

УДК 577.71: 576.385:575.113: 612.67: 575.1

## КОЭФФИЦИЕНТ ВАРИАЦИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ У РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ: ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ОН ПОКАЗАТЕЛЕМ ЗАПРОГРАММИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ?

© 2017 Г.А. Шиловский<sup>1,2\*</sup>, Т.С. Путятин<sup>2</sup>,  
В.В. Ашапкин<sup>1</sup>, О.С. Лучкина<sup>3</sup>, А.В. Марков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,  
119991 Москва, Россия; электронная почта: gregory\_sh@list.ru,  
gr\_gerontol@gmail.com

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
биологический факультет, 119991 Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова,  
119071 Москва, Россия

Поступила в редакцию 09.08.2017  
После доработки 15.09.17

Измерение вариации имеет большое значение для изучения устойчивости патологических явлений и процессов. Так, для биологии старения важна не только средняя смертность, но и устойчивость ее динамики во времени и размер флюктуации, показателем которых является коэффициент вариации (КВ) продолжительности жизни (ПЖ) (КВ<sub>ПЖ</sub>). Считается, что относительно малая (~20%) величина КВ<sub>ПЖ</sub> у человека, сопоставимая с коэффициентами вариации других запрограммированных в онтогенезе событий (например, менархе и менопаузы), говорит об относительно жесткой детерминированности [1]. Для проверки распространенности этого феномена изучали величину КВ<sub>ПЖ</sub>, а также коэффициентов асимметрии и эксцесса у различных представителей животного царства, используя данные, приведенные Институтом демографических исследований [2]. Показано, что (в отличие от человека и лабораторных животных) для подавляющего большинства рассмотренных видов характерны высокие значения КВ<sub>ПЖ</sub>, что указывает на гетерогенность выборок по ПЖ. По-видимому, это связано с большим влиянием фоновой смертности, а также с немонотонностью общей смертности в дикой природе, особенно в самом раннем возрасте. Одним из способов учесть это влияние является «усечение» данных (изъятие самых ранних и самых поздних возрастов из рассмотрения). Чтобы выявить эффект этой процедуры, мы предложили новый показатель: коэффициент стабильности динамики смертности, показывающий, насколько быстро при «усечении» данных величина КВ<sub>ПЖ</sub> снижается до значений, характеризующих относительно гомогенную популяцию (33%). Применение подобных показателей облегчает использование параметров кривых выживания для анализа механизмов влияния геропротекторов, образа жизни и других факторов на ПЖ, а также для количественной оценки относительного вклада генетических и средовых факторов в динамику старения человека и животных, даже живущих в дикой природе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** старение, продолжительность жизни, уровень смертности, кривые выживания, асимметрия, коэффициент вариации.

Старение организма проявляется биологически в появлении возрастных болезней, дряхлости, изнашивании организма и математически, т.е. в увеличении вероятности смерти с возрастом [1]. Если бы вероятность смерти организма целиком зависела от степени его «износа», нарастающего с возрастом, то уровень смертности многоклеточных организмов с возрастом должен был бы увеличиваться, вне зави-

Принятые сокращения: ПЖ – продолжительность жизни; КВ – коэффициент вариации.

\* Адресат для корреспонденции.

симости от положения вида на эволюционном древе. Тем не менее, были обнаружены большие различия в динамике смертности у разных видов (возрастающие, постоянные, снижающиеся, выпуклые и вогнутые траектории смертности, как у долго-, так и у короткоживущих видов) [2–4]. На это противоречие указал академик В.П. Скулачев, предложив концепцию программирующей гибели [5]. Согласно этой концепции, существует быстрая запрограммированная смерть организма (острый феноптоз) или гибель, вызываемая включением генетической программы самоликвидации особи (хроничес-

кий феноптоз). Таким образом, согласно этой концепции, старение можно рассматривать как медленный (хронический) феноптоз. Под «запрограммированностью старения» понимается набор поэтапных команд (каскадов), записанных в геноме. Эти каскады могли развиться под действием отбора, поддерживавшего генетические варианты, обеспечивающие оптимальные темпы снижения жизнеспособности с возрастом. В настоящее время построены компьютерные модели, демонстрирующие эволюционную выгоду феноптоза в некоторых ситуациях [6]. Важно отметить, что недавно процесс феноптоза, способствующий выживанию популяции в неблагоприятных условиях, был описан у асцидий *Botrylloides leachi* (подтип оболочников типа хордовых) [7]. Также в пользу существования отдельных каскадов, управляющих смертностью, говорит явление т.н. временного масштабирования (см. далее).

Исторически основным возражением против концепции старения как результата адаптивной эволюции являлось то, что признаки, проявляющиеся после завершения периода репродукции, не подвержены естественному отбору [8–10]. На самом деле у многих животных, особенно социальных, навыки, полезные для популяции и приобретенные в пострепродуктивном периоде, передаются способным к размножению особям в ходе обучения, повышая их приспособленность и, в целом, увеличивая устойчивость популяции к воздействию внешней среды [11]. У социальных видов с развитым культурным (социальным) наследованием отбор должен поддерживать «гены долголетия». Чем дольше живет старшее поколение, тем большему оно обучит молодых особей, включая собственных потомков [12]. К социальным животным с пересекающимися молодыми и старыми поколениями относятся не только млекопитающие, но также многие общественные насекомые, птицы и некоторые другие организмы.

Еще один механизм возможного наследования пострепродуктивных признаков связан со скоррелированностью признаков в организме и плейотропностью генов. «Гены долголетия», будучи скоррелированы с каким-либо адаптивным признаком, могут благодаря этому закрепляться в популяции. На основе плейотропии постулируют наличие генов, усиливающих репродуктивный успех в молодом возрасте, несмотря на их отсроченные негативные эффекты в старости [13–15]. Эта гипотеза подтверждается, например, феноменом старения делящихся клеток (необратимое прекращение делений при повреждениях), что стимулирует в раннем возрасте жизнеспособность путем уменьшения ве-

роятности рака и, в то же время, ограничивает ПЖ вследствие накопления сенесцентных клеток [16–18].

Если рассматривать старение как медленный (хронический) феноптоз, то происходящее в череде поколений усиление или ослабление механизмов, способствующих (или препятствующих) этому процессу, является эволюцией старения. Если долгожительство поддерживается отбором, организмы могут вырабатывать специальные защитные и репарационные системы, замедляющие хронический феноптоз. Поскольку ПЖ является такой же устойчивой видовой характеристикой, как размеры тела или плодовитость, длительность жизни (т.е. момент наступления гибели), а также ее механизмы, должны быть хотя бы частично запрограммированы в геноме [19, 20].

Биологическим механизмом такой программы Weismann [21] считал ограничение числа делений соматических клеток (в отличие от неограниченно пролиферирующих половых клеток). Межвидовые различия ПЖ у животных он объяснял разным числом клеточных генераций. Наличие запрограммированного старения подтверждается возникновением т.н. «программы долголетия» на основе генов, поддерживающих выживание организма путем репарации соматических клеток [15]. При нокауте по генам репарации ПЖ снижается, а старение ускоряется. Эта программа может действовать наряду с известными механизмами старения, которые даже могут быть ее частью. Примером патологии, имеющей признаки феноптоза, является септический шок. По-видимому, быстрый смертельный исход (за счет массового выброса макрофагами цитокинов, индуцирующих апоптоз) специально организован самим инфицированным организмом с целью предотвращения развития эпидемии [5]. Запрограммированность старения подтверждается также обнаружением десятков мутаций, увеличивающих ПЖ и влияющих на стрессоустойчивость организма [22–25].

Большое количество экспериментальных данных свидетельствует о том, что старение сопровождается и, вероятно, определяется эпигенетическими изменениями (эпигенетическая программа и транскрипционные «показатели» (signatures) старения) [26, 27]. Программа долгожительства могла возникнуть в эволюции для приспособления к непродолжительным экстремальным внешним воздействиям (колебания температуры/влажности, количества пищевых ресурсов), которые препятствовали размножению [15, 22]. Известен пример, когда в популяции опоссумов, случайно заселивших отдельный островок, по сравнению с «материковыми»,

увеличилась средняя ПЖ и замедлилось физиологическое старение (определенное по структуре коллагена сухожилий хвоста) [28].

Таким образом, выдвинутая академиком В.П. Скулачевым концепция позволяет объединить вейсмановскую гипотезу старения как адаптивного механизма программируемой смерти с альтернативной точкой зрения о том, что старение – это результат накопления повреждений и ошибок [5, 29].

Один из аргументов противников теории запрограммированного старения – утверждение, что разброс во времени событий, связанных со старением, гораздо больше, чем событий, запрограммированных в онтогенезе. Так, основной задачей работы Н.С. и Л.А. Гавриловых, Ф.Ф. Северина и В.П. Скулачева [1] была проверка правомерности этого аргумента. Они использовали разброс значений ПЖ для оценки степени ее запрограммированности путем сравнения КВ<sub>ПЖ</sub> с КВ событий, связанных с размножением (возраста наступления менархе и менопаузы). Результаты этой работы свидетельствуют о том, что значения КВ<sub>ПЖ</sub> как мера того, насколько процесс старения и ПЖ «генетически запрограммированы», очень перспективны. Поскольку статья Н.С. Гавриловой и соавт. была посвящена параметрам распределения ПЖ только у человека, представляется интересным выяснить ситуацию у других представителей животного царства, чему и посвящена данная работа.

