The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Модель усунула майже всі прогресивні процеси старіння. Уявний експеримент усе одно завершили соматичні мутації

Модель не стверджує, що люди можуть жити 194 роки. Вона фіксує фонову смертність на рівні 30-річного віку, виключає майже всі інші прогресивні механізми старіння й запитує, коли втрата клітин через мутації в чотирьох змодельованих тканинах спричинила б відмову. Великі числа є умовними результатами, а не досяжними віками чи прогнозами лікування.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

Модель усунула майже всі прогресивні процеси старіння. Уявний експеримент усе одно завершили соматичні мутації

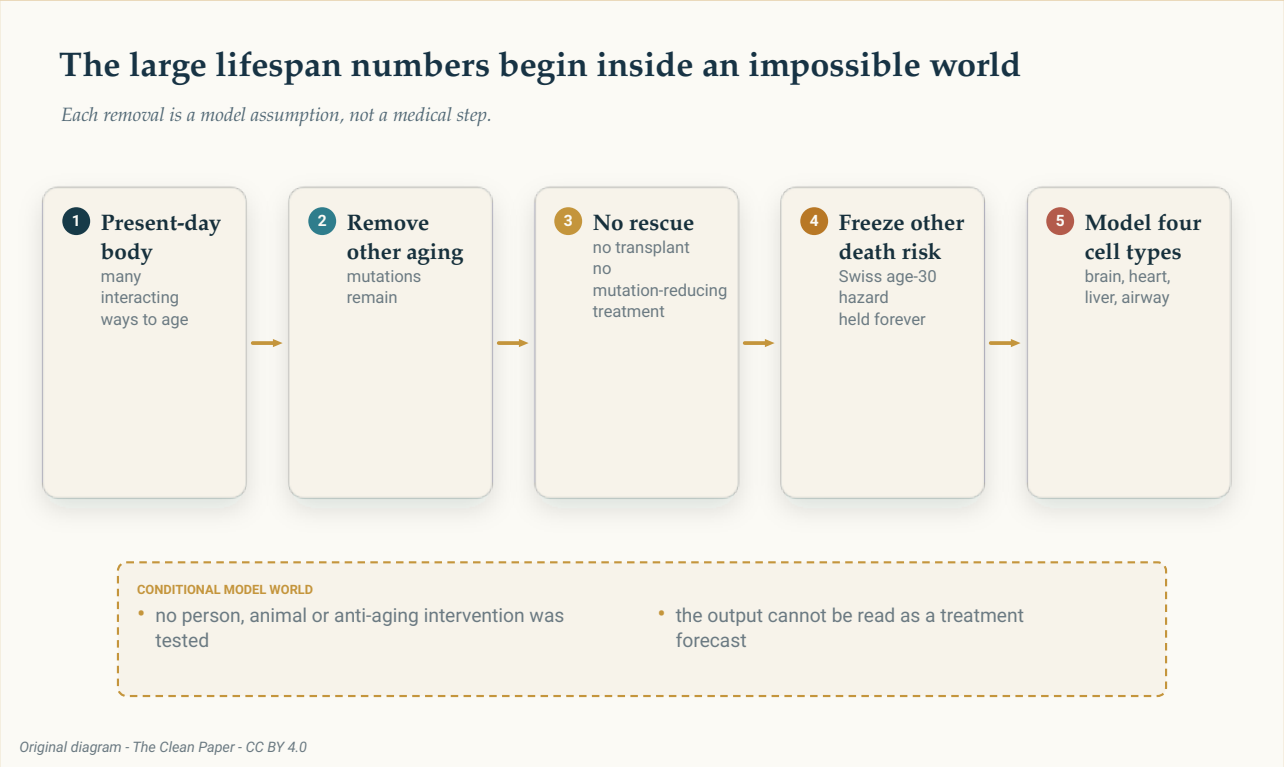
Уявіть людське тіло, у якому майже всі знайомі процеси старіння вимкнено. Кровоносні судини поступово не погіршуються. Білки не втрачають якість із часом. Запалення, рак та інші пов'язані з віком збої не частішають зі старінням. Жоден орган не пересаджують, і жодне лікування не сповільнює накопичення змін ДНК усередині клітин.

