточной смерти.

Созданная нами модель позволяет видеть, как снижается численность клеток, в которых идет генерация апоптозных сигналов; различия интенсивности этих сигналов подчиняются нормальному закону. Гибель части клеток инициируется после превышения одинакового для всех клеток уровня апоптозного сигнала. Даже такая примитивная модель позволила предложить объяснения ряда экспериментальных фактов, связанных с исследованием антиоксиданта нового поколения (SkQ1).

В работе [2] нами была описана модель старения *Drosophila melanogaster* — одного из популярных объектов экспериментальной геронтологии (<http://winmobile.biz/moton/moto.html>). Модель основана на тех же принципах, что и описанная в работе [1]. Выживание генерируемых программой особей зависит от доли сохранившихся мотонейронов. Эксперименты *in silico*, поставленные с ее использованием, позволяют генерировать кривые дожития, аналогичные получаемым в экспериментах с реальными насекомыми. Таким образом, путем синтеза представлений о потере клеточности как основе старения, о программируемой клеточной смерти, а также с учетом свободнорадикальной теории старения удалось разработать простейший механизм, имитирующий важные элементы феноменологии старения. Моделирование старения дрозофилы облегчается тем, что это постмитотический короткоживущий организм. Старение подобных форм — наиболее простой и очевидный пример сопряжения феноптоза и апоптоза.

Старение более сложных и долгоживущих животных обусловлено сложными изменениями гормональной регуляции. Оно сопровождается сбоями таких фундаментальных циклов, как цикл сна и бодрствования, эстральный и менструальный циклы и т.д. При этом наблюдаются самые разные феномены — от сбоя гормональных циклов до возрастного увеличения содержания определенных гормонов с последующим резким уменьшением их выработки. Именно началом и прекращением гормональных циклов определяются начало и прекращение этапов постнатального онтогенеза.

Впервые научный анализ роли циклических процессов в работе программы старения был проведен В.М. Дильманом. Он обозначил проб-

лему противоречия между гомеостазом и развитием, ключевую для биологии развития вообще, и геронтологии в частности. Именно постановка этой проблемы является, по нашему мнению, основным вкладом Владимира Михайловича в теорию старения. Схематически описать основную идею Дильмана можно следующим образом:

1) постоянство параметров биосистем, в том числе и концентраций гормонов поддерживается механизмами отрицательной обратной связи;

2) но для развития должны существовать длительные тренды концентраций гормонов, в частности половых;

3) Дильман считал, что такие тренды создаются (и, соответственно, проблема решается) за счет трендов снижения чувствительности рецепторов, а тренды чувствительности рецепторов задаются изменениями активности генов;

4) в конце концов чувствительность снижается настолько, что это приводит к патологическим последствиям (нормальным болезням старения).

Наиболее четко «кибернетическая составляющая» взглядов Дильмана была изложена в научно-популярной книге [4]. Возможно, поэтому они не были достаточно серьезно восприняты специалистами в области моделирования старения, а биологи и медики сосредоточились на поиске экспериментальных доказательств существования предсказанных Дильманом механизмов. В то же время интуитивно понятно, что разрешить противоречие, сформулированное в п. 1) и 2), можно не только привлекая дополнительный механизм, описанный в п. 3). Мы предположили, что длительные тренды роста концентраций гормонов могут быть следствием ухудшения функционирования желез, вырабатывающих ингибиторы их синтеза, развивающегося в результате потери их (желез) клеточности. Цель данной работы — создание модели, позволяющей имитировать возрастные изменения гормональных циклов на основе данного предположения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для количественного анализа *in silico* была создана мультиагентная имитационная модель, реализованная на платформе Java 2. Биологический смысл данной модели описан ниже.

Существует несколько желез, состоящих из постмитотических клеток. Количество вырабатываемого железой гормона зависит от числа клеток. В простейшем случае, когда железы две, гормон, вырабатываемый первой железой, акти-

вирует вторую железу, а гормон, вырабатываемый второй железой, отключает первую железу. Эта минимальная система с отрицательной обратной связью приводит к формированию циклических колебаний концентраций обоих гормонов. Если число клеток, формирующих вторую железу, становится ниже определенного значения, то в ответ на гормон первой железы перестает генерироваться сигнал, останавливающий ее работу. Фактически это и есть потеря чувствительности к гормональным сигналам. Использование системы из трех желез позволяет сделать поведение системы более разнообразным, не меняя принципиальных закономерностей.

С кибернетической точки зрения модель представляет собой систему с отрицательной обратной связью, когда выходной сигнал подается на вход и при определенных условиях супрессирует входной сигнал, координируя таким образом состояние системы. В модели рассматривается система трех или двух желез, управляемых обратной связью, с учетом индуцируемого внутренними сигналами апоптоза и стохастического характера ряда протекающих процессов. Устройство модели трех желез показано на рис. 1.

При запуске модели каждая железа формируется как совокупность автономных агентов (клеток). Каждый агент обладает своим набором параметров, индивидуальным для разных желез. Железа А вырабатывает за единицу времени (цикл) на каждую свою клетку некоторое количество гормона А, продукция которого подчиняется нормальному закону с заданными параметрами. В каждом цикле часть гормона деградирует. Когда (и если) количество гормона А достигает заданного порогового значения, за-

пускается железа В. Она работает аналогично железе А. При достижении гормоном В порогового значения запускается железа С. Она также работает подобно железам А и В. Превышение количеством гормона С порогового значения вызывает приостановку работы железы А. Процесс выработки гормонов мы считаем квазистационарным, когда время распространения изменений скорости выработки намного меньше характерных времен в системе желез. Клетки желез смертны, и гибнут они в соответствии с закономерностями, изложенными в статье [1]. В качестве исследуемой величины рассматривается зависимость концентрации гормонов в среде от времени (цикла).

Модель двух желез идеологически повторяет модель трех, отличаясь лишь отсутствием железы В (рис. 2). Параметры модели являются полностью настраиваемыми (рис. 3). Программная реализация обладает дружественным интерфейсом и не требует особых пользовательских навыков. Модель выложена в открытый доступ по адресу: <http://www.winmobile.biz/monstr/>

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении модели взаимодействия желез интересно выявить закономерности распределения концентрации гормонов по времени, сравнить распределение концентрации гормонов с учетом потери клеточности и без такового, а также обнаружить особенности поведения имитационной модели.

Отметим, что в силу стохастического задания ряда параметров модели приведенные ниже рассуждения носят в значительной степени качественный характер. Схема потери клеточнос-

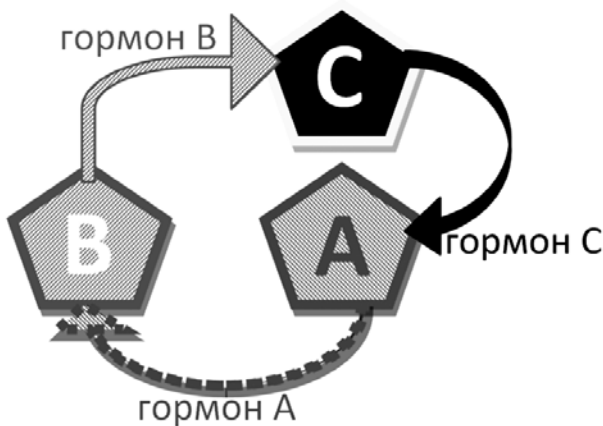


Рис. 1. Схема модели трех желез

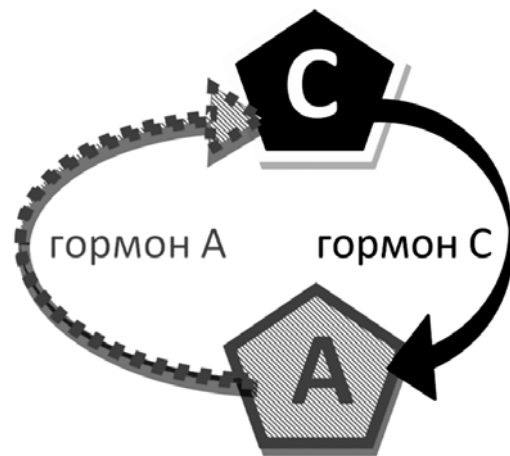


Рис. 2. Схема модели двух желез

Железа А	Железа В	Железа С	
100,0	100,0	100,0	среднее
20,0	20,0	20,0	отклонение
165,0	165,0	165,0	порог
0,0	0,0	0,0	сдвиг
200	200	200	начальный цикл
1000	1000	1000	конечный цикл
5000	4700	480	число клеток
1,0	1,0	10,0	скорость синтеза
0,95	0,85	0,85	скорость деградации
5000,0	5000,0	4800,0	порог гормона
3000	Число циклов		
Запуск			

Рис. 3. Панель ввода данных модели

ти, предлагаемая в модели, также имеет вероятностный характер. Поэтому можно судить о качественных показателях, количественные же их значения будут варьировать от эксперимента к эксперименту.

Более того, как показано ниже, изменение некоторых вычисляемых в модели величин демонстрирует поведение, характерное для точек катастроф, когда малое изменение одного из параметров меняет поведение системы как количественно, так и качественно [5].

Исследовалось поведение систем из двух и трех желез. Без учета потери клеточности картина распределения концентрации гормонов по времени достаточно проста (рис. 4). На рис. 4, а показано распределение количества клеток в каждой железе по времени (в случае нестареющих желез – точечная линия, параллельная оси времени), на рис. 4, б – собственно распределение концентраций, представляющее собой периодические функции со сдвигом фаз.

Учет потери клеточности проводился по методике, разработанной ранее [1, 2]. Как видно на рис. 5, в случае учета потери клеточности картина более сложная, амплитуда кривых распределения концентраций меняется по вре-

мени, а из более подробного рассмотрения следует что, период этих кривых также меняется по времени.

Как показали эксперименты *in silico*, поведение системы двух желез качественно схоже с поведением системы трех желез (рис. 6), однако эффекты в системе из двух желез более выражены. В дальнейшем будем рассматривать модель системы двух желез.

Как видно на рис. 6, в системе двух желез, объединенных механизмом отрицательной обратной связи и теряющих клеточность, может существовать отчетливый тренд увеличения концентрации одного из гормонов (в данном случае гормона А). На рис. 7, б, приведенном в увеличенном масштабе, можно наблюдать вариации формы пиков кривых зависимости концентрации гормонов от времени, которые имеются только в системе желез с потерей клеточности.

В целях выявления закономерностей распределения концентрации гормонов по времени был проведен их частотный анализ (рис. 8). При рассмотрении модели желез с учетом потери клеточности можно достаточно четко выделить три участка кривой на рис. 8, б: – периодический частотно-модулированный сигнал левее

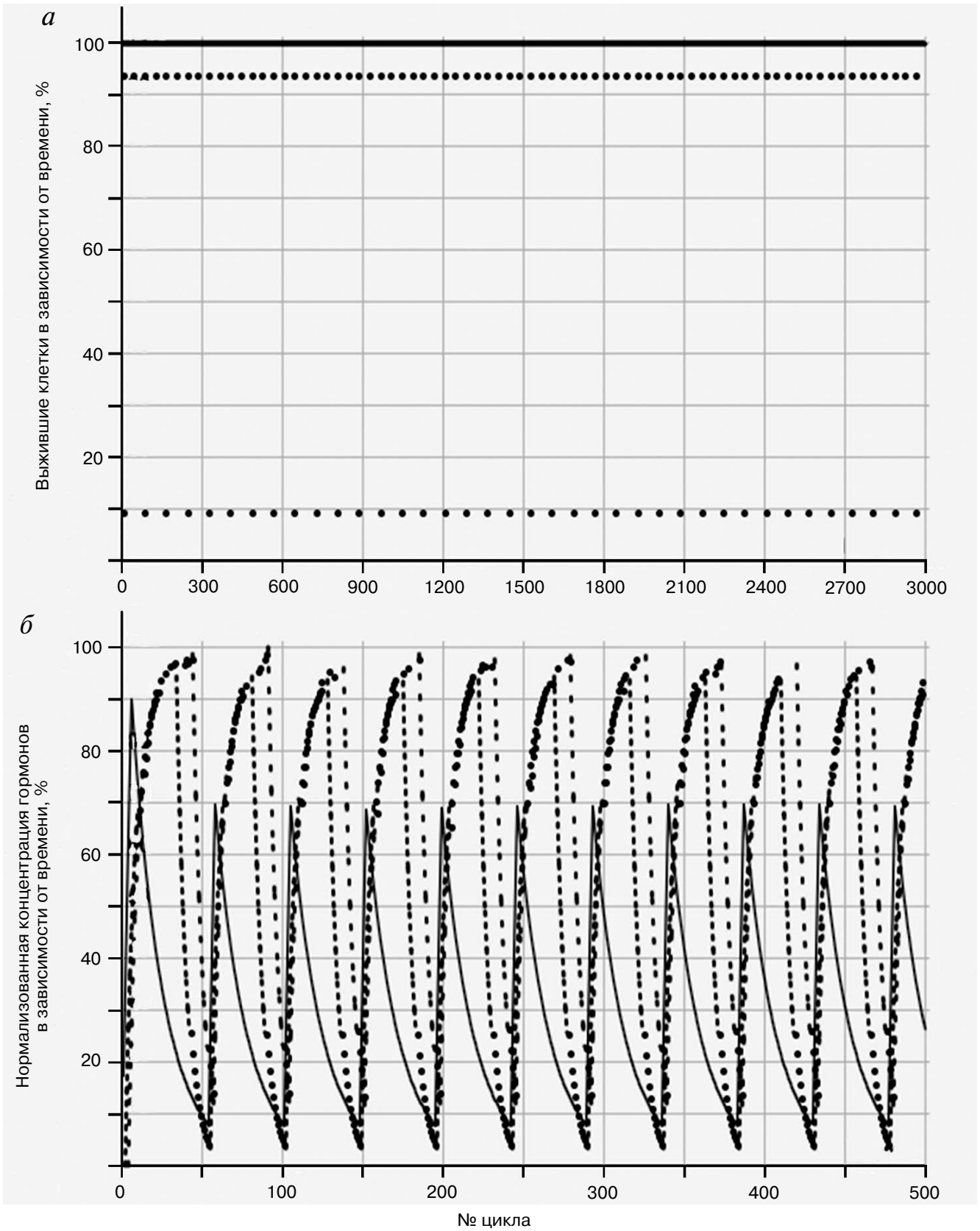


Рис. 4. Работа ансамбля трех нестареющих желез. Здесь и на рис. 5 сплошные, штриховые и точечные кривые – гормоны А, В, С соответственно

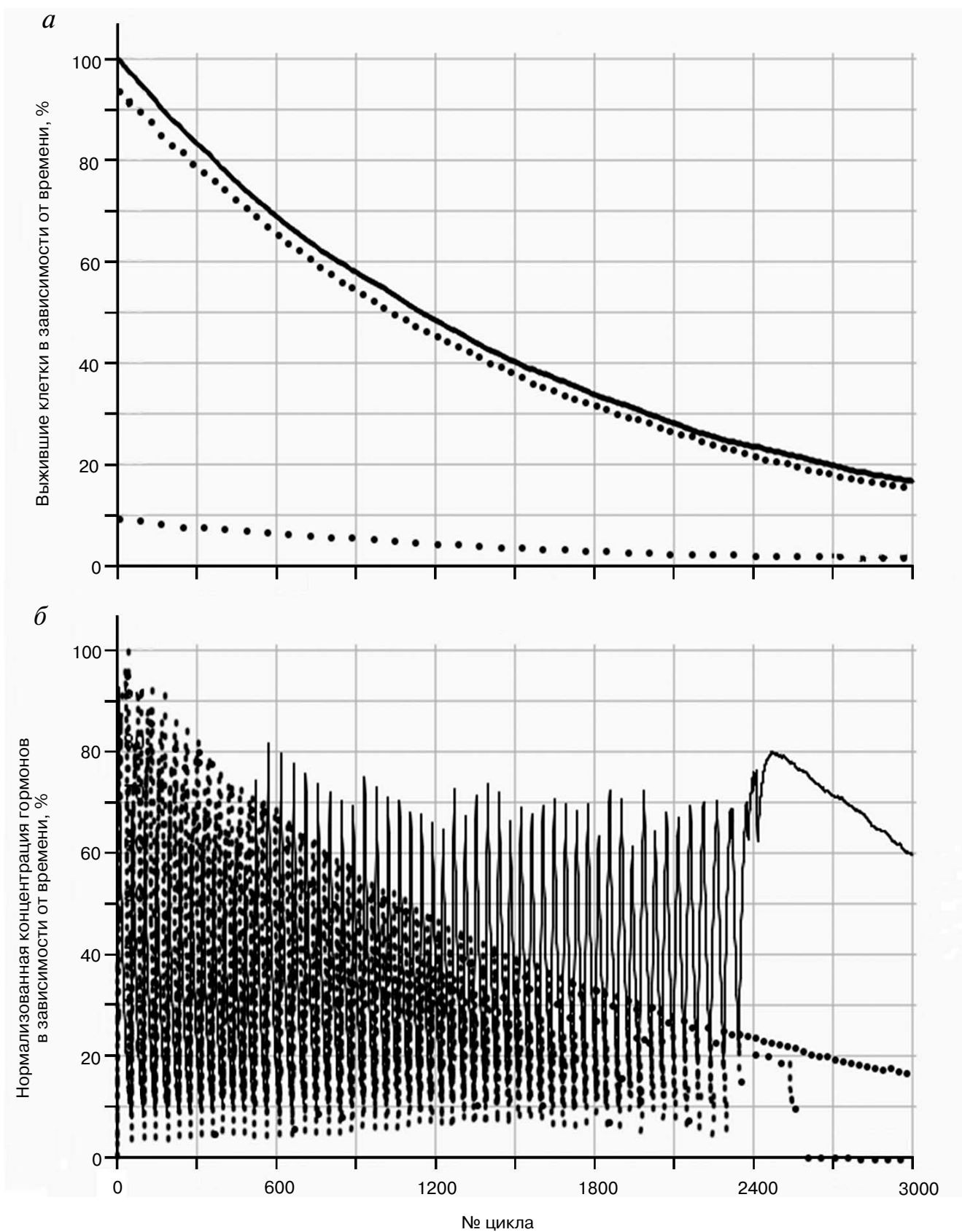


Рис. 5. Работа ансамбля трех желез, теряющих клеточность

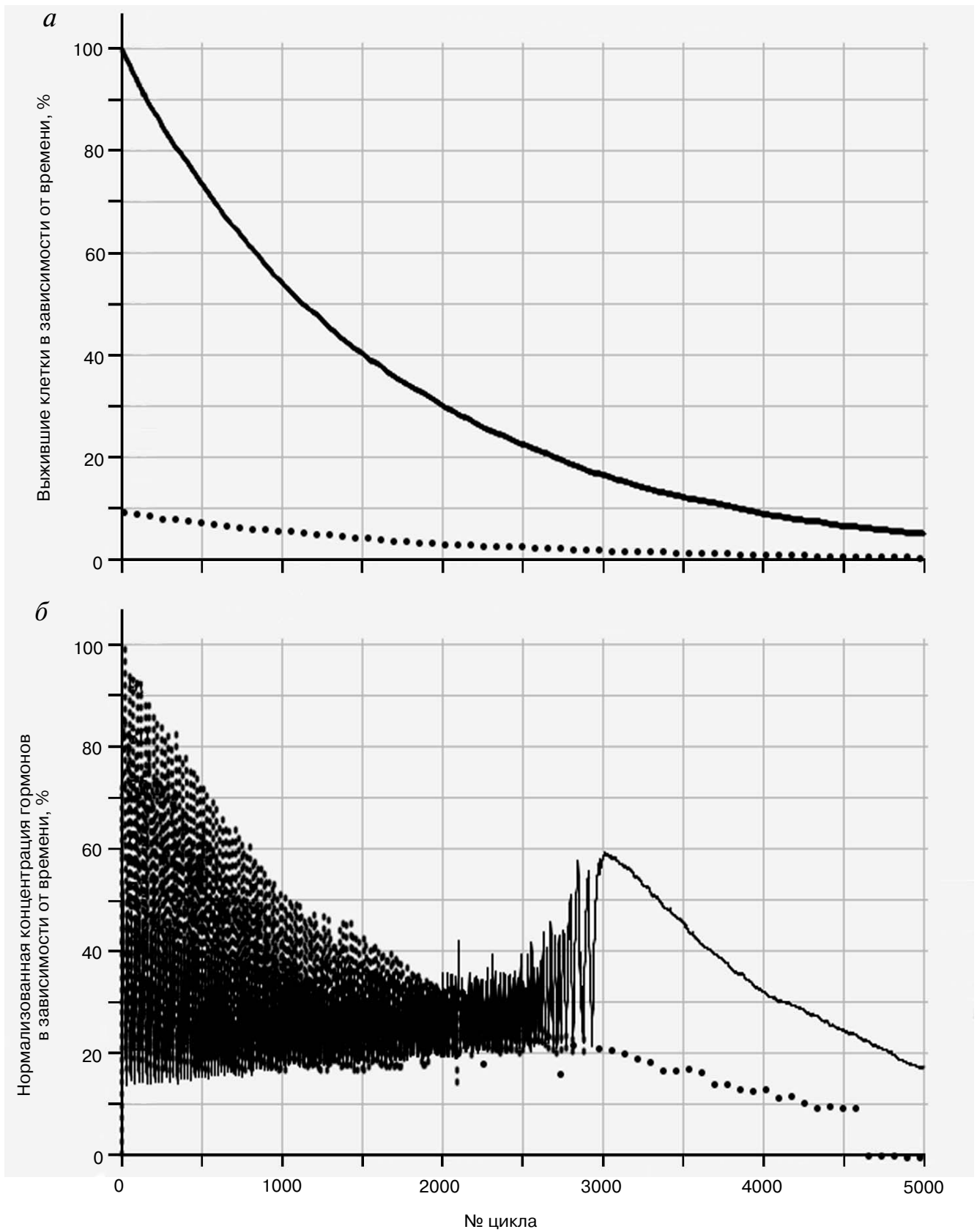


Рис. 6. Эффекты увеличения уровня гормона, сбоя и остановки цикла в системе двух теряющих клеточность желез. Здесь и на рис. 7, 8, 12 и 13 сплошные и точечные кривые – гормоны А и С соответственно

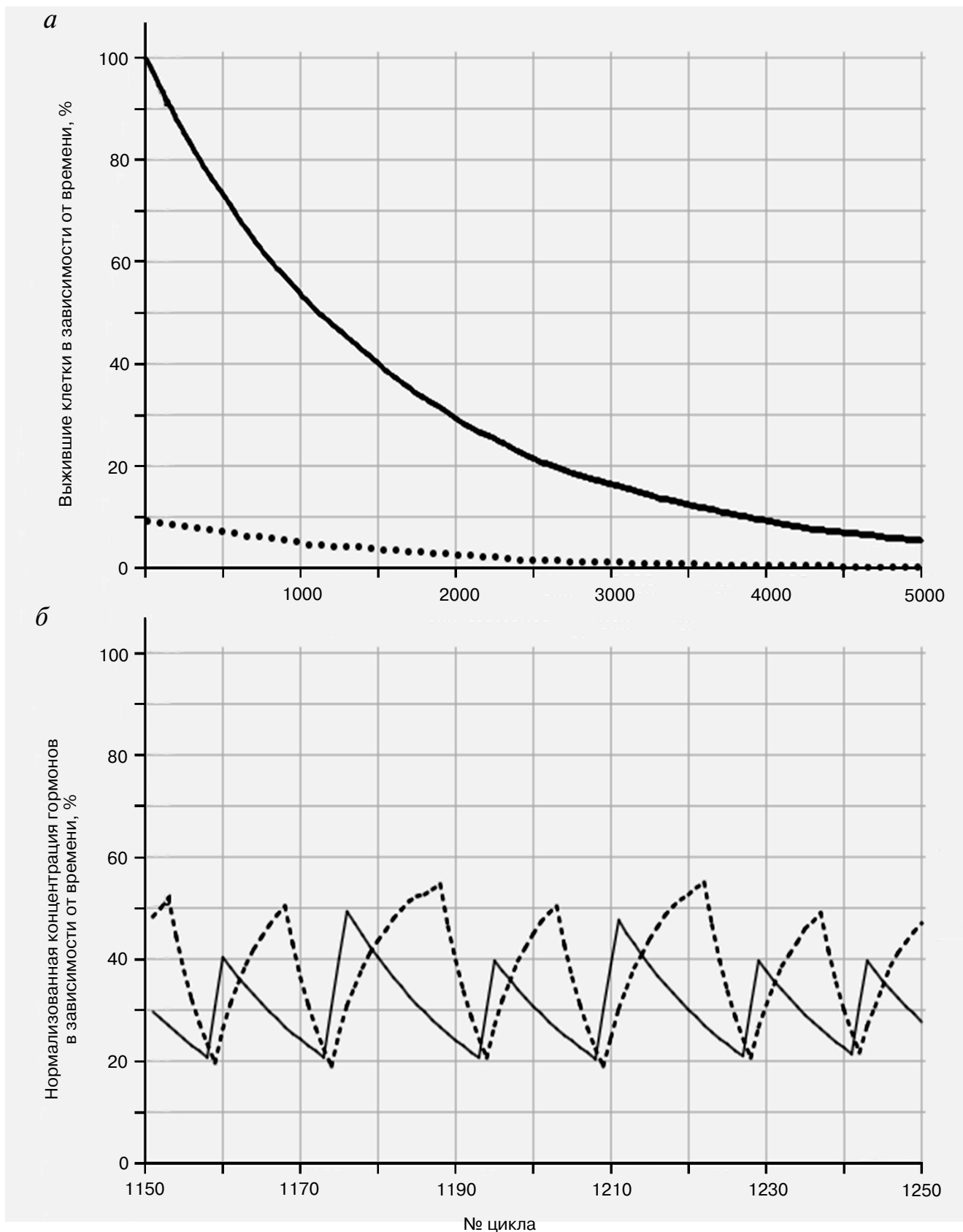


Рис. 7. Вариации формы пиков в системе двух теряющих клеточность желез

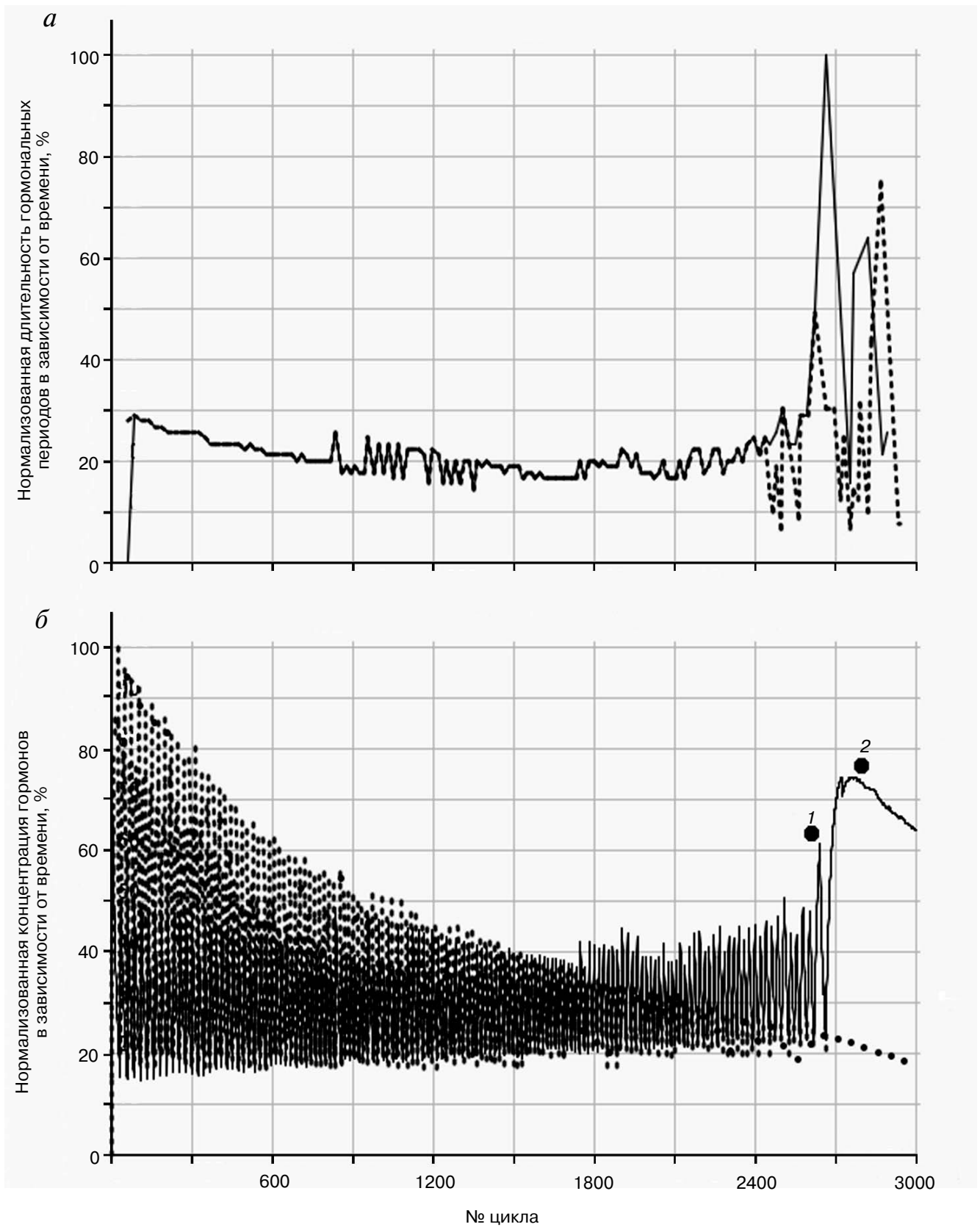


Рис. 8. Динамика частоты колебаний концентрации гормонов. Минорные колебания концентрации после остановки гормонального цикла носят стохастический характер

точки 1, хаотический (во всяком случае визуально) между точками 1 и 2 и монотонно спадающий правее точки 2.

При этом надо учитывать, что при расчетах в модели повсюду используются условные и(или) нормированные величины. Следовательно, к абсолютным значениям каких-либо выходных параметров надо относиться с осторожностью. Однако можно отметить, что, как и в живых системах, при типичной короткой длительности периода 20–25 циклов (единиц времени, используемых в модели; например, один цикл может быть равен одному дню) длительность переходного периода от периодической к монотонной фазе зависимости достаточно велика и составляет ~500 циклов. Эти числа относятся к индивидуальному набору исходных данных модели (хотя могут колебаться между экспериментами).

Видно, что на периодическом участке примерно до цикла 2250 частоты колебаний гормонов А и С полностью совпадают, так что их частотные характеристики перекрываются. Далее, на протяжении 500 циклов, кривая изменения частоты колебаний концентрации гормона А рассинхронизируется с кривой гормона С (рис. 8). Вслед за этим обе кривые приобретают монотонный спадающий характер. Отметим, что рассинхронизация гормональных циклов с последующим угасанием выработки гормона – одно из типичных проявлений старения.

Для дальнейшего изучения поведения модели была предпринята попытка применить анализ Фурье [6]. Подчеркнем, что анализ Фурье в его классическом виде не вполне подходит для изучения нестационарных процессов, поскольку он обладает способностью отражать лишь частотные характеристики сигнала. Однако для выявления общих характеристик данной системы применение анализа Фурье представляется оправданным.

Ниже представлена картина декомпозиции временно́го представления в частотном пространстве для кривых распределения нормированных значений концентрации гормонов в модели взаимодействия двух желез без (а) и с (б) учетом потери клеточности (рис. 9). В расчетах использовался алгоритм быстрого преобразования Фурье. В силу отмеченной выше нормированности получаемых величин нас преимущественно интересует форма сигнала, а не его количественные показатели.

Из представленных амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) можно сделать заключение, что учет потери клеточности привносит в сигнал большое число дополнительных частотных компонент. В то время как сигнал, приведенный на рис. 9, а, состоит из основного низко-

частотного сигнала и нескольких минорных высокочастотных сигналов со значительно меньшей амплитудой, сигнал на рис. 9, б содержит значительно большее число частотных компонент. Следовательно, с точки зрения частотных характеристик кривая изменения концентрации гормонов с учетом клеточности состоит из существенно большего числа компонент. В то же время эта сложность возникает не в результате стохастического характера модели. Модель взаимодействия желез без учета клеточности также носит стохастический характер, однако АЧХ для нее имеет небольшое число частотных составляющих. Можно утверждать также, что АЧХ концентрации гормонов А и С имеют схожий, но не идентичный вид. Другими словами, старение системы, образующей гормональные циклы, позволяет извлечь дополнительную информацию о контролирующем поведении системы параметрах в реальных системах, контролируемых генами. Таким образом, частотный анализ результатов экспериментов *in silico* дал совершенно неожиданное подтверждение реальности идеологии, положенной В.П. Скулачевым в основу его мысленного эксперимента «с глупыми и умными зайцами» [7].

К сожалению, из классического преобразования Фурье не представляется возможным сделать выводы о временных характеристиках сигнала, которые также могут обладать какими-либо особенностями. Для их изучения необходимо обратиться к частотно-временно́му представлению сигнала. К этой группе относятся вейвлет-преобразования [8]. Задача анализа в данном случае достаточно проста: необходимо взять два набора данных и визуально отобразить их вейвлет-спектрограммы. Если визуальное сравнение выявит какие-либо особенности, проводится их более глубокий анализ.

Для начала проведем вейвлет-анализ результатов работы модели двух желез без учета потери клеточности. Параметры вейвлет-преобразования подбирались с учетом требования выявления различий в наборах данных. В этом случае картины вейвлет-преобразований (рис. 10) для гормона А (вверху) и гормона С (внизу) схожи. Кроме того, отсутствуют какие-либо заметные изменения по времени – вдоль горизонтальной оси. По сути после Фурье-анализа это – ожидаемый результат.

Далее построим вейвлетную плоскость для сигнала с учетом потери клеточности (рис. 11). Часть плоскости для наглядности вырезана и увеличена. Следует отметить, что визуально особенности в поведении кривых концентрации гормонов изменяются синхронно. В целом картина для гормона С повторяет картину для гор-

мона А. При этом картина в первой по времени половине сходна с картиной периодического процесса (хотя мы знаем о его частотной модуляции (рис. 9)). Исключение составляет пере-

ходный участок, когда картины резко различаются.

Для разъяснения вопроса о причинах возникновения таких различий, а также в целом о при-

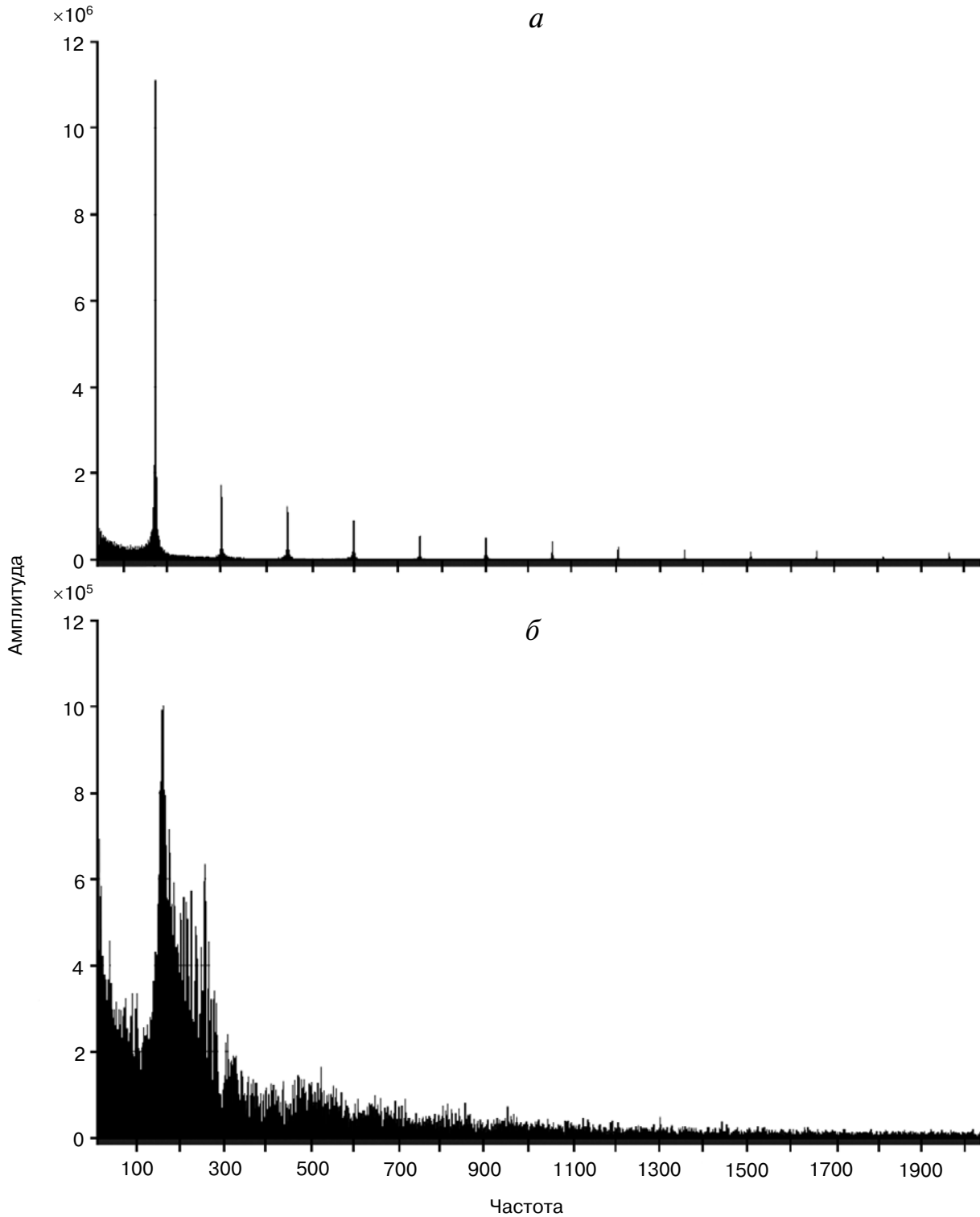


Рис. 9. Фурье-анализ динамики изменения концентрации гормонов в системе нестареющих (а) и стареющих (б) желез

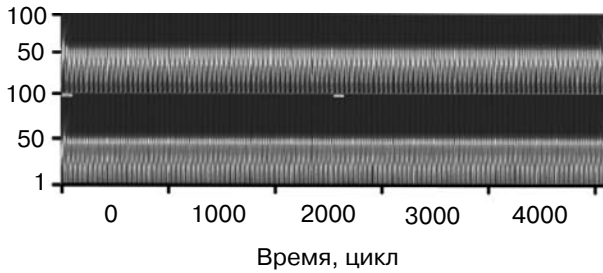


Рис. 10. Вейвлет-анализ динамики изменения концентрации гормонов в системе нестареющих желез

чинах возникновения нестационарности была сконструирована модель, из которой исключили стохастические элементы. При неких стандартных исходных значениях стохастическая модель потери клеточности при заданных начальных условиях была аппроксимирована экспонентой.

Для желез А и С

$$N_A(t) = 5123e^{(-0,0006t)}, \quad (1)$$

$$N_C(t) = 461,3e^{(-0,0006t)}, \quad (2)$$

где t — номер цикла; $N_A(t)$, $N_C(t)$ — количество клеток в соответствующей железе в цикле t .

Были проведены численные эксперименты, которые продемонстрировали отсутствие качественных отличий от стохастической модели (рис. 12). На основании этих расчетов можно сделать вывод об отсутствии значительного влияния стохастических процессов на картину распределения концентраций гормонов в системе желез.

Очевидно, источником изменений является потеря клеточности. При этом относительно медленное уменьшение числа клеток в железах порождает значительное качественное изменение распределения концентраций гормонов. Построим фазовую картину [9] изменения параметров системы в координатах нормированная концентрация гормона А—нормированная концентрация гормона С. На рис. 13 представлены как фазовая картина, так и график зависимости концентрации гормонов от времени. На периодическом участке (левее точки 1 на рис. 13, б) фазовая кривая сходится к точке 2 (рис. 13, а) по концентрической траектории. Правее точки 1 фазовая кривая теряет свой регулярный характер.

Регулярный характер фазовой кривой позволяет по ее началу делать некоторые предположения о дальнейшем развитии. Например, после 4000 циклов концентрация гормона С становится равной нулю. Можно легко определить соот-

ветствующую этой точке концентрацию гормона А, установив абсциссу точки 3 в самом начале формирования фазовой картины. Очевидно, такая концентрация гормона А соответствует пороговому значению для выключения железы С.

Если предположение о катастрофическом (в математическом смысле) характере потери регулярности выработки гормонов с потерей клеточности подтвердится, можно будет ставить вопрос о поисках «флагов катастрофы» (событий, предупреждающих о приближении критической точки) и понять, верно ли пессимистичное заявление создателя теории катастроф Рене Тома: «Быть может, удастся доказать неизбежность некоторых катастроф, например болезней или смерти» [5]. Впрочем, используя нашу модель, можно легко продемонстрировать, что катастрофические сценарии в развитии гормональных циклов связаны с потерей клеточности желез, которая может быть в принципе «отключена» за счет введения ингибиторов генерации апоптозных сигналов типа SkQ либо изменения экспрессии небольшого числа генов.

Разработанная нами ранее модель потери клеточности однородной популяции клеток может быть использована для имитации процессов угасания функции железы, клетки которой равномерно вырабатывают гормон в течение жиз-

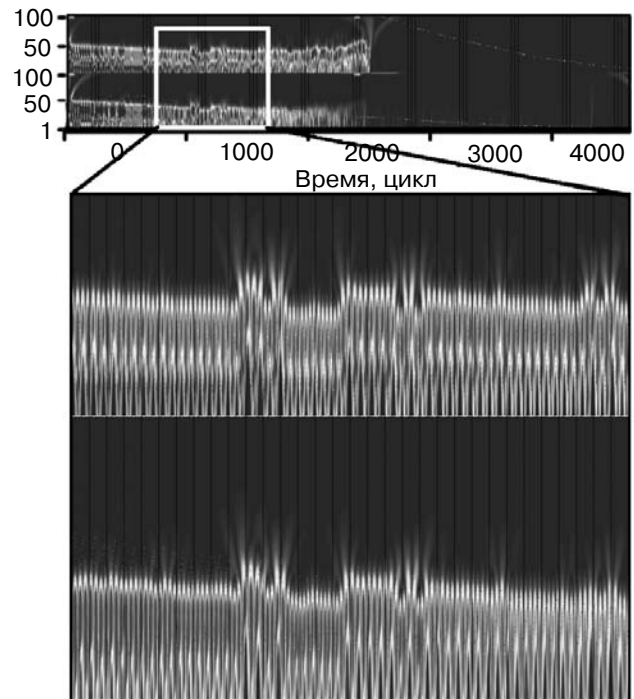


Рис. 11. Вейвлет-анализ динамики изменения концентрации гормонов в системе стареющих желез

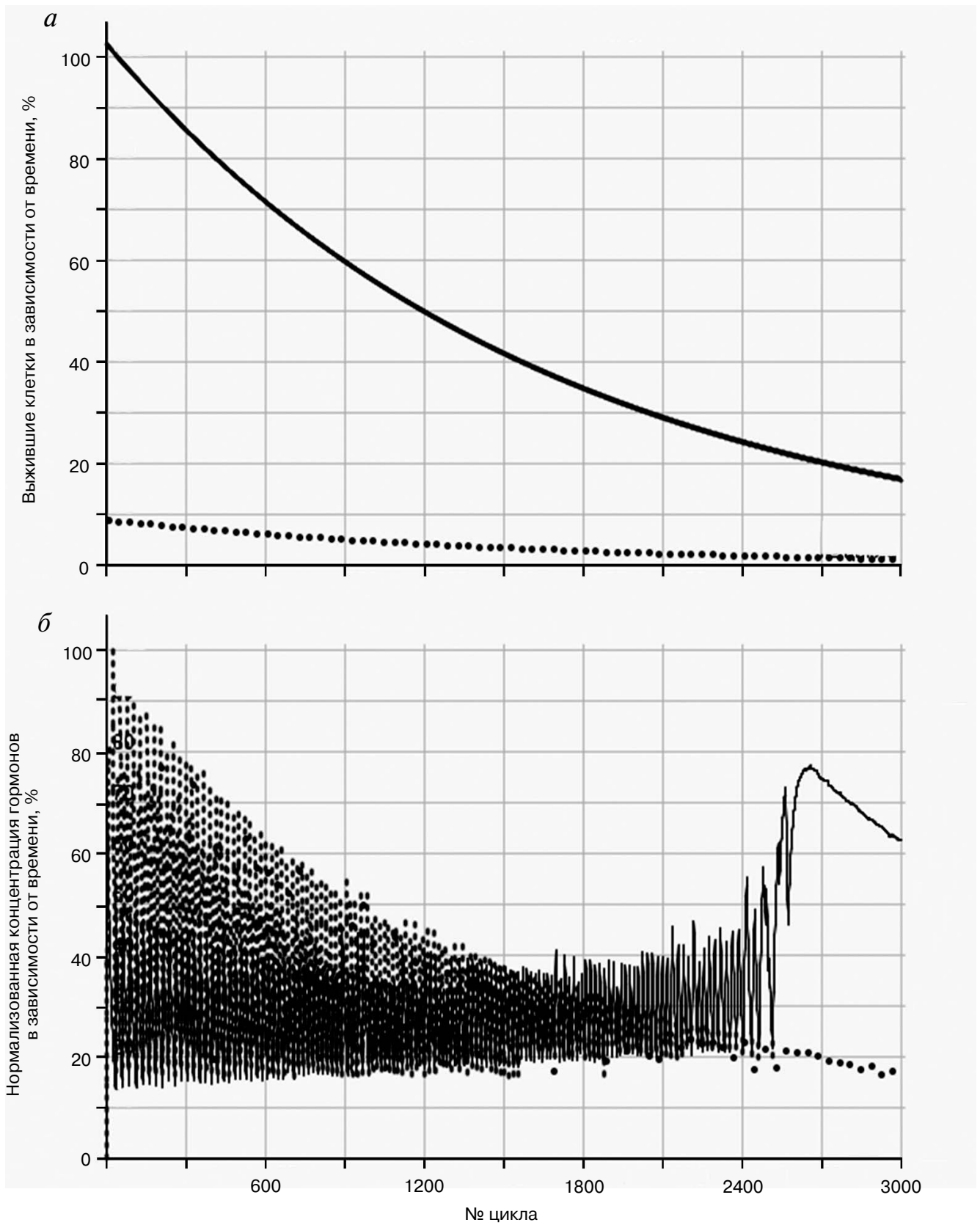


Рис. 12. Эффекты увеличения уровня гормона, сбоя и остановки цикла в системе двух теряющих клеточность желез. Модель без стохастических элементов

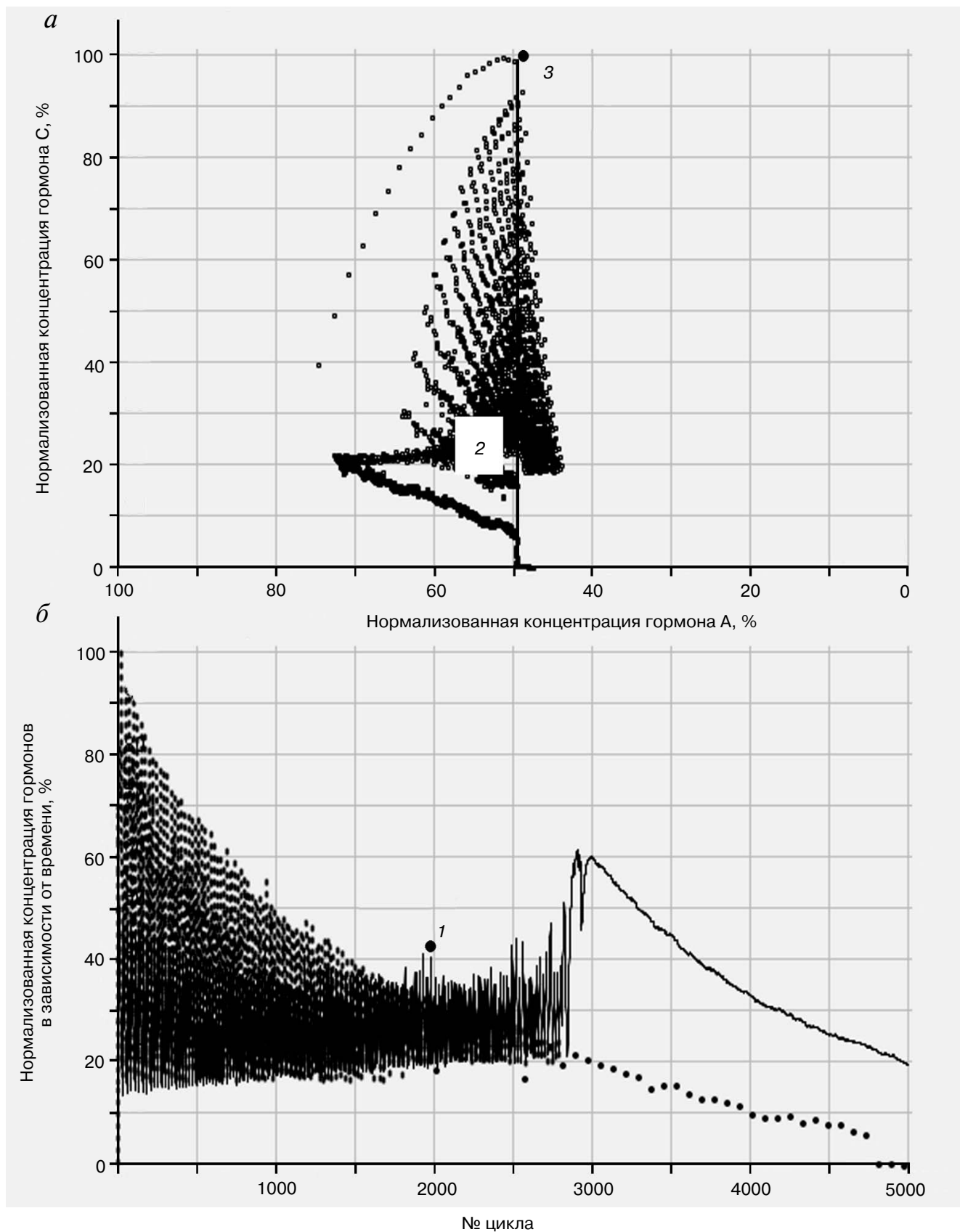


Рис. 13. Фазовая картина динамики изменения концентрации гормонов в системе стареющих желез

ни. Снижение числа клеток ведет к снижению выработки гормона с соответствующими физиологическими последствиями. Однако принципы работы желез значительно сложнее. Многие железы прямо или опосредованно управляют работой друг друга, формируя гормональные циклы. Интереснейший в плане моделирования старения феномен – потеря чувствительности одних желез к сигналам других. Именно это ведет к сбоям в работе важных для старения гормональных циклов.

Согласно элевационной теории, разработанной В.М. Дильманом в первую очередь для решения задач практической геронтологии, ключевым моментом старения является потеря чувствительности гипоталамуса к гормональным сигналам, которая ведет к остановке регулируемой гипофизарно-гипоталамической системой гормональных циклов [10]. Справедливость данной теории была подтверждена рядом наблюдений, хотя постановка корректных экспериментов, однозначно подтверждающих правильность гипотез, в геронтологии чрезвычайно затруднена. Созданная нами модель, безусловно, не позволяет заменить расчетами биологические опыты. Тем не менее проведенные с ее помощью эксперименты *in silico* убеждают, что феномен потери чувствительности к гормональным сигналам с последующей остановкой циклов может быть имитирован в простейшей системе *in silico*, а в основе данного явления, как и в основе большинства геронтологических феноменов, может лежать потеря клеточности. Как видно на рис. 5, циклический характер выработки гормона А прекращается после примерно 2500-го временного цикла. Синтез гормона А усиливается. Таким образом железа А теряет чувствительность к ингибирующему действию гормона В, опосредованному железой С, которая теряет к этому моменту клеточность до критического значения. Разработанная модель позволяет имитировать также характерные для стареющих животных нарушения периодичности гормональных циклов (рис. 6, 8).

Гормональные изменения играют в управлении онтогенезом животных важнейшую роль. Генетический контроль онтогенеза млекопитающих, по крайней в постнатальной фазе, опосредован в основном изменениями гормональных циклов. Эта идея воплощена в разработанной нами модели. Варьируя небольшое число параметров (рис. 3), определяемых в реальных живых системах экспрессией генов, контролирующих уровень апоптозных сигналов, порог ухода клеток в апоптоз, скорость синтеза и распада гормонов, мы можем моделировать такие важные для процесса старения явления, как регулярные изменения амплитуды и частоты колебаний концентрации гормонов, связанные с возрастном сбоем гормональных циклов и их прекращение, а также увеличение содержания некоторых гормонов с возрастом, которое связано с деградацией ингибирующей железы. Разработанные нами модели показывают, что в принципе все многообразие гормональных эффектов, сопровождающих реализацию фенотипа многоклеточных организмов, может быть обеспечено достаточно простым программным механизмом. Данный механизм основан на постепенной потере клеточности в результате систематического запуска апоптоза части клеток желез за счет естественных стохастических колебаний уровня внутриклеточных индукторов апоптоза сигналов. Главный практический смысл нашей работы состоит в иллюстрации того, что вещества, замедляющие потерю клеточности, теоретически могут быть эффективными супрессорами характерных для старения гормональных изменений.

Работа выполнена при финансовой поддержке НИИ митоинженерии МГУ им. М.В. Ломоносова, Министерства образования и науки РФ, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (госконтракт № 14.740.11.0006) и Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. (2009) *Рос. хим. журн.* (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), **53**, 105–110.
2. Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. (2010) *Успехи геронтологии*, **23**, 557–563.
3. Szilard, L. (1959) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **45**, 30–45.
4. Дильман В.М. (1982) *Большие биологические часы (введение в интегральную медицину)*, Знание, Москва.
5. Арнольд В.И. (1990) *Теория катастроф*, Наука, Москва.
6. Макарова Н.В., Трофимец В.Я. (2002) *Статистика в Excel*, Финансы и статистика, Москва.
7. Скулачев В.П. (2007) *Биохимия*, **72**, 1572–1586.
8. Астафьева Н.М. (1996) *Успехи физ. наук*, **166**, 1146–1170.
9. Чуличков А.И. (2003) *Математические модели нелинейной динамики*, Физматлит, Москва.
10. Анисимов В.Н. (2003) *Молекулярные и физиологические механизмы старения*, Наука, СПб.

**CELLULARITY LOSS AND DILMAN'S
PROBLEM: *in silico* RESEARCH****V. A. Chistyakov^{1,2*}, Y. V. Denisenko¹**

¹ *Research Institute of Biology, Southern Federal University,
prosp. Stachky 194/1, Rostov-on-Don 344090, Russia;
E-mail: vladimirchi@yandex.ru*

² *Rostov State Medical University, per. Nakhichevansky 29,
Rostov-on-Don 344022, Russia; fax: (863)201-4390*

Received April 1, 2012

We assumed that prolonged trends of hormone concentration increase can be a consequence of deteriorating functioning of glands producing inhibitors of synthesis. This deterioration results from cellularity loss of the glands. The experiments *in silico* carried out with the model <http://www.winmobile.biz/monstr/help> prove that the phenomenon of loss of sensitivity to hormonal signals with subsequent stop of cycles can be imitated in the elementary modeling system, and the basis of the given phenomenon, as well as in the basis of the majority of gerontological phenomena, can lie in cellularity loss. The experiments *in silico* show that, in principle, the diversity of hormonal effects that accompany of the phenoptosis of multicellular organisms can be provided by a simple "software mechanism" This mechanism based on the gradual loss of cellularity as a result of continuous run of apoptosis in some cells of the glands due to natural fluctuations in levels of intracellular inducers of apoptosis. The main practical meaning of our work lies in the illustration of the fact that substances inhibiting cellularity loss can theoretically be effective suppressors of hormonal changes characteristic for aging.

Key words: phenoptosis, apoptosis, aging, imitation modeling, cellularity loss, hormones, elevation theory