Статистическое изучение математических параметров старения и выбор наиболее адекватных способов их описания важны как для фундаментальной биологии, так и для гериатрии [2, 4, 30–39]. Так, определение эффективности геропротекторов требует знания о поведении кривых смертности в старших возрастах. К выбору математических критериев анализа ПЖ нужно подходить с глубоким пониманием их биологического смысла. Например, известное уравнение Гомпертца не всегда адекватно описывает поведение кривых выживания в начальном и конечном участках [3, 40]. Еще один его недостаток – учет смертности лишь на уровне популяции. Для всех людей в одном возрастном интервале вероятность гибели считается одинаковой. И хотя, например, измерение метилирования определенных локусов в ДНК позволяет определять биологический, а не паспортный возраст [26], успешные попытки преодолеть это несоответствие с помощью подобных методов пока немногочисленны.

Так, Mitnitski предложил вместо измерения вероятности смерти определять показатель, названный им индексом хрупкости (FI,

*frailty index*) [39, 41]. Впервые на наличие некоего перехода организма от состояния «жильца» к состоянию «нежильца» указывал Л. Гаврилов [34]. Mitnitski показал, что этот индекс изменяется с возрастом подобно вероятности смерти, но растет вдвое медленнее. Он основан на приблизительно 30 показателях здоровья, единовременно измеряемых у каждого человека, являясь, таким образом, интегральным. По этому показателю можно сравнить отдельных индивидов с группой в целом. Интересно отметить, что в отличие от вероятности смерти, FI растет не до 100%, а лишь приблизительно до 70%.

Jones et al. [2] анализировали смертность животных и растений от наступления половой зрелости до возраста, соответствующего 95%-ному вымиранию исходной половозрелой когорты. Выбранный ими критерий (отношение смертности в возрасте, соответствующем 95% вымиранию когорты, к средней за весь исследованный период) привел к нескольким явно экстравагантным выводам. Например, большая синица была отнесена к нестареющим видам и помещена рядом с гидрой, тогда как синица просто не успевает постареть из-за высокой фоновой смертности. Из-за воздействия высокой фоновой смертности ПЖ<sub>95</sub> для сосны составила 30 лет, черепаха была объявлена самым нестареющим животным, тогда как крокодил попал в середину списка, а долгожители (японки) и животные, способные долгое время обеспечивать практически нулевую смертность (южные глупышки), были отнесены к наиболее стареющим видам.

Метод Джонса позволяет охарактеризовать смертность на протяжении всей биологически значимой части жизненного цикла только для части видов. Что же касается долгоживущих видов с менее выраженным увеличением (или даже снижением) смертности с возрастом (например, для крокодила Джонсона, рака-отшельника или обыкновенной сосны), а также животных со средней ПЖ, которые достигают барьера 5%-ного выживания раньше, чем успевают физиологически постареть, то для них метод Джонса позволяет охарактеризовать лишь малую часть жизненного цикла, не позволяя судить о том, как проявляется старение на его поздних стадиях. Мы пришли к выводу [42], что классификация, предложенная Jones et al. [2], дает возможность приблизительно разделить животных и растения только по степени увеличения вероятности смерти с возрастом, тогда как для оценки подверженности физиологическому старению необходимо построение более сложных моделей.

Настоящая работа посвящена анализу как уже известных, так и введенных авторами статистических параметров распределения ПЖ жи-

вотных. Мы приводим сравнение двух подходов к оценке «устойчивости динамики» смертности (ее фоновой и зависимой от возраста компонент), которой мы называем разброс и монотонность изменения по возрастным интервалам величины смертности.

Акифьев и Потапенко отметили, что, хотя в природе вероятности многих событий имеют нормальное распределение, динамика смертности достоверно отличается от распределения Гаусса (кривые распределения ПЖ имеют не равный нулю эксцесс (островершинность) и асимметрию) [43]. Из этого они делают вывод, что смерть не является следствием только случайных процессов (например, накопления повреждений), но результатом работы определенного механизма, и, таким образом, совпадение безразмерных кривых выживания позволяет предположить, что механизм старения и смерти различных видов имеет некую общую основу [43]. Хотя нормальность распределения ПЖ в том случае, если смертность является следствием только случайных процессов, на наш взгляд, не абсолютно однозначна.

Для характеристики распределения ПЖ в данной работе мы использовали коэффициент вариации продолжительности жизни ( $KV_{ПЖ}$ ), так как было показано, что эта величина имеет важный биологический смысл [1].

Gavrilova et al. [1], проверяя известное утверждение, что разброс индивидуальной ПЖ и времени наступления событий, связанных со старением, значительно превышает разброс времени наступления событий, связанных с программой развития, сравнивали изменчивость ( $KV$ ) параметров, определяемых программой развития организма (возраст начала полового созревания), и параметров, имеющих отношение к старению (возраст начала менопаузы и смерти), используя данные национального обследования взрослого населения США (MIDUS). Обнаружилось, что для возраста начала полового созревания  $KV = 8\text{--}13\%$ , для возраста начала менопаузы  $KV = 7\text{--}11\%$ , а для возраста смерти  $KV = 16\text{--}21\%$ . Так, Gavrilova et al. показали, что относительная изменчивость возраста смерти сходна по величине с относительной изменчивостью возраста полового созревания и начала менопаузы [1]. Таким образом, «запрограммированность» ПЖ (как возраста смерти) была показана и статистическими методами.

В настоящее время большинство авторов в той или иной степени признает роль генетических программ в детерминации ПЖ и старении [44–50].

Кроме того, Строуструп и соавт. предположили [37], что в сравниваемых когортах может

иметь место временное масштабирование, когда то или иное воздействие лишь замедляет или ускоряет процесс изменения смертности с возрастом, не меняя при этом формы кривой выживания.

Изучая ПЖ как один из признаков организма, предполагают, что если степень ее генетической регуляции низкая (ПЖ слабо детерминирована), то следует ожидать высокого разброса ПЖ в исследуемой популяции [1]. С другой стороны, если регуляция ПЖ геномом высокая, изменчивость по ПЖ в популяции должна быть ниже.

Еще одна трудность в интерпретации степени запрограммированности ПЖ по  $KV_{ПЖ}$  связана с тем, что соотношение вклада генов и негенетической компоненты (среды + стохастики) в изменчивость по признаку у каждой особи не является постоянной величиной, а зависит от обстоятельств. Очевидно, что один и тот же аллель может сокращать ПЖ животных в неблагоприятных условиях, но при этом не влиять на ПЖ в идеальных условиях. Гены, влияющие на ПЖ индейцев, могут совершенно не влиять на ПЖ японок. Например, в обществе, где нет тяжелого физического труда, ген, влияющий на скорость износа суставов или любых других важных органов при тяжелой физической работе, не влияет на старение, а в первобытном обществе – влияет. Таким образом, условия обитания могут коренным образом менять систему генетической детерминации ПЖ у одного и того же вида.

Нужно также учитывать, что фенотипическое проявление одного и того же гена (или группы генов, отвечающих за признак) может варьировать по степени выраженности признака (ген может проявляться в различной степени). Это свойство получило название экспрессивность гена. Действие гена может быть более или менее константным, стойким в своем проявлении, или нестойким, вариабельным. С изменчивостью экспрессивности генов у разных организмов мы сталкиваемся довольно часто. У дрозофилы мутация гена *eyeless* приводит к появлению мутантной формы с сильно редуцированным числом фасеток. Однако, просматривая несущее данную мутацию потомство одной родительской пары, можно видеть, что у одних мух глаза почти полностью лишены фасеток, тогда как у других число фасеток в глазах достигает половины нормального числа. Такое же явление наблюдается в реализации многих признаков и у других животных и растений [51].

Один и тот же признак может проявляться у одних и не проявляться у других особей (пенет-

рантность). При полной пенетрантности (100%) мутантный ген проявляет свое действие у каждой особи, обладающей им; при неполной пенетрантности (меньше 100%) ген проявляет свой фенотипический эффект у определенного процента особей. Экспрессивность и пенетрантность обусловлены взаимодействием генов в генотипе и различной реакцией последнего на факторы внешней среды, при которых протекает онтогенез [51].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе была проведена оценка разных подходов путем сравнения статистических параметров распределения ПЖ по данным Института демографических исследований Макса Планка (ФРГ), приведенных в работе Jones et al. [2].

Полученные данные характеризуют количественное распределение особей по величине ПЖ, т.е. процент или долю особей, умерших в каждом возрастном интервале (при этом в качестве базового интервала для позвоночных обычно рассматривается 1 год, для беспозвоночных – 1 день). Уровень изменчивости распределения ПЖ ( $KB_{PЖ}$ ) анализировали у японок, шведок и индейцев-аче, а также у 23 видов животных – 18 позвоночных и 5 беспозвоночных (таблица). Были рассмотрены виды из разных систематических групп: беспозвоночные – 5 видов (3 типа), костные рыбы – 1 вид, рептилии – 3 вида из всех 3 отрядов, птицы – 7 видов из 5 отрядов, млекопитающие – 8 видов из 3 отрядов (4 вида грызунов, 1 вид китообразных и 3 вида приматов). В числе приматов вид *Homo sapiens*, представлен японками и индейцами (монголоидная раса) и шведками (европеоидная раса). Все рассмотренные виды отличались по размеру выборки (когорты, из которой проводили определение параметров смертности и распределения ПЖ), проживания (воля, неволя), и географического распространения (т.е. условий окружающей среды).

