УДК 51.76
ББК 22.172

DOI:10.33065/2307-1052-2020-1-31-122-126

Три стадии старения человека как регулирование в системе энергетического обмена

Бутов Александр Александрович,

доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой прикладной математики, ORCID ID: 0000-0002-8322-9892, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Бурмистрова Валентина Геннадьевна,

кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики, ORCID ID: 0000-0002-0789-0857, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Савинов Юрий Геннадьевич,

кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики, ORCID ID: 0000-0003-3622-0817, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Аннотация. В настоящей работе рассматривается математическая модель изменения в системе оптимального управления физиологическими процессами энергетического обмена в ходе старения. В результате исследований выявлено, что моменты изменения метаболического обмена являются переходом на другую стадию старения организма.

Ключевые слова: старение, математическое моделирование, процессы энергообмена, энергетический стресс.

Three Stages of Human Aging as a Regulation in the Energy Exchange System

Butov Aleksandr A.,

Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of the Department of Applied Mathematics, ORCID ID: 0000-0002-8322-9892, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Burmistrova Valentina G.,

Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Applied Mathematics, ORCID ID: 0000-0002-0789-0857, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Savinov Iuri G.,

Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Applied Mathematics, ORCID ID: 0000-0003-3622-0817, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Abstract. The article considers a mathematical model of changes in the system of optimal control of the physiological processes of energy metabolism during aging. It was found that the moments of change in metabolism are a transition to another stage of aging of the body.

Keywords: aging, mathematical modeling, energy exchange processes, energy stress.

Введение. Проблема старения актуальна и в медицинских, и в социальных аспектах. Одной из первых моделей, описывающих процессы старения, является классическая модель Гомпертца. Согласно обобщающему ее закону Гомпертца-Мейкхэма, смертность является суммой компонент, зависящих и не зависящих от возраста. При этом компонент Гомпертца экспоненциально возрастает с возрастом и описывает процесс старения. Модель Гомпертца-Мейкхэма можно условно отнести к классу механистических моделей, поскольку она основана на предположении об износе в терминах идеализированной «жизнеспособности».

Например, в [Иваницкий, Кринский, Сельков 1978: 77] старение организма рассматривается в рамках энергетического метаболизма и исследуется зависимость стационарной концентрации АТФ от активности обобщенной АТФазы, при этом утверждается, что за регулирование энергетического метаболизма отвечает гистерезис. В [Бутов, Санников 2002: 171] рассматривается система процессов энергетического обмена. В этих моделях реакцией на недостаточность энергии выступает повышение артериального давления. Согласно последним исследованиям, старение человека происходит в три этапа и связано с изменением качественного состава крови.

В описываемой работе предлагается математическая и имитационная модели системы энергетического обмена, характеризующего процесс старения живого организма. Авторы исходят из того, что изменения, которые провоцируют переход с одной на другую стадию старения, происходят тогда, когда энергетических ресурсов в организме меньше, чем потребностей. Графики, приведенные в данной работе, являются результатами имитационного моделирования» [Бурмистрова 2012].

Математическое описание структуры системы энергетического обмена. В работе рассматриваются процессы: концентрация триглицеридов, энергетические ресурсы, энергетическая потребность организма, уровень стресса, пороговая функция для аллостатической нагрузки, концентрация свободных радикалов [Бурмистрова 2012].

Пусть процесс $g = (g_t)_{t \geq 0}$ характеризует долю вырабатываемой объектом энергии. Предполагается, что $g = (g_t)_{t \geq 0}$ процесс типа Орнштейна-Уленбека:

$$dg_t = \mu \cdot (\bar{g} - g_t - \Theta_t) dt + \sigma_1 g_t dW_t^1, \quad g_0 = 0, \quad (1)$$

где μ – параметры модели, σ_1 определяет величину дисперсии случайного возмущения, и $W^1 = (W_t^1)_{t \geq 0}$ – стандартный винеровский процесс, $\Theta = (\Theta_t)_{t \geq 0}$ – пороговая функция для аллостатической нагрузки, которая будет описана ниже, $\bar{g}$ – усредненная потребность энергии в течение суток, σ_1 – характеристика возмущений.

Изменение доли энергетических ресурсов в течение жизни ($n' = (n'_t)_{t \geq 0}$) записывается как процесс:

$$n_t^l = n_t \cdot (1 + l_t), \quad (2)$$

процессы $n = (n_t)_{t \geq 0}$ и $l = (l_t)_{t \geq 0}$ будут описаны ниже.

Момент τ^Q – момент времени, когда энергетических затрат больше, чем имеется энергетических ресурсов (рисунок 1.) для внестрессового функционирования (без переходов в «форсированный режим») ($\tau^Q < \infty$ $P - i.i.$):

$$\tau^Q = \min \left\{ t : t > 0; (g_t - n_t^l) > 0 \right\}$$

Другими словами, в момент τ^Q объект переходит в стрессовое состояние. «Аккумуляция» вызванных стрессами изменений (т. е. накопление аллостатической нагрузки) происходит, когда $I \left\{ (g_t - n_t^l)^+ > \delta \right\}$. В моменты, когда аллостатическая нагрузка (интеграл от $(g_t - n_t^l) \cdot I \left\{ (g_t - n_t^l)^+ > \delta \right\}$) превысит пороговое состояние, объекту необходимо или исключить «стресс», или адаптироваться к этой ситуации. При адаптации в организме может, например, измениться поведение некоторых физиологических процессов [Бутов, Санников 2002: 171]. В настоящей работе адаптация происходит как одномоментное изменение вырабатываемой энергии и концентрации триглицеридов [Бурмистрова 2012]. Момент, когда адаптация в организме произойдет, будет определять начало новой стадии старения. На рисунке 1 можно увидеть изменения энергетических ресурсов и затрат со временем.

Рис. 1. Система взаимодействия энергетических ресурсов и потребностей (τ^Q – момент перехода в стрессовое состояние или «возможный» момент перехода на другую стадию старения).

Предполагается, что пороговая функция для аллостатической нагрузки $\Theta = (\Theta_t)_{t \geq 0}$ (впервые встретившаяся в формуле (1)), определяется как:

$$\Theta_t = \Theta_0 + \sum_{i=1}^{\infty} \beta_i I(t \geq \tau_i), \quad (3)$$

$$\text{где } \tau_i = \inf \left\{ t : t > \tau_{i-1}, \left(\int_{\tau_{i-1}}^t (g_s - n_s^l) \cdot I \left\{ (g_s - n_s^l)^+ > \delta \right\} ds \right) > \delta_i \right\}$$

В моменты τ_i происходит адаптация организма к энергетическому стрессу, где $i = 1, 2, 3, \dots$, β_i – параметры модели и определяются в ходе настройки модели. В момент τ_i уровень вырабатываемой энергии снижается на величину β_i .

В модели, процесс $f = (f_t)_{t \geq 0}$ – уровень стресса, вызванный недостаточностью энергетических ресурсов [Дильман 1987], определяется как:

$$f_t = \gamma \cdot (g_t - n_t^l) \cdot I(g_t - n_t^l > \delta) \quad (4)$$

где коэффициент γ – индивидуальный параметр объекта, который характеризует реакцию организма на стресс, вызванный недостаточностью энергетических ресурсов [Бурмистрова 2012].

Предполагается, что количество митохондрий определяет выработку энергии внутри клетки [Николаев 1989]. С возрастом их количество заметно уменьшается (уменьшение может быть связано либо со старением, либо с гибелью клеток) и, согласно [Козинец 2000], убывает по экспоненте со стохастическим возмущением. Нормированное количество митохондрий ($n = (n_t)_{t \geq 0}$) запишем со стохастическим дифференциалом:

$$dn_t = -n_t r_t dt + \sigma_2 n_t r_t dW_t^2, \quad n_0 = 1, \quad (5)$$

где $W^2 = (W_t^2)_{t \geq 0}$ – стандартный винеровский процесс (не зависящий от $(W_t^1)_{t \geq 0}$), характеризует подключение к работе новых митохондрий или случайное отключение старых, коэффициент σ_2 – параметр модели.

На рисунке 2 показана кривая изменения доли митохондрий с возрастом.

Процесс $l = (l_t)_{t \geq 0}$ соответствует динамике концентрации липидов (в первом приближении), (на рисунке 3 представлено первое приближение изменения динамики концентрации липидов с возрастом) которые с момента наступления i -й стрессовой ситуации, связанной с недостаточностью энергетических ресурсов, растут с коэффициентом α_i , $i = 1, 2, 3, \dots$:

$$dl_t = \sum_{i=1}^{\infty} \alpha_i \cdot I(\tau_i \leq t < \tau_{i+1}) dt + \sigma_3 \cdot dW_t^3 \quad (6)$$

Предполагается, что при определении концентрации свободных радикалов $r = (r_t)_{t \geq 0}$ нужно учитывать стресс, обеспечение энергетических потребностей, окисление липидов [Adachi, Ishii 2002: 487; Clancy, Gems, Hafen, Leevers, Partridge 2002: 296; Nordmann, Riviere, Rouach 1992: 219]. Процесс $r = (r_t)_{t \geq 0}$ определяется как:

$$r_t = \rho^g \cdot g_t + \rho^f \cdot f_t + \rho^l \cdot l_t, \quad (7)$$

Коэффициенты ρ^g , ρ^f , ρ^l характеризуют среднее время задержки реакции организма на энергетические потребности организма, на стресс, на окисление триглицеридов соответственно.

На рисунке 3 показана ситуация, когда объект, как компенсацию, изменяет динамику концентрации липидов; на рисунке 4 – снижение выработки энергии и переход на другую стадию старения.

Рис. 3. Система метаболического обмена организма с повышением концентрации триглицеридов

Рис. 2. Изменение доли митохондрий со временем (процесс $n = (n_t)_{t \geq 0}$)

Рис. 4. Система метаболического обмена со снижением уровня выработки энергии

Закключение. В результате проведенных исследований жизни идеализированного биологического объекта установлено, что старение организма неизбежно, связано со временем, стадийно, но переход с одной стадии старения на другую допускает коррекцию.

Источники и литература:

1. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978. 308 с.
2. Бурмистрова В. Г. Семимартингалы математические и компьютерные модели в задачах смертности. Автореферат... канд. ф.-мат. н. [Электронный ресурс]. URL: <http://dis.podelise.ru/text/index-53418.html?page=2> (дата обращения 20.01.2020).
3. Бутов А. А., Санников И. А. Математическая модель артериальной гипертонии как результата дисбаланса энергопродуктивности. // Обозрение прикладной и промышленной математики. М.: ТВП, 2002. Том 9. Выпуск 1. С. 171 – 172.
4. Дильман В. Н. Четыре модели медицины. Ленинград: Медицина, 1987. 288 с.
5. Николаев А. Я. Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1989. 495 с.
6. Козинец Г. И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. М.: Триада-Х, 2000. 336 с.
7. Adachi M., Ishii H. Role of mitochondria in alcoholic liver injury. // Free Radical Biology & Medicine. 2002. № 32. P. 487 – 491.
8. Clancy D.J., Gems D., Hafen E., Leevers S.J., Partridge L. Dietary Restriction in Long-Lived Dwarf Flies. // Science. 2002. Vol. 296. Issue 5566. P. 296 – 319. DOI: 10.1126/science.1069366.
9. Nordmann R., Riviere C., Rouach H. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. // Free Radical Biology & Medicine. 1992. № 12. P. 219 – 240.