Що вийде з ладу наступним?

Нове обчислювальне дослідження поєднало математичні криві виживання населення з комп'ютерними симуляціями втрати клітин через мутації в чотирьох тканинах. Воно дає одну умовну відповідь: поступова втрата клітин після шкідливих **соматичних мутацій** зрештою може стати вузьким місцем, особливо в мозку й серці. Соматична мутація — це зміна ДНК, яку одна клітина тіла набуває протягом життя. Вона не передається через яйцеклітину чи сперматозоїд, а більшість таких змін не вбиває клітину й не спричиняє хворобу.

Найбільш цитований результат дослідження — змодельована медіанна тривалість життя від **146 до 194 років**, залежно від того, як дозволено залежати одна від одної відмовам у чотирьох тканинах. Але це не оцінка того, скільки люди можуть жити сьогодні. Це не прогнозований результат лікування. Жодних людей, тварин чи втручань проти старіння не випробовували.

Це число належить навмисно неможливому світу. Розуміння цього світу і є результатом.



Перед тим як запитати, що зробить втрата клітин через мутації, модель усуває майже всі прогресивні процеси старіння. Це умовний модельний світ, а не план лікування.

The Clean Paper CC BY 4.0

Спочатку створіть населення, яке майже не старіє

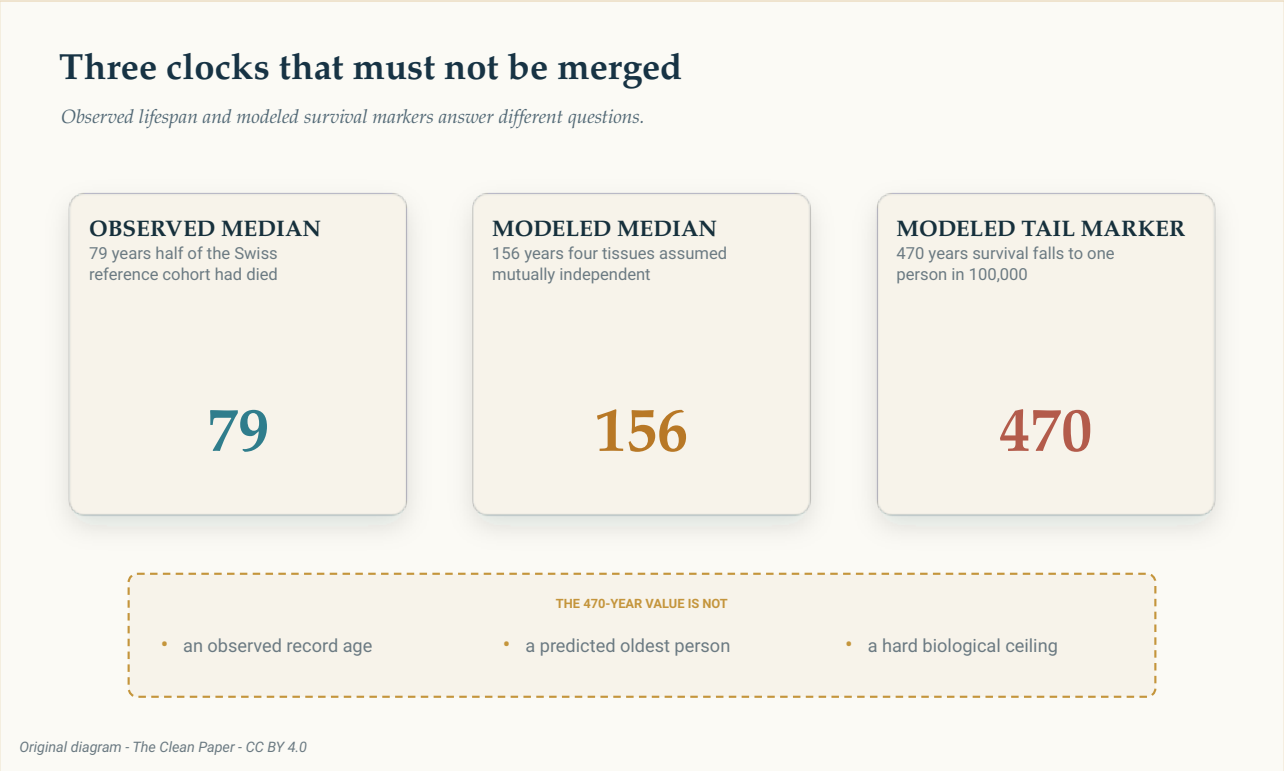
Автори почали з даних про смертність у Швейцарії. Вони зафіксували річний ризик смерті на рівні, виміряному приблизно у 30 років, і далі назавжди утримували цей низький ризик незмінним. У реальному житті смертність різко зростає з віком. У цій базовій моделі — ні.