Рассматривали следующие показатели:  $KB_{PЖ}$ , коэффициенты асимметрии ( $A_s$ ) и эксцесса ( $E_s$ ). Данные округляли с точностью до второго знака после запятой. Данные обрабатывали с использованием программы Statistica11. Результаты представлены в таблице (А–Г).

Дополнительные исследования  $KB$  проводили с использованием программы Excel2007.

Для сравнения основных закономерностей процесса старения у животных, находящихся на разных ветвях эволюционного дерева, мы распортировали данные по выживаемости 46 видов,

опубликованные Институтом демографических исследований (ФРГ) [2]. Все рассмотренные виды мы пронумеровали так же, как они упоминаются в тексте исходной статьи [2] (от 1 до 48 по уменьшению отношения смертности в возрасте 5% выживания к средней смертности), и подразделили на четыре большие группы, где группа I включает виды с наименьшим изменением смертности с возрастом, а IV – с наибольшим ([42], также см. таблицу).

Для позвоночных, чтобы выявить, насколько полно длительность жизни, соответствующая моменту времени, когда лишь 5% когорты остаются в живых ( $PЖ_{95}$ ), характеризует жизненный цикл того или иного вида, мы вычисляли отношение величины  $PЖ_{95}$  к максимальной ПЖ (таблица). Данные по другим видам, к сожалению, неполны и противоречивы, и нередко величина максимальной ПЖ из баз данных была ниже, чем  $PЖ_{95}$ , приведенная в работе Jones (см., например, [52]). Величины максимальной ПЖ (если не указано другое) брали из базы данных Института демографических исследований (Max Planck Research Group on Modelling the Evolution of Ageing) (гг. Росток, ФРГ/Оденсе, Дания) [2, 53].

Также в таблице указывали, наблюдались ли животные на воле или в неволе. Чтобы избежать распространенного возражения, что старение в дикой природе отсутствует, а проявляется лишь при содержании в лабораторных условиях, в работе Jones et al. [2] представлены данные по животным, обитающим на воле (в основном в заповедниках и заказниках), за исключением лабораторных (плодовые мушки, нематода) животных, а также животных, учет демографической структуры которых в условиях дикой природы не представляется возможным (коловратки, полевки).

**Статистические показатели и их свойства.** Левосторонняя асимметрия может указывать на существование множества генетических факторов и факторов окружающей среды, позволяющих умереть в более раннем возрасте, тогда как отсрочить смерть на более поздние сроки гораздо труднее [1]. При правосторонней асимметрии преобладают более высокие значения признака, и это может указывать на существование большого числа факторов, повышающих выживаемость особей в молодом возрасте, что, в свою очередь, может приводить к отбору «достойных» представителей вида, оставляющих большее число потомков. Все некачественные и неприспособленные, а также те, кому «не повезло», умирают в более раннем возрасте. Достигшие большего возраста (у некоторых видов, соответственно, и размера) особи, по-видимому, могут снять дав-

Параметры распределения ПЖ животных

Вид (латинское название)	Отряд (латинское название)	№ группы	Воля (В)/Не- воля (Н)	ПЖ <sub>95</sub>	ПЖ <sub>95</sub> / ПЖ <sub>max</sub>	№ по Джонсу	Число лет (от рожде- ния), ис- ключенных из рассмо- трения	КВ <sub>ПЖ</sub> , %	A <sub>s</sub>	E <sub>s</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
А. Млекопитающие										
Японки ( <i>Homo sapiens</i> ) в 2009 г.	Приматы (Primates)	IV	Н	102	0,84	1	0 10	15,53 16,15	-2,23 -1,73	8,28 4,63
Касатка/ ( <i>Orcinus orca</i> )	Китообраз- ные (Cetacea)	III	В	59	0,66	7	0 10	53,36 34,16	-0,64 -0,43	-0,79 -0,05
Шведки ( <i>Homo sapiens</i> ) 1881 г.р.	Приматы (Primates)	IV	Н	89	0,73	2	0 1 10	57,92 46,63 37,11	-0,6 -0,85 -0,91	-1,12 -0,51 -0,08
Полевка-экономка ( <i>Microtus oeconomus</i> )	Грызуны (Rodentia)	II	Н	0,92	0,51	23	0	62,41	0,77	0,18
Бабуин ( <i>Papio cynocephalus</i> )	Приматы (Primates)	III	В	24	0,6	10	0 1 4	77,18 61,59 53,86	0,34 0,09 0,1	-1,18 -1,08 -0,95
Желтобрюхий сурок ( <i>Marmota flaviventris</i> )	Грызуны (Rodentia)	II	В	11	0,52	27	0 2	87,03 75,76	2,47 1,05	6,41 0,11
Шимпанзе ( <i>Pan troglodytes</i> )	Приматы (Primates)	II	В	49	0,82	16	0 1 2 7	97,62 84,65 76,65 59,22	0,78 0,54 0,4 0,15	-0,72 -1 -1,09 -0,99
Индейцы ( <i>Homo sapiens</i> )	Приматы (Primates)	IV	В	81	0,66	5	0 2 10	101,22 60,46 54,54	0,54 -0,1 -0,17	-1,25 -1,29 -1,2
Рыбы										
Тринидадская гуппи ( <i>Poecilia reticulata</i> )*	Карпозубо- образные (Cyprinodontiformes)	IV	Н	3,17	0,53	4	0	26,46	-0,29	-1,01
Б. Птицы										
Южный глупыш ( <i>Fulmarus glacialisoides</i> )	Трубконосые (Procellariiformes)	IV	В	33	0,73	6	0	29,60	0,3	-0,88
Мухоловка-пест- рушка ( <i>Ficedula albicollis</i> )	Воробьино- образные (Passeriformes)	I	В	5	0,51	35	0	40,07	1,4	1,79
Белобрюхий стриж ( <i>Apus melba</i> )	Стрижео- образные (Apodiformes)	II	В	16	0,62	21	0	53,16	1,12	0,59
Большая синица ( <i>Parus major</i> )	Воробьино- образные (Passeriformes)	I	В	4	0,26	37	0	54,36	1,36	2,16
Скворец Ротшильда ( <i>Leucopsar rothschildi</i> )	Воробьино- образные (Passeriformes)	IV	Н	18	0,72	3	0	66,05	0,2	-1,18

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ястреб-перепелятник ( <i>Accipiter nisus</i> )	Ястрообообразные (Accipitri-formes)	II	B	8	0,4	28	0	69,88	1,11	0,1
Лебедь-шипун ( <i>Cygnus olor</i> )	Гулеобразные (Anseriformes)	II	B	16	0,23	22	0 3	76,52 47,49	1,36 1,03	1,23 0,28
В. Рептилии										
Живородящая ящерица ( <i>Lacerta vivipara</i> )	Чешуйчатые (Squamata)	I	B	6	0,55	32	0 1	69,28 55,92	2,41 0,84	5,3 -0,29
Гофер ( <i>Gopherus agassizii</i> )	Черепахи (Testudines)	I	B	64	0,8	47	0 1 11	160,00 135,31 117,16	5,59 4,42 1,89	44,9 26,51 3,3
Крокодил Джонсона ( <i>Crocodylus johnsoni</i> )	Крокодилы (Crocodilia)	II	B	40	0,8	26	0 1 2 11	194,52 91,50 60,38 34,19	3,46 1,08 0,79 0,86	12,44 0,38 -0,01 0,38

## Г. Беспозвоночные

Вид (латинское название)	Тип	Класс/Отряд	Группа	Воля (B)/Неволя (H)	№ по Джонсуну	Число лет (от рождения), исключенных из рассмотрения	KB <sub>ПЖ</sub> , %	A <sub>s</sub>	E <sub>s</sub>
Нематода ( <i>Caenorhabditis elegans</i> )	Нематоды (Nematoda)	Chromadorea/ Rhabditida (рабдитиды)	III	H	14	0	34,13	0,27	-0,30
Средиземноморская плодовая мухка ( <i>Ceratitis capitata</i> )	Членистоногие (Arthropoda)	Insecta (насекомые)/ Diptera (двукрылые)	II	H	20	0	37,07	0,49	0,38
Бделлоидные коловратки ( <i>Macrotrachela quadricornifera</i> )	Коловратки (Rotifera)	Bdelloidea/ Bdelloida (бделлоиды)	III	H	11	0	39,40	0,93	0,39
Плодовая мухка ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	Членистоногие (Arthropoda)	Insecta (насекомые)/ Diptera (двукрылые)	III	H	17	0	45,28	0,25	0,09
Дафния ( <i>Daphnia longispina</i> )	Членистоногие (Arthropoda)	Branchiopoda (жаброногие)/ Cladocera (ветвистоусые ракообразные)	III	H	8	0	46,25	-0,20	-1,09

Условные обозначения. Коэффициенты вариации (KB<sub>ПЖ</sub>), асимметрии (A<sub>s</sub>) и эксцесса (E<sub>s</sub>) продолжительности жизни (ПЖ) у позвоночных (А–В) и беспозвоночных (Г). ПЖ<sub>95</sub> – возраст, когда лишь 5% когорт остаются в живых; ПЖ<sub>макс</sub> – максимальная ПЖ; Н – животных наблюдали в неволе, В – на воле, KB<sub>ПЖ</sub> – коэффициент вариации ПЖ, A<sub>s</sub> – коэффициент асимметрии, E<sub>s</sub> – коэффициент эксцесса. Значения для полной когорты выделены жирным шрифтом. Виды позвоночных в пределах каждого класса (1А–В) и беспозвоночных (1Г) сгруппированы по увеличению KB в полной когорте, а внутри вида (если проводили) – по размеру отсечки (увеличению количества лет (от рождения), исключенных из рассмотрения). \* Рыбы.

