

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЛНОЙ КРИВОЙ СМЕРТНОСТИ ЧЕЛОВЕКА: РЕГУЛЯТОРНАЯ МОДЕЛЬ СТАРЕНИЯ

© 2020 г. В.И. Донцов, В.Н. Крутько

*Институт системного анализа Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН,  
117312, Москва, просп. 60-летия Октября, 9*

*E-mail: dontsovi@mail.ru*

Поступила в редакцию 04.05.2019 г.

После доработки 21.11.2019 г.

Принята к публикации 25.11.2019 г.

Моделирование процесса старения организма человека основывалось на связи общей жизнеспособности организма с процессами роста и самообновления тканей, регулируемых предположительно центрами вегетативного мозга. Наличие двух регуляторных центров, стимулирующих и ингибирующих такой рост, и спонтанная гибель клеток таких центров с различающейся для каждого скоростью позволяют моделировать этапы роста, остановки и снижения скорости роста-самообновления тканей. Получаемая кривая соответствует реальной полной кривой интенсивности смертности для популяций, что, как известно, наилучшим образом описывает процессы роста и старения. Такое соответствие модели и кривой смертности, обычно описываемой формулой Гомперца только для средней части кривой, получено впервые. Модель соответствует регуляторной теории старения и связывает процессы старения с процессами регуляции роста и самообновления тканей

*Ключевые слова: развитие, старение, смертность, модели старения, рост тканей.*

**DOI:** 10.31857/S0006302920010226

Исследователями было предложено немало моделей старения, однако до настоящего времени наилучшей и практически используемой является феноменологическая модель Б. Гомперца (B. Gompertz, 1825), описывающая возрастную смертность популяций [1]. Однако эта модель описывает только смертность средних возрастов — монотонное экспоненциальное повышение смертности — и не способна моделировать начальные и конечные формы реальной кривой смертности человека и млекопитающих, а также не имеет четкого биологического содержания — связи с конкретными физиологическими механизмами.

Целью данной работы является построение модели старения, описывающей все этапы реальной кривой смертности человека и связывающей старение и смертность с основными жизненными процессами — ростом и самообновлением тканей организма.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для моделирования использовали дифференциальные уравнения, которые моделировали на компьютере и отображали в виде графика, построенного в программе Excel.

Для сравнения модели с реальной кривой смертности была выбрана оптимальная страна в период наиболее благоприятных исторических условий, для минимизации влияния внешних факторов на кривую смертности. Были рассчитаны величины интенсивности смертности. Данные смертности для различных стран были взяты на общедоступном сайте <http://www.mortality.org>, отражающем динамику смертности для 40 стран на протяжении двух с половиной веков. Использовали величину интенсивности смертности, так как именно этот показатель рассматривается геронтологами как оптимальный для описания изменения скорости старения с возрастом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модель построена на представлениях о взаимосвязи старения с процессами роста и развития организма и самообновлением его тканей как главной силе жизнеспособности, противостоящей старению [2–7], и объединяет теории стохастических повреждений и регуляторные теории старения [2–4, 6–14].

В основу модели положены максимально простые допущения, имеющие ясный биологический смысл:

– рост и самообновление организма управляется двумя типами взаимодействующих регуляторных клеток (стимулирующих и ингибирующих, аналогично центральной регуляции гормонов гипоталамусом и гипофизом) с различными скоростями спонтанной гибели;

– жизнеспособность эквивалентна скорости самообновления тканей за счет механизмов клеточного роста и деления;

– смертность рассматривается как обратная величина жизнеспособности.

На основе данных допущений возможно объяснить как регуляцию роста живой системы, так и прекращение этого развития в нужный момент с последующим спонтанным старением.

Учитывая упомянутые допущения, возрастная динамика регуляторных клеток может описываться системой двух простых линейных дифференциальных уравнений, используемых для описания любых стохастических процессов распада элементов (например, радиоактивный распад происходит по тем же фундаментальным механизмам и общим причинам и законам):

$$\begin{aligned} dh/dt &= -k_h \cdot h, \\ ds/dt &= -k_s \cdot s, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $h$  и  $s$  – соответственно количество стимулирующих (хелперных) и ингибирующих (супрессорных) клеток;  $k_h$  и  $k_s$  – коэффициенты интенсивности вероятностной гибели соответствующих типов клеток.

Исходя из наиболее простого допущения о том, что продукция некоего конечного регуляторного фактора  $F$  в организме пропорциональна разности между количеством стимулирующих и ингибирующих клеток, получаем соотношение:

$$F = k_f(h - s) + C, \quad (2)$$

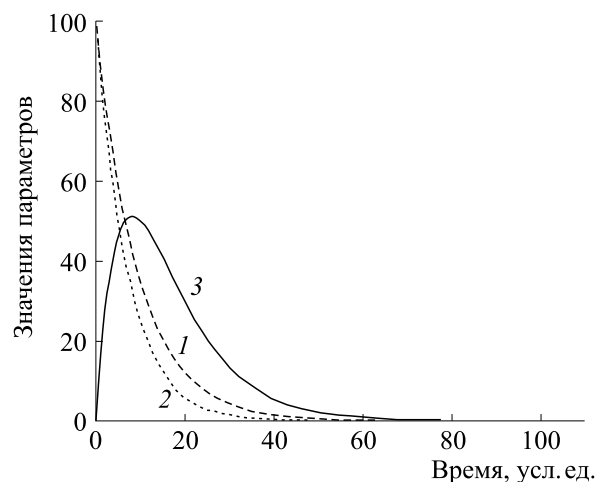
где  $k_f$  – коэффициент,  $C$  – некоторая константа.

Если считать регуляторный фактор главным фактором жизнеспособности, обеспечивающим интегральное функционирование организма как системы, в частности, обеспечивающей регенерацию тканей, то можно допустить, что величина  $F$  характеризует жизнеспособность организма и в простейшем случае пропорциональна ей. Тогда для смертности как для величины, обратной жизнеспособности, получим выражение:

$$m = k_m \cdot (1/F), \quad (3)$$

где  $k_m$  – коэффициент пропорциональности.

Для практических целей компьютерного моделирования использовали следующие количественные значения коэффициентов:  $m = 1/(F \cdot 375 + C)$ ; при  $C = 1$ ;  $k_h = 0.1$ ;  $k_s = 0.13$ . Для учета смертности от внешних причин, всегда влияющих на уровень



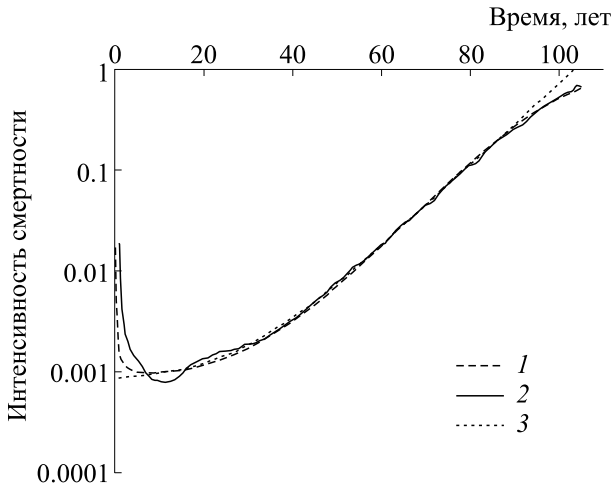
**Рис. 1.** Модель регуляторного старения как возрастной дистрофии тканей при изменении регуляции клеточного роста. По вертикали – значения параметров, по горизонтали – время в условных единицах. 1 – Количество клеток-стимуляторов ( $h$ ) для начального  $h = 100$  при спонтанной гибели 10% за единицу времени; 2 – количество клеток-ингибиторов ( $s$ ) для начального  $s = 100$  при спонтанной гибели 13% клеток за единицу времени; 3 – содержание итогового регуляторного фактора ( $F = h - s$ ), с коэффициентом пропорциональности  $5F$ .

смертности населения, была добавлена константа  $A$ , равная 0.0007 для выбранной страны.

Если предположить, что ингибирующие клетки быстрее разрушаются с возрастом (их функция исчерпывается периодом развития: они предназначены для растормаживания при их гибели стимулирующих влияний в период быстрого роста организма, когда масса тканей увеличивается по сравнению с массой тела при рождении более чем на порядок), то из полученных уравнений можно получить динамику моделируемых переменных, показывающую очень хорошее качественное соответствие с реальной кривой смертности человека (рис. 1 и 2).

В отличие от первого, чисто стохастического механизма гибели жизнеспособных элементов организма в целом, позволяющего моделировать только среднюю часть кривой смертности с помощью уравнения Гомперца, данная модель отражает все части кривой истинной смертности – высокую начальную смертность с последующим снижением и некоторым минимумом в период роста организма, последующее экспоненциальное повышение смертности в течение основного периода жизни и некоторое снижение в самых старших возрастах.

Для сравнения модели с реальной кривой смертностью были выбраны несколько стран в период относительно благоприятных исторических условий (Австралия, Дания, Канада, Нидер-



**Рис. 2.** Математическая модель регуляторной теории смертности и реальная интенсивность смертности в Австралии (1940 г.). По оси абсцисс — время в годах, по оси ординат — интенсивность смертности (в логарифмическом масштабе). 1 — Расчетная величина смертности согласно предлагаемой модели с указанными в тексте коэффициентами, 2 — реальная интенсивность смертности (данные представлены на сайте <http://www.mortality.org>, 15.11.2019), 3 — график по формуле Гомперца:  $m = 7,95E-4 + 6,13E-5 \cdot \exp(9,37E-2 \cdot t)$ .

ланды и др. в 1910–1940 гг., а также в 1950 г.). На рис. 2 показаны для примера графики для Австралии (1940 г.): реальный график интенсивности смертности, расчетный график по формуле Гомперца (отклоняющийся от реального графика в начальной и конечной части) и расчетный график по предлагаемой нами формуле, совпадающий с реальной кривой наилучшим образом во всех возрастных интервалах (коэффициент корреляции  $r = 0.999$ ).

Качественное соответствие модели с имеющимися реальными демографическими кривыми интенсивности смертности и является результатом моделирования, оно адекватно поставленной задаче, носящей прежде всего биологический характер. Реальным морфологическим субстратом (параметры  $h$  и  $s$  клетки) описываемого механизма могут быть регуляторные неделящиеся клетки гипоталамуса, продуцирующие факторы регуляции роста тканей; для периферийных механизмов — разнообразные растущие и самообновляющиеся делением соматические клетки.

Особую роль могут иметь некоторые механизмы регулирования клеточного роста соматических клеток: некоторые типы Т-лимфоцитов регулируют не иммунитет, а рост соматических клеток, которые, по нашему мнению, могут составлять отдельную специальную систему иммунного контроля роста соматических клеток [2–4], а их возрастной иммунодефицит может лежать в основе иммунной теории старения [2].

Все это может указывать на определяющую роль процессов регуляции для старения человека. Давно известные эффекты гипопитуитаризма на возрастную инволюцию тимуса [15] и разработанные методы трансплантации мозговой эмбриональной ткани [5] позволяют влиять на восстановление истощенных регуляторных программ у старых животных. Альтернативой являются методы фармакологической или физиотерапевтической активации соответствующих ядер гипоталамуса, а также создание новых функциональных регуляторных центров и водителей ритмов, в том числе с применением (ауто)психотерапевтических техник, гипноза и пр. На уровне периферических механизмов наиболее перспективным представляются иммунофармакологические средства, влияющие на лимфоциты — регуляторы роста соматических клеток, а также выделенные из крови молодых растущих животных факторы роста, количество которых выражено снижается с возрастом [2, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана математическая модель регуляторного механизма старения, с описанием полной кривой смертности человека и ясной биологической интерпретацией, связанная с представлениями о старении как этапе роста и развития организма. В основе модели лежит взаимодействие влияющих на рост тканей регуляторных клеток вегетативных центров регуляции мозга стимулирующего и ингибирующего типа, с различной скоростью спонтанной гибели, что позволяет моделировать периоды роста, его окончания и процесс старения. Смертность рассматривается как обратная величина жизнеспособности, а жизнеспособность принимается пропорциональной скорости клеточного роста как основы самообновления тканей.

Предложенная модель регуляторного старения впервые позволяет описать одновременно характерные изменения начальной, средней и конечной частей кривой смертности человека, совпадающие с реальной картиной, и может быть физиологически интерпретирована.

Модель указывает на возможную важную роль регуляторных механизмов снижения самообновления (клеточного деления) тканей с возрастом в процессе старения человека и животных.

Так как регуляторные влияния, в отличие от стохастических механизмов, легко поддаются внешним управляющим воздействиям, это открывает принципиально новые возможности радикального влияния на старение человека и млекопитающих.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Gompertz, Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. A **115**, 513 (1825).
2. В. И. Донцов, *Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста* (Lambert Acad. Publ., Saarbrücken, 2011).
3. В. И. Донцов и В. Н. Крутько, Системный анализ и управление в биомедицинских системах **11** (3), 657 (2012).
4. В. Н. Крутько и В.И. Донцов, *Системные механизмы и модели старения* (ЛКИ, М., 2008).
5. Ф. А. Атамурадова и В. И. Донцов, ДАН СССР **297** (1), 237 (1987).
6. Т. В. Kirkwood and S. Melov, Curr. Biol. **21**, 701 (2011).
7. R. F. Walker, Rejuvenation Res. **14**, 429 (2011).
8. В. Н. Крутько, В. И. Донцов, О. А. Мамиконова и др., Мед. новости **2**, 25 (2015).
9. В. Н. Крутько, В. И. Донцов, О. В. Захарьяшева и др., Авиакосмическая и экологическая медицина **48** (3), 12 (2014).
10. L. Hayflick, PLoS Genet. **3**, 220 (2007).
11. I. M. van Leeuwen, J. Vera, and O. Wolkenhauer, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. **365**, 3443 (2010).
12. M. P. Murphy and L. Partridge, Annu. Rev. Biochem. **77**, 777 (2008).
13. T. A. Rando and H. Y. Chang, Cell **148**, 46 (2012).
14. R. S. Sohal and W. C. Orr, Free Radic. Biol. Med. **52**, 539 (2012).
15. D. E. Harrison, J. R. Archer, and C. M. Astie, J. Immunol. **129**, 2673 (1982).
16. А. Я. Чижев, Е. С. Зенчук, В. Н. Крутько и В. И. Донцов, Технологии живых систем **10** (1), 41 (2013).

## Postnatal Ontogeny and Aging: Regulatory Model Full Curve of Human Mortality

V.I. Dontsov and V.N. Krut'ko

*Institute for Systems Analysis, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, prosp. 60-letiya Oktyabrya 9, Moscow, 117312 Russia*

A mathematical regulatory model of aging, that allows for the first time to receive the full curve of mortality in humans and mammals and to have a clear biological interpretation has been created. The model can be classified as a regulatory model related to ideas about the connection between ageing and processes of growth and development of the organism. Interaction stimulating and inhibiting regulatory cells with different speed spontaneous degradation allows to simulate a period of growth and development. Mortality is considered the reciprocal of the viability, and viability speed is equivalent to cell growth and tissue self-renewal. The model indicates the importance of regulatory mechanisms in tissues growth and self-renewal reduction with age, during the aging process in humans and animals. As regulatory impacts, unlike stochastic mechanisms, are susceptible to external influences, this opens up entirely new possibilities of radical influence on human aging and mammals.

*Keywords: development, aging, mortality, aging patterns, tissue growth*