

УДК 004.94:519.876.5:612.67

МОДЕЛЬ СТАРЕНИЯ В ФОРМЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО КОМПРОМИССА ПРОЦЕССОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Карев М.А., Бутов А.А.

ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: contact@ulsu.ru

В рамках данной статьи была построена математическая модель старения в форме онтогенетического компромисса процессов канцерогенеза и оксидативного стресса. Старение присуще всем объектам живой и неживой природы. Накопление повреждений в результате оксидативного стресса приводит к зависимому от возраста повреждению тканей, канцерогенезу и, наконец, к старению. С одной стороны, действие активных форм кислорода приводит к повреждению клеток, и, как следствие, к раку. С другой стороны, активные формы кислорода являются средством борьбы с опухолевыми клетками. Компромисс состоит в поддержании уровня свободных радикалов, эффективно подавляющего опухолевые клетки, и в то же время не сильно наносящего вред организму. На основе математической разработана имитационная компьютерная модель старения с возможностью изменений параметров интенсивностей появления опухолевых клеток, размножения, негативного воздействия свободных радикалов, ответа иммунитета. Проведен эксперимент по выявлению максимальной средней продолжительности жизни в зависимости от параметра гомеостатической характеристики.

Ключевые слова: канцерогенез, оксидативный стресс, активные формы кислорода, старение, гомеостатическая характеристика

AGEING MODEL IN THE FORM OF ONTOGENETIC COMPROMISE OF PROCESSES OF CARCINOGENESIS AND OXIDATIVE STRESS

Karev M.A., Butov A.A.

Public Educational Institution of Higher Professional Training Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: contact@ulsu.ru

The mathematical model of aging in the form of an ontogenetic compromise of processes of carcinogenesis and an oxidative stress is represented in the article. Aging is inherent in all the objects of wildlife as well as inanimate nature. The accumulation of damages due to oxidative stress leads to the tissue damage which is dependent on age, and also to carcinogenesis and, finally, to aging. On the one hand, action of active forms of oxygen leads to cell insult, and, as a result, to cancer. On the other hand, active forms of oxygen are the means to fight against tumoral cells. The compromise is in the maintenance of the level of free radicals which effectively suppress tumoral cells, and at the same time not high enough to harm an organism. On the basis of the mathematical model the imitating computer model of aging with the possibility of changes of intensity parameters of tumoral cells emergence, reproduction, free radicals negative impact and the immunity respond is developed. The experiment on detection of the maximum average life expectancy depending on parameter of the homeostatic characteristic is carried out.

Keywords: carcinogenesis, oxidative stress, active forms of oxygen, aging, homeostatic characteristic

Старение – это процесс непрерывно-го разрушения, присущий всем объектам живой и неживой природы. На данный момент существует несколько десятков теорий старения. Первая же осознанная четкая математическая модель старения была создана в 1825 году Б. Гомперцом [3]. Она до сих пор наиболее просто и ясно описывает смертность человека. Свободнорадикальная теория старения была выдвинута Денхамом Харманом в 1956 году. Сторонники этой теории считают, что накопление повреждений в результате оксидативного стресса приводит к зависимому от возраста повреждению тканей, канцерогенезу и, наконец, к старению.

Оксидативный стресс – процесс повреждения клетки в результате окисления. Наиболее опасная часть оксидативного стресса — это образование активных форм кислорода (АФК), в которые входят сво-

бодные радикалы. От 2 до 5% вдыхаемого воздуха преобразовывается в радикалы. Радикалы «уходят» внутрь клетки и сливаются с любой структурой, которая окажется у них на пути, нанося ей тем самым вред.

Канцерогенез – сложный патофизиологический процесс зарождения и развития опухоли. С одной стороны, действие активных форм кислорода приводит к повреждению клеток, и, как следствие, к раку. С другой стороны, АФК являются средством борьбы с опухолевыми клетками. Компромисс состоит в поддержании уровня свободных радикалов, эффективно подавляющего опухолевые клетки, и в то же время не сильно наносящего вред организму. Выявление таких уровней ведет к разработке научно-обоснованных методов продления жизни, методов борьбы с раковыми клетками, вносит существенный вклад в решение ряда вопросов в области геронтологии.

Цели и задачи

Целями настоящей работы являются:

1. Выявление компромиссных уровней свободных радикалов посредством компьютерного имитационного моделирования.
2. Построение математической и стохастической имитационной модели старения.
3. Максимизация средней продолжительности жизни.

Для этого необходимо выполнить следующие задачи:

1. Построение компьютерной имитационной модели динамики концентрации опухолевых клеток.
2. Анализ параметров и выявления компромиссных уровней свободных радикалов.

Материал и методы исследования

Смертность в модели Гомперца обратно пропорциональна жизнеспособности – «способности противостоять всей совокупности разрушительных процессов».

$$dV_t = -\lambda(t)V_t dt.$$

Также данный процесс представляет собой не что иное, как процесс энергетического истощения, убывающий пропорционально концентрации свободных радикалов, которая описывается уравнением:

$$dY_t = -\eta(Y_t - \bar{Y})dt + \sigma Y_t dW_t,$$

где $\sigma, Y_0 > 0, W = (W_t)_{t \geq 0}$ – стандартный винеровский процесс. $\bar{Y} > 0$ – уровень свободных радикалов. $\eta > 0$ – гомеостатическая характеристика, которая показывает за какое в среднем время $(Y_t - \bar{Y})$ уменьшается в среднем в $e = 2,718... \text{ раз}$.

Концентрация пораженных клеток описывается следующим уравнением:

$$dX_t = \zeta dt + \xi X_t dt - \alpha X_t Y_t dt + \beta X_t Y_t dW_t.$$

Здесь учитывается и положительное и пагубное влияние свободных радикалов. $X_0 > 0, \zeta > 0$ – интенсивность появления опухолевых клеток, $\xi > 0$ – параметр размножения, $\alpha > 0$ характеризует интенсивность ответа иммунитета на появление опухолевых клеток в зависимости от уровня свободных радикалов, $\beta > 0$ характеризует интенсивность негативного воздействия оксидативного стресса, то есть образование опухолевых клеток в связи с цепной реакцией окислительного действия активных форм кислорода.

Пусть τ – момент превышения критического уровня $\Delta > 0$ концентрацией пораженных клеток:

$$\tau = \inf\{t: t > 0, X_t > \Delta\}.$$

Затем θ – момент, при котором выработка энергии организмом оказывается ниже критического уровня $\nu > 0$:

$$\theta = \inf\{t: t > 0, X_t < \Delta\}.$$

Момент смерти организма определяется как

$$\delta = \min\{\tau, \theta\}.$$

Задача состоит в определении такого режима свободно-радикального воздействия, при котором средняя продолжительность жизни максимальна:

$$E\delta \rightarrow \max_{\eta}.$$

Решение данной задачи осуществляется посредством компьютерного имитационного моделирования.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления компромиссных уровней свободных радикалов разрабатывалась компьютерная имитационная модель. Для этого строился дискретный аналог математической модели. Непрерывная область $[0, T]$ заменялась на дискретную, далее производные заменялись соответствующими конечными разностями.

В итоге дискретный аналог уравнений, описанных в предыдущем пункте, примет следующий вид:

$$V_{k+1} = V_k - \alpha Y_k V_k \Delta, \lambda > 0;$$

$$Y_{k+1} = Y_k - \eta(Y_k - \bar{Y})\Delta + \sigma Y_k \Delta W_k, \eta, \sigma > 0;$$

$$X_{k+1} = X_k + \zeta \Delta + \xi X_k \Delta - \alpha Y_k X_k \Delta + \beta Y_k X_k \Delta W_k;$$

$$\zeta, \xi, \alpha, \beta > 0.$$

Построение модели проводилось на ноутбуке ASUSK53S с процессором IntelCorei7-2670QM 2,2 Гц и ОЗУ 4 ГБ. Текст компьютерной программы написан на языке программирования BorlandC++ Builder 6.

При построении стохастических кривых бралось усреднение значений по 800 траекториям. График концентрации свободных радикалов представлен на рис. 1:

В стационарном режиме у здорового человека образуется около 100 опухолей в день. На рис. 2 представлены кривые концентрации опухолевых клеток и энергетического уровня.

Выводы

Одной из целей работы являлось определение максимальной продолжительности жизни в зависимости от параметра гомеостатической характеристики. На рис. 3 представлен график зависимости продолжительности жизни от параметра гомеостатической характеристики.

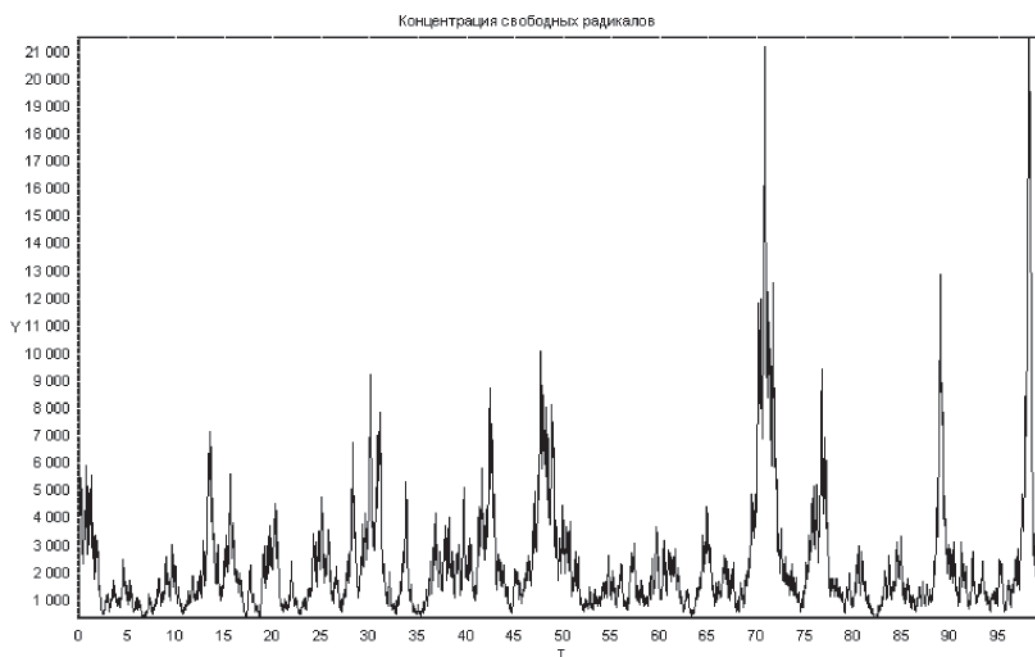


Рис. 1. График концентрации свободных радикалов в организме в течение жизни

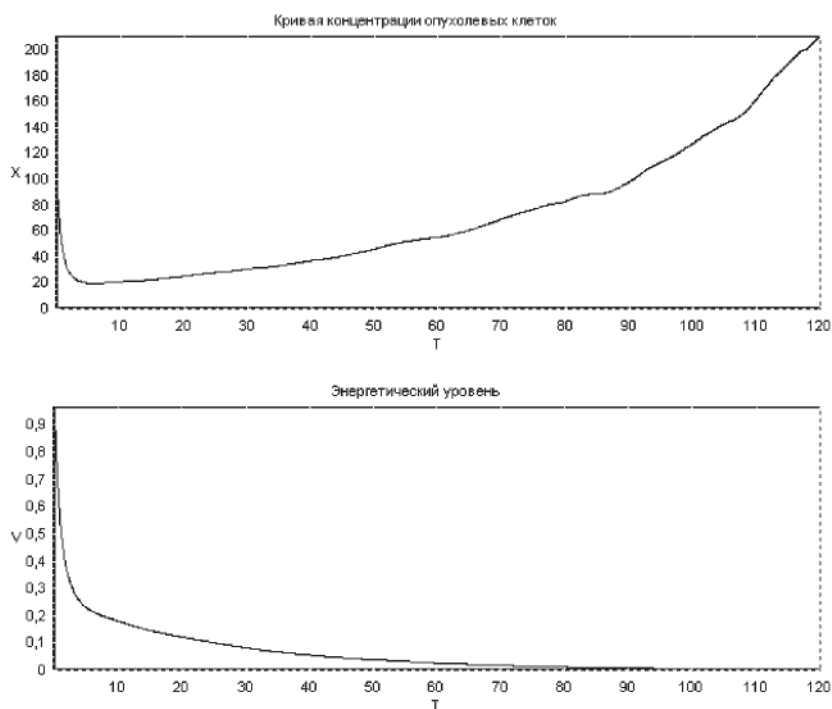


Рис. 2. Графики кривых концентрации опухолевых клеток и энергетического уровня

Из рис. 3 видно, что кривая имеет явный максимум и средняя продолжительность в этой точке равна 70 годам.

Наличие экспериментальной базы позволило бы более точно прогнозировать и исследовать воздействие свободных ради-

калов на организм человека с целью увеличения средней продолжительности жизни.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013, а также при поддержке Мини-

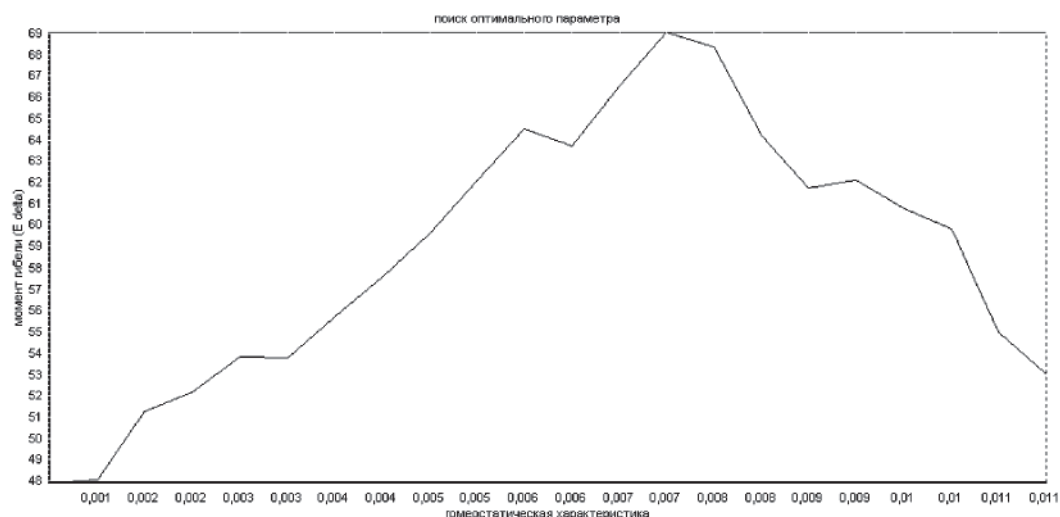


Рис. 3. Поиск параметра гомеостатической характеристики при котором средняя продолжительность жизни максимальна

стерства образования и науки РФ в рамках постановления правительства РФ № 218.

Список литературы

1. Бажанова Т.В. Моделирование систем выбора компромиссных режимов свободно-радикального стресса: дис. ... канд. ф.-м. наук. – Ульяновск, 2010.
 2. Бутов А.А., Раводин К.О. Б 93 Теория случайных процессов: учебно-методическое пособие. – Ульяновск: УлГУ, 2009. – 62 с.

3. Gompers B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. – 1825. – Vol. 115. – P. 513–585.
 4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J Gerontol. – 1956. – №11. – P. 98-300.
 5. Thomas B.L. Kirkwood (2005). «Understanding the Odd Science of Aging» (английский). Cell 120: 437–447.