Навіть це спрощене населення й далі втрачає людей через **фонову смертність**: усі причини смерті поза змодельованим мутаційним процесом. Але оскільки ризик ніколи не зростає, арифметика розтягується до надзвичайних масштабів. Змодельована медіанна залишкова тривалість життя становить **1 759 років**. Момент, коли з кожних 100 000 людей початкової популяції живою залишається лише одна людина, настає через **29 221 рік**.

Жодне з цих чисел не є біологічним твердженням. Вони показують, що відбувається, коли низький річний ризик ранньої дорослості нескінченно продовжують у майбутнє.

У статті використано кілька «годинників», які не можна змішувати:

- **Спостережувана медіана** у швейцарській референтній популяції становила 79 років.
- Використаний у статті рекорд людського довголіття становив 122 роки.
- **Змодельована медіана** — це час, до якого померла половина симульованої популяції.
- Змодельований **максимум** у статті — не вік найстаршої можливої людини. Це момент, коли виживання падає до 0,001%, тобто до однієї живої людини на кожні 100 000 тих, хто був на початку.



Спостережувана тривалість життя, змодельована медіана і змодельована позначка виживання «один зі 100 000» відповідають на різні запитання. Позначка 470 років не є прогнозом рекордного віку чи жорсткою біологічною межею.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Чому одну живу людину зі 100 000 називають «максимумом»?**
>
> Симуляція з плавною кривою виживання може ніколи не досягти точного нуля. Тому автори обрали дуже малу частку тих, хто вижив, — 0,001% — як операційну кінцеву точку. Це дає змогу послідовно порівнювати різні запуски моделі. Це не означає, що біологія має стіну в цьому віці, і не визначає найстаршого можливого індивіда.

Клітини, які не можуть легко відновлюватися, першими стають вузьким місцем

Наступна модель додає втрату клітин через мутації. Мутацію вважають летальною лише тоді, коли вона пошкоджує достатньо важливого генетичного матеріалу, щоб клітина втратила функціональність. Імовірність цього невідома й моделюється, а не вимірюється для кожної клітини.

Спочатку автори розглянули дві популяції **постмітотичних клітин**: зрілих клітин, які зазвичай не замінюються шляхом поділу. Прикладами були кортикальні нейрони й

кардіоміоцити — м’язові клітини, що змушують серце скорочуватися.

Після додавання втрати нейронів до зафіксованого фонового ризику змодельована популяція досягала медіани **194 роки**, а позначки «один зі 100 000» — у **557 років**. Для втрати кардіоміоцитів ці значення становили відповідно **208 років** і **868 років**. Медіанний час відмови самого органа, до додавання фонової смертності, становив близько 198 і 212 років.

Ці результати не показують, що реальні мозок або серце мають вбудований таймер зворотного відліку. Вони означають, що всередині цієї моделі, після усунення майже всіх інших прогресивних проблем, втрата клітин із популяцій, які майже не відновлюються рутинно, стає важливою значно раніше, ніж незмінний фоновий ризик сам по собі.

Відновлення клітин змінює арифметику

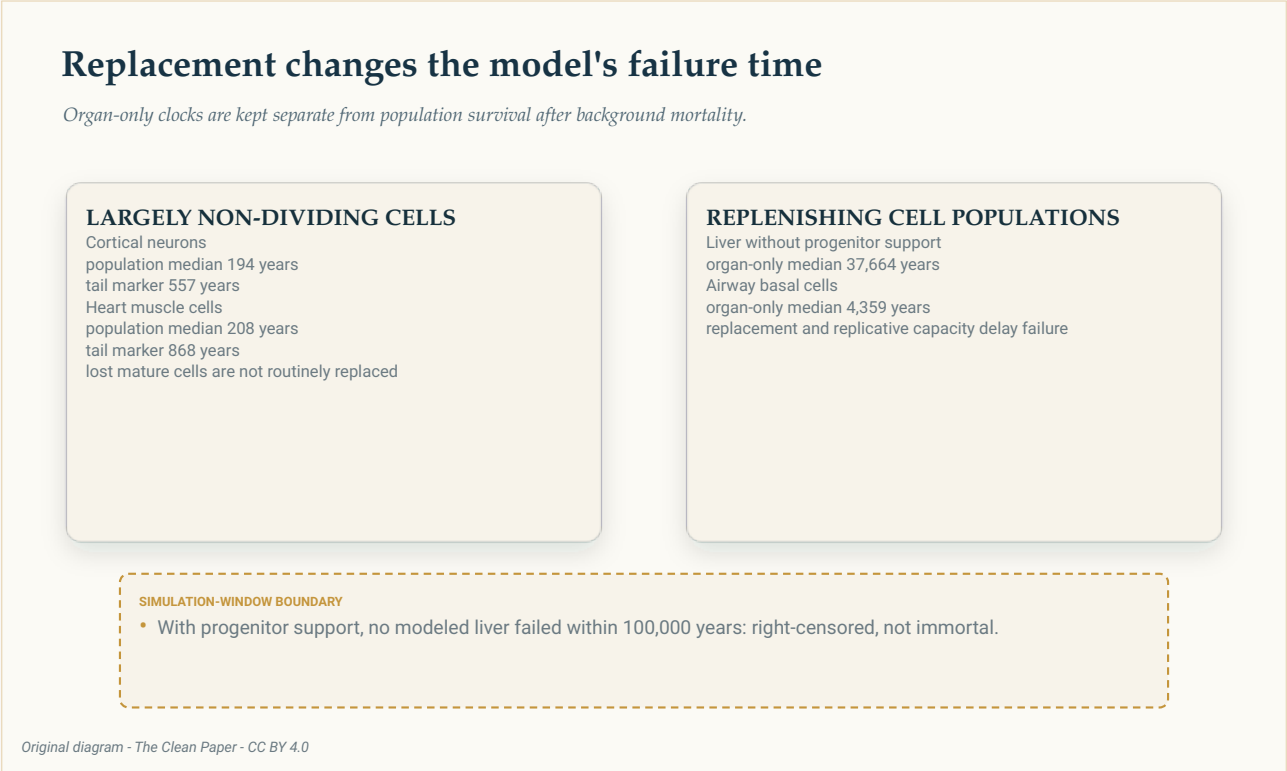
Тканини, клітини яких діляться, поводяться інакше, бо втрачені клітини можна поповнювати.

Для клітин печінки без підтримки популяції клітин-попередників змодельований медіанний час відмови органа становив **37 664 роки**. Проте після додавання зафіксованого фонового ризику медіана популяції знову падала до **1 755 років**, близько до базової моделі без старіння. Мутаційно зумовлена відмова печінки наставала настільки пізно, що раніше починали домінувати фонові смерті.

Коли модель наділяла печінку популяцією клітин-попередників, здатних поповнювати клітини, жодна змодельована печінка не досягала порогу відмови в межах **100 000-річного вікна**. Це не безсмертна печінка. Це результат із правим цензуруванням: спостереження завершилося до настання змодельованої відмови.

Базальні клітини дихальних шляхів, які допомагають відновлювати їхню вистилку, досягали змодельованої медіани відмови органа через **4 359 років**, а позначки «один зі 100 000» лише для органа — через **7 617 років**. Після додавання фонової смертності медіана становила близько 1 755 років, а хвостова позначка — **7 132 роки**.

Ці тисячі років не є прогнозами для легень чи печінки. Реальні тканини зазнають запалення, фіброзу, судинного ушкодження, раку, інфекцій та взаємодії з іншими органами, яких у цій очищеній моделі немає.



Клітини, що переважно не діляться, і тканини, що відновлюються, по-різному реагують на змодельовану втрату клітин. Час відмови лише органа відокремлено від виживання популяції після додавання фонової смертності.

The Clean Paper CC BY 4.0

Чотири змодельовані тканини дають 156 років лише за незалежності

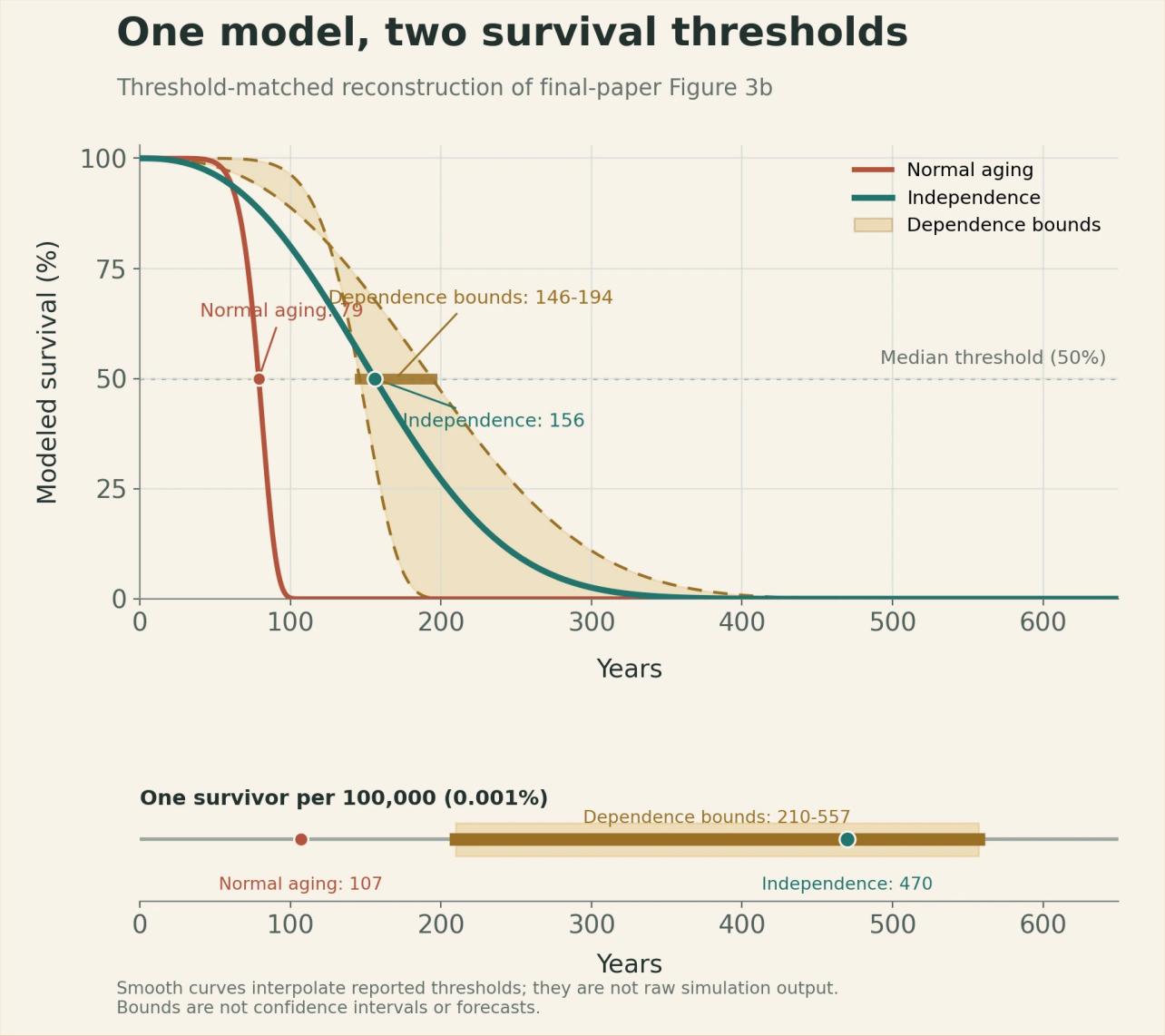
Потім автори об’єднали нейрони, кардіоміоцити, гепатоцити й базальні клітини дихальних шляхів. Тіло було представлене як **система надійності**: якщо відмовляв будь-який необхідний компонент, змодельований організм також відмовляв. Зафіксований фоновий ризик рівня 30 років залишався чинним.

Щоб поєднати чотири тканинні моделі, автори розглядали тіло як послідовну систему: змодельований організм виживав лише доти, доки працював кожен необхідний тканинний компонент. За **взаємної незалежності** знання про час відмови однієї тканини не змінювало б імовірності відмови іншої, тому чотири ймовірності виживання можна було перемножити. За цього припущення змодельована медіанна тривалість життя становила **156 років**. Позначка «один зі 100 000» — **470 років**.

Незалежність математично зручна, але органи не є незалежними машинами. Вони мають спільне кровопостачання, запалення, гормони, нерви й системний стрес. Відмова одного органа може змінювати умови в іншому.

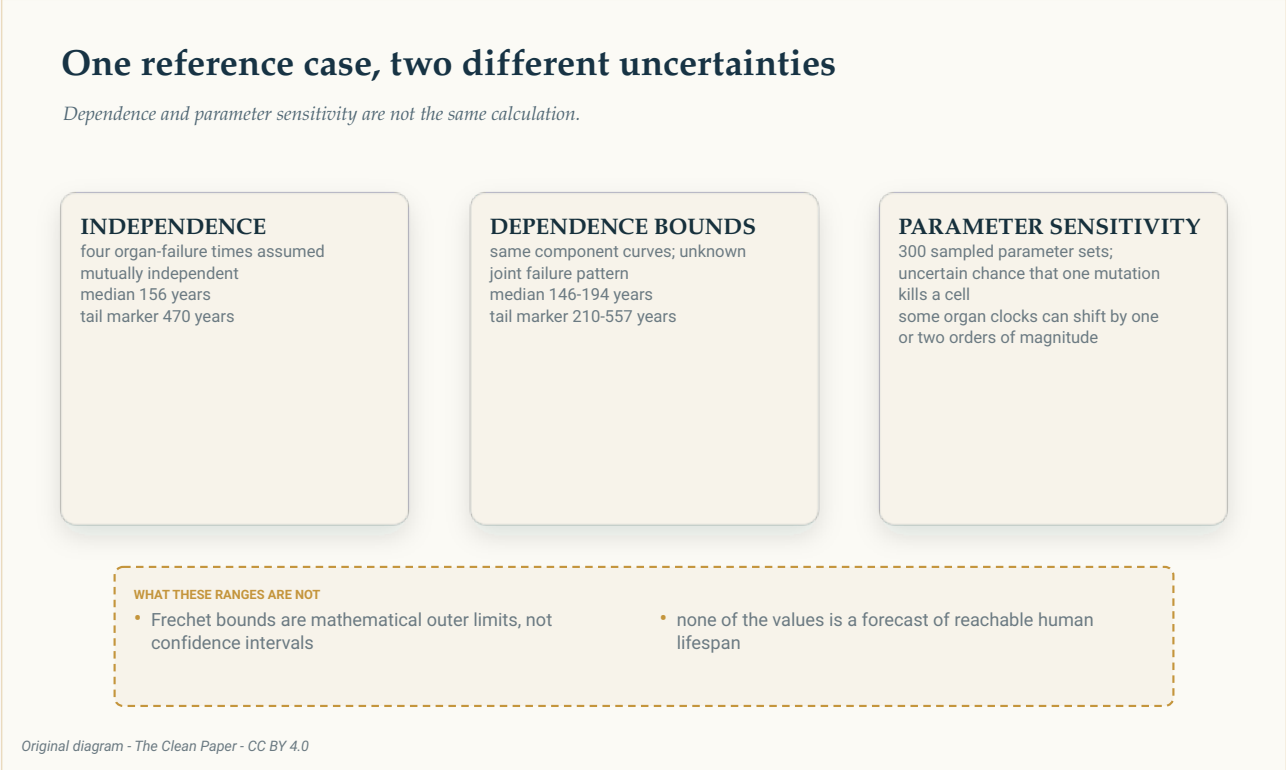
Щоб показати, як невідома залежність може змінити результат, автори обчислили **межі Фреше**: математичні зовнішні межі для сукупної кривої виживання, коли крива кожного компонента відома, але залежність між ними — ні. Отриманий діапазон медіани становив **від 146 до 194 років**. Діапазон для позначки «один зі 100 000» — **від 210 до 557 років**.

Ці діапазони не є довірчими інтервалами навколо прогнозу. Верхнє значення відповідає ідеально узгодженим моментам відмови. Для більш ніж двох компонентів нижня межа Фреше може взагалі не відповідати жодному досяжному спільному шаблону. Межі показують, наскільки може змінюватися відповідь, коли модель знає окремі частини, але не знає, як їхні відмови відбуваються разом.



Бірюзова крива показує результат для чотирьох тканин за незалежності. Бурштинова оболонка з'єднує реконструкції математичних меж залежності, узгоджені за порогами, а іржаво-червона крива показує референтне нормальне старіння зі статті. Оскільки остаточні дані вихідної кривої не опубліковані, плавні лінії інтерполюють повідомлені перетини на рівнях 50% і 0,001%; це не повторний запуск симуляції. Межі є математичними обмеженнями, а не довірчими інтервалами чи прогнозами.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0



Результат за незалежності є одним референтним випадком. Межі залежності — математичні зовнішні обмеження, а 300 наборів параметрів показують додаткову невизначеність щодо того, як часто мутація вважається летальною для клітини.

The Clean Paper CC BY 4.0

Що таке межа залежності?

Припустімо, що для чотирьох компонентів відома ймовірність залишатися працездатними в певний момент, але невідомо, чи схильні вони відмовляти разом. Межі Фреше дають найширший математично дозволений діапазон сукупного результату без вибору конкретного шаблону залежності. Це обмежувальні рамки навколо відсутньої інформації, а не похибки з повторних спостережень за людьми.

Імовірність летальної мутації є великим джерелом невизначенос

Один параметр моделі особливо важко визначити: імовірність того, що нова мутація буде летальною для клітини.

У додатку аналіз повторили для **300 наборів параметрів**. І для однонуклеотидних мутацій, і для коротких вставок або делецій припущена ймовірність того, що одна

мутація вб'є клітину, мала спільну нижню межу **1,94 x 10^-7**. Верхні межі для окремих типів клітин становили **2,25 x 10^-4** для нейронів, **1,08 x 10^-4** для кардіоміоцитів, **1,02 x 10^-4** для гепатоцитів, **1,60 x 10^-4** для клітин-попередників печінки й **1,77 x 10^-4** для базальних клітин дихальних шляхів. Значення незалежно вибирали на логарифмічній шкалі, тому вони могли відрізнятися на порядки величини, а не лише на кілька відсотків.

Зміна цих невизначених параметрів зсувала вік відмови деяких тканин приблизно у 10–100 разів. Проте всі перевірені набори параметрів зберігали той самий загальний порядок: тканини, що не діляться, ставали обмеженими мутаціями раніше, ніж тканини, які відновлюються. Стійкість цього порядку підтримує порівняння типів тканин, але не показує, яка саме оцінка тривалості життя є правильною.

Аналіз чутливості відповідає на запитання: «Чи зберігається висновок, коли невизначені параметри змінюються?» Він не визначає, яке значення параметра є істинним.

Модель усуває біологію, яка зазвичай дала б збій раніше

Сценарій містить лише чотири популяції клітин. Він розглядає летальні мутації як незалежні події на рівні клітин і представляє відмову органів за допомогою вибраних порогів чисельності популяції. Він не враховує сублетальну дисфункцію, коли клітина виживає, але працює погано. Не враховує розростання пошкоджених клонів, які витісняють здорові клітини. Взаємодії між органами спрощено.

Рак також відкладено вбік. Модель припускає, що злоякісні трансформації усуваються імунним наглядом, тому частота раку не зростає з віком. Прогресивні запальні, ендокринні, судинні та нейронні зворотні зв'язки відсутні.

Є й глибша контрфактична проблема. Частоти мутацій оцінено в реальних тканинах усередині реальних тіл, що старіють. Потім модель переносить ці частоти в тіло, де окиснювальний стрес та інші прогресивні процеси старіння усунено. Не існує популяції, у якій таке поєднане припущення можна було б прямо перевірити.

Додавання пропущених способів відмови могло б лише наблизити запропоновану верхню межу. Воно не зробило б повідомлені віки легше досяжними.

Для чого насправді потрібні великі числа

Якщо читати вперед, здається, що стаття рухається від 1 759 років до 156. Якщо читати у зворотному напрямку, її мета стає яснішою.

Базові 1 759 років навмисно абсурдні. Вони створюють світ, у якому вік більше не підвищує більшість ризиків. Мутаційно зумовлена втрата клітин у змодельованих

мозку й серці потім повертає цей світ до діапазону, який і далі перевищує спостережуване людське виживання, але значно нижчий за штучну базову модель.

Цей розрив підтримує вузьку ідею: накопичення соматичних мутацій може залишатися суттєвим обмеженням, навіть якщо багато інших прогресивних процесів старіння зникнуть. Він не встановлює, що мутації є єдиною причиною старіння. Він не означає, що усунення мутацій дасть повідомлені віки. Дослідження не моделює ні втручання, ні шкоду й компроміси від зміни частоти мутацій.

Цінність вправи не в обіцянці надзвичайно довгого життя. Це спосіб запитати, які відмови залишаться після усунення очевидних.

Короткий підсумок

У цьому дослідженні демографічну модель і модель надійності тканин використали, щоб запитати, як втрата клітин через мутації могла б обмежити тривалість життя в контрфактичному світі, де майже всі інші прогресивні процеси старіння усунено. Фонову смертність назавжди зафіксували на сучасному швейцарському рівні для 30-річного віку. Об'єднали лише чотири змодельовані популяції клітин, а пересадження чи втручання для зменшення мутацій не дозволялися. За припущення незалежності модель дала медіанну тривалість життя 156 років і позначку виживання «один зі 100 000» у 470 років. Коли автори дозволили будь-який математично можливий зв'язок між відмовами тканин, зовнішні межі розширили ці значення до 146–194 і 210–557 років. Нейрони й клітини серцевого м'яза ставали раннішими вузькими місцями, ніж змодельовані популяції печінки й дихальних шляхів. Це умовні результати симуляції, а не спостережувані межі для людини, прогнози лікування чи докази того, що люди можуть доживати до таких віків.

Твереза оцінка

Що показує стаття: у навмисно спрощеній моделі втрата клітин через мутації в популяціях, що переважно не діляться, стає важливим вузьким місцем значно раніше, ніж зафіксований низький фоновий ризик смерті. Точні результати залежать від моделі органів, припущень про залежність і параметрів летальних мутацій.

Що корисне, але умовне: інтегрована медіана становить 156 років за взаємної незалежності. Для тих самих кривих компонентів, але невідомої залежності, математичні зовнішні межі дають 146–194 роки. Позначка «один зі 100 000» становить 470 років за незалежності й 210–557 років у межах залежності.

Чого робота не показує: що люди можуть жити 194 чи 557 років; що ці віки є жорсткими біологічними межами; що соматичні мутації є єдиною причиною старіння;

що будь-яке лікування може усунути інші процеси старіння; або що зменшення мутацій дасть змодельований результат.

Головні обмеження: чотири популяції клітин представляють ціле тіло; фонову смертність назавжди зафіксовано на рівні 30 років; рак та інші прогресивні механізми старіння усунено припущенням; взаємодії органів спрощено; частоти мутацій походять із реальних тканин, що старіють; кілька порогів відмови й летальних імовірностей є вибором моделі; центральний контрфактичний сценарій неможливо перевірити в еквівалентній людській популяції.

Якою має бути впевненість звичайного читача? Високою в тому, що повідомлені числа випливають із заявленої моделі й параметрів. Помірною щодо якісної відмінності між тканинами, що не діляться, і тканинами, які відновлюються, у межах цих припущень. Дуже низькою щодо того, що будь-який вік із заголовка прогнозує досяжну тривалість людського життя.

Джерела

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation