

DOI: 10.26693/jmbs03.01.215

УДК 611.018.74.002.25:616.1-003.87

Артемов А. В.¹, Бурячковский Э. С.²

СТАРЕНИЕ: РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ СМЕРТЬЮ КЛЕТОК И СМЕРТЬЮ ОРГАНИЗМА С ПОЗИЦИИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

¹ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова НАМН України», Одесса, Украина

²Одесский национальный медицинский университет, Украина

edik1973@ukr.net

Смерть клеток в стареющем организме не вызывает сомнения и, по умолчанию, признается следствием старения самих клеток. Однако здесь присутствует парадокс, который не был замечен раньше: смерть клеток, которые являются постоянными структурными элементами тканей и органов, не допускается с позиции математического закона, характеризующий динамику популяционной смертности.

Использование математической модели старения, основанное на законе смертности Гомперца, позволяет провести анализ фактических данных, отражающих динамику клеточной численности. В частности, на примере возрастных изменений плотности (численности) клеток в эндотелии роговицы можно оценить реальную модель старения организма, в основе которой лежит возраст-независимая потеря клеток – стохастический механизм элиминации клеток из тканевой системы, не связанный со старением самих клеток.

Ключевые слова: старение, математическая модель.

Введение. В природе нет ничего вечного, и смерть любого живого существа воспринимаются как закономерность. Тем не менее, старение остаётся одной из загадок естествознания, так как закономерность смерти организмов не согласуется с бесконечностью существования жизни в целом. Над этим несоответствием задумывались уже в

античное время, о чём свидетельствует один из диалогов Сократа: «если бы всё, причастное жизни, старело, а умерев, оставалось бы мёртвым и вновь не оживало, то разве не совершенно ясно, что в конце концов все стало бы мертво, а жизнь бы исчезла». Отсюда следует, что объекты живой природы должны включать в себя элемент бессмертия или отсутствия старения. Эта философская мысль является метафизической по своей сути, так как никаких фактических доказательств того, что какой-то объект может не стареть, предоставить нельзя. Действительно, если смерть доказывается фактом присутствия умершего, то отсутствие старения является проблемой наблюдателя, но не доказательством того, что таковое невозможно в принципе. Это важно учитывать, когда мы обращаемся к старению клетки.

Да, в организме существует немало клеток, старение и смерть которых не вызывает сомнения: клетки крови, эпителиальных покровов и некоторых других тканей, обновляющихся на протяжении жизни за счёт резерва стволовых клеток. Однако здесь недолговечность существования вполне ясна: потеря части генетического материала или всего ядра как у эритроцита, ухудшение условий трофики как у клеток многослойных эпителиев и т.п. Однако большая часть органов и тканей представлена т.н. постмитотическими клетками, обеспечивающими жизненно необходимые функции: сокращение сердца, нервная и психическая

деятельность, дыхание и др. Эти клетки не пополняются за счёт камбиального резерва, а при их потере безвозвратно утрачивается часть функции, которую они призваны осуществлять. Именно эти клетки, рождающиеся и умирающие вместе с организмом, несут в себе основную часть жизненного потенциала, обеспечивающего продолжительность жизни. Но, отмечая старение организма, мы не видим, как стареют указанные клетки, и не можем установить их возраст, вполне очевидный в отношении организмов, в которых эти клетки находятся. Кроме того, старение организма подтверждается не только внешними возрастными изменениями, но и ростом вероятности смерти, тогда как для клетки этих подтверждений нет. Вместе с тем, с начала прошлого века накопилось множество фактов, подтверждающих, что на протяжении жизни происходит гибель постмитотических клеток, приводящая к уменьшению их численности в различных органах и тканях. Это явление получило название возрастной атрофии, что уже подразумевает причастность старения к этому процессу.

Таким образом, смерть клеток в стареющем организме не вызывает сомнения и, по умолчанию, признаётся следствием старения самих клеток. Однако именно здесь возникает парадокс, который не был замечен ранее: смерть клеток, являющихся постоянными структурными элементами тканей и органов, не допустима с позиции математического закона, описывающего динамику популяционной смертности.

Конечно, с медико-биологической точки зрения естественно воспринимать смерть как результат старения и, с этих позиций, нет ничего странного в том, что стареющие клетки погибают по причине возрастных изменений также, как и организмы, которые они образуют. Тем не менее то, что привычно в рамках медико-биологического мышления, противоречит известному математическому закону и требует особого рассмотрения.

Цель исследования. Исследование посвящено анализу возрастных изменений клеточной численности в необновляющихся тканях на основе математической модели старения, вытекающей из математического закона смертности, применимого для оценки демографической и популяционной динамики.

Объект и методы исследования. В 1825 году английским актуарием и математиком Б. Гомперцем была предложена формула распределения продолжительности жизни для расчёта вероятности смерти, позволившая максимально точно определять страховой риск, чем до сих пор пользуются в демографических и популяционных исследова-

ниях [5]. Многочисленные поправки, которые внесли в формулу Гомперца в последующие годы, отражают сложность возрастной демографической динамики, на что воздействует не только старение населения. Однако, по мнению авторитетных специалистов в области демографической статистики [4], наиболее точное описание возрастной смертности, обусловленной лишь старением, даёт именно формула Гомперца:

$$\mu(t) = R \exp(kt), \text{ или } \mu(t) = R e^{kt} \quad (1),$$

где $\mu(t)$ – интенсивность смертности (вероятность смерти на бесконечно малом отрезке времени) в определённый момент времени жизни – t ; R – параметр функции, отражающий первоначальный уровень смертности; k – коэффициент функции Гомперца, задающий рост смертности с возрастом; e – основание натурального логарифма.

Формула Гомперца была взята нами за основу при обосновании математической модели старения и анализа взаимоотношений между смертью организма и смертью (элиминацией) клеток. Эта модель была также проверена на полученных ранее данных о возрастной численности клеток в эндотелии роговицы [1, 2].

Результаты исследований и их обсуждение.

В представленной выше формуле (1), являющейся уравнением экспоненциального роста смертности, лежит глубокий биологический смысл: старение есть результат потери нестареющих элементов, образующих стареющий объект (на это же намекал Сократ). Конечно, в 19 веке подобный тезис не мог быть выражен в медико-биологической форме, так как микроструктуру объектов только предстояло изучить. Поэтому Гомперц рассматривал старение с позиции физического явления, где вероятность смерти прямо зависит от способности объекта противостоять разрушающим факторам. Потеря этой способности, а для биологического объекта это ни что иное как жизнеспособность, является главным результатом старения. Понятие жизнеспособность близко по своей сути к потенциальной энергии, так как отражает весь объём материальной структуры – потенциал, заложенный в организме и призванный обеспечить ту или иную продолжительность его жизни.

С позиции современного уровня знаний можно говорить, что данный потенциал заключён в совокупности клеток и всего того, что в них заложено. Так, если говорить о необновляющихся тканях, представленных постмитотическими клетками (а именно эти ткани и органы выполняют основные жизнеобеспечивающие функции), то, исходя из формулы Гомперца, потерю их жизнеспособности можно представить формулой:

$$V_t = V_0 \exp(-kt), \text{ или } V_t = V_0 e^{-kt} \quad (2)$$

где V – жизнеспособность (от *vita* – жизнь) в начальном (V_0) и конечном (V_t) моменте времени жизни – t ; k – здесь коэффициент взят со знаком минус так как показывает убывание жизнеспособности пропорционально самой себе; e – основание натурального логарифма.

Формула (2) вытекает из закона Гомперца и в равной мере может считаться формулой старения, как организма, так и образующих его структур: органов, тканей и т.д., так как все они содержат материальные носители жизнеспособности, теряемой с возрастом. Вместе с тем, несмотря на то, что формула (2) естественным образом выводится из закона Гомперца, она никогда прежде не заявлялась. Это можно объяснить тем, что входящие в неё символы до сих пор нельзя было наполнить каким-либо медико-биологическим смыслом, т.е. без знания сути старения, нельзя позиционировать V_0 или V_t с какой-либо биологической структурой. Однако даже незнание причины старения не мешает провести анализ формул (1) и (2), который позволяет сделать важный вывод медико-биологического значения.

Так, исходя из формулы (2), потерю жизнеспособности, т.е. старение любой ткани, образуемой постмитотическими клетками, можно представить схемой, показанной на рис. 1. Согласно этой схеме, соответствующей математической модели старения, представленной формулой (2), потеря жизнеспособности (указана стрелками) уменьшается по мере своего убывания. Только при таком условии коэффициент k не меняет своего значения. В противном случае формула (1) теряет смысл. Как видно из схемы на рис. 1, количество клеток в ходе старения не изменяется, т.е. старение происходит за счёт потери жизнеспособности самими клетками. Иначе говоря, согласно этой модели, старение ткани есть результат старения образующих её клеток.

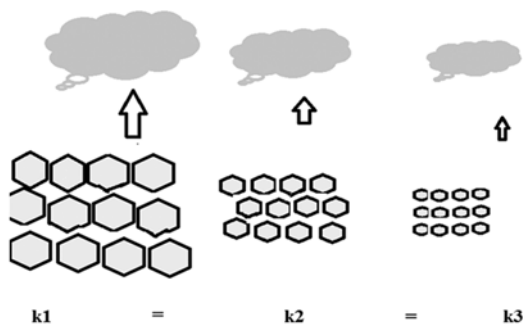


Рис. 1. Схема иллюстрирует потерю жизнеспособности в результате старения клеток при сохранении их численности

Хотя данная схема согласуется с законом Гомперца, нетрудно заметить, что она противоречит реальным фактам, т.е. безвозвратной потери клеток в процессе старения, наблюдаемой во многих органах и тканях и описанной как одно из проявлений возрастной атрофии.

С другой стороны, если принять, что клетки не только стареют, но и погибают по причине старения, то потеря жизнеспособности должна будет происходить согласно иной схеме (рис. 2). Здесь стрелки указывают как на потерю самих клеток, так и на потерю жизнеспособности, которая в них заключена. В этом случае потеря жизнеспособности будет нарастать с возрастом, т.е. не будет пропорциональна самой себе, и коэффициент k не будет константой, а будет зависеть от возраста, что противоречит математическому закону Гомперца, который, как известно, более столетия с успехом применяют на практике для изучения демографической и популяционной динамики.

Таким образом, математический взгляд на проблему старения подводит к мысли, что старение тканей, представленных постмитотическими клетками, не может быть результатом старения образующих их клеток. Точнее говоря, если клетки стареют – они не могут элиминироваться по причине возрастных изменений. Так как математическая модель, представленная формулой (1), проверена многолетней практикой, у нас нет оснований заменять её более сложной математической моделью, которая бы соответствовала схеме 2, но не соответствовала бы реальной демографической и популяционной динамике. Иначе говоря, нельзя построить математическую модель старения обновляющихся тканей, исходя из старения и возрастной элиминации образующих их клеток.

Вместе с тем, факт потери клеток в тканях в процессе старения вполне согласуется с математическим законом Гомперца, если всё это представить в

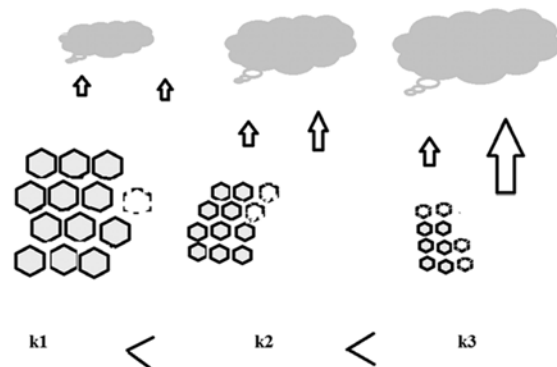


Рис. 2. Схема иллюстрирует потерю жизнеспособности в результате старения клеток, сопровождающегося их элиминацией (смертью) по причине указанного старения

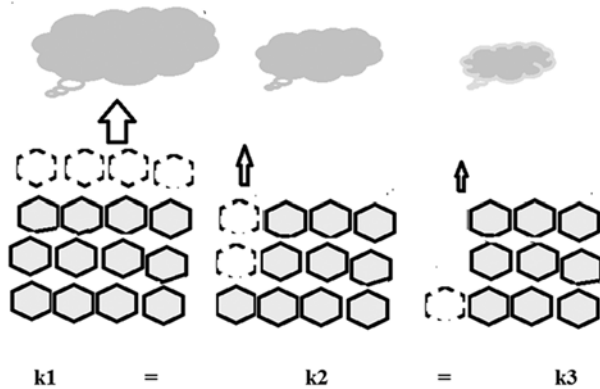


Рис. 3. Схема ілюструє втрату життєспроможності в результаті вікст-незалежної елімінації кліток в тканих

виде схеми на **рис. 3**. На цій схемі убывание життєспроможності происходит пропорционально самій собі (коэффициент k остається константой, как это следует из закона Гомперца). Однако, в отличие от схеми на **рис. 1**, всё это обусловлено самой динамикой потери (элиминации) кліток с возрастом, а не потерей ими мифической жизненной силы, как это предполагается существующим представлением о старении. Иначе говоря, если потеря кліток в необновляющихся тканях реально имеет место, то происходит она должна в соответствии с формулой (2), т.е. формула старения ткани – это формула вікст-незалежної елімінації образующих её кліток.

Соответствие схеми на **рис. 3** и формулы (2) реальной динамике потери кліток с возрастом было продемонстрировано нами на примере эндотелия роговицы [2, 3].

Так, на отрезке, охватывающем основную часть вікстных изменений организма (от 20 до 70 лет), вероятность смерти эндотелиальных кліток (элиминации) не растёт, а сохраняется примерно на одном уровне. Иначе говоря, на том отрезке времени, где происходит неуклонный рост вероятности (интенсивности) смерти, эндотелий роговицы демонстрирует, что его клітки элиминируются также, как происходит потеря життєспроможности по закону Гомперца, т.е. не в зависимости от вікста, а пропорционально собственной численности (это демонстрирует схема на **рис. 3**). При этом коэффициент смертности на всём вікстном промежутке не имеет тенденции к росту, т.е. сохраняет свойства константы в соответствии с формулой (1).

Выводы. Использование математической модели старения, основывающейся на законе смертности Гомперца, позволяет провести анализ фактических данных, отражающих динамику клеточной численности. В частности, на примере вікстных

изменений плотности (численности) кліток в эндотелии роговицы мы имеем возможность увидеть реальную модель старения организма, в основе которой лежит вікст-незалежная потеря кліток – стохастический механизм элиминации кліток из тканевой системы, не связанный со старением самих кліток. Каким образом клітки, находящиеся в составе тканевых систем, подвергаются элиминации без предварительного старения, т.е., по сути, находясь в физиологических условиях, этот вопрос требует отдельного обсуждения. Однако незнание механизма не влияет на суть дела, так как данная модель старения подтверждается, с одной стороны, математическим законом, основанным на демографических наблюдениях, с другой стороны, динамикой элиминации эндотелиальных кліток, обнаруживаемой с помощью эндотелиальной микроскопии.

Постепенная потеря эндотелиальных кліток ведёт к снижению функциональных и адаптационных способностей роговицы, что в конце концов может завершиться полной потерей функции, т.е. функциональной смертью данной ткани, о чём хорошо известно в офтальмологии. При этом потеря кліток не обусловлена их вікстом, т.е. не связана с предполагаемым (но не доказанным!) клеточным старением.

Итак, всё сказанное выше свидетельствует, что старение организма – это старение тканей, не являющееся результатом старения образующих их кліток. Чтобы принять этот тезис, необходимо отвлечься от догматического взгляда на старение, который обычно ассоциируется со старением человека, и что стремятся перенести на клітку. Отталкиваясь от математического принципа, мы должны стремиться анализировать медико-биологические данные с позиции точной науки, а не заносить их в догматические рамки.

Перспективы дальнейших исследований. Математический подход к изучению вікстной элиминации кліток эндотелия роговицы позволил получить формулу, логически вытекающую из закона Гомперца. С помощью этой формулы старение роговицы можно представить как распад тканевой системы, с той же закономерностью, что характерна для ещё одного не менее загадочного явления природы – радиоактивного распада. На основе данной формулы можно рассчитывать продолжительность жизни, в т.ч. максимально возможную. Однако для этого необходимо будет получить аналогичные фактические данные о динамике клеточной численности в тканевых системах, обеспечивающих сократительную способность сердца и другие жизнеобеспечивающие функции, которые пока имеются лишь для эндотелия роговицы.

References

1. Artemov AV. Fenomen vozrast-nezavisimoy poteri kletok endoteliya rogovitsy kak otrazhenie universalnogo mekhanizma stareniya. *Problemy stareniya i dolgoletiya. Tezisy V kongressa gerontologov i geriatrov Ukrainy, Kiev 12-14 oktyabrya 2010*. 2010; 19 (3): 221. [Russian].
2. Artomov OV, Buryachkovskiy ES. Tryvalist zhyttya tkanynoi systemy v aspekti matematychnoho zakonu starinya. *Dosyahnennya biolohii ta medytsyny*. 2017; 1 (29): 10-3. [Ukrainian].
3. Artemov AV, Buryachkovskiy ES. Printsip raschyota maksimalnoy prodolzhitelnosti zhizni. *Ukrayinskiy zhurnal meditsini, biologiyi ta sportu*. 2017; 4 (6): 137-41. [Russian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.04.137>.
4. Gavrilov LA, Gavrilova NS. *Biologiya prodolzhitelnosti zhizni*. M: «Nauka», 1991. 280 s. [Russian].
5. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode determining life contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1825; 115: 513-85. <https://doi.org/10.1098/rstl.1825.0026>.

УДК 611.018.74.002.25:616.1-003.87

СТАРІННЯ:

**ВІДМІННІСТЬ МІЖ СМЕРТЮ КЛІТИН
І СМЕРТЮ ОРГАНІЗМА З ПОЗИЦІЇ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ**

Артьомов О. В., Бурячківський Е. С.

Резюме. Смерть клітин в організмі, що старіє не викликає сумніву і, за замовчуванням, визнається наслідком старіння самих клітин. Однак тут присутній парадокс, який не був помічений раніше: смерть клітин, які є постійними структурними елементами тканин і органів, не припустима з позиції математичного закону, що характеризує динаміку популяційної смертності.

Використання математичної моделі старіння, що ґрунтується на законі смертності Гомперца, дозволяє провести аналіз фактичних даних, що відображають динаміку клітинної чисельності. Зокрема, на прикладі вікових змін щільності (чисельності) клітин в ендотелії рогівки можна оцінити реальну модель старіння організму, в основі якої лежить вік-незалежна втрата клітин – стохастичний механізм елімінації клітин з тканинної системи, не пов'язаний зі старінням самих клітин.

Ключові слова: старіння, математична модель.

UDC 611.018.74.002.25:616.1-003.87

Age:

**Distinction between Death and Organism Cells
from the Positions of the Mathematical Model**

Artemov A. V., Buryachkovsky E. S.

Abstract. In nature there is nothing eternal, and the death of any living being is perceived as for granted. Nevertheless, aging, which is the main reason for this, remains one of the mysteries of natural science, because through the inevitability of the death of organisms it is difficult to explain the infinity of life on the whole.

This paradox is known from ancient times, as evidenced by one of Socrates' dialogues: «if everything that had been involved in life grew old, and if it died, it would remain dead and not come to life again, is it not absolutely clear that in the end everything would be dead and life would disappear». In other words, natural science from ancient times meant that the aging organism must contain ageless elements, i.e. there must be a level of structural organization that ensures the infinity of life.

This philosophical thought is metaphysical in its essence, since no actual evidence that an object cannot grow old can be proved. Indeed, if death is proved by the fact of the deceased's presence, then the absence of aging is an observer's problem, but not a proof that it is impossible in principle. This is important to consider when we address to aging of the cell.

The use of the mathematical model of aging, based on the Gompertz mortality law, allows an analysis of actual data reflecting the dynamics of cellular abundance. In particular, with the example of age-related changes in the density (number) of cells in the corneal endothelium, we have the opportunity to see a real model of aging of an organism based on age-independent cell loss – a stochastic mechanism for eliminating cells from the tissue system that is not associated with the aging of the cells themselves.

The question of how cells in the tissue system are eliminated without previous aging, that is, in fact, being in physiological conditions, requires special discussion. However, ignorance of the mechanism is not an obstacle to the creation of an aging model that relies both on a mathematical law based on demographic observations and on data on the dynamics of elimination of endothelial cells detected with endothelial microscopy.

Loss of endothelial cells leads to a decrease in the functional and adaptive abilities of the cornea, which in the end may result in complete loss of function, i.e. functional death of this tissue, as it is well known in ophthalmology. In this case, the loss of cells is not due to their age, i.e. is not associated with the alleged, although not proven, cellular aging.

Following the mathematical model, we can conclude that the aging of the body is the aging of tissues, which is not the result of the aging of the cells that form them. To accept this statement, it is necessary to renounce the dogmatic view of aging, which is usually associated with human aging, rectilinearly projected onto the cell. Starting from the mathematical principle, we should strive to analyze medical and biological data from the position of exact science, and not to drive them into the dogmatic framework.

The mathematical approach to the study of the age-related elimination of endothelial cells in the cornea allows one to obtain a formula by which the aging of the cornea can be represented as the disintegration of the tissue system, with the same pattern that is characteristic of the phenomenon of nature such as radioactive decay. Based on this formula, you can calculate the life expectancy, including the highest possible. However, for this, it will be necessary to obtain similar data on the dynamics of cell abundance in tissue systems that provide the contractile capacity of the heart and other life-supporting functions, which so far exist only for the corneal endothelium.

Keywords: aging, mathematical model.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування