

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
РУССКОГО ФИЗИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

ЖУРНАЛ  
РУССКОГО ФИЗИКО–ХИМИЧЕСКОГО  
ОБЩЕСТВА:

**ЖРФХО,**

**Том 88, Выпуск № 3**

Перезапущен под этим именем в 2015 году

Продолжение научного журнала ЖРФХО  
РУССКОГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, 1872–1930,  
возобновивших свою общественную, научную  
и издательскую деятельность в России  
16 апреля 1991 г.

Публикует:

- наиболее актуальные, полезные, оригинальные работы соотечественников по всем отраслям естествознания;
- письма читателей и научные статьи, программы и методики, рекламу, технические предложения, анализ, обзор, прогноз;
- энергетика, экология, охрана здоровья, сельское хозяйство, промышленность, техника, технология, экономика, наука.

*Не чины и звания, ни возраст и профессия авторов,  
а степень общественной пользы и оригинальность их мысли –  
единственный критерий отбора работ для публикации*

Приоритетная защита всех публикуемых материалов. Предназначен для всех, кому не безразличны современные земные проблемы, кто ищет конкретное поле деятельности для эффективного приложения своих интеллектуальных способностей.

ДЕВИЗ ЖУРНАЛА:

**«Новое искание Истин – только это и есть Наука»**

**Д.И. Менделеев**

## ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗАКОНА

**А.В. Артёмов (г. Одесса, Украина)**

По образному выражению Бертрана Рассела, "разумные" рассуждения в области естественных наук, без использования математических формул (математической модели), ведут подчас к ложным выводам. Поэтому вполне оправдано стремление к поиску объяснений биологическим явлениям с помощью математических методов, издавна используемых для описания поведения неживых объектов, физических и химических процессов. Тем более что биологические процессы являются таковыми лишь в своих конечных проявлениях, но в основе их лежат те же физические и химические взаимодействия. В частности, старение является общим для всей природы феноменом. В физике и химии старение рассматривают как самопроизвольное необратимое изменение объекта под действием теплового движения молекул и атомов, светового и иного излучения, механических воздействий, гравитационных и магнитных полей и других факторов, в результате чего объект теряет свои структурные характеристики и первоначальные свойства. В связи с этим при рассмотрении старения делается акцент на неизбежность деградации, которая происходит вне зависимости от идеальности окружающих условий – как следствие возникновения и существования объекта. В этой неизбежной нестабильности нередко видят стремление к термодинамическому равновесию, то есть переходу к более вероятному состоянию, обладающему максимальной энтропией.

Как заметил И. Пригожин, законы природы предусматривают только смерть. Иначе говоря, разрушение, исчезновение, и вообще любое проявление непостоянства можно рассматривать как главный тренд в природе, характеризующийся в рамках второго начала термодинамики как стремление к возрастанию энтропии.

Старение и смерть объектов живой природы, при первом рассмотрении, хорошо вписывается в эту схему. Поэтому, с естественно-научной точки зрения, неспособность противостоять разрушению нередко служит основанием для рассмотрения старения с позиции второго начала термодинамики, предписывающего

увеличение энтропии, являющейся мерой неупорядоченности системы. Тем не менее, процесс биологического старения не нашёл удовлетворительного объяснения в рамках термодинамических представлений. В связи с этим необходимо отметить некоторые моменты, предопределяющие непродуктивность использования понятия термодинамической системы (ТС) и связанных с ним определений открытой, закрытой и изолированной ТС для обоснования старения в живой природе. Например, эритроцит – клетка, потерявшая ядро, – остаётся открытой ТС, хотя обречён на смерть в течение нескольких недель. В то же время схожие открытые ТС – клетки большинства соматических тканей – продолжают жить годами и десятилетиями, до смерти самого организма. Также важно отметить, что Биосфера как совокупность всего живого на Земле, по отношению к Космосу, не является открытой системой – она получает от него только солнечную энергию в форме тепла, но использует исключительно образуемые ей самой органические и биохимические субстраты. Подобные ТС принято называть закрытыми, в отличие от изолированных ТС, не способных обмениваться ни веществом, ни энергией. При всём том Биосфера, оставаясь закрытой ТС, существует уже миллиарды лет, тогда как находящиеся внутри неё абсолютно открытые ТС – отдельные организмы и клетки внутри них – постоянно стареют и погибают.

Можно выделить ещё целый ряд нестыковок, из которых видно, что физические представления о термодинамической системе и энтропии не вполне подходят для объяснения старения в живой природе. Например, физические науки не рассматривают события в термодинамических системах в ракурсе возрастной зависимости происходящих изменений, что является определяющей чертой биологического старения. Напротив, для классических ТС свойственны циклические переходы от одного квазистатического состояния в другое, что нельзя применить к возрастным изменениям биологических объектов. В термодинамических процессах необратимость не рассматривается как неизбежность, что, однако, характерно для старения как биологического феномена. И наконец, на биологическую материю нельзя адекватно спроецировать представления о характере открытости ТС, что продемонстрировано выше на примере Биосферы и находящихся в ней объектов.

В этой связи нужно заметить, что неприменимость второго начала термодинамики сближает Биосферу с Вселенной. Как известно, теоретической физикой опровергнут первоначальный вывод

из второго начала термодинамики о неизбежной тепловой смерти Вселенной. Оказалось, что здесь не применим второе начало термодинамики в связи с наличием гравитации как организующего принципа, вносящего поправку в известный термодинамический тренд. Поэтому, обращаясь с позиции физических законов к биологическому старению, надо помнить, что аналогичная организующая сила присутствует в живой природе. В качестве неё выступают нуклеиновые кислоты (прежде всего ДНК), и пока они присутствуют внутри объекта, его метаболизм не подвластен общему закону энтропии, а судьба объекта здесь не определяется термодинамическим понятием открытости или закрытости системы. Фатальная судьба эритроцита, утрачивающего вместе с ядром этот организующий принцип, на фоне длительного существования в организме соматических клеток, одно из подтверждений этому. Таким образом, представление о старении и неизбежности смерти биологических объектов в рамках второго начала термодинамики, предусматривающего возрастание энтропии, является поверхностным. Оно использует лишь внешнее сходство феномена биологического старения с термодинамическими процессами в неорганическом мире.

Как видно, законы термодинамики не способны объяснить старение и смерть отдельных биологических объектов при бесконечном воспроизводстве жизни, осуществляемом этими же объектами в Биосфере. Закон старения живых объектов должен одновременно объяснять бесконечность жизни. Только так может быть решена проблема, обозначенная полвека назад одним из крупнейших физиков 20 века, лауреатом Нобелевской премии **Ричардом Фейнманом**. Суть его тезиса заключается в том, что отсутствие в биологии закона, который утверждал бы обязательную конечность жизни каждого индивида, допускает потенциальную возможность бессмертия, то есть своего рода биологический вечный двигатель, запрещённый физическими законами. Как раз Биосфера и даёт нам пример этого вечного двигателя, в отличие от тех объектов, совокупностью которых она является.

Подводя краткий итог сказанному выше, можно отметить, что старение, как в живой, так и неживой природе, имеет общие черты и может быть охарактеризовано как разрушение системы, не способной к самосохранению своей структуры. Важно заметить, что, хотя природа не терпит постоянства, не все происходящие в ней изменения и разрушения можно объяснить старением.

На примере Вселенной и Биосферы можно убедиться в существовании систем, на которых старение не распространяется. Подчеркнём, что неподверженность старению не означает вечность, но лишь указывает на отсутствие связи между возрастом и возможной гибелью системы. Непосредственная зависимость от возраста – главное отличие старения от других изменений, в том числе и деградиционных, которые происходят в природе. Именно эта важнейшая особенность не интересна для термодинамики, законы которой безрезультатно пытаются эксплуатировать для объяснения старения в живой природе. Поэтому, рассматривая живые объекты, вероятность смерти которых зависит от времени их существования, следует обратить внимание на иные физические законы, способные стать основой построения общей теории старения.

В рамках такой теории, старение объектов можно представить как распад системы, в структуре которой имеются нестареющие элементы. Это условие, объединяющее все стареющие объекты в живой и неживой природе, указывает на наличие предела структурной организации – элементарной единицы, на которую внутри определённой системы не распространяется старение. Данное представление, не привычное для медико-биологического подхода, тем не менее, абсолютно однозначно вытекает из математического закона и формулы, предложенной ещё в 19 веке **Бенджамин Гомпертцом** и хорошо описывающей реальные графики смертности. Предложенная им математическая модель старения рассматривает увеличение вероятности смерти как результат равномерной и не зависящей от возраста потери жизнеспособности (жизненной силы). Важно подчеркнуть, что формула Гомпертца схожа с формулами ряда физических процессов. Однако, в отличие от известных формул физических законов, здесь за символами пока стоят лишь математические отношения, но не реально вычисленные величины. Тем не менее, формула Гомпертца отражает вполне реальный график, показывающий вероятность смерти, определяемой как отношение числа умерших к числу доживших до определённого возраста. Б. Гомпертц первым обратил внимание, что указанную зависимость можно выразить экспоненциальной функцией и предложил для неё коэффициенты:

$$h(t) = h_0 e^{kt}, \quad (1)$$

где  $h_{(0,t)}$  – вероятность смерти в начальный и конечный период жизни,  $k$  – параметр функции Гомпертца, отражающий потерю жизненной силы,  $e$  – основание натурального логарифма,  $t$  – время.

Наиболее интересным и, можно сказать, таинственным в этой формуле является коэффициент  $k$  – константа, отражающая регулярную потерю жизненной силы. Во время создания данного закона не было известно микроскопическое строение органов и тканей и, в частности, универсальная роль клеток, позднее показанная **Р. Вирховом** в теории клеточной патологии. Однако и без этого понятно, что под утратой жизненной силы (жизнеспособности) надо понимать потерю материальных субстратов – элементарных структур, которые обеспечивают определённые жизненно необходимые функции. Так, если в формуле (1) заменить величину  $h$ , отражающую вероятность смерти на величину жизненной силы –  $N$ , то формула приобретёт вид:

$$N(t) = N_0 e^{-kt} ; \quad (2)$$

и экспонента будет иметь убывающий характер, сходно с экспонентой радиоактивного распада. Кстати и формула (2) также абсолютно совпадает с формулой радиоактивного распада. Однако закон радиоактивного распада выведен из реальных наблюдений физического процесса, где первой величиной стал именно экспериментально установленный коэффициент распада  $k$ , что в дальнейшем дало возможность по количеству не распавшихся атомов вещества  $N(t)$  определять возраст объекта. В экспериментальной геронтологии коэффициент  $k$  не привязан к реальным событиям и структурам, его определяют не опытным путём, а рассчитывают по экспоненте смертности. Поэтому величина  $N$  до сих пор носит условный характер и не имеет реального содержания. Чтобы закон старения приобрёл точность физического закона, необходимо найти в структуре объекта нестареющую единицу – своеобразный *носитель жизненной силы*, теряющийся равномерно, пропорционально своей величине и доступный количественной оценке. Тогда формула (2) станет реальным законом биологического старения, где  $N$  и  $k$  будут иметь статус величин, привязанных к определённой структуре живого объекта.

Современные медико-биологические науки и, в частности геронтология, рассматривают поиск этой величины как поиск причины старения клетки, что нередко ассоциируется с накоплением внутри неё некомпенсированных повреждений или постоянной утратой составляющих элементов. Весь вопрос в том, что представляет собой та элементарная структура, вместе с которой регулярно растрачивается жизненный потенциал? Так, тезис о конечной неразложимости материальных объектов, введённый в физику постулатом Планка, неожиданно приобретает фундаментальный методологический смысл при рассмотрении биологического старения. Поиск причины старения в живой природе подводит нас к пределу в понимании целого как совокупности элементарных составляющих – пределу, до которого можно идти в объяснении свойств объекта.

Рассматривая жизнедеятельность организмов, мы можем углубляться до уровня мельчайших биологических молекул и простых органических соединений. Несомненно, что познание этого уровня важно в понимании живой материи. Однако накопленные за истекшее столетие знания о функционировании клетки на уровне ультраструктур и макромолекул не приблизили к пониманию механизма старения. Так, можно привести цитату, датированную 1915 годом: *«Не существует методов, которые могли бы обнаружить и доказать старение клетки, ... в настоящее время совершенно невероятно, чтобы мы могли с помощью каких-то реакций или физико-химическими измерениями определить процесс старения»* [5]. Сказанное сто лет назад, без купюр, вписывается в текущий уровень знаний. Можно потратить следующие сто лет, чтобы ещё больше проникнуть в клеточные структуры и метаболизм, пытаясь отыскать на нано-уровне пусковой механизм старения. Однако, скорее, это повод задуматься об упомянутом пределе, до которого можно идти. В противном случае современная геронтология может уподобиться беспомощному Ахиллу, которого, согласно известной апории Зенона, лишили возможности догнать медлительную черепаху путём подмены понятия числа, определяющего конкретное расстояние, понятием процесса, где число предстаёт лишь как элемент поиска бесконечно малой величины. Так, и в геронтологии мы рискуем остаться в плену виртуальной бесконечности в стремлении понять конкретный феномен природы, где всё определяется конечными объектами.

Надо отметить, что ответ на вопрос о характере предельной величины, которую теряет организм в процессе старения, отчасти содержится в математическом законе Гомпертца. Для этого данный закон надо спроецировать на определённые знания, которые приобрела медико-биологическая наука за прошедшее столетие, то есть посмотреть на медико-биологический феномен с позиции описывающей его математической модели. Понятно, что эта модель не раскрывает сути – не указывает на характер величины – жизненной силы, которая теряется равномерно. Однако здесь имеется важное и неоспариваемое условие: потеря структуры, которая несёт эту жизненную силу, не должна зависеть от возраста объекта, а быть пропорциональной величине жизненной силы. Именно это и отражает коэффициент  $k$  в приведённых выше формулах. Фундаментальное медико-биологическое значение этого коэффициента состоит в том, что он устанавливает границу между тем, что в организме стареет, а что не стареет.

Так, с медико-биологической точки зрения, не вызывает сомнения, что в организме являются старыми и органы, и ткани – этому есть и определённые морфологические подтверждения. Что касается старения клеток, то для этого феномена до сих пор не найден структурный эквивалент, хотя геронтология не сомневается в его существовании. Ранее мы пришли к выводу, основывающемуся на медико-биологических данных, что для объяснения старения многоклеточного организма не требуется прибегать к тезису о старении клеток, который к тому же ничем не подтверждён. При этом старение было определено как возраст-независимая элиминация клеток в тканях [1-3]. Сейчас мы хотим обратить внимание на то, что при огромной насыщенности геронтологии работами с использованием серьёзного математического аппарата, не было обращено внимание на недопустимое противоречие, которое представление о старении клетки вносит в математическую конструкцию закона старения. При этом мы хотим обратить внимание на многочисленные факты, указывающие на то, что с возрастом количество клеток в организме уменьшается.

Конечно, организм может лишиться некоторых органов или части этих органов, а также тканей, в результате случайных травм, заболеваний и т.п. Однако эти потери случайны, они не связаны с самим процессом старения, не имеют регулярного характера и не присущи большинству стареющих организмов, не говоря уже о том, что для некоторых органов потеря просто не совместима с



жизнью. Поэтому указанные потери не противоречат закону Гомпертца. Если же говорить о потере клеток, то уже в начале прошлого века это явление стали отмечать как неотъемлемый элемент старения. По этому вопросу имеется обширный, отчасти систематизированный, материал. Например, в известной монографии **И.В. Давыдовского** даже указано, какой процент клеток элиминируется в той или иной ткани или органе в процессе старения [5]. В современных геронтологических публикациях факт возрастной элиминации клеток приводится как само собой разумеющийся, о чём свидетельствует ниже приводимая цитата.

*«Уменьшение количества клеточных элементов само по себе может сказаться на деятельности органа, ткани... Кроме того, наряду с погибшими клеточными элементами многие клетки находятся на разных стадиях дегенерации, на этапах периода от нормального обмена и функций к их полному угасанию. Итак, уменьшение количества клеточных элементов в старости – один из факторов, влияющих на функции органов, систем»* [8].

Таким образом, признавая факт потери клеток с возрастом, геронтология упустила из виду, что, согласно математическому закону, регулярно теряющаяся структура не может стареть. Иначе говоря, потеря клеток в тканях как феномен, ассоциированный со старением клетки, в рамках математического закона существовать не может. Дело в том, что в этом случае никакой равномерной, возраст-независимой потери жизненной силы (как этого требует математический закон) не будет! Потеря жизненной силы будет нарастать с возрастом, и вместо коэффициента  $k$  необходимо будет ввести ещё одно экспоненциальное уравнение, отражающее потерю жизненной силы, типа:

$$K_{(t)} = k + K_{(0)} \exp(tk), \quad (3)$$

где  $t$  обозначает время,  $K_{(t,0)}$  – коэффициент потери жизненной силы в зависимости от времени, то есть связанный с потерей клеток из-за старения,  $k$  – коэффициент, отражающий потерю жизненной силы вне связи со временем, то есть обусловленную старением клеток без их элиминации.

Таким образом, возраст-зависимая потеря клеток (а именно это должно быть, если клетки стареют) требует учёта в математическом законе формулы (3), что делает не возможным использование математического закона при изучении смертности в

различных стареющих популяциях в том виде, как его предложил Гомпертц. Однако именно с этой целью закон Гомпертца успешно применяется много десятилетий, не нуждаясь в принципиальных поправках и не имея альтернативы. Отсюда следует вывод, что потеря жизненной силы происходит по формуле Гомпертца – вне зависимости от возраста. Поэтому, если мы наблюдаем ассоциируемую со старением элиминацию клеток в организме, то эта элиминация должна иметь возраст-независимый характер. Только так можно «примирить» факт возраст-ассоциированной потери клеток в организме с формулой (2), не придумывая новых математических законов старения.

Таким образом, чисто теоретически, то есть опираясь на анализ известного факта в рамках математического закона старения, можно сделать вывод, что в тканях организма происходит не зависящая от возраста элиминация клеток. Этот вывод есть следствие математического закона старения, указывающего на невозможность потери клеток в организме в связи с их старением. Иначе говоря, если старение клеток имеет место, оно не должно приводить к их элиминации из организма, хотя с медико-биологических позиций старение клеток, завершающееся их смертью, представляется вполне естественным событием на фоне того исхода, который неизбежен для организмов, образуемых этими же клетками. Здесь мы сталкиваемся с необычной для медицины и биологии ситуацией, когда «разумное» объяснение должно уступить место математическим доводам.

Тем не менее, геронтология продолжает эксплуатировать тезис о старении клеток как причине старения целостного организма, не пытаясь подвергать анализу тот факт, что реально наблюдаемое старение ассоциировано с потерей клеток во многих тканях и органах. Первоначально мы подошли к разрешению этого противоречия с медико-биологических позиций, предложив концепцию стохастического (возраст-независимого) механизма элиминации клеток в тканях путём апоптоза[1-3]. При этом, не зная как происходит потеря клеток в организме в целом, мы отметили, что конкретно в эндотелии роговицы она имеет возраст-независимый характер. Иначе говоря, сначала был «увиден» медико-биологический механизм возраст-независимой элиминации клеток, чему способствовало изучение роговицы в процессе старения и, в частности, влияния возрастных изменений клеточной численности на функциональное состояние данной ткани.

Это исследование позволило прийти к выводу, что старение организма является результатом старения не клеток, а тканей. Само же старение тканей есть результат регулярной возраст-независимой элиминации клеток, приводящей к снижению функциональных способностей ткани.

Данное объяснение причины старения многоклеточных организмов, построенное на игнорировании старения клеток, вполне ожидаемо влечёт неприятие не только среди геронтологов, но и в целом в медико-биологической среде. Это обусловлено тем, что представление о старении клетки, хотя и не имеет никакого материального подтверждения, однако за прошедшее столетие стало базовым положением в биологии и медицине. Оно постоянно эксплуатируется не только при обсуждении геронтологической тематики, или тем, посвящённых апоптозу и клеточной патологии, его можно встретить в любом другом контексте. Отход от этого стереотипа требует не столько фактов, сколько пересмотра менталитета медиков и биологов, многие десятилетия формировавшегося под воздействием данного догмата. Действительно, надо говорить о догмате – своеобразном символе веры, ничем не подтверждённом, но ставшем необходимым не только для понимания старения. Как средневековый флогистон тезис о старении клетки стал для медико-биологической науки не только удобной абстракцией, но и орудием борьбы с инакомыслием, не допуская видения феномена иначе, чем в ракурсе старения клеток. Так, на правах аподиктического тезиса, не нуждающегося в каком-либо доказательстве в силу естественной очевидности, представление о старении клетки вошло в медицину и биологию.

Всё выше сказанное привело к необходимости подойти к предлагаемой здесь концепции как к физической теории не только по причине того, что живые организмы являются частью природы, (от др. греч. φύσις – *физика*, то есть *природа*), но и с позиции такой же строгости доказательства, когда приоритет отдаётся математическому осмыслению, а не "разумным" рассуждениям. В этой связи математическое опровержение старения клеток в многоклеточном организме, увиденное через противоречие между математическим законом старения и хорошо известным фактом уменьшения клеток в организме с возрастом, можно рассматривать как важное теоретическое доказательство на пути преодоления сформировавшегося стереотипа мышления. Оно важно ещё и потому, что представление о старении клетки впервые опровергается как математически не

допустимое в рамках признанной самой же геронтологией математической модели старения. Так, математическая модель старения предусматривает исключительно возраст-назависимую потерю жизненной силы. Это может быть любая структура – как находящаяся внутри клеток, так и сами клетки. Если мы говорим о старении клеток, то эта структура должна находиться внутри них и элиминироваться вне связи с возрастом. При этом сами клетки не гибнут (элиминируются), хотя и стареют.

Как видно, математическое понимание старения таково, что любая стареющая структура в организме может терять свою жизнеспособность (жизненную силу), но не может погибать в результате старения. Так, с помощью математического подхода ещё раз можно оценить смысл тезиса, определяющего старение, как распад сложной системы, состоящей из нестареющих элементов. Это положение, хорошо известное в физике (особенно на примере радиоактивных элементов) приобретает особое значение в геронтологии. Таким путём мы получаем математическое обоснование высказанного ранее тезиса о том, что старение тканей происходит без старения клеток, а является, по сути, распадом тканевой системы. Здесь ещё раз следует подчеркнуть необоснованность подхода к изучению старения с позиции законов термодинамики. Обозначенная выше специфичность старения объединяет его с таким физическим процессом как радиоактивный распад, к объяснению которого также не применимо понятие ТС.

Надо отметить, что тезис о старении как распаде тканевой системы был применён нами одновременно с предложенным медико-биологическим обоснованием данного процесса[1]. Тем не менее, в последующих публикациях [2,3] такая характеристика не использовалась из-за очевидного намёка на известный физический процесс, для чего, как казалось, не было достаточных оснований. Теперь мы приходим к выводу, что для обнаруженного феномена возраст-независимой элиминации клеток в тканевой системе понятие распада должно приобрести терминологический смысл. Этим самым подчёркивается, что, хотя в основе старения многоклеточных организмов лежит биологический механизм, его природная суть, то есть физика, определяется универсальным математическим алгоритмом, характеризующим процесс распада систем, представляющих собой совокупность стареющих и нестареющих элементов.

Именно это понимание организма как системы, теряющей нестареющие элементы, было заложено в формуле Гомпертца, интересным образом совпавшей с формулой обнаруженного через несколько десятилетий радиоактивного распада. К сожалению, последующий прогресс медицины и биологии, приведший к познанию организма на уровне, недоступном в начале 19 века, создал соблазн, что раскрытие причины старения заключено исключительно в поиске ещё одной неизвестной структуры, а не в понимании взаимоотношений между уже известными структурами. Теперь мы можем посмотреть на старение живых объектов как на физический процесс, принципиальный механизм которого описан в строгой математической форме, не допускающей произвольного толкования фактов. Одним из таких фактов является потеря клеток в органах и тканях в процессе старения, что опровергает тезис о старении клеток.

Как отмечалось ранее, первоначально мнение о возраст-независимой элиминации клеток, то есть представление об отсутствии их старения, возникло на основе немногочисленных наблюдений, не подвергнутых статистической обработке. Эта идея главным образом базировалась на медико-биологических представлениях. Теперь мы имеем возможность подкрепить её, а также продемонстрировать медико-биологический смысл изложенных выше математических рассуждений, с помощью результатов наблюдений за конкретной тканевой системой в процессе старения. Ниже представлены данные о плотности эндотелия 153-х роговиц, полученных из глазного банка, от 110 доноров различного возраста (18 – 72 лет). Количество клеток (плотность на мм кв.) определено в автоматическом режиме, с помощью мульти-анализирующего эндотелиального микроскопа для глазных банков. Объекты были разбиты на 5 возрастных групп, по десятилетиям, с целью более детальной (пошаговой) оценки возрастных изменений. Полученные данные представлены в таблице 1.

Исходя из представленных данных, график снижения плотности эндотелиальных клеток в процессе старения будет выглядеть следующим образом (рис.1). Как можно заметить, экспонента тканевого распада, которую демонстрирует эндотелий роговицы, близка к хорошо известному классическому графику радиоактивного распада.

Таблица 1. Изменение плотности клеток заднего эпителия роговицы в зависимости от возраста.

Номер группы	Возрастной промежуток	Плотность эндотелиальных клеток на 1 мм <sup>2</sup> (M±m)	Количество наблюдений (n)
1	18÷29 лет	3610±530	8
2	30÷39 лет	3410±370	17
3	40÷49 лет	2945±320	33
4	50÷59 лет	2785±340	49
5	60÷72 года	2660±280	46

Также важно отметить, что представленный график старения тканевой системы принципиальным образом отличается от типовых кривых, характеризующих популяции, состоящие из стареющих объектов (рис.2), хорошо известные в геронтологии [6]. Сравнение двух этих графиков позволяет убедиться в том, что старение тканевой системы, которую демонстрирует эндотелий роговицы, является результатом не старения его клеток (иначе бы имел место график на рис.2), а их возраст-независимой элиминации, что можно охарактеризовать как распад тканевой системы, по аналогии с известным физическим процессом.

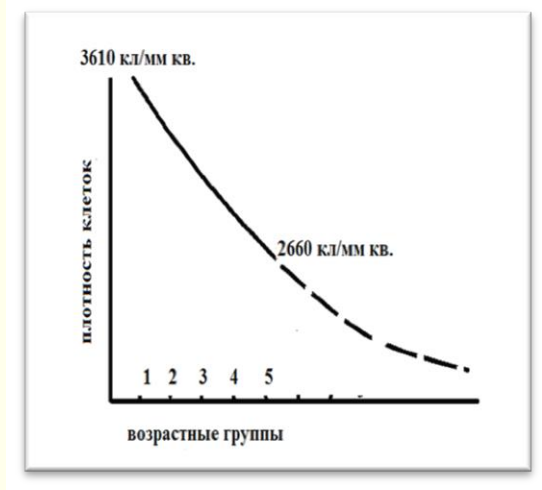


Рис. 1. График изменения клеточной плотности в тканевой системе (эндотелий роговицы) с возрастом

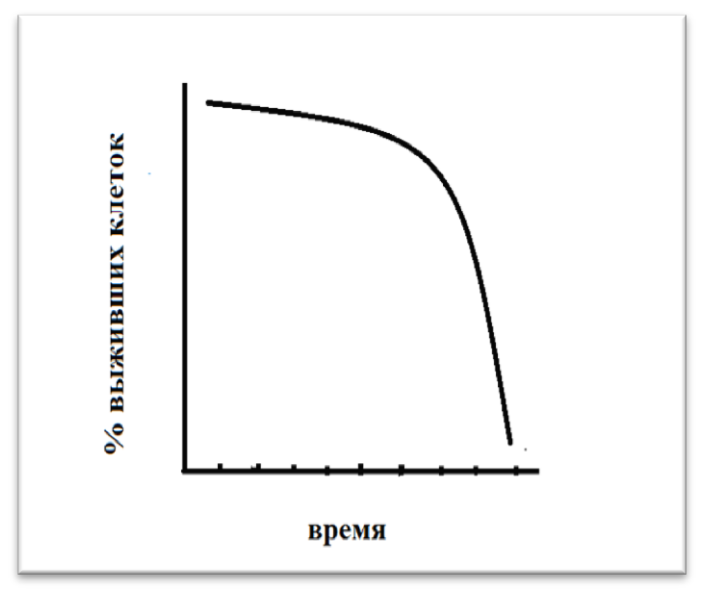


Рис. 2. Типовая кривая элиминации стареющих объектов (см., например, монографию А. Комфорта [6])

Из представленного на рис.1 графика видно, что правая часть экспоненты, обозначенная пунктиром, уходит в виртуальное пространство, то есть находится далеко за пределами реально достижимой для человека продолжительности жизни. Это вполне объяснимо, если обратиться к конкретным цифрам. Так, коэффициент распада тканевой системы, являющийся производной функции, график которой иллюстрирует экспонента на рис.1, может быть представлен стандартной формулой дифференциального уравнения:

$$k = dN / N dt , \tag{4}$$

где  $k$  – коэффициент распада (в данном случае он означает вероятность элиминации клеток за период в 1 год и берётся со знаком минус, учитывая убывание количества клеток),  $N$  – количество клеток (в нашем случае – плотность). Формулу для расчёта коэффициента  $k$  можно получить из формулы (2):

$$k = \ln N_t / N_0 / t. \quad (5)$$

Из таблицы 1 и рис.1 видно, что за период ( $t$ ) с 20 до 70 лет произошло снижение плотности клеток с 3610 ( $N_0$ ) до 2660 ( $N_t$ ). Подставляя эти данные в формулу (5) получим приблизительное значение:  $k \approx -0,006$ .

Таким образом, математическая величина, символизирующая потерю жизненной силы в формуле Гомпертца, предстаёт как биологическая константа, характеризующая потерю клеток в тканевой системе. Благодаря зеркальной микроскопии об элиминации клеток эндотелия роговицы в офтальмологии стало известно ещё в 70-80-х прошлого века, в литературе можно найти даже процент потери клеточной плотности, равный 0,6% за год [4]. Представленная как вероятность - 0,6/100, эта величина совпадает с найденным выше коэффициентом распада  $k$ . Однако раньше эта величина упоминалась лишь как статистический факт, её математическое соответствие функции Гомпертца не было осознано.

Зная константу  $k$ , а также начальную численность клеток тканевой системы ( $N_0$ ) и конечное, то есть минимальное количество ( $N_t$ ), ниже которого эта тканевая система не способна функционировать в интересах организма, можно определить время  $t$ , на которое рассчитана функция данной тканевой системы в организме. Это позволяет сделать формула (2), но проще использовать логистическую формулу, исходя из известных начальных и конечных параметров, а также коэффициента потери, тогда:

$$N_t = N_0(1 - k)^t, \quad (6)$$

откуда

$$t = \log_{(1-k)} \frac{N_t}{N_0}. \quad (7)$$

В формуле (7) величина  $N_t$  может быть взята как минимальная плотность клеток, обеспечивающая сохранность барьерной функции, с которой связана прозрачность роговицы. Эта граница, по мнению специалистов, находится вблизи отметки 500 кл/мм<sup>2</sup>[7]. Тогда, исходя из представленных выше данных, где плотность в младшей возрастной группе составила 3610 кл/мм<sup>2</sup>, время, на которое хватит этого количества клеток при годовой потере, определяемое коэффициентом  $k$ , составит:

$$N_t / N_0 = 500/3610 \approx 0,13$$



$$1 - k = 0,994$$

$$t = \log_{0,994}^{0,13} \approx 339,0$$

Итак, значение логарифма указывает на срок 339 лет, то есть к отметке  $500 \text{ кл/мм}^2$  экспонента на рис.1 опустится за время, которое в несколько раз превышает реальную продолжительность жизни. Этим и объясняется характер полученной нами экспоненты на рис.1. Однако в человеческой популяции встречаются индивидуальные показатели для младшей возрастной группы  $1000 \text{ кл/мм}^2$  и менее. При таком резерве, вся экспонента может уложиться в отрезок до 100 лет, а шансы сохранить функциональные возможности тканевой системы до старости уменьшаются, что иногда и проявляется в виде своеобразной возрастной патологии – эндотелиальной дистрофии.

Несомненно, что каждая тканевая система имеет свой жизненный резерв, чем объясняется известная неравномерность старения различных органов и тканей. Особенно важно знать этот резерв ( $N_t / N_0$ ) для тканевых систем, определяющих жизненно важные функции, в частности, сократительную функцию сердца. Это позволит реально оценить максимальную продолжительность жизни и объяснить причину т.н. «внезапной» смерти. Когда будет найдено такое соотношение, «внезапная» смерть перестанет быть внезапной и непредсказуемой, каковой казалась эндотелиальная дистрофия, пока не был найден предельный уровень ( $N_t$ ) для этой тканевой системы. Возможность определения максимальной продолжительности человеческой жизни, как это теперь можно сделать в отношении жизнеспособности роговицы, остановит спекуляции на тему бессмертия или «рекордов» долголетия. Надо надеяться, что настоящая работа, являющаяся первой попыткой математического обоснования новой концепции старения, привлечёт внимание к этой теме представителей точных наук, с помощью чего медико-биологическая наука сможет преодолеть догматическое представление о старении клетки, являющейся тормозом для геронтологии.

## Резюме

Наличие нескольких сотен теорий старения при отсутствии одной, объясняющей причину данного феномена, привело к тому, что проблема старения давно вышла за рамки геронтологической тематики, привлекая внимание не только биологов и медиков, но и представителей других наук. Однако участие математиков, иногда с

использованием довольно сложного математического аппарата, в основном сводится к построению сложных математических моделей, экстраполирующих, например, математические построения теории надёжности без учёта специфики рассматриваемого феномена.

Не отличается оригинальностью и подход к биологическому старению как универсальному природному, то есть физическому явлению. Здесь уже много десятилетий эксплуатируется второе начало термодинамики и представление об энтропии, что не дало ничего нового в понимании причины старения.

В данной статье мы постарались вскрыть причины формализма физико-математического подхода в изучении старения. В частности, была отмечена некорректность подхода к стареющему объекту как термодинамической системе.

В природе нет постоянства; и любой объект изменяется, разрушается и даже исчезает. На первый взгляд, это соответствует термодинамическому тренду – переходу в наиболее вероятное состояние, обладающему большей энтропией. Однако для стареющего объекта главное не то, что происходящие в нём изменения, как и в термодинамической системе, завершаются достижением состояния с большей энтропией. Принципиальным моментом здесь является то – как это происходит!

Здесь мы, возможно, впервые делаем акцент на том, что старение, с физической точки зрения, не термодинамический процесс, а распад системы, в основе которой лежат нестареющие элементы. Это объединяет старение в живой природе с аналогичными процессами физического мира и, в частности, с радиоактивным распадом. Неслучайно формула математического закона старения, предложенная Гомпертом, тождественна формуле указанного физического процесса.

Закон Гомперта геронтология признаёт как безальтернативную математическую модель старения. Это, действительно, так, потому что данный закон является частным выражением общего принципа. Именно поэтому радиоактивный распад и старение описываются одной формулой. Мы впервые постарались продемонстрировать это на примере старения эндотелия роговицы – тканевой системы, экспонента распада которой практически совпадает с экспонентой, известной для физического процесса.

Обращение к математическому закону старения и его главной формуле позволило увидеть опровержение главной геронтоло-

гической (а, по сути, медико-биологической) догмы о старении клеток. Согласно математической формуле, предложенной Гомпертцом, стареющая структура в составе объекта старения не может исчезать (гибнуть, элиминироваться). Однако, хорошо известно, что с возрастом количество клеток в организме уменьшается.

Ранее мы ссылались на этот факт, оперируя только данными относительно эндотелия роговицы, с помощью которых показали возраст-независимый характер элиминации клеток в этой тканевой системе. На основании этого мы утверждали, что аналогичным образом должны распадаться и другие тканевые системы, то есть без старения клеток, в результате их случайной (стохастической) элиминации. Внимательное прочтение математической формулы Гомпертца позволяет увидеть, что иного – не дано! Если клетки элиминируются в связи с возрастом, то этот процесс может быть только возраст-независимым. В противном случае в формуле Гомпертца исчезнет главный коэффициент – определяющий возраст-независимую потерю жизненной силы.

Надо надеяться, что настоящая работа, являющаяся первой попыткой математического обоснования новой концепции старения, привлечёт внимание к этой теме представителей точных наук, с помощью чего медико-биологическая наука сможет преодолеть догматическое представление о старении клетки, являющейся тормозом для геронтологии.

### Литература

1. Артемов А.В. Донорская роговица в аспекте современной патологии/ Артемов А.В.// Одесса: Интерпринт. - 2007.-186 с.
2. Артемов А.В. Возрастные изменения эндотелия роговицы как отражение универсального механизма старения /Артемов А.В.// Офтальмологический журнал. - 2009.- № 4.- с.71-80.
3. Артёмов А.В. Старение тканей – без старения клеток: универсальный механизм старения / Артемов А.В. // Журнал Русского Физического Общества ЖРФМ, 2013, № 1-12 (ЖРФХО, Т. 85, вып. № 1), с.108-137.

## Русское Физическое Общество

4. Вит В.В. Строеие зрительной системы человека /Вит В.В.//. Одесса: Астропринт.-2003.- 664 с.
5. Давыдовский И.В. Геронтология / Давыдовский И.В.// М: Медицина,1966. - 300с.
6. Комфорт А. Биология старения/ Комфорт А.// М.: Мир. - 1967.- 340 с.
7. Mishima S. Clinical investigation of the corneal endothelium/ Mishima S. //Amer. J. Ophthalmol.-1982- V.93.- p.1-29.
8. <http://www.activestudy.info/otmiranie-kletok-i-izmenenie-ix-chisla/> ©Зооинженерный факультет МСХА.

**Артёмов Александр Валентинович**, – кандидат медицинских наук, профессор, врач онколог (г. Одесса, Украина), заведующий лабораторией патологоанатомии и консервации тканей ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМНУ», действительный член Русского Физического Общества, научный эксперт Русского Физического Общества