ление факторов, не зависящих от самой особи; можно предположить, что последующее их выживание зависит от их собственной генетической составляющей (по крайней мере, в случае выраженной правосторонней асимметрии).

Большой (по модулю) эксцесс говорит о существенном отличии распределения от нормального. Положительный эксцесс говорит о том, что распределение имеет более крутую вершину. При этом преобладают значения признака, близкие к среднему значению. Можно сказать, что чем выше значение эксцесса, тем более узок интервал интенсивного вымирания.

Отрицательный эксцесс говорит о том, что значения признака не концентрируются в области среднего значения, а распределены более равномерно, или имеется несколько вершин в распределении. Чем меньше значение эксцесса, тем равномернее смертность распределена по возрастам, или есть несколько возрастных интервалов, для которых характерна повышенная смертность.

Большой  $KB_{PJ}$  означает наличие сильной гетерогенности по ПЖ (генетически обусловленной и средовой). Малый  $KB_{PJ}$  говорит о низкой гетерогенности когорты по ПЖ (этому может способствовать, например, низкий уровень фоновой смертности).

Кроме того, для видов с высокими значениями  $KB_{PJ} (>33\%)$ , что указывает на гетерогенность выборок по ПЖ, связанную, по-видимому, с большим влиянием фоновой смертности, а также с немонотонностью общей смертности в дикой природе, особенно в самых ранних возрастах), чтобы выявить эффект одного из наиболее известных способов учесть это влияние («усечение» данных, то есть изъятие самых ранних и самых поздних возрастов из рассмотрения) мы предложили новый показатель: коэффициент стабильности динамики смертности, показывающий, насколько быстро при «усечении» данных величина  $KB_{PJ}$  снижается до значений, характеризующих относительно гомогенную популяцию (33%). Проверяли влияние «усечения» (учета или неучета) возрастных интервалов на изменение  $KB_{PJ}$ . Для этого удаляли интервал за интервалом, определяя в оставшейся выборке величину  $KB_{PJ}$ . При удалении интервалов значение  $KB_{PJ}$  падает. Их удаляли до тех пор, пока  $KB_{PJ}$  не становился равным 33%.  $T_1$  – это возраст, в котором  $KB_{PJ}$  снижается до 33%, при поочередном отсечении начальных интервалов.  $T_2$  – это возраст, в котором  $KB_{PJ}$  снижается до 33% при поочередном отсечении конечных интервалов. Коэффициент определяли как отношение описанных возрастов ( $T_2$  и  $T_1$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по распределению величины ПЖ представлены в таблице (А–Г).

Полученные нами данные характеризуют распределение величины ПЖ. Они сгруппированы по увеличению  $KB_{PJ}$  (см. табл.). Для сравнения в таблице приведена классификация по увеличению номера согласно Jones et al. [2] (т.е. по отношению смертности в возрасте 5%-ного выживания к средней смертности за исследованный период (т.е. от возраста полового созревания до возраста, соответствующего 5%-ному выживанию) в пределах каждого класса.

Мы выяснили, что, в отличие от человека и лабораторных животных, для подавляющего большинства рассмотренных видов характерны высокие значения  $KB_{PJ}$ , что указывает на гетерогенность выборок по ПЖ. По-видимому, это связано с большим влиянием фоновой смертности, а также с немонотонностью общей смертности в дикой природе, особенно в самых ранних возрастах.

Gavrilova et al. [1] справедливо утверждают, что данные об общей смертности включают в себя и т.н. неестественную смертность от внешних причин (несчастные случаи, суицид и т.д.). Для исключения детской смертности, они предлагают делать «усечение», то есть рассматривать когорту не целиком, но лишь начиная с десятилетнего возраста, так как это возраст, когда смертность начинает увеличиваться, то есть его можно считать возрастом начала проявления старения. Jones et al. [2] также применяли усечение данных, начиная рассчитывать смертность со времени полового созревания (соответственно, 12, 13 и 15 лет для индейцев, шведов и японок). Тем не менее, можно отметить, что далеко не всегда такое усечение приводило к снижению  $KB_{PJ}$  до значений, свидетельствующих о гомогенности выборки по исследуемому признаку (таблица).

Наименьшее значение  $KB_{PJ}$  наблюдали у японок: для полной когорты  $KB_{PJ} = 15,53\%$ , т.е. популяция чрезвычайно однородна (табл., А). Эти показания совпадают с данными Гавриловой с соавт. [1]. Детская смертность не выражена. Значительный рост смертности наблюдается лишь в старшем возрасте, после 50 лет:  $A_s = -2,23$ ,  $E_s = 8,28$  – аномально высокое значение показателя, сильно выражена концентрация значений вблизи медианы, существенная левосторонняя асимметрия. В когорте за вычетом особей, погибших в первые 10 лет жизни,  $KB_{PJ}$  и  $A_s$  изменились мало, а островершинность снизилась.

В работе [1] для американок также показали левостороннюю асимметрию:  $A_s = -1,81$  для

всей популяции ( $-1,26$  – для смертности в возрасте старше 10 лет). При левосторонней асимметрии хвост левой стороны распределения длиннее хвоста правой, а основная масса данных (включая пик наиболее вероятного возраста смерти) располагается справа от среднего значения, т.е. множество генетических факторов и факторов окружающей среды ускоряют начало старения, тогда как отсрочить этот процесс гораздо труднее [1].

У шведок для полной когорты  $KB_{ПЖ} = 57,92\%$ , т.е. популяция неоднородна, наблюдается высокая смертность в первые годы.  $E_s = -1,12$ , наблюдается два пика. В когорте при исключении первого года жизни  $KB_{ПЖ} = 46,63\%$ , т.е. популяция неоднородна.  $A_s = -0,85$ , существенная левосторонняя асимметрия,  $E_s = -0,51$ , наблюдается два пика. В когорте за вычетом особей, погибших в первые 10 лет жизни,  $KB_{ПЖ} = 37,11\%$  – популяция близка к однородной, левосторонняя асимметрия существенно не изменилась ( $A_s = -0,91$ ), тогда как эксцесс снизился ( $E_s = -0,08$ ). Значительный рост смертности лишь в старшем возрасте.

Индейцы-аче: в когорте за вычетом первых двух лет жизни,  $KB_{ПЖ} = 60,46\%$ , т.е. выборка неоднородна, смертность в первые годы высока.  $A_s = -0,10$ , незначительная левосторонняя асимметрия.  $E_s = -1,29$  – наблюдается равномерная размазанность значений. В когорте за вычетом первых 10 лет жизни,  $KB_{ПЖ} = 54,54\%$ , т.е. когорта по-прежнему неоднородна. Можно сделать вывод, что усечение данных «по Гаврилову» эффективно для исследования человеческих популяций, хотя и не всегда приводит к снижению  $KB$  до уровня 33% (как и у других представителей отряда приматов).

Для лабораторных мышей (*Mus musculus*) и крыс (*Rattus norvegicus*)  $KB_{ПЖ}$  в разных линиях (различающихся по  $PЖ_{95!}$ ) практически никогда не превышал 33%, что указывает на гомогенность их популяций, видимо вследствие снижения уровня фоновой смертности и генетического разнообразия. Тоже самое касается и лабораторных беспозвоночных (табл., Г) и рыб (гуппи) (табл., А).

Подытоживая данные по характеру распределения  $PЖ$  у птиц (табл., Б), мы хотим отметить, что у мелких (масса  $< 1$  кг) птиц на воле  $A_s$  варьирует от 0,29 до 1,4, а  $E_s$  – от  $-0,88$  до 2,16 (см. таблицу и текст), т.е. отклонения от нормальности не носят резко выраженный характер.  $KB_{ПЖ}$  находится в пределах от 29,6 до 69,9%, что свидетельствует о значительном вкладе фоновой смертности в общую смертность.

Это говорит о том, что большинство представителей данной группы имеют высокую гетерогенность по смертности и умеренную и сущ-

ственную правостороннюю асимметрию. По значению эксцесса они также разнородны – от примерно равномерного распределения до концентрации значений вблизи среднего. Самые низкие значения по всем трем показателям у южного глупыша, который выбивается из данного ряда по всем показателям видимо вследствие длительного периода практически нулевой смертности [54]. У крупных птиц (лебедь),  $PЖ$  которого может достигать 29 лет на воле и 70 – в неволе [55], а также у птиц, имеющих мало врагов (ястреб и южный глупыш),  $KB_{ПЖ}$  находится в пределах от 29,5 до 73,8%, асимметрия от 0,29 до 1,11, эксцесс от  $-0,88$  до 1,11, что мало отличается от показателей рассмотренной выше группы мелких птиц. Если сравнить эти данные с данными для скворца Ротшильда, содержащегося в неволе (в зоопарках), который находится под угрозой вымирания, и поэтому прилагались особые усилия по полной ликвидации у него фоновой смертности, можно заметить, что он не сильно выбивается из общего ряда ( $KB_{ПЖ} = 66\%$ ,  $A_s = 0,19$ ,  $E_s = -1,17$ ). По двум последним показателям он ближе к глупышу, тогда как по массе и  $PЖ$  – к стрижу. Содержание в неволе мало повлияло на его  $KB_{ПЖ}$ . В целом, обобщая данные по птицам, можно сказать, что птицы очень разнородны по всем рассмотренным показателям.

У рептилий (табл., В) у гофера *Gopherus agassizii* самая неоднородная выборка: полной когорте  $KB_{ПЖ} = 160,00\%$ ,  $A_s = 5,59$ ,  $E_s = 44,90$  – чрезмерно высокое значение (при таких значениях  $E_s$  можно предположить, что ни  $KB_{ПЖ}$ , ни среднее не характеризуют исследуемую популяцию, видимо, несмотря на большую  $PЖ$  и устойчивость к старению, влияние детской смертности чрезесчур велико).

В когорте за вычетом особей, погибших в первый год жизни,  $KB_{ПЖ} = 98,31$  – убрана высокая детская смертность,  $A_s = 4,42$ ,  $E_s = 26,51$ . В когорте при удалении первых лет жизни 11 лет жизни  $KB_{ПЖ} = 56,42\%$ . Хотя с вычетом 11 лет  $KB_{ПЖ}$  понизился (за счет удаления детской смертности, а также за счет снижения численности), в итоге он все равно остался очень высоким.  $A_s = 1,89$ ,  $E_s = 3,30$  – резко снизились за счет удаления первых лет жизни с высокими значениями смертности.

Во всех трех случаях  $A_s > 0$ , т.е. наблюдается существенная правосторонняя асимметрия. Высокая смертность наблюдается лишь в ранних возрастах, а далее – низка и не растет с возрастом. Эксцесс во всех трех случаях положителен, наблюдается островершинность, относительно нормального распределения и концентрация значений вблизи среднего. В дальнейших расчетах мы показали, что для достижения гомоген-

ности когорты по ПЖ ( $KB_{PJ}$  = 33%) у черепах необходимо отсечь, ни много ни мало, первые 25 лет жизни. До этого ПЖ черепах в большей степени зависит от фоновой смертности. Возможно, именно этим объясняется разгоревшаяся в последние годы дискуссия о том, стареют ли черепахи (растет ли вероятность их смерти с возрастом). Примечание: в 2011 г вид был разделен на два [56].

Следует отметить, что, хотя черепахи, в частности, как и рептилии в целом, считались «иконой» долгожительства и непредрасположенности к старению [57, 58], в настоящее время появились работы, доказывающие обратную точку зрения [38]. Правда, пока эта дискуссия затрагивает не крупных черепах с неограниченным ростом, а несколько мелких, считающихся нестареющими, несмотря на ограниченность роста (боготная черепаха, каролинская коробчатая черепаха, черепаха Блэндинга и расписная черепаха). В связи с этим измерение устойчивости смертности и характеристик распределения ПЖ приобретает еще большую важность.

Крокодил Джонсона (*Crocodylus johnsoni*): для полной когорты  $KB_{PJ}$  = 194,52%, т.е. выборка очень неоднородная.  $A_s$  = 3,94,  $E_s$  = 12,44. В когорте при исключении из рассмотрения первого года жизни  $KB_{PJ}$  = 91,50%,  $A_s$  = 1,08,  $E_s$  = 0,38, неоднородность снижается за счет удаления детской смертности. В когорте при исключении из рассмотрения первых двух лет жизни  $KB_{PJ}$  снижается до 60,38%, а при исключении из рассмотрения первых 11 лет жизни (усечение по Джонсу до возраста полового созревания) до  $KB_{PJ}$  = 34,18%. Асимметрия и эксцесс при этом существенно не меняются.

Таким образом, отсечения двух лет достаточно для устранения влияния чрезвычайно высокой детской смертности, отсечение же до возраста полового созревания делает когорту практически гомогенной. Во всех случаях наблюдается существенная правосторонняя асимметрия, показывающая высокий уровень смертности в раннем возрасте, который далее снижается. Значение эксцесса для полной когорты непримемлемо высоко, в остальных случаях эксцесс близок к нулю.

У ящерицы *Lacerta vivipara* для полной когорты  $KB_{PJ}$  = 69,28%,  $E_s$  = 5,30 – высокий коэффициент эксцесса за счет высокой смертности в первый год. В когорте за вычетом особей, погибших в первый год жизни,  $KB_{PJ}$  = 55,92%,  $E_s$  = -0,29 – эксцесс незначителен, но  $KB_{PJ}$  говорит о сохранении неоднородности популяции.

**Коэффициент вариации продолжительности жизни ( $KB_{PJ}$ ).** Ранее [59] мы пришли к выводу, что основанное на равенстве  $KB_{PJ}$  в сравнивае-

мых когортах выявление временного масштабирования позволяет в первую очередь отделять количественные отличия в динамике старения от качественных.

Статистическое описание совокупности будет неполным, если ограничиться лишь показателями центральной тенденции, т.е. средними величинами, модой и медианой. В одних случаях значение признака концентрируется возле центра очень тесно, в других – наблюдается значительное рассеивание, хотя средняя величина может быть одинаковой.

Примером этому являются отклонения ПЖ отдельных людей (вызванные не общими условиями и причинами, а персональными обстоятельствами жизни людей), находящихся в одном возрастном интервале, и вероятность гибели которых по определению одинакова. Поэтому изучение отклонений индивидуальных показателей от средних величин и закономерности их распределения представляет большой интерес для биологии старения. Это важно, прежде всего, для оценки однородности совокупности, которую характеризует данная средняя величина, так как чем однородней совокупность, тем меньше будет ее вариация. Таким образом, чем меньше  $KB_{PJ}$ , тем качественно однороднее совокупность, и тем типичнее и объективнее средняя величина, характеризующая ее.

Рассчитанные  $KB_{PJ}$  свидетельствуют о более сильной вариации ПЖ у шведов (37,11%) и индейцев (54,54%) по сравнению с японками (16,15%), несмотря на более длительную ПЖ у последних. Таким образом,  $KB_{PJ}$  является объективной характеристикой популяции в целом, показывая, что популяция японок как совокупность более однородна (для сравнения, у Gavrilova et al. для ПЖ американок старше 10 лет  $KB_{PJ}$  = 20,5% [1]). Принято считать, что при  $KB_{PJ}$ , превышающем 33%, популяция не является однородной (в нашем случае это означает значительный вклад фоновой смертности).

При значениях  $KB_{PJ}$  более 67% принято считать, что среднее не характеризует популяцию, т.е. вычисленная средняя ПЖ (а, следовательно, и относительный разброс вокруг нее, т.е.  $KB_{PJ}$ ) не характеризуют истинного положения дел в популяции. Так, например, если в расчете данных по смертности индейцев учитывать все возрастные интервалы (т.е. и детскую смертность), средняя ПЖ составит 27–30 лет, что явно является нерелевантной характеристикой ПЖ человека. Более того,  $KB_{PJ}$  (как и среднее) не рекомендуется применять и при чрезмерно большом эксцессе, так как велика вероятность артефактов; необходимо следить, чтобы при отсечке коэффициент эксцесса снижался до

приемлемых величин (не более 3) (см. выше; значения для полных когорт рептилий).

Выше уже отмечалось, что для преодоления этой проблемы используют «усеченные» наборы данных, т.е. считают параметры распределения ПЖ в когорте, начиная с 10-летнего возраста, считая его возрастом начала подъема зависимой от возраста смертности [1], либо с 12–15 лет – возраста половой зрелости [2]. Jones, кроме того, использует усечение поздних возрастных интервалов до 95%-ной смертности. Следует отметить, что при таком усечении КВ<sub>ПЖ</sub> снижается гораздо ниже порогового значения 33%, достигая 15–20%. Сходное значение имеет КВ<sub>ПЖ</sub>, характерный для близнецов (т.е. с близким к нулю различием в действии генетической составляющей) [60].

Кроме того, метод «усечения» данных (изъятия определенного количества лет из рассмотрения), будучи удобным для человеческих популяций, с трудом применим к другим представителям животного мира, ввиду того, что смертность у многих из них, даже у долгожителей лебедя и южного глупыша, не имеет выраженного постнатального пика в первый год жизни, либо возраст половой зрелости достигается на первом году жизни, не позволяя, по методике Джонса, отсечь несколько первых интервалов. Проверяя распространенность этого феномена, мы изучали величину КВ<sub>ПЖ</sub>, а также коэффициентов асимметрии и эксцесса у различных представителей животного царства, используя данные, приведенные Институтом демографических исследований [2]. Мы выяснили, что, в отличие от человека и лабораторных животных, у подавляющего числа рассмотренных видов полученные величины гетерогенны, ввиду большого влияния фоновой смертности, а также немонотонности общей смертности в дикой природе, особенно в самых ранних возрастах. Одним из способов учесть это влияние является «усечение» данных (изъятие определенного количества лет из рассмотрения).

Чтобы выявить эффект этой процедуры, мы предложили новый показатель, коэффициент стабильности динамики смертности (далее – коэффициент стабильности), указывающий на то, насколько быстро при «усечении» КВ<sub>ПЖ</sub> опустится до значений, характеризующих относительно гомогенную популяцию (33%).

Поэтому мы решили выяснить, насколько быстро «отсечение» начальных возрастных интервалов сделает распределение ПЖ гомогенным, т.е. приведет КВ<sub>ПЖ</sub> к 33%. На начальных этапах вклад возрастной компоненты в общую смертность невелик, поскольку отсутствуют особи, успевшие постареть (даже прогерии не проявляются мгновенно). Приведение КВ<sub>ПЖ</sub> к

33% ( $T_1$ ) исключает сильное влияние фоновой смертности на кривую распределения ПЖ.

В то же время можно решить и обратную задачу – проверить как бы запас устойчивости динамики смертности, начав отсекать интервалы с противоположной стороны, т.е. удаляя интервалы с наиболее постаревшими особями. Это позволяет выявить «мощность» возрастной компоненты. После момента, когда КВ<sub>ПЖ</sub> в этом случае упадет до 33% ( $T_2$ ), возрастная компонента практически не влияет на параметры распределения ПЖ. Так, удаляя несколько конечных интервалов, Джонс сильно снижает вклад зависимой от возраста компоненты смертности.

Таким образом,  $T_1$  – это возраст, при котором КВ<sub>ПЖ</sub> снизится до 33% при поочередном отсечении начальных интервалов.  $T_2$  – это возраст, при котором КВ<sub>ПЖ</sub> снизится до 33% при поочередном отсечении конечных интервалов. Отношение описанных возрастов ( $T_2$  и  $T_1$ ) КВ<sub>ПЖ33%</sub>, как мы предполагаем, будет выше у видов, «устойчивых» к старению (видов-долгожителей, либо медленно стареющих), и меньше у быстро стареющих и/или короткоживущих. Так, у крокодила этот показатель составил 17,5, ка-катки – 11, лебедя – 5, сурка – 4, полевки – 3,75, большой синицы – 3, ящерицы – 2,75, ястреба – 2,5, гуппи – 2,25, стрижа – 1,75, мухоловки-пеструшки – 1,5. Наибольшей величины он достигает у человека (102 – у японок), а также у южного глупыша (35), шимпанзе – 44, черепахи – 26 и бабуина – 22.

Полученные результаты подтверждают мнение Коэна, что старение сильно отличается у долгоживущих и короткоживущих видов, и в некоторых случаях долгоживущие животные (включая птиц и летучих мышей) могут быть лучшими моделями для изучения старения человека, чем лабораторные животные с низкой ПЖ, несмотря на более близкое филогенетическое родство между людьми и, например, лабораторными мышами и крысами [61].

Наконец, говоря о нестареющих животных, нельзя не упомянуть отдельно голого землекопа *Heterocephalus glaber*. Смертность голых землекопов очень низка и мало зависит от возраста, вследствие чего их ПЖ составляет более 30 лет, что сильно выделяет его среди других грызунов [50]. В.П. Скулачев предположил, что долгожительство высокосоциальных млекопитающих, таких, как голый землекоп и человек, обусловлено в первую очередь неотением (продлением молодости) [50]. У обоих этих видов старение не может функционировать в качестве механизма, стимулирующего естественный отбор, поскольку давление отбора сильно снижено: у землекопов из-за социальной структуры, где лишь одна

самка участвует в размножении, а у людей – из-за технологического прогресса, заменившего медленную биологическую эволюцию.

Данные по выживанию голого землекопа не были использованы Jones et al. из-за неадекватных, по их мнению, данных по смертности в первый год. Тем не менее, исходя из формы кривой выживания, голый землекоп попадал бы в группу нестареющих животных (группа I) [42]. В текущей работе была сделана оценка коэффициента стабильности у голого землекопа, исходя из данных, приведенных в работах Buffenstein [62, 63], и получили значение данного коэффициента ~12, что меньше чем у приматов, и соизмеримо с аналогичным показателем у крокодила и касатки. Следует отметить, что это значение может быть несколько заниженным из-за того, что данные по выживанию голого землекопа приведены только до возраста 24 года, тогда как его ПЖ может быть, по крайней мере, в полтора раза больше.

Предлагаемый показатель – коэффициент стабильности – тем выше, чем больше ПЖ и медленнее старение. Он позволяет, в частности, избежать таких ошибок как отнесение двух исключительно медленно стареющих видов (черепаха и южный глупыш) (с кардинально разной динамикой старения) соответственно к нестареющим (черепаха) и сильно стареющим видам (южный глупыш) [2]. В сущности, разделив величину коэффициента стабильности на величину максимальной ПЖ, можно получить показатель «моментальной стабильности жизни»: чем она меньше, тем выше вероятность смерти особи данного вида в любой текущий момент жизненного цикла.

Мы предполагаем, что коэффициент стабильности отражает «устойчивость динамики» старения (т.е. играет ту же роль, что и «компенсационный эффект» [34, 64] и корреляция Стрелера–Милдвана в различных ее модификациях [35, 65]), связывая начальный уровень (предэкспоненциальный множитель) и скорость роста (показатель экспоненты) смертности в уравнении Гомпертца.

Подход Гавриловых имеет иную теоретическую основу, не пересекающуюся с вопросом о форме кривых выживания и их изменении – представление о наличии характерного уровня изменчивости, свойственного времени наступления онтогенетических событий [1]. Так, полученное для белых женщин в развитых капиталистических странах (одна из самых благополучных популяций человечества) значение  $K_{B_{PJ}}$  в 20% при средней ПЖ 80 лет говорит о том, что приблизительно две трети их умрут в интервале 64–96 лет.

Еще одна сложность реализации предлагаемого подхода заключается в том, что мы не знаем степень генетической неоднородности выборок. Если в выборке имеется большая изменчивость по генам, влияющим на ПЖ, то  $K_{B_{PJ}}$  может оказаться большим даже в том случае, если ПЖ очень жестко регулируется генами у каждой отдельно взятой особи. Вследствие этого представляется интересным исследовать с помощью предложенного в статье подхода (с отсечением молодых возрастов до тех пор, пока  $K_{B_{PJ}}$  не снизится до 33%) долгоживущих лабораторных животных, фоновая смертность у которых близка к нулю.

Кроме того, необходимо понять, какое распределение ПЖ мы ожидаем увидеть при тех или иных исходных допущениях. Возьмем, например, ситуацию, когда старение полностью отсутствует, и вероятность смерти организма вообще не зависит от возраста. Иными словами, смерть – случайное событие, вызванное какими-то внешними факторами и не связанное с состоянием организма. При этом кривая выживания будет иметь вид экспоненты, а распределение ПЖ не будет похоже на нормальное (например, в первый год умрет 20% когорты, во второй – 20% от остатка и т.д. – это будет резко асимметричное распределение с правой асимметрией, в котором мода будет гораздо левее среднего). Таким образом, правая асимметрия может свидетельствовать о стохастичности смертности и низком вкладе генов в детерминацию ПЖ.

Симметричное распределение ПЖ ожидается в том случае, если ПЖ строго контролируется генетически, и вокруг «идеальной», генетически запрограммированной, ПЖ имеется некий случайный разброс. Кривая выживания тогда будет выглядеть примерно как у японок и шведок: очень низкая смертность в течение довольно долгого времени, а потом все относительно быстро умирают. Таким образом, мы предполагаем, что степень правой асимметрии распределения ПЖ, возможно, положительно коррелирует со степенью хаотичности в детерминации ПЖ и отрицательно – со вкладом генов в эту детерминацию. Левосторонняя асимметрия, возможно, означает, что смерть молодых особей может иногда вызываться трагическими случайностями (или, может быть, особы неудачным генотипом), но у зрелых особей роль случайностей сводится к минимуму, и на первый план выходит генетическая детерминация ПЖ. Иными словами, большая часть популяции (кроме тех, кто отселялся в молодости по той или иной причине) «упирается» в генетически детерминированную максимальную ПЖ (максимальную для данных условий жизни, конечно). Это может

быть справедливо как для касаток, так и для современных людей из развитых стран.

Нужно всегда иметь в виду, что изменчивость по любому признаку, включая такой признак как ПЖ, состоит из двух компонент: наследственной (генетической) и ненаследственной, которую можно условно подразделить на средовую или модификационную (по Дарвину – это определенная изменчивость) и стохастическую. Самое главное, что соотношение вклада генов и (среды + стохастики) в изменчивость по признаку не является постоянной величиной, а зависит от обстоятельств. Например, если речь идет о ПЖ, это соотношение зависит от образа жизни, социальности, защищенности и т.д.

Если поместить популяцию в некие постоянные благоприятные условия и выровнять эти условия для всех особей, то средовая изменчивость сведется к минимуму, и почти вся оставшаяся в популяции изменчивость будет генетически обусловленной. По-видимому, именно это наблюдается у японок и шведок. Они живут в идеальных защищенных стандартных условиях, созданных цивилизацией. Случайная смертность в этих условиях почти исключена, особенно после того, как уже отсеялись особи с дефектными генотипами. Поэтому все особи живут столько, сколько «записано» у них в генах, плюс-минус небольшая оставшаяся ненаследственная изменчивость.

Основные проблемы с изучением кривых выживания заключаются в наличии слишком многих неизвестных: например, мы не знаем, каков уровень генетической вариабельности (неоднородности) в изучаемых выборках, и как устроены генно-средовые взаимодействия. Так, очевидно, что один и тот же аллель может сокращать ПЖ в неблагоприятных условиях, но при этом не влиять на ПЖ в идеальных условиях. Гены, влияющие на ПЖ индейцев, могут совершенно не влиять на ПЖ японок. Например, можно представить себе ген, помогающий переносить голодовки или выживать после укуса ядовитой змеи. Или ген, влияющий на скорость износа суставов (или сердца, или других важных органов) при тяжелой физической работе. В обществе, где нет тяжелого физического труда, этот ген не влияет на старение, а в первобытном обществе – влияет очень сильно. Таким образом, условия обитания могут коренным образом менять систему генетической детерминации ПЖ у одного и того же вида.

Ранее акад. В.П. Скулачев предположил, что не все возрастные изменения в организме, равно как и изменения условий окружающей среды, будут тут же сказываться на увеличении ве-

роятности смерти с возрастом (устное сообщение). Таким образом, они по-разному могут влиять на форму кривой выживания (А.В. Халюкян обозначает это как модальное давление среды [35]), приводя к увеличению смертности не в том возрастном интервале, в котором они имели место, а в последующих, в зависимости от общей «устойчивости» организма (условий его существования и т.п.). Именно от нее зависит рассчитываемый нами коэффициент стабильности динамики смертности. Таким образом, можно предположить, что чем большее значение будет у рассчитываемого нами отношения ( $T_2/T_1$ ), тем больше времени пройдет от появления каких-либо повреждений организме до их проявления в ходе кривой Гомпертца (увеличения вероятности смерти с возрастом) и тем больше будет «гарантия», что оказываемое негативное воздействие проявится не через случайную смертность (ее фоновую компоненту), но через зависимую от возраста. В противном случае будет сложно разграничить медленный рост смертности с возрастом (медленное старение) и отсутствие такого роста по другим причинам (постоянное давление хищников), следствие чего отнесение быстро погибающих животных (например, синиц) к нестареющим видам мы отмечали (см. ранее, также см. [42]), анализируя классификацию животных по «скорости» и «форме» старения (*pace and shape of aging*), приведенную Jones et al. [2, 66, 67]. Сравнение напрямую уровня смертности в конечном интервале со средним за весь изученный период в разных популяциях иногда приводит к иному выводу, чем сопоставление относительных показателей вариации.

Ранее уже рассмотрены сделанные в предыдущих работах выводы, что КВ<sub>ПЖ</sub>, кроме того, отражает и степень запрограммированности старения [1], а также его скорость и механизм [5, 37, 68]. Мы предполагаем, что «динамика» (степень изменения) КВ<sub>ПЖ</sub> при удалении крайних возрастных интервалов может служить показателем «устойчивости» смертности в популяции, а, следовательно, и способности организмов противостоять ей. В зависимости от однородности популяции вариабельность признаков может быть большой или малой [69–73]. Поэтому и возникает необходимость в измерении вариации ПЖ по отношению к средней величине (КВ<sub>ПЖ</sub>) как для изучения динамики смертности в дикой природе и лаборатории, так и для изучения эффективности действия различных лекарственных препаратов и геропротекторов, способствующих увеличению не только средней и медианной ПЖ, но и продолжительности здоровой жизни (*healthspan*).

## Благодарности

Авторы выражают огромную благодарность акад. В.П. Скулачеву за оригинальную идею, а также за неоценимую помощь, ценные советы и замечания при написании данной статьи.

Авторы также признательны К.Г. Лямзаеву, И.Д. Кану, С.В. Крускопу и Л.С. Ягужинскому за ценные советы и замечания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-50-00029).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gavrilova, N.S., Gavrilov, L.A., Severin, F.F., and Skulachev, V.P. (2012) Testing predictions of the programmed and stochastic theories of aging: comparison of variation in age at death, menopause, and sexual maturation, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 754–760.
2. Jones, O.R., Scheuerlein, A., Salguero-Gomez, R., Camarda, C.G., Schaible, R., Casper, B.B., Dahlgren, J.P., Ehrlen, J., Garcia, M.B., Menges, E.S., Quintana-Ascencio, P.F., Caswell, H., Baudisch, A., and Vaupel, J.W. (2014) Diversity of ageing across the tree of life, *Nature*, **505**, 169–173.
3. Vaupel, J.W., Carey, J.R., Christensen, K., Johnson, T.E., Yashin, A.I., Holm, N.V., Iachine, I.A., Kannisto, V., Khazaeli, A.A., Liedo, P., Longo, V.D., Zeng, Y., Manton, K.G., and Curtsinger, J.W. (1998) Biodemographic trajectories of longevity, *Science*, **280**, 855–860.
4. Baudisch, A. (2008) *Inevitable Aging? Contributions to Evolutionary-Demographic Theory*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
5. Skulachev, M.V., and Skulachev, V.P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977–993.
6. Markov, A.V. (2012) Can kin selection facilitate the evolution of the genetic program of senescence? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 733–741.
7. Hyams, Y., Paz, G., Rabinowitz, C., and Rinkevich, B. (2017) Insights into the unique torpor of Botrylloides leachi, a colonial urochordate, *Dev. Biol.*, **428**, 101–117.
8. Fisher, R.A. (1930) *The Genetical Theory of Natural Selection*, Clarendon Press, Oxford.
9. Medawar, P.B. (1952) *An Unsolved Problem of Biology*, H.K. Lewis, London.
10. Hamilton, W.D. (1966) The moulding of senescence by natural selection, *J. Theor. Biol.*, **12**, 12–45.
11. Nusbaum, N.J. (1996) What good is it to get old? *Med. Hypotheses*, **47**, 77–79.
12. Brent, L.J., Franks, D.W., Foster, E.A., Balcomb, K.C., Cant, M.A., and Croft, D.P. (2015) Ecological knowledge, leadership, and the evolution of menopause in killer whales, *Curr. Biol.*, **25**, 746–750.
13. Kirkwood, T.B.L. (2010) Systems biology of ageing and longevity, *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **366**, 64–70.
14. Williams, G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398–411.
15. Vijg, J., and Suh, Y. (2005) Genetics of longevity and aging, *Annu. Rev. Med.*, **56**, 193–212.
16. Campisi, J. (2005) Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act! *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 51–58.
17. Liu, J.J., Prescott, J., Giovannucci, E., Hankinson, S.E., Rosner, B., Han, J., and De Vivo, I. (2013) Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length, *Am. J. Epidemiol.*, **177**, 1411–1417.
18. Zhu, Y., Tchkonia, T., Pirtskhalava, T., Gower, A.C., Ding, H., Giorgadze, N., Palmer, A.K., Ikeno, Y., Hubbard, G.B., Lenburg, M., O'Hara, S.P., LaRusso, N.F., Miller, J.D., Roos, C.M., Verzosa, G.C., LeBrasseur, N.K., Wren, J.D., Farr, J.N., Khosla, S., Stout, M.B., McGowan, S.J., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Gurkar, A.U., Zhao, J., Colangelo, D., Dorronsoro, A., Ling, Y.Y., Barghouthy, A.S., Navarro, D.C., Sano, T., Robbins, P.D., Niedernhofer, L.J., and Kirkland, J.L. (2015) The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs, *Aging Cell*, **14**, 644–658.
19. Skulachev, V.P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191–1195.
20. Skulachev, V.P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism? *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418–1426.
21. Weismann, A. (1889) *Essays upon heredity and kindred biological problems*, Oxford, Claderon Press.
22. Guarente, L., and Kenyon, C. (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms, *Nature*, **408**, 255–262.
23. Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nature Rev. Genet.*, **6**, 866–872.
24. Fushan, A.A., Turanov, A.A., Lee, S.G., Kim, E.B., Lobanov, A.V., Yim, S.H., Buffenstein, R., Lee, S.R., Chang, K.T., Rhee, H., Kim, J.S., Yang, K.S., and Gladyshev, V.N. (2015) Gene expression defines natural changes in mammalian lifespan, *Aging Cell*, **14**, 352–365.
25. Ma, S., and Gladyshev, V.N. (2017) Molecular signatures of longevity: insights from cross-species comparative studies, *Semin. Cell. Dev. Biol.*, pii: S1084-9521(16)30338-X.
26. Ashapkin, V.V., Kutueva, L.I., and Vanyushin, B.F. (2015) Aging epigenetics: accumulation of errors or realization of a specific program? *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1406–1417.
27. Stegeman, R., and Weake, V.M. (2017) Transcriptional Signatures of Aging, *J. Mol. Biol.*, **429**, 2427–2437.
28. Austad, S.N. (1993) Retarded senescence in an insular population of opossums, *J. Zool. (Lond.)*, **229**, 695–708.
29. Skulachev, M.V., Severin, F.F., and Skulachev, V.P. (2015) Aging as an evolvability-increasing program which can be switched off by organism to mobilize additional resources for survival, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 95–109.
30. Hughes, B.G., and Hekimi, S. (2017) Many possible maximum lifespan trajectories, *Nature*, **546**, 8–9.
31. Gompertz, B. (1825) On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies, *Philos. Trans. R. Soc. L.A.*, **115**, 513–585.
32. Deevey, E.S. (1947) Life tables for natural populations of animals, *Q. Rev. Biol.*, **22**, 283–314.
33. Finch, C.E. (1990) *Longevity, Senescence and the Genome*, University Chicago Press, Chicago.
34. Gavrilov, L.A., and Gavrilova, N.S. (1991) *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*, Harwood Academic Publisher, N.Y.
35. Khalyaykin, A.V. (2001) Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations, *Adv. Gerontol.*, **7**, 46–49.

36. Ricklefs, R.E. (2010) Life-history connections to rates of aging in terrestrial vertebrates, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 10314–10319.
37. Stroustrup, N., Anthony, W.E., Nash, Z.M., Gowda, V., Gomez, A., Lopez-Moyado, I.F., Apfeld, J., and Fontana, W. (2016) The temporal scaling of *Caenorhabditis elegans* ageing, *Nature*, **530**, 103–107.
38. Warner, D.A., Miller, D.A., Bronikowski, A.M., and Janzen, F.J. (2016) Decades of field data reveal that turtles senesce in the wild, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 6502–6507.
39. Mitnitski, A., Howlett, S.E., and Rockwood, K. (2017) Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **72**, 877–884.
40. Baudisch, A. and Vaupel, J. (2010) Senescence vs. sustenance: evolutionary-demographic models of aging, *Demogr. Res.*, **23**, 655–668.
41. Mitnitski, A., Song, X., and Rockwood, K. (2013) Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation, *Biogerontology*, **14**, 709–717.
42. Shilovsky, G.A., Putyatina, T.S., Markov, A.V., and Skulachev, V.P. (2015) Contribution of quantitative methods of estimating mortality dynamics to explaining mechanisms of aging, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1547–1559.
43. Акифьев А.П., Потапенко А.И. (2001) Ядерный генетический материал как инициальный субстрат старения животных, *Генетика*, **37**, 1445–1458.
44. Blagosklonny, M.V. (2007) Program-like aging and mitochondria: instead of random damage by free radicals, *J. Cell. Biochem.*, **102**, 1389–1399.
45. Goldsmith, T.C. (2008) Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies, *J. Theor. Biol.*, **252**, 764–768.
46. Libertini, G. (2012) Phenoptosis, another specialized neologism, or the mark of a widespread revolution? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 795–798.
47. Khokhlov, A.N. (2010) Does aging need an own program or the existing development program is more than enough, *Russ. J. Gen. Chem.*, **80**, 1507–1513.
48. Shilovsky, G.A., Khokhlov, A.N., and Shram, S.I. (2013) The protein poly(ADP-ribosylation) system: its role in genome stability and lifespan determination, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 433–444.
49. Khalyavkin, A.V. (2013) Phenoptosis as genetically determined aging influenced by signals from the environment, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1001–1005.
50. Skulachev, V.P., Holtze, S., Vyssokikh, M.Y., Bakeeva, L.E., Skulachev, M.V., Markov, A.V., Hildebrandt, T.B., and Sadovnichii, V.A. (2017) Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to «naked apes» (Humans), *Physiol. Rev.*, **97**, 699–720.
51. Timofeeff-Ressovsky, N.W. (1927) Studies on the phenotype manifestation of hereditary factors. I. On the phenotypic manifestation of the genovariation radius incompletus in *Drosophila funebris*, *Drosophila*, **12**, 128–198.
52. Comfort, A. (1979) *The Biology of Senescence*, Churchill Livingstone, Edinburgh and London.
53. Carey, J.R. and Judge, D.S. (2001) *Monographs on Population Aging*, 8, Odense University Press, Odense, Denmark.
54. Bowles, J.T. (1998) The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology, *Med. Hypotheses*, **51**, 179–221.
55. Terres, J. (1980) *The Audubon Society Encyclopedia of North American Birds*, Knopf, New York.
56. Murphy, R., Berry, K., Edwards, T., Leviton, A., Lathrop, A., and Riedle, J. (2011) The dazed and confused identity of Agassiz's land tortoise, *Gopherus agassizii* (Testudinidae) with the description of a new species and its consequences for conservation, *ZooKeys*, **113**, 39–71.
57. Miller, J.K. (2001) Escaping senescence: demographic data from the three-toed box turtle (*Terrapene carolina triunguis*), *Exp. Gerontol.*, **36**, 829–832.
58. Congdon, J.D., Nagle, R.D., Kinney, O.M., van Loben Sels, R.C., Quinter, T., and Tinkle, D.W. (2003) Testing hypotheses of aging in long-lived painted turtles (*Chrysemys picta*), *Exp. Gerontol.*, **38**, 765–772.
59. Shilovsky, G.A., Putyatina, T.S., Lysenkov, S.N., Ashapkin, V.V., Luchkina, O.S., Markov, A.V., and Skulachev, V.P. (2016) Is it possible to prove the existence of an aging program by quantitative analysis of mortality dynamics? *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1461–1476.
60. Finch, C.E., and Tanzi, R.E. (1997) Genetics of aging, *Science*, **278**, 407–411.
61. Cohen, A.A. (2017) Aging across the tree of life: The importance of a comparative perspective for the use of animal models in aging, *Biochim. Biophys. Acta*, pii: S0925–4439(17)30219-3.
62. Buffenstein, R. (2005) The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 1369–1377.
63. Buffenstein R. (2008) Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species, *J. Comp. Physiol. B*, **178**, 439–445.
64. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С., Ягужинский Л.С. (1978) Основные направления старения и гибели животных с точки зрения теории надежности, *Журн. общ. биол.*, **39**, 734–742.
65. Tarkhov, A.E., Menshikov, L.I., and Fedichev, P.O. (2017) Strehler-Mildvan correlation is a degenerate manifold of Gompertz fit, *J. Theor. Biol.*, **416**, 180–189.
66. Jones, O.R., Gaillard, J.M., Tuljapurkar, S., Alho, J.S., Armitage, K.B., Becker, P.H., Bize, P., Brommer, J., Charmantier, A., Charpentier, M., Clutton-Brock, T., Dobson, F.S., Festa-Bianchet, M., Gustafsson, L., Jensen, H., Jones, C.G., Lillandt, B.G., McCleery, R., Merila, J., Neuhaus, P., Nicoll, M.A., Norris, K., Oli, M.K., Pemberton, J., Pietiainen, H., Ringsby, T.H., Roulin, A., Saether, B.E., Setchell, J.M., Sheldon, B.C., Thompson, P.M., Weimerskirch, H., Jean Wickings, E., and Coulson, T. (2008) Senescence rates are determined by ranking on the fast-slow life-history continuum, *Ecol. Lett.*, **11**, 664–673.
67. Baudisch, A. (2011) The pace and shape of ageing, *Methods Ecol. Evol.*, **2**, 375–382.
68. Markov, A.V., Naimark, E.B., and Yakovleva, E.U. (2016) Temporal scaling of age-dependent mortality: dynamics of aging in *Caenorhabditis elegans* is easy to speed up or slow down, but its overall trajectory is stable, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 906–911.
69. Nassey, D.H., Froy, H., Lemaitre, J.F., Gaillard, J.M., and Austad, S.N. (2013) Senescence in natural populations of animals: widespread evidence and its implications for biogerontology, *Ageing Res. Rev.*, **12**, 1, 214–225.
70. Lamb, M.J. (1977) *Biology of Aging*, John Wiley and Sons, New York.
71. Voituron, Y., De Fraipont, M., Issartel, J., Guillaume, O., and Clober, J. (2011) Extreme lifespan of the human fish (*Proteus anguinus*): a challenge for ageing mechanisms, *Biol. Lett.*, **7**, 105–107.
72. Анисимов В.Н. (2008) *Молекулярные и физиологические механизмы старения*, Наука, СПб.
73. Mylnikov, S.V. (2011) Towards the estimation of survival curves parameters and geroprotectors classification, *Adv. Gerontol.*, **24**, 563–569.

**COEFFICIENT OF VARIATION OF LIFESPAN  
ACROSS THE TREE OF LIFE: IS IT A SIGNATURE  
OF PROGRAMMED AGING?**

G. A. Shilovsky<sup>1,2\*</sup>, T. C. Putyatina<sup>2</sup>,  
V. V. Ashapkin<sup>1</sup>, O. S. Luchkina<sup>3</sup>, and A. V. Markov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,  
Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology,  
119991 Moscow, Russia; E-mail: gregory\_sh@list.ru;  
gr\_gerontol@gmail.com*

<sup>2</sup> *Lomonosov Moscow State University, Faculty  
of Biology, 119991 Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Severtsov Institute of Ecology and Evolution,  
Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Russia*

Received August 9, 2013  
Revision received September 15, 2017

Measurements of variation are of great importance for studying stability of pathological phenomena and processes. For the biology of aging, it is very important not only to obtain average mortality, but also to study its stability in time and the size of the fluctuations that are indicated by the variation coefficient of lifespan ( $CV_{LS}$ ). It is believed that a relatively small (~20%) value of  $CV_{LS}$  in humans, comparable to coefficients of variation of other events programmed in ontogenesis (for example, menarche and menopause), indicates a relatively rigid determinism. To assess the prevalence of this phenomenon, we studied the magnitude of  $CV_{LS}$  as well as the coefficients of skewness and kurtosis in diverse representatives of the animal kingdom using data provided by the Institute for Demographic Research. We found that, unlike humans and laboratory animals, in the overwhelming majority of the species examined, the values of  $CV_{LS}$  are rather high, indicating heterogeneity of the samples. This is probably due to the large influence of background mortality, as well as the nonmonotonicity of total mortality in the wild, especially at the earliest ages. One way to account for this influence is to «truncate» the data (removing the earliest and the latest ages from consideration). To reveal the effect of this procedure, we propose a new indicator, the coefficient of mortality dynamics stability, which indicates how quickly  $CV_{LS}$  is reduced to values that characterize a relatively homogeneous population (33%) when the data are «truncated». Such indicators facilitate the use of the parameters of survival curves for the analysis of the effects of geroprotectors, lifestyle, and other factors on lifespan, and for the quantification of the relative contributions of genetic and environmental factors to the dynamics of aging in human and animal populations, including those living in the wild.

**Keywords:** aging, lifespan, mortality rate, survival curves, skewness, coefficient of variation