

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СИСТЕМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Л.А. ГАВРИЛОВ Н.С. ГАВРИЛОВА

БИОЛОГИЯ
продолжительности
ЖИЗНИ

ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ,
ПЕРЕРАБОТАННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ



МОСКВА "НАУКА" 1991

ББК 28.9

Г12

Ответственный редактор
академик АН СССР *В.П. Скулачев*

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор *Б.Ф. Ванюшин*,
доктор медицинских наук, профессор *В.Н. Ярыгин*

Редакторы издательства
Т.В. Саркитова, Н.Б. Макеева

Гаврилов Н.А., Гаврилова Н.С.

Г 12 Биология продолжительности жизни / Отв. ред. В.П. Скулачев. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Наука, 1991. — 280 с.
ISBN 5-02-013445-7

В книге представлено полное и системное изложение современных проблем и методов исследования биологии продолжительности жизни. Запрограммирована ли продолжительность жизни? Какова относительная роль социальных и биологических факторов продолжительности жизни человека? Почему женщины живут дольше мужчин? Каковы перспективы и пути увеличения продолжительности жизни? На эти вопросы авторы обращают особое внимание. Первое издание вышло в 1986 г. и получило высокую оценку в периодической печати. Работа читается с интересом благодаря ясности языка и живости изложения научного материала.

Для биологов, медиков, демографов, математиков.

Г $\frac{1910000000-178}{042(02)-91}$ 677-91, II полугодие

ББК 28.9

ISBN 5-02-013445-7

© Издательство "Наука", 1986 г.
© Издательство "Наука", 1991

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель данной книги — обобщить важнейшие факты и идеи, связанные с явлением ограниченной длительности жизни организмов. Интерес к этой проблеме столь же естествен для любого человека, как и само желание жить. Поэтому книга рассчитана на самый широкий круг читателей. Но предназначена она для тех, кто, удовлетворив любопытство, захотел бы испытать свои силы в разработке этой важной и гуманной проблемы современной науки. Для таких читателей книга может служить введением в область их будущих исследований и источником необходимых данных. Наконец, специалистов (биологов, геронтологов, медиков, демографов, математиков и др.) эта книга может заинтересовать широким междисциплинарным подходом к проблеме продолжительности жизни и стимулировать их к участию в научной дискуссии по целому ряду поднятых авторами проблем.

Работая над книгой, мы стремились показать, что многие фундаментальные проблемы биологии длительности жизни могут успешно разрабатываться сегодня на основании анализа уже имеющихся фактических данных и с помощью весьма скромных средств. Более того, в ходе собственных исследований мы с удивлением обнаружили, что некоторые принципиальные вопросы, по которым до сих пор не стихают жаркие дискуссии, могли быть решены еще лет 30 назад! Для этого достаточно было взглянуть на проблему несколько шире и обратиться к анализу демографических таблиц продолжительности жизни людей. Чрезмерная специализация и редуccionизм привели к тому, что эти важнейшие данные не были в свое время по достоинству оценены биологами. В результате исследования, касающиеся человека, более всего пострадали от недостатка фактического материала и, как следствие, от предрассудков, необоснованных спекуляций и повторения банальных истин. В книге сделана попытка исправить сложившееся положение и показать, как на основании количественного анализа одних только традиционных демографических таблиц смертности можно получать нетривиальные результаты, имеющие биологический смысл. Проводя эту работу, мы убедились, что найти необходимые таблицы смертности весьма непросто и нередко для этого приходится обращаться в статистические бюро самых разных стран. Поэтому, чтобы облегчить задачу поиска данных будущим исследователям, мы составили и опубликовали библиографию некоторых полных таблиц продолжительности жизни людей [Гаврилова и др., 1983]. Необходимо было

также свести воедино чрезвычайно распыленные данные о продолжительности жизни других организмов. Эти материалы оказались разбросанными по сотням книг и научных статей, причем многие из них оказались неизвестными даже специалистам. Поэтому в данную книгу включена обширная библиография публикаций, содержащих полные и надежные таблицы выживания организмов (см. гл. 2).

Материал книги изложен в соответствии с логикой современных исследований в этой области, которые развиваются в основном по индуктивному пути. Сначала исходные данные по продолжительности жизни обобщаются в виде таблиц смертности. Затем на основании таких таблиц выявляются общие закономерности и формулируются рабочие гипотезы. И наконец, индуктивное обобщение достигает наивысшей точки при построении математической модели, количественно объясняющей обнаруженные закономерности. Именно на этом этапе возможно создание основ теории продолжительности жизни, и именно здесь совсем недавно удалось получить принципиально новые результаты (см. гл. 6). Работая над книгой, мы стремились не только к всестороннему обзору проблемы, но также к ее последовательному и систематическому рассмотрению. Поэтому книгу лучше читать с самого начала.

Авторы считают своим долгом выразить благодарность всем читателям, которые прислали свои вопросы, замечания и предложения по первому изданию книги, вышедшему в 1986 г. Благодаря многочисленным письмам читателей, а также рецензиям на книгу нам было гораздо легче работать над новым, дополненным и существенно переработанным изданием.

Новое издание отличается прежде всего значительно большей глубиной и полнотой освещения проблемы. В книге появилась новая (шестая) глава, представляющая особый интерес для биофизиков, математиков и специалистов по системному анализу, интересующихся разработкой математической теории продолжительности жизни на основе теории надежности. Генетикам и геронтологам будет интересен новый раздел 5.3, в котором описано парадоксальное явление: признаки родителей являются значительно лучшими предикторами (маркерами, индикаторами) продолжительности жизни, чем собственные признаки самого организма. Для антропологов, эпидемиологов и демографов особый интерес могут представлять новые результаты исследований половых различий в смертности людей, содержащиеся в разделе 5.4. Полной неожиданностью для большинства читателей будет история возникновения и опровержения мифа о роковых 50 клеточных делениях, описанная в разделе 5.6. Подобное перечисление можно было бы продолжить, но, право же, читатель только выиграет, если просто начнет читать книгу.

Мы будем и в дальнейшем признательны нашим читателям за все вопросы, замечания и предложения, связанные с новым изданием книги, которые просим направлять по адресу: 119899 Москва, МГУ, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, отдел биоэнергетики, Гаврилову Леониду Анатольевичу.

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

1.1. ЗАЧЕМ НУЖНО ИЗУЧАТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ?

Биология продолжительности жизни — это наука о закономерностях длительности жизни организмов, а также о механизмах, ее определяющих. Среди наиболее актуальных ее проблем можно отметить проблему наследуемости и изменчивости длительности жизни [Гаврилов, 1980; Jacquard, 1982; Lints et al., 1989], проблему половых различий по срокам жизни [Hazzard, 1986; Войтенко, 1987; Семенова, 1989], а также проблему изменения продолжительности жизни организмов в процессе биологической эволюции [Малиновский, 1983; Cutler, 1984a; Woodhead, Thompson, 1987]. Таким образом, в задачи биологии продолжительности жизни входит выяснение причин индивидуальных различий по срокам жизни, а также причин межпопуляционных и межвидовых различий по этому признаку. Практическое значение таких исследований состоит в том, что они открывают возможности для прогнозирования и управления длительностью жизни организмов и — что особенно важно — для поиска путей продления жизни человека [Walford, 1983; 1986; Фролькис, Мурадян, 1988; Gavrilov, 1990].

Как самостоятельная научная дисциплина биология продолжительности жизни сформировалась еще в начале XX в., благодаря классическим исследованиям известного американского ученого Р. Пирла [Pearl, 1922; 1931; Pearl, Miner, 1935; 1936; 1941; Pearl et al., 1927; Pearl, Parker, 1921; 1922a; 1922b; 1922c; 1922d; 1924a; 1924b; Pearl et al., 1923; Pearl, Pearl, 1934]. Сам термин "биология продолжительности жизни" появился впервые, по-видимому, в 1932 г. в работе одного из учеников Р. Пирла, русского ученого профессора В. Алпатова [Алпатов, Гордеенко, 1932].

Поскольку изучение механизмов, определяющих длительность жизни, тесно связана с исследованием процессов старения организма, своим дальнейшим развитием биология продолжительности жизни была обязана биологии старения и геронтологии. Достаточно отметить, что такие всемирно известные геронтологи, как А. Комфорт, Б. Стрелер и Дж. Сэчер внесли неоценимый вклад и в изучение продолжительности жизни [Comfort, 1956; 1957a; 1957b; 1958; Ком-

форт, 1967; Стрелер, 1964; Sacher, 1977]. Показательно также, что под-секция биологии продолжительности жизни Московского общества испытателей природы была создана в 1981 г. именно на базе секции геронтологии МОИП. В настоящее время идеи и методы биологии продолжительности жизни настолько широко используются в геронтологии, что некоторые геронтологи даже рассматривают эту область биологии как один из разделов своей науки.

Такая позиция представляется нам, однако, не вполне оправданной. В самом деле, ведь для биологии продолжительности жизни, в отличие от геронтологии, ничуть не меньший интерес представляют механизмы, определяющие длительность жизни в популяциях диких животных (что очень важно для экологии и теории эволюции) и при экстремальных ситуациях (что представляет особый интерес также для токсикологии и радиобиологии). Кроме того, для биологии продолжительности жизни важное значение имеют биологические механизмы гибели части организмов на ранних стадиях их развития, т.е. задолго до проявления первых признаков старения. Таким образом, биология продолжительности жизни, хотя и близка к биологии старения, тем не менее имеет свои специфические, отличные от нее задачи. Более того, как будет показано далее, биология продолжительности жизни имеет свои особые исторические корни развития, сближающие ее с демографией и популяционной биологией. В результате в данной области сложился характерный стиль исследования — применение точных количественных методов, вероятностный подход к явлениям природы и стремление выяснить механизмы процессов по их внешнему проявлению в изучаемой популяции. Таким образом, по своей методологии биология продолжительности жизни оказывается близкой к таким дисциплинам, как количественная генетика или кинетика биологических процессов.

В последние десятилетия произошло заметное усиление интереса к проблемам биологии продолжительности жизни, что проявилось, в частности, в резком увеличении числа исследовательских групп, работающих в данном направлении, и числа соответствующих публикаций [Гаврилова и др., 1978; Economos, 1980a; 1980b; Блохинов, 1982; Гаврилов и др., 1983; Cutler, 1984a; 1985; 1986; Войтенко, 1987; Мамаев, Наджарян, 1987; Анисимов и др., 1988; Экономов, Ярыгин, 1989].

Подобное явление, по-видимому, отражает общую тенденцию в современной биологии — изучать не только пространственную, но и временную организацию живого. Действительно, до последнего времени основные достижения биологии были связаны с выяснением пространственной организации живой материи — от молекул и клеток до организма и биосферы. На фоне этих достижений все более заметным становится пробел в наших знаниях о временной организации живого. Но разве можно понять, что такое жизнь, не выяснив, почему она ограничена во времени и чем определяются эти границы?! Ведь это фундаментальная проблема естествознания,

ключевая для всего научного мировоззрения! Поэтому она неизбежно должна была занять достойное место среди других фундаментальных проблем, что сегодня и происходит. Переход к изучению временной организации живого привел не только к оживлению в области биологии продолжительности жизни, но и к ускоренной разработке проблем биологического возраста, биологических часов и ритмов, а также к интенсивному развитию таких дисциплин, как биокинетика и хронобиология.

Необходимость расширения исследований в области биологии продолжительности жизни связана также с тем, что эксперименты по продлению жизни превратились сейчас из несбыточных проектов в целое направление научных исследований [Эмануэль, 1982; Никитин, 1984; Фролькис и Мурадян, 1988]. Так, в СССР впервые в истории мировой науки создана и уже выполняется специальная программа научных исследований, которая так и называется — "Продление жизни" [Чеботарев, 1979; 1986; 1987]. В этой комплексной научной программе, утвержденной Министерством здравоохранения СССР и объединяющей усилия десятков коллективов медицинских и академических научно-исследовательских институтов страны, предусмотрена "экспериментальная разработка новых подходов к пролонгированию жизни, апробация возможных из них на человеке" [Чеботарев, 1979, с. 8]. Таким образом, то, что раньше относилось к области научной фантастики, теперь рассматривается как реально выполнимый научный проект. Реализация этого проекта открыла бы новый этап в истории человечества — освоение не только пространства (включая космическое), но и времени. Трудно переоценить историческое значение этого проекта и роль биологии продолжительности жизни в его осуществлении.

Естественно, что любой действительно важный проект неизбежно должен вызывать споры, сомнения и опасения возможных отрицательных последствий в случае его выполнения. В этом отношении проект продления жизни не является исключением. По мнению некоторых оппонентов, увеличение продолжительности жизни ускорит нежелательный рост численности населения, что ухудшит и без того сложную экологическую ситуацию на нашей планете, а увеличение доли нетрудоспособных и беспомощных стариков усугубит этот "демографический взрыв". Оппоненты считают также, что замедлится смена поколений, необходимая для социального и биологического прогресса человечества, и может даже произойти его вырождение.

Поскольку обсуждение морально-этических, социально-экономических и политических аспектов продления жизни выходит за рамки данной книги, мы не будем на них подробно останавливаться, а рекомендуем читателям обратиться к специальной литературе по данным вопросам. С этой целью можно рекомендовать замечательную книгу польского демографа Э. Роскета "Продолжительность человеческой жизни", один из разделов которой так и называется "Во имя чего ведется борьба за продление человеческой жизни?" [Россет,

1981]). Поскольку основное внимание в книге Э. Роскета уделено обсуждению гуманистических и моральных аспектов продления жизни, важным дополнением к этой книге следует считать также книгу американских авторов Дж. Курцмена и Ф. Гордона "Да сгинет смерти!", в которой освещены другие аспекты данной проблемы (см. главу "А нужно ли это?") [Курцмен, Гордон, 1982].

Вместе с тем хотелось бы ответить на некоторые возражения оппонентов, возникшие по недоразумению в результате их недостаточного понимания современной демографической ситуации. Так, авторам данной книги нередко приходилось сталкиваться с мнением, что "людей и так слишком много, зачем же еще увеличивать продолжительность жизни". Однако если мы обратимся к данным демографической статистики, то оказывается, что именно в развитых странах, где раньше всего могла бы появиться возможность радикального продления жизни, нет никакого нежелательного роста численности населения. Наоборот, в XX в. многие государства были вынуждены в отдельные периоды тратить значительные средства на повышение рождаемости, чтобы избежать убыли населения. Среди таких стран можно назвать Францию, Польшу, Чехословакию, Румынию, Венгрию и Болгарию [Брук, 1981]. Отрицательный естественный прирост населения наблюдается сейчас в Австрии, Дании, ФРГ, Венгрии, Люксембурге и Швеции [World Health Statistics Annual, 1987]. В настоящее время список подобных примеров можно было бы продолжить.

Аналогичное явление наблюдается и в некоторых районах СССР. В результате превышения смертности над рождаемостью начался процесс естественной убыли населения в Калининской, Псковской, Ивановской, Тульской, Тамбовской областях РСФСР, в Полтавской, Сумской и Черниговской областях Украины, в сельских районах Белоруссии, а также в ряде других районов страны [Население СССР, 1988].

Таким образом, представление о перенаселенности в развитых странах является обманчивым и связано с чрезмерной скученностью населения в определенных районах (мегаполисах), т.е. с проблемой оптимального размещения населения.

Другое возражение оппонентов состоит в том, что увеличение продолжительности жизни и так уже привело к значительному росту доли хронически больных и нетрудоспособных стариков, поэтому продление жизни приведет лишь к обострению экономических проблем. С такой позицией, однако, трудно согласиться. Действительно, в развитых странах наблюдается постарение населения (рост доли пожилых и старых людей в обществе), но до последнего времени это было вызвано вовсе не увеличением длительности жизни, а исключительно снижением рождаемости! Этот факт был давно установлен демографами в сотрудничестве с Комиссией по народонаселению ООН [Сови, 1969]. Более того, как это ни парадоксально, но увеличение длительности жизни в XX в. оказывается, наоборот, препятствовало старению населения (это связано с тем, что рост

продолжительности жизни населения происходил в основном за счет снижения смертности в ранних возрастах) [Там же].

Разумеется, дальнейшее увеличение продолжительности жизни будет приводить к увеличению доли людей с большим паспортным возрастом. Но если такое продление жизни будет достигнуто за счет замедления процесса старения (в чем и состоит основная задача), то доля больных и немощных людей может даже уменьшиться.

Завершая обсуждение проблемы продления жизни, нам хотелось бы высказать и свое мнение по данному вопросу. Нам представляется, что следует развивать как сами исследования по продлению жизни, так и изучение возможных последствий значительного увеличения продолжительности жизни людей. Вместе с тем вопрос о том, *нужно ли продлевать жизнь*, просто исчезнет, когда станет ясно, как это *можно* будет сделать. Действительно, если принципиальные противники продления жизни будут вынуждены подтверждать свою позицию личным примером, а остальные люди будут жить намного дольше их, то дискуссии по этому вопросу быстро прекратятся ввиду малочисленности оппозиции! В самом деле, отказ от средств продления жизни будет выглядеть тогда столь же нелепо, сколь нелепо сейчас выглядело бы пассивное самоубийство путем отказа от современных эффективных методов лечения инфекций. Разработка и внедрение средств продления жизни неизбежны, поскольку это есть борьба за жизнь человека. Подобная позиция согласуется и с марксистским пониманием перспектив человека, согласно которому ценность человеческой жизни является самоочевидной и самодостаточной [Фролов, 1983].

Возвращаясь к биологии продолжительности жизни, хотелось бы отметить, что цели и задачи данной науки не сводятся все-таки только к проблеме продления человеческой жизни, какой бы важной и актуальной она ни была. Ранее уже отмечалось значение этой дисциплины для разработки фундаментальных проблем биологии (выяснение временной организации живого). Кроме того, исследования по биологии продолжительности жизни уже сейчас могут быть полезны при решении целого ряда практических задач.

Так, в демографии при изучении и прогнозировании продолжительности жизни уже давно пытаются найти биологический эталон длительности жизни, относительно которого можно было бы оценивать направление и величину влияния различных социальных факторов [Урланис, 1978]. Аналогичная проблема стоит и перед здравоохранением, поскольку для оценки его эффективности необходимо определять резервы и пределы снижения смертности людей, сопоставляя достигнутые в разных районах результаты с учетом эколого-генетических различий сравниваемых человеческих популяций. Экология, токсикология, фармакология и радиобиология уже сейчас остро нуждаются в эффективных методах оценки влияния различных воздействий на длительность жизни, особенно в случае отдаленных эффектов воздействий. Для медицинской демографии важно определить влияние факторов природной среды на смертность

и продолжительность жизни людей, несмотря, на сложный фон социально-экономических различий сравниваемых популяций. Эти данные необходимы при освоении новых районов и оптимизации размещения населения.

Наконец, продолжительность жизни оказывается экономически важным признаком в сельском хозяйстве, поэтому проблемы генетики и селекции по этому признаку уже сейчас имеют большое практическое значение [Milne, 1985]. Список подобных задач можно было бы продолжить, однако приведенных примеров, как нам кажется, вполне достаточно, чтобы убедиться, что изучение биологии продолжительности жизни — это благородное и нужное дело.

1.2. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Чтобы лучше понять специфику биологии продолжительности жизни как науки, почувствовать стиль и особенности ее подхода, полезно знать, как и кем она формировалась. Поэтому краткий экскурс в историю этой науки представляет отнюдь не чисто исторический интерес. Поскольку для наших целей нет необходимости забираться далеко в глубь веков, мы начнем изложение истории со времени первого систематического обобщения фактов о длительности жизни, т.е. с XVII в.

Исследователи длительности жизни имеют все основания гордиться историей своей науки. У истоков этого направления стояли такие великие ученые, как К. Гюйгенс (1629—1695), В. Лейбниц (1646—1716), Э. Галлей (1656—1742), Л. Эйлер (1707—1783) и П. Лаплас (1749—1827). Их вклад, подробно рассмотренный в книге Э. Россета [Россет, 1981], был связан в основном с обобщением статистических данных о смертности людей в виде таблиц продолжительности жизни.

Первая такая таблица была построена в 1662 г. англичанином Дж. Граунтом (1620—1674) для жителей Лондона. На основании работы Граунта голландский физик К. Гюйгенс одним из первых рассчитал среднюю продолжительность жизни человека и предложил использовать подобные таблицы для расчета вероятности дожития до заданного возраста. К сожалению, сама таблица представляет теперь лишь чисто исторический интерес, поскольку Граунт не имел достоверных статистических данных. Последние (для г. Бреслау, ныне Вроцлава) были собраны позднее в Лондонском королевском обществе благодаря немецкому математику В. Лейбницу [см.: Россет, 1981]. На основании этих материалов английский астроном Э. Галлей, именем которого названа известная комета, построил первую достоверную таблицу продолжительности жизни. Его метод расчета таблиц для стационарных популяций, известный как метод Галлея, использовался для построения всех таблиц смертности вплоть до конца XIX в. В 1760 г. метод Галлея был дополнен математиком

Л. Эйлером, который опубликовал работу "Общие исследования о смертности и размножении рода человеческого".

Таблицами длительности жизни увлекался французский натуралист Ж. Бюффон (1707—1788), который старался связать продолжительность жизни с периодом роста организма. Согласно Бюффону, биологическая продолжительность жизни человека и других видов в 6—7 раз превышает период их роста; в случае человека это соответствует 90—100 годам.

Французский ученый П. Лаплас в 1812 г. развил вероятностную интерпретацию таблиц продолжительности жизни и предложил прямой метод их построения, который широко применяется и сейчас для расчета таблиц смертности лабораторных животных. Его ученик и последователь бельгийский ученый А. Кетле (1796—1874) стал одним из основателей современного метода построения таблиц продолжительности жизни.

Об этом первом историческом этапе разработки проблемы можно сказать, что это был период описательной статистики продолжительности жизни человека. В его развитии принимали участие ученые с широкими интересами и энциклопедическими познаниями. Они понимали, что природа едина, и не противопоставляли человека другим живым существам, а длительность жизни — другим признакам организма. Например, уже упомянутый А. Кетле был астрономом, математиком и статистиком. Он, будучи профессором математики, возглавлял, кроме того, бельгийскую государственную службу статистики и строил демографические таблицы смертности. Это не помешало ему написать книгу "Антропология" и распространить открытые им статистические закономерности не только на человека, но и на другие живые существа [см.: Россет, 1981].

Некоторым современным демографам и биологам не следовало бы забывать, что у них одна история и много общих проблем, поэтому стремление к проведению искусственных границ при изучении человека свидетельствует лишь об узости мышления и может привести только к научному застою. К счастью, благодаря развитию системного подхода, в последние годы наметилась благоприятная тенденция к интеграции медико-биологических и демографических исследований, и продолжительности жизни в частности.

В XIX в. накопление надежных статистических данных и развитие совершенных методов их обработки создало предпосылки для первых работ по выяснению количественных закономерностей длительности жизни. В 1825 г. английский актуарий (специалист по страхованию жизни) Б. Гомперц (1779—1865) опубликовал работу, ставшую крае-

*Такой интеграции исследований во многом способствует деятельность Международного института прикладного системного анализа «IIASA» в Австрии. В частности, разрабатываемый в этом институте Проект по изучению населения под руководством профессора Н. Кейфица мог бы служить хорошей основой для дальнейшей интеграции демографических и медико-биологических исследований продолжительности жизни.

угольным камнем биологии длительности жизни [Gompertz, 1825]. Гомперц обосновал теоретически и показал на конкретных примерах, что интенсивность смертности (относительная скорость вымирания популяции) растет с возрастом по закону геометрической прогрессии. Кроме того, он отметил, что наряду с этой смертностью должна существовать и случайная смертность, не зависящая от возраста. Замечание Гомперца было учтено в 1860 г. другим английским актуарием — У. Мейкемом (1823—1891), представившим возрастную динамику смертности как сумму константы (параметр Мейкема) и экспоненты (функции Гомперца). Так родилось известное уравнение Гомперца—Мейкема, до сих пор имеющее большое значение для биологии продолжительности жизни [Makeham, 1860].

Дальнейшее развитие эта проблема получила в трудах известного английского специалиста по математической статистике, одного из основателей биометрии. — К. Пирсона (1857—1936). В 1901 г. Пирсон основал журнал "Биометрика", редактором которого оставался до самой смерти. В первом же номере этого журнала Пирсон опубликовал свою работу "О наследуемости длительности жизни и об интенсивности естественного отбора у человека" [Beeton, Pearson, 1901]. Этот труд знаменует начало собственно биологических исследований продолжительности жизни. Но фактическим основателем биологии длительности жизни все же следует считать Р. Пирла. На наш взгляд, биология продолжительности жизни родилась как самостоятельная дисциплина в 1922 г. с выходом в свет его книги "Биология смерти" [Pearl, 1922]. В этой книге он на самом деле совсем не касается вопросов смерти (процесса умирания), а целиком посвятил ее проблемам биологии продолжительности жизни. Всего Пирл опубликовал несколько десятков работ по этой проблеме, в том числе большую серию статей "Экспериментальные исследования продолжительности жизни" [Alpatov, Pearl, 1930; Pearl, Miner, 1935; 1941; Pearl et al., 1927; Pearl, Parker, 1921; 1922a; 1922b; 1922c; 1922d; 1924a; 1924b; Pearl et al., 1923]. В своих исследованиях Пирл охватил практически все проблемы биологии продолжительности жизни, включая генетические, экологические, физиологические и сравнительно-эволюционные аспекты. Многие из этих работ до сих пор сохранили свое значение и актуальность, а в методологическом отношении почти все работы Пирла могут служить образцом для современных исследователей. Наконец, необходимо отметить, что Пирл создал научную школу исследователей продолжительности жизни, среди которых был и русский ученый—профессор В.В. Алпатов (1898—1979) [Alpatov, 1930; Alpatov, Pearl, 1929]. Именно Алпатов, как уже отмечалось, одним из первых (в 1932 г.) использовал термин "биология продолжительности жизни" и положил начало систематической разработке данного направления.

Поскольку у истоков биологии продолжительности жизни стояли представители точных наук (математики, физики, астрономы, статистики), то эта дисциплина, в отличие от большинства других облас-

тей биологии, с самого начала формировалась как точная наука. В этом отношении она родственна таким разделам биологии, как биометрия, количественная генетика и биокинетика. Если во многих других областях биологии исключительное внимание уделяется технике эксперимента в поиске ярких качественных эффектов, то в биологии продолжительности жизни по-прежнему важное значение имеет метод количественного наблюдения с последующей математической обработкой результатов измерений.

Такой менее "агрессивный" по отношению к окружающей природе подход может показаться на первый взгляд слишком косвенным, формальным и неубедительным. Но его плодотворность была многократно доказана историей развития естествознания. Например, все основные представления генетики (понятие о генах и их мутации, представление об аллельных формах гена и их попарной ассоциации, т.е. идея диплоидности, вывод о линейной упорядоченности генов и их организации в группы сцепления, определение относительных расстояний между генами и явление кроссинговера) были получены именно таким "формальным" способом — путем статистического анализа расщепления признаков целостного организма в потомстве. Эти и многие другие примеры доказывают, что разуму можно доверять не меньше, чем органам чувств и приборам, и если логика рассуждений приводит нас к какому-либо выводу, то не стоит от него отказываться лишь потому, что его не удастся непосредственно проверить зрением и осязанием. Стремление открывать научные истины "на кончике пера" было характерной чертой основателей биологии продолжительности жизни, и эта традиция сохранилась до сих пор.

История развития биологии продолжительности жизни тесно переплетается с историей развития статистики, демографии и даже с историей техники страхования жизни. Это привело к тому, что данная дисциплина сформировалась как статистическая, популяционная область биологии, легко заимствующая методы и идеи других наук. В частности, легко и естественно произошло внедрение идей и методов теории надежности, изучающей "продолжительность жизни" технических устройств [Гаврилов и др., 1978]. Популяционный характер биологии продолжительности жизни во многом определил особенности подхода к выяснению механизмов, определяющих длительность жизни. Если для биологии старения, как и для большинства других областей современной биологии, характерен подход "снизу" начиная с молекулярного уровня, то для биологии продолжительности жизни более естествен подход "сверху" — выяснение механизмов по их проявлениям на уровне популяций целостных организмов. Разумеется, оба эти подхода не исключают, а взаимно дополняют друг друга, что показал весь опыт развития естествознания.

Подводя итоги краткого исторического обзора, можно сделать вывод, что у истоков биологии продолжительности жизни стояли ученые с мировым именем, которые заложили прочный фундамент для дальнейших исследований.

1.3. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И сказал господь: вот, один народ, и один у всех язык; и вот чего начали они делать, и не отстанут они от того, что задумали делать. Сойдем же и смешаем там язык их, так чтобы один не понимал речи другого. И рассеял их господь оттуда по всей земле...

"Бытие". Гл. 11. Ст. 6—8

Переходя от истории вопроса к современному состоянию биологии продолжительности жизни, мы с удивлением замечаем, что при такой прочности и солидности ее оснований на них не воздвигнуто пока ничего столь же внушительного. Более того, по ряду вопросов скорее наблюдается топтание на месте и даже регресс. Проблема длительности жизни оказалась рассеянной по многим дисциплинам:

геронтологии и биологии старения [Комфорт, 1967; Comfort, 1979; Стрелер, 1964; Strehler, 1978; Walford, 1983; Lints, 1985; Mos, Hollander, 1987; Slob, Janse, 1988];

демографии [Le Bras, 1976; Урланис, 1978; Bourgeois-Pichat, 1979; Manton, Stallard, 1984; Waldron, 1986];

экологии [Коли, 1979; Caughley, 1977; Hutchinson, 1978; Millar, Zammuto, 1983; Gibbons, 1987] и гидробиологии [Litton, 1987];

генетике [Tantawy, El-Helw, 1970; Luckinbill, Clare, 1985; 1986; Коган, 1986], включая медицинскую генетику [Kaveggia, 1985];

радиобиологии [Storer, 1962, 1979; Lindop, Rotblat, 1961; Sacher, 1956, 1966; Thomson et al., 1985a; 1985b; Thomson, Grahn, 1988; Булдаков и др., 1987];

токсикологии [Лучник, Ливчак, 1963; Van Leeuwen et al., 1985];

онкологии [Hoel, Walburg, 1972; Smith et al., 1973; Conti et al., 1985; Portier et al., 1986];

зоологии [Bever, Sprankel, 1986; Zammuto, Sherman, 1986], включая орнитологию [Beklova, Pikula, 1985; Паевский, 1985; Tatner, 1986; Zammuto, 1986], ихтиологию [Gläser, 1986], герпетологию [Vinegar, 1975; Petranka, 1985; Plummer, 1985], энтомологию [Sivaprakasam et al., 1985; Young, 1985; Bartlett, Murray, 1986; Sathe, 1986] и зоопаразитологию [Joubert et al., 1986; Klein et al., 1987].

Специалисты, изучающие длительность жизни, нередко не понимают друг друга, иногда не стремятся к такому пониманию, но чаще всего просто не подозревают, что аналогичная проблема давно разрабатывается в другой области. Сложившаяся ситуация очень напоминает приведенную в эпитафии легенду о Вавилонской башне.

Для того чтобы убедиться в том, насколько велика порой разобщенность исследований продолжительности жизни, достаточно

сопоставить публикации по этой проблеме, написанные, например, геронтологами [Стрелер, 1964; Strehler, 1978; Walford, 1983] и экологами [Коли, 1979; Hutchinson, 1978; Millar, Zammuto, 1983]. Оказывается, что подобные работы почти не перекрываются по используемым данным и кругу цитируемых авторов, несмотря на явное совпадение многих поставленных и решаемых проблем. В отрыве от исследований на животных изучается продолжительность жизни растений [Solbrig, 1980] и выживаемость семян [Робертс, 1978], которые могли бы служить хорошей моделью при изучении длительности жизни. В результате довольно часто повторяются уже известные ошибки и заново переоткрываются давно разработанные методы, а также установленные ранее закономерности.

Отрыв теоретических исследований продолжительности жизни от реальности проявляется в публикациях с множеством общих рассуждений за счет экономии места на фактических данных. Особое сожаление и недоумение вызывает тот печальный факт, что многие исследователи перестали приводить в полном виде получаемые ими таблицы смертности. Как справедливо отмечает Линтс, "в отличие от работ Пирла, который публиковал полные таблицы смертности для своих экспериментов, современные исследователи просто сообщают среднюю продолжительность жизни взрослых особей — иногда медиану или 50%-ную выживаемость — для каждого пола. Это достойно сожаления, потому что такие данные не позволяют проводить детальные сравнения между лабораториями или сопоставлять различные исследования" [Lints, 1985, p. 98]. В результате многие публикации, подводящие итог многолетней работы по изучению продолжительности жизни большого числа организмов, оказываются обесценены неполнотой публикуемых данных и в результате не получают того внимания и признания, которого они могли бы заслуживать [Strehler, 1961; Redmon et al., 1979; Conti et al., 1985; Portier et al., 1986; Arking, 1987; Mos, Hollander, 1987]. Нередко вместо публикации полной таблицы дожития данные приводят в графической форме в виде кривых дожития, совершенно непригодных для дальнейшего научного анализа. Стоит ли после этого удивляться, что нередко математические теории продолжительности жизни не проверяются их авторами на строгое соответствие фактическим данным! Во многих случаях именно отсутствие доступных фактических данных приводит к тому, что конец теоретической части работы знаменует и завершение самой статьи. В результате происходит отрыв теоретических исследований продолжительности жизни от экспериментальных, вследствие чего проигрывают и теоретики и экспериментаторы.

Но, пожалуй, более всего биология продолжительности жизни пострадала от разобщенности биологических и демографических исследований. Наиболее ярко это проявляется в том, что колоссальный массив точных данных по продолжительности жизни людей (многие сотни демографических таблиц дожития самых разных групп

населения мира) почти не использовался в биологии человека, несмотря на острую нехватку фактического материала в данной области. Долгое время многие биологи даже не догадывались о богатстве массива накопленных медико-демографических данных и о возможности его использования в исследованиях биологии продолжительности жизни. В результате некоторые принципиальные закономерности биологии продолжительности жизни человека, которые могли быть установлены еще в 50-х годах нашего века, были выяснены лишь в 70-х и 80-х годах [Гаврилов, Гаврилова, 1979а; 1979б; Гаврилов и др., 1982; 1986].

Временная утрата связей с демографией привела к тому, что многие исследователи-биологи, занимаясь изучением продолжительности жизни, не имеют необходимого для этого минимума демографических и статистических знаний. На это, в частности, обратил внимание в своей последней книге "Эволюция продолжительности жизни" советский демограф Б.Ц. Урланис [Урланис, 1978]. Будучи неудовлетворен тем, как некоторые геронтологи пытаются оценить величину биологической видовой продолжительности жизни, он сам взялся за ее определение, заметив, что этим ученым "нельзя перепоручать решение поставленной нами задачи, так как некоторые из них довольно смутно представляют себе демографические категории" [Там же, с. 244].

Замечание Б.Ц. Урланиса справедливо и заслуживает более подробного обсуждения. Действительно, среди части биологов, и в первую очередь среди геронтологов, возникло и путем длительного взаимного цитирования утвердилось довольно своеобразное представление о видовой продолжительности жизни. Считается (без каких-либо доказательств), что для каждого биологического вида существует свой предел длительности жизни, не зависящий от условий существования, сверх которого нельзя прожить ни секунды. Утверждается также, что видовой предел продолжительности жизни человека "оставался неизменным для всех времен, рас и цивилизаций" (Escopmos, 1985). Точная величина такого видового предела не установлена ни для одного биологического вида, не существует даже метода его измерения, как, впрочем, и доказательств существования подобного предела вообще.

На теоретическую несостоятельность этой догмы неоднократно указывали и демографы [Сови, 1969], и специалисты по теории вероятности [Феллер, 1984], и биологи, профессионально владеющие методами статистики [Коли, 1979]. Тем не менее в ходе научной дискуссии по этой проблеме через редакцию одного из академических журналов нам было категорично заявлено, что "вопрос о существовании видового предела жизни давно решен". Правда, в дальнейшем наш оппонент был вынужден признать, что его представления о существовании видового предела жизни человека не согласуются с реальными данными, и ... предположил существование трех таких пределов [Кольтовер, 1984]!. К подробному

обсуждению проблемы видовой продолжительности жизни мы еще вернемся в нашей книге (см. гл. 4).

В целом следует признать, что в области изучения длительности жизни между специалистами существует еще значительная информационная разобщенность и далеко не во всех работах ценные биологические идеи удачно сочетаются с надежными фактическими данными и эффективными математическими методами. И тем не менее у нас есть все основания для оптимизма. В самом деле, проблема длительности жизни была рассеяна по многим дисциплинам, но теперь-то эти посеы уже дали всходы, обещающие хороший урожай. Пусть один и тот же факт переоткрывался несколько раз — значит, этому факту действительно можно верить. Да, разобщенность между отдельными направлениями сдерживала прогресс биологии продолжительности жизни в целом, но именно благодаря этому сейчас накопилась масса данных, которые еще не обработаны, много фактов, которые требуют обобщения, и целый ряд идей, которые ждут своей проверки. Сейчас трудно найти более перспективную область науки для трудолюбивого исследователя.

Фронт исследований длительности жизни необычайно широк и продолжает расширяться. В последние годы особенно интенсивно разрабатываются проблемы генетики продолжительности жизни [Milne, 1985], касающиеся человека [Diamond, 1987; Wainscoat et al., 1987], а также дрозофилы [Luckinbill, Clare, 1985; 1986; Коган, 1986; Arking, 1987; Koivisto, Portin, 1987] и нематоды [Johnson, 1987; Friedman, Johnson, 1988; Johnson et al., 1988]. Большое внимание уделяется выяснению причин межвидовых различий по срокам жизни [Adelman et al., 1988; Sohal et al., 1989; Tréton, Courtois, 1989; Nakano et al., 1990; Promislow et al., 1990], а также проблеме эволюции продолжительности жизни [Голиков, 1985; Service et al., 1988]. Активно обсуждается вопрос о механизмах половых различий по срокам жизни [Waldron, 1985; 1987; Hazzard, 1986; 1987; Семенова, 1989]. Обнаружены новые возможности анализа феномена долгожительства с целью разработки фундаментальных проблем биологии продолжительности жизни [Гаврилов, 1984в; 1988б]. Имеются определенные достижения и большие перспективы в изучении кинетики выживания [Гаврилов, Гаврилова, 1986; Gavrilov, Nosov, 1985; Rosenberg, Juckett, 1987; Juckett, Rosenberg, 1988]. В последние годы появилось много работ, посвященных математическому моделированию выживаемости и продолжительности жизни [Manton et al., 1986; Piantanelli, 1986; Portier et al., 1986; Witten, 1986; Pohley, 1987; Guess, Witten, 1988; Hibbs, Walford, 1989], а также критическому анализу подобных моделей [Гаврилов, Гаврилова, 1986; Гаврилов, 1987]. Исследования, посвященные увеличению продолжительности жизни, теперь уже превратились в целое научное направление, освещенное в специальных монографиях [Walford, 1983; Фролькис, Мурадян, 1988]. Пожалуй, сейчас это одно из самых

популярных научных направлений в биологии продолжительности жизни [Kellog, Yost, 1986; Heicklen, Brown, 1987; Richie et al., 1987; Sawada, Carlson, 1987; Anisimov et al., 1988; Knoll, 1988].

Завершая краткий обзор современного состояния биологии продолжительности жизни, можно сказать, что в настоящее время особое значение приобретают работы по обобщению и осмыслению уже накопленного фактического материала. Именно такие исследования, содержащие принципиально новые идеи, скорее всего, приведут к научному перевороту в этой области и ее дальнейшему развитию.

Глава 2

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПО СРОКАМ ЖИЗНИ

... И тот, кто идет очень медленно, может, всегда следуя прямым путем, продвигнуться значительно дальше того, кто бежит и удаляется от этого пути.

*Р. Декарт. Рассуждение о методе**

2.1. С ЧЕГО НАЧИНАТЬ ИЗУЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Если проанализировать современную научную литературу по биологии продолжительности жизни, то прежде всего бросается в глаза чрезвычайное разнообразие существующих подходов (см. гл. 1). Каждое из таких направлений разрабатывается независимо от других, поэтому создается впечатление, что проблема продолжительности жизни похожа на кроссворд, решение которого можно начинать с любого произвольного вопроса. Согласно такому представлению, изучение длительности жизни можно вести несколькими параллельными путями, а выбор конкретного пути определяется лишь вкусом исследователя. Такое мнение, однако, представляется верным только на первый взгляд. Оказывается, что проблема биологии продолжительности жизни значительно больше похожа на узел, развязать который можно лишь с одного конца. И чтобы сделать это, необходимо начинать исследование с анализа индивидуальных различий по срокам жизни. Подобное ограничение связано с тем, что все остальные подходы основаны на допущениях, справедливость которых следует еще доказать. Эти предположения в явной или неявной форме касаются вида функции распределения длительности жизни, описывающей индивидуальные различия по данному признаку. Так, например, когда изучаются различия по средней продолжительности жизни для небольших выборок, а сравнение проводится по критерию Стьюдента, это соответствует гипотезе нормального распределения длительности жизни. Если же для сопоставления используют значения максимальной продолжительности жизни, то это эквивалентно утверждению, что распределение по срокам жизни усечено сверху, т.е. существует абсолютный предел длительности жизни. Методы корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализов, широко применяемые при изучении продолжительности жизни, также в неявной форме содержат ряд

допущений о распределении исследуемого признака среди индивидуумов. Список подобных примеров можно было бы продолжить.

Некоторые исследователи считают проверку таких допущений излишней, а их справедливость — очевидной. Однако, как будет показано далее, многие из этих "очевидных" допущений (например, закон нормального распределения продолжительности жизни и представление об абсолютном пределе длительности жизни) при проверке оказываются просто несостоятельными. Следовательно, не могут вызывать доверия и полученные на их основе выводы. Поэтому если уж начинать изучение продолжительности жизни, то это следует делать с самого начала — с анализа распределения продолжительности жизни, т.е. с исследования индивидуальных различий по этому признаку. Разумеется, при сравнении с прямыми экспериментами по продлению жизни такой путь исследования может показаться слишком скучным и длинным. Тем не менее есть основания думать, что он скорее приведет к успеху, поскольку больше соответствует логике научного поиска. Поэтому мы последуем совету Декарта и не будем спешить с простыми ответами на сложные вопросы.

2.2. ПРОБЛЕМА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ — КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА БИОЛОГИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Продолжительность жизни особей одного вида, живущих в сходных условиях, колеблется в очень широких пределах. С одной стороны, жизнь может оборваться еще до рождения. По современным данным, такова участь 70—80% оплодотворенных яйцеклеток человека, причем в большинстве случаев гибель происходит на столь ранней стадии, что обычно никем не замечается [Diamond, 1987]. С другой стороны, длительность жизни отдельных индивидуумов может значительно превышать соответствующие средние значения для всей популяции, причем абсолютной верхней границы длительности жизни, по-видимому, вообще не существует (к этому вопросу мы вернемся несколько позднее в разделе 4.2. данной книги). Но даже если отбросить все случаи гибели организма до рождения и факты удивительного долголетия, то все равно окажется, что индивидуальные различия по срокам жизни довольно велики. Например, в 1974—1978 гг. средняя продолжительность жизни мужчин в Швеции составляла 72,2 года [Befolkningsförändringar, 1970—1981]. При этом вероятность умереть в возрастном интервале 71—73 года составляла менее 6%. В других странах эта вероятность оказывается еще меньше. Можно, конечно, объяснить высокую вариабельность длительности жизни людей социальными и генетическими различиями между ними, не говоря уже о климатических и биогеохимических особенностях отдельных районов страны. Но та же картина наблюдается и в популяциях линейных лабораторных

животных. Так, например, в популяции 1415 самок лабораторных дрозофил линии 107 [Pearl, Parker, 1924a] со средней продолжительностью жизни 48 дней в возрасте 43—49 дней погибло всего 11% всех особей.

Одной из характеристик вариабельности длительности жизни может служить коэффициент ее вариации (отношение среднего квадратичного отклонения к среднему арифметическому, выраженное в процентах). Расчет этих коэффициентов на примере лабораторных дрозофил показывает, что коэффициент вариации длительности жизни составляет обычно около 35%, достигая иногда 65% [Семенова, 1983].

Таким образом, факт значительной биологической вариабельности длительности жизни не вызывает сомнений и требует своего объяснения, а также количественного описания. Есть еще одно обстоятельство, выдвигающее эту проблему на первый план.

В отличие от большинства других количественных признаков (например, длины или температуры тела) продолжительность жизни организма можно измерить только один раз. Этот тривиальный факт имеет далеко идущие последствия. Длительность жизни, оказывается, в принципе невозможно изучать на организменном уровне, поскольку нельзя исследовать индивидуальную динамику этого признака и определить ошибку единичного наблюдения. Поэтому единственным способом изучения продолжительности жизни остается ее популяционно-статистическое исследование при варьировании генетических и средовых факторов. Но ведь такой подход в принципе не может дать ничего, кроме информации о распределении длительности жизни в изучаемой популяции и влиянии различных факторов на это распределение! Таким образом, проблема расшифровки данных о распределении длительности жизни является ключевой для всех дальнейших исследований.

Знание закона распределения продолжительности жизни оказывается полезным уже на самых первых этапах исследования. Действительно, результаты экспериментов по выживаемости, представленные рядом значений продолжительности жизни для каждого организма, слишком громоздки для их эффективного анализа, поэтому возникает необходимость в более компактной записи результатов эксперимента. Отчасти эта проблема решается путем построения таблиц смертности [Дубина, Разумович, 1975; Коли, 1979].

Обычно таблица смертности составляется для группы одновременно родившихся индивидуумов (когорты) и описывает наблюдаемую картину смертности до того момента, когда умрет последний член этой группы. Такие таблицы смертности называются когортными и широко используются при изучении продолжительности жизни лабораторных и диких животных [Leslie, Ranson, 1940; Miller, Thomas, 1958; Pearl, Parker, 1928a].

Рассмотрим метод построения когортной таблицы смертности более подробно [Chiang, 1978]. Пусть численность когорты измеряется через одинаковые промежутки времени, равные h . Соответственно на

Таблица 1

Таблица смертности самок имаго *Drosophila melanogaster*
(расчитано на основании данных [Real, Parker, 1924a])

Возрастной интервал (дни)	Число доживающих до возраста x	Число умерших в интервале $(x, x+n)$	Вероятность смерти в интервале $(x, x+n)$	Суммарное время жизни в интервале $(x, x+n)$	Суммарное время жизни в возрасте x и старше	Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте x
$(x, x+n)$	l_x	d_x	q_x	L_x	T_x	e_x
0—6	1407	18	0,01279	8388	63657	45,2
7—12	1389	12	0,00864	8298	55269	39,8
13—18	1377	26	0,01888	8184	46971	34,1
19—24	1351	85	0,06292	7851	38787	28,7
25—30	1266	100	0,07899	7296	30936	24,4
31—36	1166	130	0,11149	6606	23640	20,3
37—42	1036	188	0,18147	5652	17034	16,4
43—48	848	173	0,20401	4569	11382	13,4
49—54	675	206	0,30519	3432	6813	10,1
55—60	469	285	0,60768	1959	3381	7,2
61—66	184	83	0,45109	855	1422	7,7
67—72	101	62	0,61386	420	567	5,6
73—78	39	35	0,89744	129	147	3,8
79—84	4	3	0,75000	15	18	4,5
85+	1	1	1,00000	3	3	3,0

ту же величину будет каждый раз увеличиваться и возраст членов когорты. Основными величинами, входящими в когортную таблицу смертности, являются l_x — число доживших до возраста x ; d_x — число умерших в интервале $(x, x + n)$.

Между величинами l_x и d_x существует следующее соотношение:

$$l_x - l_{x+n} = d_x \quad (1)$$

или

$$l_{x+n} = l_x - d_x. \quad (2)$$

Вероятность смерти q_x в каждом возрастном интервале $(x, x + n)$ можно получить делением d_x на l_x :

$$q_x = d_x / l_x. \quad (3)$$

Число живущих, или, точнее, суммарное время жизни, L_x в возрастном интервале $(x, x + n)$ обычно рассчитывается по формуле:

$$L_x = n l_{x+n} + (1 - 1/2) n d_x = n/2 (l_x + l_{x+n}). \quad (4)$$

Для расчета ожидаемой продолжительности жизни необходимо сначала вычислить величины T_x для каждого возраста, которые представляют собой суммарное время жизни всех членов когорты в возрасте x и старше:

$$T_x = L_x + \dots + L_\omega, \quad (5)$$

где ω — начало последнего возрастного интервала.

И наконец, ожидаемая продолжительность жизни e_x рассчитывается следующим образом:

$$e_x = T_x / l_x, \quad (6)$$

где $x = 0, 1, \dots, \omega$.

В качестве примера когортной таблицы смертности можно привести таблицу смертности имаго *Drosophila melanogaster* (табл. 1). На рис. 1а, б, в, г приведены типичные зависимости показателей таблицы смертности от возраста.

Для построения таблиц смертности человека приведенным выше способом потребовался бы срок наблюдения, близкий к 100 годам, поэтому таблицы смертности людей обычно рассчитываются другим методом, который будет описан в разделе 3.1. данной книги.

К настоящему времени построено большое количество таблиц смертности не только лабораторных, но также домашних [Hickey, 1960] и диких [Caughley, 1966; Deevey, 1947] животных и даже растений [Solbrig, 1980]. На составление этих таблиц затрачен и продолжает затрачиваться колоссальный труд, а их значение для исследования биологии продолжительности жизни трудно переоценить. По существу, эти таблицы являются единственным экспериментальным

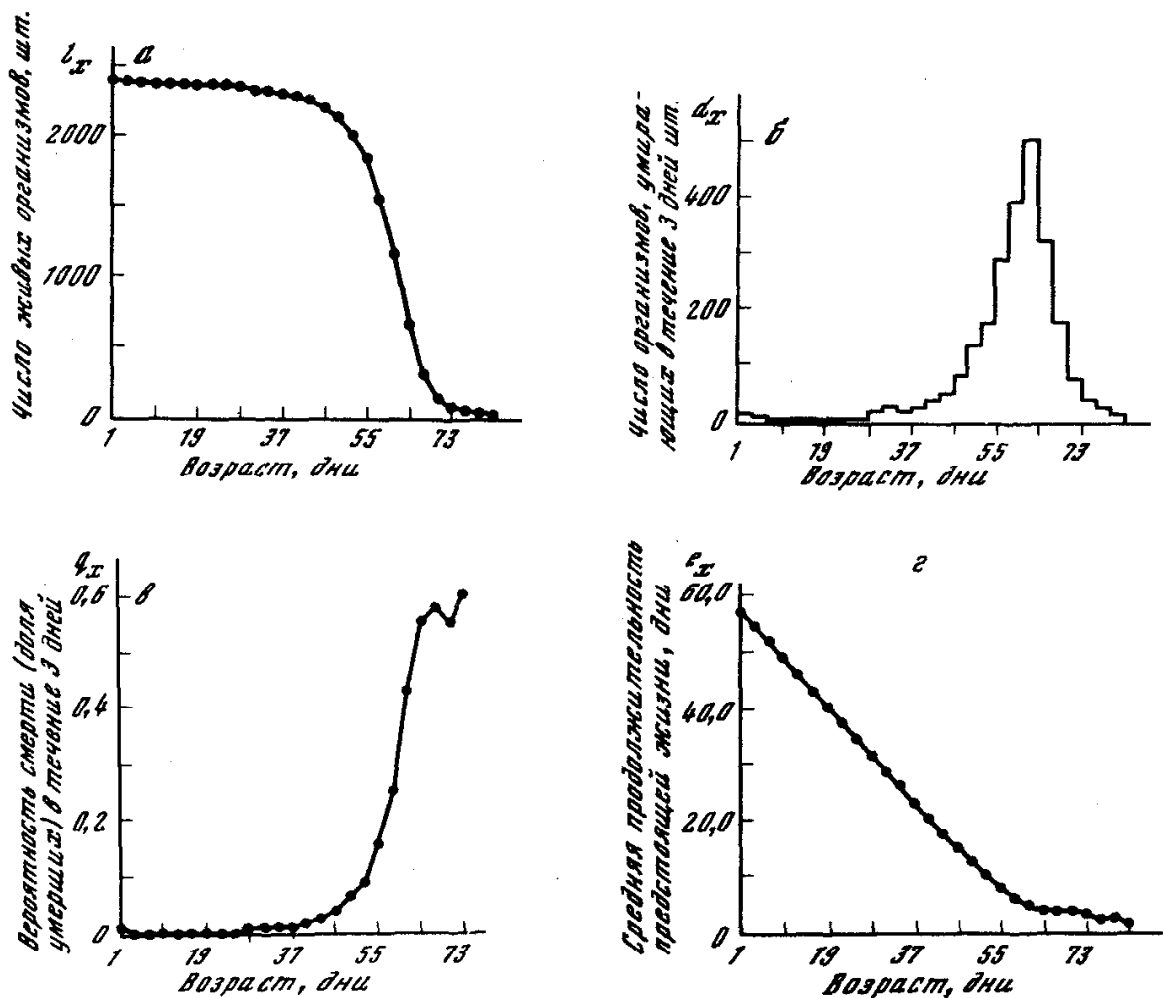


Рис. 1. Зависимость показателей таблицы смертности от возраста:

а — кривая дожития (l_x); б — кривая числа умерших (d_x); в — вероятность смерти (q_x); г — средняя продолжительность предстоящей жизни (e_x)

Рассчитано и построено на основании данных по выживаемости 2400 самок *Drosophila melanogaster*, опубликованных в работе [Hall, 1969]

источником для таких исследований. Между тем опубликованные таблицы смертности животных разбросаны по многим изданиям, посвященным самым разным проблемам: геронтологии, онкологии, экологии, радиобиологии и др. Далеко не во всех работах, содержащих анализ продолжительности жизни, приводятся собственно таблицы смертности. До сих пор нет исчерпывающей библиографии работ, в которых опубликованы таблицы смертности животных.

В связи с этим сведение воедино опубликованных таблиц смертности животных может оказать помощь в дальнейшей разработке проблемы биологии продолжительности жизни. В табл. 2 приводится перечень опубликованных таблиц смертности животных с указанием условий проведения эксперимента.

Однако подход, связанный с использованием таблиц смертности, все-таки далек от совершенства. В самом деле, с одной стороны, данные таблицы (особенно полные таблицы смертности человека) все-

Таблица 2

Перечень опубликованных таблиц продолжительности жизни животных
(в таблице приведены лишь наиболее надежные данные,
полученные для достаточно больших выборок)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
1. ТИП ASCHELMINTHES (ПЕРВИЧНОПОЛОСТНЫЕ ЧЕРВИ)		
1.1. Класс Nematoda (круглые черви)		
<i>Caenorhabditis elegans</i>	1	Findeis et al., 1983
1.2. Класс Rotatoria (колесовики)		
<i>Hydantyna senta</i> миктические и амиктические самки	3	Ferris, 1932
<i>Proales sordida</i>	5	Jennings, Lynch, 1928a
<i>Proales sordida</i>	8	Jennings, Lynch, 1928b
<i>Proales decipiens</i>	2	Noyes, 1922
2. ТИП MOLLUSCA (МОЛЛЮСКИ)		
2.1. Класс Gastropoda (брюхоногие моллюски)		
2.1.1. Подкласс Pulmonata (легочные моллюски)		
<i>Biomphalaria pfeifferi</i> различная температура	6	De Kock, van Eeden, 1981
<i>Bulinus globosus</i> различная температура	4	Shiff, 1964
<i>Bulinus tropicus</i> влияние размера попул.	2	Barlow, Muench, 1951
различная температура	20	De Kock, van Eeden, 1976
содержания	3	De Kock, 1985
различная температура	6	De Kock, van Eeden, 1985
содержания		
последовательные генерации	10	De Kock et al., 1986
<i>Planorbis boissyi</i>	2	Barlow, Muench, 1951
<i>Lymnaea columella</i> (прудовики)	2	Winsor, Winsor, 1935
<i>Lymnaea natalensis</i> различная температура	3	De Kock, 1985
содержания		
различная температура	6	De Kock, van Eeden, 1985
содержания		
<i>Agriolimax agrestis</i> (полевой слизень)	4	Szabo, Szabo, 1929
3. ТИП ARTHROPODA (ЧЛЕНИСТОНОГИЕ)		
3.1. Класс Crustacea (ракообразные)		
<i>Daphnia pulex</i> (обыкновенная дафния) различная плотность популяции	7	Franck et al., 1957
<i>Daphnia magna</i> различная температура	8	MacArthur, Baillie, 1929

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
3.1. Класс Crustacea (ракообразные)		
<i>Balanus balanoides</i> (обычный морской желудь)	1	Bodenheimer, 1958
<i>Artemia salina</i> (артемия) облучение	2	Suyama, Iwasaki, 1976
3.2. Класс Arachnida (паукообразные)		
<i>Latrodectus mactans</i> (паук черная вдова)	2	Deevey, Deevey, 1945
<i>Paruroctonus mesaensis</i> (скорпион)	2	Polis, Farley, 1980
3.3. Класс Insecta (насекомые)		
3.3.1. Отряд Lepidoptera (чешуекрылые: бабочки)		
<i>Fumea crassiorella</i>	1	Matthes, 1951
<i>Samia cercopia</i>	12	Rau, Rau, 1912
<i>Cullosamia promethea</i>	2	Rau, Rau, 1912
<i>Tropaea luna</i>	2	Rau, Rau, 1912
<i>Bombyx mori</i> (шелкопряд)	4	Алпатов, Гордеенко, 1932
<i>Acrobasis caryae</i> (чехлоноска)	8	Pearl, Miner, 1936
<i>Carposapsa pomonella</i>	8	McArthur, Baillie, 1932
3.3.2. Отряд Coleoptera (жесткокрылые: жуки)		
<i>Rhizopertha dominica</i> (зерновой точильщик)	2	Birch, 1953
<i>Calandra oryzae</i> (рисовый долгоносик)		
различная влажность, температура и корм	10	Birch, 1953
<i>Trogoderma versicolor</i> (жук-кожеед)	4	Davis, 1945
<i>Tribolium castaneum</i> (каштановый хрущак)	8	Mertz et al., 1965
<i>Tribolium madens</i> (черный мучной хрущак)	2	Park, 1945
<i>Tribolium confusum</i> (малый мучной хрущак), облучение	3	Cork, 1957
—"	8	Mertz et al., 1965
—"	2	Pearl, Miner, 1941
3.3.3. Отряд Diptera (двукрылые: мухи, комары и москиты)		
<i>Phormia terrae novae</i> (мухи формии)	1	Collatz, Wilps, 1983
<i>Calliphora erythrocephala</i> (синяя мясная муха)	2	Feldman-Muhsam, Muhsam, 1945
<i>Musca vicina</i> (южная комнатная муха)	2	Feldman-Muhsam, Muhsam, 1945
<i>Musca domestica</i> (комнатная муха)	2	Rockstein, Lieberman, 1959
различный корм	10	Rockstein, 1957

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
3.3.3. Отряд <i>Diptera</i> (двукрылые: мухи, комары и москиты)		
<i>Simulium venustum</i>	6	Davies, 1953
<i>Drosophila pseudoobscura</i>	15	Vetukhiv, 1957
<i>Drosophila melanogaster</i>		
различная плотность популяции в личиночной стадии	12	Miller, Thomas, 1958
различная температура	9	Loeb, Northrop, 1917
линия Canton-S	4	Hall, 1969
дикая линия, а также мутанты cinnabar, curled, vestigial, white, yellow	30	Steinfeld, 1929
(асептические условия) линии Old Falmouth, Quintuple и их F ₁ , F ₂ и F ₃ — гибриды	35	Pearl et al., 1923
линия Old Falmouth, различная плотность популяции	26	Pearl et al., 1927
линии Old Falmouth, New Falmouth, Sepia, Eagle Point и Quintuple	8	Pearl, Parker, 1927
линии Old Falmouth и New Falmouth	14	Pearl, Parker, 1922a
обработка эфиром	11	Pearl, Parker, 1922b
различная плотность популяции	50	Pearl, Parker, 1922c
содержание при различной вентиляции воздуха	9	Pearl, Parker, 1922d
линии Old Falmouth и vestigial	4	Pearl, Parker, 1924a
полное отсутствие пищи, различная плотность популяции	12	Pearl, Parker, 1924b
дикая линия и мутанты vestigial, nicked, notched-b-pr и их гибриды	14	Lüers, 1935
дикая линия и мутант ebony, полное отсутствие пищи	4	Greiff, 1940
Самцы, самки, триплоидные самки и интерсексы	6	Gowen, 1931
Мутанты vestigial, black, speck, arc, purple и комбинации перечисленных мутаций	55	Gonzales, 1923
различная температура во время личиночной и имагинальной стадий	12	Alpatov, Pearl, 1929

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
различное питание во время личиночной и имагинальной стадий	12	Alpatov, 1930
<i>Anopheles dirus</i> (комар)	6	Klein et al., 1987
<i>Aedes aegypti</i> (желтолихорадочный комар)	2	Kershaw et al., 1953
3.3.4. Отряд <i>Hymenoptera</i> (перепончатокрылые: муравьи, осы, пчелы)		
<i>Habrobracon juglandis</i> (оса-наездник)	4	Georgiana, 1949
<i>Bracon kirkpatricki</i>	1	Sivaprakasam et al., 1985
3.3.5. Отряд <i>Blattoptera</i> (таракановые)		
<i>Blatta orientalis</i> (черный таракан)	2	Rau, 1924
3.3.6. Отряд <i>Homoptera</i> (равнокрылые)		
<i>Therioaphis maculata</i> (пятнистая люцерновая тля)	2	Messenger, 1964
различная температура		
<i>Fiorinia theae</i>	2	Munir, Sailer, 1985
3.3.7. Отряд <i>Anoplura</i> (вши)		
<i>Pediculus humanus</i> (головная вошь)	2	Evans, Smith, 1952
4. ТИП CHORDATA (ХОРДОВЫЕ)		
4.1. Подтип <i>Urochordata</i> (оболочники)		
4.1.1. Класс <i>Ascidiae</i> (асцидии)		
<i>Ascidia nigra</i>	1	Goodbody, 1962
4.2. Подтип <i>Vertebrata</i> (позвоночные)		
4.2.1. Надкласс <i>Pisces</i> (рыбы)		
<i>Lebistes reticulatus</i> (гуппи)	14	Comfort, 1963
<i>Oryzias latipes</i> (японская медака)	1	Egami, Etoh, 1969
облучение	8	Egami, Etoh, 1973
<i>Poecilopsis monacha</i>	2	Moore, 1985
<i>Cynolebias bellottii</i> (аргентинская цинолебия)	2	Liu, Walford, 1969
4.2.2. Надкласс <i>Tetrapoda</i> (четвероногие)		
4.2.2.1. Класс <i>Amphibia</i> (амфибии: земноводные)		
<i>Desmognathus fuscus</i> (темная саламандра)	12	Danstedt, 1975

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
4.2.2.2. Класс Reptilia (рептилии: пресмыкающиеся)		
<i>Uta stansburiana</i> (пятнистобочая игуана)	1	Tinkle, 1967
<i>Sceloporus virgatus</i>	2	Vinegar, 1975
<i>Sceloporus undulatus</i> (заборная игуана)	1	Ferguson et al., 1980
<i>Chrysemys picta</i> (расписная черепаха)	2	Wilbur, 1975
<i>Opheodrys aestivus</i>	1	Plummer, 1985
4.2.2.3. Класс Aves (птицы)		
<i>Gallus gallus</i> (домашняя курица)	1	Gardner, Hurst, 1933
<i>Lonchura striata</i> (бенгальский вьюрок)	2	Eisner, 1967
<i>Megadyptes adeliae</i> (пингвин Адели)	1	Ainley, DeMaster, 1980
<i>Megadyptes antipodes</i> (пингвин)	1	Richdale, 1957
<i>Fringilla coelebs</i> (зяблик)	2	Паевский, 1985
<i>Sturnus vulgaris</i> (обыкновенный скворец)	1	Coulson, 1960
<i>Erithacus rubecula</i> (обыкновенная зарянка)	1	Паевский, 1985
<i>Corvus monedula</i> (обыкновенная галка)	2	Beklova, Pikula, 1985
<i>Anser anser</i> (серый гусь)	1	—
<i>Cygnus olor</i> (лебедь-шипун)	1	—
<i>Anas querquedula</i> (чирок-трескунок)	1	—
<i>Anas strepera</i> (серая утка)	1	—
<i>Anas platyrhynchos</i> (широконоска)	1	—
<i>Aythya ferina</i> (красноголовый нырок)	1	—
<i>Accipiter gentilis</i> (тетеревятник)	1	—
<i>Buteo buteo</i> (канюк)	1	—
<i>Gallinula chloropus</i> (камышница)	1	—
<i>Gallinago gallinago</i> (обыкновенный бекас)	1	—

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
4.2.2.3. Класс Aves (птицы)		
<i>Columba palumbus</i> (вяхирь)	2	--
<i>Athene noctua</i> (домовый сыч)	1	--
<i>Asia otus</i> (ушастая сова)	1	--
<i>Corvus corone cornix</i> (серая ворона)	1	--
<i>Pica pica</i> (сорока)	1	Beklova, Pikula, 1985
	1	Holyoak, 1971
	1	Tatner, 1986
<i>Garrulus glandarius</i> (сойка)	1	Beklova, Pikula, 1985
<i>Actitis hypoleucos</i> (перевозчик)	1	Beklova, Pikula, 1985
<i>Nycticorax nycticorax</i> (кваква)	1	--
<i>Anatinae</i> (утки)	1	--
<i>Striginae</i> (совы)	1	--
<i>Accipitridae</i> (семейство ястребиных)	1	--
<i>Anas platyrhynchos</i> (кряква)	3	--
<i>Accipiter nisus</i> (перепелятник)	1	--
<i>Fulica atra</i> (лысуха)	1	--
<i>Strix aluco</i> (обыкновенная неясыть)	1	--
<i>Corvus frugilegus</i> (грач)	2	--
4.2.2.4. Класс Mammalia (млекопитающие)		
Отряд <i>Insectivora</i> (насекомоядные)		
<i>Blarina brevicauda</i> (короткохвостая землеройка)	1	Blus, 1971
Отряд <i>Chiroptera</i> (рукокрылые: летучие мыши)		
<i>Myotis daubentoni</i> (водяная ночница)	1	Bezen et al., 1960
<i>Myotis mustacinus</i> (усатая ночница)	1	Sluiter et al., 1956
<i>Myotis emarginatus</i> (трехцветная ночница)	1	Bezen et al., 1960
<i>Rhinolophus hipposideros</i> (малый подковонос)	1	--
Отряд <i>Rodentia</i> (грызуны)		
<i>Microtus arvalis</i> (полевка обыкновенная)	1	Фенюк, Шейкина, 1940
<i>Microtus agrestis</i> (темная полевка)	1	Leslie, Ranson, 1940
<i>Microtus orcadensis</i> (оркнейская полевка)	2	Leslie et al., 1955

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
Отряд <i>Rodentia</i> (грызуны)		
<i>Ochotona princeps</i> (американская пищуха)	1	Millar, Zwickel, 1972
<i>Zapus princeps</i> (западный полутушканчик)	1	Falk, Millar, 1987
<i>Spermophilus beldingi</i> (суслик Белдинга)	2	Sherman, Morton, 1984
<i>Spermophilus columbianus</i> (колумбийский суслик)	1	Barkalov et al., 1970
	6	Zammuto, 1987
<i>Cricetus auratus</i> (сирийский хомячок)	2	Poiley, 1957
	4	Fortner, 1961
<i>Rattus rattus</i> (черная крыса)		
линия Albany	1	Wright et al., 1940
линия Wistar	2	Weisner, Sheard, 1935
линия Wistar	20	Schlettwein-Gsell, 1970
линия Wistar, упражнения	4	Goodrick, 1980
Сингенные парабионты различного возраста	2	Ludwig, Elashoff, 1972
линия Wistar	2	Gilbert, Cillman, 1958
линия Sprague-Dawley	1	Durbin et al., 1966
Линии Copenhagen, Fisher и их гибриды	22	Dunning, Curtis, 1946
линия Wistar	1	Boorman, Hollander, 1973
линия Copenhagen, Fisher, August	10	Curtis et al., 1931
	2	Ковтун, 1976
Различные диеты	5	Ross, 1961
Влияние экстрогенов	1	Eisen, 1942
Линия Wistar, действие прокаина	6	Aslan et al., 1965
<i>Rattus norvegicus</i> (серая крыса, пасюк)	1	Leslie et al., 1952
<i>Rattus (Mastomys) natalensis</i>	1	Oloff, 1953
<i>Mus musculus</i> (домовая мышь)	2	Greenwood, 1928
облучение	4	Storer, 1965
линия СЗН	1	Bittner, 1935b
	2	Andervont, McEleney, 1941
линия С	2	Andervont, 1945
линия СЗНf	3	Vellisto, Bang, 1968
облучение	3	Storer, 1962
линии DBA, C57BL и их F ₁ и F ₂ — гибриды	12	Murray, Little, 1935
линия DBA	1	Murray, 1934
линия DBA и А	6	Murray, Hoffman, 1941
линия DBA и C57BL и их гибриды	16	Murray, Hoffman, 1939
линия C57BL	3	Little et al., 1939

Таблица 2 (продолжение)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
<i>Mus musculus</i>		
линия SAS/4, облучение	8	Lindop, Rotblat, 1961
оральные контрацептивы	5	Garg et al., 1970
гибриды А × DBA	1	Bittner, 1936
линия albino	1	Bittner, 1935a
	3	Bittner, 1937
линия А, различные диеты	2	Bittner, 1935c
линия CC57BR	2	Медведев, 1956
	4	Гельштейн, Дядькова, 1955
	2	Медведев, Ольховская, 1974
линия CC57W	2	Медведев, Ольховская, 1974
линия CC57W, CC57BR	8	Медведев, 1961
линия C ₃ HA	3	Малюгина, Прокофьева, 1957
линия DBR	2	Дядькова, Лотом, 1962
облучение	5	Thomson et al., 1985a
	10	Thomson et al., 1985b
быстрые нейтроны и γ-облучение	24	Thomson, Grahn, 1988
линия C ₃ -black	1	Дядькова, Медведев, 1956
линия RF	1	Yuhas, Clapp, 1972

Отряд *Carnivora* (хищные)

<i>Canis familiaris</i> (домашняя собака)		
ирландские волкодавы	2	Comfort, 1956
пекинская болонка	1	Comfort, 1960
кокер-спаниэль	1	--
английский мастифф	1	--
бигли, облучение	3	Andersen, Rosenblatt, 1969
<i>Canis lupus</i> (волк обыкновенный)	1	Comfort, 1957

Отряд *Pinnipedia* (ластоногие)

<i>Halichoerus grypus</i> (серый тюлень)	1	Hewer, 1964
--	---	-------------

Отряд *Artiodactyla* (парнокопытные)

<i>Capreolus capreolus</i> (косуля)	2	Andersen, 1953
<i>Odocoileus hemionus</i> (чернохвостый олень)	2	Taber, Dasmann, 1958
<i>Rangifer arcticus arcticus</i> (арктический карibu)	1	Banfield, 1955
<i>Hemitragus jemlahicus</i> (тар)	1	Caughley, 1966
<i>Alces alces</i> (лось)	1	Язан, 1961
<i>Ammotragus lervia</i> (гривистый баран)	1	Comfort, 1957
<i>Ovis musimon</i> (муфлон)	1	Comfort, 1957
<i>Ovis dalli</i> (горный баран)	2	Deevey, 1947
<i>Ovis aries</i> (домашняя овца)	1	Hickey, 1960

Таблица 2 (окончание)

Биологический вид	Число таблиц	Источник данных
Отряд <i>Artiodactyla</i> (парнокопытные)		
<i>Syncerus caffer</i> (африканский буйвол)	1	Sinclair, 1974
<i>Boselaphus tragocamelus</i> (антилопанильгау)	1	Comfort, 1957
Отряд <i>Perissodactyla</i> (непарнокопытные)		
<i>Diceros bicornis</i> (черный носорог)	1	Goddard, 1970
<i>Equus caballus</i> (домашняя лошадь)	2	Comfort, 1958
Арабские скакуны	1	Comfort, 1961

таки остаются слишком громоздкими. Например, полная демографическая таблица дожития, в которой приводятся значения показателей за каждый год возраста, содержит не менее 80 пар значений переменных с общим объемом массива данных свыше 500 значащих цифр [Keyfitz, 1982].

С другой стороны, при построении подобных таблиц происходит некоторая потеря информации, связанная с группировкой данных по дискретным возрастным интервалам. Эта проблема могла быть решена, если бы был известен закон распределения продолжительности жизни. Например, если бы распределение организмов по срокам их жизни следовало нормальному закону, то любой сколь угодно большой массив данных о выживаемости можно было бы записать всего лишь парой чисел: величинами средней продолжительности жизни и среднего квадратичного отклонения. Таким образом, знание закона распределения длительности жизни обеспечивает наиболее компактную запись результатов эксперимента с минимальной потерей информации.

Следующая проблема, которая возникает перед экспериментатором, состоит в установлении достоверности различий выживаемости организмов при варьировании условий эксперимента. В современной геронтологии задача обычно "решается" путем механического использования методов параметрической статистики, (например, критерия Стьюдента), основанных на гипотезе о нормальном распределении продолжительности жизни. Между тем, как показали специальные исследования [Гаврилов, 1980; Семенова, 1983], распределение организмов по срокам жизни резко отличается от нормального. Результаты этих исследований, основанные на сравнении наблюдаемых и теоретических распределений с помощью χ^2 -критерия, приведены в табл. 3.

Чтобы обеспечить высокую статистическую значимость результатов, были использованы таблицы смертности, построенные для популяций больших размеров (свыше 1000 особей). Можно заметить,

Таблица 3

Несостоятельность нормального закона
для описания распределения продолжительности жизни организмов

Характеристика генотипа	Исходная численность популяции	χ^2 наблюдае- мые значения	$\chi^2_{0,999}$ таб- личные кри- тические зна- чения
<i>Drosophila melanogaster</i>			
Canton-S, самки	2400	1190,70	43,82
Canton-S, самки	1200	413,60	49,70
Canton-S, самцы	1200	190,96	48,27
Line 107, самки	1415	239,24	34,53
Line 107, самцы	1407	212,37	32,91
vg ^{no} b-pr/vg ^{no} b-pr, самцы	1061	190,75	26,13
Canton-S, самцы	2400	429,73	51,18
vg/vg, самцы	1048	165,24	26,13
purple-speck, самки	1750	107,37	39,25
vg/vg, самки	1026	174,37	22,46
purple, самки	1006	110,83	36,12
purple-speck, самцы	1465	135,41	40,79
vg ^{no} b-pr/vg ^{no} b-pr, самки	1099	198,48	27,88
Quintuple, самки	988	210,67	58,30
Quintuple, самцы	1000	216,20	59,71
Крысы линии Вистар			
самцы	1430	116,24	37,70
самки	1045	114,69	40,80

что во всех случаях рассчитанные величины χ^2 -критерия превышали соответствующие табличные критические значения. Это означает, что нормальный закон распределения продолжительности жизни с доверительной вероятностью $P > 0,999$ может быть отброшен как не соответствующий экспериментальным данным. Отсюда следует, что выводы, полученные с использованием методов параметрической статистики, особенно в случае малых выборок, имеют лишь видимость научной строгости и должны быть пересмотрены заново. Таким образом, знание истинного закона распределения необходимо не только для того, чтобы установить достоверность различий при минимальном числе наблюдений, но и для того, чтобы избежать ошибочных выводов.

Наконец, на заключительном этапе исследований необходимо корректно интерпретировать полученные результаты. К сожалению, в этой области в настоящее время отсутствуют единые принципы интерпретации данных по выживаемости организмов. Так, нередко делается вывод о замедлении старения на основании данных об

увеличении продолжительности жизни организмов, а вещества, приводящие к такому увеличению, называют геропротекторами, т.е. защищающими от старения [Обухова, Эмануэль, 1984]. Между тем, как справедливо отмечается рядом авторов [Лэмб, 1980], далеко не всякое воздействие, влияющее на смертность и продолжительность жизни, должно влиять на старение. В противном случае в число геропротекторов следовало бы записать пенициллин и всю массу социально-гигиенических мероприятий, которые привели к резкому увеличению длительности жизни людей в XX в. Этот пример показывает, что в настоящее время необходима модель выживаемости организмов, которая была бы достаточно общей, чтобы быть признанной большинством геронтологов, но достаточно конкретной, чтобы позволять проводить единообразную интерпретацию результатов эксперимента. Нетрудно заметить, что создание подобной модели предполагает знание хотя бы самых общих свойств распределения продолжительности жизни организмов.

2.3. ПРИРОДА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ПО СРОКАМ ЖИЗНИ

Самый первый вопрос, неизбежно возникающий при изучении проблемы индивидуальных различий по срокам жизни, состоит в следующем: какова природа наблюдаемой вариабельности? При первом, поверхностном рассмотрении данной проблемы обычно напрашивается вывод о гетерогенности популяции как причине различий в продолжительности жизни. В качестве примера приведем наиболее характерное высказывание на эту тему: "Ясно, что группа особей одного возраста, называемая когортой, качественно разнородна. Справедливость данного утверждения следует хотя бы из того, что когорта вымирает постепенно, а не скачком, как было бы в случае ее однородности" [Блохинов, 1982, с. 87]. Подобные рассуждения, несмотря на их "очевидность", на самом деле могут оказаться далекими от реальности. Действительно, хорошо известно, что однородная совокупность идентичных атомов одного и того же радиоактивного изотопа распадается не скачком, а постепенно, в соответствии с законом радиоактивного распада. Следовательно, вариабельность по срокам жизни может наблюдаться и в совершенно однородной популяции, будучи обусловленной вероятностной природой процесса гибели. То, что подобное объяснение не является лишь формальным построением, далеким от реальных биологических процессов, доказывает весь опыт развития радиобиологии, где было показано, что кривая "доза-эффект" не может быть объяснена гетерогенностью популяции, а должна интерпретироваться в рамках стохастической теории мишеней [Timofeeff-Ressovsky, Zimmer, 1947; Лучник, Ливчак, 1963; Хуг, Келлерер, 1966; Тимофеев-Ресовский и др., 1968; Кудряшов, Беренфельд, 1982].

Таким образом, существуют две крайние позиции для объяснения вариабельности по срокам жизни. Это гипотеза гетерогенности и гипотеза стохастичности. Наконец, есть и третий источник вари-

бельности, обусловленный вариацией условий внешней среды. Задача экспериментатора состоит в том, чтобы определить вклад каждого из этих явлений в общую вариабельность продолжительности жизни в каждом конкретном случае.

При обсуждении гипотезы гетерогенности прежде всего возникает вопрос о вкладе генетической гетерогенности в наблюдаемую вариабельность по срокам жизни. Действительно, известно множество разнообразных генетических болезней, приводящих к снижению продолжительности жизни, включая такие синдромы преждевременного старения, как синдром Дауна, синдром Вернера и прогерия (синдром Хатчинсона—Гилфорда). Поэтому, естественно, возникает желание обобщить эти факты и объяснить наблюдаемую вариабельность по срокам жизни генетическими различиями между индивидуумами. Для проверки гипотезы генетической гетерогенности было предпринято множество попыток оценить так называемую наследуемость продолжительности жизни. Следует, однако, отметить, что в один и тот же термин "наследуемость" вкладывается три разных понятия, что нередко создает путаницу [Jacquard, 1983]. Согласно первому, наиболее простому представлению, наследуемость является мерой сходства между родственниками. Действительно, если бы продолжительность жизни детей можно было однозначно рассчитать, зная продолжительность жизни родителей, то это означало бы, что все различия по срокам жизни связаны с генетической гетерогенностью популяции.

Один из простейших способов оценки наследуемости продолжительности жизни состоит в расчете коэффициента корреляции между длительностью жизни родителей и потомства. Впервые такой расчет был выполнен в 1901 г. основателями английской школы биометриков М. Битоном и К. Пирсоном [Beeton, Pearson, 1901]. Результаты их расчетов оказались обескураживающими — коэффициент корреляции между длительностью жизни детей и родителей составлял всего 0,05—0,13, т.е. практически никакого наследования продолжительности жизни не наблюдалось. Впрочем, столь низкое значение коэффициента корреляции могло быть связано с тем, что прямое сопоставление продолжительности жизни родителей и детей является не вполне корректным, поскольку речь идет о разных поколениях людей, живших в разных условиях. Действительно, если сопоставлять продолжительность жизни братьев и сестер, живших в одно и то же время и, следовательно, в более близких условиях, то коэффициент корреляции оказывается уже несколько выше — 0,15—0,30 [Beeton, Pearson, 1901]. Впрочем, и в этом случае коэффициент корреляции гораздо ближе к нулю, чем к единице, что указывает на малую наследуемость продолжительности жизни. Эти результаты, полученные в самом начале века, были в дальнейшем неоднократно подтверждены. Так, в 1931 г. Р. Пирл рассчитал, что коэффициент корреляции между продолжительностью жизни детей и родителей составляет всего $0,02 \pm 0,01$ [Pearl, 1931]. В одной из недавних работ, посвященных этой теме, также было показано, что коэффициент

корреляции между продолжительностью жизни родителей и детей старше 20 лет очень мал и составляет всего 0,101 [Philippe, 1978].

Низкая наследуемость продолжительности жизни характерна не только для человека, но и для других видов, например для дрозофилы [Tantawy, El-Helw, 1970]. Причем в последнем случае отсутствие сходства по этому признаку у родителей и потомства было проверено прямыми экспериментами по отбору на высокую продолжительность жизни [Lints et al., 1979]. В этих экспериментах последовательно отбиралось потомство особей-долгожителей, переживших 80% всей популяции. Несмотря на то что подобная процедура повторялась восемь раз подряд, никакого отбора на увеличение продолжительности жизни дрозофил не наблюдалось. Для сравнения отметим, что отбор по другому количественному полигенному признаку в этом эксперименте проявился после первой же селекции.

Впоследствии была предпринята попытка объяснить отсутствие отбора на увеличение продолжительности жизни в экспериментах Линтса "артефактным введением сильного взаимодействия между генотипом и средой путем использования бесконкурентного окружения" [Luckinbill, Clare, 1985]. Этими авторами было показано, что отбор на увеличение продолжительности жизни дрозофил все-таки возможен, но наблюдается он лишь тогда, когда личинки дрозофилы развиваются в условиях скученности при плотности около 70 личинок на пробирку [Luckinbill, Clare, 1986]. То, что такие условия развития являются крайне неблагоприятными для дрозофил, можно понять, проанализировав данные этих же авторов [Luckinbill, Clare, 1985]: оказывается, средняя продолжительность жизни дрозофил, развивавшихся в условиях скученности, на 30% меньше, чем у дрозофил, развивавшихся в нормальных условиях в соответствии с методикой Линтса. Поэтому нам представляется, что считать результаты экспериментов Линтса артефактом по меньшей мере преждевременно. Скорее, наоборот, эксперименты данных авторов можно считать селекцией не на продолжительность жизни, а на устойчивость к стрессирующей скученности во время развития.

Означают ли эти факты, что индивидуальные различия по срокам жизни имеют в основном негенетическую природу? Известный французский генетик и демограф А. Жакар отвечает на этот вопрос утвердительно и приводит следующие иллюстративные расчеты [Jacquard, 1982]. Согласно приводимым им данным, коэффициент наследуемости продолжительности жизни человека составляет 0,16. Это означает, что даже если продолжительность жизни обоих родителей превышает среднюю продолжительность жизни населения на 20 лет, то потомки выигрывают из этого "наследства" в среднем лишь $0,16 \times 20 = 3,2$ года дополнительной жизни! Кроме того, если нам известна продолжительность жизни родителей, то это уменьшает неопределенность (дисперсию) продолжительности жизни потомства всего на $0,16^2$, или на 2,6%. На основании таких расчетов Жакар

приходит к выводу, что различия по срокам жизни определяются в основном средовыми, а не генетическими факторами.

Аналогичный вывод делает Э. Мэрфи [Murphy, 1978] на основании результатов обширного Балтиморского исследования связи между продолжительностью жизни детей и родителей. Оказалось, что из каждых 10 лет дополнительной жизни родителей дети "наследуют" только один год дополнительной жизни, причем даже это "наследование" может быть обусловлено не генетическими, а "чисто культурными либо средовыми факторами", связанными с семейными традициями [Murphy, 1978].

Согласно другой точке зрения, указанные факты означают лишь то, что аддитивная генетическая компонента общей дисперсии продолжительности жизни действительно мала. Но вариабельность по срокам жизни может быть связана не только с аддитивным действием генов, но и с их взаимодействием между собой [Коган, 1984; 1986]. Поэтому предлагается проводить оценку наследуемости не в узком, а в широком смысле этого слова, т.е. оценивать величину коэффициента генетической детерминации. Следует, однако, отметить, что методы оценки этого коэффициента основаны на целом ряде несостоятельных предположений, подробно разобранных в работе Жакара [Jacquard, 1983].

Нам представляется, что данные о низкой наследуемости продолжительности жизни являются веским аргументом против гипотезы генетической гетерогенности, но тем не менее не опровергают ее. Действительно, можно представить себе такую ситуацию, когда все различия по срокам жизни имеют генетическую природу, но тем не менее отбор на увеличение продолжительности жизни оказывается неэффективным, а сходство между родственниками по этому признаку — ничтожным. Для иллюстрации данного утверждения рассмотрим следующий гипотетический пример.

Пусть в популяции диплоидных организмов долгожителями являются лишь гетерозиготные особи с генотипом Aa , в то время как гомозиготные особи с генотипами AA и aa едва доживают до взрослого состояния и почти не оставляют потомства. Тогда, несмотря на жесткий отбор в пользу только одного генотипа (Aa), среди зародышей каждый раз будут присутствовать опять все три генотипа в прежних пропорциях. Частоты аллелей будут неизменно составлять 50%, и лишь половина зародышей доживет до преклонного возраста, даже если все они являются потомками долгожителей. Таким образом, несмотря на целиком генетическую природу различий по срокам жизни, любой самый жесткий отбор на долголетие будет неэффективным. Более того, частота выщепления долгожителей в потомстве будет одинаковой как для долгоживущих, так и для короткоживущих родителей.

Разумеется, этот простой пример является лишь иллюстрацией, хотя известно, что гетерозиготы нередко живут дольше гомозигот — так называемый эффект гетерозиса [Билева и др., 1978; Билева,

Малиновский, 1981; Некрасова, Шахбазов, 1981; Шахбазов, Некрасова, 1980]. Имеются, однако, и прямые экспериментальные доказательства существования генетической вариабельности по срокам жизни, устойчивой к отбору. Так, например, при изучении трех слабо сцепленных диаллельных локусов эстераз в звенигородской популяции сосны *Pinus sylvestris* L. оказалось, что у взрослых деревьев (возраст 50—170 лет) из 27 возможных генотипов по этим локусам присутствуют лишь некоторые [Животовский, 1984]. В то же время среди зародышей выявляются все 27 генотипов. Спрашивается, с чем связано низкое генотипическое разнообразие у взрослой части популяции? И не означает ли появление новых генотипов у зародышей изменения генотипического состава популяции от поколения к поколению? Оказывается, что нет. Это цикличное изменение начинается и заканчивается в пределах одного поколения: генотипическая изменчивость резко увеличивается на ранних этапах онтогенеза, а в репродуктивном возрасте вновь уменьшается вследствие преимущественной элиминации особей определенных генотипов. Так, уже на стадии зародыша и ранних этапов роста семян чаще гибнут те генотипы, которые не представлены у взрослых особей. Таким образом, генотипическое разнообразие, относительно низкое в репродуктивной части популяции, резко возрастает в зиготах следующего поколения, а затем вновь снижается с возрастом вследствие элиминации особей с неадаптивными генотипами. Важно подчеркнуть, что элиминация неадаптивных особей не приводит к изменению частот аллелей в популяции, которые как были близки к 50%, так и остаются практически неизменными. Это связано с тем, что в результате явления так называемой гаметической интеграции в репродуктивной части популяции остаются особи с генотипами, способные продуцировать любой вид зиготы [Животовский, 1984]. Эти факты в некотором отношении похожи на приведенную выше упрощенную гипотетическую схему. Действительно, в обоих случаях существует генетически обусловленная вариабельность по срокам жизни, устойчивая к отбору по этому признаку.

Другое замечание, которое возникает при анализе данных по наследуемости продолжительности жизни, состоит в следующем. Оценка наследуемости продолжительности жизни на всем возрастном интервале может оказаться слишком грубой, поскольку вклад генетической вариабельности не одинаков на разных этапах онтогенеза. Из приведенного выше примера, а также целого ряда других данных (см. Jacquard, 1982) можно ожидать, что генетическое разнообразие играет существенную роль на ранних этапах жизни, в то время как в конце жизни его вклад может быть ничтожен.

Первое указание на изменение наследуемости продолжительности жизни с возрастом было получено Пирлом [Pearl, Pearl, 1934]. Для людей разного возраста были собраны сведения о продолжительности жизни их родителей, а также четырех прадедушек [Pearl,

Pearl, 1934]. Полученные шесть значений продолжительности жизни Пирл суммировал и изучал, как меняется эта сумма в зависимости от возраста опрашиваемых. Естественно, что если продолжительность жизни предков не влияла бы на доживаемость потомства, то никакой зависимости бы не обнаружилось. Ниже приводятся результаты, полученные Пирлом, лишь с тем отличием, что рассчитанные им суммы поделены на шесть, с тем чтобы определить среднюю продолжительность жизни предков:

Возраст опрашиваемых лиц, годы	Средняя про- должительность жизни предков, годы	Возраст опрашиваемых лиц, годы	Средняя продолжительность жизни предков, годы
40	66,0	90	74,3
50	66,8	95	74,3
60	70,5	100	74,8
70	74,8	105	73,8

Нетрудно заметить, что до возраста 70 лет действительно существует некоторая связь между продолжительностью жизни предков и выживаемостью потомства, однако потом эта связь исчезает

Приведенные результаты независимым образом подтверждаются более поздними исследованиями продолжительности жизни монозиготных и дизиготных близнецов в возрасте 60 лет и старше [см.: Jacquard, 1982]. Анализируя эти данные, Жакар отмечает, что, хотя разность в продолжительности жизни монозиготных близнецов (36 месяцев) оказалась значительно меньше, чем у дизиготных (74,6 месяца), эти различия уменьшаются с возрастом и окончательно исчезают к 80 годам. Таким образом, вклад генетической гетерогенности в наблюдаемую вариабельность по срокам жизни, по-видимому, существен лишь на ранних этапах жизни и сильно уменьшается с возрастом.

Следует также отметить, что традиционные методы генетики количественных признаков, и в частности методы оценки наследуемости, могут оказаться непригодными для изучения вариабельности продолжительности жизни. Действительно, эти методы предполагают разложение общей дисперсии признака на генетическую и средовую компоненты, причем компонентой, связанной с взаимодействием среды и генотипа, обычно пренебрегают, поскольку ее сложно оценить. Между тем такое упрощение трудно считать оправданным, поскольку нет никаких доказательств строгой аддитивности эффектов среды и генотипа [Jacquard, 1983]. Кроме того, возвращаясь к примеру с радиоактивным распадом, мы ясно видим, что вариабельность по срокам жизни может существовать, несмотря на полное отсутствие средовой компоненты дисперсии (условия среды никак не влияют на параметры радиоактивного распада) и явную "генетическую" однородность популяции. Почему же в таком случае существует вариабельность по срокам жизни и атомы не

распадаются одновременно? Для ответа на этот вопрос необходимо рассматривать вариабельность по срокам жизни как результат процесса выживаемости, т.е. использовать кинетические подходы, а также элементы теории случайных процессов [Лучник, Ливчак, 1963; Sacher, 1977].

Таким образом, при анализе продолжительности жизни наряду с двумя традиционными источниками вариации (среда и генотип) следует также учитывать третий дополнительный источник вариации — стохастическую (кинетическую) природу реализации признака. Однако методология этого нового подхода пока еще не разработана, и, возможно, решение проблемы состоит в том, чтобы в качестве признака рассматривать не продолжительность жизни, а параметры ее распределения, как это пытался сделать Сэчер [Sacher, 1977]. Чтобы проиллюстрировать возможный масштаб дополнительной вариабельности жизни, не связанной ни со средой, ни с генотипом, отметим, что коэффициент вариации продолжительности жизни нематод, рассчитанный на основании экспериментальных данных [Johnson, Wood, 1982], достигает 52—73%, несмотря на строго контролируемые лабораторные условия и генетическую однородность линий гермафродитических нематод.

При обсуждении гипотезы стохастической (кинетической) природы вариабельности продолжительности жизни нам приходилось сталкиваться с возражением, что данная модель не может объяснить существование групп повышенного риска, т.е. гетерогенности популяции по риску гибели. На самом же деле это несоответствие существует лишь в том случае, когда гибель организмов является результатом одностадийного процесса разрушения. Если же процесс, приводящий к смерти, является многостадийным, то даже в исходно однородной популяции с течением времени появляются организмы, находящиеся на разных стадиях разрушения и, следовательно, имеющие разный риск гибели [Козловский, Гаврилов, 1983]. Следовательно, представление о том, что вариабельность по срокам жизни во многом определяется процессом многостадийного разрушения организмов, не только не противоречит известным фактам о гетерогенности популяции по риску гибели, но даже позволяет объяснить возможные причины возникновения такой гетерогенности.

Подводя итоги обсуждению возможной природы вариабельности по срокам жизни, можно сделать следующие выводы:

1. Высокая вариабельность продолжительности жизни может быть обусловлена тремя причинами: исходной гетерогенностью популяции, включая генетическую гетерогенность, вариацией условий среды и стохастической (кинетической) природой реализации продолжительности жизни. Последний источник вариабельности до последнего времени ускользал от внимания многих исследователей.

2. Вопреки широко распространенному мнению, никаких убедительных доказательств преимущественно генетической природы наблюдаемых индивидуальных различий по срокам жизни не имеется. Более того, многочисленные данные свидетельствуют скорее о том,

что вклад генетической гетерогенности в наблюдаемые различия, по-видимому, невелик и к тому же уменьшается с возрастом.

3. Большая вариабельность по срокам жизни сохраняется даже в популяциях генетически одинаковых организмов, живущих в строго контролируемых лабораторных условиях. Для понимания природы этой вариабельности необходимо углубленное изучение кинетики выживания организмов, построение и проверка соответствующих математических моделей. Поэтому представляют интерес попытки формального описания вариабельности по срокам жизни, о чем и пойдет речь в следующем разделе.

2.4. ПОИСК ЗАКОНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Один из подходов к изучению природы индивидуальных различий по срокам жизни состоит в анализе особенностей наблюдаемых распределений по этому признаку. Такая задача может решаться двумя способами: либо путем проверки уже готовых теорий и моделей на соответствие фактическим данным, либо путем обработки результатов наблюдений с последующим обобщением обнаруженных закономерностей. Первый путь является стандартным для большинства точных наук, и его методы хорошо отработаны. Второй же путь предполагает развитую интуицию у исследователя и глубокое знание специфики проблемы. И прежде всего возникает вопрос, какой именно показатель, характеризующий распределение продолжительности жизни, следует положить в основу подобных исследований.

Проблема выбора "правильного" показателя. Как известно, таблица продолжительности жизни содержит ряд показателей, важнейшими из которых являются: l_x — вероятность дожития до возраста x (обычно умноженная на 100 000)*, d_x — число умерших в возрастном интервале от x до $x + \Delta x$, q_x — вероятность смерти в этом же возрастном интервале и e_x — средняя продолжительность предстоящей жизни в возрасте x . Итак, для каждого возраста имеются четыре показателя. Возникает вопрос: какой же из них следует выбрать для дальнейшей работы? На первый взгляд подобный вопрос может показаться праздным, поскольку каждый из этих показателей содержит одну и ту же информацию. Пересчет элементов одного столбца в элементы другого — не более чем арифметическое упражнение. Следовательно, эти четыре показателя отражают четыре разных формы записи одной и той же информации. Однако для целей нашего исследования эти показатели оказываются неравноценными. Действительно, из всех повозрастных показателей следует отдать предпочтение такому, который отражал бы события, происходящие только в

* В таблицах выживания лабораторных животных иногда просто указывают число особей, доживающих до данного возраста.

изучаемой возрастной группе, и не менялся бы с неизбежностью при произвольном изменении смертности в других возрастах. Так, например, избиеение младенцев царем Иродом неизбежно изменило бы все повозрастные значения двух первых показателей таблицы продолжительности жизни (l_x и d_x), даже если бы смертность всех остальных возрастных групп населения оставалась неизменной. С другой стороны, умерщвление стариков, практиковавшееся в некоторых диких племенах и древних обществах [см.: Россет, 1981], должно было приводить к снижению значений продолжительности предстоящей жизни (e_x) для всех возрастных групп населения. Таким образом, из четырех показателей таблицы смертности только один — вероятность смерти (q_x) — является элементарным в том смысле, что его величина может отражать ситуацию, специфичную только для изучаемой возрастной группы. Поэтому разумно отдать предпочтение именно этому показателю, так как его величина определяется наименьшим числом факторов, что принципиально важно при поиске законов смертности.

Вместе с тем вероятность смерти — это не самый удобный для анализа показатель. Прежде всего значения вероятности смерти зависят от величины возрастного интервала (Δx), для которого они рассчитаны. В случае человека такой расчет проводится обычно для возрастных интервалов в 1 год или в 5 лет. Пересчет значений вероятности смерти с одного возрастного интервала на другой с целью сопоставления данных должен проводиться в соответствии с алгеброй теории вероятностей, а не путем простого умножения или деления чисел. Таким образом, при расчетах с использованием вероятности смерти приходится постоянно контролировать соответствие выкладок алгебре теории вероятностей. При этом постоянно возникает проблема выбора возрастного интервала. Рассматривая эту проблему Э. Ле Бра приводит следующий пример [Le Bras, 1976]. Если допустить, что вероятность смерти, рассчитанная для однолетнего возрастного интервала, растет с возрастом по закону геометрической прогрессии (закон Гомперца), то оказывается, что вероятность смерти, рассчитанная для любого другого возрастного интервала, этому закону следовать уже не может. В этом нетрудно убедиться на примере основанной на теории вероятностей формулы расчета вероятности смерти для пятилетнего возрастного интервала по значениям вероятности смерти для однолетних возрастных интервалов:

$${}_5q_x = 1 - \prod_{i=0}^4 (1 - {}_1q_{x+i}), \quad (7)$$

где ${}_1q_{x+i}$ — вероятность смерти в течение года в возрасте $x+i$, а ${}_5q_x$ — соответствующая вероятность для пятилетнего возрастного интервала. Проведя расчеты по этой формуле, Ле Бра показал, что даже в том случае, когда вероятность смерти в течение года растет с возрастом строго по закону Гомперца, вероятность, рассчитанная для 5-летнего возрастного интервала, растет с возрастом уже

значительно медленнее, чем это предсказывает данный закон. И так, получается, что вид возрастной зависимости вероятности смерти определяется выбором возрастного интервала. Между тем у нас нет никаких принципиальных оснований предпочесть один возрастной интервал другому как более правильный.

Наконец, поскольку вероятность смерти не может быть больше единицы, использование шкалы вероятностей в области больших значений смертности может привести к ошибочным выводам. Действительно, изучая рост вероятности смерти с возрастом, мы почти с неизбежностью обнаружим снижение темпов роста этого показателя, по мере того как он будет приближаться к своему верхнему пределу. Поскольку последний всегда равен единице, мы также "обнаружим" стирание различий в смертности сравниваемых популяций. Ясно, однако, что подобные "открытия" отражают природу явления, а природу показателя.

Поэтому, вместо вероятности смерти, которая не может быть больше единицы, лучше использовать показатель интенсивности смертности (синонимы: сила смертности, удельная скорость смертности), который не ограничен сверху. Эта величина определяется следующим образом:

$$\mu(x) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{l(x) - l(x + \Delta x)}{\Delta x l(x)} = - \frac{dl(x)}{l(x) dx} = - \frac{d[\ln(l(x))]}{dx}. \quad (8)$$

Для оценки интенсивности смертности в возрасте x можно использовать формулу, предложенную Сэчером [Sacher, 1956; 1966]:

$$\mu(x) = \frac{1}{2\Delta x} \ln \left(\frac{l(x - \Delta x)}{l(x + \Delta x)} \right). \quad (9)$$

Этой формулой можно пользоваться при достаточно малых интервалах Δx , когда изменением интенсивности смертности на столь малом интервале можно пренебречь или считать это изменение близким к линейному.

Имеются и другие способы оценки интенсивности смертности. Так, при статистическом анализе выживаемости часто используют оценку, предложенную Катлером и Эдерером [Cutler, Ederer, 1958]:

$$\mu(x) = \frac{2q_x}{\Delta x(2 - q_x)} = \frac{2}{\Delta x} \left[\frac{l(x) - l(x + \Delta x)}{l(x) + l(x + \Delta x)} \right].$$

Гехан и Сиддики [Gehan, Siddiqui, 1973], используя метод Монте-Карло, пришли к выводу, что оценка Катлера и Эдерера предпочтительнее оценки Сэчера, поскольку она дает меньшее смещение. Впоследствии этот вывод стал широко цитироваться и послужил основанием для преимущественного использования оценки Катлера и Эдерера в большинстве публикаций и даже в пакетах прикладных программ (например, в пакете BMDP), посвященных анализу

выживаемости. Однако если внимательно проанализировать работу [Gehan, Siddiqui, 1973], то можно обнаружить, что оценка интенсивности смертности, которую они называли оценкой Сэчера, на самом деле не совпадает с приведенной выше формулой, предложенной им в своей работе [Sacher, 1956], а имеет следующий вид:

$$\mu(x) = \frac{1}{\Delta x} \ln \left(\frac{l(x + \Delta x)}{l(x)} \right).$$

Нетрудно заметить, что для стареющих систем с монотонно возрастающей интенсивностью смертности данная оценка, приписываемая Сэчеру, всегда будет приводить к смещенным (заниженным) оценкам интенсивности смертности, поскольку эта оценка относится не к середине возрастного интервала, как в случае истинной оценки Сэчера, а к началу возрастного интервала. Таким образом, и без метода Монте-Карло очевидно, что проверяемая Геханом и Сиддики формула будет давать смещенные оценки интенсивности смертности. Однако вопрос о том, какая же оценка лучше — истинная оценка Сэчера или оценка Катлера и Эдерера, остается открытым. Если же сравнивать эти оценки по их применимости в области больших значений интенсивности смертности, то становится очевидным, что оценка, предложенная Сэчером, намного лучше оценки Катлера и Эдерера. Действительно, оценка Катлера и Эдерера имеет тот недостаток, что она в принципе не может превышать величину, равную $2/\Delta x$, в то время как сама интенсивность смертности априори может расти неограниченно. Поэтому есть все основания при анализе интенсивности смертности пользоваться формулой Сэчера [Sacher, 1956], что и было сделано в данной книге.

Интенсивность смертности, так же как и вероятность смерти, отражает смертность лишь в изучаемой возрастной группе и не меняется с неизбежностью при произвольном изменении смертности в других возрастах. Однако в отличие от вероятности смерти интенсивность смертности не зависит от величины возрастного интервала, а расчеты с использованием этого показателя необычайно просты и не требуют применения алгебры теории вероятностей. Поскольку интенсивность смертности в отличие от вероятности смерти в принципе может принимать сколь угодно большие значения, этот показатель хорошо отражает динамику высокой смертности в старческом и младенческом возрастах. Наконец, следует отметить, что интенсивность смертности определяется совершенно так же, как интенсивность отказов в математической теории надежности. Поэтому использование данного показателя значительно облегчает применение идей и методов теории надежности при построении и проверке математических моделей смертности. Все это делает интенсивность смертности наиболее удачным и "правильным" показателем при поиске законов распределения продолжительности жизни.

Краткий обзор функций, описывающих распределение продолжительности жизни. Анализ работ, посвященных поиску "законов" смертности и продолжительности жизни, подтверждает, что именно интенсивность смертности обычно выбирается в качестве изучаемого показателя.

Одна из первых и наиболее удачных попыток математически выразить зависимость смертности от возраста была предпринята английским актуарием (специалистом по страхованию жизни) Б. Гомперцем еще в 1825 г. [Gompertz, 1825]:

$$\mu(x) = -\frac{dl(x)}{l(x)dx} = R \exp(\alpha x), \quad (10)$$

где $\mu(x)$ — интенсивность смертности в возрасте x ; $l(x)$ — число доживающих до возраста x , а α и R — параметры уравнения. Эта формула, описывающая смертность людей старше 20 лет, была названа законом Гомперца, а ее параметры — параметрами Гомперца. Впоследствии этот закон стал широко использоваться для описания смертности лабораторных животных.

Гомперц предложил следующее теоретическое обоснование этой эмпирической закономерности. Допустим, что скорость уменьшения "сопротивляемости смерти" пропорциональна самой сопротивляемости. Поскольку интенсивность смертности $\mu(x)$ служит мерой человеческой подверженности смерти, Гомперц принял в качестве меры сопротивляемости обратную ей величину $1/\mu(x)$, получив уравнение:

$$\frac{d}{dx} \frac{1}{\mu(x)} = -\alpha \frac{1}{\mu(x)}, \quad (11)$$

где α — неотрицательный параметр. После интегрирования и упрощения этого уравнения получается формула (10).

В своей работе Гомперц отмечал, что наряду со смертностью, экспоненциально растущей с возрастом, может существовать и компонента смертности, от возраста не зависящая. Возможно, что смерть может быть следствием двух сосуществующих причин: одна из них случайная без предшествующей предрасположенности к смерти или износу; другая — износ или повышенная неспособность противостоять деструкции [Gompertz, 1825]. Однако при анализе имевшихся тогда таблиц смертности Гомперц считал возможным ограничиться лишь экспоненциальной составляющей смертности. Лишь через 35 лет, в 1860 г., другой актуарий — У. Мейкем добавил в формулу Гомперца это не зависящее от возраста слагаемое [Makeham, 1860]. Данное слагаемое (обозначаемое обычно буквой A) получило название параметра Мейкема. Таким образом, появилась формула, известная сейчас как закон Гомперца—Мейкема:

$$\mu(x) = A + R \exp(\alpha x). \quad (12)$$

В дальнейшем было предпринято много попыток модификации

закона Гомперца. Так, в некоторых работах использовалась квадратичная форма уравнения [El Shaarawi et al., 1974; Мамаев, Наджарян, 1987]:

$$\mu(x) = R \exp(\alpha x + \beta x^2). \quad (13)$$

Риссер предложил вместо квадратичной зависимости использовать полином [см.: Le Bras, 1976]:

$$\mu(x) = R \exp(a_0 + a_1 x + a_2 x^2 + \dots + a_n x^n). \quad (14)$$

Сам Мейкем впоследствии дополнил формулу Гомперца—Мейкема слагаемым, линейно зависящим от возраста [см.: Henderson, 1915]:

$$\mu(x) = A + Bx + R \exp(\alpha x). \quad (15)$$

Другая модификация формулы Гомперца—Мейкема выглядит следующим образом [см.: Henderson, 1915]:

$$\mu(x) = ma^x + nb^x. \quad (16)$$

Иной путь усложнения функции Гомперца состоит в использовании так называемых логистических уравнений. Наиболее известным из них является уравнение Перкса [Perks, 1932]:

$$\mu(x) = \frac{A + B \exp(bx)}{1 + D \exp(bx)}. \quad (17)$$

Интересно отметить, что данная формула может быть теоретически выведена как один из частных случаев модели цепного лавинообразного разрушения организма при старении [Гаврилов, 1987; см. также раздел 6.4 данной книги]. Бирд [Beard, 1959] предложил более простой вариант формулы Перкса:

$$\mu(x) = B \exp(bx) / (1 + D \exp(bx)). \quad (18)$$

Принципиально иной тип распределения был предложен Вейбуллом для описания вариабельности по "срокам жизни" технических систем [Weibull, 1951]. Это распределение, известное сейчас как закон Вейбулла, широко используется в теории надежности. Интенсивность отказов (аналог интенсивности смертности) в данном случае является степенной функцией возраста

$$\mu(x) = Bx^c. \quad (19)$$

В последнее время распределение Вейбулла стало применяться и для описания вариабельности по срокам жизни организмов [Rosenberg et al., 1973; Slob, Janse, 1988].

В некоторых работах используется обобщенный закон Вейбулла [см.: Гаврилов, 1980]

$$\mu(x) = A + Bx^c. \quad (20)$$

Нам представляется целесообразным дополнить список приведенных выше формул еще одной, которую мы назвали обобщенным

биномиальным законом смертности:

$$\mu(x) = A + (b + cx)^n. \quad (21)$$

Эта формула при одних соотношениях параметров близка к формуле Гомперца—Мейкема, а при других — к обобщенному закону Вейбулла, объединяя, таким образом, два разных класса распределений. Действительно, если параметр b оказывается много меньше параметра c , то обобщенный биномиальный закон смертности совпадает с обобщенным законом Вейбулла. Если, наоборот, параметр b оказывается много больше параметра c , то обобщенный биномиальный закон смертности совпадает с законом Гомперца—Мейкема, причем $R = b^n$, а $\alpha = \frac{nc}{b}$. Мы обнаружили, что биномиальный закон смертности может быть теоретически выведен из моделей, приводящих обычно к закону Вейбулла, если только дополнительно учитывать неоднородность популяции организмов по числу исходно имеющих дефектов в организме (см. разделы 6.7 и 6.8 данной книги).

Значительно более сложную формулу, обобщающую законы Гомперца и Вейбулла, предложил Бриллинджер [Brillinger, 1961]:

$$\mu(x) = \sum_i H_i (x - B_i)^{c_i} + \sum_j A_j / (B_j - x)^{c_j} + \sum_k E_k d_k^x. \quad (22)$$

Иногда за основу берется не интенсивность смертности, а другие показатели. Так, в исследованиях некоторых актуариев использовалась формула:

$$q_x / (1 - q_x) = \exp(F(x)), \quad (23)$$

где q_x — вероятность смерти, а $F(x)$ — полином нужной степени [Keyfitz, 1982].

Джонсон и Павелец [см.: Economos, 1980a] предложили следующую формулу для числа доживающих:

$$l(x) = 1 - (1 - e^{-tx})^p. \quad (24)$$

Экономос предлагает аппроксимировать зависимость смертности от возраста двумя кривыми. Первая из них описывает увеличение доли умерших в ранних возрастах:

$$m(x) = m_0 e^{\alpha x}, \quad (25)$$

где $m(x)$ — доля умерших. Вторая зависимость описывает уменьшение доли выживших в поздних возрастах:

$$l(x) = l_p e^{-\alpha(x-x_p)}, \quad (26)$$

где $l(x)$ — доля выживших, а l_p и x_p — соответственно число доживающих и возраст начала зависимости. Таким образом, в полулוגарифмических координатах эти зависимости имеют вид двух прямых

линий — вначале восходящей для доли умерших, а затем нисходящей для доли выживших.

Некоторые исследователи предпочитают использовать формулы, описывающие изменение ожидаемой продолжительности жизни с возрастом. Так, Харди предложил следующую формулу [см.: Keyfitz, 1982]:

$$e(x) = \exp(a + bx + cx^2 + dx^3 + fx^4). \quad (27)$$

Стеффенсен использовал другую зависимость [см.: Le Bras, 1976]:

$$e(x) = 1/(A + Bc^x). \quad (28)$$

Большинство приведенных выше формул пригодны для описания смертности лишь взрослых половозрелых особей. Существуют, однако, попытки описать смертность на всем возрастном интервале. Первой попыткой такого рода, по-видимому, следует считать формулу Виттстейна [см.: Henderson, 1915]:

$$q_x = a^{-(M-x)^n} + \frac{1}{m} a^{-(mx)^n}. \quad (29)$$

Анализ этой формулы, приведенный в книге Хендерсона, показывает, что первый член описывает смертность взрослых людей, а второй — "аддитивную смертность в раннем детстве".

В настоящее время из формул, описывающих смертность во всем возрастном интервале, наиболее известна формула, предложенная Хелигманом и Поллардом [Heligman, Pollard, 1979]:

$$q_x/(1 - q_x) = A^{(x+B)^c} + De^{-E(\ln x - \ln F)^2} + GH^x, \quad (30)$$

где q_x — вероятность смерти в течение года. Первое слагаемое описывает детскую и младенческую смертность, а последнее — смертность стариков, второе же слагаемое аппроксимирует пик смертности, наблюдаемый в районе 20 лет и связанный в основном с несчастными случаями.

Перечень формул, предложенных для аппроксимации функции распределения продолжительности жизни, можно было бы продолжить [Henderson, 1915; Le Bras, 1976; Keyfitz, 1982; Hsieh, 1985]. Однако и так видно, что в настоящее время нет недостатка в формулах, описывающих это распределение. Проблема заключается в том, чтобы из всех возможных формул выбрать такую, которая бы действительно отражала суть изучаемого явления и способствовала бы пониманию механизмов варибельности по срокам жизни. Вместе с тем искать формулу распределения продолжительности жизни путем простого перебора всех возможных вариантов — значит, выполнять неблагодарную работу в надежде на счастливый случай. С тем же успехом можно попытаться решать задачи, подставляя возможные ответы. Поэтому прежде всего необходимо сформулировать методологические принципы, позволяющие прийти к необходимой формуле кратчайшим путем.

Методологические принципы выбора закона распределения продолжительности жизни. Сформулируем общие принципы, которыми обычно руководствуются исследователи* при решении подобных задач.

1. Принцип теоретической обоснованности. Согласно этому принципу, следует использовать лишь уравнения, имеющие теоретические обоснования. Тогда запись информации с помощью такого уравнения является одновременно и первым шагом к ее расшифровке. Исходя из данного принципа, особого внимания заслуживают не эмпирические формулы, используемые при страховании жизни, а зависимости, выведенные из различных теоретических представлений.

2. Принцип универсальности. Стремление выявить общие закономерности, справедливые для возможно более широкого круга явлений природы, отражает самую суть научного мировоззрения. В соответствии с этим принципом особую ценность представляют именно общие законы распределения длительности жизни, справедливые для самых разных организмов, включая человека.

3. Принцип достаточной аппроксимации при наименьшем числе параметров. Формула, удовлетворяющая этому принципу, дает наиболее компактную запись информации, что позволяет восстанавливать распределение при минимальном числе наблюдений [Keyfitz, 1982]. Данный принцип является частным случаем идеи, известной под названием "бритва Оккама": "не следует умножать число сущностей сверх необходимости". Применительно к проблеме продолжительности жизни этот принцип ориентирует не на абсолютно точное описание наблюдаемых распределений по срокам жизни с помощью многопараметрических формул, а на использование моделей, отражающих наиболее яркие особенности таких распределений. В этой связи особенно перспективным является факторный анализ смертности, позволяющий определить минимальное число параметров, необходимое для ее описания.

4. Принцип локального описания. Поскольку в развитии многих систем бывают критические периоды, когда они качественно меняют свои свойства и поведение [Жирмунский, Кузьмин, 1980], не следует пытаться описывать процесс сразу во всем диапазоне. История науки показывает, что более эффективен путь локального описания процесса с последующей "стыковкой" научных подходов в рамках нового, более общего представления. Следовательно, если предполагаемый закон распределения продолжительности жизни справедлив лишь на ограниченном возрастном интервале, это еще не является основанием для критического к нему отношения. Ограниченная приложимость закона указывает не на его ошибочность, а только на то, что он является лишь частным случаем другого, более общего и неизвестного пока закона.

* Эти принципы, к сожалению, редко используются одновременно в одном и том же исследовании.

Если руководствоваться приведенными выше принципами и обработать достаточно большой массив фактических данных, то окажется, что закон Гомперца—Мейкема до сих пор во многих отношениях лучше большинства других известных формул. Поэтому следует более подробно остановиться на данном законе и аргументах в его пользу.

2.5. ЗАКОН ГОМПЕРЦА—МЕЙКЕМА

Начнем рассмотрение вопроса с анализа данных по продолжительности жизни традиционного объекта генетики — плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. Если обработать данные по выживаемости большой группы одновременно родившихся генетически идентичных особей, которые содержатся в стандартных лабораторных условиях, то выявляется интересная закономерность. Оказывается, что на значительном возрастном интервале интенсивность смертности растет с возрастом по закону геометрической прогрессии (экспоненциально, в соответствии с формулой Гомперца). На рис. 2 приведена зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста дрозофил, которая с точностью калибровочного графика ложится на прямую линию. Действительно, коэффициент корреляции между логарифмом интенсивности смертности и возрастом достигает 0,999 при 11 точках в зависимости. Та же самая закономерность справедлива и для самцов крыс линии Вистар (рис. 3).

Иногда приходится слышать возражения, что подобная линейность ничего удивительного не представляет, поскольку многие зависимости в логарифмическом масштабе выглядят как прямые. Рис. 4 содержит ответ на это замечание. На нем приведена зависимость логарифма риска гибели от возраста самок крыс линии Вистар. На том же графике пунктиром приведена теоретическая зависимость, рассчитанная для случая, если бы распределение по срокам жизни лабораторных крыс следовало нормальному закону с той средней и дисперсией, которые наблюдаются в эксперименте. Видно, что экспериментальные точки гораздо лучше ложатся на прямую линию, чем на теоретическую зависимость, проведенную пунктиром, что еще раз подтверждает необоснованность использования нормального закона для описания распределения по срокам жизни.

Приведенные выше примеры экспоненциального роста интенсивности смертности с возрастом являются далеко не единственными. Так, для тех же лабораторных дрозофил было найдено восемь таблиц смертности, построенных для популяций с исходной численностью свыше 1000 особей [Hall, 1969; Pearl, Parker, 1921]. При обработке этих таблиц оказалось, что во всех случаях наблюдается линейный рост логарифма интенсивности смертности с возрастом, о чем можно, в частности, судить по высоким значениям коэффициента корреляции между переменными ($r = 0,97—0,99$, табл. 4).

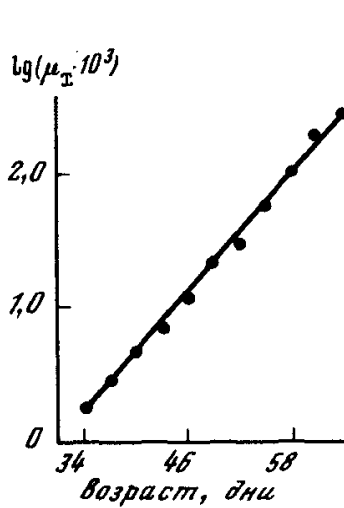


Рис. 2

Рис. 2. Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста дрозофил

Рассчитано и построено на основании таблицы выживания 2400 самок *Drosophila melanogaster* линии Canton-S, опубликованной в работе [Hall, 1969]. При расчете интенсивности смертности был выбран трехдневный возрастной интервал

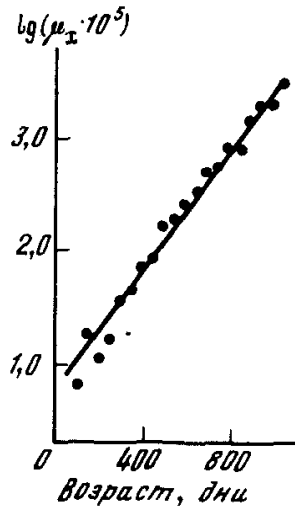


Рис. 3

Рис. 3. Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста лабораторных крыс

Рассчитано и построено на основании таблицы выживания 2113 самцов крыс линии Wistar, опубликованной в работе [Schleutwein-Gsell, 1970]. При расчете интенсивности смертности был выбран 50-дневный возрастной интервал

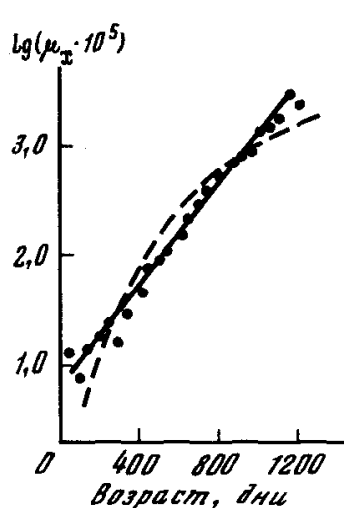


Рис. 4

Рис. 4. Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста лабораторных крыс; теоретическая зависимость для случая нормального распределения продолжительности жизни (пунктир)

Рассчитано и построено на основании таблицы выживания 2050 самок крыс линии Вистар, опубликованной в работе [Schleutwein-Gsell, 1970]. При расчете интенсивности смертности был выбран 50-дневный возрастной интервал

Разумеется, коэффициент корреляции является не самой лучшей мерой линейности изучаемой зависимости, поскольку его отличие от единицы может быть связано как со случайным разбросом данных, так и с систематическими отклонениями от линейности. Для большинства таблиц выживания лабораторных животных характерны низкая исходная численность популяций (менее 1000 особей) и, как следствие, большой статистический разброс данных. В этих условиях коэффициент корреляции между логарифмом интенсивности смертности и возрастом будет небольшим даже при чисто случайном характере отклонений от закона Гомперца. Следовательно, для проверки законов смертности на данных с большим статистическим разбросом необходимо использовать другие методы и показатели.

В 1979—1980 гг. был предложен метод проверки адекватности законов смертности по неточным данным [Гаврилов, 1980; Гаврилова и др., 1979]. Применительно к формуле Гомперца метод состоит в следующем. Если распределение продолжительности жизни действительно описывается данной формулой, то зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста должна быть линейной. В этом

Таблица 4

Характеристики распределения продолжительности жизни
*Drosophila melanogaster**

Исходная численность популяции	$\alpha \cdot 100, \text{сутки}^{-1}$	$\ln(R \cdot 10^4)$	Коэффициент корреляции r	Число точек в зависимости
Самцы				
1000	4,47	0,71	0,98	27
1407	6,35	0,40	0,98	6
1200	7,80	-0,04	0,99	10
2400	9,31	-0,29	0,99	10
Самки				
1000	3,90	0,86	0,99	27
1415	5,93	0,37	0,97	6
1200	9,32	-0,44	0,99	10
2400	13,07	-1,43	0,98	10

* Рассчитано на основании таблиц выживаемости [Pearl, Parker, 1921; 1924a; Hall, 1969]. Значения параметров Гомперца (R и α) определены методом наименьших квадратов в координатах $\ln(\mu_x) + x$. Для расчета интенсивности смертности был выбран шестидневный интервал. Возрастной диапазон линеаризации составлял 28—55 дней, r — коэффициент корреляции между логарифмом интенсивности смертности и возрастом лабораторных дрозофил.

случае отношение тангенса угла наклона в начальном участке изучаемой зависимости к тангенсу угла наклона в ее конечном участке равно единице. Такое отношение тангенсов было названо K -критерием [Гаврилов, 1980]. Для каждой отдельно взятой зависимости величина K -критерия может существенно отличаться от единицы, однако если такое отклонение от формулы Гомперца не является систематическим, а носит случайный характер, то центр распределения K -критерия стремится к единице при увеличении числа наблюдений.

Таким образом, проверка формулы Гомперца этим методом сводится к определению центра распределения величин K -критерия (медианы, моды или среднего арифметического), рассчитанных для возможно большего числа таблиц смертности.

Авторами данной работы совместно с канд. биол. наук В.Г. Семеновой была проведена обработка 129 таблиц выживания дрозофил, опубликованных ранее [см.: Гаврилов, 1980]. Оказалось, что центр распределения K -критерия, рассчитанный как среднее арифметическое распределения, усеченного по выбросам, составил $1,03 \pm 0,19$, т.е. точно совпал с теоретическим значением (1,0), ожидаемым в случае справедливости закона Гомперца.

Разумеется, данный подход, как и любой другой статистический метод, не позволяет, строго говоря, доказать справедливость того или иного закона и тем более его единственность. В лучшем случае можно говорить о том, что предлагаемая формула не противоречит фактическим данным. Однако использование K -критерия позволяет легко и просто проверить адекватность других конкурирующих формул и обоснованно отвергнуть многие из них. В качестве примера приведем результаты проверки адекватности уже упоминавшегося закона Вейбулла.

Нами было доказано, что при любых положительных значениях параметров формулы Вейбулла теоретически ожидаемое значение K -критерия равно обратному отношению возрастов, для которых рассчитывались тангенсы [Гаврилов, 1980; Гаврилова и др., 1979]. В описанном выше случае это теоретически ожидаемое отношение составляет 1,89—2,25 (разброс связан с тем, что в 129 таблицах смертности дрозофил возрастные интервалы не всегда совпадали). Нетрудно заметить, что наблюдаемое значение центра распределения K -критерия ($1,03 \pm 0,19$) достоверно и сильно отличается от теоретических величин (1,89—2,25), ожидаемых в случае справедливости закона Вейбулла. Таким образом, закон Вейбулла, в отличие от закона Гомперца, не согласуется с наблюдаемыми данными по продолжительности жизни дрозофил. Подобным же образом можно довольно просто и быстро провести проверку других формул на соответствие с реальными данными.

Приведенный пример показывает, что объем накопленных в научной литературе данных уже достаточен для строгой проверки конкурирующих формул и соответствующих им представлений о механизмах, определяющих продолжительность жизни. При этом в свете новых данных "старый" закон Гомперца не только не утратил своего значения, но и оказался значительно более конкурентно-способным, чем целый ряд более "молодых" и модных формул. Справедливость закона Гомперца отмечена не только для дрозофил и крыс, но также и для нематод [Johnson, 1987], головной вши [Гаврилов, 1984б] (рис. 5), комаров [Гаврилов, 1980], мышей [Kunstyr, Leuenberger, 1975], лошадей [Strehler, 1962] и горных баранов [Гаврилов, 1980].

Естественно, возникает вопрос, с чем связана такая широкая применимость закона Гомперца для столь разных видов, как дрозофила и лошадь? Может быть, для этого закона существуют аналогии и в неживой природе? Оказывается, что такие аналогии действительно существуют. В частности, японский исследователь Касе [Kase, 1953] изучал "выживаемость" двухсот образцов резины при увеличивающихся нагрузках. Оказалось, что интенсивность разрывов резины экспоненциально растет с увеличением нагрузки, выраженной в $\text{кг}/\text{см}^2$. Эта же закономерность наблюдается при исследовании электрического пробоя масла в условиях повышающейся напряженности электрического поля [см.: Гумбель, 1965]. Таким образом,

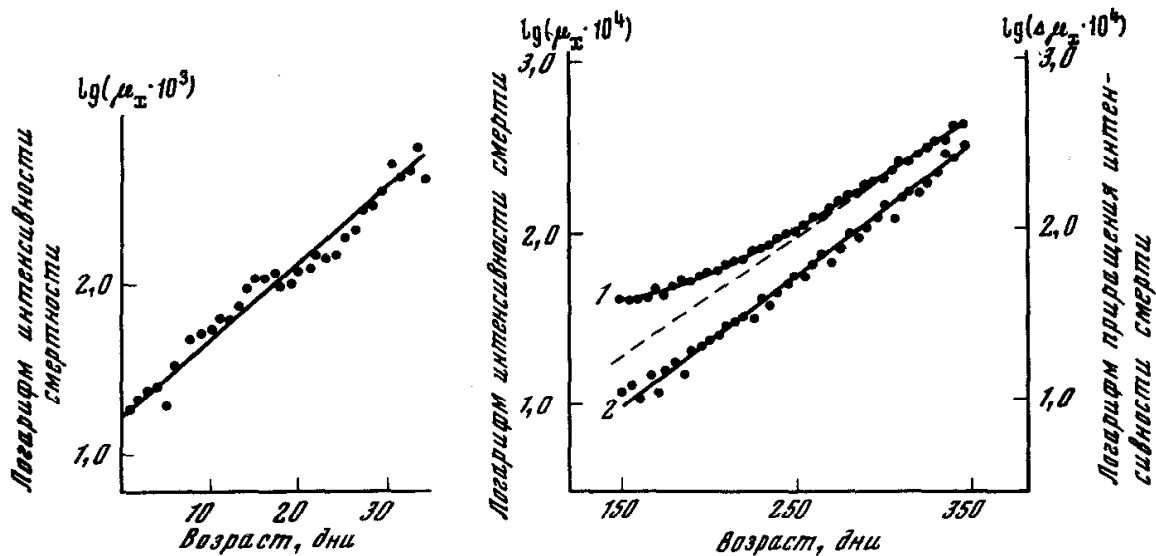


Рис. 5. Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста головной вши

Рассчитано и построено на основании таблицы выживания 400 самцов головной вши *Pediculus humanus* L., опубликованной в работе [Evans, Smith, 1952]. При расчете интенсивности смертности был выбран четырехдневный возрастной интервал

Рис. 6. Зависимость логарифма интенсивности смертности (1) и логарифма приращения интенсивности смертности (2) от возраста мучных жуков

Рассчитано и построено на основании таблицы выживания 400 самок малого мучного хрущака *Tribolium confusum* Duval, опубликованной в работе [Pearl, Miner, 1941]. При расчете интенсивности смертности был выбран 5-дневный возрастной интервал. При дальнейшем расчете приращений интенсивности смертности был выбран возрастной интервал в 30 дней

выявленная закономерность настолько широко распространена, что следует искать какое-то самое общее ее теоретическое обоснование.

Такое обоснование, оказывается, уже существует и дано в статистике экстремальных значений. В этом разделе теории вероятностей распределение с экспоненциально растущей интенсивностью отказов (в частном случае — интенсивностью смертности) выводится как предельное распределение и называется первой асимптотической функцией распределения наименьших значений [Гумбель, 1965]. Таким образом, данная закономерность имеет столь же строгое теоретическое обоснование, как, например, всем хорошо известный нормальный закон распределения. Следовательно, эта закономерность по широте своей применимости и строгости теоретического обоснования, несомненно, может быть признана фундаментальной.

В тех случаях, когда наблюдается отклонение от закона Гомперца, необходимо иметь в виду следующее. Наряду с факторами смертности, действие которых зависит от возраста, существуют ситуации, летальный исход в которых неизбежен для любого, даже самого здорового организма (например, катастрофы, несчастные случаи, острые инфекции и отравления). Иначе говоря, наряду с экспоненциально растущей компонентой смертности, обусловленной старением, должна существовать не зависящая от возраста компонента, связанная с экстремальными ситуациями.

Формально-математически это представление можно сформулировать как *принцип суммы двух типов смертности*. Согласно этому принципу, общая интенсивность смертности от всех причин является суммой двух неотрицательных слагаемых, одно из которых от возраста не зависит:

$$\mu(x) = A + f(x); \partial A / \partial x = 0, A \geq 0, f(x) \geq 0, \quad (31)$$

где $\mu(x)$ — интенсивность смертности в возрасте x (имеющая смысл относительной или удельной скорости гибели); A — не зависящая от возраста компонента смертности, названная нами фоновой компонентой смертности; $f(x)$ — зависящая от возраста компонента смертности. Как видно из предыдущего, возрастная компонента смертности является экспонентой. В частном случае, когда фоновой смертностью можно пренебречь (например, в хороших условиях лаборатории), общая интенсивность смертности экспоненциально растет с возрастом, т.е. по закону Гомперца.

Для тех случаев, когда фоновой компонентой смертности пренебрегать нельзя, был предложен метод линеаризации данных, основанный на их предварительном численном дифференцировании [Гаврилова, Гаврилов, 1983; Гаврилов и др., 1978]. Действительно, при дифференцировании постоянное слагаемое (фоновая компонента смертности) исчезает, и тогда логарифм приращения интенсивности смертности должен быть линейной функцией возраста:

$$\ln(\Delta\mu_x) = \alpha x + \ln[R(e^{\alpha\Delta x} - 1)]; \Delta x = \text{const.} \quad (32)$$

На рис. 6 приведен пример использования предложенного метода. Видно, что логарифм интенсивности смертности самок малого мучного хрущака *Tribolium confusum* является не линейной, а вогнутой функцией возраста (зависимость 1). Можно, однако, показать, что такое отклонение от закона Гомперца связано с недоучетом фоновой компоненты смертности. Действительно, на этом же рисунке видно, что логарифм приращения риска гибели строго линейно растет с возрастом (зависимость 2). Это означает, что закон смертности представляет собой сумму экспоненты и постоянного слагаемого (т.е. закон Гомперца—Мейкема), причем данное слагаемое больше нуля, о чем свидетельствует вогнутость зависимости 1 на рисунке. Таким образом, учет фоновой компоненты смертности позволяет объяснить наблюдаемые отклонения от закона Гомперца и дополнить наши представления о закономерностях распределения продолжительности жизни организмов.

Итак, вариабельность организмов по срокам жизни во многих случаях может быть достаточно точно описана с помощью формулы Гомперца—Мейкема:

$$\mu(x) = A + R \exp(\alpha x). \quad (33)$$

Можно показать, что данная формула удовлетворяет также всем

сформулированным ранее принципам поиска и отбора конкурирующих законов распределения продолжительности жизни.

Так, формула Гомперца—Мейкема удовлетворяет принципу теоретической обоснованности, поскольку она может быть выведена из целого ряда математических моделей [Гаврилов, 1978; Гаврилов и др., 1978; Skumick, Kemeny, 1978a; 1978b; см. также гл. 6 данной книги] и является асимптотическим распределением в статистике экстремальных значений [Гумбель, 1965].

Этот закон согласуется также с принципом суммы двух типов смертности, так как в него входят два слагаемых, одно из которых от возраста не зависит (параметр A). Более того, непосредственный расчет показал, что оба слагаемых в формуле Гомперца—Мейкема действительно, как правило, неотрицательны [Гаврилова, 1982; Gavrilov et al., 1983]. Следовательно, этим слагаемым на самом деле можно приписывать смысл составляющих компонент смертности.

Закон Гомперца—Мейкема удовлетворяет принципу универсальности, поскольку он описывает распределения продолжительности жизни самых разных биологических видов (дрозофил, комаров, мучных хрущаков, мышей, крыс, лошадей и горных баранов), включая человека (см. гл. 3).

В соответствии с принципом локального описания отметим, что данный закон справедлив лишь для взрослых половозрелых организмов и не описывает особенности смертности на ранних этапах онтогенеза и в предельно старческом возрасте [Гаврилов, 1984b; Escopimos, 1983].

Наконец, следует отметить, что закон Гомперца—Мейкема отвечает принципу достаточной аппроксимации при наименьшем числе параметров. Оказалось, что среди семейства трехпараметрических формул, включающего обобщенный закон Вейбулла, а также обобщенный нормальный и логнормальный законы распределения длительности жизни, формула Гомперца—Мейкема дает наилучшую аппроксимацию [Гаврилов, 1980]. Более того, установлено, что трехпараметрическое уравнение Гомперца—Мейкема аппроксимирует кривую выживания лабораторных дрозофил гораздо лучше, чем полином четвертой степени, содержащий пять параметров.

Разумеется, приведенные факты и аргументы вовсе не являются доказательством ни всеобщей приложимости закона Гомперца—Мейкема, ни тем более его единственности как фундаментального закона смертности. Вместе с тем есть все основания говорить о правомерности использования данного закона в качестве инструмента исследования в тех случаях, когда он действительно хорошо согласуется с наблюдаемым распределением по продолжительности жизни.

2.6. НЕРЕШЕННЫЕ ЗАДАЧИ И ПРОБЛЕМЫ

Обсуждение проблемы variability организмов по срокам жизни будет неполным, если обойти молчанием те препятствия, которые стоят на пути дальнейших исследований.

Прежде всего следует признать, что закон распределения продолжительности жизни организмов до сих пор, к сожалению, не установлен. Несмотря на все достоинства формулы Гэмпера—Мейкема, она (справедливая в ограниченном возрастном интервале) может рассматриваться лишь как частный случай более общего и пока неизвестного нам закона распределения. Отсюда вытекает целый ряд проблем и ограничений для дальнейших исследований.

Во-первых, компактная запись данных о продолжительности жизни организмов в виде показателей типа средней, медианной и максимальной продолжительности жизни является неполноценной, поскольку она не позволяет восстановить исходное распределение. Поэтому результаты экспериментов по выживаемости должны публиковаться в максимально полной форме в виде подробных таблиц дожития. В этом отношении образцом могут служить работы Р. Пирла [Pearl, Parker, 1921; 1922a; 1922b; 1922c; 1922d; 1924a; 1924b; Pearl et al., 1923; Pearl et al., 1927; Pearl, Miner, 1935; 1936; 1941], данные которого до сих пор используются в современных исследованиях [Гаврилов, 1984a]. Всякая попытка сократить объем публикуемой информации о выживаемости может привести к необратимой потере ее ценности для дальнейших исследований. В качестве крайней меры можно ограничиться публикацией параметров многопараметрической эмпирической формулы, если показано, что расхождение между расчетной и наблюдаемой зависимостью можно считать случайным. Подобный прием использовался Р. Пирлом [Pearl, Parker, 1924a] и иногда встречается в современных исследованиях [Kunstyr, Leuenberger, 1975].

Второе следствие нашего незнания закона распределения продолжительности жизни состоит в том, что мы не имеем права пользоваться методами параметрической статистики (основанными обычно на непригодной в данном случае гипотезе нормального распределения), а вынуждены использовать менее мощные методы непараметрической статистики (например, λ -критерий Колмогорова—Смирнова и χ^2 -критерий) при установлении достоверности влияния тех или иных факторов на длительность жизни. Это означает, что многим исследователям нужно отказаться от классических методов биометрии и освоить методы непараметрической статистики. К настоящему времени разработано немало методов непараметрической статистики, предназначенных для анализа выживаемости [Kalbfleisch, Prentice, 1980]. Хотя эти методы первоначально были созданы для анализа выживаемости онкологических больных, они оказались пригодными и для изучения биологии продолжительности жизни [Mode et al., 1984; Muenchow, 1986; Ермаков, Гаври-

лова, 1987]. Поскольку мощность методов непараметрической статистики сравнительно невелика, необходимо также ясно осознать, что экономия на числе использованных животных может сделать эксперимент бессмысленным.

Наконец, третье следствие неизвестности закона распределения продолжительности жизни состоит в отсутствии теоретической основы для корректной интерпретации полученных данных. Поэтому любые выводы, сделанные на основании экспериментов по выживаемости, следует рассматривать лишь как одну из возможных интерпретаций обсуждаемых результатов.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема распределения организмов по срокам жизни является ключевой в биологии продолжительности жизни. До тех пор, пока не будет установлен закон распределения продолжительности жизни, исследователям придется оперировать с громоздкими массивами данных о выживаемости, ставить опыты с заведомо завышенным числом организмов и постоянно испытывать чувство сомнения при интерпретации результатов экспериментов.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

3.1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗУЧЕНИЕМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Среди проблем биологии продолжительности жизни проблема изучения биологических аспектов продолжительности жизни человека является одновременно и самой интересной, и самой важной, и, к сожалению, самой сложной. Априори можно назвать, по крайней мере, четыре причины, из-за которых распределение продолжительности жизни людей должно иметь чрезвычайно сложный вид, принципиально отличный от того, что мы наблюдаем у других биологических видов.

Во-первых, условия жизни людей мало похожи на неизменные лабораторные условия. Поэтому если рассматривать смертность в группе одновременно родившихся (когорте), то на повышение интенсивности смертности с возрастом, обусловленное старением, может накладываться снижение смертности, связанное с прогрессом медицины и здравоохранения. В результате иногда может наблюдаться даже уменьшение интенсивности смертности взрослых людей с возрастом. Эту проблему можно отчасти решить, если изучать не когортные таблицы дожития, построенные для поколения одновременно родившихся людей, а смертность в различных возрастных группах населения, живущих в одно и то же время. Именно на основании таких данных и строятся демографические таблицы смертности для гипотетического поколения, по которым затем вычисляется величина средней продолжительности жизни.

Таблицы смертности для гипотетического поколения называют также текущими таблицами продолжительности жизни [Chiang, 1978]. Различают полные таблицы дожития, в которых значения показателей приведены за каждый год возраста, и краткие таблицы, в которых значения этих показателей приводятся обычно через пятилетние возрастные интервалы.

Источником данных при построении текущих таблиц смертности служат результаты переписей населения и сведения о количестве и возрасте умерших в год переписи. Нередко для повышения точности расчетов используют также данные о числе умерших в годы, прилежащие к году переписи. При построении полной текущей таблицы дожития на основании этих статистических материалов рассчиты-

вают ряд повозрастных коэффициентов смертности, определяемых следующим образом [Chiang, 1978]:

$$M_x = D_x / P_x, \quad (34)$$

где D_x — число умерших в течение изучаемого календарного года (года переписи) в возрастной группе $(x, x + 1)$, а P_x — численность населения той же возрастной группы $(x, x + 1)$, приходящаяся на середину календарного года. Величина P_x характеризует суммарное число человеко-лет, прожитых в течение календарного года в данном возрастном интервале $(x, x + 1)$.

Далее возможно использование нескольких методов перехода от повозрастных коэффициентов смертности (M_x) к показателям таблицы дожития [Chiang, 1978; Keyfitz, Flieger, 1971]. Наиболее простым из них и достаточно точным является метод, согласно которому расчет значений вероятности смерти осуществляется по формуле [Chiang, 1978]

$$q_x = M_x / [1 + (1 - a_x)M_x], \quad (35)$$

где a_x — средняя доля годового возрастного интервала, которую успели прожить люди, умершие в изучаемый календарный год. Величина a_x для возрастов старше четырех лет близка, как правило, к 0,5, что соответствует равномерному распределению числа умерших в возрастном интервале $(x, x + 1)$.

Текущие таблицы смертности рассчитывают для гипотетического поколения, исходная численность которого обычно берется равной 100 000, что и составляет начальное значение для чисел доживающих — l_0 . Затем рассчитывают и все остальные значения чисел доживающих по формуле

$$l_{x+1} = l_x(1 - q_x). \quad (36)$$

Далее вычисляют табличные числа умерших

$$d_x = l_x q_x. \quad (37)$$

Значения чисел живущих L_x получают из формулы

$$L_x = (l_x - d_x) + a_x d_x, \quad x = 0, 1, \dots, \quad (38)$$

Затем вычисляют число человеко-лет в возрасте x лет и старше:

$$T_x = L_x + L_{x+1} + \dots + L_\omega, \quad x = 0, 1, \dots, \omega \quad (39)$$

И наконец, среднюю продолжительность предстоящей жизни рассчитывают по формуле

$$e_x = T_x / l_x. \quad (40)$$

Таким образом, текущая таблица дожития отражает тот порядок вымирания, который существовал бы в когорте из 100 000 новорож-

денных, если бы на всем протяжении их жизни сохранялись наблюдаемые в данный момент времени уровни повозрастной смертности.

Использование таблиц дожития гипотетического поколения позволяет в первом приближении разделить влияние возраста и времени (точнее, изменение условий жизни со временем) на смертность людей.

Следует, однако, заметить, что подобный подход все-таки не является полным решением проблемы. Действительно, люди разного возраста относятся к разным поколениям, имеющим разное прошлое. Если бы риск гибели определялся только возрастом и текущей ситуацией, то такие данные в принципе не отличались бы от когортных данных для постоянных условий. Однако априори нет никаких оснований считать, что прошлое людей не оказывает никакого влияния на риск их гибели в дальнейшем.

Второе отличие условий жизни людей от постоянных условий содержания лабораторных животных связано с явлением возрастной дискриминации населения [Гаврилов, 1984а; 1984б]. Например, условия жизни лиц призывного возраста, особенно в период военных действий, существенно отличаются от условий жизни остальных групп населения, в том числе и пенсионеров. Поэтому возрастная динамика смертности должна неизбежно искажаться различиями в условиях жизни разных возрастных групп населения.

Третья особенность человеческих популяций по сравнению с генетически однородными группами лабораторных животных, содержащихся в идентичных условиях, состоит в значительной гетерогенности населения как по биологическим (например, генетическим), так и по социальным характеристикам. Поскольку многие из этих характеристик влияют на риск гибели, то суммарная возрастная динамика смертности может иметь необычайно сложный вид.

И наконец, последнее, четвертое обстоятельство, которое постоянно подчеркивают, связано с убеждением, что продолжительность жизни человека определяется своими специфическими социальными законами. Это представление об исключительном положении человека настолько популярно, что нашло отражение даже в художественной литературе. В качестве наиболее яркого примера приведем размышления главного героя романа Александра Крона "Бессоница", доктора биологических наук Юдина: "Человек стареет и умирает принципиально иначе, чем животное. Истина эта достаточно банальна ..." [Крон, 1980, с. 176].

Итак, существует целый ряд причин и соображений, по которым распределение продолжительности жизни людей должно иметь чрезвычайно сложный вид, резко отличающийся от аналогичных распределений для других организмов. Посмотрим, действительно ли это так.

3.2. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СМЕРТНОСТИ ЛЮДЕЙ

Сказал я в сердце своем о сынах человеческих, чтоб испытал их Бог, и чтобы они видели, что они сами по себе — животные: Потому что участь сынов человеческих и участь животных — участь одна; как те умирают, так умирают и эти, и одно дыхание у всех, и нет у человека преимущества пред скотом ...

Книга Екклесиаста, гл. 2, ст. 18—19

Переходя от общих рассуждений к анализу реальных данных, мы с удивлением обнаруживаем, что нет никаких принципиальных различий между распределениями продолжительности жизни человека и аналогичными распределениями для других биологических видов.

Более того, оказывается, что возрастная динамика смертности людей, так же как и лабораторных животных, состоит из следующих трех периодов: периода высокой детской смертности, когда интенсивность смертности уменьшается с возрастом; периода половозрелости, когда интенсивность смертности растет с возрастом обычно в соответствии с законом Гомперца—Мейкема; и наконец, старческого периода, когда интенсивность смертности очень высока и сравнительно медленно растет с возрастом. Таким образом, хотя продолжительность жизни людей и, например, лабораторных дрозофил сильно различается по порядку величин, общий вид кривых дожития оказывается совершенно одинаковым.

На рис. 7 в качестве примера представлены результаты обработки данных по смертности женщин в Италии. Обращает на себя внимание то поразительное сходство, которое существует между этим рисунком и приведенным ранее рисунком по смертности самок малого мучного хрущака (рис. 6).

В обоих случаях интенсивность смертности растет по закону Гомперца—Мейкема. Это означает, что ни один биолог и демограф не способен отличить таблицы смертности людей от аналогичных таблиц для лабораторных животных, если возраст в них приведен в безразмерном виде. Иначе говоря, такие таблицы принципиально неразличимы, чего трудно было бы ожидать, если бы человек действительно старел и умирал "принципиально иначе, чем животное". Совпадение распределений продолжительности жизни людей и лабораторных животных означает, что все сделанные выше оговорки на самом деле не имеют решающего значения. В противном случае совпадения бы не наблюдалось. Разумеется, прошлые события могут влиять на риск гибели, но их вкладом, по-видимому, можно пренебречь по сравнению с эффектом возраста и текущей ситуации. То же самое можно сказать и о возрастной дискриминации, и о гетерогенности человеческих популяций. Все эти факторы, несомненно, должны влиять на динамику смертности, но их эффект на порядок слабее, чем эффект возраста и текущей ситуации.

Разумеется, приведенный пример служит лишь иллюстрацией применимости закона Гомперца-Мейкема при изучении продолжитель-

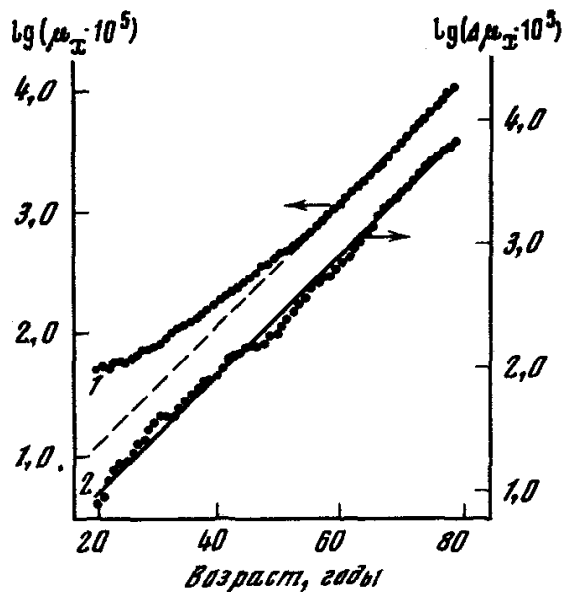


Рис. 7. Зависимость логарифма интенсивности смертности (1) и логарифма приращения интенсивности смертности (2) от возраста людей

Рассчитано и построено на основании таблицы смертности женщин Италии за 1964—1967 гг. [см.: Гаврилова и др., 1983]. При расчете интенсивности смертности был выбран возрастной интервал, равный 1 году. При дальнейшем расчете приращений интенсивности смертности был выбран 5-летний возрастной интервал

ности жизни человека. Для обстоятельной проверки адекватности этого закона в 1979 г. было обработано 285 кратких таблиц смертности людей по всем географическим районам мира: Африке, Америке, Азии, Европе, СССР, Австралии и Океании [Гаврилов, Гаврилова, 1979б]. Проверка закона Гомперца-Мейкема сводилась к проверке линейности зависимости логарифма возрастного приращения интенсивности смертности от возраста людей в интервале 35—75 лет. Каждая такая зависимость содержала по девять точек с интервалом между ними в пять лет. Оказалось, что в 242 случаях из 285 (85%) зависимости имели вид прямых линий с коэффициентом корреляции $r \geq 0,98$. Прямые с $r \geq 0,99$ составляли 74% от всех рассмотренных случаев. Поскольку квадрат коэффициента корреляции отражает долю объясненной дисперсии, приведенные данные свидетельствуют о том, что остаточная дисперсия, "не объясненная" законом Гомперца-Мейкема, в большинстве случаев не превышает всего 2—4%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что возрастная динамика смертности взрослых людей в подавляющем большинстве случаев с достаточной точностью описывается законом Гомперца-Мейкема. Для сравнения отметим, что если бы интенсивность смертности увеличивалась с возрастом не экспоненциально, а, например, линейно, то коэффициент корреляции между логарифмом приращения интенсивности смертности и возрастом был бы равен нулю (так как в этом случае величина приращения интенсивности смертности была бы постоянной).

Как уже отмечалось, коэффициент корреляции является не самой лучшей мерой линейности изучаемой зависимости, поскольку его отличие от единицы может быть связано как со случайным разбросом данных, так и с систематическими отклонениями от линейности. Поэтому был использован также и другой способ проверки адекватности формулы Гомперца-Мейкема, принцип которого описан в предыдущей главе. Этот подход предполагает проверку линейности

путем расчета отношений тангенсов углов наклона в начале и конце изучаемых зависимостей. В каждом конкретном случае данное отношение может значительно отклоняться от единицы, но если такое отклонение носит случайный, а не систематический характер, то центр распределения этих отношений для большой серии обработанных таблиц должен стремиться к единице с ростом числа наблюдений.

Анализ адекватности формулы Гомперца—Мейкема данным способом сводился к проверке линейности зависимости логарифма возрастного приращения интенсивности смертности от возраста людей путем расчета соответствующих отношений тангенсов. Для каждой таблицы смертности было рассчитано отношение тангенса угла наклона изучаемой зависимости в возрастном интервале 40—50 лет к соответствующему значению тангенса в интервале 60—70 лет. Это отношение, названное *S*-критерием [Гаврилова и др., 1979], было рассчитано для 290 таблиц смертности, опубликованных ООН. Оказалось, что центр (медиана) распределения *S*-критерия равен $0,98 \pm 0,05$, что точно совпадает с теоретическим значением (1,0), ожидаемым в случае справедливости закона Гомперца—Мейкема. Тот же результат получился, когда центр распределения оценивался как среднее арифметическое распределения, усеченного по выбросам: $\bar{S} = 0,98 \pm 0,03$.

Приведенные выше результаты были получены при совместной обработке таблиц смертности мужчин и женщин [Гаврилова и др., 1979; Гаврилова, 1982]. Впоследствии Ю.В. Пакин и С.М. Хрисанов [Pakin, Hrisanov, 1984] повторили эти расчеты, несколько модифицировав изложенный выше подход и, что самое главное, проведя отдельный анализ таблиц смертности мужчин и женщин. В результате они обнаружили достоверную тенденцию к отклонениям от формулы Гомперца—Мейкема: у мужчин наблюдалась тенденция к менее крутому, а у женщин — к более крутому росту интенсивности смертности с возрастом.

Поскольку в своей работе Ю.В. Пакин и С.М. Хрисанов не провели количественной оценки величины наблюдаемых отклонений, указав лишь на их существование, мы попытались сделать это, используя уже описанный выше *S*-критерий.

Действительно, расчет *S*-критерия, проведенный отдельно для мужчин и женщин, подтвердил правильность выводов Пакина и Хрисанова и позволил количественно охарактеризовать наблюдаемые отклонения. Оказалось, что центр распределения (медиана) *S*-критерия составляет для мужчин 1,18 (1,04—1,34, $P \geq 0,99$), а для женщин — 0,76 (0,68—0,84, $P \geq 0,99$). Это означает, что в возрастном интервале 45—65 лет угловой коэффициент зависимости логарифма приращения интенсивности смертности от возраста уменьшается в среднем на 18% у мужчин и увеличивается в среднем на 24% у женщин [Семенова и др., 1985].

Чтобы оценить, насколько существенны выявленные отклонения от формулы Гомперца—Мейкема, сопоставим эту формулу с другими конкурирующими законами распределения длительности жизни. Так, ранее было показано, что в случае справедливости обобщенного закона Вейбулла центр распределения *S*-критерия должен быть равен обратному отношению возрастов, для которых рассчитывались тангенсы [Гаврилов, 1980]. В нашем случае это теоретически ожидаемое значение составляет 65/45 лет, т.е. 1,44. Теперь сопоставим между собой теоретически ожидаемые и наблюдаемые значения *S*-критерия:

Теоретически ожидаемое значение <i>S</i> -критерия в случае справедливости закона Гомперца—Мейкема	1,00
Теоретически ожидаемое значение <i>S</i> -критерия в случае справедливости обобщенного закона Вейбулла	1,44
Наблюдаемое значение центра распределения <i>S</i> -критерия для мужчин и женщин	0,98
Наблюдаемое значение центра распределения <i>S</i> -критерия для мужчин	1,18
Наблюдаемое значение центра распределения <i>S</i> -критерия для женщин	0,76

Сопоставляя эти результаты, нетрудно заметить, что закон Гомперца—Мейкема оказывается значительно более конкурентоспособным, чем обобщенный закон Вейбулла. Таким образом, несмотря на существование достоверной тенденции к систематическим отклонениям от закона Гомперца—Мейкема, полученные данные тем не менее свидетельствуют в его пользу при сравнении с другими законами смертности. Если учесть целый ряд особенностей популяций человека (разное прошлое у разных поколений людей, явление возрастной дискриминации, генетическая и социальная гетерогенность), то удивительным представляется не существование отклонений от закона Гомперца—Мейкема, а незначительность этих отклонений от такой простой формулы при описании столь сложного явления, как смертность людей. Более того, выяснилось, что даже эти небольшие отклонения не являются исторически стабильными и флуктуируют в окрестности траектории, соответствующей формуле Гомперца—Мейкема [Пакин, 1988]. Следовательно, закон Гомперца—Мейкема можно использовать и при изучении продолжительности жизни человека, проверяя его адекватность в каждом конкретном случае, а также контролируя правильность получаемых выводов другими способами.

3.3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Как было показано выше, распределение продолжительности жизни людей и лабораторных животных описывается одной и той же формулой. Естественно, возникает вопрос, каким же образом социальные факторы влияют на продолжительность жизни человека,

если они не изменяют существенно сам вид распределения? Единственно разумным ответом на этот вопрос является предположение, что социальные факторы действуют в основном не прямо, а опосредованно, через изменение экологии человека. Это и приводит к изменению численных значений параметров распределения, не меняя его вида. Поэтому первый этап анализа биосоциальной структуры продолжительности жизни предполагает изучение того, в какой степени каждый из параметров распределения Гомперца—Мейкема зависит от социальных и биологических факторов.

Методы оценки параметров формулы Гомперца—Мейкема. Для того чтобы изучать влияние социальных и биологических факторов на параметры распределения продолжительности жизни, их прежде всего необходимо уметь рассчитывать.

Можно предложить три способа оценки параметров формулы Гомперца—Мейкема. Первый упрощенный способ расчета основан на линеаризации данных в координатах: натуральный логарифм возрастного приращения интенсивности смертности — возраст. В результате этого задача сводится к стандартной процедуре оценки параметров линейной регрессии методом наименьших квадратов:

$$y = ax + b, \quad (40)$$

где $y = \ln(\Delta\mu_x)$ — логарифм возрастного приращения интенсивности смертности, x — возраст.

Как было показано ранее, параметры этой линейной зависимости связаны с параметрами Гомперца следующим образом:

$$a = \alpha \quad b = \ln R + \ln(\exp(\alpha\Delta x) - 1), \quad (41)$$

где Δx — постоянный шаг численного дифференцирования, выбираемый при расчете величины возрастного приращения интенсивности смертности. Таким образом, оказывается, что угловым коэффициентом линейной регрессии совпадает с искомым параметром α , а параметр R может быть вычислен следующим образом:

$$R = \frac{\exp(b)}{\exp(\alpha\Delta x) - 1}. \quad (42)$$

Затем, зная значения параметров R и α , можно оценить величину параметра A , который является разностью между наблюдаемой интенсивностью смертности и ее возрастной компонентой ($R\exp(\alpha x)$). Для более точной оценки величины параметра A можно рассчитывать среднее арифметическое таких разностей для различных возрастов:

$$\bar{A} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\mu(x_i) - R\exp(\alpha x_i)). \quad (43)$$

Приведенный способ оценки параметров доступен любому исследователю, так как он не требует применения сложной вычисли-

тельной техники. Более того, уже на первом его этапе (построение графика линейной зависимости) можно оценить, насколько пригодна формула Гомперца—Мейкема в данном конкретном случае, и определить возрастной диапазон ее применимости (по диапазону линейности изучаемой зависимости). Следует также отметить, что именно этим методом был получен в свое время ряд принципиальных результатов [Гаврилов, Гаврилова, 1979а; 1979б], подтвержденных в дальнейшем другими, более совершенными методами [Гаврилов, 1984а; 1984б; Gavrilov et al., 1983]. Вместе с тем следует признать, что данный способ является статистически малообоснованным и дает смещенные оценки параметров, особенно в случае значительного разброса данных (завышение параметра α и занижение параметра R). Наконец, данный метод оказывается неприменимым, когда в результате разброса данных получаются отрицательные значения возрастного приращения интенсивности смертности (расчет логарифма невозможен).

Другой путь определения параметров формулы Гомперца—Мейкема состоит в использовании стандартных программ для оценки параметров нелинейной регрессии. Одна из таких программ имеется в известном пакете BMDP, а другая была составлена В.Н. Носовым (биологический факультет МГУ).

Как показал опыт многолетней работы на ЭВМ, расчет параметров закона Гомперца—Мейкема значительно ускоряется, облегчается и становится более надежным, если удастся провести достаточно точную начальную оценку данных параметров. С этой целью был разработан метод, позволяющий рассчитывать оценки параметров на основании чисел доживающих в четырех равноотстоящих возрастах (например, в возрастах 20, 40, 60 и 80 лет).

Пусть l_{x_0} , $l_{x_0 + \Delta x}$, $l_{x_0 + 2\Delta x}$ и $l_{x_0 + 3\Delta x}$ — числа доживающих до соответствующего возраста в анализируемой таблице смертности. Тогда для определения параметров сначала рассчитываются следующие вспомогательные величины:

$$y_1 = \ln\left(\frac{l_{x_0}}{l_{x_0 + \Delta x}}\right), y_2 = \ln\left(\frac{l_{x_0 + \Delta x}}{l_{x_0 + 2\Delta x}}\right), y_3 = \ln\left(\frac{l_{x_0 + 2\Delta x}}{l_{x_0 + 3\Delta x}}\right), \quad (44)$$

$$z = y_1 + y_3 - 2y_2,$$

$$w = \frac{(y_3 - y_2)}{(y_2 - y_1)}. \quad (45)$$

После этого можно рассчитать параметры уравнения Гомперца—Мейкема по следующим формулам:

$$A = \frac{y_1 y_3 - y_2^2}{z \Delta x}; R = \frac{(y_2 - y_1)^2 \ln(w)}{z \Delta x (w - 1) w^{(x_0 / \Delta x)}}; \quad (46)$$

$$\alpha = \frac{1}{\Delta x} \ln(w)$$

При такой оценке параметров теоретическая зависимость числа выживших от возраста, рассчитанная на основании закона Гомперца—Мейкема, в точности проходит через все четыре точки, соответствующие числам доживающих, выбранным для оценки параметров. Важно также отметить, что последующее уточнение значений этих параметров, осуществляемое методом наименьших квадратов на ЭВМ по программе нелинейной регрессии, вносит, как правило, лишь небольшую поправку к начальным оценкам параметров. Поэтому он может найти довольно широкое применение.

Проиллюстрируем применение предлагаемого метода на конкретном примере. Так, числа доживающих до возрастов 20, 40, 60 и 80 лет, приведенные в таблице смертности мужчин Швеции за 1926—1930 гг., составляют соответственно 88575, 80997, 66825 и 24197 [Statistisk årsbok för Sverige, 1933, p. 48]. Вспомогательные величины равны:

$$y_1 = 0,0894; y_2 = 0,1923; y_3 = 1,0159; z = 0,7206; w = 8,0033,$$

что соответствует следующим значениям параметров:

$$A = 3,74 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}, R = 2,73 \cdot 10^{-5} \text{ год}^{-1}, \alpha = 0,104 \text{ год}^{-1}.$$

Интересно отметить, что при дальнейшем уточнении этих параметров по 61 значению чисел доживающих (возрастной интервал 20—80 лет) с использованием самых изощренных математических методов и ЭВМ получаются в принципе те же результаты:

$$A = (3,76 \pm 0,08) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}, R = (2,74 \pm 0,27) \cdot 10^{-5} \text{ год}^{-1},$$

$$\alpha = 0,104 \pm 0,001 \text{ год}^{-1}.$$

Нетрудно заметить, что между начальными и конечными оценками параметров нет даже достоверных отличий. Между тем расчет начальных оценок занимает всего несколько минут и даже не требует применения вычислительной техники.

Итак, имеются по меньшей мере три метода оценки параметров формулы Гомперца—Мейкема: традиционный способ, основанный на линеаризации данных и являющийся очень наглядным, современный метод, основанный на использовании стандартных программ оценки параметров нелинейной регрессии, и экспресс-метод оценки параметров, полезный для предварительных расчетов. Исследователь вправе выбирать любой из этих методов, исходя из своих целей и возможностей, либо искать другие пути решения этой задачи, некоторые из которых описаны в специальных публикациях [Grenander, 1956; Garg et al., 1970; Slob, Janse, 1988].

Критерий исторической стабильности. Для того чтобы определить, какие параметры распределения продолжительности жизни зависят в основном от социальных факторов, а какие — от биологических, проще всего было бы провести сравнение популяций, различающихся только по комплексу социальных или только по комплексу биологических факторов. Поскольку, однако, различные страны и даже отдельные районы могут значительно различаться

одновременно и по социально-экономическим условиям, и по эколого-генетическим характеристикам сравниваемых популяций, их простое сопоставление мало что может дать для решения поставленной задачи. Нам представляется, что эту проблему можно решить путем анализа исторической динамики параметров распределения продолжительности жизни в период резкого падения смертности в XX в. Действительно, известно, что снижение смертности людей за столь короткий исторический период вызвано исключительно социально-экономическими преобразованиями. Поэтому биологические характеристики продолжительности жизни должны удовлетворять критерию исторической стабильности. Иначе говоря, те параметры, которые изменились в период резкого падения смертности, являются социально регулируемыми, а те, которые остались неизменными, несмотря на резкое снижение смертности, являются социально автономными и отражают более глубокие (биологические) особенности популяций человека.

Явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности. В 1979 г. при анализе исторической динамики смертности мужского населения Швеции было обнаружено неизвестное ранее явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности и определяющих ее параметров [Гаврилов, Гаврилова, 1979а]. Дальнейшие более тщательные исследования подтвердили достоверность обнаруженного явления [Gavrilov et al., 1983] и позволили сделать вывод, что оно имеет достаточно общий характер [Гаврилов, 1984а; 1984б; Гаврилов, Гаврилова, 1984б; Гаврилов и др., 1986; Гаврилова, 1982; Гаврилов и др., 1985].

В табл. 5 приведены значения параметров формулы Гомперца—Мейкема для мужского населения Швеции за период с 1901 по 1983 г. Можно заметить, что параметр A (фоновая компонента смертности) является единственным параметром, который существенно изменился за исследованный период. Два других параметра (R и α), определяющие величину возрастной компоненты смертности, оказались практически неизменными, несмотря на резкое снижение общей смертности в XX в.

Рис. 8 иллюстрирует смысл этого удивительного явления. Видно, что снижение смертности людей в XX в. происходило почти исключительно за счет фоновой компоненты смертности. Возрастная же компонента оставалась практически неизменной, несмотря на радикальные социальные преобразования, прогресс медицины и здравоохранения. Когда же уровень фоновой смертности приблизился наконец к своему предельному нулевому значению, этот традиционный резерв снижения смертности оказался исчерпанным. Именно в это время смертность взрослых людей практически перестала снижаться и до сих пор существенно не изменилась. В результате произошло резкое снижение темпов роста средней продолжительности жизни, несмотря на очевидные успехи медицины и здравоохранения в развитых странах (рис. 9).

Таблица 5

Историческая динамика параметров уравнения Гомперца–Мейкема
для мужчин Швеции

Годы	Значения параметров и их доверительные интервалы*, год ⁻¹		
	$A \cdot 10^3$	$R \cdot 10^6$	$\alpha \cdot 10^3$
1901—1910	5,52±0,16	33,6±4,7	101,3±2,0
1911—1915	5,34±0,15	29,0±3,9	103,6±1,9
1916—1920	6,58±0,28	14,8±4,5	112,3±4,3
1921—1925	3,89±0,17	25,0±4,2	104,8±2,4
1926—1930	3,76±0,08	27,4±2,7	104,0±1,0
1931—1935	2,93±0,08	29,2±2,3	103,1±1,1
1936—1940	2,33±0,13	35,0±3,9	101,3±1,6
1941—1945	2,00±0,14	26,4±4,0	103,7±2,2
1946—1950	1,11±0,13	29,6±3,9	102,6±1,9
1951—1955	0,70±0,10	28,5±3,0	102,7±1,5
1956	0,67±0,09	27,4±2,6	103,2±1,4
1957	0,57±0,14	29,1±4,4	102,7±2,2
1958	0,54±0,12	23,6±3,3	105,1±2,0
1959	0,66±0,09	20,6±2,3	106,7±1,6
1960	0,53±0,13	23,6±3,5	105,8±2,2
1961	0,50±0,14	24,4±3,8	104,7±2,3
1962	0,52±0,10	23,1±2,6	106,1±1,6
1963	0,50±0,14	23,7±3,9	105,3±2,4
1964	0,56±0,11	24,5±3,1	104,8±1,8
1965	0,65±0,09	21,6±2,3	106,6±1,5
1966	0,57±0,09	24,0±2,6	105,0±1,6
1967	0,72±0,07	24,1±2,0	105,0±1,2
1968	0,83±0,05	19,9±1,2	107,6±0,9
1969	0,68±0,08	22,3±2,2	106,4±1,4
1970	0,61±0,08	26,4±2,4	103,2±1,3
1971	0,66±0,05	26,4±1,6	103,5±0,9
1972	0,69±0,06	25,9±1,9	103,8±1,0
1973	0,66±0,05	25,2±1,6	104,3±0,9
1974	0,62±0,04	28,1±1,4	102,7±0,7
1975	0,69±0,06	27,1±1,8	103,2±1,0
1976	0,63±0,05	27,7±1,6	103,2±0,9
1977	0,65±0,05	30,8±1,9	101,1±0,9
1978	0,65±0,06	28,4±2,0	102,4±1,0
1979	0,65±0,07	28,6±2,4	102,2±1,2
1980	0,60±0,06	29,7±2,2	101,4±1,1
1981	0,48±0,06	28,7±2,1	101,8±1,1
1982	0,49±0,05	27,6±1,9	102,0±1,0
1983	0,48±0,05	24,8±1,8	103,2±1,0

* Доверительные интервалы соответствуют 5%-ной доверительной вероятности

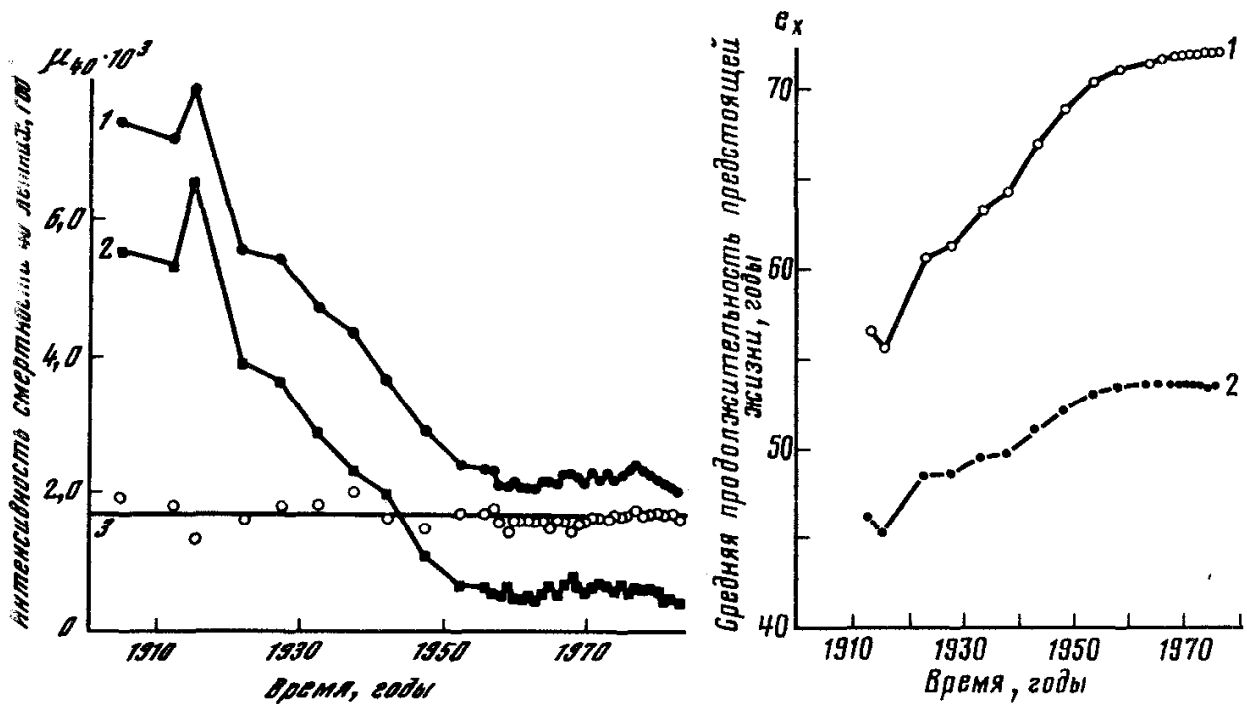


Рис. 8. Историческая динамика общей интенсивности смертности (1), а также ее фоновой (2) и возрастной (3) компонент для мужчин Швеции

Значения смертности соответствуют числу умерших в течение года из 1000 мужчин 40-летнего возраста

Рис. 9. Историческая динамика средней продолжительности предстоящей жизни мужчин Швеции в XX в.

1 — средняя продолжительность предстоящей жизни при рождении; 2 — средняя продолжительность предстоящей жизни в возрасте 20 лет

Поразительным представляется постоянство возрастной компоненты смертности. В самом деле, в XX в. продолжительность жизни людей увеличилась почти вдвое, радикально изменился образ жизни и соотношение причин смерти. Тем не менее, несмотря на все социальные преобразования, прогресс медицины и здравоохранения, возрастная компонента смертности осталась практически неизменной. Следовательно, возрастная компонента смертности определяется не социальными условиями жизни, а значительно более стабильными биологическими особенностями популяций человека. Таким образом, в соответствии с критерием исторической стабильности возрастную компоненту смертности ($R_{exp}(\alpha x)$) следует считать биологической характеристикой, представляющей особый интерес для биологии продолжительности жизни. То же самое можно сказать и о параметрах, ее определяющих (R и α).

Поскольку данный вывод имеет принципиальное значение для дальнейших исследований биологических основ продолжительности жизни человека, необходимо прежде всего проверить его достоверность. И в первую очередь важно выяснить, насколько общей закономерностью является историческая стабильность возрастной компоненты смертности.

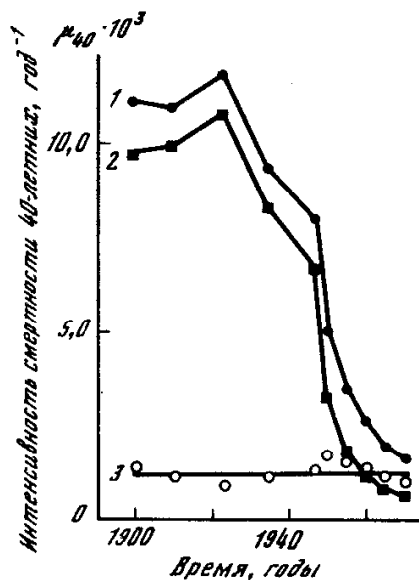


Рис. 10. Историческая динамика общей интенсивности смертности (1), а также ее фоновой (2) и возрастной (3) компонент для женщин Японии

Значения смертности соответствуют числу умерших в течение года из 1000 женщин 40-летнего возраста

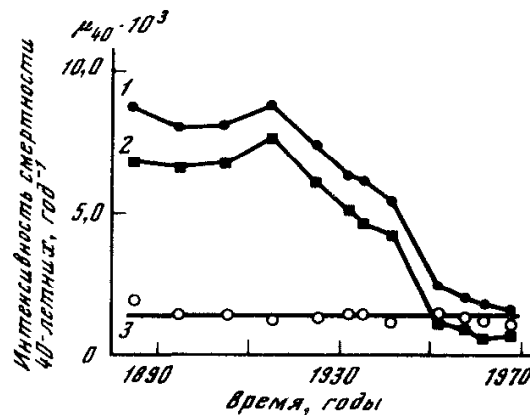


Рис. 11. Историческая динамика общей интенсивности смертности (1), а также ее фоновой (2) и возрастной (3) компонент для женщин Финляндии

Значения смертности соответствуют числу умерших в течение года из 1000 женщин 40-летнего возраста

С этой целью было обработано 150 полных таблиц смертности людей за период с начала нашего века и до последних лет для населения следующих стран: Австрии, Англии и Уэльса, Бельгии, Болгарии, Венгрии, ГДР и ФРГ, Дании, Испании, Италии, Норвегии, США (белое и небелое население отдельно), Финляндии, Франции, Швейцарии, Швеции и Японии. Обработка таблиц состояла в расчете параметров уравнения Гомперца—Мейкема в возрастном интервале 20—80 лет. Чтобы количественно охарактеризовать временные тенденции изменения каждого из параметров, были определены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между параметрами A , R , α и временем (на протяжении XX в.). Всего было исследовано по 32 временной зависимости для каждого параметра (данные по мужчинам и женщинам обрабатывались отдельно). Оказалось, что при 1%-ном уровне значимости временной тренд был достоверен для параметра A в 25 случаях, для параметра R — только в шести, а для параметра α — только в пяти из 32 изученных случаев. Важно подчеркнуть, что даже в тех семи случаях, когда тренд к уменьшению параметра A не был достоверен, это было обусловлено только тем, что величина параметра падала крайне резко, быстро приближаясь к предельному нулевому значению, и в дальнейшем уже существенно не менялась. Поэтому в данном случае более показательны результаты изучения тенденций для наблюдаемых трендов. Оказалось, что во всех 32 случаях параметр A имел тенденцию уменьшаться во

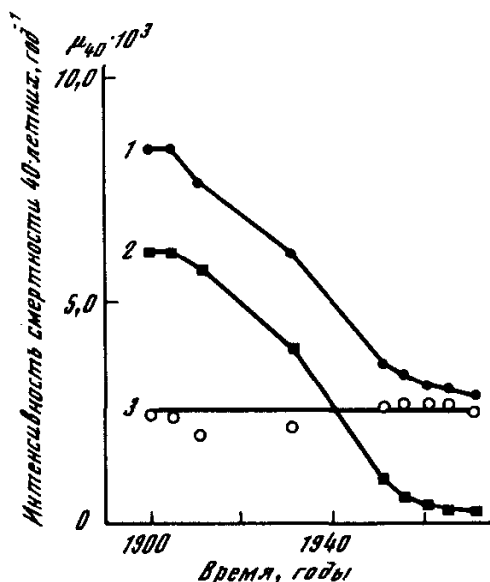


Рис. 12. Историческая динамика общей интенсивности смертности (1), а также ее фоновой (2) и возрастной (3) компонент для мужчин Италии

Значения смертности соответствуют числу умерших в течение года из 1000 мужчин 40-летнего возраста [см.: Гаврилова и др., 1983]

времени (тенденция достоверна). Изменение же параметров R и α с историей (увеличение или уменьшение) не проявляло достоверной тенденции (вывод сделан с помощью критерия знаков для 1%-ного уровня значимости).

Проведенный анализ данных показал, что явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности является достаточно общей закономерностью, а не уникальной особенностью мужского населения Швеции. В качестве иллюстрации данного вывода можно привести еще несколько примеров (рис. 10—12). Следует, однако, подчеркнуть, что представление об исторической стабильности вовсе не означает абсолютного постоянства возрастной компоненты смертности во времени. Вполне возможно, что временной ряд значений этой компоненты не является случайным, и более тщательный анализ выявит скрытые периодичности и даже тренды. Под исторической стабильностью следует понимать не абсолютное постоянство, а незначительность наблюдаемых изменений по сравнению с резким изменением общей смертности. Сам факт небольшого изменения возрастной компоненты смертности не может рассматриваться в качестве аргумента против ее биологической природы, поскольку биологические характеристики человеческих популяций также не остаются абсолютно неизменными (достаточно вспомнить явление акселерации). В ряде стран действительно наблюдается тенденция к уменьшению (Швейцария, Англия и Уэльс) или увеличению (Венгрия) возрастной компоненты смертности. Причины этих трендов неизвестны и заслуживают специального изучения. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев возрастная компонента смертности оказывается настолько устойчивой к социальным преобразованиям, что этот факт никак нельзя считать случайным.

3.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ БИОЛОГИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Среди методов изучения биологических основ продолжительности жизни человека эпидемиологическим исследованиям принадлежит особая роль, поскольку возможности постановки экспериментов на человеке ограничены для ученых, но безграничны для природы. Эпидемиология, зародившись как раздел медицинской географии, изучающий очаги инфекционных болезней и закономерности развития эпидемий, впоследствии необычайно расширила круг рассматриваемых проблем. Началось ускоренное и успешное развитие эпидемиологии неинфекционных заболеваний, и в том числе эпидемиологии рака [Долл, Пито, 1984]. Традиционные методы эпидемиологических исследований, основанные на сопоставлении различных географических районов, дополнились анализом особенностей разных групп населения, живущих на одной и той же территории. В результате современная эпидемиология переросла рамки медицинской географии и чисто медицинской проблематики, превратившись в мощный инструмент разработки фундаментальных медико-биологических проблем. Одна из них — выяснение биологических основ продолжительности жизни человека.

До последнего времени эпидемиологические исследования проблемы продолжительности жизни ограничивались в основном анализом феномена долгожительства [Зубов, Козлов, 1982]. Такой подход имеет, однако, два существенных недостатка. Во-первых, возраст долгожителей постоянно преувеличивается [Abrams, 1985], поэтому неясно, что же исследуется: эпидемиология долгожительства или эпидемиология легенд и анекдотов. Во-вторых, география очагов долгожительства может быть обусловлена не современными условиями, а теми неизвестными сегодня обстоятельствами, которые существовали много лет назад. Поэтому значительно более перспективным представляется анализ надежных демографических данных по смертности взрослых людей (20—80 лет) с целью выявления биологических характеристик продолжительности жизни и последующего изучения региональных различий.

Вместе с тем поиск фундаментальных биологических различий в смертности человеческих популяций осложняется мощным влиянием социальных факторов. Поэтому само по себе сопоставление уровней смертности людей, живущих в разных социально-экономических условиях, мало что может дать для выявления биологических основ продолжительности жизни. Теоретически эту проблему можно было бы решить, учитывая влияние каждого из мешающих факторов, с тем, чтобы вычитая их влияние, получить биологически обусловленные остаточные различия. На практике, однако, такой метод исключения представляет собой почти безнадежную задачу, поскольку трудно даже перечислить все возможные мешающие факторы, не говоря уже о количественном учете их влияния. По этой причине эпидемио-

логические исследования биологии продолжительности жизни человека развивались чрезвычайно медленно.

Ситуация может принципиально измениться теперь, когда найдены описанные в предыдущем разделе биологические характеристики продолжительности жизни человека. Как уже отмечалось, анализируя возрастную динамику смертности людей, можно выделить такую компоненту смертности, которая остается исторически стабильной, несмотря на резкое снижение общей смертности и радикальные социально-экономические преобразования, происшедшие в XX в. Историческая стабильность этой компоненты смертности указывает на то, что она обусловлена фундаментальными биологическими (генетическим и экологическими) особенностями популяций человека, которые эволюционируют значительно медленнее, чем социально-экономические условия жизни. Таким образом, открывается уникальная возможность изучать биологически обусловленные различия по продолжительности жизни людей на сложном фоне социально-экономических различий сравниваемых популяций.

Перед тем как переходить к анализу региональных различий по биологическим характеристикам продолжительности жизни, необходимо решить вопрос о том, какие именно группы населения следует сопоставлять. И прежде всего возникает проблема: как анализировать данные по смертности мужчин и женщин — совместно или отдельно? Действительно, между этими двумя большими группами населения обычно существуют значительные различия в уровнях смертности (превышение мужской смертности над женской). С другой стороны, если такие различия имеют в основном социальную природу, как полагают некоторые демографы, то биологические характеристики продолжительности жизни обоих полов должны быть близки друг к другу. Вместе с тем опыт предыдущих исследований (см. историю расчета C -критерия в разделе 3.2) показал, что совместный анализ данных по мужчинам и женщинам нередко является чрезмерным упрощением. Поэтому прежде всего следует выяснить, с какими параметрами распределения продолжительности жизни связаны различия в смертности мужчин и женщин.

Сравнительный анализ распределения продолжительности жизни мужчин и женщин. Для изучения половых различий в смертности людей был использован метод попарных сопоставлений для каждого из трех параметров формулы Гомперца—Мейкема. Всего было сделано 255 попарных сравнений для каждого параметра в географическом и историческом разрезах. Оказалось, что величина фоновой компоненты интенсивности смертности (параметр A) мужчин и женщин была, как правило, одинаковой в пределах ошибки измерений. Если же сопоставлять эти данные в целом, то отсутствует даже тенденция к каким-либо различиям по этому параметру: в половине случаев оценка параметра A для женщин несколько превышала соответствующую оценку для мужчин ($53 \pm 6\%$ для $P \geq 0,95$), а в

Таблица 6

Сравнительная характеристика распределения продолжительности жизни мужчин и женщин

Страна	Годы	Число обработанных таблиц	Значение параметров распределения, год ⁻¹		
			$\alpha \cdot 10^3$	$R \cdot 10^6$	$Re^{40\alpha} \cdot 10^3$
Мужчины					
Болгария	1920—1977	8	102,8 (96—105)	32,5 (28—53)	1,98 (1,8—2,5)
Италия	1899—1979	12	95,1 (93—107)	57,7 (32—68)	2,59 (2,2—2,7)
Финляндия	1881—1980	15	87,1 (85—95)	137,1 (79—155)	4,33 (3,5—4,7)
Франция	1856—1981	45	87,2 (86—88)	110,5 (104—118)	3,61 (3,5—3,9)
Швеция	1901—1983	38	103,7 (103—105)	26,4 (24—28)	1,64 (1,6—1,7)
Япония	1891—1983	31	103,7 (102—105)	31,1 (26—39)	2,03 (1,7—2,4)
Женщины					
Болгария	1920—1977	8	118,4 (117—122)	7,8 (7—10)	0,91 (0,9—1,0)
Италия	1899—1979	12	115,2 (110—129)	10,8 (6—11)	1,02 (1,0—1,1)
Финляндия	1881—1980	15	115,1 (115—117)	12,2 (9—14)	1,23 (1,1—1,4)
Франция	1856—1981	45	104,0 (103—106)	18,8 (17—21)	1,29 (1,2—1,4)
Швеция	1901—1983	38	112,5 (110—115)	9,6 (8—11)	0,82 (0,8—0,9)
Япония	1891—1983	31	112,9 (112—115)	10,7 (8—12)	1,00 (0,8—1,1)

оставшейся половине случаев ($47 \pm 6\%$ для $P \geq 0,95$) наблюдалась обратная картина. Следовательно, половые различия в продолжительности жизни связаны не с фоновой, а с возрастной компонентой интенсивности смертности. Действительно, оказалось, что возрастная компонента интенсивности смертности мужчин, как правило, достоверно превышает возрастную интенсивность смертности женщин. Более того, эти различия образуют достоверную тенденцию при тотальном сопоставлении данных: в 97,6% случаев (95,2—99,0% для $P \geq 0,95$) оценка возрастной компоненты интенсивности смертности 40-летних мужчин превышала соответствующую оценку для женщин. Выявленная закономерность обусловлена различиями как по параметру R , так и по параметру α . Оценка R для мужчин в 94,7% случаев (91,5—97,1% для $P \geq 0,95$) превышала соответствующую

оценку для женщин. Для параметра α наблюдалась обратная картина: в 92,3% случаев (88,7–95,3 ж для $P \geq 0,95$) оценка α у женщин была выше. Таким образом, возрастная компонента интенсивности смертности и период ее удвоения у женщин меньше, чем у мужчин. Табл. 6 иллюстрирует обнаруженные закономерности на конкретных примерах. В этой таблице приведены медианные значения параметров распределения и возрастной интенсивности смертности для 40-летнего возраста, а также доверительные интервалы для этих медианных значений (приведены в скобках и соответствуют доверительной вероятности 97–99%). Материалы таблицы получены методами непараметрической статистики [Campbell, 1967], поскольку распределение оценок параметров могло отличаться от нормального. Можно заметить, что половые различия продолжительности жизни ярко выражены в Финляндии и во Франции, а в Швеции — минимальны.

Таким образом, половые различия в смертности взрослых мужчин и женщин связаны в основном с исторически стабильными (биологическими) характеристиками продолжительности жизни человека. Следовательно, анализ региональных различий по этим характеристикам необходимо проводить отдельно для мужской и женской частей населения.

Эпидемиология биологических характеристик продолжительности жизни человека. Как видно из приведенной выше табл. 6, величина возрастной компоненты смертности, будучи исторически стабильной, сильнейшим образом зависит от пола и проявляет значительную региональную изменчивость.

На рис. 13 и 14 приведены картограммы уровней биологической (возрастной, исторически стабильной) компоненты смертности мужского и женского населения зарубежной Европы в возрасте 40 лет. В дальнейшем мы покажем, что выбор того или иного возраста влияет только на абсолютную величину биологической компоненты смертности, не меняя рангового положения районов по величине данного показателя (см. раздел 4.5). Следует отметить, что уровень биологической компоненты смертности женщин оказался настолько ниже соответствующего уровня для мужчин, что при построении картограмм пришлось использовать разную абсолютную шкалу градаций уровней этого показателя.

Сопоставляя картограммы, можно заметить, что между ними имеется определенное сходство. С одной стороны, в обоих случаях низкие уровни биологической компоненты смертности наблюдаются в Швеции, Норвегии, Греции, Болгарии, Испании и на юге Италии. С другой стороны, северо-западная часть Европы (Великобритания, север Франции и Бельгия) характеризуются высоким уровнем биологической компоненты смертности как для мужчин, так и для женщин.

Вместе с тем наряду со значительным сходством можно отметить также существование некоторых различий между картограммами. Так, например, мужское население Финляндии характеризуется самым высоким уровнем биологической компоненты смертности в

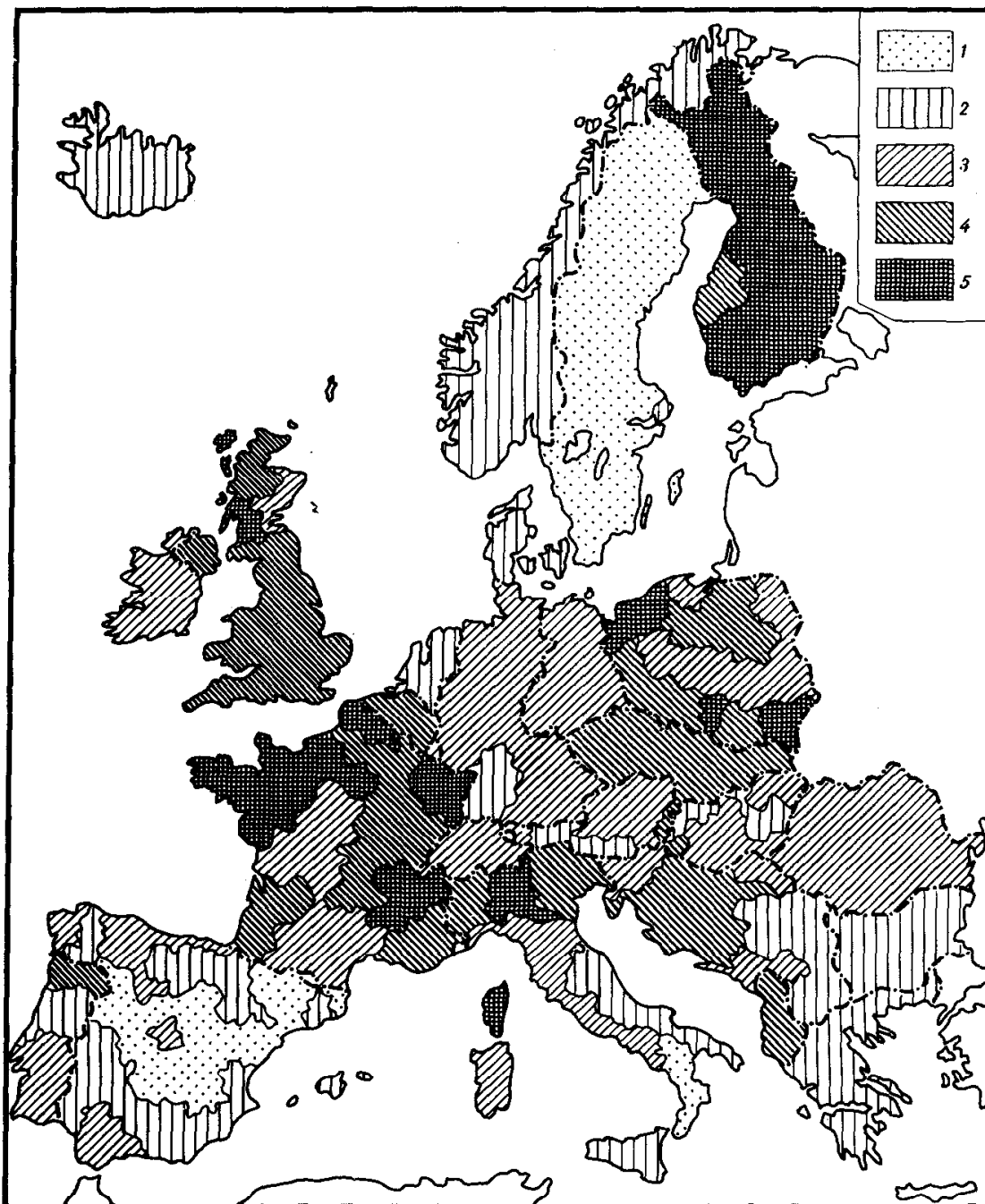


Рис. 13. Картограмма уровней возрастной (биологической) компоненты смертности мужчин для возраста 40 лет на территории зарубежной Европы

1 — низкий уровень: менее $1,6 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 2 — пониженный уровень: $(1,61 - 2,20) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 3 — средний уровень: $(2,21 - 2,80) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 4 — повышенный уровень: $(2,82 - 3,40) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 5 — высокий уровень: свыше $3,41 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$

Европе. В то же время женское население Финляндии занимает промежуточное положение по изучаемому признаку.

Сопоставление этого факта с другими эпидемиологическими данными подтверждает особое положение мужского населения Финляндии. Действительно, известно, что один из самых высоких в

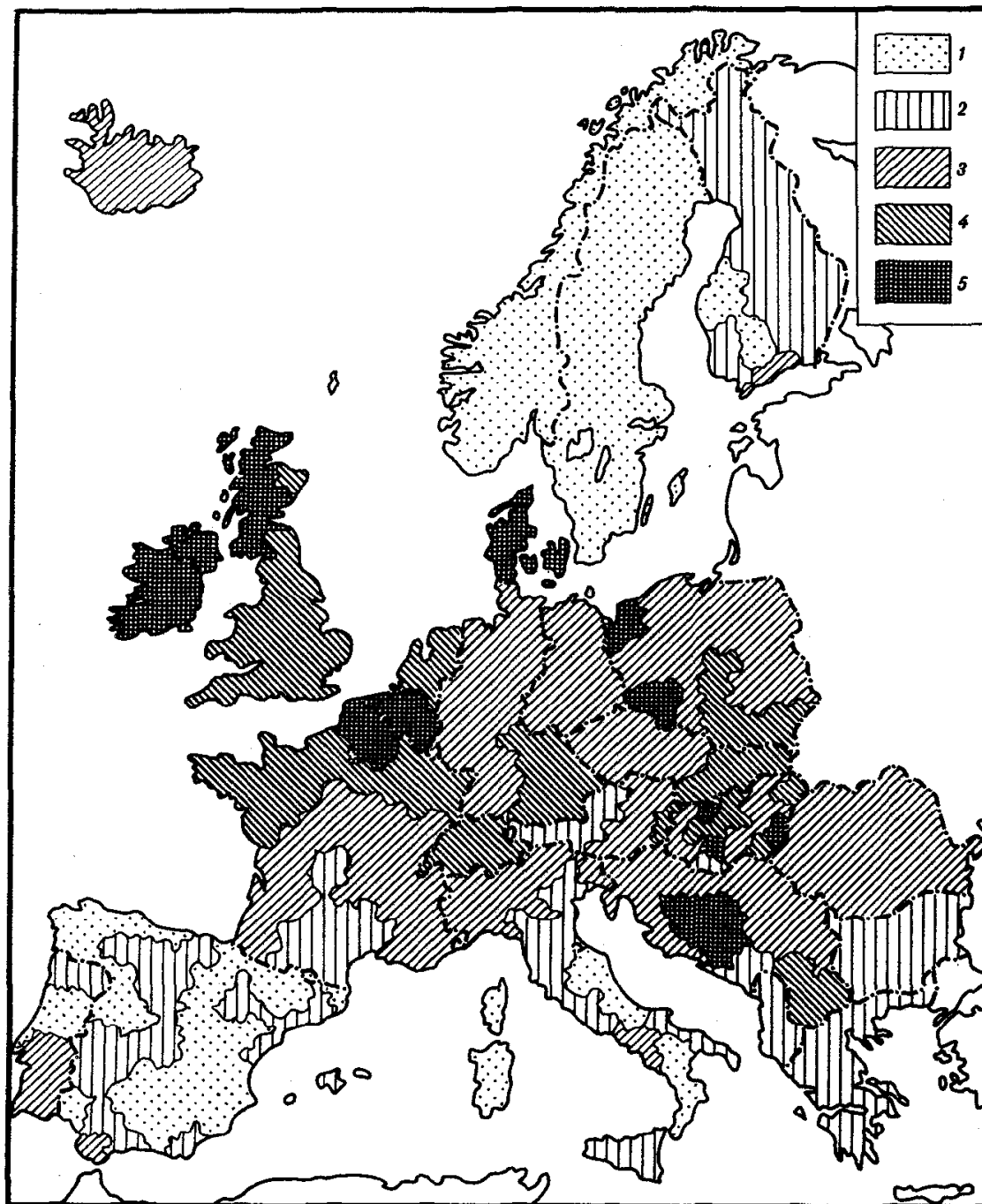


Рис. 14. Картограмма уровней возрастной (биологической) компоненты смертности женщин для возраста 40 лет на территории Зарубежной Европы

1 — низкий уровень: менее $0,83 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 2 — пониженный уровень: $(0,84-1,03) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 3 — средний уровень: $(1,04-1,23) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 4 — повышенный уровень: $(1,24-1,43) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$; 5 — высокий уровень: свыше $1,44 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$

мире уровней смертности от сердечно-сосудистой патологии наблюдается в Финляндии, причем в первую очередь среди мужчин. Более того, особенно высокая смертность от этого вида патологии зарегистрирована именно в восточных районах Финляндии (Северная Карелия) [Salonen et al., 1982], где, согласно нашим расчетам, наблю-

дается также и наиболее высокий уровень биологической компоненты смертности. Таким образом, обнаруженная закономерность (высокий уровень биологической компоненты смертности у мужчин Финляндии) получает независимое подтверждение из других эпидемиологических исследований.

Обсуждая возможные механизмы этого явления, следует отметить, что у мужчин Финляндии содержание холестерина в крови одно из самых высоких в мире [Knuiman et al., 1982]. При этом особенно высокое содержание холестерина зарегистрировано у мужчин, живущих в восточной части Финляндии (6,3—6,4 ммоль/л), где наблюдается самый высокий уровень биологической компоненты смертности [Гаврилов, Гаврилова, 1986] и смертности от болезней сердца [Salonen et al., 1982]. У мужчин западной части Финляндии содержание холестерина в крови оказывается несколько ниже (5,9—6,2 ммоль/л), но все равно значительно превышает уровень, характерный для большинства других стран (так, например, у мужчин Италии концентрация холестерина составляет 5,1—5,3 ммоль/л) [Knuiman et al., 1982].

Значение этих фактов очевидно, если учесть, что высокое содержание холестерина в крови считается важным фактором риска возникновения сердечно-сосудистой патологии [Knuiman et al., 1982].

Другая интересная особенность Финляндии состоит в том, что в почвах и водах этой страны содержится необычайно мало микроэлемента селена [Mutanen, Koivistoinen, 1983]. В результате концентрация селена в крови у финнов оказывается значительно ниже уровней, характерных для других стран. Так, например, содержание селена в крови у жителей г. Хельсинки составляет всего 0,081 мкг/мл, что почти в три раза меньше, чем у населения большинства других стран мира. Для сравнения укажем, что средний уровень содержания селена в крови населения США составляет 0,206 мкг/мл, а у жителей Венесуэлы — 0,355 мкг/мл [Levander, 1982]. Интересно отметить, что особенно низкий уровень селена в крови наблюдается опять-таки у населения восточных районов Финляндии. Например, у жителей г. Лаппенранта (Северная Карелия) содержание селена составляет всего 0,056 мкг/мл [Levander, 1982].

Обсуждая биологические последствия недостатка селена в организме, необходимо иметь в виду следующие факты. Известно, что недостаток селена в диете экспериментальных животных приводит к возникновению сердечной патологии и ряда других расстройств [Levander, 1982]. Эпидемиологические исследования подтвердили, что в районах с низким содержанием селена наблюдается повышенная смертность от целого ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые [Shamberger et al., 1978]. Более того, в ходе этих эпидемиологических исследований выяснилось, что мужское население особенно чувствительно к дефициту селена. Так, например, оказалось, что коэффициент корреляции между смертностью от болезней органов кровообращения и содержанием селена в крови для

населения 19 штатов США составляет $-0,79$ для мужчин и только $-0,53$ для женщин. Аналогичные коэффициенты корреляции для смертности от гипертонической болезни составляли $-0,84$ для мужчин и всего $-0,54$ для женщин. [Shamberger et al., 1979]. Более того, оказалось, что недостаток селена повышает риск возникновения злокачественных новообразований у мужчин почти в 3 раза, но не влияет существенно на риск возникновения рака у женщин [Kok et al., 1987]. Роль недостатка селена в возникновении болезней органов кровообращения была подтверждена и в ходе длительного проспективного исследования, проведенного в районах Финляндии с низким содержанием селена [Salonen, 1987]. Выяснилось, что у мужчин с содержанием селена в сыворотке крови менее $0,045$ мкг/мл риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний повышен в 2,7 раза, а риск смерти от ишемической болезни сердца — в 3,6 раза.

Таким образом, обсуждаемая "селеновая" гипотеза позволяет объяснить целый ряд фактов: высокий уровень биологической смертности мужчин в Финляндии (особенно в районах с низким содержанием селена), преимущественное поражение мужской части населения и характерный тип патологии (болезни органов кровообращения).

Дальнейшее более детальное обсуждение роли селена в жизнедеятельности организмов выходит за рамки этой книги. Отметим лишь, что селен является составной частью фермента глутатионпероксидазы, входя в активный центр этого фермента в виде селеноцистеина [Levander, 1982]. Этот фермент восстанавливает перекись водорода до воды, а органические гидроперекиси — до соответствующих спиртов, препятствуя таким образом перекисному окислению биологических мембран и повреждению других клеточных структур [Harman, 1981]. Недостаток селена приводит к уменьшению активности данного фермента, что способствует развитию целого ряда патологических процессов, включая болезни сердца и ускоренное старение. Повышенная устойчивость женщин к недостатку селена связана, по-видимому, с тем, что женский организм более защищен от повреждения свободными радикалами [Harman, 1981; 1985].

Завершая обсуждение "селеновой" гипотезы, следует отметить, что в 1969 г. вошло в силу Постановление Министерства сельского хозяйства и лесоводства Финляндии о добавлении селена в корм скоту, что должно было привести к повышению содержания данного микроэлемента в мясо-молочных продуктах [Mutanen, Koivistoinen, 1983]. Поэтому если "селеновая" гипотеза верна, то можно было бы ожидать снижения биологической компоненты смертности мужского населения Финляндии. Действительно, в 70-х годах произошло некоторое повышение содержания селена в крови у финнов [Salonen, 1987], которое сопровождалось снижением общей смертности и смертности от коронарной болезни сердца [Werkö, 1987]. Следует особо отметить, что наблюдаемое снижение смертности не удается объяснить изменением общеизвестных факторов риска [Werkö, 1987],

что заставляет более внимательно отнестись к "селеновой" гипотезе. Обращает на себя внимание также и то, что именно в 70-х годах, как показали наши расчеты [Гаврилова, 1982], у мужчин Финляндии началось уменьшение биологической компоненты смертности. В 1976—1980 гг. уровень этой компоненты для 40-летних мужчин составил 79% от уровня, наблюдавшегося в 1966—1970 гг.

Приведенный пример показывает, что разделение смертности на социальную и биологическую компоненты в значительной мере является условным и исторически преходящим. Фактически биологической компонентой является та часть смертности, с которой человек еще не научился бороться. Можно не сомневаться, что по мере дальнейшего развития науки все большую часть смертей можно будет поставить под социальный контроль и устранить. Тем не менее разделение смертности на социальную и биологическую компоненты оказывается полезным для решения данной задачи.

Другой пример несовпадения картограмм уровней биологической компоненты смертности для мужчин и женщин касается Дании. Можно заметить, что мужское население этой страны характеризуется сравнительно низким уровнем биологической компоненты смертности. В то же время женское население Дании имеет один из самых высоких в Европе уровней этого показателя. Необходимо, правда, отметить, что по абсолютной величине уровни биологической смертности мужчин и женщин Дании соизмеримы. Иначе говоря, наиболее высокий уровень биологической смертности женщин оказывается все же несколько меньше, чем наиболее низкий уровень биологической смертности мужчин. Тем не менее возникает вопрос, с чем связана столь высокая биологическая смертность женщин Дании по сравнению с женским населением других европейских стран.

В связи с этим интересно отметить, что данное наблюдение также хорошо согласуется с материалами эпидемиологических исследований, проведенных ранее. Оказывается, женское население Дании характеризуется одним из самых высоких в мире уровней онкологической заболеваемости и смертности, включая смертность от рака молочной железы. Причины этого явления до сих пор не установлены, однако известно, что эта страна традиционно отличается одним из самых высоких в мире уровнем потребления жиров. Этот уровень в стране составляет 170 г в день на человека, что почти на 40% больше, чем в Финляндии, и почти в шесть раз больше, чем в Японии [Долл, Пито, 1984]. Многочисленные эпидемиологические исследования [Клох, 1977; Долл, Пито, 1984; Hopkins, Carroll, 1985], а также эксперименты на животных [Hopkins, Carroll, 1985] показали, что избыточное потребление жиров может быть важным фактором развития целого ряда заболеваний и способствовать развитию старческих изменений [Нагман, 1981]. Разумеется, данное объяснение является лишь гипотезой, иллюстрирующей возможность применения этих картограмм для выяснения биологических основ продолжительности жизни человека.

Завершая обсуждение картограмм, следует обратить внимание на величину наблюдаемых различий. В целом для женского населения Европы характерна меньшая вариабельность по уровню биологической компоненты смертности. Так, для возраста 40 лет различия между наилучшими и наихудшими районами составляют 200% у женщин и 300% у мужчин. Это очень большие различия, особенно если учесть, что выраженной тенденции к их уменьшению не наблюдается. Поэтому выяснение причин наблюдаемых региональных различий позволило бы снизить смертность трудоспособного населения в два-три раза, что имеет не только научное, но и большое практическое значение. В этом отношении значительный интерес представляет изучение районов, где происходят "скачки" смертности от самого низкого к самому высокому уровню, например пограничные районы Финляндии с Норвегией и Швецией (для мужчин) или Дании с Норвегией и Швецией (для женщин). Разумеется, особый интерес представляют такие скачки смертности в пределах соседних районов одной и той же страны, характеризующихся сходными условиями жизни. Перспективным представляется изучение смертности мигрантов, которое позволило бы различать влияние генетических и средовых факторов на биологическую компоненту смертности.

Несмотря на все разнообразие возможных гипотез, объясняющих наблюдаемые региональные различия, их можно свести к четырем обобщенным гипотезам: гипотезе средовой детерминации, гипотезе генетической детерминации, гипотезе социокультурной детерминации и гипотезе адаптационной детерминации.

Согласно гипотезе средовой детерминации, биологическая компонента смертности определяется исторически стабильными факторами окружающей среды. Примером такой гипотезы является обсуждавшееся ранее предположение о роли дефицита селена в повышении биологической компоненты смертности мужчин Финляндии. В соответствии с гипотезами данного типа следует ожидать, что биологическая компонента смертности мигрантов должна определяться новым местом их проживания.

Согласно гипотезе генетической детерминации, биологическая компонента смертности наследуется так же, как и многие другие расовые признаки. Если эта гипотеза верна, то биологическая компонента смертности мигрантов должна определяться в основном их этнической и расовой принадлежностью.

Согласно гипотезе социокультурной детерминации, биологическая компонента смертности определяется такими коренными чертами образа жизни, как, например, диета и ряд специфических национальных привычек. Здесь следует подчеркнуть, что речь идет о таких социокультурных особенностях, которые настолько устойчивы, что их можно рассматривать как компоненты экологии человеческих популяций. К этой гипотезе относится уже высказанное предположение о роли высокого потребления жиров в Дании как фактора высокой биологической компоненты смертности женщин.

В соответствии с гипотезой социокультурной детерминации следует ожидать, что у ассимилировавшихся мигрантов уровень биологической смертности должен определяться новой средой обитания, а у мигрантов, сохранивших национальные черты и привычки, — остаться неизменным.

Наконец, гипотеза адаптационной детерминации предполагает, что биологическая смертность определяется степенью адаптированности человеческой популяции к среде своего обитания. Гипотеза предсказывает, что биологическая смертность мигрантов должна быть, как правило, выше, чем в районах, откуда они прибыли, и по сравнению с коренным населением в районе прибытия. Согласно этой гипотезе, следует также ожидать чрезвычайно низких уровней биологической компоненты смертности у народов, веками живущих на одном и том же месте. В этой связи интересно отметить, что в таких странах, как Швеция и Норвегия, наблюдается низкий уровень биологической компоненты смертности, несмотря на то что климатические условия в этих странах не являются особенно благоприятными. Данную гипотезу можно рассматривать как частный случай представления об адаптивных типах людей, возникших в результате длительной истории приспособления человеческих популяций к различным условиям обитания [Алексеева, 1986].

Разумеется, эти гипотезы не исключают, а скорее дополняют друг друга. Ясно также, что изучение биологической компоненты смертности мигрантов является одним из наиболее перспективных направлений дальнейших исследований эпидемиологии биологических характеристик продолжительности жизни человека.

Достоверность обнаруженных региональных различий. Хотя приведенное ранее обсуждение картограмм носило фрагментарный и отчасти спекулятивный характер, ясно видно, что подобный эпидемиологический подход в принципе позволяет исследовать биологические основы продолжительности жизни человека. Поскольку научное и практическое значение таких исследований трудно переоценить, еще раз вернемся к вопросу о достоверности обнаруженных региональных различий.

Под достоверностью в данном случае мы понимаем не статистическую значимость региональных различий, в которой легко убедиться, обратившись, например, к табл. 6, а правильность конечных результатов, основанных хоть и на проверенных, но не абсолютно строгих допущениях (справедливость формулы Гомперца-Мейкема, историческая стабильность возрастной компоненты интенсивности смертности). Иначе говоря, перед тем как углубляться в изучение природы обнаруженных различий, полезно еще раз независимым способом проверить, действительно ли существуют эти различия, или они являются артефактом использованного метода обработки данных.

Необходимо также отметить, что сам факт существования биологических различий в смертности человеческих популяций является неочевидным. Например, некоторые демографы полагают, что все

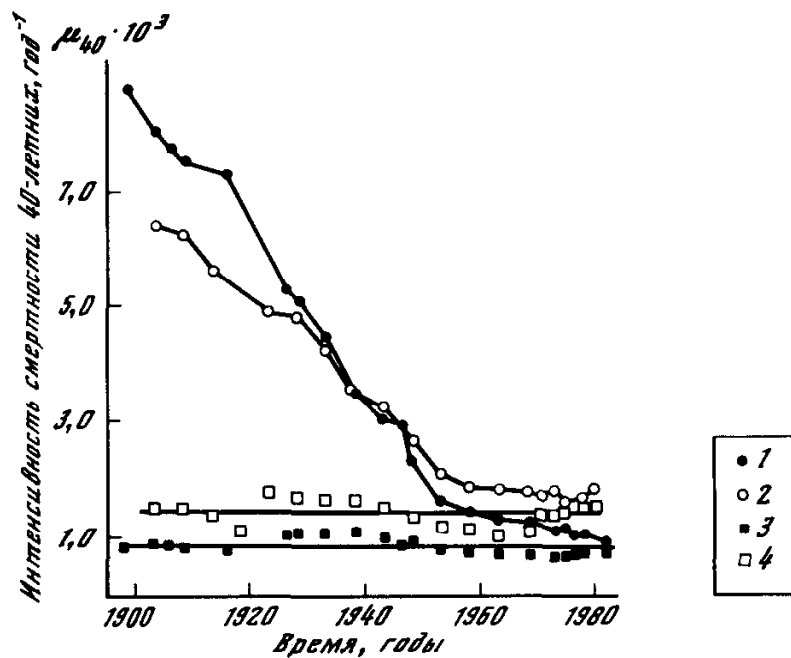


Рис. 15. Сопоставление исторической динамики смертности женщин Норвегии и Дании
 1 — общая интенсивность смертности женщин Норвегии в возрасте 40 лет; 2 — общая интенсивность смертности женщин Дании в возрасте 40 лет; 3 — возрастная компонента смертности женщин Норвегии в возрасте 40 лет; 4 — возрастная компонента смертности женщин Дании в возрасте 40 лет. Рассчитано и построено на основании статистических данных [см.: Гаврилова и др., 1983]

люди исходно равны в отношении своей возможной продолжительности жизни, а существующие региональные различия в смертности связаны исключительно с влиянием социальных факторов. Поскольку полученные результаты противоречат этому весьма распространенному мнению, то следует с особой тщательностью проверить их достоверность.

Для проверки реальности существования обсуждаемых различий посмотрим, можно ли на их основании делать правильные и нетривиальные предсказания. Ниже приведено несколько примеров таких наиболее парадоксальных прогнозов смертности и их проверки.

Первый пример относится к сопоставлению смертности женщин Дании и Норвегии. В начале XX в. смертность женщин в Норвегии была существенно выше, чем в Дании (рис. 15) без каких-либо признаков того, что эта ситуация должна измениться. Однако из тех же таблиц дожития, относящихся к началу века, было рассчитано, что биологическая (возрастная) компонента смертности в Норвегии не больше, а, наоборот, существенно меньше, чем в Дании (рис. 15). Поэтому следовало ожидать, что по мере улучшения условий жизни и уменьшения социальной (фоновой) компоненты смертности должна произойти историческая *инверсия смертности* — Норвегия и Дания должны поменяться местами по уровню смертности женщин. Как видно из рисунка, это предсказание полностью подтвердилось.

Рассмотрим другой пример. В начале XX в. смертность женщин в

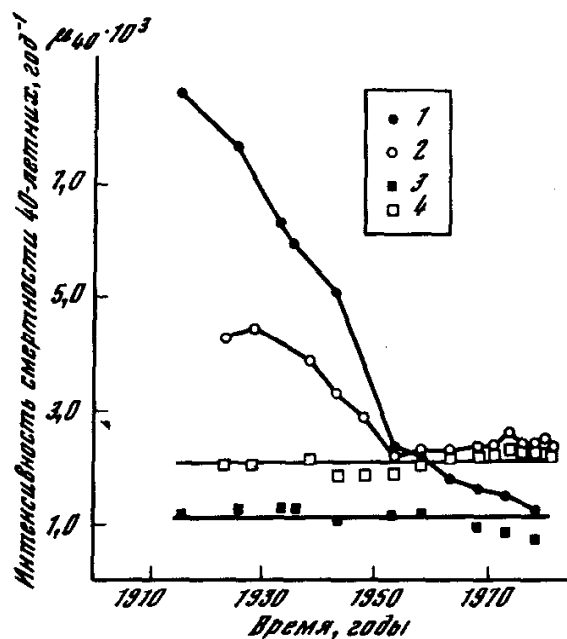
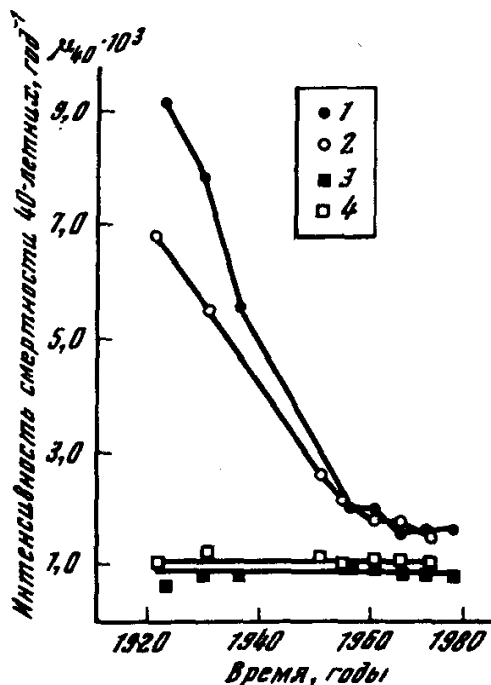


Рис. 16. Сопоставление исторической динамики смертности женщин Болгарии и Италии

1 — общая интенсивность смертности женщин Болгарии в возрасте 40 лет; 2 — общая интенсивность смертности женщин Италии в возрасте 40 лет; 3 — возрастная компонента смертности женщин Болгарии в возрасте 40 лет; 4 — возрастная компонента смертности женщин Италии в возрасте 40 лет. Рассчитано и построено на основании статистических данных [см.: Гаврилова и др., 1983]

Рис. 17. Сопоставление исторической динамики смертности женщин Финляндии и мужчин Дании

1 — общая интенсивность смертности женщин Финляндии в возрасте 40 лет; 2 — общая интенсивность смертности мужчин Дании в возрасте 40 лет; 3 — возрастная компонента смертности женщин Финляндии в возрасте 40 лет; 4 — возрастная компонента смертности мужчин Дании в возрасте 40 лет. Рассчитано и построено на основании статистических данных [см.: Гаврилова и др., 1983]

Болгарии была намного выше, чем в Италии (рис. 16), и также не было никаких оснований считать, что эта ситуация должна измениться. Однако расчет биологической (возрастной) компоненты смертности показал, что между Болгарией и Италией нет существенных различий по величине данной компоненты у женщин. Следовательно, можно было сделать прогноз, что по мере уменьшения социально обусловленной (фоновой) компоненты смертности должна произойти историческая *конвергенция смертности* — различия в смертности женщин Болгарии и Италии должны существенно уменьшиться. Данное предсказание полностью подтвердилось (рис. 16).

Третий пример состоит в сравнении смертности людей разных полов в разных странах. В начале века смертность женщин Финляндии намного превышала смертность мужчин Дании (рис. 17), и задача прогнозирования таких различий между столь разными группами населения на первый взгляд казалась безнадежной. Тем не менее расчет биологической (возрастной) компоненты смертности позво-

ляет уверенно прогнозировать историческую *инверсию смертности*, поскольку возрастная компонента у женщин Финляндии намного меньше, чем у мужчин Дании. Современные данные полностью подтверждают правильность сделанного прогноза.

Таким образом, проверяемая концепция позволяет правильно прогнозировать уровни исторической стабилизации смертности и величину различий между этими уровнями для разных популяций. Следует особо отметить, что для такого прогнозирования не требуется никакой информации о причинах смерти и временных тенденциях смертности, а достаточно располагать лишь данными об общей смертности в виде традиционных таблиц дожития почти столетней давности. Насколько нам известно, в современной демографии и биологии человека нет других методов, позволяющих решать подобную задачу. Все это дает основания считать результаты проведенных расчетов не бессмысленным вычислительным упражнением, а объективной оценкой реально существующих явлений, к тому же полезной для практических целей (новые возможности прогнозирования смертности).

Развиваемый подход позволяет также объяснить и количественно прогнозировать увеличение различий в продолжительности жизни мужчин и женщин. Как известно, разрыв в продолжительности жизни мужчин и женщин в начале века составлял всего один-два года. Теперь же эти различия достигают восьми-десяти лет [Lopez, 1983]. Распространено мнение, что поскольку различия выросли сравнительно недавно, то их причину нужно искать в сегодняшнем дне, т.е. в особенностях современного образа жизни [Lopez, 1983]. Однако полученные нами результаты дают основание сделать прямо противоположный вывод. На рис. 18 приведена историческая динамика смертности мужчин и женщин Дании. Видно, что в начале века смертность женщин была близка к смертности мужчин и даже немного ее превышала. Однако на основании этих же таблиц можно рассчитать, что биологическая компонента смертности у женщин несколько меньше. Эти различия в начале века были просто замаскированы высоким уровнем фоновой смертности. Затем в ходе социального прогресса фоновая компонента смертности приблизилась к нулевому значению, и ранее скрытые биологические различия смогли проявиться в полной мере.

Еще более наглядно эта закономерность прослеживается на примере Италии (рис. 19). В начале века смертность мужчин и женщин в этой стране была практически одинаковой. Однако расчет биологической компоненты смертности выявляет большие различия по этой величине. Поэтому можно предсказать, что с течением времени должна произойти историческая *дивергенция смертности* мужчин и женщин Италии, причем половые различия в смертности должны превысить аналогичные различия, наблюдаемые в Дании. Чтобы убедиться в справедливости этого прогноза, достаточно сопоставить рис. 18 и 19.

Таким образом, в рамках развиваемого подхода можно не только

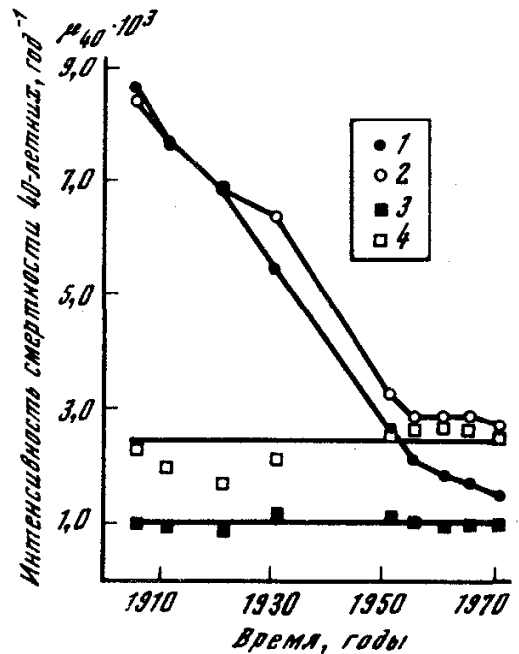
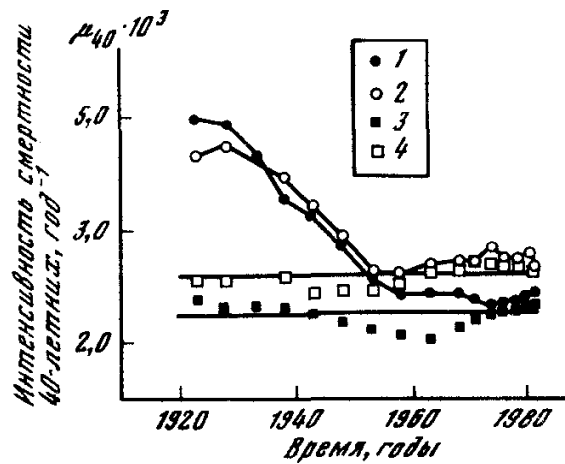


Рис. 18. Сопоставление исторической динамики смертности женщин и мужчин Дании

1 — общая интенсивность смертности женщин Дании в возрасте 40 лет; 2 — общая интенсивность смертности мужчин Дании в возрасте 40 лет; 3 — возрастная компонента смертности женщин Дании в возрасте 40 лет; 4 — возрастная компонента смертности мужчин Дании в возрасте 40 лет. Рассчитано и построено на основании статистических данных [см.: Гаврилова и др., 1983]

Рис. 19. Сопоставление исторической динамики смертности женщин и мужчин Италии

1 — общая интенсивность смертности женщин Италии в возрасте 40 лет; 2 — общая интенсивность смертности мужчин Италии в возрасте 40 лет; 3 — возрастная компонента смертности женщин Италии в возрасте 40 лет; 4 — возрастная компонента смертности мужчин Италии в возрасте 40 лет. Рассчитано и построено на основании статистических данных [см.: Гаврилова и др., 1983]

объяснить рост различий в продолжительности жизни мужчин и женщин, но и количественно прогнозировать величину этих различий в каждой конкретной стране. Следует еще раз подчеркнуть, что для этого достаточно иметь лишь традиционные демографические таблицы продолжительности жизни, относящиеся к началу нашего века. Никакой дополнительной информации о структуре причин смерти или о временных тенденциях смертности для этих прогнозов не требуется.

Приведенные примеры доказывают, что обнаруженные половые и региональные различия в уровнях биологической смертности являются объективной реальностью и могут быть использованы для прогнозирования смертности населения. В частности, оценка биологической компоненты смертности позволяет надежно прогнозировать явления исторической *конвергенции*, *дивергенции* и *инверсии* смертности в сравниваемых человеческих популяциях. И хотя некоторым демографам может показаться спорным вывод о том, что даже при сходных социальных условиях разные человеческие популяции могут иметь разную продолжительность жизни, этот вывод является вполне естественным с точки зрения популяционной генетики и современной эпидемиологии.

3.5. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОДЛЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ЖИЗНИ

В заключение данной главы естественно обратиться к обсуждению путей и перспектив увеличения продолжительности жизни человека. Эта тема неизменно привлекает к себе внимание самых разных специалистов: биологов, медиков, демографов, философов, футурологов и др. В СССР эта тема разрабатывается в рамках специальной научной программы "Продление жизни", утвержденной Министерством здравоохранения СССР [Чеботарев, 1979; 1986]. Поэтому имеет смысл не повторять уже многократно обсуждавшиеся вопросы, а ограничиться более глубоким анализом сравнительно небольшого числа проблем и гипотез. В частности, оказывается, что правильность представлений о перспективах и путях продления жизни можно оценивать по тому, как эти гипотезы объясняют современные тенденции смертности. Иначе говоря, чтобы делать вывод о будущем, нужно хорошо понимать прошлое и настоящее. Существующие к настоящему времени представления о наблюдаемых тенденциях смертности можно обобщить в виде трех основных гипотез. Рассмотрим последовательно эти гипотезы, дав им условные названия: *гипотеза экологического кризиса*, *гипотеза эндогенных причин смерти* и *гипотеза ограниченной надежности организма*. Каждая из них, по-разному объясняя наблюдаемые тенденции смертности, приводит к разным представлениям о перспективах и путях продления человеческой жизни.

Гипотеза экологического кризиса. По мнению некоторых биологов, современные тенденции смертности не имеют никакого отношения к биологическим аспектам продления человеческой жизни. Согласно их представлениям, существует "очевидный биологический предел" продолжительности жизни человека, равный 100—110 годам, "который оставался неизменным для всех времен, рас и цивилизаций" [Economos, 1985]. Следовательно, основная проблема биологии продолжительность жизни состоит в том, чтобы выяснить механизмы, определяющие величину этого предела, и найти средства для его преодоления. Предполагается, что раз некоторая часть людей доживает до этого предела, то и все остальные люди могли бы его достигнуть, если бы не пали жертвой случайных обстоятельств (войн, болезней, голода, несчастных случаев и т.п.). При таком подходе смертность людей рассматривается как явление, представляющее интерес лишь для демографии, но не для биологии. На вопрос, почему же все-таки уменьшились темпы снижения смертности взрослых людей и темпы роста средней продолжительности жизни, сторонники данной гипотезы используют представления об экологическом кризисе [Abrams, 1985; Economos, 1985]. По их мнению, прекращение снижения смертности связано с исторически переходящими факторами, а не с биологическими особенностями человеческих популяций. Соответственно и уровни, на которых стабилизировались значения смертности, отражают лишь тот жизненный

уровень, который установился в данной стране, и не несут никакой информации для биологов. На вопрос, почему же безусловный прогресс медицины не оказывает существенного влияния на смертность, сторонники гипотезы экологического кризиса отвечают, что благотворному влиянию медицины противостоят отрицательные последствия современного образа жизни (стрессы, гиподинамия, ожирение, курение и т.п.), нарушение экологического равновесия и загрязнение окружающей среды.

Обсуждая данную гипотезу, следует признать, что она обладает целым рядом достоинств: она проста, четко сформулирована и оптимистична. Действительно, согласно этой гипотезе, продолжительность жизни людей могла бы быть увеличена до 100—110 лет без каких-либо изменений биологии человека. Единственный недостаток этой гипотезы состоит в том, что она не соответствует действительности. В самом деле, приведенные ранее данные свидетельствуют о том, что уровни стабилизации смертности не случайны, а могут быть предсказаны на основании таблиц дожития, относящихся к началу века. При этом, как уже отмечалось, уровни стабилизации смертности оказываются неодинаковыми для разных полов и различных районов мира, что хорошо согласуется с наблюдаемыми теперь значениями смертности. Этого принципиального факта данная гипотеза объяснить не может. Таким образом, гипотеза экологического кризиса является чрезмерным упрощением, непригодным для научных исследований.

Гипотеза эндогенных причин смерти. В 1952 г. известный французский демограф Ж. Буржуа-Пиша попытался прогнозировать смертность населения, используя представление об эндогенных и экзогенных причинах смерти. К экзогенным причинам смерти он отнес инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов дыхания, несчастные случаи, отравления и убийства. К эндогенным причинам смерти были отнесены злокачественные новообразования, болезни органов кровообращения, а также прочие причины смерти [Bourgeois-Pichat, 1952].

По мнению Буржуа-Пиша, эволюцию смертности людей можно уподобить "размыванию грунта, состоящего из двух видов пород: мягкой и твердой". Сначала быстро вымывается "мягкая порода" (экзогенные причины смерти), затем медленно вымывается "твердая порода" (эндогенные причины смерти). Исходя из этих представлений, было предсказано, что успехи медицины в ликвидации экзогенных причин смерти приведут к тому, что на первый план выйдут эндогенные причины, против которых еще долгое время придется искать эффективные средства борьбы [Bourgeois-Pichat, 1952; 1979]. Таким образом, Буржуа-Пиша сформулировал "концепцию временного предела снижения смертности" и даже рассчитал величину этого "временного предела" для каждого возраста, назвав его "биологическим пределом снижения смертности".

Интересно отметить, что рассчитанная таким образом биологи-

ческая компонента смертности практически экспоненциально росла с возрастом, проявляла значительную историческую стабильность (на фоне резкого снижения общей смертности) и существенно зависела от пола — эндогенная смертность мужского населения была намного выше, чем женского [Bourgeois-Pichat, 1952; 1979]. Если к тому же учесть, что значения биологической компоненты смертности, рассчитанные по формуле Гомперца—Мейкема, оказываются довольно близки к значениям эндогенной смертности, рассчитанным методом Буржуа-Пиша, то совпадение результатов представляется поразительным.

Несомненно, что совпадение выводов, полученных двумя независимыми методами на основании разных исходных данных, — веский аргумент в их пользу. Вместе с тем наблюдаемое совпадение еще не означает эквивалентности двух подходов, а также справедливости гипотезы эндогенных причин смерти.

Действительно, метод разложения смертности на фоновую и возрастную компоненты позволяет определять резервы и пределы снижения смертности на основании одних лишь демографических таблиц дожития, не зная ничего о причинах смерти. Для расчета же экзогенной и эндогенной смертности необходимо иметь надежную статистику причин смерти, качество которой даже в современных развитых странах оставляет желать лучшего [Geller, 1982]. Например, нередко у больного, умершего от рака, в качестве причины смерти бывают засвидетельствованы абсолютно другие болезни, такие, как пневмония (при первичном или метастатическом раке легкого), или другие инфекционные заболевания (при различных лейкомиях или лимфомах) [Долл, Пито, 1984]. В некоторых случаях просто невозможно установить, была ли смерть экзогенной или эндогенной. Так, у пациента может быть несколько заболеваний, ни одно из которых само по себе еще не привело бы к смерти, но их сочетание оказывается летальным.

Наконец, гипотеза эндогенных причин смерти сталкивается с целым рядом принципиальных возражений. Так, например, с учетом современных достижений эпидемиологии невозможно согласиться с безусловным отнесением злокачественных новообразований и болезней органов кровообращения к чисто эндогенным причинам смерти. Наоборот, исследования последних лет доказывают, что значительный вклад в смертность от этих причин вносят внешние факторы, которые могут быть устранены (достаточно вспомнить про канцерогены окружающей среды) [Долл, Пито, 1984]. Далее, сам принцип разделения смертей на экзогенные и эндогенные является, по-видимому, неправомерным упрощением действительности. Разумеется, всегда можно привести яркий пример чисто экзогенной смерти и с некоторым трудом подобрать соответствующий пример чисто эндогенной смерти. Однако в подавляющем большинстве случаев наблюдается именно промежуточная ситуация, когда налицо сложное взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов. Метод Буржуа-Пиша никак не учитывает этого взаимодействия, представляя

общую смертность как простую сумму экзогенной и эндогенной компонент*.

Обсуждая гипотезу эндогенных причин смерти, следует признать, что она является значительно более глубокой и содержательной, чем рассмотренная ранее гипотеза экологического кризиса. Действительно, гипотеза эндогенных причин смерти дает разумное объяснение наблюдаемых тенденций смертности и даже позволяет их количественно прогнозировать. Согласно этой гипотезе, отнюдь не все случаи смерти в молодом и среднем возрасте следует считать преждевременными и сравнительно легко устранимыми. Наоборот, предполагается, что для каждого возраста характерен свой биологический предел снижения смертности, который увеличивается с возрастом, отражая старение организма. Безусловно, данное положение гипотезы больше соответствует реальным данным, чем представления гипотезы экологического кризиса. Тем не менее этот перспективный подход нуждается в серьезной доработке, поскольку в действительности общая смертность определяется не суммой, а взаимодействием экзогенных и эндогенных факторов.

Недостаточная разработанность гипотезы эндогенных причин смерти проявляется и при определении с ее помощью путей и перспектив продления человеческой жизни. Так, исходя из данной гипотезы, можно ожидать, что дальнейшее увеличение продолжительности жизни будет достигнуто путем снижения смертности от отдельных эндогенных причин. Это положение оказывается, однако, далеко не очевидным при более тщательном анализе современных данных. Более того, в последние годы накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о том, что борьба с отдельными эндогенными причинами смерти хоть и приводит к некоторому снижению смертности от этих причин, практически не влияет на общую смертность. Иначе говоря, снижение смертности от одних причин нередко компенсируется ростом смертности от других, так что в итоге не происходит ожидаемого увеличения продолжительности жизни. Приведем только несколько примеров, иллюстрирующих данное положение.

В конце 60-х годов Всемирной организацией здравоохранения на базе трех европейских центров — Эдинбурга, Будапешта и Праги — было проведено исследование эффективности первичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью клофибрата — препарата, снижающего содержание холестерина в крови [Committee of Principal Investigators, 1978]. В исследовании, продолжавшемся пять лет, участвовало 10 627 практически здоровых мужчин среднего возраста, имеющих повышенное содержание холестерина в крови. Лица, участвовавшие в исследовании, были случайным образом разбиты на две группы, одна из которых получала клофибрат. В результате в

*В связи с этим А.Г. Вишнеvский и Е.М. Андреев предприняли попытки дополнить подход Буржуа-Пиша представлением о так называемых квазиэндогенных причинах смерти [Вишнеvский, 1982; Андреев, 1987].

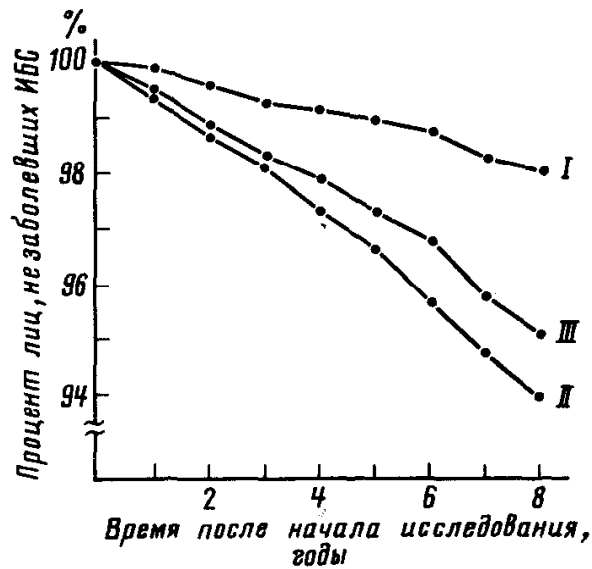


Рис. 20

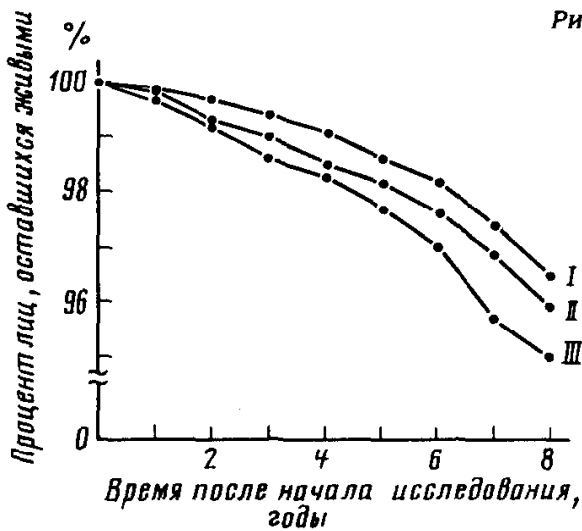


Рис. 21



Рис. 22

Рис. 20. Изменение доли мужчин, не заболевших ишемической болезнью сердца, во времени

Результаты совместного исследования первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС):

I — мужчины с низким уровнем холестерина в плазме крови, не получавшие клофибрат; II — мужчины с высоким уровнем холестерина в плазме крови, не получавшие клофибрат; III — мужчины с высоким уровнем холестерина в плазме, получавшие клофибрат.

Построено на основании данных [Committee of Principal Investigators, 1978]

Рис. 21. Выживаемость мужчин 30-59 лет, участвовавших в совместном исследовании первичной профилактики ишемической болезни сердца

I — мужчины с низким уровнем холестерина в плазме крови, не получавшие клофибрат; II — мужчины с высоким уровнем холестерина в плазме крови, не получавшие клофибрат; III — мужчины с высоким уровнем холестерина в плазме, получавшие клофибрат.

Построено на основании данных, приведенных в работе [Committee of Principal Investigators, 1978]

Рис. 22. Кумулятивная смертность участников проекта борьбы с множественными факторами риска

Сплошной линией (1) обозначена смертность мужчин, получавших обычное лечение, пунктиром (2) — мужчины, получавших специальное лечение. Рисунок взят из работы [MRFITRG, 1982]

группе, получавшей клофибрат, действительно произошло снижение содержания холестерина в крови и достоверное уменьшение заболеваемости ишемической болезнью сердца (на 20%) (рис. 20). В то же время ожидаемого снижения общей смертности по сравнению с контролем не произошло из-за роста смертности от причин, не связанных с болезнями сердца, в том числе от онкологических заболеваний (рис. 21).

В 70-х годах в США была осуществлена большая программа по борьбе с основными факторами риска коронарной болезни сердца. В течение семи лет проводилось обследование 12 866 мужчин, имеющих высокий риск этого заболевания (высокий уровень холестерина в крови, высокое диастолическое давление, курение). В результате активных мер, включающих медикаментозное лечение гипертонии, борьбу с курением (вплоть до применения гипноза), диету с низким содержанием жиров, удалось значительно снизить уровни всех перечисленных факторов риска. В результате этих мер действительно произошло некоторое снижение смертности от коронарной болезни сердца (17,9 смертей на 1000 человек в опытной группе и 19,3 — в контрольной, различия статистически малозначимы). Однако общая смертность от всех причин при этом практически не изменилась (41,2 смерти на 1000 человек в опытной группе и 40,4 — в контрольной, различия статистически недостоверны, рис. 22) [MRFITRG, 1982].

В исследовании, проведенном Клиникой по изучению липидов, использовался другой препарат, снижающий уровень холестерина в крови, — холестирамин [Lipid Research Clinics Program, 1984]. В этом рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем, продолжавшемся семь лет, участвовало 3806 мужчин без признаков заболеваний, с гиперхолестеринемией. В опытной группе, получавшей холестирамин, действительно произошло снижение содержания холестерина в крови, уменьшились заболеваемость и смертность от болезней сердца. Однако из-за увеличения смертности от других причин достоверного уменьшения общей смертности не произошло.

В одном из недавних исследований по первичной профилактике ишемической болезни сердца — Хельсинском исследовании — использовали другой препарат, снижающий уровень холестерина в крови, — гемфиброзил [Frick et al., 1987]. В эксперименте, продолжавшемся пять лет, участвовало 4081 мужчин среднего возраста с асимптоматической первичной дислипидемией. В опытной группе, получавшей гемфиброзил, произошло достоверное снижение содержания в крови холестерина и триглицеридов. Однако, несмотря на достоверное снижение частоты болезней сердца, снижения общей смертности не произошло из-за роста смертности от других причин.

Несколько другой способ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний был использован в Американском исследовании здоровья врачей. Здесь в качестве профилактического агента использовался аспирин, известный своим антитромботическим действием. В исследовании приняло участие 22 тыс. здоровых добровольцев, которые были случайным отбором разделены на две группы, одна из

которых в течение пяти лет получала аспирин, а другая — плацебо [Young et al., 1988]. В группе, получавшей аспирин, общее число инфарктов миокарда, а также число фатальных инфарктов миокарда было достоверно меньше, чем в контрольной группе. Однако из-за роста смертности от других причин, включая инсульт, достоверного снижения общей смертности не произошло [Relman, 1988; Young et al., 1988].

Список подобных примеров можно было бы продолжить, однако даже этих фактов вполне достаточно, чтобы задуматься, действительно ли связь между общей смертностью и смертностью от отдельных причин настолько проста, как это представляется на первый взгляд. В 1986 г., когда мы впервые обратили внимание на факт удивительного постоянства общей смертности при профилактических вмешательствах по предупреждению отдельных болезней, наше обобщение казалось многим исследователям преждевременным. Однако впоследствии именно к такому выводу независимо пришли и другие исследователи [Klevay, 1987; Oliver, 1988], проанализировав множество самых разных профилактических вмешательств.

Другой факт странного взаимодействия между общей смертностью и составляющими ее причинами проявляется в самом явлении исторической стабильности возрастной компоненты смертности людей. Действительно, как уже отмечалось, данное явление позволяет прогнозировать смертность населения на основании одних лишь демографических таблиц дожития путем анализа возрастной динамики общей смертности. Иначе говоря, предел снижения смертности взрослых людей оказывается возможным рассчитать на основании таблиц дожития, относящихся к началу нашего века, не имея никакой информации о структуре причин смерти. Получается, что причины смерти представляют собой в данном случае лишнюю сущность, без которой вполне можно обойтись при прогнозировании смертности людей. Более того, получается, что явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности не может быть согласовано с концепцией причин смерти. Действительно, хорошо известно, от каких причин снизилась смертность людей в XX в. Это в первую очередь пневмония, грипп, туберкулез, энтериты и другие инфекционные заболевания [Bourgeois-Pichat, 1979]. Известно также, что смертность от каждой из указанных причин меняется с возрастом. Поэтому их ликвидация должна была неизбежно изменить возрастную динамику общей смертности и величину ее возрастной компоненты. Однако, как было показано ранее, возрастная компонента смертности либо меняется незначительно, либо не меняется вовсе. Единственный способ разрешать это противоречие состоит в том, чтобы признать, что причины смерти не являются независимыми друг от друга, а согласованы между собой так, что возрастная компонента смертности остается исторически стабильной, несмотря на резкое изменение структуры причин смерти. Однако тогда возникает следующий вопрос: каким же образом причины смерти

"договариваются" между собой так, что возрастная компонента смертности остается неизменной?

Поскольку долгое время нельзя было предложить разумного ответа на данный вопрос, пусть даже в виде гипотезы, многие подобные факты и наблюдения воспринимались как нечто мистическое. Поэтому их обычно игнорировали или объясняли в каждом конкретном случае по-разному. Так, известный генетик А. Жакар, заметив, что у монозиготных близнецов наблюдается большое сходство по причинам смерти, но малое сходство по срокам их жизни, ограничился выводом, что данное явление "оставляет мало оправданий для какой-либо биологической интерпретации" [Jacquard, 1982, p. 310].

Между тем все эти факты могут быть сравнительно легко объяснены в рамках гипотезы ограниченной надежности организма, к рассмотрению которой мы сейчас и перейдем.

Гипотеза ограниченной надежности организма. Согласно этой гипотезе, предложенной в 1978 г., организм представляет собой многократно резервированную систему с высокой, но не бесконечно большой надежностью [Гаврилов, 1978а; Гаврилов и др., 1978]. Поэтому всегда существует некоторая вероятность того, что помехи в работе отдельных элементов организма случайным образом совпадут во времени, и организм перейдет в состояние неспецифической уязвимости. Такой отказ "вызывает целый каскад зависимых отказов других систем в организме, поэтому непосредственных причин смерти существует много" [Гаврилов, 1978б, с. 490]. На рис. 23 приведена простейшая схема, иллюстрирующая смысл данной гипотезы. Согласно этой схеме, организм, находящийся в нормальном состоянии, может погибнуть лишь в экстремальных ситуациях, безусловно летальных для любого, даже самого здорового организма (что соответствует фоновой компоненте смертности, которая в развитых странах уже близка к нулю). Кроме того, в результате отказа одной из систем организма он может также перейти в состояние неспецифической уязвимости, получившее название "нежилец" [Гаврилов, 1984б; Гаврилов и др., 1982]. Следует отметить, что это состояние имеет вполне ясный биологический смысл. Например, отказы в системе иммунитета, частота которых резко растет с возрастом, создают именно неспецифическую уязвимость к самому широкому спектру заболеваний, как эндогенных, так и экзогенных [Walford et al., 1978]. Попав в состояние неспецифической уязвимости, организм быстро погибает от любой, первой попавшейся причины.

Как видно из данной схемы, возрастная компонента смертности определяется скоростью первой лимитирующей стадии перехода организма из нормального состояния в состояние "нежилец". Это означает, что возрастная компонента смертности *не складывается* из отдельных причин смерти, а, наоборот, *распределяется* по ним. Иначе говоря, скорость первой лимитирующей стадии определяет величину *квоты на смерть*, которая затем распределяется между ее различными конкретными проявлениями, получившими тенденциозное название "причин" смерти. Предложенная схема позволяет

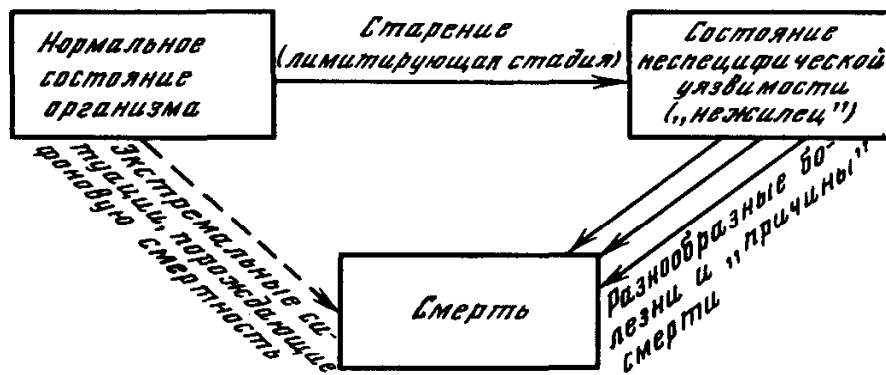


Рис. 23. Простейшая кинетическая схема выживаемости организмов, иллюстрирующая гипотезу промежуточного состояния неспецифической уязвимости

объяснить, почему ликвидация отдельных эндогенных причин смерти не может существенно изменить величину биологической компоненты смертности. В самом деле, всякое уменьшение скорости гибели организмов, находящихся в состоянии неспецифической уязвимости, неизбежно ведет к увеличению доли организмов, находящихся в этом состоянии, и к восстановлению прежнего уровня смертности за счет повышения смертности от других причин.

Итак, гипотеза ограниченной надежности организма объясняет явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности, а также факты "самостоятельного" поведения общей смертности относительно составляющих ее причин. Более того, данная гипотеза позволяет обосновать справедливость формулы Гомперца—Мейкема исходя из таких простейших представлений о природе старения, как уменьшение кратности резервирования систем организма с возрастом [Гаврилов, 1978; Гаврилов и др., 1978]. Поэтому представление об ограниченной надежности организма является достаточно обоснованным и естественным, чтобы использовать его в качестве рабочей гипотезы для определения путей и перспектив продления человеческой жизни.

Согласно такому представлению, в любом возрасте всегда существует некоторый риск смерти, определяемый ограниченной надежностью организма. Это положение прямо противоположно приведенной ранее точке зрения некоторых геронтологов, что факты феноменального долголетия указывают, сколько могли бы жить все люди при благоприятных условиях. Исходя из гипотезы ограниченной надежности организма, это на первый взгляд правдоподобное рассуждение столь же маловероятно, как, например, утверждение о достижимости поголовного крупного выигрыша в лотерее на основании фактов отдельных выигрышей. Таким образом, данная гипотеза связывает перспективы продления человеческой жизни не с полной ликвидацией случаев так называемой преждевременной смерти, а со значительно более реальной задачей постепенного снижения риска гибели в каждом возрасте.

В отличие от гипотезы эндогенных причин смерти обсуждаемая гипотеза утверждает, что проблема продления человеческой жизни

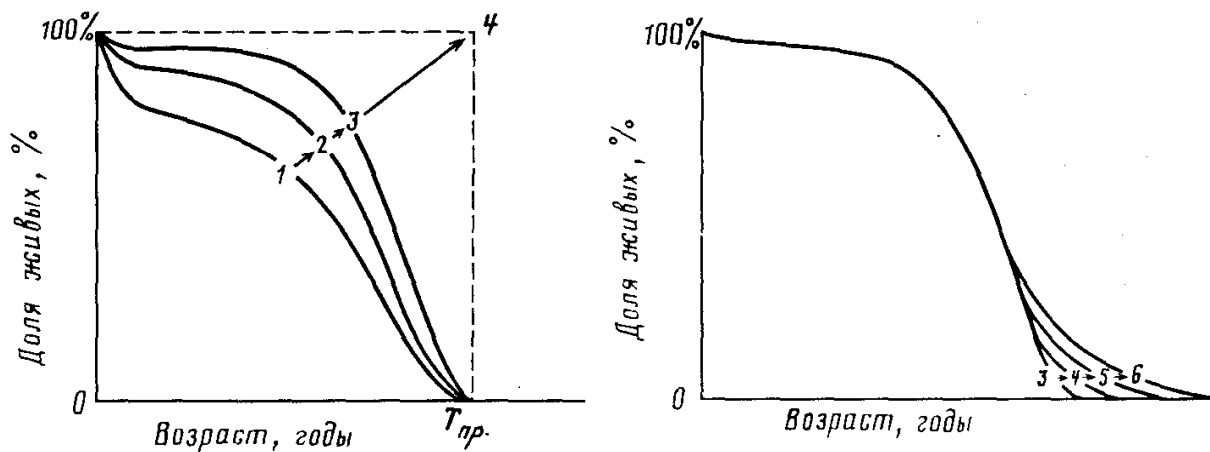


Рис. 24. Схема, иллюстрирующая традиционные представления о тенденциях изменения продолжительности жизни людей

Согласно традиционным представлениям, дальнейшее увеличение продолжительности жизни людей будет сопровождаться *ректангуляризацией* кривой дожития (кривая будет все более похожей на прямоугольник). 1, 2 — исторические этапы эволюции кривой дожития; 3 — современный вид кривой дожития; 4 — прогнозируемый предельный вид кривой дожития; $T_{пр}$ — гипотетический предел продолжительности жизни

Рис. 25. Схема, иллюстрирующая новые представления о тенденциях изменения продолжительности жизни людей

Согласно новым представлениям, будет наблюдаться прямо противоположный процесс: *деректангуляризация* кривой дожития за счет ускоренного снижения смертности в старших возрастах; 3 — современный вид кривой дожития; 4, 5, 6 — прогнозируемые последовательные типы кривых дожития

не сводится к борьбе с отдельными причинами смерти. Более того, гипотеза ограниченной надежности предсказывает, что снижение смертности от отдельных причин лишь тогда приведет к существенному снижению общей смертности, когда начальный этап разрушения организма (переход в состояние неспецифической уязвимости) перестанет быть лимитирующей стадией всего процесса. Поэтому борьба с отдельными эндогенными причинами смерти должна приводить к снижению смертности главным образом у лиц пожилого и старческого возраста, среди которых многие уже находятся в состоянии неспецифической уязвимости. Данный вывод прямо противоположен мнению некоторых исследователей [Fries, 1980], считающих, что по мере ликвидации отдельных причин смерти кривая дожития будет становиться все более "прямоугольной" (рис. 24). Однако, как показал анализ реальных данных по смертности людей, этот процесс, называемый иногда *ректангуляризацией* кривой дожития, отсутствует в возрастах старше 60 лет [Myers and Manton, 1983]. Более того, факторный анализ временных рядов смертности подтверждает предсказанное гипотезой ограниченной надежности преимущественное снижение смертности людей пожилого и старческого возраста [Gavrilov, Nosov, 1985]. Этот процесс, названный *деректангуляризацией* кривой дожития (рис. 25) стал особенно ин-

тенсивно проявляться в последнее десятилетие, способствуя увеличению доли пожилых и старых людей в общем составе населения. Наблюдаемое снижение смертности людей пожилого возраста не сопровождается, однако, улучшением их здоровья, о чем свидетельствует рост числа заболеваний, сопутствующих основной причине смерти [Myers, Manton, 1983].

Таким образом, гипотеза ограниченной надежности предсказывает, что традиционный подход, основанный на борьбе с отдельными причинами смерти, не имеет исторической перспективы. Согласно данной гипотезе, стратегия дальнейшей борьбы за продление человеческой жизни должна быть принципиально изменена. По-видимому, будущее принадлежит другой стратегии, основанной на выяснении механизмов обеспечения надежности организма, лежащей в основе его неспецифической резистентности к широкому спектру повреждающих факторов. В случае успеха в этом направлении можно рассчитывать на одновременное снижение смертности от самых разных заболеваний.

Такая формулировка перспектив и путей продления человеческой жизни может показаться на первый взгляд слишком абстрактной и чрезмерно радикальной. Однако именно в этом направлении уже ведутся конкретные исследования. Так, например, Всемирная организация здравоохранения утвердила и координирует так называемую Интегральную программу профилактики неинфекционных заболеваний [Glasunov et al., 1983]. Согласно этой программе, первостепенное значение имеют исследования, направленные на борьбу не с одной, а с целым рядом причин смерти. Уже найдены признаки (например, повышенный уровень глюкозы в крови), которые являются индикаторами неспецифической уязвимости организма к самому широкому спектру причин смерти, вплоть до несчастных случаев [Grabauskas et al., 1985]. Таким образом, разработка этой новой стратегии здравоохранения ведется на международном уровне и достигла стадии конкретных исследований. Определенный интерес в данном отношении представляют также исследования проф. В.М. Дильмана (1987), в которых показана возможность существования единых механизмов возникновения многих болезней и разработаны подходы к устранению целых групп "эндогенных" заболеваний, что составляет основу новой, так называемой интегральной медицины. Поэтому обсуждаемые пути продления жизни имеют вполне реальную научную основу.

ВИДОВАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

4.1. ОБЗОР ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ВИДОВОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Среди фундаментальных проблем биологии продолжительности жизни проблема межвидовых различий по срокам жизни занимает особое место. Действительно, пока мы не выясним причины огромных различий в продолжительности жизни разных биологических видов и не поймем механизмы ее изменения в ходе эволюции, наши представления о биологических основах продолжительности жизни следует считать по меньшей мере неполными. Для того чтобы убедиться, насколько существенны межвидовые различия по срокам жизни, не нужно даже сопоставлять между собой экзотические виды, а достаточно, например, сравнить продолжительность жизни человека и крысы, подчас живущих рядом и питающихся той же пищей. Так, крыса, прожившая пять лет, воспринимается исследователями как случай настолько невероятного долголетия, что его даже исключают из рассмотрения при статистической обработке данных [см.: Sacher, 1977]. Ясно, что столь значительные межвидовые различия являются одновременно и проблемой и ключом к решению целого ряда проблем биологии продолжительности жизни. Действительно, сопоставление длительности жизни видов с другими видовыми признаками является сейчас очень популярным подходом к выяснению биологических основ продолжительности жизни [Cutler, 1984a; Economos, 1980b; Hart, Setlow, 1974; Kato et al., 1980; Schwartz, Moore, 1979].

Большая величина межвидовых различий по срокам жизни привела к тому, что долгое время вопросу о точном измерении этих различий не придавалось решающего значения. Действительно, если мы сравниваем между собой дрозофилу, крысу и человека, то какой показатель их продолжительности жизни мы ни выберем, результат от этого принципиально не изменится — меньше всех живет дрозофила (месяцы), затем следует крыса (годы), и дольше всех живет человек (десятки лет). Более того, результаты сопоставления принципиально не изменяются, если мы вообще откажемся от чисел, заменив их рангами (кто на каком месте по срокам жизни). В этом случае, используя простейшие методы непараметрической статистики (расчет коэффициентов ранговой корреляции Кендалла или Спирмена), можно подтвердить существование всех установленных к

настоящему времени межвидовых корреляций, например положительную связь продолжительности жизни с размером тела или относительным весом мозга и отрицательную — с интенсивностью основного обмена. Использование ранговых показателей в данном случае даже более уместно, поскольку оно не создает иллюзии высокой точности и строгости полученных результатов.

Таким образом, анализ межвидовых различий долгое время не требовал знания абсолютных величин этих различий. В результате сложилась парадоксальная ситуация: сопоставление продолжительности жизни видов ведется сейчас с большой точностью, а мера продолжительности жизни вида отсутствует. *Значения видовой продолжительности жизни не измеряются, а назначаются* исследователями без указания обоснованных доверительных интервалов, поскольку надежность таких экспертных оценок не известна (например, [Cutler, 1984a]). Поэтому, несмотря на сложность последующих вычислительных процедур, степень обоснованности получаемых при этом выводов весьма сомнительна.

Следует признать, что сама проблема определения видовой продолжительности жизни является непростой задачей, несмотря на интуитивную очевидность этого понятия. В самом деле, большинство исследователей согласно, что речь идет о продолжительности жизни, характерной для особей данного вида. Но как ее определить, если всегда существует некоторое распределение по срокам жизни, зависящее от внешних условий и генетической структуры популяций особей данного вида? Какую цифру выбрать и как обосновать этот выбор? Разумеется, задача бы намного упростилась, если бы на этих распределениях удалось найти какую-либо особую точку, обладающую специфическими свойствами и соответствующую одному и тому же возрасту (в пределах данного вида), независимо от конкретных условий и особенностей изучаемых популяций. Таким образом, мы вновь возвращаемся к проблеме индивидуальных различий по срокам жизни.

Как было показано ранее, анализ распределений по срокам жизни является довольно трудоемкой и сложной задачей, без всякой гарантии на успех в смысле выделения какой-то особой точки, соответствующей видовой продолжительности жизни. Более того, интенсивность смертности обычно плавно растет с возрастом, без каких-либо изломов, указывающих на существование особых возрастных периодов (см. также раздел 5.1), поэтому данная проблема на первый взгляд представляется довольно безнадежной.

Один из путей "решения" этой проблемы состоит в том, чтобы постулировать существование особого возраста и наделить его желаемыми свойствами. Лучше всего для такой роли годится максимальная продолжительность жизни, относительно которой можно делать любые утверждения без большого риска быть опровергнутым ввиду недостатка надежных статистических данных для предельно старших возрастов. По-видимому, именно так возникло и путем длительного взаимного цитирования утвердилось представление о

существовании "очевидного биологического предела" продолжительности жизни, который в случае человека "оставался неизменным для всех времен, рас и цивилизаций" [Economos, 1985]. Обращает на себя внимание категоричность этого утверждения при полном отсутствии сколь либо убедительных доказательств.

Подобное представление довольно распространено. Так, некоторые авторы утверждают, что "максимальная продолжительность жизни в течение многих веков остается неизменной" [Ванюшин, Бердышев, 1977, с. 80], признавая, однако, что "до сих пор также не установлен максимальный срок долгожительства" [Там же, с. 79]. Естественно, возникает вопрос: как убедиться в исторической неизменности максимальной продолжительности жизни, если ее величина до сих пор неизвестна?

Тот же вопрос возникает и при изучении многих других публикаций, включая, например, статью Абрамса. С одной стороны, он справедливо отмечает, что "все еще точно неизвестно, сколь долго способны жить люди" [Abrams, 1985, p. 81]. Однако в этой же статье он утверждает, "Хотя ожидаемая продолжительность жизни в Соединенных Штатах значительно возросла с 1900 г., длительность жизни — биологический предел — остается тем же, что и в древнейшие времена" [Ibid, p. 78]. Остается загадкой, на основании каких фактов и доказательств сделан столь сильный вывод и как вообще можно убедиться в неизменности того, что "все еще точно неизвестно".

Субъективность оценок видового предела продолжительности жизни проявляется также и в значительном расхождении мнений специалистов (табл. 7). В этом перечне, напоминающем стенограмму аукциона, заметны повышенная встречаемость круглых чисел, и в частности частое употребление числа 100. Обращая внимание на это комичное обстоятельство, Б.Ц. Урланис писал: "В утверждениях о 100-летнем сроке сказывается магнетизм круглого числа, которое само по себе является результатом принятия человеком десятичной системы счета. Эта последняя, в свою очередь, основывается на числе пальцев обеих рук или обеих ног у человека. На каком же основании можно утверждать, что длина жизни человека определяется числом пальцев его рук, умноженным на 10? [Урланис, 1978, с. 252].

Интересно также отметить, что известный геронтолог Р. Катлер на протяжении одной и той же статьи приводит то одно, то другое значение видовой продолжительности жизни человека, используя в конечном итоге десять величин — 86, 90, 91, 94, 95, 96, 110, 110, 113, 115 лет [Culter, 1984a, а также табл. 7].

Точность приведенных оценок неизвестна, что, в частности, проявляется в отсутствии обоснованных доверительных интервалов. Тем не менее некоторые эксперты из осторожности приводят не значение видовой продолжительности жизни, а предполагаемый диапазон, в котором, по их мнению, находится эта величина:

90—95 лет [Зубов, Козлов, 1982];

90—100 лет [Чеботарев, 1978];

100—110 лет [Курцмен, Гордон, 1982; Economos, 1985];
110—115 лет [Strehler, Mildvan, 1960; Spector, 1974];
112,5—137,5 года [Barnett, 1982];
115—150 лет [The New Encyclopædia Britannica, 1989, vol. 7, p. 347];
120—130 лет [Ванюшин, Бердышев, 1977];
125—150 лет А. А. Богомолец, цит. по: [Урланис, 1978];
150—180 лет П. П. Лазарев, цит. по: [Урланис, 1978];

Видно, однако, что даже эти приблизительные оценки довольно слабо перекрываются.

Приведенные данные касались оценки видовой продолжительности жизни человека. Относительно других биологических видов разногласий не так много, очевидно, в связи с меньшим числом исследователей, считающих себя экспертами в данной области [Аринчин, 1982; Cutler, 1984a]. Однако поскольку наиболее надежные данные по продолжительности жизни относятся все-таки к человеку, то существующие разногласия в оценках экспертов особенно настораживают. По-видимому, единственный вывод, который можно сделать из рассмотрения этих оценок, состоит в том, что они непригодны для научных исследований.

Казалось бы, выход из создавшегося положения состоит в том, чтобы просто регистрировать достоверно установленные случаи долгожительства. Тогда, согласно последним сообщениям, видовой предел продолжительности жизни человека составляет 120 лет и 237 дней [The Guinness Book of Records, 1990]. Однако нет никакой уверенности в том, что этот рекорд не будет побит в дальнейшем. Таким образом, данная научная проблема приобретает привкус спортивной хроники рекордов. При обсуждении же проблемы видовой продолжительности жизни других организмов ее анализ нередко скатывается до уровня охотничьих рассказов. Ясно, что на основании подобных данных трудно рассчитывать на выяснение биологических основ продолжительности жизни.

Другой подход к разработке данной проблемы состоит в использовании методов статистики экстремальных значений [Гумбель, 1965], исходя из которых следует регистрировать не максимальную, а *наибольшую характеристическую продолжительность жизни*, которая равна возрасту последнего организма, оставшегося в живых из выборки известного размера. В этом случае можно проводить статистическую обработку данных и сопоставлять между собой значения наибольшей характеристической продолжительности жизни для разных видов. Необходимо, однако, учитывать, что величина наибольшей характеристической продолжительности жизни растет с увеличением числа наблюдений, причем этот рост может быть не ограничен сверху. Следовательно, при сопоставлениях нужно учитывать размер выборки. В настоящее время такой поправки на число наблюдений никто не проводит. Поэтому естественно ожидать, что для человека при огромной численности населения Земли и длительной регистрации случаев долгожительства величина наи-

Таблица 7

Оценки биологического предела продолжительности жизни человека

Максимальная продолжительность жизни, годы	Источник данных (ссылка)
60	Harvey et al., 1987, p. 185
70	Harvey, Clutton-Brock, 1985, p. 566
80	Моисей: "Дней лет наших семьдесят лет, а при большей крепости восемьдесят лет..." (Псалтырь, псалом 89, молитва Моисея)
86	De Moivre, XVIII век, цит. по: Thatcher, 1982, p. 348
90	Cutler, 1984a, p. 94
91	Cutler, 1984a, p. 71
91	Cutler, 1984a, p. 95
93,1	Sacher, 1978: 34000 дней
94	Cutler, 1984a, p. 32
95	Hart, Setlow, 1974 Tolmasoff et al., 1980 von Hahn, 1983 Cutler, 1984a, p. 6 Witten, 1985
95,5	Hofman, 1983
96	Cutler, 1984a, p. 21
100	Flourens, 1856 Тарханов, 1891 Sacher, 1959 Давыдовский, 1962 Zepelin, Rechtschaffen, 1974 Economos, 1980a; 1980b; 1982 Bremermann, 1982 Cutler, 1984a, p. 4, 127—128 Rothstein, 1986 Nakano et al., 1990
100,3	Hofman, 1984
103	Strehler, Mildvan, 1960
110	Hayflick, 1975 Stanley et al., 1975 Schwartz, Moore, 1977 Kato et al., 1980
110	Röhme, 1981 Clarke, 1982 Cutler, 1984a, p. 23 Masoro, 1988
113	Walford, 1983 Cutler, 1984a, p. 123 Sunlin, 1985
113,586	Fries, 1983: 113 лет и 214 дней
114	Fries, 1980
115	Benjamin, 1982 Cutler, 1984a, p. 75 Schneider, 1985

Таблица 7 (окончание)

Максимальная продолжительность жизни, годы	Источник данных (ссылка)
	Pioli et al., 1986 Hayflick, 1988
115,1	Tretton, Courtois 1989
120	"И сказал Господь: не вечно Духу Моему быть пренебрегаемым человеками; потому что они плоть; пусть будут дни их сто двадцать лет (Бытие, 6:3)
	Cramer, 1981
	Solomon, 1983
	Comfort, 1984
	von Ardenne, 1985
	Lestienne, 1988
120,649	The Guinness Book of Records 1990: 120 лет и 237 дней
121	Berdyshev, Asadov, 1985
125	Варнец, 1982
160	Прокофьев и др., 1982
167	Жирмунский, Кузьмин, 1980
200	Hufeland, 1796

большей характеристической продолжительности жизни будет значительно превышать соответствующую оценку для вида с той же долговечностью, но представленного десятком особей в зоопарке. Стоит ли после этого удивляться, что на большинстве межвидовых корреляций данные по человеку обычно выпадают из общей зависимости, т.е. человек живет дольше, чем это следовало бы ожидать на основании его анатомических, физиологических и биохимических характеристик? Иногда эти отклонения пытаются приписать особому положению человека как биосоциального существа [Аршавский, 1982], однако, прежде чем обсуждать эту интересную гипотезу, следует сначала исключить возможность другого, более простого объяснения, связанного с различиями в числе наблюдений.

Разумеется, если бы действительно существовал абсолютный верхний предел продолжительности жизни для каждого вида, то при достаточно большом числе наблюдений максимальная продолжительность жизни была бы хорошей оценкой величины этого предела. Однако перед тем как начинать измерение величины видового предела продолжительности жизни, необходимо прежде всего проверить, действительно ли он существует.

4.2. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВИДОВОЙ ПРЕДЕЛ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ?

Существование видového предела продолжительности жизни долгое время представлялось настолько очевидным, что вопрос о правомерности такого утверждения даже не поднимался. Сомнения по данному вопросу выглядели столь же нелепо, как сомнения в самом факте ограниченности длительности жизни организмов и в справедливости древнего тезиса "все люди смертны". Уверенность в существовании видového предела была абсолютной ввиду отсутствия разумной альтернативы.

Между тем при более тщательном рассмотрении этой точки зрения оказывается, что она далеко не так очевидна. Действительно, гипотеза видového предела в неявной форме содержит предположение о существовании предельного возраста, обладающего особыми свойствами. Это довольно сильное утверждение отнюдь не эквивалентно факту ограниченной продолжительности жизни. Так, например, продолжительность жизни атомов радиоактивного элемента ограничена, что проявляется, в частности, в существовании конечного среднего времени их жизни. Однако в данном случае нельзя указать никаких предельных времен, обладающих особыми свойствами. Разумеется, всегда можно определить период полураспада радиоактивного элемента, а также время, за которое распадается 95, 99 или 99,9% исходного числа атомов. Подобным образом можно рассчитать множество значений, ни одно из которых не имеет никаких принципиальных преимуществ перед другими. Абсолютного же предела продолжительности жизни атомов радиоактивного элемента, как известно, не существует. Естественно, что в выборке конечного размера всегда какой-то атом распадается последним, но величина такой "максимальной продолжительности жизни" неограниченно растет с увеличением числа наблюдений. В статистике экстремальных значений показано, что наибольшая характеристическая продолжительность жизни растет в данном случае пропорционально логарифму исходного числа атомов [Гумбель, 1965].

Итак, гипотеза видového предела вовсе не эквивалентна факту ограниченной продолжительности жизни организмов и не является самоочевидной. Более того, имеются сомнения даже в ее теоретической состоятельности. Одно из таких замечаний приведено в учебнике по теории вероятностей, написанном выдающимся математиком Ф. Феллером. Эта книга, выдержавшая три издания, является стандартным учебником для студентов. Однако, как выяснилось в ходе научной дискуссии, в которой принимал участие один из авторов настоящей книги, осведомленность сторонников гипотезы видového предела в вопросах теории вероятностей является весьма неполной, поэтому необходимо все же привести краткую выдержку из этого известного учебника.

В самом начале книги Феллер ставит следующий вопрос: "Какие

числа могут и какие не могут представлять продолжительность жизни человека? Существует ли максимальный возраст, сверх которого жизнь невозможна, или для возрастов возможны любые значения? Мы, конечно, не решимся допустить, что человек может дожить до 1000 лет, и тем не менее обычная практика страхового дела не принимает никакой границы для продолжительности жизни. В соответствии с формулами, на которых основаны современные таблицы смертности, доля людей, доживающих до 1000 лет, имеет величину порядка единицы, деленной на 10^{1036} , — числа, начинающегося с 10^{27} миллиардов нулей ... В течение столетия рождается менее чем 10^{10} людей, и, чтобы статистически опровергнуть приведенное выше утверждение, потребовалось бы более чем 10^{1035} столетий, что превышает возраст земного шара более чем в 10^{1034} раз. Очевидно, столь исключительно малые вероятности совместимы с нашим представлением о невозможности. Можно было бы подумать, что их употребление является полным абсурдом; в действительности оно совершенно безвредно и приводит к упрощению многих формул. Кроме того, если бы мы решили всерьез исключить возможность дожить до 1000 лет, то мы должны были бы допустить существование максимального возраста. А право же, предположение, что можно дожить до x лет, но нельзя прожить x лет и две секунды, несколько не привлекательнее, чем представление об отсутствии границы для продолжительности жизни" [Феллер, 1984, с. 24—25].

Аналогичное мнение высказывает французский демограф и генетик А. Жакар, считающий, что, "сколь бы стары мы ни были, вероятность нашей смерти в течение следующего часа никогда не равна единице; поэтому нет такого последнего барьера, о который бы мы все разбивались" [Jacquard, 1982, p. 303]*. Само же представление о видовом пределе продолжительности жизни А. Жакар называет "чрезвычайно смутной концепцией" [Ibid].

Таким образом, очевидная на первый взгляд гипотеза видового предела при более внимательном рассмотрении оказывается весьма спорной и даже сомнительной. Поэтому, естественно, возникает вопрос о проверке ее справедливости.

Следует отметить, что проверка справедливости представлений о видовом пределе в принципе является реально выполнимой задачей. Действительно, если такой предел существует, то в этом предельном возрасте число доживающий (l_x) должно обратиться в нуль, вероятность смерти (q_x) — стать равной единице, а интенсивность смертности в этом возрасте (μ_x) — устремиться в плюс бесконечность. Таким образом, для проверки данной гипотезы достаточно исследовать особенности распределения продолжительности жизни в

* А. Жакар имеет в виду барьер на оси времени, соответствующий предельному возрасту.

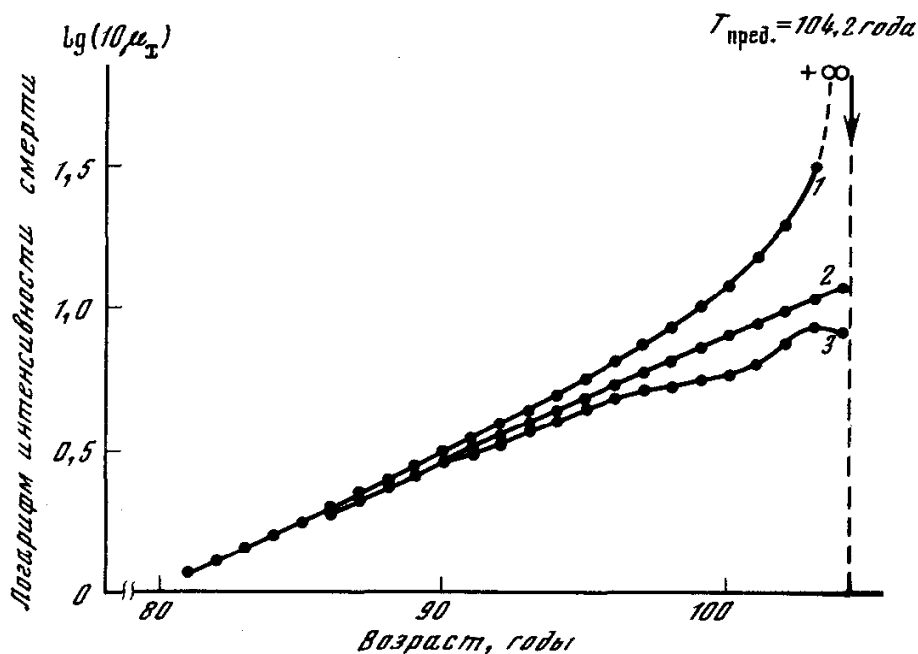


Рис. 26. Проверка гипотезы видового предела продолжительности жизни человека

1 — теоретическая зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста, соответствующая случаю, когда видовой предел продолжительности жизни существует; 2 — теоретическая зависимость, соответствующая экспоненциальному росту интенсивности смертности с возрастом (закон Гомперца с параметрами $R = 3,46 \cdot 10^{-5}$, год^{-1} и $\alpha = 0,101 \text{ год}^{-1}$); 3 — реальная зависимость логарифма интенсивности смертности мужчин Швеции от возраста. Статистические данные в интервале 81—85 лет соответствуют смертности мужчин Швеции в 1956—1960 гг. [см.: Гаврилова и др., 1983], а в интервале 85—100 лет — смертности в 1945—1967 гг. [Depoid, 1973]

области предельных возрастов* и проверить, действительно ли здесь наблюдается катастрофический рост интенсивности смертности.

На рис. 26 приведена возрастная динамика интенсивности смертности мужчин Швеции. Верхняя теоретическая зависимость соответствует случаю, когда видовой предел продолжительности жизни действительно существует. Эта зависимость рассчитана в предположении, что *вероятность смерти* растет с возрастом экспоненциально. Тогда в некотором возрасте вероятность смерти становится равной единице, что соответствует абсолютному пределу продолжительности жизни. Вторая теоретическая зависимость рассчитана для случае экспоненциального роста *интенсивности смертности* (закон Гомперца), что в приведенных на рисунке полулогарифмических координатах соответствует прямой линии. Видно, что в начальном участке (область небольших возрастов) эти теоретические зависимости практически совпадают друг с другом. Поэтому многие исследователи часто не различают понятий вероятности смерти и интенсивности смертности, считая, что закон Гомперца соответствует также и экспоненциальному росту вероятности смерти. Из рисунка

* Под областью предельных возрастов понимается отрезок на возрастной оси, максимально приближенный к гипотетическому пределу продолжительности жизни, в котором легче всего проверить гипотезу существования этого предела.

видно, однако, что с возрастом расхождение между этими двумя теоретическими зависимостями стремительно растет. Принципиальное отличие между ними состоит в том, что в первом случае абсолютный предел продолжительности жизни существует, а во втором отсутствует. В этом нетрудно убедиться, проинтегрировав уравнение Гомперца—Мейкема:

$$l_x = l_0 \exp \left[-Ax - \frac{R}{\alpha} (e^{\alpha x} - 1) \right], \quad (47)$$

где l_x — число доживших до возраста x , l_0 — исходная численность популяции в начальный момент времени. В частном случае, когда параметр A равен нулю, эта зависимость соответствует закону Гомперца. Анализируя приведенную формулу, нетрудно заметить, что при любых значениях параметров число выживших становится равным нулю лишь при бесконечно большом возрасте, т.е. абсолютный предел продолжительности жизни отсутствует. Из рисунка также видно, что реальные данные (рис. 26, зависимость 3) лежат значительно ближе к теоретической зависимости, соответствующей закону Гомперца (см. рис. 26, зависимость 2). Таким образом, наблюдаемая динамика смертности не подтверждает гипотезу видового предела продолжительности жизни. Более того, можно заметить, что в области больших возрастов реальные данные имеют даже несколько меньшие значения смертности, чем это предсказывает закон Гомперца. Поэтому число людей, доживающих до старших возрастов, даже немного превышает теоретически ожидаемое, рассчитанное по приведенной выше формуле. Следовательно, эти отклонения только усиливают вывод о том, что гипотеза видового предела продолжительности жизни не согласуется с реальными данными.

Разумеется, приведенный пример является далеко не единственным. Для обстоятельной проверки гипотезы видового предела было исследовано 26 таблиц смертности долгожителей, построенных отдельно для мужчин и женщин Франции (6 таблиц), Нидерландов (6 таблиц), Швеции (8 таблиц) и Швейцарии (6 таблиц) [Depoid, 1973]. Оказалось, что в возрастном интервале 90—103 года интенсивность смертности возрастает плавно в соответствии с законом Гомперца, причем темпы этого роста оказываются несколько меньше, чем в более ранних возрастах (период удвоения интенсивности смертности долгожителей составил около 9 лет) [Гаврилов и др., 1984]. Никакого катастрофического роста интенсивности смертности, предсказываемого гипотезой видового предела, при этом не наблюдается.

Интересно заметить, что многие демографы уже давно пришли к выводу об отсутствии верхнего предела продолжительности жизни человека. Так, например, в 1961 г. крупнейший демограф нашего века Альфред Сови, являющийся главой французской демографической школы и долгое время возглавлявший Комиссию ООН по населению, посвятил этой проблеме целую книгу под названием "Пределы человеческой жизни". Внимательно проанализировав все известные к

тому времени факты, А. Сови в заключение своей книги сделал следующий вывод: "Иллюзорны попытки установить точный потолок для человеческой жизни" [Sauvy, 1961, p. 131].

Следует, однако, отметить, что приверженцы гипотезы видового предела удивительно невосприимчивы к каким-либо аргументам. Их вера в существование абсолютного предела продолжительности жизни сравнима лишь с силой религиозного убеждения, что особенно удивительно, поскольку противоположная точка зрения могла бы принести им больше утешения. В ответ на приведенные аргументы сторонники этой гипотезы помещают видовой предел в область, недоступную пока для статистического наблюдения. В данном случае действительно трудно что-либо проверить, хотя некоторые материалы по смертности людей старше 100 лет все же имеются [Greenwood, Irwin, 1939]. Анализ этих материалов показывает, что в самых крайних возрастах интенсивность смертности практически перестает расти с возрастом так, что кинетика смертности долгожителей совпадает с кинетикой радиоактивного распада, причем период "полураспада" соответствует примерно одному году [Гаврилов, 1980; Гаврилова, Гаврилов, 1982]. А как уже отмечалось, в этом случае не может существовать абсолютного предела продолжительности жизни. Вывод о том, что динамика смертности в предельно старших возрастах следует кинетике первого порядка, был сделан и другими исследователями [Greenwood, Irwin, 1939], в том числе и А. Экономосом, показавшим справедливость этой закономерности для человека и ряда лабораторных животных [Economos, 1980; 1983]. Удивительно то, что А. Экономос, настаивая на своем приоритете в открытии новой кинетики смертности старых организмов (закон радиоактивного распада), утверждает, вопреки собственным результатам, что абсолютный предел продолжительности жизни существует и равен для человека 100—110 годам [Economos, 1985].

Другой прием, используемый приверженцами гипотезы видового предела, состоит в том, чтобы придумать несколько таких пределов. Так, когда выяснилось, что гипотеза видового предела не соответствует реальным данным, было введено новое предположение, что в популяции людей 95% имеют предельную продолжительность жизни 100 лет, 4,75% — 110 лет, 0,25% — 120 лет [Кольтовер, 1984]. Необоснованность и искусственность подобного допущения очевидна уже из использования круглых чисел. Однако даже при таком произвольном подборе параметров не удается достичь соответствия с данными по смертности долгожителей: при сделанных допущениях после 91-го года жизни должно наблюдаться временное падение интенсивности смертности в этом возрастном интервале хотя и начинается рост смертности [Гаврилов и др., 1984]. На самом же деле интенсивность смертности в этом возрастном интервале хотя и медленно, но неуклонно растет, причем ее прирост к 96 годам составляет 45% по сравнению с уровнем 91-го года жизни [Там же]. Таким образом, даже если постулировать желаемую гетерогенность популяции, представление об абсолютном пределе продолжи-

тельности жизни все равно не согласуется с реальными данными. Кроме того, следует отметить, что рассуждения о "примеси мутантов-долгожителей" не согласуются с приведенными ранее фактами особенно низкой наследуемости продолжительности жизни в возрастах старше 70 лет (см. раздел 2.3). Наконец, такое объяснение совсем не годится в случае генетически однородных популяций лабораторных животных, в которых наблюдаются те же закономерности, что и для человека [Гаврилов, 1980; Economos, 1980; 1983].

Завершая обсуждение проблемы видového предела продолжительности жизни, приведем вывод известного эколога Г. Коли, обобщившего свои наблюдения в книге "Анализ популяций позвоночных" [Коли, 1979]. Показательно, что проблеме видového предела он посвятил целый раздел под названием "Неправильное понимание демографических параметров". В нем Коли, в частности, отмечает: «...даже наиболее точные демографические таблицы, составленные для человека и домашних животных, не обнаруживают ни малейшего намека на существование фиксированной потенциальной продолжительности жизни, сопровождающейся некоторым разбросом. "Потенциальная продолжительность жизни" — это в корне неправильная концепция. Она должна быть заменена вероятностным утверждением: животные не живут бесконечно долго не потому, что они физически не могут преодолеть некоторый пороговый барьер, но потому, что вероятность его преодоления даже при постоянном риске гибели становится исчезающе малой. Данное утверждение не следует рассматривать как дань математической софистике. Повидимому, это более точная аппроксимация для биологической реальности, чем модель, включающая понятие порогового возраста. Пороговые эффекты в биологических системах встречаются очень редко, и никаких данных, говорящих о необходимости их введения в модель смертности, не существует» [Коли, 1979, с. 166—167].

Значение данного вывода для биологии продолжительности жизни очевидно, и мы еще неоднократно будем к нему возвращаться, обсуждая вытекающие отсюда следствия. Более того, значимость вывода об отсутствии абсолютного предела длительности жизни выходит за рамки биологии продолжительности жизни и даже биологии в целом. Действительно, поскольку эта проблема затрагивает мировоззрение людей, она может иметь философское и общенаучное значение, занимая достойное место среди таких фундаментальных проблем, как, например, вопрос о конечности и безграничности Вселенной.

Кроме того, оказывается, что данная проблема имеет не только теоретическое, но и чисто прикладное значение, например для стратегии здравоохранения. Так, на основе гипотезы видového предела в свое время был сделан вывод, что по мере приближения средней продолжительности жизни к предельной будет происходить "компрессия заболеваемости", в результате чего все большую часть своей жизни люди будут оставаться здоровыми, а затем, в срав-

нительно короткие сроки, дряхлеть и умирать [Fries, 1980]. Таким образом, был сделан прогноз уменьшения доли хронически больных людей в общем составе населения. Против таких "соблазнительных прогнозов" выступили некоторые известные ученые, указав, что сокращение расходов на изучение хронических заболеваний на основании подобных прогнозов было бы большой ошибкой в свете реально наблюдаемых тенденций [Schneider, Brody, 1983]. Было также отмечено, что лежащее в основе прогноза представление о видовом пределе жизни является необоснованным и противоречит известным фактам. Этот пример показывает, какие серьезные практические последствия может иметь решение столь, казалось бы, абстрактной научной проблемы.

4.3. ПОНЯТИЕ О ВИДОВЫХ ИНВАРИАНТАХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Как видно из предыдущего, обсуждение и проверка гипотезы видового предела оказывается настолько увлекательной проблемой, что можно даже забыть, ради чего проводилось это исследование. Поэтому имеет смысл вернуться к началу данной главы и еще раз кратко сформулировать исходную задачу.

Для выяснения причин межвидовых различий по срокам жизни с помощью строгих количественных методов необходима мера, характеризующая продолжительность жизни особей данного вида. Поскольку существуют значительные индивидуальные различия по срокам жизни даже в пределах одной и той же популяции, то возникает проблема выбора искомой величины. Если к тому же учесть, что распределения продолжительности жизни сильно варьируют от популяции к популяции одного и того же вида, то наше положение оказывается даже хуже, чем у Буриданова осла — ему приходилось выбирать только из двух возможностей, в то время как перед нами целый континуум возможных значений.

Выходом из создавшегося положения могло бы быть выявление возраста, обладающего такими особыми свойствами, которыми никакой другой возраст не обладает. В частности, если бы действительно существовал абсолютный верхний предел долголетия, характерный для особей данного вида, то лучшей характеристики видовой продолжительности жизни нельзя было бы придумать. Однако, как мы уже убедились, видовой предел продолжительности жизни ведет себя как мираж, убегающий от нас всякий раз, когда мы пытаемся к нему приблизиться, изучая смертность долгожителей. Поэтому приходится искать другие подходы к определению видовой продолжительности жизни.

Как известно, поиск намного облегчается, когда ищущий знает, что он хочет найти. Если мы ищем величину, характеризующую продолжительность жизни особей данного вида, то она должна быть единой для всех популяций данного вида, независимо от их генетических особенностей и условий жизни. Иначе говоря, важнейшим свойством

видовой продолжительности жизни должна быть ее инвариантность относительно средовых воздействий и генетических особенностей в пределах одного вида. Именно это желаемое свойство инвариантности видовой продолжительности жизни постоянно выдавалось за действительное и приписывалось абсолютному пределу длительности жизни. Как уже неоднократно отмечалось, о видовом пределе продолжительности жизни человека утверждали, что он "оставался неизменным для всех времен, рас и цивилизаций" [Economos, 1985]. И хотя само по себе это утверждение необоснованно, в нем четко сформулированы те желаемые свойства, которыми должна обладать видовая продолжительность жизни. Действительно, если бы удалось найти величину, характеризующую длительность жизни человека, единую "для всех времен, рас и цивилизаций", то ее можно было бы назвать видовой продолжительностью жизни, даже если бы этот возраст не обладал никакими другими особыми свойствами, кроме инвариантности. Таким образом, инвариантность — тот важнейший критерий, по которому мы можем найти величину видовой продолжительности жизни.

Один из компромиссных подходов к определению видовой продолжительности жизни состоит в выборе такого возраста, до которого доживает лишь небольшая часть популяции [Дубина, Разумович, 1975]. Так, максимальную продолжительность жизни можно определять не как верхний абсолютный предел, а как возраст, до которого доживает лишь 1, 0,1, 0,01 или 0,001% исходной численности популяции. Полученные таким образом оценки, в отличие от рекордов долголетия, уже не будут неограниченно расти с увеличением размера выборки. Более того, теоретически их величина вообще не должна зависеть от числа наблюдений. Для таких оценок можно определить дисперсию и построить доверительные интервалы. В то же время подобная характеристика должна вполне устраивать сторонников гипотезы видового предела, которые могут использовать данную величину, называя ее "практическим пределом продолжительности жизни". В этом случае, к всеобщему удовлетворению, такую величину можно было бы назвать видовой продолжительностью жизни, если бы она была инвариантной в пределах одного вида. Этого, к сожалению, не наблюдается. Величина максимальной продолжительности жизни не удовлетворяет даже критерию исторической инвариантности — она меняется со временем для населения одной и той же страны. Так, например, для населения США возраст, соответствующий выживанию 0,001% новорожденных, составлял в начале века (1900 г) 104,8 года для мужчин и 105,4 — для женщин. В 1980 г. этот возраст увеличился до 111,4 года для мужчин и 113,9 — для женщин [Social Security Administration, 1982]. Поэтому нет никаких оснований утверждать, что величина максимальной продолжительности жизни была неизменной "для всех времен, рас и цивилизаций", если всего лишь за последние 80 лет, когда можно было хоть что-то проверить, она увеличилась на 6,6 года у мужчин и 8,5 — у женщин. В этом увеличении максимальной продолжи-

тельности жизни нет, впрочем, ничего удивительного, поскольку даже снижение детской смертности должно было привести к увеличению рассматриваемого показателя. Таким образом, величины подобного типа (соответствующие возрасту, до которого доживает определенная часть популяции) в принципе не могут быть видовыми характеристиками продолжительности жизни.

Другой путь поиска видовой продолжительности жизни состоит не в использовании вероятности дожития до данного возраста (l_x), которая зависит от смертности во всех возрастах, включая детские, а в изучении вероятности смерти в течение года (q_x), которая отражает смертность только в изучаемой возрастной группе. В научной литературе имеются попытки определения видового предела продолжительности жизни путем экстраполяции возрастной зависимости вероятности смерти до теоретического предельного значения вероятности, равного единице [Depoid, 1973; Халявкин, 1985]. Возраст, соответствующий этому предельному значению вероятности, называется предельной продолжительностью жизни [Халявкин, 1985], хотя на самом деле, с учетом определения вероятности смерти, эта величина должна быть на один год больше [Depoid, 1973]. Чаще всего подобную экстраполяцию проводят исходя из гипотезы, что вероятность смерти экспоненциально растет с возрастом. Однако, как было показано ранее, такая гипотеза совершенно не согласуется с реальными данными (рис. 26). Если уж вводить гипотезу об экспоненциальном росте, то это следует делать не для вероятности, а для интенсивности смертности. Тогда величина, которую рассчитывают сторонники видового предела, является не абсолютным пределом продолжительности жизни, а просто возрастом, в котором интенсивность смертности близка к единице. Единственная особенность этого возраста состоит в том, что соответствующее ему число доживающих (l_x) уменьшается в течение года примерно в "е" раз (примерно в 2,7 раза). Ясно, что этой "особенностью" возраста совершенно недостаточно, чтобы считать его видовой характеристикой продолжительности жизни. Однако если бы величина данного возраста оказалась одинаковой для всех популяций человека, то его действительно можно было бы назвать видовой характеристикой продолжительности жизни. В этом случае также был бы возможен разумный компромисс со сторонниками гипотезы предельного возраста, поскольку подобную величину можно было бы назвать "теоретически предельным возрастом" для гипотетической популяции с экспоненциальным ростом вероятности смерти. Однако и этот компромисс оказывается невозможен, поскольку такой "теоретически предельный возраст" не удовлетворяет критерию исторической инвариантности.

Так, величина данного предела, рассчитанная совместно для обоих полов на основании статистических данных из Франции, Нидерландов, Швеции и Швейцарии, относящихся к довоенному периоду (30-е годы), составила 110,69 года. Эта же величина, рассчитанная тем же автором для аналогичных данных, относящихся

к послевоенному периоду (20—25 лет спустя), оказалась равной 117,28 лет для мужчин и 119,28 — для женщин [Depoid, 1973]. Ф. Дедуа, обнаружившая этот феномен увеличения "теоретически предельного возраста", считает его "тем более замечательным, что он, видимо, не имел прецедента в истории" (Ibid). Нам, однако, представляется значительно более примечательным то, что в истории не было ни одного прецедента, когда был бы доказан факт исторической неизменности этого "теоретически предельного возраста". В самом деле, было бы удивительно, если бы данный показатель оставался неизменным, несмотря на снижение смертности пожилых людей.

Следует также отметить, что величина этого теоретически предельного возраста оказывается разной для населения разных стран. Действительно, нетрудно показать, что теоретически предельный возраст (т.е. возраст, когда экстраполированная вероятность смерти равна единице), соответствующий модели экспоненциального роста однолетних значений вероятности смерти, равен:

$$T_{\omega} = 1 + \frac{1}{\alpha} \ln(1/R),$$

где R и α — соответственно предэкспоненциальный множитель и показатель экспоненты в модели экспоненциального роста вероятности смерти. Поскольку, как уже отмечалось, значения вероятности смерти и интенсивности смертности численно близки друг к другу в области малых значений смертности, параметры R и α для модели Гомперца и модели экспоненциального роста однолетних значений вероятности смерти практически совпадают. Поэтому мы можем использовать параметры формулы Гомперца, приведенные в табл. 6, и рассчитать значения теоретически предельного возраста для мужчин и женщин разных стран. Проведя такой расчет, нетрудно убедиться, что значения теоретически предельного возраста неодинаковы для разных популяций человека. Таким образом, данный показатель также не может служить мерой видовой продолжительности жизни, поскольку не удовлетворяет критерию инвариантности.

Итак, среди предельных характеристик долголетия не удается найти видовой инварианты продолжительности жизни. Поэтому приходится отказаться от поиска компромисса с приверженцами гипотезы видového предела и обратиться к другим характеристикам продолжительности жизни. Это решение тем более оправданно, что экстремальные показатели являются не единственными и далеко не самыми лучшими характеристиками изучаемых распределений. На данное обстоятельство, в частности, обращал внимание Б.Ц. Урланис, отмечая, что вероятность достижения возраста долголетия ничтожна, "поэтому совершенно неверно рассматривать этот возраст как подлинный человеческий век" [Урланис, 1978, с. 255]. А.А. Зубов и В.И. Козлов, изучая феномен долголетия, также высказывают мнение, "что рекордное долголетие, вероятно, столь же мало характеризует биологические закономерности старения, как и

отдельные рекорды в том или ином виде спорта — средние физические возможности человека" [Зубов, Козлов, 1982, с. 13].

Действительно, если мы хотим определить величину видовой продолжительности жизни и использовать ее в дальнейших исследованиях, то необходимо позаботиться о том, чтобы она была согласована со значениями других видовых характеристик. Поясним сказанное примером. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, связывающие величину видовой продолжительности жизни с различными анатомическими, физиологическими, онтогенетическими, биохимическими, а также молекулярно-генетическими характеристиками сравниваемых видов (подробнее см. раздел 5.2). При этом из многих десятков использованных показателей ни один не характеризует крайние рекордные значения изучаемых признаков. Почему же в таком случае мы должны делать исключение для продолжительности жизни? Подобная несообразность, лежащая в основе большинства межвидовых исследований продолжительности жизни, сильно снижает обоснованность полученных результатов, несмотря на безусловную актуальность самой проблемы.

Действительно, хорошо известно, что типичные значения изучаемых признаков характеризуются вовсе не предельными, а средними величинами (средней арифметической, медианой, модой и т.п.). Поэтому если нас интересуют типичные значения продолжительности жизни особей данного вида, то мы должны обратиться именно к средним, а не к максимальным величинам. При этом, однако, снова возникает проблема инвариантности показателей, поскольку все средние величины оказываются неодинаковыми для разных популяций одного и того же вида.

Один из путей решения данной проблемы состоит в расщеплении наблюдаемого распределения продолжительности жизни на составляющие компоненты. При таком подходе можно надеяться на выделение инвариантной компоненты распределения продолжительности жизни, которую можно охарактеризовать соответствующей средней.

Именно таким способом в 1978 г. Б.Ц. Урланисом была определена величина видовой продолжительности жизни человека: 86 лет для мужчин и 88 — для женщин [Урланис, 1978]. Метод определения видовой продолжительности жизни был основан на разложении наблюдаемого распределения числа умерших (d_x) на три совокупности: умерших в результате травм и других неблагоприятных воздействий внешней среды, умерших в результате "нормального социального старения" и, наконец, умерших в сроки, соответствующие "чисто биологическим особенностям человеческого организма" [Урланис, 1978, с. 245—248]. Именно для этой третьей компоненты распределения числа умерших и было определено модальное значение, названное видовой продолжительностью жизни. Следует отметить, что в своих оценках Б.Ц. Урланис исходил из гипотезы нормального распределения биологических сроков жизни, сформулированной еще в 1877 г. В. Лексисом, поэтому значения модальной, медианной и средней (арифметической)

продолжительности жизни для третьей субсовокупности умерших совпадали.

Результаты, полученные Урланисом, можно интерпретировать следующим образом: в случае устранения всех неблагоприятных воздействий ("социальных трений", по его определению) распределение людей по срокам жизни будет описываться нормальным законом с модальным значением, равным 86 годам для мужчин и 88 — для женщин. Интересно отметить, что 2 года спустя американский исследователь Дж. Фриз использовал поразительно похожий подход, не зная, по-видимому, о работах Урланиса [Fries, 1980]. Дж. Фриз также исходил из допущения, что распределение по срокам жизни должно следовать нормальному закону, а наблюдаемые отклонения связаны с устранимыми случаями преждевременной смерти. Исходя из такой гипотезы и статистических данных по смертности населения США, Фриз определил, что "при идеальных социальных условиях средний возраст умерших близок к 85 годам" [Fries, 1980, p. 131]. Эта величина, рассчитанная совместно для обоих полов, оказалась весьма близка к оценкам Урланиса, несмотря на приблизительный характер проведенных расчетов [Урланис, 1978, с. 251] и различия в использованных статистических данных.

Разумеется, совпадение результатов, полученных разными исследователями, служит определенным аргументом в их пользу, но не доказывает их справедливости. Более того, имеются некоторые сомнения в обоснованности проведенных расчетов.

Действительно, в своих оценках Урланис и Фриз исходят из гипотезы нормального распределения по срокам жизни "при идеальных социальных условиях". Однако никакого обоснования этой гипотезы авторы не приводят, если не считать высказывания, что "во всех областях жизни господствует какое-то *распределение*, которое в большинстве случаев подчиняется именно нормальному закону" [Урланис, 1978, с. 240]. Справедливость подобного высказывания представляется довольно спорной, поскольку нет ни одной работы, доказывающей бóльшую распространенность нормального закона по сравнению с другими функциями распределения. Более того, реально наблюдаемые распределения, как правило, асимметричны и характеризуются отличным от нуля эксцессом. Несмотря на эти подчас достоверные отклонения от нормального распределения, анализ данных действительно нередко проводят, принимая за основу гипотезу нормального распределения. Такая практика, однако, отражает не справедливость нормального закона, а лишь стремление исследователей его использовать, поскольку в этом случае можно применять стандартные статистические методы. Следует однако, отметить, что в последние годы все большее число исследователей осознают необходимость перехода к методам непараметрической статистики, не требующим допущения о нормальном распределении изучаемых признаков.

Нет также никаких теоретических оснований предпочитать нормальный закон множеству других законов распределения, известных

в теории вероятностей и математической статистике. Более того, можно привести простое соображение, показывающее, что природа в принципе не может быть устроена так, чтобы все изучаемые признаки были распределены по нормальному закону. Например, если мы изучаем распределение частиц по размерам, то для этого параметра можно использовать три меры: линейные размеры (эффективный радиус или диаметр), площадь поверхности и, наконец, их объем (или вес). Нетрудно заметить, что если хотя бы один из изучаемых показателей распределен по нормальному закону, то два других уже в принципе не могут быть распределены по тому же закону, поскольку все три характеристики нелинейно связаны друг с другом. Таким образом, закон распределения зависит даже от выбора единицы измерения признака. Поэтому, даже если какие-то фундаментальные характеристики жизнеспособности организмов и распределены по нормальному закону, из этого вовсе не следует, что распределение наблюдаемых сроков жизни также должно быть нормальным.

Наконец, есть и прямые экспериментальные доказательства непригодности нормального закона распределения для описания вариабельности по срокам жизни. Как известно, распределение людей по срокам жизни характеризуется ярко выраженной левосторонней (отрицательной) асимметрией. Это резкое отклонение наблюдаемых распределений от нормального Б.Ц. Урланис и Дж. Ф. Фриз объясняют существованием преждевременной устранимой смертности, обусловленной "социальными трениями". Справедливость данной гипотезы легко проверить, обратившись к таблицам выживания лабораторных животных, содержащихся в стандартных условиях, где не может быть никакой речи о социальных трениях. Как было показано в гл. 2, распределение продолжительности жизни лабораторных животных резко отличается от нормального, характеризуясь, как правило, той же левосторонней (отрицательной) асимметрией, которая наблюдается в популяциях человека [Семенова, 1983]. Кроме того, при особенно благоприятных условиях содержания распределения продолжительности жизни лабораторных животных имеют ярко выраженный положительный эксцесс, т.е. эти распределения являются значительно более "островершинными" по сравнению с кривой нормального распределения [Там же]. Более подробно проблема распределения продолжительности жизни была разобрана в гл. 2, где показана несостоятельность нормального закона распределения и в то же время достаточно хорошее соответствие реальных данных распределению Гомперца—Мейкема.

Таким образом, приведенные примеры еще раз показывают, что проблема индивидуальных различий по срокам жизни действительно является ключевой в биологии продолжительности жизни. Какие бы задачи мы ни пытались решить, включая определение видовой продолжительности жизни, мы вновь и вновь возвращаемся к проблеме вариабельности организмов по этому признаку.

Действительно, поиск видовых инвариант продолжительности жизни значительно упрощается, если этот процесс разбить на не-

сколько этапов. На первом этапе, когда мы определяем параметры распределения продолжительности жизни для изучаемой популяции, мы практически определяем величины, не зависящие от возраста. Так, например, рассчитав параметры уравнения Гомперца—Мейкема, мы всегда можем определить значения интенсивности смертности в интересующем нас возрасте, однако сами эти параметры от возраста уже не зависят. Затем, сопоставляя эти величины для одной и той же популяции в различные моменты времени, можно выявить параметры, инвариантные относительно времени. В нашем случае таким свойством исторической стабильности обладают возрастная компонента смертности, а также определяющие ее параметры (R и α). Эти характеристики, будучи устойчивы относительно времени, проявляют, однако, значительную региональную изменчивость и зависят от пола. Поэтому следующий естественный шаг исследования состоит в сопоставлении значений этих параметров для разных популяций одного вида в надежде на выявление еще более общих (видовых) инвариантов. Такой путь "последовательной экстракции инвариантности" из реальных данных может оказаться значительно более плодотворным, чем попытки непосредственного определения мировых констант из сырого необработанного материала. В случае же последовательного поэтапного выделения инвариантов мы можем обнаружить целую иерархию инвариантов разной степени общности, вложенных друг в друга, как в матрешку. При подобном подходе поиск видовых характеристик продолжительности жизни сводится к сопоставлению параметров R и α для разных популяций одного вида. К обсуждению результатов такого исследования мы сейчас и перейдем.

4.4. КОРРЕЛЯЦИЯ СТРЕЛЕРА—МИЛДВАНА

В 1960 г. в ведущем научном журнале "Science" была опубликована статья с многообещающим названием "Общая теория смертности и старения" [Strehler, Mildvan, 1960]. В этой работе отмечалось, что между параметрами закона Гомперца существует обратная связь: в тех странах, где значения предэкспоненциального множителя (обозначаемого как R_0) были высоки, значения показателя экспоненты (α) были понижены. Если же значения, полученные для ряда стран, нанести на один график, то между логарифмом R_0 и величиной α наблюдается обратная связь, близкая к линейной. В дальнейшем это наблюдение получило название корреляции Стрелера—Милдвана и приобрело статус фундаментальной закономерности выживаемости организмов [Стрелер, 1964; Strehler, 1977; Халявкин, 1983; 1985].

Нетрудно заметить, что данное явление, если оно действительно существует, имеет важное значение для определения видовых характеристик продолжительности жизни. Действительно, параметры корреляции Стрелера—Милдвана, связывающие между собой величи-

ны \bar{R}_0 и α , уже по самому принципу расчета являются видовыми инвариантами. Поэтому прежде всего возникает вопрос, насколько надежно установлена эта закономерность.

Авторы следующим образом излагают метод своих исследований: "...На полулогарифмическую бумагу были нанесены повозрастные значения вероятности смерти для всех стран, упомянутых в Демографическом ежегоднике ООН за 1955 г. Кривые были гладкими почти для всех стран. Однако в тех немногих случаях, когда наблюдался большой разброс, данные в дальнейшем не анализировались. Через точки от 50 до 70 лет, а в большинстве случаев от 35 до 80 лет были визуально проведены наиболее правдоподобные прямые линии, и значения R_0 и α были получены соответственно путем графической экстраполяции и измерения" [Strehler, Mildvan, 1960, p. 21].

В связи с приведенной методикой возникают три замечания.

Прежде всего авторы анализировали не интенсивность смертности, а вероятность смерти. Между тем, как уже отмечалось, экспоненциальный рост характерен именно для интенсивности смертности, а не вероятности смерти. Это замечание, однако, не очень существенно, поскольку для возрастов 35—80 лет численные значения интенсивности смертности и вероятности смерти (в течение года) практически совпадают.

Второе замечание касается качества статистической обработки данных. Действительно, данные анализировались субъективными методами (проведение прямых "на глаз"), в разных возрастных интервалах (то в интервале 50—70 лет, то в интервале 35—80 лет) и без оценки точности определяемых величин (отсутствие доверительных интервалов). Такой способ обработки данных является, безусловно, не самым лучшим из известных даже в то время методов. Впрочем, и это замечание можно считать несущественным по сравнению с последним, третьим замечанием.

В своем исследовании Стрелер и Милдван совершенно игнорировали существование фоновой компоненты смертности, хотя этой величиной нельзя было пренебрегать, особенно в случае следующих использованных авторами таблиц: Алжир (1948 г.), Аргентина (1947 г.), Бразилия (1950 г.), Коста-Рика (1950 г.), Египет (1947 г.) и т.д. Разумеется, когда фоновая компонента смертности равна нулю, анализ данных намного упрощается и сводится к определению параметров линейной зависимости логарифма интенсивности смертности от возраста. Но в данном конкретном случае такое упрощение является совершенно неоправданным, что видно даже из графика, приведенного самими авторами. Так, на рис. 1 в упомянутой статье приведена зависимость логарифма смертности от возраста мужчин Египта в 1947 г. Эту зависимость, имеющую ярко выраженную вогнутую форму, свидетельствующую о высокой фоновой смертности, даже при хорошо развитом воображении нельзя назвать линейной [Strehler, Mildvan, 1960]. Тем не менее, несмотря на то что в начале работы авторы приводят формулу Гомперца—Мейкема, весь даль-

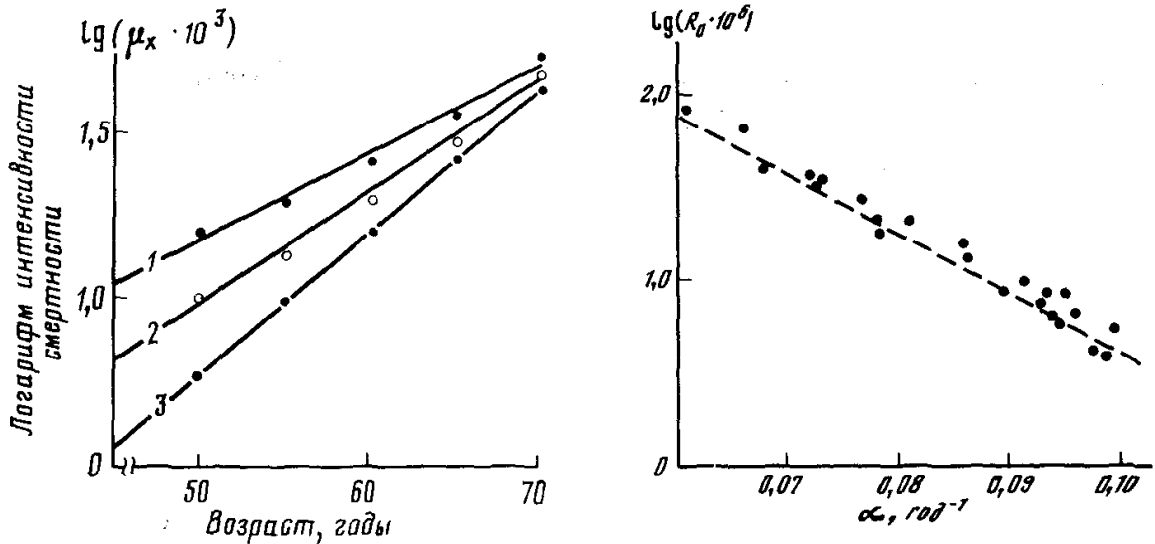


Рис. 27. Влияние фоновой смертности на смещение оценок параметров R и α , определяемых методом Стрелера и Милдвана

1 — зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста людей при $A = 0,010 \text{ год}^{-1}$; 2 — зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста людей при $A = 0,004 \text{ год}^{-1}$; 3 — зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста людей при $A = 0,000 \text{ год}^{-1}$. Истинные значения α и $\lg(R \cdot 10^5)$ равны соответственно $0,1 \text{ год}^{-1}$ и $0,60$

Рис. 28. Совпадение ложной обратной корреляции между R и α с корреляцией Стрелера—Милдвана

Ложная обратная корреляция, построенная на основании табл. 8, проведена пунктиром. Корреляция Стрелера—Милдвана построена на основании данных, опубликованных в работе [Strehler, Mildvan, 1960]

нейший анализ ведется, исходя из формулы Гомперца. Как будет показано далее, одного только этого "упрощения" достаточно, чтобы породить ложную корреляцию, совпадающую с корреляцией Стрелера—Милдвана.

На рис. 27 показано, как выглядят в полулогарифмических координатах зависимости интенсивности смертности от возраста при одних и тех же значениях параметров R и α , но разной величине параметра A . Можно заметить, что по мере снижения фоновой компоненты смертности (A) зависимость становится все более крутой, что соответствует росту оценки параметра α , определяемого графически по крутизне зависимости. Видно также, что одновременно с этим происходит уменьшение величины отрезка, отсекаемого на оси ординат прямой, проводимой Стрелером и Милдваном через изучаемые зависимости. Это соответствует уменьшению оценки параметра R_0 , определяемого таким способом. Следовательно, метод определения параметров, использованный Стрелером и Милдваном, приводит к смещению оценок R_0 и α , причем при изменении фоновой компоненты смертности (A) эти оценки смещаются в противоположном направлении, порождая ложную корреляцию.

Таблица 8

Влияние фоновой компоненты смертности
на смещение оценок параметров R_0 и α

Величина параметра $A, \text{год}^{-1}$	Оценка параметра	
	$\lg(R_0 \cdot 10^5) \pm \sigma_{\lg R_0}$	$(\alpha \pm \sigma_\alpha) \cdot 10^2, \text{год}^{-1}$
0,000	0,60±0,00	10,0±0,0
0,001	0,80±0,02	9,3±0,1
0,002	0,98±0,05	8,8±0,2
0,003	1,13±0,06	8,3±0,2
0,004	1,27±0,07	7,9±0,3
0,005	1,39±0,08	7,5±0,3
0,006	1,50±0,09	7,2±0,3
0,007	1,60±0,09	6,9±0,4
0,008	1,69±0,10	6,6±0,4
0,009	1,77±0,10	6,3±0,4
0,010	1,85±0,10	6,1±0,4

Естественно, возникает вопрос: совпадает ли эта ложная корреляция, связанная с некорректной обработкой данных, с корреляцией Стрелера и Милдвана? Для ответа на этот вопрос был проведен численный эксперимент с использованием типичных значений параметров формулы Гомперца—Мейкема: $\alpha = 0,1 \text{ год}^{-1}$, $R = 4 \cdot 10^{-5} \text{ год}^{-1}$, $A = 0,0—0,01 \text{ год}^{-1}$. При заданных постоянных значениях параметров R и α были смоделированы зависимости интенсивности смертности от возраста для целого набора возможных значений параметра A . Затем эти данные обрабатывали в соответствии с методикой Стрелера и Милдвана. Поскольку авторы не указывали, в каких случаях они использовали возрастной интервал линеаризации 35—80 лет, а в каких — 50—70 лет, анализ данных проводился в одном и том же интервале (50—70 лет). В соответствии с методикой этих авторов интервалы между точками составляли 5 лет, так что каждая зависимость содержала по пять точек, соответствующих возрастам 50, 55, 60, 65 и 70 лет. Единственное существенное отличие от методики Стрелера—Милдвана состояло в том, что "линейная" зависимость проводилась не визуально, а методом наименьших квадратов, чтобы исключить субъективность оценок параметров "прямой" линии и определить их точность. Результаты проведенных расчетов приведены в табл. 8. Видно, что в зависимости от величины фоновой компоненты смертности наблюдается существенное смещение оценок параметров R_0 и α . Если же эти результаты сопоставить с данными Стрелера и Милдвана, то они удивительным образом совпадают (рис. 28). Таким образом, корреляция Стрелера—Милдвана не отличается от ложной корреляции, обуслов-

ленной некорректностью метода, использованного этими исследователями.

Приведенный пример показывает, что обсуждение, казалось бы, чисто методических вопросов может приводить к весьма важным выводам. Действительно, корреляция Стрелера и Милдвана широко цитируется без сколь-либо серьезного ее критического анализа [Стрелер, 1964; Strehler, 1977; Doubal, 1982; Кольтовер, 1983; Халявкин, 1983; 1985] и рассматривается даже как фундаментальная закономерность, с которой должна согласовываться любая теория старения, смертности и продолжительности жизни [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964; Strehler, 1977]. Между тем попытки использовать корреляцию Стрелера и Милдвана при построении математических моделей старения приводят к абсурдным результатам. Действительно, из данных, приведенных в статье Стрелера и Милдвана [Strehler, Mildvan, 1960], следует, что угловой коэффициент линейной регрессии $\ln R_0$ и α составляет всего 68,5 года. Между тем в рамках "общей теории смертности и старения" Стрелера и Милдвана эта величина должна соответствовать возрасту, когда так называемая жизненность — "способность отдельного организма оставаться живым" [Ibid., p. 15] — становится равной нулю. Столь же абсурдный результат, что данный параметр, равный 68,5 года, соответствует абсолютному пределу продолжительности жизни человека, вытекает из другой математической модели старения и смертности [Кольтовер, 1983]. На несообразность подобных выводов, вытекающих из корреляции Стрелера—Милдвана, в свое время обращал внимание известный французский демограф Э. Ле Бра [Le Bras, 1976]. Действительно, получается, что величина видового предела продолжительности жизни человека значительно меньше, чем средняя продолжительность жизни населения многих развитых стран. Казалось бы, уже один только этот артефакт должен был насторожить исследователей, работающих в данной области. Этого, к сожалению, не произошло [Стрелер, 1964; Strehler, 1977; Doubal, 1982; Кольтовер, 1983; Халявкин, 1983; 1985], хотя существование противоречия в данном вопросе очевидно и отмечалось неоднократно [Le Bras, 1976; Гаврилов и др., 1978; Гаврилов, 1984б].

Поскольку обработка данных в работе Стрелера и Милдвана проводилась субъективным визуальным методом, в 1978 г. была предпринята попытка заново оценить угловой коэффициент изучаемой зависимости, чтобы исключить возможность ошибки и в этом месте [Гаврилов и др., 1978]. Значения параметров R_0 и α были взяты из той же работы Стрелера и Милдвана (из таблицы, в которой приведены 32 пары значений параметров для мужского населения разных стран мира), и методом наименьших квадратов определена величина углового коэффициента линейной регрессии $\ln R_0$ по α . Значение этого коэффициента с соответствующим стандартным отклонением оказалось равным 74 ± 3 года. Хотя рассчитанное значение

несколько превышает оценку, полученную Стрелером и Милдваном (68,5 года), оно тем не менее оказывается существенно меньше ожидаемой величины видового предела продолжительности жизни человека.

Разумеется, выявленное противоречие может быть связано с целым рядом причин: артефактной природой корреляции Стрелера—Милдвана, некорректностью предложенных математических моделей смертности, а также ошибочностью самой концепции абсолютного видового предела длительности жизни. Возможно, что в данном случае все три перечисленные обстоятельства имеют место. Естественно, что сами авторы (Б. Стрелер и А. Милдван) не могли не заметить несогласованности между своей теорией смертности и оценкой видового предела продолжительности жизни, вытекающей из обнаруженной ими корреляции. Однако они не стали акцентировать на этом внимание и быстро перешли к другим приемам оценки величины видового предела, основанным на дополнительных предположениях [Strehler, Mildvan, 1960]. Так, предполагая, что предел продолжительности жизни соответствует возрасту, когда экспоненциально растущая смертность становится равной единице, было рассчитано, что этот предел равен 103 годам. Видно, что и эта оценка существенно меньше огромного числа зарегистрированных рекордов долголетия. К тому же, как можно рассчитать из данных Стрелера—Милдвана [Ibid], эта величина не является видовой инвариантой и сильно варьирует от популяции к популяции, колеблясь в пределах от 90 до 116 лет. Тем не менее в своих дальнейших публикациях авторы больше не возвращались к проверке достоверности описанной корреляции, ссылаясь на нее как на установленный факт [Стрелер, 1964; Strehler, 1977]. Их примеру последовали и другие исследователи [Doubal, 1982; Кольтовер, 1983; Халявкин, 1983; 1985]. Подобная ситуация может показаться несколько странной, но нужно признать, что канонизация артефактов путем длительного некритического цитирования нередко встречается в современной науке.

Таким образом, хотя корреляция Стрелера—Милдвана широко цитируется в научной литературе, ее нельзя считать доказанным научным фактом. Более того, игнорирование этими авторами фоновой компоненты смертности должно было неизбежно породить артефактную зависимость, которая, как мы показали, совпадает с зависимостью, описанной Стрелером и Милдваном. Поэтому корреляция Стрелера—Милдвана непригодна для определения видовых характеристик продолжительности жизни. Тем не менее это не означает, что сама идея поиска видовых инвариант путем сопоставления параметров формулы Гомперца—Мейкема является порочной. Наоборот, как будет показано в следующем разделе, эту идею можно реализовать, если только провести корректную оценку параметров формулы Гомперца—Мейкема.

4.5. КОМПЕНСАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ СМЕРТНОСТИ

В 1978 г. было обнаружено [Гаврилов и др., 1978] и в дальнейших исследованиях подтверждено [Гаврилов, 1984б; Гаврилов, Гаврилова, 1979а] существование так называемого компенсационного эффекта смертности. Оказалось, что в пределах одного биологического вида значения возрастных компонент смертности согласованы между собой так, что при экстраполяции они сходятся к одной точке (рис. 29). Эта удивительная закономерность наблюдается не только для человека, но и для плодовой мушки *Drosophila melanogaster* (рис. 30). Видно, что пересечение в одной точке связано с тем, что снижение уровня возрастной компоненты смертности при переходе к более благополучным популяциям компенсируется увеличением относительных темпов ее роста с возрастом — отсюда и название компенсационного эффекта смертности.

Ясно, что координаты точки пересечения уже по самому принципу своего расчета оказываются инвариантными относительно условий жизни и генетических особенностей сравниваемых популяций. Иначе говоря, они отражают самые общие (видовые) особенности распределения продолжительности жизни в популяциях одного и того же биологического вида. На этом основании координата, соответствующая возрасту пересечения всех зависимостей, была названа видовой продолжительностью жизни. Для человека данная величина составляет 95 ± 2 года.

Естественно, что при обсуждении этой интересной закономерности возникает целый ряд вопросов. Первый из них, что реально означает пересечение в одной точке и что дает знание таких видовых констант? На этот вопрос ответить довольно просто. Действительно, если известны координаты точки пересечения всех зависимостей, то достаточно знать всего одно значение возрастной компоненты смертности в том или ином возрасте, чтобы по двум точкам (одной наблюдаемой и одной расчетной видовой) провести прямую и восстановить таким образом значения возрастной компоненты смертности в других возрастных группах. Практически это означает, что по одному или двум значениям интенсивности смертности можно восстановить всю таблицу дожития в возрастном интервале 20—80 лет*. Прямая проверка данного метода на примере населения Швеции подтвердила, что он действительно позволяет довольно точно восстанавливать таблицы смертности по неполным данным [Гаврилов, 1980]. Приведенный пример показывает также, что практическое значение сходимости к одной точке не зависит от того, существует ли это пересечение реально или же является результатом экстраполяции (аналогично тому, как в оптике параметры мнимого

* Одно значения интенсивности смертности достаточно в тех случаях, когда величиной фоновой компоненты смертности можно пренебречь (современные данные по развитым странам). В общем случае необходимо знать величину смертности в двух возрастных группах, чтобы учесть существование фоновой смертности.

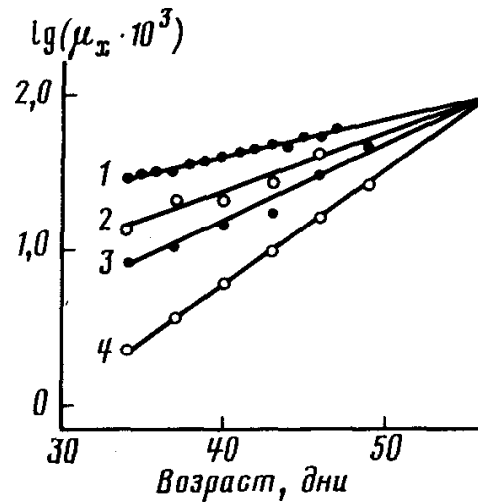
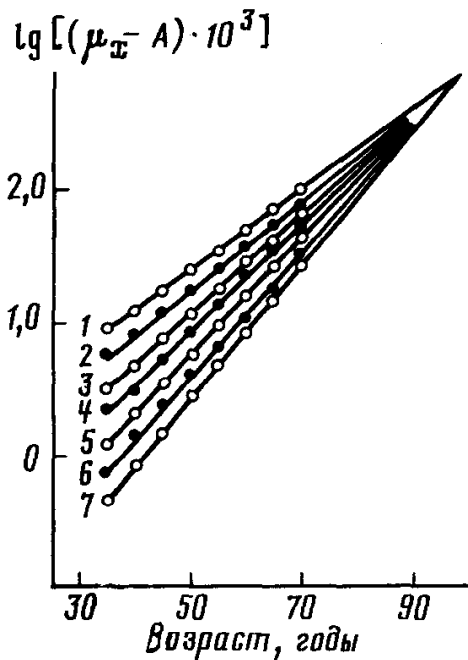


Рис. 29. Явление компенсационного эффекта смертности у человека. Зависимость логарифма возрастной компоненты смертности от возраста

1 — Индия, 1941—1950 гг., мужчины, $A = 0,00787 \text{ год}^{-1}$; 2 — Турция, 1950—1951 гг., мужчины, $A = 0,00316 \text{ год}^{-1}$; 3 — Кения, 1969 г., мужчины, $A = 0,00531 \text{ год}^{-1}$; 4 — Сев. Ирландия, 1950—1952 гг., мужчины, $A = 0,00043 \text{ год}^{-1}$; 5 — Англия и Уэльс, 1930—1932 гг., женщины, $A = 0,00238 \text{ год}^{-1}$; 6 — Австрия, 1959—1961 гг., женщины, $A = 0,00068 \text{ год}^{-1}$; 7 — Норвегия, 1956—1960 гг., женщины, $A = 0,00055 \text{ год}^{-1}$. Рассчитано и построено на основании кратких таблиц смертности, опубликованных ООН. В качестве приближенной оценки общей интенсивности смертности использовались значения вероятности смерти в течение одного года [см.: Гаврилов, Гаврилова, 1979б]

Рис. 30. Явление компенсационного эффекта смертности у лабораторных дрозофил. Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста дрозофил

1 — дрозофилы линии Old Falmouth, New Falmouth, Sepia и Eagle Point (1000 виргинных самок); 2 — дрозофилы линии Canton-S (1200 самцов); 3 — дрозофилы линии Canton-S (1200 самок); 4 — дрозофилы линии Canton-S (2400 виргинных самок). Для расчета интенсивности смертности был выбран 6-дневный возрастной интервал [см.: Pearl, Parker, 1921; Hall, 1969]

фокуса являются важнейшей характеристикой рассеивающей линзы).

Следующий важный вопрос касается достоверности обнаруженного явления. Действительно, приведенные рисунки можно рассматривать лишь как иллюстрацию, но не как доказательство существования компенсационного эффекта смертности. Для доказательства этого явления необходимо показать, что для популяций одного вида закон Гомперца—Мейкема может быть записан следующим образом:

$$\mu_x = A + M \exp(\alpha(x - B)), \quad (48)$$

где B — общий для всех популяций возраст, при котором все значения возрастной компоненты смертности становятся равными M .

Таким образом B и M — соответственно абсцисса и ордината точки пересечения зависимостей возрастной компоненты смертности от возраста. Как уже отмечалось, величина B была названа видовой продолжительностью жизни, исходя из ее свойства и размерности. Из аналогичных соображений величина M была названа видовой интенсивностью смертности (Гаврилова, 1982; Гаврилов, 1984а).

Нетрудно показать, что пересечение в одной точке возможно в том и только том случае, когда между предэкспоненциальным множителем (R) и показателем экспоненты (α) существует следующая связь:

$$R = M \exp(-B\alpha). \quad (49)$$

Действительно, если подставить это соотношение в закон Гомперца—Мейкема, то мы приходим к приведенной выше записи этого закона.

Таким образом, доказательство справедливости компенсационного эффекта смертности сводится к доказательству соотношения (49). Эту проблему можно упростить, если прологарифмировать приведенное выше соотношение:

$$\ln(R) = \ln(M) - B\alpha. \quad (50)$$

Итак, доказательство компенсационного эффекта сводится к доказательству существования обратной линейной связи между $\ln(R)$ и α , т.е. к задаче, которую в свое время пытались решить Стрелер и Милдван. Однако, как показано в предыдущем разделе, эту задачу необходимо решать заново с учетом фоновой компоненты смертности.

В табл. 9 приведены результаты такого исследования, выполненного на основе 209 кратких таблиц смертности людей (Гаврилов, 1980; 1984б). Видно, что между величинами $\ln(R)$ и α существует ярко выраженная обратная связь, близкая к линейной, о чем свидетельствуют значения коэффициентов корреляции, составляющие от $-0,92$ до $-0,95$. Интересно отметить, что величина видовой продолжительности жизни, рассчитанная для мужчин (94 ± 3 года) и женщин (96 ± 4 года), оказалась практически одинаковой. Таким образом, есть основания для объединения этих данных и расчета видовой продолжительности жизни человека (95 ± 2 года), общей для мужчин и женщин. Из тех же соображений можно рассчитать единую для мужчин и женщин величину логарифма видовой интенсивности смертности ($-0,67 \pm 0,21$), что соответствует гипотетическому значению возрастной компоненты интенсивности смертности, единому для всех популяций человека в возрасте 95 лет и равному $0,51 \text{ года}^{-1}$. Вопрос о том, существует ли реально эта точка пересечения и какова динамика смертности после видового возраста, остается пока открытым ввиду недостатка точных данных для старших возрастов. Некоторые гипотезы и наблюдения по этому вопросу можно найти в специальных работах [Гаврилов, 1980; Гаврилова, Гаврилов, 1982]. Необходимо, однако, подчеркнуть, что, независимо от того, су-

Таблица 9

Характеристики компенсационного эффекта смертности для человека

Показатель	Мужчины	Женщины	Оба пола
Логарифм видовой интенсивности смертности (за год): $\ln(M) \pm \sigma_{\ln(M)}$	-0,74±0,28	-0,67±0,44	-0,67±0,21
Видовая продолжительность жизни (годы): $V \pm \sigma$	94±3	96±4	95±2
Коэффициент корреляции между $\ln(R)$ и α	-0,946	-0,918	-0,949
Число пар значений $\ln(R)$ и α	106	103	209

Таблица 10

Характеристики компенсационного эффекта смертности для *Drosophila melanogaster*

Показатель	Самцы	Самки	Оба пола
Логарифм видовой интенсивности смертности (за 6 дней): $\ln(M) \pm \sigma_{\ln(M)}$	-1,17±0,33	-0,83±0,09	-0,81±0,19
Видовая продолжительность жизни (дни): $V \pm \sigma$	50±5	57±1	57±2
Коэффициент корреляции между $\ln(R)$ и α	-0,992	-0,9997	-0,995
Число пар значений $\ln(R)$ и α	4	4	8

Таблица 11

Характеристики компенсационного эффекта смертности для крыс линии Вистар

Показатель	Самцы	Самки	Оба пола
Видовая продолжительность жизни (дни): $V \pm \sigma$	660±40	580±50	610±50
Коэффициент корреляции между $\ln(R)$ и α	-0,987	-0,968	-0,941
Число пар значений $\ln(R)$ и α	10	10	20

существует ли такое пересечение на самом деле, сам факт сходимости большинства зависимостей в одну область все равно будет иметь большое практическое значение (см. выше) и требовать своего теоретического объяснения.

Одно из возможных объяснений компенсационного эффекта смертности, основанное на принципах теории надежности, состоит в том, что скорость первичных процессов разрушения организма при старении является видовой инвариантой. Это на первый взгляд

странное утверждение не следует отождествлять с гипотезой запрограммированной смерти, предполагающей существование своеобразной бомбы с часовым механизмом [Коган, 1977]. Просто наличие мощного гомеостаза приводит к тому, что большинство жизненно важных параметров организма, от которых зависит и скорость его разрушения, действительно инвариантны относительно многих воздействий и генетических особенностей. Так, например, температура тела человека составляет примерно $36,7^{\circ}\text{C}$ и практически не зависит от пола, расовых особенностей и климата мест обитания. Поэтому естественно, что многие процессы разрушения, зависящие от температуры и других подобных факторов, оказываются настолько инвариантными, что по некоторым из них (например, рацемизация L-аминокислот в организме) можно даже оценивать возраст организма [Man et al., 1983]. Если такое объяснение компенсационного эффекта смертности верно, то для видов с менее мощным гомеостазом, чем у человека (например, для пойкилотермных животных), могут наблюдаться отклонения от данной закономерности.

Действительно, для лабораторных дрозофил компенсационный эффект смертности является скорее исключением, чем правилом. Так, у гибридов первого поколения возрастная зависимость смертности характеризуется параллельным сдвигом по сравнению с соответствующей зависимостью у родительских линий [Sacher, 1977; Гаврилов, 1980], поэтому в данном случае ни о какой сходимости в одну точку говорить не приходится. Тем не менее, как видно из рис. 30 и табл. 10, этот эффект у дрозофил все же иногда наблюдается.

Попытки проверить существование компенсационного эффекта смертности у других биологических видов затруднены из-за отсутствия данных необходимой точности и их малого разнообразия. Действительно, чтобы увидеть сходимость к одной точке и определить ее координаты, необходимо иметь не только точные, но и существенно различающиеся между собой данные по смертности организмов. Поэтому результаты, полученные для лабораторных крыс (табл. 11), следует рассматривать как предварительные, хотя они и свидетельствуют в пользу названного эффекта.

Подводя итоги попыткам определения видовой продолжительности жизни, следует признать, что эта проблема оказалась сложнее, чем представлялось ранее. И хотя до сих пор для большинства биологических видов нельзя привести обоснованных оценок видовой продолжительности жизни, сам факт существования видовых инвариантов уже не вызывает сомнения. Не исключено, что метод оценки видовых характеристик продолжительности жизни, основанный на законе Гомперца—Мейкема и компенсационном эффекте смертности, окажется не единственно возможным и даже не самым лучшим. Однако сама идея "последовательной экстракции инвариантности" из сырых данных путем поэтапного рассмотрения различного рода зависимостей и корреляций и выделения параметров разной степени общности, по-видимому, будет лежать в основе дальнейших попыток определения видовой продолжительности жизни.

ПОИСК МЕХАНИЗМОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Переходя к обсуждению механизмов, определяющих длительность жизни, следует сразу признать, что они до сих пор не выяснены. Неизвестно даже, насколько схожи между собой механизмы, определяющие продолжительность жизни у разных биологических видов. Более того, не исключено, что на различных этапах жизни действуют разные механизмы, ее обрывающие.

Вместе с тем имеющихся к настоящему времени фактических данных вполне достаточно, чтобы проверить состоятельность целого ряда гипотез, определить основные свойства изучаемых механизмов и наметить пути к их расшифровке. В частности, известных на сегодня фактов вполне достаточно, чтобы ответить на один из важнейших вопросов биологии продолжительности жизни — запрограммирована ли продолжительность жизни организмов?

5.1. ПРОГРАММА САМОЛИКВИДАЦИИ ИЛИ ИЗНОС?

При обсуждении гипотезы запрограммированности продолжительности жизни ее сторонники в качестве основного аргумента приводят обычно факт больших межвидовых различий по срокам жизни [Комфорт, 1967; Comfort, 1979]. Этот на первый взгляд убедительный аргумент на самом деле ничего не доказывает и свидетельствует лишь о необходимости уяснения смысла понятия "программа". Действительно, разные технические устройства также могут иметь совершенно разные характерные "сроки жизни" (сравните, например, сроки службы электрической батарейки и фотоэлемента). Огромные различия наблюдаются также во времени жизни атомов разных химических элементов и их изотопов. Было бы, однако, опрометчиво на основании только этих фактов делать вывод о существовании внутри каждого атома специальной программы, ограничивающей срок его жизни. Представляется более разумным, что время жизни систем (включая биологические) определяется просто особенностями их устройства и функционирования. Таким образом, факт больших межвидовых различий по продолжительности жизни свидетельствует лишь о том, что ее величина (так же как и величина всех остальных признаков) определяется материальной природой изучаемых объектов.

Другой аргумент, который обычно приводят сторонники гипотезы запрограммированности продолжительности жизни, связан с ут-

верждением о высокой наследуемости сроков жизни. Этот аргумент содержит сразу две ошибки. Во-первых, как мы убедились на основании приведенных ранее данных (см. раздел 2.3), наследуемость сроков жизни (в смысле сходства между кровными родственниками) необычайно низка. Представление о высокой наследуемости продолжительности жизни отчасти связано с тем, что иногда не различают понятия достоверности влияния и силы этого влияния. В результате, установив безусловную справедливость факта влияния длительности жизни родителей на продолжительность жизни потомства, делают ошибочный вывод о безусловной генетической детерминированности этого признака. Во-вторых, высокая наследуемость продолжительности жизни является необходимым, но не достаточным условием для того, чтобы считать этот признак генетически запрограммированным. Так, например, высокие гастрономические качества осетровых рыб, несомненно, генетически детерминированы, однако из этого вовсе не следует, что в их геноме существует специальная программа, рассчитанная на удовлетворение вкусов человека. Таким образом, мы приходим к необходимости уточнения смысла понятия "программа", несмотря на его кажущуюся простоту.

Размышления о смысле понятия "программа" приводят нас к выводу о том, что это понятие предполагает существование определенной цели, достижению которой она служит. В этом смысле можно говорить, что многие полезные признаки сельскохозяйственных животных и растений генетически запрограммированы, поскольку в отношении этих признаков долгое время велся *целенаправленный* отбор. В случае же естественных условий жизни выбор цели определяется борьбой за существование и отбором по тем признакам и в том конкретном направлении, которые способствуют выживанию в данных конкретных условиях. Таким образом, о запрограммированности признака можно говорить только тогда, когда существует понятие цели и можно ответить, кем (человек) или чем (эволюция) такая программа была сформирована. Следовательно, вопрос о запрограммированности продолжительности жизни сводится к выяснению ее значения для биологической эволюции.

Если с эволюционных позиций подойти к проблеме запрограммированности продолжительности жизни, то становится очевидным, что специальные механизмы, сокращающие жизнь, вряд ли могли способствовать успешной борьбе особей за свое существование. Скорее наоборот, те особи, у которых действие подобной программы самоуничтожения было бы нарушено в результате случайной мутации, быстро вытеснили бы всех остальных, поскольку за свою более длительную жизнь они производили бы больше потомства.

Тем более удивительно, что убеждение в существовании специальной генетической программы самоликвидации организма широко распространено и активно пропагандируется. Например, в одном из учебников по биологической кибернетике для студентов изложению подобных представлений посвящен специальный раздел и даже курсивом выделено утверждение об "*активном дополнительном*

регуляторном механизме, который на определенном этапе онтогенеза вступает в борьбу с механизмами обеспечения жизни и прерывает ее течение" [Коган и др., 1977, с. 65]. Наконец, даже в таком уважаемом издании, как "Британская энциклопедия", можно прочесть следующее: "В коде генетического материала находятся инструкции, которые определяют возраст, свыше которого вид не может прожить даже при наиболее благоприятных условиях" [The New Encyclopædia Britannica, 1989, vol. 20, p. 471]. Ни одно из этих утверждений не является доказанным, и, более того, как уже отмечалось, подобные утверждения даже теоретически несостоятельны. Однако, учитывая популярность таких представлений, следует более тщательно отнестись к их проверке, не ограничиваясь ссылками на их недоказанность и теоретическую несостоятельность, а обратившись к анализу реальных данных.

На первый взгляд может показаться очевидным, что проверка гипотезы генетически запрограммированной смерти возможна только с помощью прямых молекулярно-генетических, биохимических, цитологических и физиологических экспериментов. Казалось бы, данные о распределении продолжительности жизни организмов в различных популяциях здесь абсолютно бесполезны. Однако при более глубоком анализе проблемы можно предложить, по крайней мере, два разных способа использования таблиц продолжительности жизни, позволяющих провести достаточно надежную проверку гипотезы запрограммированной смерти.

Первый способ проверки основан на сопоставлении таблиц продолжительности жизни особей одного вида, полученных в естественных (диких) и искусственных (лабораторных, домашних, цивилизованных) условиях. Если проверяемая гипотеза верна, то между такими таблицами не должно быть слишком больших различий по срокам жизни взрослых особей. Действительно, чтобы программа самоликвидации могла возникнуть, закрепиться и сохраниться в ходе эволюции, она по меньшей мере должна иметь возможность хоть как-то проявиться в естественных (диких) условиях. Следовательно, возраст включения такой программы должен быть не очень большим, иначе в результате высокой смертности в диких условиях от хищников, голода и инфекций и суровых природных условий просто никто не доживет до рокового возраста и механизм самоликвидации не успеет даже проявиться. Отсюда следует, что продолжительность жизни даже в самых благоприятных условиях не может существенно превышать тех сроков, до которых в диких условиях доживает наиболее выносливая часть популяции, если, конечно, проверяемая концепция верна.

Теперь, если мы обратимся к анализу реальных данных, мы увидим картину, прямо противоположную тому, что следовало ожидать из проверяемой концепции: продолжительность жизни организмов в благоприятных для долголетия условиях намного превышает те сроки жизни, которые наблюдаются в естественных (диких) условиях. Ввиду обилия подобных фактов, ограничимся лишь некоторыми примерами.

Известно, что в благоприятных условиях зяблик (*Fringilla coelebs*) может прожить 29 лет [Комфорт, 1967]. Однако в диких условиях это практически исключено, поскольку вследствие голода, холода, болезней и нападений хищников около половины птиц погибает в течение одного года, и средняя продолжительность их жизни составляет всего 1,4—1,5 года [Паевский, 1985]. В результате такой высокой смертности до возраста 11 лет доживает лишь 0,1% исходного числа зябликов [Там же].

Аналогичные результаты получены и для полевок (*Mircrotus arvalis* Pall). В лабораторных условиях средняя продолжительность жизни полевок составляет 7—8 месяцев, причем отдельные экземпляры доживают до 25 месяцев. В диких же условиях средняя продолжительность жизни полевок составляет всего 1,2 месяца, а до возраста 10 месяцев доживает только 0,1% исходного их числа [Фенюк, Шейкина, 1940]. Таким образом, если оценить возраст запрограммированной смерти по продолжительности жизни в лабораторных условиях, то становится очевидным, что никакая программа самоликвидации не могла ни возникнуть, ни сохраниться в эволюции, хотя бы уже потому, что она никак не могла проявиться в естественных условиях, где практически никто не доживает до таких возрастов.

Тот же вывод получается при анализе данных по продолжительности жизни человека. В настоящее время средняя продолжительность жизни в развитых странах достигает 70—80 лет, а подтвержденный рекорд долголетия составляет 120 лет. Если мы примем эти числа в качестве оценки возраста включения программы самоликвидации, то мы должны признать, что подобная программа никак не могла проявиться в эволюции человека, поскольку, согласно данным палеодемографии, до таких возрастов практически никто не доживал. Например, по данным Ачади и Немешкери [Acsadi, Nemeskeri, 1970], возраст, до которого доживала только половина всех родившихся, составлял в позднем палеолите всего 8—9 лет, а в неолите — 26 лет. Более того, даже в эпоху средневековья (IX—XII в.) ожидаемая продолжительность жизни при рождении не превышала 27—29 лет. Изучение скелетов американских индейцев показало, что всего два века назад до возраста 50 лет доживало только 4% населения [Owsley, Bass, 1979]. Для сравнения отметим, что сейчас вероятность дожития до этого возраста в развитых странах составляет 94—96%. Если сопоставить эти факты, то трудно удержаться от вопроса: неужели гарантированное уничтожение нескольких случайно уцелевших и обреченных в диких условиях стариков может быть достаточным эволюционным основанием для формирования и сохранения в геноме человека специальной программы самоликвидации? С этих позиций абсурдность гипотезы запрограммированной смерти становится очевидной.

Приведенные факты, несмотря на их принципиальное значение, могут, однако, показаться недостаточно убедительными для тех, кто

скептически относится к теории эволюции и склонен усматривать в ограниченных сроках жизни промысел божий. Поскольку время нашей жизни ничтожно по сравнению с характерными временами биологической эволюции, аргументы, построенные на эволюционных соображениях, для таких людей могут показаться слишком абстрактными и гипотетичными. Нам приходилось сталкиваться и с такой позицией: "Все это было настолько давно, что теперь уже никто не может знать, как оно было на самом деле". И хотя приведенные выше эволюционные аргументы неоднократно высказывались, начиная с 50-х годов нашего века [Medawar, 1957; Williams, 1957], эти аргументы принимаются далеко не всеми исследователями. Поэтому имеет смысл рассмотреть и другой подход к проверке гипотезы запрограммированной смерти, никак не связанный с эволюционно-историческими представлениями.

Второй способ проверки данной гипотезы состоит в изучении характера зависимости смертности от возраста [Гаврилов, 1984а; 1984б]. Если проверяемая гипотеза верна, то момент включения программы самоликвидации должен сопровождаться резким скачком смертности. Тщательная проверка подобного предсказания уже была проведена в данной книге (раздел 4.2) и показала, что никакого катастрофического роста смертности в районе предполагаемого предела длительности жизни не происходит. Этот факт опровергает представление о том, что "в коде генетического материала находятся инструкции, которые определяют возраст, свыше которого вид не может прожить даже при наиболее благоприятных условиях" [The New Encyclopædia Britannica, 1989, vol. 20, p. 471].

Изучение возрастной динамики смертности позволяет проверить и более сложные варианты гипотезы запрограммированной смерти. Так, существует представление, что подобная программа "вступает в борьбу с механизмами обеспечения жизни" сразу после 40—50 лет, но "прерывает ее течение" лишь через 20—40 лет изнурительной борьбы (иначе невозможно согласовать данную гипотезу с тем общеизвестным фактом, что средняя продолжительность жизни людей в развитых странах составляет теперь 70—80 лет). В качестве иллюстрации подобного представления приведем одно характерное высказывание, в котором гипотеза пострепродуктивного саморазрушения выдается за общепризнанный факт: «Общеизвестно, что в жизни человека период старения наступает вслед за периодом расцвета половой деятельности. Именно после 40—50 лет появляются в облике и поведении человека постепенно нарастающие признаки приближающейся старости. Все исследования в области геронтологии приводят к совпадающим результатам, что именно начиная с этого возраста развиваются деструктивные изменения в органах на физико-химическом, клеточном и тканевом уровнях, падает эффективность вегетативных функций, снижаются физическая сила и умственные способности человека. Может быть, эффекты "омоложения", достигаемые с помощью половых гормонов... цитотоксической сыво-

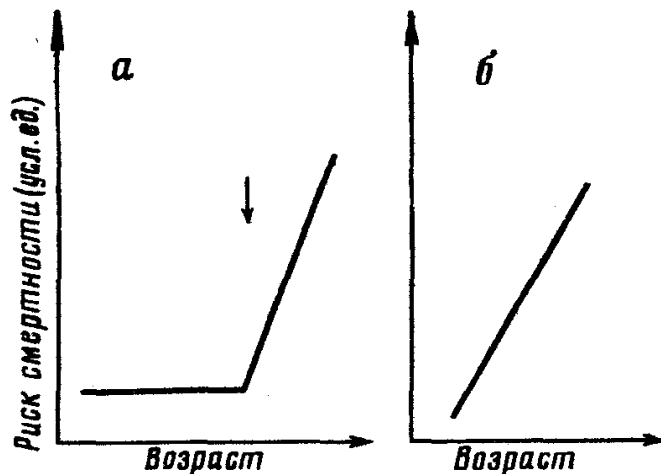


Рис. 31. Два возможных типа возрастной динамики смертности

а — возрастная динамика смертности, ожидаемая в случае справедливости гипотезы активного программированного саморазрушения организма. Стрелкой отмечен момент включения программы самоликвидации; б — возрастная динамика смертности, ожидаемая в случае справедливости гипотезы постепенного накопления дефектов и износа

ротки... недостаточного питания... помимо их общего стимулирующего действия, в какой-то мере связаны и с отсрочкой развития функции саморазрушения» [Коган и др., 1977, с. 67].

В случае справедливости подобных утверждений следует ожидать, что в момент включения программы саморазрушения (40—50 лет) должен наблюдаться излом в возрастной динамике смертности, знаменующий собой начало нового этапа ее ускоренного роста (рис. 31а). Если же никакой программы саморазрушения не существует, а рост смертности с возрастом обусловлен просто накоплением разнообразных дефектов и повреждений (износ в широком смысле этого слова), то следует ожидать монотонного роста смертности с возрастом без каких-либо изломов (рис. 31, б). Иначе говоря, в случае справедливости гипотезы программы в возрасте 40—50 лет должно происходить качественное изменение возрастной динамики смертности, в то время как гипотеза износа допускает возможность расчета смертности в старших возрастах путем простой экстраполяции тенденций смертности, наблюдаемых в младших возрастах (до 40—50 лет).

Обратившись к реальным данным (рис. 32), нетрудно заметить, что никакого излома динамики смертности в возрастах 40—50 лет не наблюдается, и более того, смертность в старших возрастах может быть легко оценена путем простой экстраполяции тенденций, наблюдаемых в возрастах 30—40 лет. Само же снижение жизнеспособности, проявляющееся в увеличении риска гибели с возрастом, становится заметным не с 40—50 лет, а гораздо раньше — уже с 10—15 лет. Именно с 10—15-летнего возраста начинается возрастное увеличение общей смертности, смертности от ряда «эндогенных» причин смерти, и появляются первые признаки дегенеративных изменений (напри-

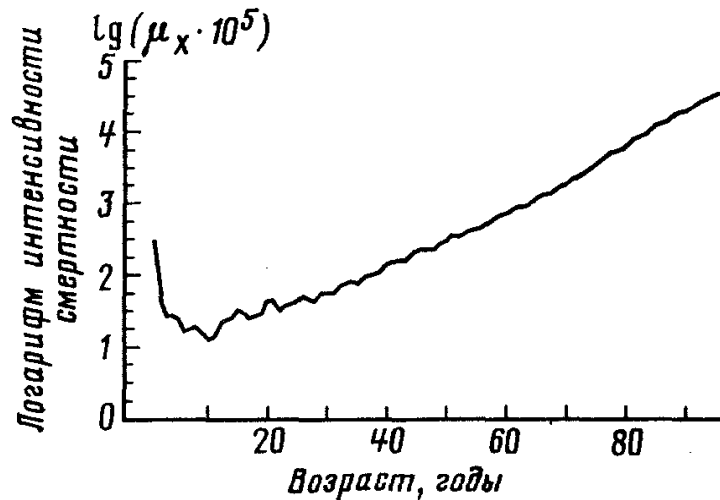


Рис. 32. Реально наблюдаемая возрастная динамика смертности.

Зависимость интенсивности смертности от возраста женщин Швеции в 1980 г. [см.: Befolkningsförändringar, 1980].

мер, атрофия тимуса). Впрочем, при более тщательном исследовании не исключено и более раннее выявление неблагоприятных изменений.

Следует отметить, что против гипотезы запрограммированности продолжительности жизни свидетельствует даже сам вид распределения по срокам жизни, описываемый законом Гомперца—Мейкема.

Действительно, это распределение хорошо известно в теории надежности под названием первой асимптотической функции распределения наименьших значений [Гумбель, 1965]. Как уже отмечалось, это распределение описывает разрушение технических объектов и явления электрического пробоя [Касе, 1953; Гумбель, 1965]. Таким образом, динамика смертности организмов совпадает с динамикой разрушения материалов, что свидетельствует в пользу гипотезы износа в самом широком смысле этого слова.

Противники гипотезы износа нередко приводят следующий аргумент. Технические системы, в отличие от систем биологических, по их мнению, не имеют видового предела продолжительности жизни. Этой точки зрения придерживается, в частности, геронтолог А. Комфорт: «Постоянство видового возраста у стареющих форм служит сильным аргументом против примата "механического" старения» [Комфорт, 1967, с. 58]. Однако, как мы уже убедились, никакого видового предела продолжительности жизни, по-видимому, вообще не существует. Поэтому данный аргумент противников гипотезы износа нельзя считать убедительным.

Итак, анализ выживаемости организмов позволяет надежно отбросить гипотезу запрограммированности продолжительности жизни и сделать вывод о бесперспективности поисков специального "гормона смерти". При этом, однако, следует сделать несколько существенных оговорок. Во-первых, износ одних систем организма может приводить к увеличению нагрузки и ускорению износа других его

систем. Таким образом, в организме может возникать каскад зависимых отказов, имитирующий картину его саморазрушения. Во-вторых, при глубоко зашедшем разрушении организма могут включаться механизмы аварийного регулирования, при котором происходит изменение структуры системы с частичным отказом от выполнения основной ее цели [Гублер, 1978]. В этой ситуации аварийные регуляторные реакции по своим проявлениям могут быть внешне очень похожи на процессы саморазрушения организма. И наконец, в-третьих, пока не следует исключать принципиальную возможность существования программы активного саморазрушения организма у некоторых экзотических видов, сложившейся в результате специфики их экологии. Жизнь настолько разнообразна в своих проявлениях, что возможны исключения даже из самых общих закономерностей.

5.2. АНАЛИЗ МЕЖВИДОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Один из возможных путей выяснения механизмов, определяющих продолжительность жизни, состоит в анализе огромных межвидовых различий по этому признаку. Следует отметить, что вообще сопоставление различных видов между собой является необычайно увлекательным занятием, полезным для разработки целого ряда принципиальных проблем биологии [Шмидт-Ниельсен, 1987]. История же межвидовых сопоставлений продолжительности жизни уходит далеко в глубь веков — так, еще Аристотель отмечал, что между продолжительностью жизни и периодом роста организмов существует определенная связь, а именно длительность жизни различных видов примерно в 5—6 раз превышает период их роста. Впоследствии, в XVIII в., эта же закономерность привлекла внимание известного французского натуралиста Бюффона. В 1908 г. М. Рубнер обнаружил обратную связь между продолжительностью жизни организмов и интенсивностью их метаболизма [Rubner, 1908]. В 1910 г. Фриденталь отметил, что продолжительность жизни выше у тех видов, у которых больше относительный вес мозга [Friedenthal, 1910]. Более подробно история изучения межвидовых различий в продолжительности жизни изложена в книге М. Лэмб "Биология старения", а также в работах Сэчера [Sacher, 1959; 1977], который внес существенный вклад в развитие этих исследований. Поэтому в данном разделе основное внимание будет уделено освещению современного состояния исследований, которые в последнее время стали особенно быстро развиваться в значительной мере благодаря усилиям Р. Катлера [Cutler, 1984a; 1984b; 1984c; 1984d; 1984e; 1985a; 1985b; 1986].

К настоящему времени число изученных признаков стало настолько велико, что одно только их перечисление занимает три большие таблицы (табл. 12—14). Часть признаков оказалась поло-

Таблица 12

Признаки, положительно коррелирующие с продолжительностью жизни организмов (межвидовые корреляции)

Признак	Источник данных
Морфологические и анатомические параметры	
Вес тела	Sacher, 1959 Корчагин и др., 1973 Allison, Cicchetti, 1976 Calder, 1976 Economos, 1980a; 1980c Hofman, 1983; 1984 Zammuto, 1986 Prothero, Jürgens, 1987 Read, Harvey, 1989
Вес взрослой самки	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987
Вес взрослого самца	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987
Вес новорожденного детеныша	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987 Read, Harvey, 1989
Размер тела	Голиков, 1985
Вес мозга	Friedenthal, 1910 Zepelin, Rechtschaffen, 1974 Allison, Cicchetti, 1976 Economos, 1980b Cutler, 1984a Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987 Prothero, Jürgens, 1987 Read, Harvey, 1989
Вес мозга новорожденного детеныша	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987
Индекс цефализации (относительный вес мозга)	Sacher, 1959; 1977; 1978 Корчагин и др., 1973 Mallouk, 1975 Calder, 1976
Поверхность коры головного мозга	Hofman, 1983
Вес надпочечников	Economos, 1980c
Вес печени	Economos, 1980c
Вес почек	Фролькис, Мурадян, 1988 Prothero, Jürgens, 1987
Вес сердца	Фролькис, Мурадян, 1988
Вес селезенки	Фролькис, Мурадян, 1988
Вес скелета	Фролькис, Мурадян, 1988
Вес пищеварительного тракта	Фролькис, Мурадян, 1988
Экологические и демографические параметры	
Среднее время генерации (средний возраст самок, дающих потомство)	Millar, Zammuto, 1983

Таблица 12 (продолжение)

Признак	Источник данных
Возраст полового созревания самок	Корчагин и др., 1973 Millar, Zammuto, 1983 Harvey, Zammuto, 1985 Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987 Read, Harvey, 1989 Nakano et al., 1990
Возраст полового созревания самцов	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987
Возраст самок в момент появления первого потомства	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey, Zammuto, 1985 Harvey et al., 1987
Длительность жизни после полового созревания	Корчагин и др., 1973 Read, Harvey, 1989
Длительность беременности	Корчагин и др., 1973 Zepelin, Rechtschaffen, 1974 Allison, Cicchetti, 1976 Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987 Read, Harvey, 1989
Возраст детеныша в момент прекращения грудного вскармливания	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987 Read, Harvey, 1989
Продолжительность материнских инвестиций (сумма периодов беременности и грудного вскармливания)	Read, Harvey, 1989
Продолжительность периода самостоятельности неполовозрелого животного (среднее время между возрастом отъема от груди и возрастом полового созревания)	Read, Harvey, 1989
Продолжительность интервала между родами	Harvey, Clutton-Brock, 1985 Harvey et al., 1987 Read, Harvey, 1989
Вес помета (произведение числа детенышей в помете на вес новорожденного детеныша)	Read, Harvey, 1989
Ежегодная продукция биомассы (суммарный вес рожденных в течение года)	Read, Harvey, 1989
Число пометов (рождений) в течение жизни	Корчагин и др., 1973
Коллективность образа жизни (в четырехбалльной шкале по степени коллективизма)	Корчагин и др., 1973
Степень незащищенности места сна (в пятибалльной шкале)	Allison, Cicchetti, 1976
Физиологические и биохимические параметры	
Суммарная суточная длительность систолы	Минеев, Гершкович, 1979
Возраст формирования хрусталика глаза	Treton, Courtois, 1989
Продолжительность жизни циркулирующих эритроцитов млекопитающих <i>in vivo</i>	Röhme, 1981
Продолжительность цикла сна (период чередования фаз быстрого сна)	Zepelin, Rechtschaffen, 1974

Таблица 12 (окончание)

Признак	Источник данных
Репликативная продолжительность жизни фибробластов млекопитающих <i>in vitro</i> (число удвоений популяции, совершенных клеточными культурами)	Röhme, 1981
Активность супероксиддисмутазы в мозге в печени приматов	Ono, Okada, 1984 Cutler, 1986
Активность лактатдегидрогеназы в мозге	Ono, Okada, 1984
Активность диаминооксидазы в печени	Cutler, 1984a
Содержание уратов в плазме крови приматов в сыворотке крови приматов в мозге приматов	Cutler, 1984c Cutler, 1984e Cutler, 1984e
Концентрация α -токоферола (витамина E) в плазме крови млекопитающих	Cutler, 1984c; 1984d; 1986
Содержание аскорбата (витамина C) в мозге взрослых млекопитающих	Cutler, 1986
Концентрация церулоплазмина в плазме крови приматов	Cutler, 1984c
Содержание ретинола (витамина A) в сыворотке крови млекопитающих в сыворотке крови приматов в мозге, нормализованное на общий вес липидов (только для приматов)	Cutler, 1984b Cutler, 1984b Cutler, 1984b
Концентрация холестерина в сыворотке крови млекопитающих	Cutler, 1984a
Концентрация холина в плазме крови млекопитающих	Cutler, 1984a
Ингибиторная активность сыворотки крови по отношению к перекисному окислению липидов (определяемая по уменьшению скорости автоокисления гомогенатов печени крысы)	Cutler, 1984a
Скорость репарации индуцированных дефектов ДНК	Hart, Setlow, 1974 Tretton, Courtois, 1982 Maslansky, Williams, 1985
Отношения: активности супероксиддисмутазы печени к удельной скорости метаболизма активности супероксиддисмутазы мозга к удельной скорости метаболизма активности супероксиддисмутазы сердца к удельной скорости метаболизма активности каталазы печени к удельной скорости метаболизма содержания глюкозы в крови к удельной скорости метаболизма	Tolmasoff et al., 1980 Tolmasoff et al., 1980 Tolmasoff et al., 1980 Cutler, 1984a Cutler, 1984a

Таблица 13

Признаки, отрицательно коррелирующие с продолжительностью жизни организмов (межвидовые корреляции)

Признак	Источник данных
Анатомические и морфологические параметры	
Отношение веса селезенки к весу тела	Calder, 1976
Экологические и демографические параметры	
Репродуктивный индекс в зрелости (количество ожидаемого в будущем потомства)	Millar, Zammuto, 1983
Годовая плодовитость (число детенышей, рожденных в течение года)	Read, Harvey, 1989
Число детенышей в помете (число родившихся)	Корчагин и др., 1973 Millar, Zammuto, 1983 Zammuto, 1986 Read, Harvey, 1989
Смертность в диких популяциях	Cutler, 1984a
Физиологические параметры	
Суточная длительность сна	Zepelin, Rechtschaffen, 1974
Суточная длительность фазы медленного сна	Zepelin, Rechtschaffen, 1974 Allison, Cicchetti, 1976
Суточная длительность фазы быстрого сна	Zepelin, Rechtschaffen, 1974 Allison, Cicchetti, 1976
Удельная скорость метаболизма (кал/г в день)	Rubner, 1908 Zepelin, Rechtschaffen, 1974 Hansche, 1975 Cutler, 1984a
Генетические и биохимические параметры	
Частота хромосомных aberrаций	Cutler, 1984a
Содержание цитохрома P-448 в фибробластах млекопитающих	Pashko, Schwartz, 1982
Содержание цитохрома P-450 в фибробластах млекопитающих	Pashko, Schwartz, 1982 Cutler, 1984c
Содержание цитохрома C	
в печени	Cutler, 1984a
в почках	--
в мозге	--
Активность цитохромоксидазы	
в печени	Cutler, 1984a
в почках	--
в мозге	--
Скорость конверсии полициклических углеводородов (канцерогенов) в:	
мутагенные формы (определяемые по мутагенности)	Schwartz, 1975 Schwartz, Moore, 1979
формы, способные образовывать ковалентные связи с ДНК	Schwartz, Moore, 1977 Schwartz, Moore, 1979
водорастворимые метаболиты	Moore, Schwartz, 1978

Таблица 13 (окончание)

Признак	Источник данных
Генетические и биохимические параметры	
Активность каталазы	
в печени приматов	Cutler, 1984d
в почках приматов	Cutler, 1984d
Активность глутатионпероксидазы	
в крови (эритроцитах)	Cutler, 1984c
в мозге млекопитающих	Cutler, 1984a; 1984c; 1984d; 1986
в печени млекопитающих:	
суммарная активность (Se + he – Se)	Cutler, 1984a; 1984c; 1984d; 1986
селен-зависимая активность	Cutler, 1984a; 1984c
Активность 3-оксibuтиратдегидрогеназы	
в печени	Cutler, 1984a
Активность холинэстеразы	
в мозге	Ono, Okada, 1984
Глутамин-оксалацетат-трансаминазная актив- ность	
в мозге	Ono, Okada, 1984
Скорость белкового обмена	
в организме млекопитающих	Cutler, 1984a
в плазме крови	Spector, 1974
Содержание глутатиона	
в крови млекопитающих	Cutler, 1984a; 1986
в мозге млекопитающих	Cutler, 1984c; 1984d; 1986
Содержание аскорбата (витамина С)	
в печени млекопитающих	Cutler, 1984a; 1986
в надпочечниках млекопитающих	Cutler, 1984a
в хрусталике глаза млекопитающих	Cutler, 1984a
в спинномозговой жидкости млекопитающих	Cutler, 1984a
Содержание ретинола (витамина А)	
в мозге, нормированное на вес суммарных липидов (у приматов)	Cutler, 1984b
Содержание перекисей липидов в крови млекопитающих	Cutler, 1984a; 1984c
Скорость перекисного окисления липидов эритроцитов, индуцированного перекисью водорода	Cutler, 1984a
Скорость генерации супероксидного анион- радикала ($O_2^{\cdot -}$)	Sohal et al., 1989
Содержание свободных радикалов в тканях	Marechal et al., 1973
Скорость спонтанного "автоокисления" (пере- кисного окисления липидов) инкубирован- ных на воздухе гомогенатов:	
мозга	Cutler, 1984a; 1984c; 1985a
почек	Cutler, 1985a
Скорость окислительного повреждения ДНК, определяемая по экскреции с мочой окисленных оснований ДНК	Adelman et al., 1988

Таблица 14

Признаки, слабо коррелирующие с продолжительностью жизни организмов (коэффициент межвидовой корреляции $|r| < 0,30$)

Признак	Источник данных
Экологические и демографические параметры	
Индекс хищничества	Allison, Cicchetti, 1976
Суммарная опасность (общая оценка опасности хищника)	Allison, Cicchetti, 1976
Тип потребляемой пищи (в шестибальной шкале)	Корчагин и др., 1973
Общее число детенышей, рожденное в течение жизни	Корчагин и др., 1973
Степень самостоятельности новорожденных детенышей	Корчагин и др., 1973
Остаточная репродуктивная ценность в зрелости (репродуктивная ценность в следующем возрастном интервале с учетом вероятности дожития до этого интервала)	Millar, Zammuto, 1983
Физиологические и биохимические параметры	
Доля быстрого сна в общей продолжительности сна	Zepelin, Rechtschaffen, 1974
Продолжительность эстрального цикла	Harvey, Clutton-Brock, 1985
Активность каталазы в мозге приматов	Cutler, 1984d
Активность глутатион-S-трансферазы в печени	Cutler, 1984c
Активность глутатион-S-трансферазы (селеннезависимой глутатионпероксидазы) в печени	Cutler, 1984a
Активность креатинфосфокиназы в мозге	Ono, Okada, 1984
Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в мозге	Ono, Okada, 1984
Активность оксидазы D-аминокислот в печени	Cutler, 1984a
Активность оксидазы D-аминокислот в почках	--
Активность щелочной фосфатазы в печени	Cutler, 1984a
Активность щелочной фосфатазы в почках	--
Активность диаминооксидазы в почках	Cutler, 1984a
Активность церулоплазминоксидазы в крови	Cutler, 1984a
Содержание аскорбата (витамина С) в плазме крови	Cutler, 1984c
Содержание аскорбата (витамина С) в сыворотке крови	Cutler, 1984e
Содержание аскорбата (витамина С) в мозге молодых млекопитающих	Cutler, 1986
Содержание ретинола (витамина А) в сыворотке крови приматов	Cutler, 1984b

Таблица 14 (окончание)

Признак	Источник данных
Физиологические и биохимические параметры	
Концентрация уратов в плазме крови неprimатов	Cutler, 1984a
Содержание в крови:	
Альбумина	Cutler, 1984a
α - и β -глобулинов	--
минеральных веществ (Na, K, Ca, Mg)	--
дегидроэпиандростерона	--
тиамина	--
рибофлавина	--
цианкобаламина	--
никотиновой кислоты	--
пантотеновой кислоты	--
селена	--
глюкозы	--
азота мочевины крови	--
Содержание меди в плазме крови	Cutler, 1984a
в эритроцитах	--
Содержание селена в крови	Cutler, 1984a
в эритроцитах крови	Cutler, 1984c
Скорость репарационного синтеза ДНК, индуцированного УФ-облучением*	Kato, 1979 Kato et al., 1980

Другие параметры

Число удвоений популяции, совершаемых клетками животных в культурах <i>in vitro</i>	Stanley, 1975
--	---------------

* Данный результат ставит под сомнение существование положительной межвидовой корреляции продолжительности жизни со скоростью репарации индуцированных дефектов ДНК, описанной ранее [Hart, Setlow, 1974].

жительно связанной с длительностью жизни (табл. 12), другие признаки проявляли отрицательную связь (табл. 13), и, наконец, многие из исследованных признаков практически не коррелировали с длительностью жизни (табл. 14). Обширность накопленного материала, а также высокая точность и сложность проводимых расчетов [Sacher, 1977; Hofman, 1983] создают впечатление хорошей обоснованности и разработанности научных исследований в этой области.

Вместе с тем при более внимательном изучении данного научного направления становится очевидным, что на пути его развития стоят три принципиальные проблемы, требующие своего решения: *проблема надежности исходных данных, проблема их корректной статистической обработки и проблема содержательной интерпретации выяв-*

ленных закономерностей. Ниже приводится краткое освещение этих проблем и возможные пути их решения.

Проблема надежности исходных данных. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что дефектность исходных данных никак не может быть компенсирована ни сложностью, ни точностью последующих вычислительных процедур. Соответственно точность и надежность получаемых результатов иллюзорны, если не известны точность и надежность исходных данных. При межвидовых сопоставлениях можно выделить несколько групп признаков с точки зрения их пригодности для подобного анализа. Некоторые признаки, как, например, число хромосом или количество ДНК, содержащееся в ядре одной клетки, идеально подходят для целей межвидовых сопоставлений. Другие признаки, такие, как вес тела или мозга, значительно варьируют среди особей одного вида, и их использование сопряжено с целым рядом проблем. Однако для этих признаков можно определить типичные значения, оценить дисперсию этих величин и использовать эту информацию в последующих исследованиях. В данном случае спасительным обстоятельством является тот факт, что межвидовые различия по изучаемому признаку намного превышают разброс величины этого признака среди особей одного вида. Существуют, однако, такие признаки, разброс значений которых настолько велик, что они менее всего пригодны для межвидовых сопоставлений. Одним из таких признаков является продолжительность жизни.

Существует несколько способов оценки продолжительности жизни для сравниваемых видов. Это может быть средняя продолжительность жизни организмов в естественных (диких) условиях либо рекорды долголетия в тех же условиях. Аналогичные характеристики продолжительности жизни могут быть зарегистрированы в лабораторных условиях, в зоопарке, у домашних, у сельскохозяйственных животных и, наконец, в случае человека, в условиях современной цивилизации. Ясно, что при такой разнообразии условий и выбираемых характеристик продолжительности жизни (средняя, мода, медиана, возраст, до которого доживает 10% популяции, рекорды долголетия) могут быть получены самые разные значения "продолжительности жизни вида". В различных публикациях в зависимости от задачи и вкусов исследователя используются разные показатели продолжительности жизни, хотя нередко они имеют похожее или одинаковое название. Очевидно, что поскольку речь идет, по существу, о разных величинах, то результаты подобных исследований практически несопоставимы.

Во многих случаях в попытке стандартизовать используемые данные и избавиться от влияния внешних условий используют показатели максимальной продолжительности жизни. Однако такой способ не только не решает существующей проблемы, но и добавляет целый ряд новых проблем. Как уже отмечалось (см. раздел 4.1, табл. 7), даже для такого хорошо изученного вида, как человек, при обилии накопленных статистических данных оценки величины биологического предела продолжительности жизни колеблются от 60 до

200 лет. Даже одним и тем же исследователем в одной публикации [Cutler, 1984a] используется десять разных значений продолжительности жизни человека в диапазоне от 86 до 115 лет. При такой неточности исходных данных тем не менее ведутся острые дискуссии, где в качестве решающего аргумента приводится факт небольшого различия между двумя сравниваемыми коэффициентами межвидовой корреляции [Sullivan, 1982; Cutler, 1983]. Ясно, однако, что для решения подобных проблем необходимо обратить особое внимание не столько на различия в результатах расчетов, сколько на качество исходных данных.

Таким образом, использование рекордных величин продолжительности жизни отнюдь не решает проблемы надежности исходных данных. Более того, использование рекордных значений прибавляет еще две принципиальные проблемы. Первая связана с тем, что рекорды долголетия зависят от объема наблюдений. Поэтому, как уже отмечалось в данной книге, зарегистрированный рекорд продолжительности жизни человека (при наличии обширных и длительно собираемых статистических данных) должен значительно превосходить аналогичный рекорд для вида с той же долговечностью, но представленного десятком особей в зоопарке. Иначе говоря, данные по рекордам продолжительности жизни несопоставимы еще и потому, что они были получены при разном числе наблюдений и не скорректированы на эти различия. Действительно, данные по продолжительности жизни человека на многих корреляциях сильно отклоняются в сторону больших значений [Sullivan, 1982]. Иногда на основании этого факта делаются далеко идущие выводы [Cutler, 1983]. Однако не исключено, что подобные особенности данных скорее всего являются артефактом, обусловленным разным объемом наблюдений.

Вторая проблема, связанная с рекордными значениями продолжительности жизни, состоит в несогласованности сопоставляемых величин. Действительно, все остальные величины, используемые в межвидовых сопоставлениях, соответствуют не рекордным, а именно типичным значениям изучаемых признаков. Поэтому непонятно, почему мы должны делать исключение для продолжительности жизни и считать, что рекорды долголетия характеризуют долговечность вида лучше, чем типичные значения этого признака (среднее арифметическое, модальная или медианная продолжительность жизни и т.п.).

Переход от рекордных значений продолжительности жизни к средним снимает две перечисленные выше проблемы, но не является радикальным способом решения проблемы стандартизации сопоставляемых данных. Дело в том, что средние показатели продолжительности жизни даже в пределах одного вида сильно зависят от условий жизни и генетических особенностей сравниваемых популяций. Например, различия в продолжительности жизни мышей различных генотипов, содержащихся в одинаковых, строго контролируемых условиях, различаются почти в два раза [Sacher, Duffy,

1979; Gelman et al., 1988], даже если сопоставляются особи одного пола. Если сопоставить продолжительность жизни мышей долгоживущей линии C57BL/6J, живших в "стандартных" лабораторных условиях, то окажется, что средняя продолжительность их жизни за период с 1948 по 1971 г. увеличилась в 1,5—2 раза [Kunstyr, Leuenberger, 1975]. Следует отметить, что такие большие различия наблюдаются в условиях частичной стандартизации условий жизни. В общем случае значения средней продолжительности жизни особей одного и того же вида могут варьировать в десятки раз в зависимости от условий жизни и генотипа [Lints, 1985].

Можно предложить несколько путей решения проблемы стандартизации сопоставляемых величин. Первый состоит в прямой стандартизации условий жизни сравниваемых видов. Этот прием пригоден для близких видов, живущих в сходных экологических условиях. Примером такой прямой стандартизации является сравнительное изучение продолжительности жизни домашней мыши (*Mus musculus*) и белоногого хомячка (*Peromyscus leucopus*) [Sacher, Hart, 1978]. Однако метод прямой стандартизации условий жизни, будучи приемлемым при сопоставлении таких видов, как мышь и крыса, становится затруднительным при сопоставлении, например, крысы и цыпленка и совершенно невозможным при сопоставлении слона и кита. Поэтому для целей широкомасштабных межвидовых сопоставлений необходимо искать другие, более общие способы стандартизации показателей продолжительности жизни.

Один из перспективных подходов к подобной стандартизации состоит в том, чтобы сравнивать характеристики продолжительности жизни видов, живущих не в одинаковых условиях (что не обеспечивает равенства для животных, адаптированных к различным экологическим условиям), а в условиях, при которых одинакова форма распределения по срокам жизни. Чтобы реализовать этот принцип на практике, необходимо для каждого вида иметь достаточно большой набор таблиц дожития, с тем чтобы выбрать из них такие, которые совпадают между собой по форме кривой распределения продолжительности жизни. В случае, если выявляется целая серия таких совпадающих по форме распределений, предпочтение следует отдать более симметричному распределению с минимальными различиями между средней, модальной и медианной продолжительностью жизни. Преимущество такого распределения состоит в том, что вопрос, какую же именно характеристику продолжительности жизни следует использовать (среднюю, моду или медиану), в данном случае не имеет существенного значения. Однако, поскольку данный подход является довольно сложным, следует рассмотреть и более простые способы стандартизации значений продолжительности жизни.

Один из таких способов стандартизации состоит в том, чтобы некоторым образом усреднять значения средней продолжительности жизни, полученные для разных популяций одного вида. Это может

быть усреднение путем расчета средней арифметической для средних значений продолжительности жизни в различных популяциях. Это может быть расчет наиболее часто встречаемого (модального) значения средней продолжительности жизни, медианы или моды (модальная средняя, модальная медиана, модальная мода). Наконец, можно рассчитывать медианное значение от соответствующих популяционных характеристик продолжительности жизни (средней, моды и медианы). Нетрудно заметить, что если в качестве характеристик центра распределения продолжительности жизни использовать всего три показателя (среднее арифметическое, мода и медиана), то усреднение этих величин с помощью тех же трех показателей на межпопуляционном уровне приведет нас к девяти возможным показателям, характеризующим продолжительность жизни видов. Хотя подобный подход может показаться примитивным, он тем не менее представляется более разумным, чем существующая в настоящее время практика использования произвольно выбранного значения продолжительности жизни, имеющего красивое название "экспертная оценка".

Наконец, радикальное решение проблемы надежности исходных данных могло бы быть получено, если в расчетах использовать значения видовой продолжительности жизни подобные тем, что описаны в разделе 4.5. Однако универсальных методов оценки видовой продолжительности жизни до сих пор не существует, а сами значения видовой продолжительности жизни к настоящему времени определены только для человека и плодовой мушки (*Drosophila melanogaster*). Поэтому, строго говоря, проведение межвидовых сопоставлений является преждевременным, поскольку не решены научные проблемы, необходимые для разработки данной темы. Несмотря на обилие публикаций и полученных результатов, следует признать, что все они носят сугубо предварительный характер. Для того чтобы результаты подобных исследований можно было считать достоверными, необходимы следующие условия.

1. Величина характерной продолжительности жизни особей данного вида должна быть одинаковой не только в работах одного и того же автора, но и в публикациях всех исследователей, проводящих межвидовые сопоставления.

2. Подобное единство значений должно вытекать не из договоренности между исследователями, а из самой процедуры определения величины видовой продолжительности жизни.

3. Используемые процедуры расчетов должны быть основаны на информации о распределении продолжительности жизни особей данного вида при варьировании условий жизни и генотипа и являться обобщением такой информации.

4. Получаемые значения видовой продолжительности жизни должны быть снабжены соответствующими оценками доверительных интервалов и показателями надежности полученных данных.

Следует признать, что ни одно из этих условий до сих пор не выполнено, а надежность используемых данных такова, что она не

позволяет получать надежные результаты. В то же время следует отметить, что данная проблема не является практически невыполнимой, и выше уже приводились возможные пути ее решения. Их реализация позволила бы поставить исследования межвидовых различий продолжительности жизни на строгую научную основу.

Проблема корректной обработки данных. Специфика анализа межвидовых различий обусловлена двумя обстоятельствами: неточностью и ненадежностью исходных данных, а также вариацией огромного числа взаимозависимых признаков у разных видов. Как уже отмечалось, точность используемых видовых показателей продолжительности жизни иллюзорна. Поэтому в настоящее время можно с достаточной надежностью оценить лишь ранговое положение видов по долговечности их особей. Так, можно с уверенностью говорить, что человек живет дольше собаки, собака живет дольше морской свинки, морская свинка живет дольше крысы, а последняя живет дольше мыши. Таким образом, надежным является лишь ранговое положение или, попросу говоря, место, которое занимает каждый вид в упорядоченном ряду значений продолжительности жизни. Поэтому корректная обработка подобных данных должна сводиться к расчету именно ранговых коэффициентов корреляции Спирмена или Кендалла, а не традиционных коэффициентов корреляции Пирсона, используемых практически во всех современных исследованиях. В результате такой практики ненадежность исходных данных делает сомнительными и конечные результаты расчетов, в то время как использование ранговых коэффициентов корреляции позволило бы получать более устойчивые результаты, менее зависимые от конкретных числовых значений продолжительности жизни. Другим аргументом в пользу замены коэффициентов корреляции Пирсона на ранговые коэффициенты корреляции является наличие выбросов в анализируемых данных. Хорошо известно, что использование коэффициента корреляции Пирсона и оценка доверительных интервалов для него оправданы лишь тогда, когда совместное распределение изучаемых признаков можно хотя бы приближенно считать двумерно нормальным [Айвазян и др., 1985]. В случае же межвидовых сопоставлений это условие практически никогда не выполняется, и более того, весьма типична ситуация, когда одна-две точки резко выпадают из общего поля точек. Среди таких выпадающих точек чаще всего бывает точка, относящаяся к человеку (см., например, рис. 25 в работе [Cutler, 1984a]). Причины подобных выбросов мы уже обсуждали, отмечая их возможную артефактную природу. В данном случае важно другое: такие резко выпадающие точки при традиционном способе обработки данных способны создать иллюзию сильной связи между изучаемыми переменными, поскольку при этом получаются очень высокие значения коэффициентов корреляции Пирсона. Между тем хорошо известно, что высокие значения коэффициента корреляции в данном случае ничего не доказывают, а подобный анализ данных является типичным примером некорректного исследования [Айвазян и др., 1985]. Нередко бывает достаточно исключить из рассмотрения

одну такую резко выпадающую точку, чтобы "обнаруженная" связь между переменными полностью исчезла. Однако более корректно не исключение данных из анализа, а использование ранговых коэффициентов корреляции, которые устойчивы по отношению к величине отклонения выпадающих точек.

Другой недостаток современных методов анализа межвидовых различий состоит в том, что такой анализ обычно ограничивается только попарным сопоставлением переменных, т.е. расчетом парных коэффициентов корреляции. Именно таким образом было проведено большинство исследований, результаты которых отражены в табл. 12—14. Между тем специфика межвидовых различий такова, что сравниваемые виды отличаются по огромному числу признаков, которые к тому же достаточно тесно коррелируют друг с другом. Поэтому связь между продолжительностью жизни и изучаемым признаком может быть не прямой, а косвенной, т.е. обусловленной влиянием выпавшей из анализа третьей переменной на оба изучаемых признака. Поэтому для корректного исследования влияния изучаемого признака на продолжительность жизни необходимо рассчитывать не парные коэффициенты корреляции, а частные коэффициенты корреляции, в которых устранено влияние других признаков на продолжительность жизни. Примером подобного исследования является работа Гарвея и Заммута [Harvey, Zammuto, 1985], в которой показано, что существует сильная положительная связь между возрастом первой репродукции и продолжительностью жизни в диких условиях (коэффициент корреляции составлял 0,976). Поскольку вес тела также положительно коррелирует с продолжительностью жизни и возрастом первой репродукции, был рассчитан частный коэффициент корреляции между продолжительностью жизни и возрастом первой репродукции при устранении влияния веса тела. Этот коэффициент составил 0,892, что свидетельствует о том, что изучаемая связь между двумя переменными существует и при исключении влияния веса тела. К сожалению, в данном конкретном исследовании авторы использовали традиционный коэффициент корреляции Пирсона, в то время как частные коэффициенты корреляции можно рассчитывать и с помощью рангового коэффициента корреляции Кендалла [Kendall, 1962].

Итак, для выяснения действительных связей между продолжительностью жизни и изучаемым признаком необходим расчет частного коэффициента корреляции при устранении влияния всех остальных признаков. Данный подход может быть реализован с помощью рангового коэффициента корреляции Кендалла. Другой подход к этой проблеме состоит в расчете уравнения множественной регрессии, включающей весь набор возможных признаков. Данный подход был реализован в работах Сэчера [Sacher, 1959; 1977; 1978], хотя следует отметить, что результаты подобных расчетов могут сильно зависеть от конкретных числовых значений продолжительности жизни. Однако, как бы ни проводились подобные расчеты, мы неизбежно приходим к третьей проблеме анализа данных: расчет частных эффектов

изучаемого признака на продолжительность жизни при устранении влияния всех остальных мешающих признаков требует измерения значений огромного числа признаков. Однако огромное их число может быть использовано в анализе лишь тогда, когда число исследуемых видов будет еще больше, поскольку число реализаций должно быть больше числа используемых переменных. В результате мы приходим к необходимости изучения большого числа видов, продолжительность жизни которых может оказаться близкой друг к другу настолько, что проблема точного определения видовой продолжительности жизни опять выйдет на первый план.

Итак, корректный анализ межвидовых различий по продолжительности жизни возможен при выполнении следующих трех условий:

1. Переход от расчета традиционных коэффициентов корреляции Пирсона к ранговым позволил бы получать результаты, устойчивые относительно большой неопределенности показателей видовой продолжительности жизни и наличия резко отклоняющихся значений переменных.

2. Переход от парных коэффициентов корреляции к частным коэффициентам ранговой корреляции Кендалла позволил бы учесть влияние каждого изучаемого признака на продолжительность жизни при исключении влияния всех остальных признаков.

3. Расчет частного эффекта признака при устранении влияния всех остальных мешающих переменных требует анализа большого числа признаков и еще большего числа видов. Естественно, что с увеличением числа сравниваемых видов будет расти и число спорных ситуаций относительно рангового положения видов по величине их продолжительности жизни. Таким образом, ограниченная надежность данных о видовой продолжительности жизни становится принципиальным ограничением, которое невозможно обойти путем совершенствования статистических методов.

Следует признать, что большинство исследований межвидовых различий пока еще не удовлетворяют перечисленным условиям. Поэтому результаты межвидовых сопоставлений носят сугубо предварительный характер. Вместе с тем, как было показано ранее, повысить надежность и глубину анализа накопленных данных сравнительно несложно, и можно надеяться, что это будет сделано в ближайшем будущем. В то же время следует еще раз подчеркнуть, что без радикального повышения качества исходных данных возможности их статистического анализа весьма ограничены.

Проблема содержательной интерпретации результатов межвидовых сопоставлений продолжительности жизни. Хорошо известно, что наличие коррелятивной связи между переменными вовсе не означает существования между ними причинно-следственной связи (обе переменные могут определяться третьей, неизвестной нам переменной). Поэтому проблема содержательной интерпретации результатов корреляционного анализа межвидовых различий по срокам жизни является довольно сложной задачей. Проблема осложняется еще и тем, что результаты межвидовых сопоставлений не всегда согла-

суются с результатами сопоставлений внутри одного вида. Например, твердо установлено, что продолжительность жизни видов растет по мере увеличения веса их тела (см. табл. 12). В то же время хорошо известно, что большие значения веса тела не только не способствуют большей продолжительности жизни людей, но являются даже настолько важным фактором риска, что его нередко учитывают при страховании жизни [Manson et al., 1987]. В данном случае очевидно, что приписывать весу тела прямое положительное влияние на продолжительность жизни было бы весьма опрометчиво. Однако подобные ситуации нередко встречаются при изучении других признаков, по отношению к которым абсурдность подобных рассуждений не столь очевидна. Например, было установлено, что активность супероксиддисмутазы, нормированная на интенсивность метаболизма, положительно коррелирует с продолжительностью жизни различных видов (см. табл. 12). На этом основании был сделан вывод о существовании причинной связи между активностью супероксиддисмутазы и продолжительностью жизни [Кольтовер, 1983]. Этот вывод был сделан несмотря на то, что обстоятельных внутривидовых сопоставлений активности супероксиддисмутазы и продолжительности жизни не проводилось. Более того, недавно было обнаружено, что повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) у человека, вызванное микродупликацией небольшого сегмента 21 хромосомы, несущего ген СОД-1, сопровождается проявлением всех признаков синдрома Дауна — типичной болезни преждевременного старения, приводящей к резкому уменьшению продолжительности жизни [Huret et al., 1987].

Приведенные примеры показывают, что делать какие-либо выводы на основании межвидовых сопоставлений — весьма опасное занятие. Следует ли из этого, что заниматься межвидовыми сопоставлениями вообще бессмысленно? Нам представляется, что правильный ответ на этот вопрос состоит в следующем: межвидовые сопоставления совершенно непригодны для каких-либо доказательств, но являются замечательным методом формулирования гипотез и их предварительной проверки. В частности, анализ данных таблиц 12—14 позволяет сформулировать следующую гипотезу. Оказывается, продолжительность жизни больше у тех видов, которые имеют более мощные системы жизнеобеспечения и защиты от повреждающих воздействий (см. табл. 12). В то же время для короткоживущих видов характерна большая скорость метаболизма и повреждения собственных структур (включая ДНК) промежуточными и побочными продуктами жизнедеятельности (см. табл. 13). Таким образом, анализ межвидовых различий также приводит нас к гипотезе износа (накопления дефектов) как возможного механизма, ограничивающего продолжительность жизни организмов. В более конкретном виде с учетом биохимической природы маркеров продолжительности жизни данная гипотеза может быть названа гипотезой биохимической амортизации организма.

5.3. АНАЛИЗ ВНУТРИВИДОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Анализ внутривидовых различий включает в себя следующие три направления исследований:

1. Анализ различий в продолжительности жизни различных линий одного и того же вида. В данном разделе будет приведен конкретный пример подобного подхода.

2. Анализ половых различий по срокам жизни. В силу обширности этой проблемы, а также ее специфичности ей будет посвящен специальный раздел (5.4).

3. Анализ индивидуальных различий по срокам жизни, поиск предикторов и маркеров индивидуальной продолжительности жизни. Данное направление исследований настолько обширно, что заслуживает специальной монографии. В данной книге эта проблема уже была частично освещена (см. гл. 2).

Хотя во всех перечисленных случаях различия по срокам жизни намного меньше, чем при межвидовых сопоставлениях, однако многие проблемы сопоставимости данных (см. раздел 5.2) при этом практически исчезают. Ниже приведен конкретный пример, иллюстрирующий большие возможности метода внутривидовых сопоставлений.

При изучении механизмов, определяющих продолжительность жизни, собственным признакам организма уделяется несравненно больше внимания, чем аналогичным признакам родителей. Считается очевидным, что связь между признаками родителей и длительностью жизни потомков, даже если она существует, носит не прямой, а опосредованный характер благодаря наследованию тех же признаков потомками. Поэтому при наличии "прямой" информации о собственных признаках организма "косвенная" информация о родительских признаках считается бесполезной для прогнозирования длительности жизни и обычно не используется вообще [Sacher, Duffy, 1979].

Прямо противоположное представление вытекает из предложенной в 1978 г. надежностной концепции продолжительности жизни [Гаврилов, 1978; Гаврилов и др., 1978]. Согласно этой концепции, продолжительность жизни организмов имеет много общего с долговечностью и прочностью материалов: в обоих случаях огромную роль играет исходное распределение дефектов, поскольку именно их цепное лавинообразное размножение определяет динамику последующего разрушения [Гаврилов, 1987]. С этих позиций следует ожидать, что родительские признаки, определяющие качество половых клеток, и особенно материнские признаки, определяющие точность ранних этапов развития, должны иметь гораздо большее влияние на продолжительность жизни потомства, чем те же собственные признаки потомства. Иными словами, надежностная концепция приводит нас к парадоксальному предсказанию: лучшие предикторы продолжительности жизни следует искать не среди собственных признаков организма, а среди родительских признаков.

В данной работе проверено и полностью подтверждено парадоксальное предсказание надежностной концепции продолжительности жизни. Обнаружено неизвестное ранее явление приоритета родительских признаков над собственными признаками при прогнозировании продолжительности жизни. Выявленная закономерность существенно изменяет традиционные представления о механизмах детерминации длительности жизни и открывает новое направление исследований в биологии продолжительности жизни.

Учитывая принципиальное значение обсуждаемой проблемы, особое внимание было уделено качеству исходных данных. С этой целью для анализа были использованы наиболее надежные данные, полученные в Национальной лаборатории Аргонны (США) под руководством известного специалиста Дж. Сэчера. Следует особо подчеркнуть, что эти данные были получены вне связи с проверяемой нами гипотезой и к тому же полностью опубликованы [Sacher, Duffy, 1979], что позволяет любому исследователю независимо проверить корректность полученных нами результатов.

В лаборатории Дж. Сэчера у мышей-самцов с разными генотипами были измерены следующие параметры: средняя продолжительность жизни, вес тела, интенсивность метаболизма по потреблению кислорода на единицу веса в покое (во время сна) и в среднем за сутки. Последние три параметра измерялись дважды: в молодом (6—8 месяцев) и старом (24—34 месяца) возрастах, что соответствовало шести различным переменным. Из 21 исследованного генотипа пять соответствовали следующим инбредным линиям мышей: A/JAnl, BALB/cJAnl, C57BL/6JAnl, C3Hf/JAnl и DBA/1J. Остальные 16 генотипов соответствовали F_1 -гибридам, полученным путем скрещивания перечисленных выше инбредных линий в различных комбинациях и направлениях скрещивания.

Анализ данных работы проводился нами следующим образом: средняя продолжительность жизни F_1 -гибридов рассматривалась как зависимая переменная (продолжительность жизни потомства), значения которой предсказывались на основании 18 других переменных: шести собственных признаков F_1 -гибридов, шести признаков материнских линий и шести — отцовских. Поскольку число рассматриваемых предикторных переменных (18) превышало число наблюдений (16), был использован метод шаговой регрессии с последовательным включением в уравнение только тех переменных, которые наилучшим образом предсказывают величину продолжительности жизни (программа 2R в известном пакете BMDP).

Результаты проведенного анализа данных превзошли наши самые смелые ожидания. Оказалось, что собственные признаки вообще не позволяют прогнозировать продолжительность жизни, в то время как родительские позволяют это делать с большой точностью. Самая "лучшая" корреляция между продолжительностью жизни и собственным признаком оказалась недостоверной даже при 90% доверительной вероятности ($r = -0,39$; $F(1,14) = 2,51$; $P > 0,1$), в то время как

Таблица 15

Приоритет родительских признаков над собственными признаками организмов при прогнозировании продолжительности жизни

Номер шага (итерации) ^{а)}	Качество предсказания продолжительности жизни ^{б)}	Число переменных, включенных в уравнение		
		собственные признаки	признаки материнских линий	признаки отцовских линий
1	0,38	0	1	0
2	0,61	0	1	1
3	0,65	0	2	1
4	0,75	0	2	2
5	0,84	0	2	3
6 ^{в)}	0,91	0	3	3

а) На каждом шаге в регрессию включалась одна новая наилучшая предикторная переменная, так что номер шага совпадает с общим числом переменных в уравнении и равен сумме чисел в трех столбцах справа.

б) Качество предсказания оценивалось по величине приведенного (скорректированного) коэффициента корреляции, возведенного в квадрат, т.е. с учетом уменьшения числа степеней свободы при увеличении числа переменных.

в) После 6-го шага дальнейшее включение новых переменных не приводило к заметному улучшению качества предсказания, а величина *F*-критерия для новых переменных не превышала 1,1. Поэтому дальнейшее включение переменных было бессмысленным.

четыре родительских признака были связаны с продолжительностью жизни потомков гораздо более тесно. Табл. 15 содержит результаты последовательного включения наилучших предикторов продолжительности жизни в уравнение множественной регрессии. Все 18 переменных были поставлены в равные условия и конкурировали друг с другом за место в уравнении по критерию прогностической ценности. Оказалось, что признаки материнских и отцовских линий включаются в уравнение примерно в равных пропорциях, в то время как собственные признаки не выдерживают конкуренции с родительскими и вообще не включаются в уравнение.

Табл. 16 содержит результаты анализа прогностической ценности четырех различных наборов переменных: шести собственных признаков; шести признаков материнских линий; шести признаков отцовских линий; а также 12 признаков родительских линий (6 материнских и 6 отцовских линий). Оказалось, что все шесть собственных признаков объясняют не более 25% наблюдаемой вариации продолжительности жизни, причем ни один набор переменных с собственными признаками не обеспечивал статистической достоверности регрессии даже при 90%-ном уровне значимости. Для сравнения отметим, что первый же включенный признак материнских линий (минимальная интенсивность потребления кислорода в молодом возрасте) объясняет уже 42% межпопуляционной дисперсии продолжительности жизни по-

Таблица 16

Сравнение прогностической ценности собственных и родительских признаков

Число переменных в уравнении	Процент объясненной вариации продолжительности жизни ($100r^2$) ^{а)}			
	Собственные признаки	Признаки отцовских линий	Признаки материнских линий	Признаки отцовских и материнских линий
1	15,2 ^{в)}	20,0	42,0	42,0
2	19,2 ^{в)}	35,2	50,9	66,5
3	22,3 ^{в)}	45,1	51,3	72,0
4	23,1 ^{в)}	52,2	51,3	81,3
5	24,8 ^{в)}	66,9	-- б)	89,3
6	24,9 ^{в)}	-- б)	-- б)	94,7

а) Поскольку на каждом шаге включалась наилучшая предикторная переменная, процент объясняемой дисперсии также является одним из наиболее высоких из возможных при заданном числе и типе переменных.

б) Новые переменные не включались в уравнение, поскольку их коэффициент множественной корреляции с другими переменными, уже находящимися в уравнении, был близок к единице и никакого улучшения прогноза ожидать не приходилось. Иначе говоря, толерантность новых переменных оказалась настолько близка к нулю, что дальнейшие расчеты были бессмысленны.

в) Регрессия недостоверна даже при 90% доверительной вероятности, что установлено по величине *F*-критерия.

томства с доверительной вероятностью, превышающей 99% ($r = -0,65$; $F(1,14) = 10,14$; $P < 0,01$). Если же для прогнозирования используется шесть родительских признаков, то они объясняют не 25 (как в случае собственных признаков), а 95% вариации продолжительности жизни. Таким образом, продолжительность жизни можно точно рассчитывать по значениям родительских признаков, в то время как собственные признаки в этом отношении оказываются практически бесполезными.

Обнаруженное парадоксальное явление приоритета родительских признаков хорошо согласуется с представлением о том, что продолжительность жизни, смертность и заболеваемость во многом определяются событиями, происходящими задолго до рождения и, возможно, даже до образования зиготы (иначе трудно объяснить приоритет отцовских признаков над собственными). Один из возможных механизмов подобной детерминации продолжительности жизни потомства — это накопление повреждений в ДНК половых клеток, вызванных активными побочными продуктами кислородного метаболизма родителей. В последнее время обнаружено, что скорость такого окислительного повреждения ядерной ДНК и особенно митохондриальной ДНК побочными продуктами кислородного метаболизма

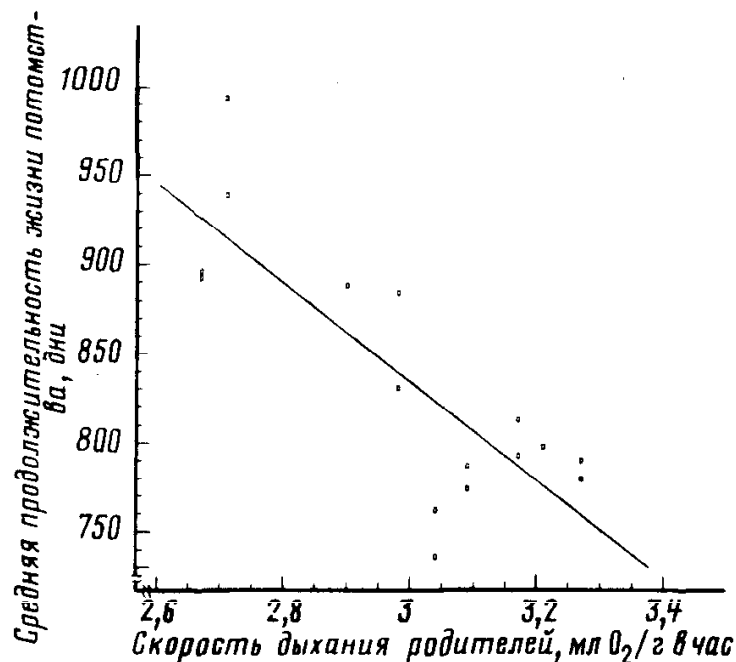


Рис. 33. Обратная зависимость между минимальной скоростью дыхания родителей и продолжительностью жизни потомства (гибридных мышей)

Скорость дыхания родителей рассчитана как полусумма минимальных скоростей дыхания у отцовской и материнской линий. Коэффициент корреляции $r = -0,81$. Рассчитано и построено на основании данных, опубликованных в работе [Sacher, Duffy, 1979]

очень велика [Richter et al., 1988]. В свете этих данных становится понятным, почему из всех исследованных нами признаков именно показатели скорости дыхания родителей оказались наилучшими предикторами продолжительности жизни потомства и почему средняя продолжительность жизни потомства оказывается тем меньше, чем выше скорость дыхания родителей в покое (рис. 33). На рис. 33 приведена зависимость средней продолжительности жизни потомства от скорости дыхания родителей. Скорость дыхания родителей рассчитывалась как полусумма скоростей потребления кислорода молодыми спящими мышами отцовской и материнской линий. Видно, что с увеличением скорости дыхания родителей средняя продолжительность жизни потомства сильно уменьшается (коэффициент корреляции $r = -0,81$; связь достоверна, $P < 0,01$). Экстраполяция этой зависимости к нулевой скорости дыхания родителей приводит к средней продолжительности жизни потомства, равной 1662 дням. В рамках обсуждаемой гипотезы это означает, что при полной защите половых клеток родителей от окислительной деструкции продолжительности жизни потомства может быть увеличена в среднем в 2 раза! Показательно, что собственная скорость дыхания молодых спящих мышей, в отличие от скорости дыхания родителей, не оказывает влияния на продолжительность жизни (коэффициент корреляции составляет всего $-0,1$; связь недостоверна, см. рис. 34). Этот факт также хорошо согласуется с обсуждаемой

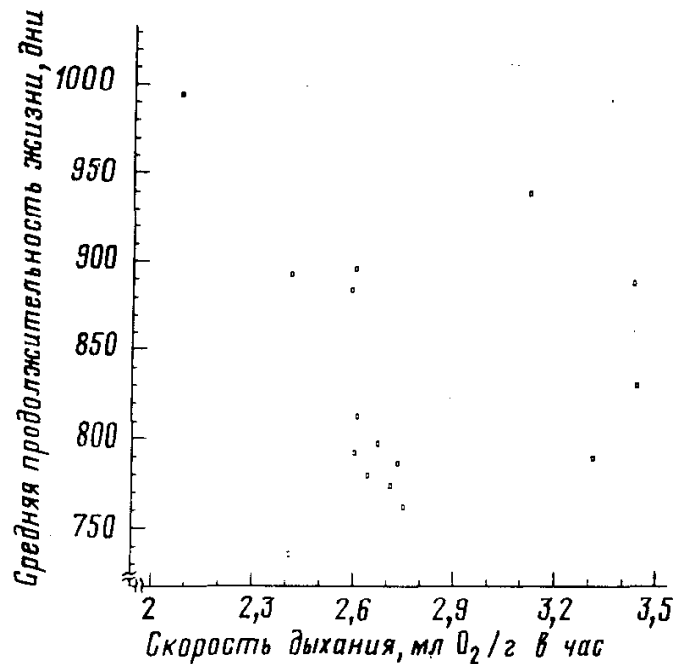


Рис. 34. Отсутствие выраженной зависимости между продолжительностью жизни и собственной минимальной скоростью дыхания у гибридных мышей

Коэффициент корреляции $r = -0,1$. Построено на основании данных, опубликованных в работе [Sacher, Duffy, 1979]

концепцией исключительно ранней детерминации продолжительности жизни.

Из обсуждаемой концепции следует принципиальная возможность значительного увеличения продолжительности жизни и снижения заболеваемости путем профилактики повреждений половых клеток и нарушений на ранних этапах онтогенеза. В пользу этих представлений свидетельствует также факт увеличения продолжительности жизни потомства при добавлении защищающих от окислительной деструкции антиоксидантов в диету матери [Harman, Eddy, 1979]. По-видимому, этот факт следует рассматривать лишь как первый шаг в очень перспективном направлении "сверхпервичной" профилактики старения и болезней. Что касается фундаментальных исследований биологии продолжительности жизни, то очевидна необходимость развития нового направления исследований по выяснению роли родительских признаков в детерминации продолжительности жизни.

5.4. АНАЛИЗ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО СРОКАМ ЖИЗНИ

Одним из перспективных подходов к выяснению механизмов, определяющих продолжительность жизни организмов, несомненно является изучение причин половых различий по этому признаку. Действительно, о большей продолжительности жизни самок писалось давно. Еще Дарвин рассматривал меньшую продолжительность жизни самцов как "естественное и конституционное свойство, обуслов-

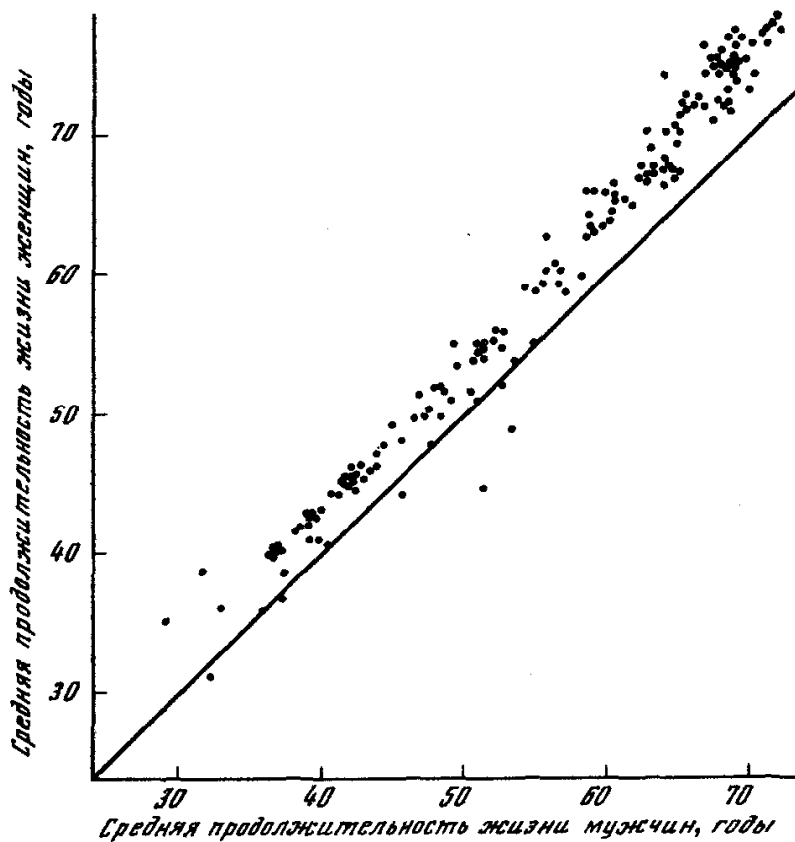


Рис. 35. Соотношение между средней продолжительностью жизни мужчин и женщин

Каждая точка соответствует данным по той или иной стране в соответствующее время. Точки, лежащие выше биссектрисы прямого угла (прямая линия), соответствуют случаю, когда продолжительность жизни женщин превышает продолжительность жизни мужчин. Точки, лежащие ниже биссектрисы, соответствуют противоположному случаю. Построено на основании данных, опубликованных в работе [Брук, 1981]

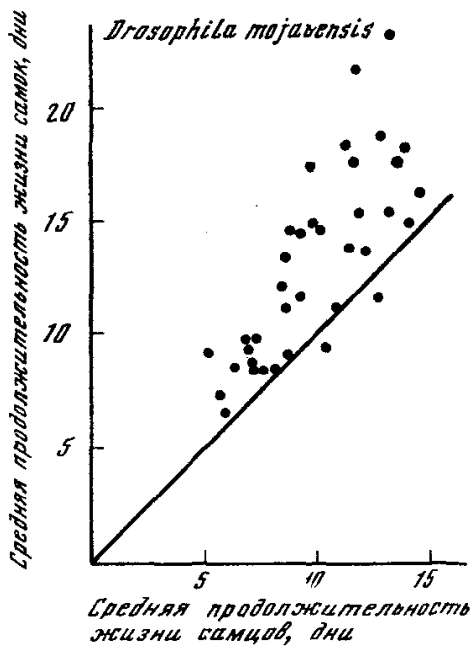


Рис. 36. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок *Drosophila mojavensis*

График содержит 39 точек, из которых 36 лежат над биссектрисой прямого угла, а 3 — под биссектрисой. Средняя продолжительность жизни самок достоверно чаще превышает среднюю продолжительность жизни самцов ($P > 0,99$). Источник: [Stamer et al., 1977]

ленное только полом" [Darwin, 1847]. А. Комфорт, проанализировав эту проблему в свете современных данных, также пришел к выводу о большей продолжительности жизни самок у большинства изученных видов, хотя и обратил внимание на ряд исключений [Комфорт, 1967; Comfort, 1979]. На рис. 35 и 36 приведены примеры, подтверждающие большую продолжительность жизни самок по сравнению с самцами.

Таким образом, факт большей продолжительности жизни самок как будто бы не вызывает сомнений. В то же время к настоящему времени довольно хорошо изучены генетические, биохимические и физиологические особенности обоих полов. Таким образом, появляется возможность, сопоставляя эти особенности с наблюдаемыми различиями по срокам жизни, высказывать и проверять целый ряд гипотез относительно механизмов, определяющих продолжительность жизни.

Первая мысль, которая возникает при таком сопоставлении, — это соображение о том, что у женщин имеются две X-хромосомы, а у мужчин — только одна, поэтому генетические дефекты в X-хромосоме в полной мере проявляются у самцов, снижая их жизнеспособность, и практически безвредны для клеток женского организма. Подобное объяснение, предложенное еще в начале века [Комфорт, 1967], оказалось, однако, чрезмерно упрощенным, поскольку выяснилось, что у женщин активна лишь одна X-хромосома [Schneider, 1978]. Тем не менее эта гипотеза сохранилась в несколько модифицированной и своеобразной форме. Так, Д. Харман предполагает, что большая продолжительность жизни самок определяется в первые 48 часов развития зиготы [Harman, 1981]. В этот ранний период функционируют обе X-хромосомы, и, таким образом, наблюдается большая избыточность клеток женского организма по сравнению с клетками мужского. Харман обращает внимание на то, что именно в X-хромосоме находится ген, кодирующий глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу — ключевой фермент, участвующий в образовании НАДФ · Н. НАДФ · Н, в свою очередь, имеет существенное значение для поддержания глутатиона в восстановленной форме — мощного ингибитора свободнорадикальных процессов окисления и, кроме того, субстрата глутатионпероксидазы, восстанавливающей перекись водорода до воды и органические гидроперекиси — до соответствующих спиртов. Гипотеза, предложенная Харманом, позволяет также объяснить, почему женщины могут быть менее чувствительны к недостатку селена, входящего в состав глутатионпероксидазы (эта проблема обсуждалась нами ранее в разделе 3.4). В соответствии с гипотезой Хармана можно ожидать, что защитный эффект антиоксидантов, ингибирующих свободнорадикальные процессы, должен сильнее проявляться на менее защищенных представителях мужского пола. Действительно, оказалось, что добавление антиоксидантов в пищу беременных мышей приводит к увеличению продолжительности жизни потомства, причем продолжительность жизни самцов увеличивается при этом в существенно большей степени, чем самок [Harman, Eddy, 1979]. В то же время следует признать, что данная интересная гипотеза нуждается в дальнейшей проверке и более прямых доказательствах.

Важная особенность инактивации одной из X-хромосом на ранних этапах развития женского организма состоит в том, что эта

инактивация происходит случайно. В результате женский организм представляет собой удивительную мозаику клеток, в одной половине которых активна отцовская X-хромосома, в другой — материнская [Schneider, 1978]. Такая система клеток в принципе должна быть более устойчивой в случае, когда одна из X-хромосом является дефектной, поскольку другая половина клеток при этом оказывается нормальной. Таким образом, инактивация одной из X-хромосом приводит к тому, что избыточность проявляется не на внутриклеточном уровне, а на уровне клеточных популяций организма. Следует отметить, что наряду с очевидным выигрышем такая избыточность может иметь и некоторые недостатки. Так, например, оказывается, что антигенное разнообразие клеток женского организма значительно выше по сравнению с мужским. Отсюда можно ожидать, что женщины должны чаще страдать от аутоиммунных расстройств, что действительно наблюдается [Hazzard, 1986].

Предложенное выше объяснение половых различий по срокам жизни имеет один существенный недостаток. Известно, что у целого ряда организмов гетерогаметными являются не самцы, а самки (например, у бабочек и кур). Тем не менее у этих видов самцы не живут дольше самок, что явно противоречит данной гипотезе [Комфорт, 1967]. Поэтому обсуждаемая гипотеза не может служить общим объяснением большей продолжительности жизни самок.

В нашей стране проблеме половых различий вообще и различий по срокам жизни в частности большое внимание уделено в работах В.А. Геодакяна [Геодакян, 1983а; 1983б]. Им разработана оригинальная концепция, объясняющая целый ряд различий между самцами и самками. В.А. Геодакян полагает, что большая продолжительность жизни самок является общебиологическим явлением, и поэтому его объяснение тоже должно быть общебиологическим, основанным на эволюционных принципах. Согласно данной гипотезе, большая вариабельность признаков характерна именно для мужского пола, поэтому основная тяжесть естественного отбора всегда падает на мужскую часть популяции, приводя к ее повышенной смертности. Таким образом, получается, что меньшая продолжительность жизни самцов действительно имеет общебиологическую природу, связанную с тем, что самцы — эволюционный авангард вида, на котором природа проводит свои эксперименты.

Гипотеза Геодакяна на первый взгляд представляется очень привлекательной. При более же внимательном ее анализе можно заметить два недостатка. Первый из них состоит в том, что в данной гипотезе не раскрыт конкретный молекулярно-генетический механизм, приводящий к большей продолжительности жизни самок. Этот недостаток, однако, нельзя считать существенным, поскольку он может быть в принципе устранен в ходе дальнейшего развития и конкретизации данной гипотезы.

Значительно более важный недостаток данной гипотезы то, что она не согласуется с целым рядом фактов. Во-первых, гипотеза

Геодакяна предсказывает, что среди долгожителей должно быть больше мужчин. На самом же деле наблюдается прямо противоположная картина [Гаврилов, 1985]. Во-вторых, согласно гипотезе, по мере улучшения условий жизни и снижения смертности различия в продолжительности жизни мужчин и женщин должны стираться, а при особенно благоприятных внешних условиях средняя продолжительность жизни мужчин должна быть даже выше, чем у женщин. Между тем в настоящее время наблюдается прямо противоположный процесс. По мере роста продолжительности жизни растут и различия по этому признаку между мужчинами и женщинами [Бедный, 1979; Lopez, 1983]. Специальное исследование этого процесса показало, что в последние годы в развитых странах наблюдается ускоренное по сравнению с мужчинами снижение смертности женщин старших возрастов [Gavrilov, Nosov, 1985]. Наконец, в-третьих, следует отметить, что большая продолжительность жизни самок вовсе не является общебиологической закономерностью, несмотря на распространенность такого мнения. Ввиду важности этого момента остановимся на нем более подробно.

Действительно, если обратиться к работам, посвященным проблеме половых различий по срокам жизни, то можно заметить, что вывод о большей продолжительности жизни самок иллюстрируется лишь отдельными примерами [Комфорт, 1967; Геодакян, 1983а; 1983б]. Поскольку в научной литературе имеется масса противоречивых данных, то существует опасность, что к тому или иному выводу можно прийти путем вольного или невольного подбора примеров. Для объективного же решения проблемы необходимо анализировать не только те работы, которые посвящены проблеме большей продолжительности жизни самок, но и все остальные работы, где такой цели не ставилось. Если провести такое скрупулезное исследование, то оказывается, что никакой достоверной тенденции к большей продолжительности жизни самок у большинства видов не наблюдается.

В этом отношении особенно показателен пример анализа половых различий продолжительности жизни лабораторных дрозофил. Считается твердо установленным, что у этого вида самки живут дольше самцов [Комфорт, 1967]. Действительно, существует много примеров, доказывающих справедливость этого утверждения. Однако если проанализировать подряд всю литературу, где изучалась продолжительность жизни дрозофил, то оказывается, что существует не меньшее число примеров, когда наблюдается прямо противоположная закономерность (рис. 37). Из 279 в 141 случае средняя продолжительность жизни самок превышала среднюю продолжительность жизни самцов, зато в 135 случаях наблюдалась обратная картина. Статистический анализ этих результатов не позволяет обнаружить какой-либо тенденции к большей продолжительности жизни того или иного пола. Полученный нами результат подтверждает вывод Линтса и его соавторов [Lints et al., 1983] об отсутствии тенденции к большей продолжительности жизни самок дрозо-

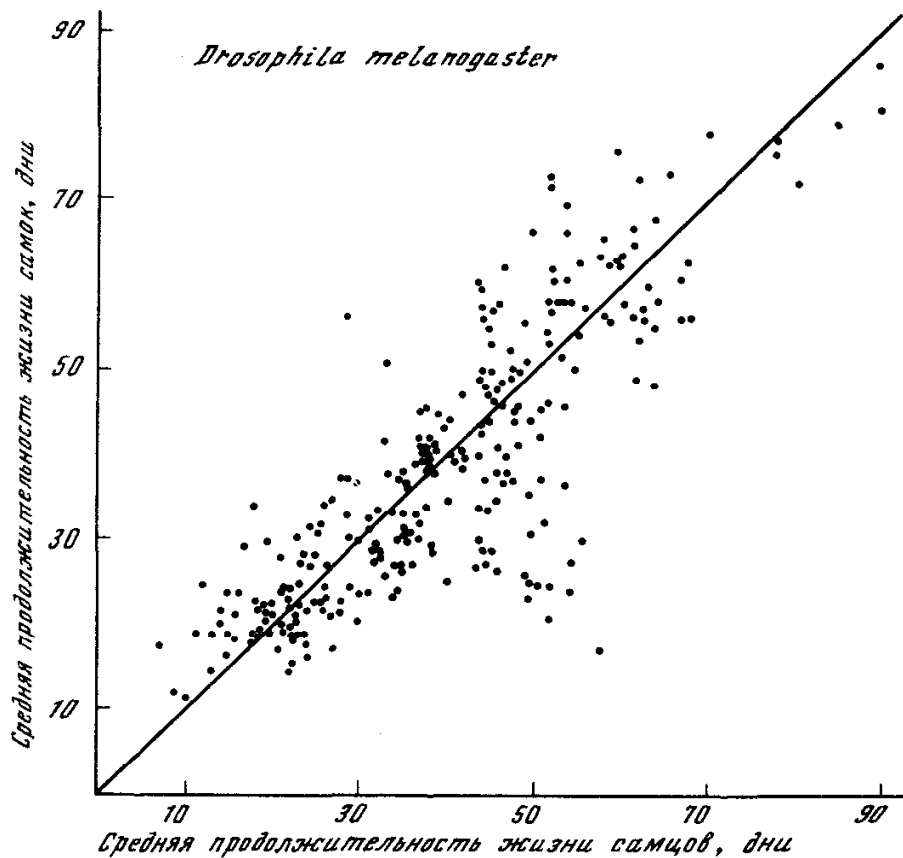


Рис. 37. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок *Drosophila melanogaster*

График содержит 279 точек, из которых 141 лежит над биссектрисой прямого угла, а 135 — под биссектрисой. Различия в средней продолжительности жизни самцов и самок недостоверны. Источники данных: [Gonzales, 1923; Pearl, Parker, 1924; Steinfeld, 1929; Luers, 1935; Hall, 1969; Van Herrewege, David, 1970; Allemand et al., 1973; Gould, Clark, 1977; Билева и др., 1978; 1981; Bozcuk, 1978; Lints et al., 1979; Unlu, Bozcuk, 1979; Giess, 1980; Шахбазов и др., 1980; Некрасова, Шахбазов, 1981]

фил по сравнению с самцами. Этот же вывод был получен при использовании других, более тонких методов анализа данных по продолжительности жизни. Нами были обработаны данные Гонзалеса [Gonzales, 1923] по продолжительности жизни дрозофил линии Old Falmouth, а также мутантов vestigial, arc, speck, black и purple, включая мутантов, несущих различные комбинации этих мутаций [Гаврилов, 1980]. Обработка данных велась путем расчета уравнений множественной линейной регрессии для продолжительности жизни дрозофил в зависимости от наличия той или иной мутации. При наличии изучаемой мутации аргументу приписывалось значение +1. Если же эта мутация отсутствовала, то аргументу приписывалось значение -1. Поскольку всего было изучено пять мутаций и множество их различных комбинаций, то число элементарных переменных было равно пяти. В качестве шестой независимой переменной использовался признак пола, которому приписывалось значение -1 у самцов и +1 у самок. В результате такой обработки

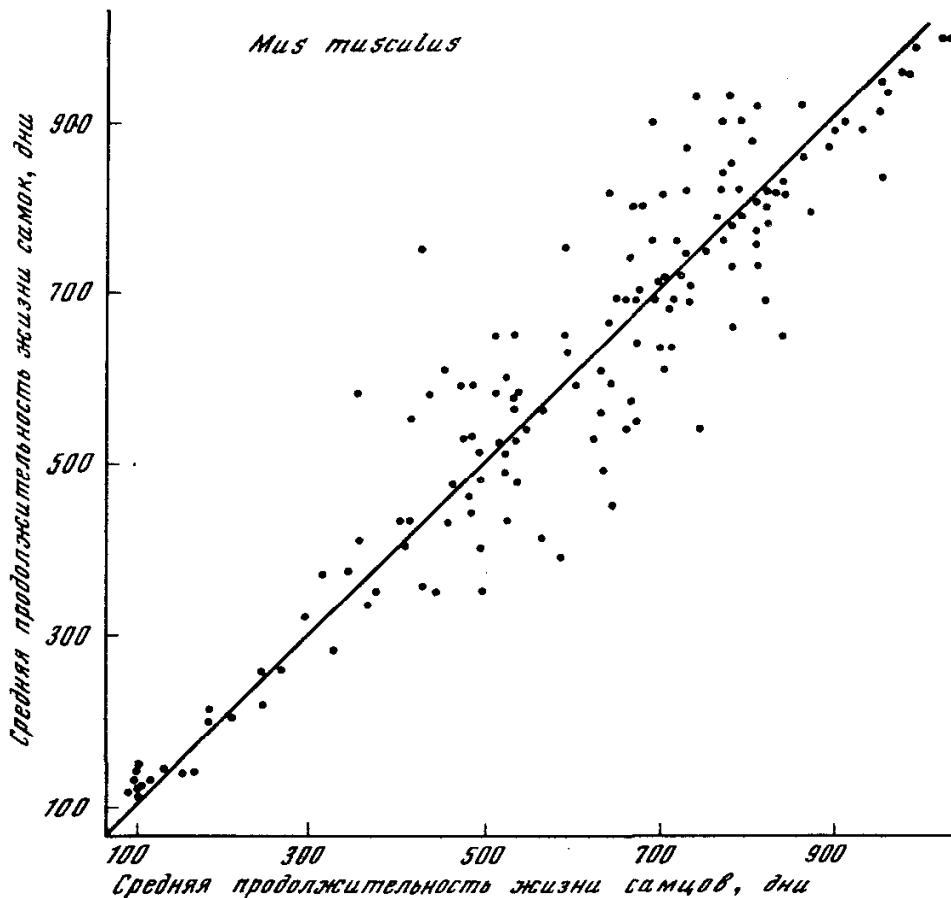


Рис. 38. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок лабораторных мышей

График содержит 153 точки, из которых 69 лежат над биссектрисой прямого угла, а 83 — под биссектрисой. Различия в средней продолжительности жизни самцов и самок недостоверны. Источники данных: [Lorenz et al., 1955; Neary et al., 1957; Nowell, Cole, 1959; Kohn, Guttman, 1963; Gordon et al., 1966; Sacher, 1966; Hollicroft et al., 1967; Goodrick, 1974; Fernandes et al., 1976; Eklund, Bradford, 1977; Holliday, Stevens, 1978; Clapp et al., 1979; Storer, 1979; Cheney et al., 1980; Thomson et al., 1981]

данных получилось следующее уравнение множественной регрессии (приводятся лишь наиболее существенные переменные):

$$\text{Средняя продолжительность жизни дрозофил (дни)} = 25,3 \text{ дня} - 6,0x_1 + 3,2x_2x_3 - 2,3x_2 + 2,2x_1x_4 + \dots,^*$$

где x_1 — переменная, отражающая наличие или отсутствие мутации vestigial, x_2 — мутации purple, x_3 — мутации arg, x_4 — переменная, отражающая мужской ($x_4 = -1$) или женский ($x_4 = +1$) пол.

Анализируя эти данные, следует иметь в виду, что комбинации переменных расположены в порядке убывания их влияния. Так, наибольшее влияние на продолжительность жизни дрозофил оказывает мутация vestigial (x_1), резко уменьшая среднюю продолжительность жизни дрозофил, что отражено в отрицательном множителе

* Полностью данное уравнение регрессии приведено в работе [Гаврилов, 1980].

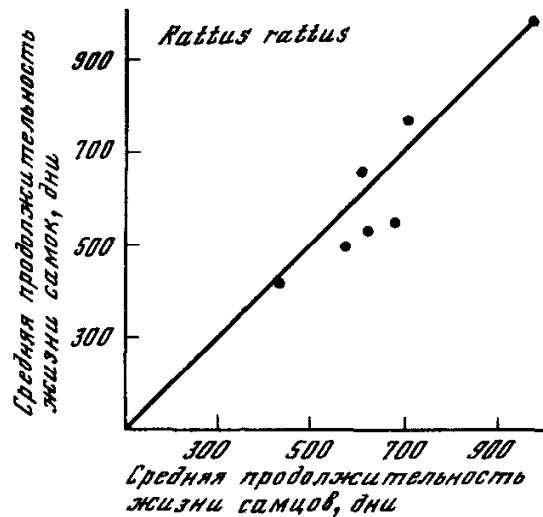
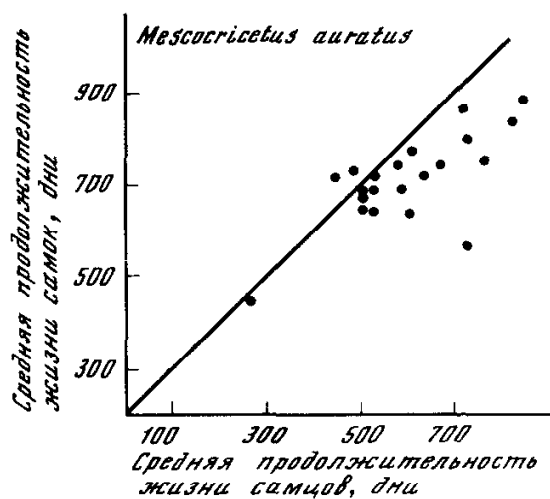


Рис. 39. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок сирийского хомячка

График содержит 25 точек, из которых 2 лежат над биссектрисой прямого угла, а 23 — под биссектрисой. Средняя продолжительность жизни самцов достоверно чаще превышает среднюю продолжительность жизни самок ($P > 0,99$). Источник данных: [Kirkman, Yau, 1972]

Рис. 40. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок лабораторных крыс

График содержит 7 точек, из которых 2 лежат над биссектрисой прямого угла, а 4 — под биссектрисой. Различия в средней продолжительности жизни самцов и самок недостоверны. Источник данных: [Hursch et al., 1955]

при переменной. Что касается пола (x_4), то его влияние оказывается настолько слабым, что он занимает последнее место среди четырех перечисленных переменных. Но особенно важно то, что пол влияет на продолжительность жизни не независимо от мутаций, а в сильном взаимодействии с мутацией *vestigial*. При наличии этой мутации самки живут дольше самцов, а при ее отсутствии наблюдается прямо противоположная закономерность. Таким образом, в зависимости от генетического фона продолжительность жизни самок может быть как больше, так и меньше, чем у самцов. Этот пример показывает, как опасно делать широкие обобщения по единичным, пусть даже и достоверным случаям большей продолжительности жизни самок.

На рис. 38—43 приведены другие примеры, показывающие либо отсутствие тенденции к большей продолжительности жизни самок, либо даже наличие прямо противоположной тенденции. Эти примеры показывают, что вывод о большей продолжительности жизни самок как об общебиологической закономерности является недостаточно обоснованным. Поэтому и гипотеза В.А. Геодакяна, исходящая из общебиологических представлений о большей продолжительности жизни самок, оказывается в данном случае неприменимой. Приведенные примеры свидетельствуют о том, что следует искать не общебиологические, а конкретные для каждого вида объяснения половых различий по срокам жизни.

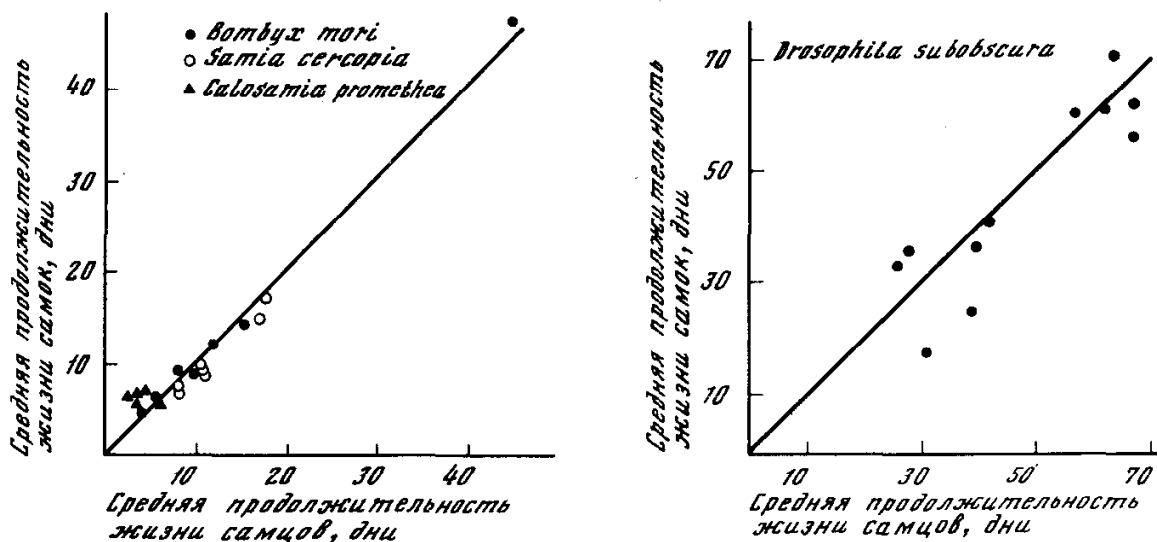


Рис. 41. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок бабочек-шелкопрядов

График содержит 19 точек, из которых 8 лежат над биссектрисой прямого угла, а 11 — под биссектрисой. Различия в средней продолжительности жизни самцов и самок недостоверны как для всех шелкопрядов, так и для каждого вида в отдельности. Источники данных: [Алпатов, Гордеенко, 1932; Osanai, 1978]

Рис. 42. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок *Drosophila subobscura*

График содержит 11 точек, из которых 4 лежат над биссектрисой прямого угла, а 7 — под биссектрисой. Различия в средней продолжительности жизни самцов и самок недостоверны. Источник данных: [Clark, Rockstein, 1964]

В соответствии с этим выводом имеет смысл вернуться к обсуждению половых различий продолжительности жизни человека. В данном случае действительно существует тенденция к большей продолжительности жизни женщин (рис. 35). Разумеется, отчасти половые различия в смертности человека могут быть обусловлены социальными факторами. Однако подобное объяснение не может быть исчерпывающим. Например, повышенная смертность представителей мужского пола наблюдается во всех возрастных группах и даже до рождения, когда о социальных различиях между полами говорить не приходится. По данным ряда исследователей, среди спонтанных выкидышей мужских плодов оказывается значительно больше, чем женских [Byrne, Warburton, 1987; Honore, 1988], причем на ранних стадиях беременности (3 месяца) отношение мужских плодов к женским достигает 3,8 [McMillen, 1979]. Ясно, что для объяснения таких половых различий смертности приходится обращаться к медико-биологическим, а не социокультурным гипотезам. Ранее уже отмечалось, что половые различия в сроках жизни людей связаны с биологической компонентой смертности и по-разному выражены в разных популяциях человека (см. раздел 3.4). Однако даже в пределах одного этого вида механизм половых различий в смертности может быть неодинаков в разных возрастах. Если во взрослых возрастах

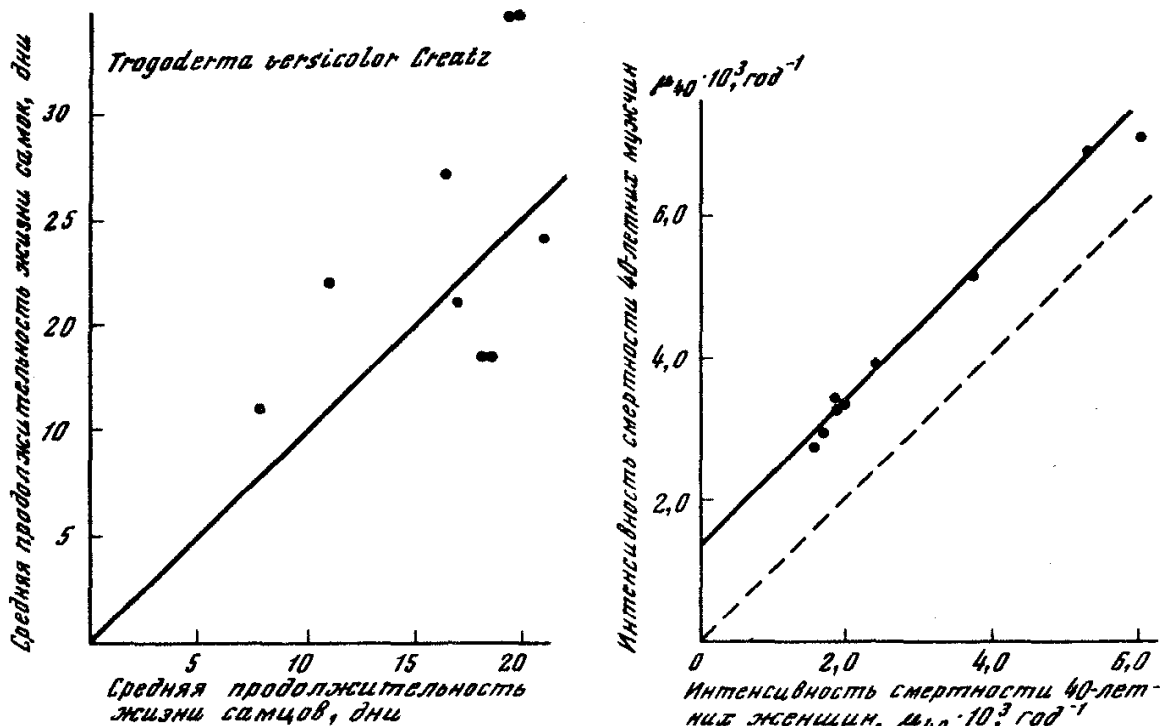


Рис. 43. Соотношение между средней продолжительностью жизни самцов и самок жука-кожееда *Trogoderma versicolor* C

График содержит 9 точек, из которых 5 лежат над биссектрисой прямого угла, а 4 — под биссектрисой. Различия в средней продолжительности жизни самцов и самок недостоверны. Источник данных: [Davis, 1945]

Рис. 44. Линейное соотношение между интенсивностью смертности мужчин и женщин в историческом аспекте

Использованы данные таблиц продолжительности жизни белого населения США за 1920—1929, 1929—1939, 1939—1941, 1949—1951, 1959—1961, 1964, 1970, 1975, 1977 гг.

изменение условий жизни приводит примерно к одинаковому изменению смертности мужчин и женщин (рис. 44), то в младенческом возрасте (до года) мальчики оказываются значительно более чувствительными к изменению внешних условий (рис. 45). Таким образом, различия в смертности двух полов даже чисто феноменологически могут быть связаны с двумя разными факторами — фактором смертности, не зависящим от внешних условий, но зависящим от возраста (что соответствует разности в величине возрастной компоненты смертности мужчин и женщин), и фактором большей чувствительности к повреждающим воздействиям внешней среды. Из приведенных рисунков видно, что один из механизмов половых различий характерен для взрослых, а другой — для младенцев. Таким образом, мы приходим к необходимости дальнейшего расчленения проблемы половых различий уже в пределах одного и того же вида, но для разных возрастных групп.

Если провести дальнейший анализ различий в продолжительности жизни обоих полов у человека и исследовать смертность от отдельных причин, то обнаруживаются новые неожиданные закономерности. В результате исследований, проведенных нами совместно с

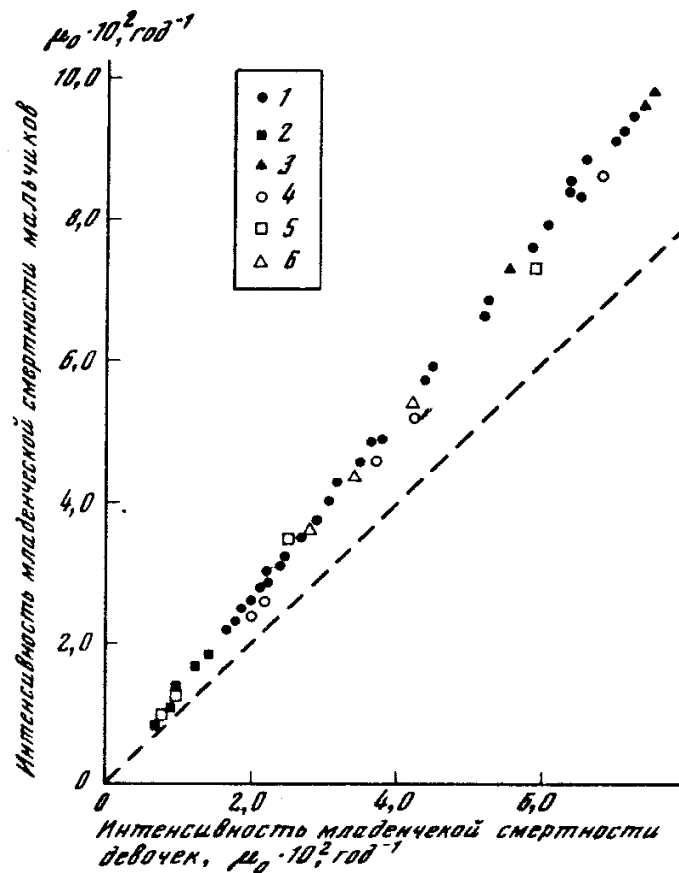


Рис. 45. Линейное соотношение между интенсивностью младенческой смертности мальчиков и девочек

1 — Франция. Данные за 1931—1937, 1947—1965, 1967, 1969 гг.; 2 — Швеция. Данные за 1956—1960, 1961—1965, 1966—1970, 1971—1975, 1975—1979 гг.; 3 — Дания. Данные за 1921—1925, 1926—1930, 1936—1940 гг.; 4 — США (цветное население). Данные за 1939—1941, 1949—1951, 1964, 1975, 1977 гг.; 5 — Норвегия. Данные за 1911—1920, 1946—1950, 1971—1975, 1976—1980 гг.; 6 — Швейцария. Данные за 1933—1937, 1941—1950, 1948—1953 гг.

В.Г. Семеновой, было обнаружено, что причины смерти сильно различаются по степени взаимосвязанности показателей смертности мужчин и женщин. В качестве примера в табл. 17 приведены значения коэффициента половой согласованности (коэффициента корреляции между показателями смертности мужчин и женщин) для некоторых из 84 изученных причин смерти. Можно заметить, что для ряда болезней (рак желудка, цирроз печени, инсульт, гипертоническая болезнь, грипп и др.) значения смертности мужчин и женщин настолько тесно согласованы между собой, что смертность представителей одного пола можно надежно определить по величине смертности другого пола (рис. 46—50). Однако для других болезней (рак легкого, пищевода, полости рта, гортани) коэффициент половой согласованности оказался поразительно мал — менее 0,5 (рис. 51—53).

Для выяснения механизма обнаруженных различий по степени половой согласованности нами был проведен факторный анализ смертности от причины, согласованной (рак желудка) и несогла-

Таблица 17

Характеристики причин смерти, согласованных по полу*

Причина смерти	Коэффициент половой согласованности r	Угловой коэффициент регрессии a	Свободный член регрессии $b \cdot 10^6$, год ⁻¹	Относительное превышение смертности (ОПСМ)
1. Злокачеств. новообразования желудка (A47)**	0,963	2,06±0,04	60±14	2,27
2. Грипп (A90)	0,950	1,50±0,04	4±2	1,63
3. Цирроз печени (A102)	0,947	3,18±0,08	-44±19	2,96
4. Болезни органов пищеварения (A97—A104)	0,926	2,75±0,08	-183±40	2,33
5. Сосудистые поражения мозга (A85)	0,919	1,32±0,04	148±51	1,46
6. Пневмония (A91—A92)	0,902	1,46±0,05	73±10	1,94
7. Гипертоническая болезнь (A82)	0,886	1,10±0,04	47±8	1,40
8. Венозные тромбозы и эмболии (A87)	0,891	1,10±0,04	19±5	1,31
9. Ишемическая болезнь сердца (A83)	0,885	2,66±0,11	1209±183	3,45
10. Туберкулез органов дыхания (A6)	0,874	3,87±0,16	21±8	4,45
11. Инфекции почек (A107)	0,871	0,74±0,03	0±3	0,74
12. Острые респираторные инфекции (A89)	0,866	1,64±0,07	2±1	1,83
13. Болезни органов дыхания (A89—A96)	0,848	1,89±0,09	353±48	2,64
14. Злокачеств. новообразования кишечника, помимо прямой кишки (A48)	0,848	0,85±0,04	65±11	1,09
15. Инфекционные и паразитарные болезни (A1—A44)	0,846	3,20±0,15	-62±17	2,58
16. Сахарный диабет (A64)	0,846	0,67±0,03	69±8	0,98

* Для расчета были использованы статистические данные ВОЗ по 26 развитым странам мира за период с 1965 по 1987 г. в возрастной группе 55—64 года (всего 179 реализаций).

** В скобках приведены коды причин смерти в соответствии с Перечнем А Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти (VIII пересмотр).

Таблица 17 (окончание)

Причина смерти	Коэффициент половой согласованности r	Угловой коэффициент регрессии a	Свободный член регрессии $b \cdot 10^6$, год ⁻¹	Относительно е превышение смертности (ОПСМ)
17. Хронические ревматические болезни сердца (A81)	0,833	0,66±0,03	51±7	0,95
18. Болезни мочеполовых органов (A105—A111)	0,832	1,01±0,05	41±10	1,24
19. Желчнокаменная болезнь, холецистит (A103)	0,826	0,56±0,03	10±2	0,81
20. Другие болезни органов пищеварения (A97, A99, A104)	0,823	1,43±0,07	21±8	1,64
21. Злокачеств. новообразования прямой кишки и ректосигмоидного соединения (A49)	0,817	1,32±0,07	27±9	1,53
22. Бронхит, эмфизема и астма (A93)	0,810	2,30±0,13	191±32	3,20
23. Самоубийство и самоповреждение (AE147)	0,809	1,68±0,09	80±18	2,15
24. Болезни артерий, артериол и капилляров (A86)	0,800	1,60±0,09	127±11	2,75
25. Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (A62—A66)	0,799	0,67±0,04	85±11	0,97
26. Все другие несчастные случаи (AE146)	0,784	2,54±0,15	18±5	3,16
27. Активный ревматизм (A80)	0,781	0,47±0,03	1,2±0,3	0,81
28. Злокачеств. новообразования костей (A52)	0,779	1,19±0,07	11±2	1,82
29. Другие болезни мочеполовых органов (A105, A108, A110, A111)	0,778	0,98±0,06	13±3	1,25

Таблица 17 (окончание)

Причина смерти	Коэффициент половой согласованности r	Угловой коэффициент регрессии a	Свободный член регрессии $b \cdot 10^6$, год ⁻¹	Относительное превышение смертности (ОПСМ)
30. Другие новообразования лимфатической и кроветворной ткани (A60)	0,763	0,95±0,06	76±8	1,55
31. Убийства (AE148)	0,762	2,96±0,19	-2±2	2,69
32. Все причины	0,753	1,33±0,09	6191±816	2,00
33. Непроходимость кишечника и грыжа (A101)	0,747	0,87±0,06	16±3	1,27
34. Болезни системы кровообращения (A80—A88)	0,736	1,44±0,10	3286±370	2,38
35. Злокачеств. новообразования кожи (A53)	0,718	1,13±0,08	17±3	1,60
36. Рассеянный склероз (A73)	0,708	0,61±0,05	8±2	0,85

Таблица 18

Факторная структура смертности от злокачественных новообразований желудка, а также трахеи, бронхов и легкого*

Пол	Заболевание	Возраст	Фактор I	Фактор II	Фактор III
Мужчины	Рак желудка	55—64	0,994		
Мужчины	—	45—54	0,991		
Мужчины	—	65—74	0,968		
Женщины	—	55—64	0,967		
Мужчины	—	35—44	0,965		
Женщины	—	45—54	0,958		
Женщины	—	65—74	0,943		
Женщины	—	35—44	0,916		
Женщины	Рак легкого	55—64		0,972	
Женщины	—	65—74		0,964	
Женщины	—	45—54		0,912	
Женщины	—	35—44		0,736	
Мужчины	—	45—54			0,940
Мужчины	—	35—44			0,911
Мужчины	—	55—64			0,901
Мужчины	—	65—74			0,770

* Факторные нагрузки менее |0,25| в таблицу не внесены.

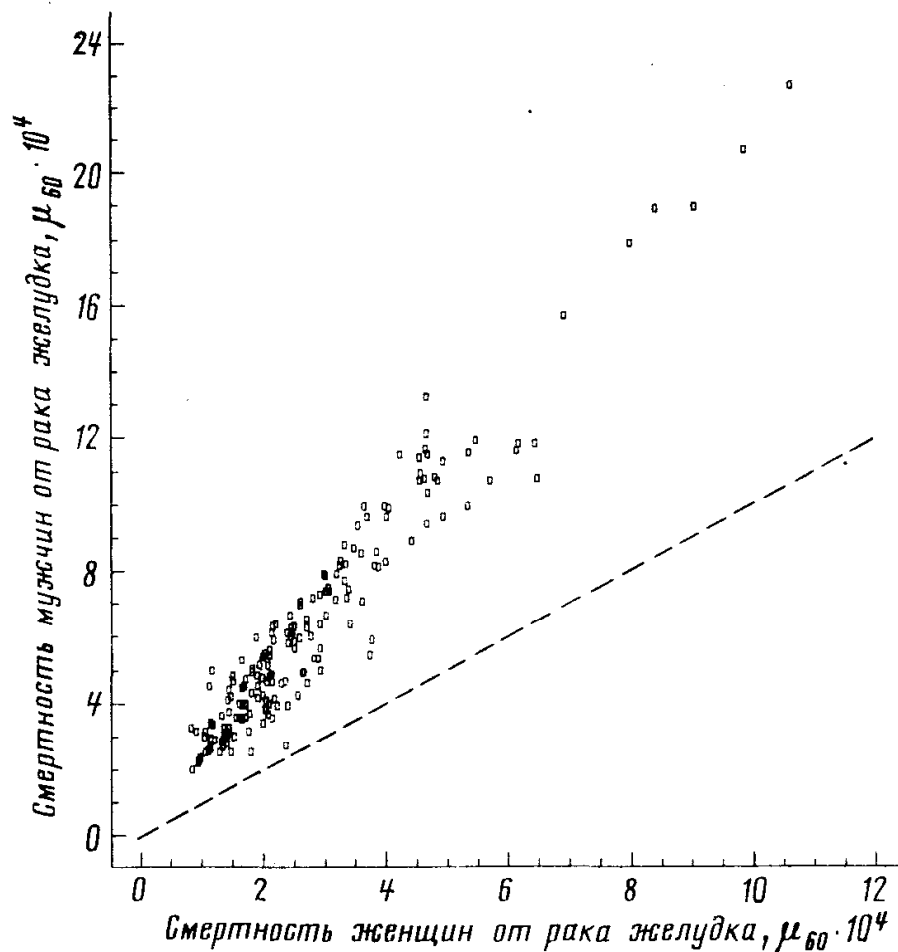


Рис. 46. Корреляция между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от злокачественных новообразований желудка. Коэффициент корреляции $r = +0,963$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

сованной (рак легкого) по полу. Выяснилось, что географическая и временная изменчивость смертности от рака желудка определяется всего одним фактором, общим для мужчин и женщин. В то же время смертность от рака легкого определялась уже двумя факторами, причем один из них определял смертность мужчин, а другой — женщин (табл. 18). Таким образом, было установлено, что согласованность смертности по полу обеспечивается действием общих (полонеспецифических) факторов, а несогласованность по полу — действием полоспецифических факторов.

Если повышенная смертность мужчин обусловлена действием дополнительных факторов риска, специфических для мужского пола, то наибольший половой диморфизм смертности должен наблюдаться для причин, не согласованных по полу. Действительно, оказалось, что наибольшее *относительное превышение смертности мужчин**

* Относительное превышение смертности мужчин рассчитывалось как отношение средней смертности мужчин (усредненной по исследованным странам) к средней смертности женщин в возрастной группе 55—64 года.

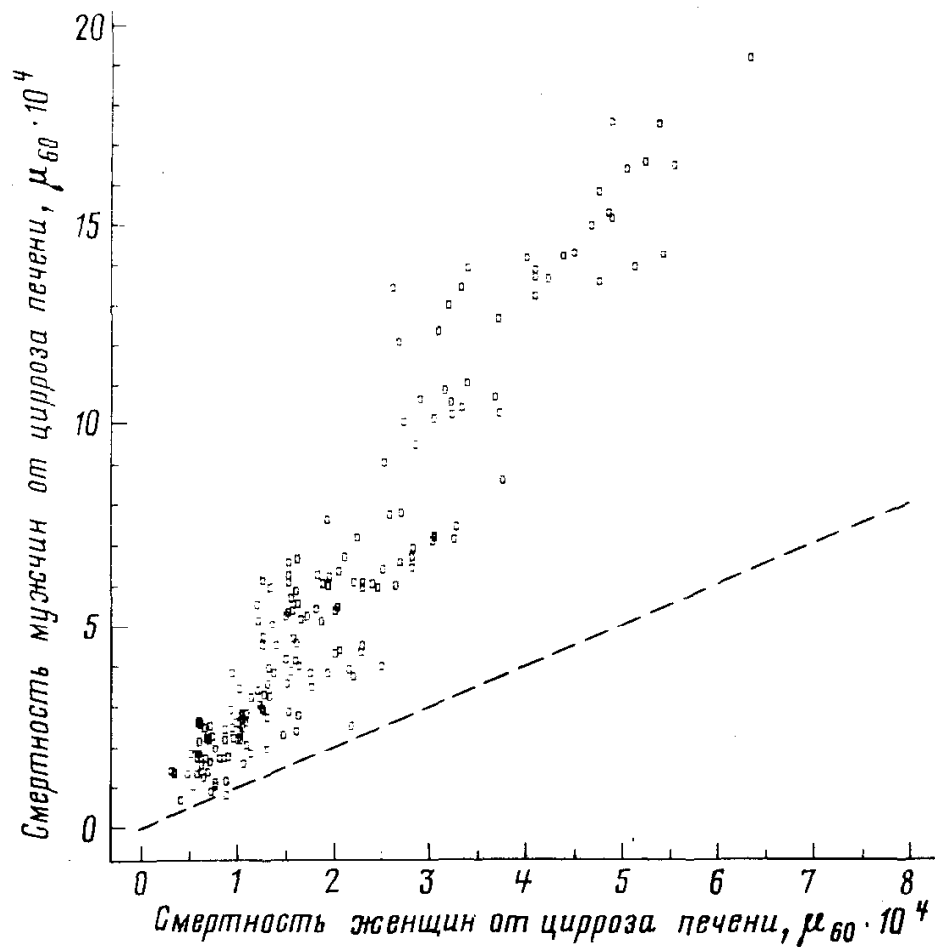


Рис. 47. Корреляция между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от цирроза печени. Коэффициент корреляции $r = +0,947$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

(ОПСМ) наблюдается именно для тех причин, которые имеют низкие значения коэффициента половой согласованности. Так, для возрастной группы 55—64 года наибольшее ОПСМ наблюдалось в случае смертности от рака гортани (ОПСМ = 11,8; $r = 0,128$); несчастных случаев, вызванных огнестрельным оружием (ОПСМ = 11,4; $r = 0,395$); несчастных случаев производственного характера (ОПСМ = 9,5; $r = 0,463$); несчастных случаев, связанных с немототранспортными средствами (ОПСМ = 6,2; $r = 0,593$); рака легкого (ОПСМ = 6,1; $r = 0,432$).

Вместе с тем оказалось, что вклад не согласованных по полу причин смерти в наблюдаемый половой диморфизм общей смертности парадоксально мал и не превышает вклада согласованных по полу причин смерти. Одно из возможных объяснений обнаруженного парадокса состоит в том, что половые различия могут быть обусловлены такими полоспецифическими факторами, которые, мало варьируя в пространстве и времени, не нарушают половой согласованности. В этом случае, если рассчитать коэффициенты уравнения линейной регрессии смертности мужчин по смертности женщин,

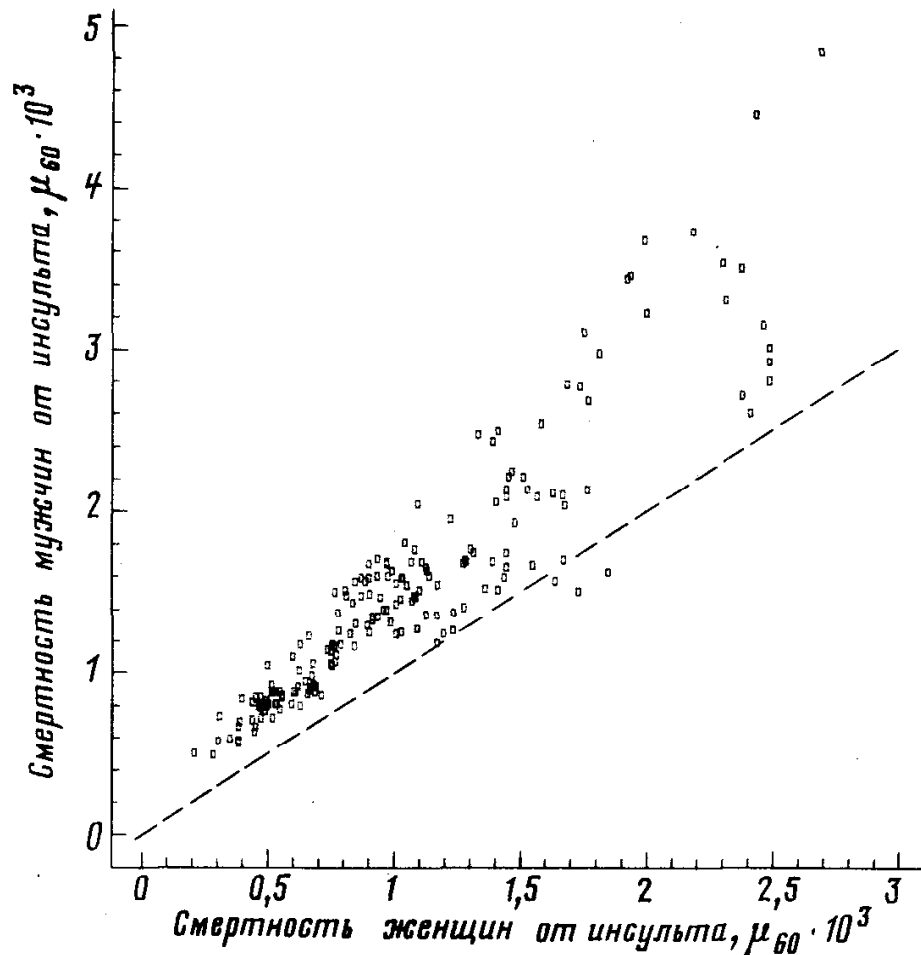


Рис. 48. Корреляция между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от сосудистых поражений мозга. Коэффициент корреляции $r = +0,919$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

следует ожидать, что половые различия для согласованных по полу причин смерти должны определяться величиной свободного члена регрессии, отражающего сдвиг в значениях смертности, обусловленный действием инвариантных полоспецифических факторов. Действительно, оказалось, что свободный член регрессии вносит существенный вклад в величину полового диморфизма смертности от согласованной по полу причины. Например, для ишемической болезни сердца этот вклад достигает 33,7% от наблюдаемых половых различий. Вместе с тем очевидно, что свободный член регрессии не является основным источником половых различий в смертности от причин, согласованных по полу.

Из табл. 17 видно, что угловой коэффициент линейной регрессии для согласованных по полу причин смерти значительно больше единицы, т.е. мужская субпопуляция оказывается более чувствительной к действию тех же факторов, которые действуют и на женскую субпопуляцию. Как показали наши исследования, именно эта закономерность вносит основной вклад в половой диморфизм

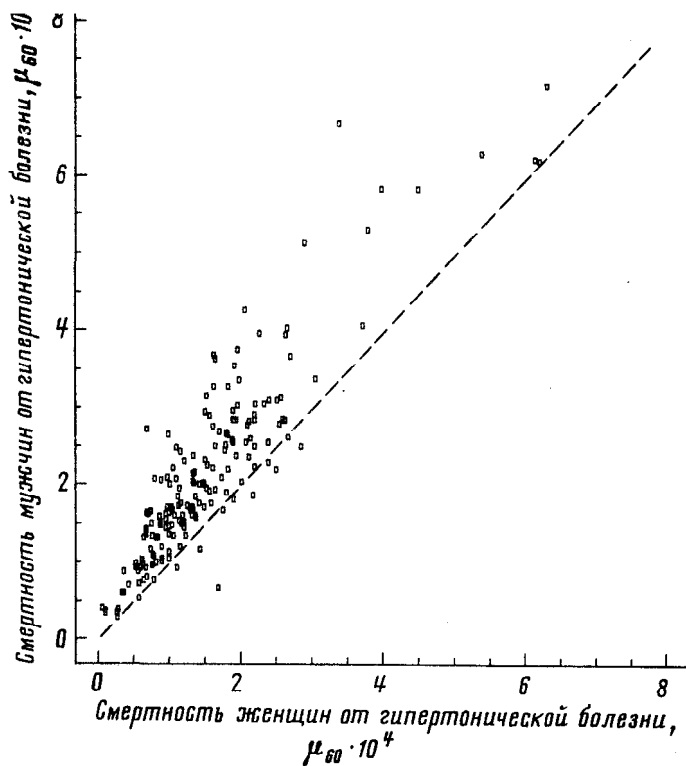
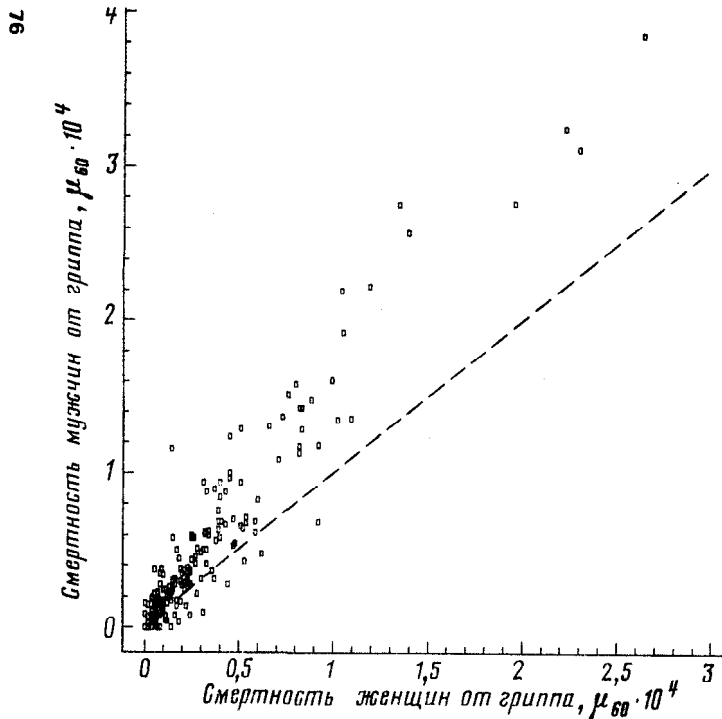


Рис. 49. Корреляция между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от гриппа. Коэффициент корреляции $r = +0,950$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

Рис. 50. Корреляция между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от гипертонической болезни. Коэффициент корреляции $r = +0,886$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

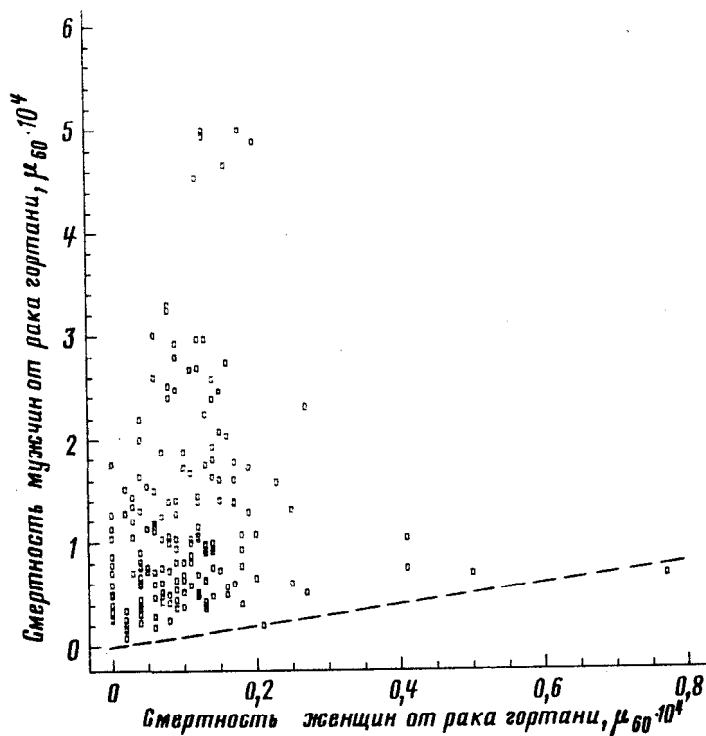
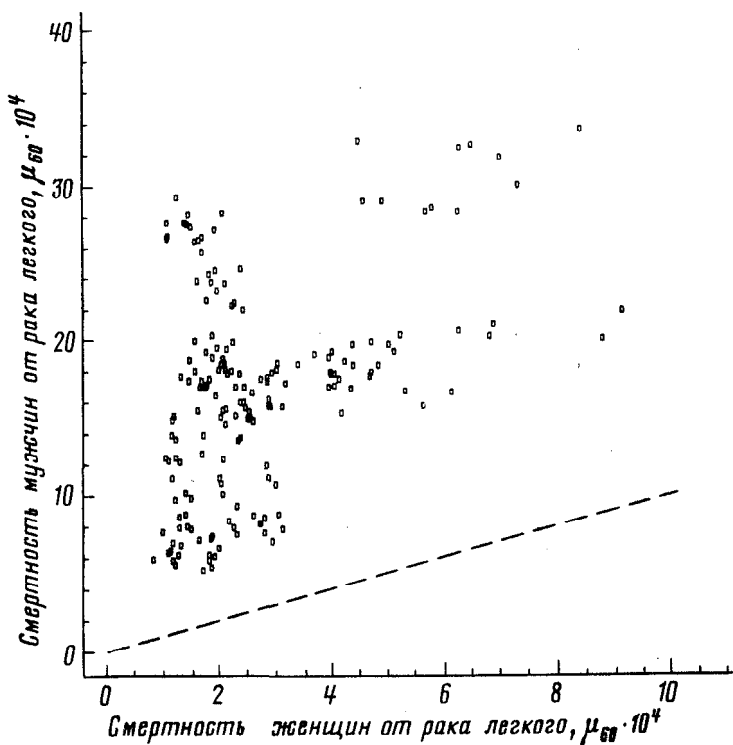


Рис. 51. Соотношение между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого. Коэффициент корреляции $r = +0,432$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

Рис. 52. Соотношение между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от злокачественных новообразований гортани. Коэффициент корреляции $r = +0,128$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

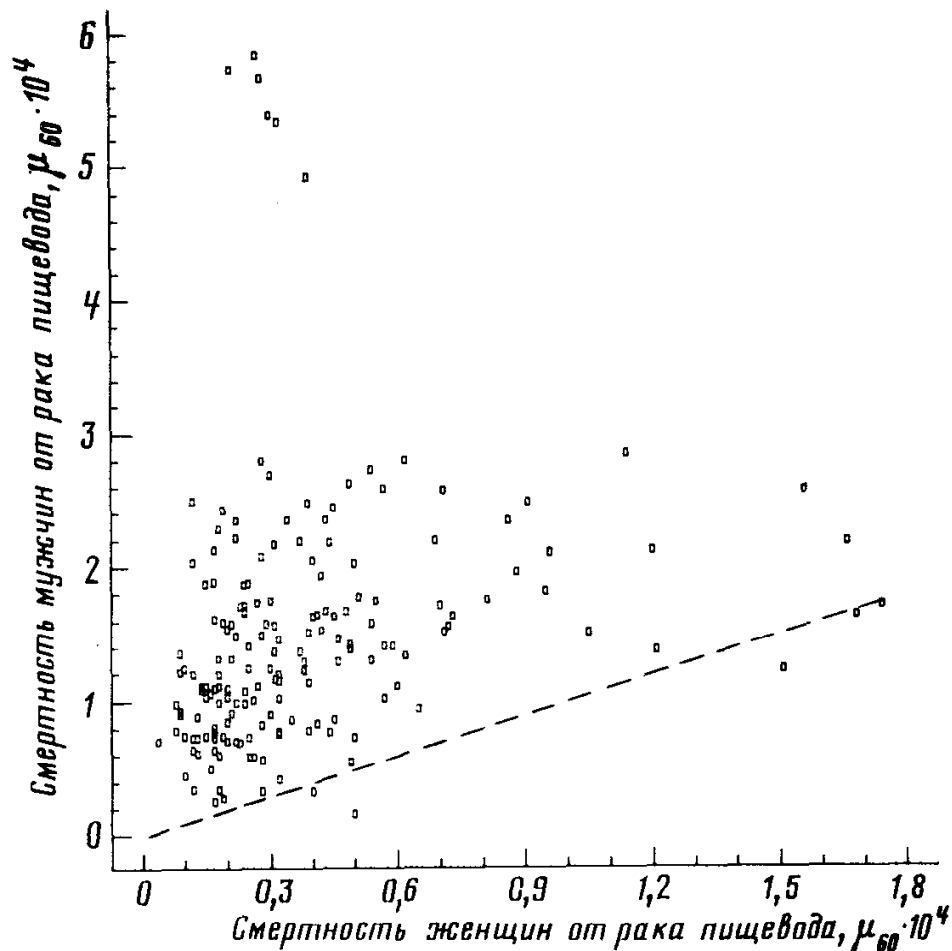


Рис. 53. Соотношение между смертностью мужчин и женщин в возрасте 55—64 лет от злокачественных новообразований пищевода. Коэффициент корреляции $r = +0,208$

Пунктиром проведена прямая, соответствующая одинаковой смертности мужчин и женщин. Построено на основании данных для 26 стран (включает 179 реализаций)

смертности от причин, согласованных по полу, и существенный вклад в половой диморфизм общей смертности. Обнаруженная закономерность может быть использована в дальнейших исследованиях биологии человека, а также для прогнозирования половых различий в смертности людей.

Подводя итоги попыткам выяснить механизмы, определяющие продолжительность жизни путем изучения половых различий по этому признаку, можно сказать следующее. Надежды, связанные с поиском общебиологических механизмов этих различий, по-видимому, не оправдались, поскольку, вопреки широко распространенному мнению, сама по себе бóльшая продолжительность жизни самок не является общебиологической закономерностью. Даже в пределах одного биологического вида (человек) есть основания для отдельного анализа этой проблемы у разных возрастных групп. Естественно, что такие ограничения значительно снижают оптимизм в исследовании данного вопроса, однако они способствуют лучшему пониманию реальных процессов, приводящих к половым различиям по срокам жизни.

5.5. ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО ПРОДЛЕНИЮ ЖИЗНИ

Еще одним подходом к выяснению механизмов, определяющих продолжительность жизни, являются попытки ее изменения в эксперименте. При этом не только с практической, но и с чисто научной, познавательной точки зрения эксперименты по продлению жизни представляют значительно больший интерес, чем по ее сокращению. Действительно, к сокращению жизни может приводить практически любое воздействие при достаточно высокой его интенсивности, а сам механизм разрушения организма может быть при этом совершенно иным, чем в нормальных условиях. Продления же жизни невозможно добиться, не вмешавшись в интересующие нас процессы ее детерминации.

В настоящее время эксперименты по продлению жизни превратились в целое направление научных исследований с очень широким спектром используемых воздействий — от самых разнообразных фармакологических препаратов [Heicklen, Brown, 1987; Richie et al., 1987; Sawada, Carlson, 1987; Анисимов и др., 1988] до электрических полей [Kellog, Yost, 1986]. Огромное многообразие испытанных средств продления жизни достаточно полно отражено в обширных обзорных главах [Cutler, 1981; Никитин, 1984; Обухова, Эмануэль, 1984] и монографиях, посвященных проблеме продления жизни [Курцмен, Гордон, 1982; Walford, 1983; 1986; Гаврилов, 1985; Фролькис, Мурадян, 1988; Gavrilov, 1990].

Тем более удивительно, что из всего многообразия опробованных и выявленных средств продления жизни самыми эффективными способами по иронии судьбы оказались и самые простые из них — это понижение температуры тела (гипотермия) холоднокровных (пойкилотермных) организмов и снижение калорийности питания теплокровных (гомеотермных) животных. Эти простые воздействия могут приводить к двух-трехкратному увеличению продолжительности жизни, причем их эффективность многократно подтверждена самыми разными исследователями на самых разных биологических видах [Cutler, 1981; Фролькис, Мурадян, 1988]. Никакие другие средства продления жизни (если не считать эффекта гетерозиса, не относящегося к категории внешних воздействий) не могут сравниться с этими двумя средствами как по силе своего влияния, так и по широте применимости. Поэтому именно эти два воздействия (гипотермия и ограничение калорийности диеты) представляют особый интерес для исследователей, стремящихся понять механизмы детерминации продолжительности жизни. Рассмотрим эти воздействия более подробно.

Гипотермия. Распространено мнение, что продление жизни организмов при понижении температуры их тела объясняется просто снижением скорости всех процессов, происходящих в организме. Даже если это было действительно так, то данный подход был бы дискредитирован лишь как средство продления активной жизни

людей, но не как средство проверки различных гипотез детерминации продолжительности жизни. Например, исследователи, считающие, что в организме существуют специальные часы, определяющие длительность жизни, должны также признать, что часы эти очень плохие, ибо снижение температуры тела всего на 5—10°C замедляет ход гипотетических часов в 2 раза. Ведь именно такое двукратное увеличение длительности жизни наблюдается у самых разных организмов при изменении температуры тела всего на 5—10°C [Фролькис, Мурадян, 1988, с. 199—200]. Впрочем, в данном случае есть возможность выбора: считать плохими не часы, а все гипотезы об их существовании.

Для сторонников же гипотезы износа увеличение длительности жизни при гипотермии означает, что лимитирующие стадии, определяющие продолжительность жизни, не связаны с внешним и внутренним радиационным фоном, а также с реакциями продолжения цепи свободнорадикального разрушения, поскольку все эти процессы от температуры практически не зависят.

Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о том, что влияние гипотермии на продолжительность жизни не укладывается в рамки примитивной гипотезы холодовой консервации организмов, подобной консервации продуктов в домашнем холодильнике.

Так, выяснилось, что при снижении температуры некоторые организмы (например, рыбы) не только дольше живут, но и значительно быстрее растут, достигая больших размеров [Walford, 1983]. Далее, оказалось, что увеличения продолжительности жизни организмов можно добиться и в том случае, если содержать их при пониженной температуре не все время, а снизить ее лишь во второй половине жизни. Более того, в некоторых случаях такая постановка опыта приводит даже к большему продлению жизни, чем при постоянном содержании при низкой температуре [Cutler, 1981]. Таким образом, увеличение продолжительности жизни организмов при снижении температуры тела нельзя объяснить лишь неспецифическим замедлением скорости всех жизненных процессов, и необходимо искать другие, более глубокие причины данного явления.

Одно из возможных объяснений продления жизни при гипотермии состоит в том, что снижение температуры приводит к резкому понижению скорости "вредных" побочных ферментативных реакций, но мало влияет на скорость "полезных" ферментативных реакций [Гаврилов, Гаврилова, 1986; Фролькис, Мурадян, 1988]. Действительно, известно, что энергия активации ферментативных реакций значительно ниже энергии активации большинства ферментативных химических реакций (в этом, собственно, и состоит основной смысл существования ферментов, являющихся катализаторами биохимических реакций). Поэтому снижение температуры тела приводит к тому, что отношение "сигнал/шум" увеличивается, т.е. растет вклад управляемых процессов, происходящих внутри организма.

Нетрудно заметить, что такое объяснение действия пониженных температур хорошо согласуется с представлением об износе (накоплении дефектов) как основной причине, ограничивающей продолжительность жизни организмов.

Ограничение калорийности диеты. Другой эффективный способ продления жизни экспериментальных животных состоит в ограничении калорийности питания при условии сохранения полноценности диеты по витаминам, микроэлементам и другим незаменимым компонентам [Cutler, 1981; Walford, 1983; Никитин, 1984; Фролькис, Мурадян, 1988]. В последние годы данное направление исследований стало развиваться особенно интенсивно, и в результате были коренным образом пересмотрены традиционные представления о механизме продления жизни при ограничении калорийности питания [McCarter et al., 1985; Holehan, Merry, 1986; Masoro, 1988].

Долгое время считалось очевидным, что задержка в развитии, наблюдаемая при ограничении калорийности питания, и является основной причиной увеличения длительности жизни. Подобное объяснение было особенно привлекательным для сторонников гипотезы запрограммированности продолжительности жизни. С точки зрения сторонников этой гипотезы, ограничение калорийности приводит к просто отсрочке полового созревания и включения программы саморазрушения организма. Однако впоследствии выяснилось, что значительного увеличения продолжительности жизни можно добиться и в том случае, если ограничение калорийности проводится уже после полового созревания [Holehan, Merry, 1986; Masoro, 1988].

Другое традиционное объяснение состояло в том, что ограничение калорийности приводит к продлению жизни благодаря снижению интенсивности метаболизма, т.е. благодаря общему снижению скорости обменных процессов (подобно тому как это предполагалось для механизма продления жизни при гипотермии). Действительно, при ограничении калорийности питания интенсивность метаболизма может сначала несколько понизиться. Однако дальнейшие более тщательные и длительные исследования показали, что пониженная интенсивность метаболизма наблюдается лишь на начальном этапе адаптации организма к новой низкокалорийной диете. После того как общий вес тела и вес клеточной массы организма снижаются до нового стационарного уровня, интенсивность потребления кислорода на единицу дышащей клеточной массы оказывается такой же, как и у контрольной группы организмов. Если же рассчитывать интенсивность метаболизма не на единицу клеточной массы, а на единицу общего веса тела, то интенсивность метаболизма у ограниченных по калоражу животных оказывается даже существенно выше [McCarter et al., 1985].

Другая распространенная точка зрения состоит в том, что продление жизни при ограничении калорийности диеты обусловлено возвратом организма к естественному режиму питания, когда

животное редко наедалось вдоволь (*ad libitum*) и поэтому не страдало от переедания, характерного теперь для лабораторных животных и человека. Иначе говоря, правильнее говорить не о продлении жизни при ограничении калорийности диеты, а о сокращении ее при переедании у контрольной группы животных [Cutler, 1981]. Эта оригинальная точка зрения безусловно заслуживает внимания, однако она не снимает вопроса о механизмах, обеспечивающих сильную обратную связь продолжительности жизни с калорийностью диеты. Известны попытки оспорить данную точку зрения на том основании, что у контрольных лабораторных животных степень их ожирения не проявляет отрицательной связи с их продолжительностью жизни, а у опытных животных с низкой калорийностью диеты эта связь оказывается даже положительной [Masoro, 1988]. Следует также отметить, что так называемый естественный режим питания отнюдь не идеален с точки зрения сбалансированности по витаминам, микроэлементам и другим незаменимым компонентам диеты, которые строго контролируются при искусственном ограничении калорийности питания. С другой стороны, вред переедания подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями, выявившими положительную связь между калорийностью питания людей и смертностью от целого ряда болезней, включая рак молочной железы [Кпox, 1977; Долл, Пито, 1984].

Нам представляется, что ограничение калорийности питания приводит к увеличению длительности жизни в принципе по тому же механизму, что и гипотермия — в обоих случаях растет отношение "сигнал/шум", т.е. отношение скоростей управляемых ферментативных реакций к скоростям побочных неферментативных повреждающих процессов. Разница состоит лишь в том, что при гипотермии это отношение увеличивается за счет различий в энергиях активации ферментативных и неферментативных процессов (см. выше), а при ограничении калорийности диеты этот же результат достигается благодаря снижению концентраций метаболитов и их побочных продуктов. Снижение концентрации метаболитов неизбежно должно приводить к снижению скорости побочных реакций, в которые они вступают (так как скорость этих реакций пропорциональна концентрации метаболитов). В то же время интенсивность метаболизма может оставаться неизменной за счет компенсаторного повышения концентрации ключевых ферментов и рецепторов.

В последние годы появились и экспериментальные подтверждения этой гипотезы. Так, выяснилось, что концентрация глюкозы в плазме крови существенно понижена у крыс, находящихся на калорийно ограниченной диете [Masoro et al., 1989]. Как и следовало ожидать, при этом наблюдается существенное снижение содержания одного из продуктов побочной реакции неферментативного гликозилирования — гликозилированного гемоглобина [Masoro et al., 1989]. Одновременно с этим наблюдается повышенный уровень ряда ключевых ферментов антиоксидантной системы — каталазы и глутатион-

трансферазы [Yu et al., 1989]. Наблюдается также повышенная скорость обмена белков, что, в свою очередь, препятствует накоплению неактивных и малоактивных форм частично денатурированных ферментов [Holehan, Merry, 1986]. Снижение калорийности диеты приводит к уменьшению метаболической нагрузки на целый ряд систем и органов, к снижению поступления в организм различных токсинов и ксенобиотиков, содержащихся в пище. В результате возможно снижение активности систем микросомального окисления ксенобиотиков и, как следствие, уменьшение скорости образования активных форм канцерогенов из метаболизируемых ксенобиотиков. Так, оказалось, что активация полициклических углеводов в активные мутагенные и канцерогенные эпоксиды, связывающиеся с ДНК, значительно понижена у мышей, ограниченных по калорийности [Pashko, Schwartz, 1983]. Таким образом, увеличение продолжительности жизни при ограничении калорийности питания хорошо согласуется с гипотезой износа (накопления дефектов), хотя многие конкретные механизмы разрушения организма с возрастом еще предстоит выяснить.

Несомненно, что эксперименты по продлению жизни заслуживают более детального и внимательного рассмотрения, чем это было сделано в настоящем разделе. Для нас, однако, в данном случае существенно то, что предполагаемый механизм действия наиболее важных средств продления жизни хорошо согласуется с обобщенной гипотезой износа как основной причины, ограничивающей длительность жизни. Читатели, желающие подробнее ознакомиться с исследованиями по продлению жизни, могут обратиться для этого к специальной литературе [Cutler, 1981; Walford, 1983; 1986; Никитин, 1984; Обухова, Эмануэль, 1984; Гаврилов, 1985; Holehan, Merry, 1986; Фролькис, Мурадян, 1988; Gavrilov, 1990].

5.6. ПРЕДЕЛ КЛЕТОЧНЫХ ДЕЛЕНИЙ – КЛЮЧ К МЕХАНИЗМУ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ?

Один из излюбленных аргументов сторонников гипотезы генетически запрограммированного предела продолжительности жизни состоит в следующем: продолжительность жизни ограничена потому, что клетки организма могут совершить лишь ограниченное, строго определенное число делений, после чего погибают [Fries, 1980].

Следует отметить, что подобное представление имеет глубокие исторические корни, а многие противоречия в публикациях по данному вопросу можно понять, лишь обратившись к его истории. Поэтому в целях ясности изложения данная проблема будет изложена в виде краткого исторического экскурса. Кроме того, чтобы обеспечить объективность и документальность такого экскурса, мы будем вынуждены обильно цитировать первоисточники и надеемся,

что читатели одобряют подобный документальный стиль изложения проблемы.

Более 100 лет назад знаменитый немецкий биолог А. Вейсманн [Weismann, 1882; 1884] постулировал, что ограниченная продолжительность жизни организмов обусловлена ограниченной способностью соматических клеток к размножению. Вейсманн полагал также, что различия в долговечности разных видов животных обусловлены тем, что соматические клетки этих видов различаются по числу воспроизводимых ими поколений клеток (клетки долгоживущих видов способны совершить больше делений). Так возникло "предположение, что продолжительность жизни связана с числом поколений соматических клеток, следующих друг за другом в течение одной жизни, и что это число так же, как и продолжительность жизни отдельных клеточных поколений, дано уже в зародышевой клетке" [Вейсманн, 1914, с. 48]. Вейсманн объяснял "различную продолжительность жизни животных, ставя ее в зависимость от различного числа клеточных поколений, являющегося нормой для тела различных видов" [Там же, с. 47].

Следует отметить, что на рубеже XIX—XX вв. представление Вейсманна о том, что ограниченная продолжительность жизни обусловлена истощением способности клеток к размножению было необычайно популярным и разделялось многими известными учеными того времени. Так, например, русский ученый И.Р. Тарханов писал: "...в зародышевом оплодотворенном яйце определена заранее, в силу закона наследственности, вся сумма клеточных поколений, могущих развиваться за счет создающих сил зародышевого яйца" [Тарханов, 1891, с. 551—552]. По его мнению, "число клеточных поколений, могущих развиться в течение всей жизни из зародышевого яйца ... и определяет собою долголетие, ту максимальную продолжительность жизни, до которой могут достигать разнообразные организмы" [Там же, с. 542].

Концепция Вейсманна доминировала в течение 30 лет. Поэтому сенсационными стали опровергающие эту концепцию эксперименты А. Карреля [Carrel, 1912] и А. Эбелинга [Ebeling, 1913] по культивированию фибробластов сердца цыпленка вне организма (*in vitro*). Эти авторы сообщили, что при соответствующих условиях клетки многоклеточного организма могут размножаться как микроорганизмы практически неограниченно (эксперимент по успешному размножению клеток продолжался целых 34 года и был прекращен лишь в 1946 г. после смерти самого А. Карреля). В результате этих экспериментов, получивших всеобщее признание и широкую известность, концепция Вейсманна была оставлена и забыта, а вместо нее утвердилось прямо противоположное представление о потенциальном "бессмертии" соматических клеток, образующих смертный организм. Поэтому причины, ограничивающие продолжительность жизни, стали искать на надклеточном физиологическом уровне, в частности на уровне гормональной регуляции.

Концепция Карреля господствовала более 40 лет, и казалось, что она победила окончательно и бесповоротно. И хотя многие исследователи неоднократно наблюдали истощение способности клеток к размножению в культуре, эти случаи было принято объяснять неудачами, которые нередко сопутствовали культивированию клеток (например, контаминация вирусами или токсичность очередной партии сыворотки крови, входящей в состав культуральной среды). Популярность концепции Карреля была настолько велика, что на многочисленные исключения из установленного "правила" (неограниченный рост культур клеток животных) просто не обращали внимания, считая их методическими артефактами [Witkowski, 1987].

Э. Свим был, по-видимому, первым исследователем, который решился на радикальный пересмотр концепции Карреля. Проанализировав результаты 336 публикаций, включая и результаты своих собственных экспериментов по длительному культивированию 23 штаммов фибробластов, взятых из нормальных тканей эмбрионов кролика и цыпленка [Haff, Swim, 1956], а также 51 штамма фибробластов человека, полученных из крайней плоти, плаценты, яичек, матки и эмбриональных тканей [Swim, Parker, 1957], Свим сделал следующие выводы принципиальной важности: "...в большинстве случаев, где наблюдается рост клеток, последние в конце концов претерпевают неспецифическую дегенерацию" [Swim, 1959, p. 145]. "Опыт многочисленных исследователей свидетельствует, что раннее культивирование клеток обычно следует определенному сценарию, который для удобства можно разделить на три фазы. В фазе I клетки быстро пролиферируют после начальной задержки (лага) и обычно могут без труда выдержать серию пересевов. Фаза II характеризуется снижением роста до тех пор, пока этот рост обычно не прекращается вовсе и клетки в конце концов не исчезают в результате неспецифической дегенерации" [Ibid, p. 159]. "Это вначале сопровождается увеличением числа гранул в цитоплазме клеток; позднее наблюдаются дегенерирующие клетки, и их численность прогрессивно увеличивается до тех пор, пока дно флаконов не покрывается плотным слоем клеточного дебриса..." [Haff, Swim, 1956, p. 201]. Был также сделан важный вывод, что прекращение размножения клеток — это не методический артефакт, обусловленный такими факторами, как размер инокулята, токсичная среда или неспособность клеток пролиферировать на стекле [Swim, Parker, 1957]. Наконец, Свим отмечает, что "иногда распознается третья стадия — появлением активно пролиферирующих клеток в культурах, находящихся в фазе II" [Swim, 1959, p. 159]. "Следует подчеркнуть, что фазы I и II представляют собой обычную картину, в то время как фаза III — сравнительно редкое явление" [Ibid, p. 160]. Свим отметил также, что клетки в фазе III часто отличаются от исходных клеток и по морфологии, и по ростовым характеристикам.

Таким образом, неограниченная способность клеток животных к делению оказалась не правилом, а исключением, причем во многих

случаях неограниченно делящиеся клетки уже мало напоминают по морфологии и ростовым характеристикам исходные нормальные клетки [Swim, 1959]. Казалось бы, этот вывод давал все основания для пересмотра концепции Карреля и к возрождению интереса к концепции Вейсмана. Однако, чтобы сделать это и разрушить в общественном сознании устоявшиеся в течение десятилетий общепринятые представления, необходимо было проявить такую исключительную активность в пропаганде своих результатов и выводов, а также такую предприимчивость, которой Свим, по видимому, не обладал. Зато нашлись другие исследователи, которые блестяще справились с этой задачей.

В 60-х и 70-х годах Л. Хейфлик опубликовал большую серию научных и научно-популярных статей (см., например: [Hayflick, Moorhead, 1961; Hayflick, 1965; 1968; 1974; Хейфлик, 1969]), посвященных результатам длительного культивирования фибробластов человека. Фактически эти статьи подтверждали результаты и выводы Свима, а также концепцию Вейсмана, однако большинство читателей, не знакомых с работами этих незаслуженно забытых авторов, восприняли публикации Хейфлика как принципиально новое научное открытие*. Поскольку публикации Хейфлика вызвали огромный интерес и получили широкую известность, ограничимся лишь кратким изложением основных положений этих статей.

В своей знаменитой публикации [Hayflick, Moorhead, 1961, p. 600] авторы пишут: "Обычная история штамма диплоидных клеток может поэтому быть разделена на три отдельные фазы... Фаза I, или фаза раннего роста, включает период, когда клетки освободились от интактной ткани и только что расположились на стекле (первичная культура)**". "Фаза I заканчивается формированием первого сомкнутого слоя, в этот момент культура готова к своему первому пересеву и вступает в фазу II. Фаза II характеризуется быстрым размножением клеток... В течение этой фазы диплоидные штаммы должны пересеваться, по крайней мере, дважды в неделю с разведением в отношении 2 или 3:1"***. "Фаза II длится от 2 до 10 месяцев, после чего начинает происходить клеточная дегенерация. Эта дегенерация и снижение митотической активности знаменует появление фазы III, или терминальной фазы. Она характеризуется появ-

* Подобное восприятие статей Хейфлика было отчасти обусловлено их стилем: концепция Вейсмана о существовании предела клеточных делений излагалась без упоминания ее автора, а из основополагающих работ Свима лишь однажды [Hayflick, Moorhead, 1961] была вскользь упомянута одна [Swim, Parker, 1957], так что создается впечатление принципиальной новизны всех полученных результатов и их интерпретации.

** Нетрудно заметить, что фаза I по классификации Хейфлика и Мурхеда соответствует начальному лагу фазы I по классификации Свима [Swim, 1959].

*** Очевидно, что фаза II по классификации Хейфлика и Мурхеда соответствует фазе I после начального лага по классификации Свима.

лением дегрессии... снижением митотической активности и, следовательно, более длинным периодом времени, необходимым для образования сомкнутого монослоя"*]. Кроме того, авторы отмечают, что «может происходить изменение... порождающее "клеточную линию", чья потенциальная продолжительность жизни бесконечна» [Hayflick, Moorhead, 1961, p. 587]. Нетрудно заметить, что это "изменение" соответствует переходу культуры в фазу III по классификации Свима. Таким образом, многие принципиальные положения этой знаменитой и широко цитируемой статьи Хейфлика и Мурхеда фактически являются повторением незаслуженно забытых выводов Свима.

На основании приведенных результатов и ряда дополнительных экспериментов был сделан вывод, что клетки человека способны совершить лишь ограниченное, строго определенное число делений, а затем гибнут. В соответствии с этой клеточной версией модели шагреновой кожи человек в течение жизни неизбежно исчерпывает заложенный в клетках потенциал делений и "момент, когда наступает эта потеря, может определять предел продолжительности жизни человека" [Hayflick, 1980, p. 42]. Действительно, "оказалось, что фибробласты эмбрионов человека в культуре делятся 50 ± 10 раз: фибробласты, взятые от момента рождения до 20 лет, делятся 30 ± 10 раз, а клетки, взятые у доноров старше 20 лет, делятся 20 ± 10 раз" [Хейфлик, 1969, с. 219]. Таким образом, почти через 100 лет исследователи фактически вновь вернулись к некогда отвергнутой концепции Вейсмана [Weismann, 1882], забыв, однако, ее автора.

Получило подтверждение и положение Вейсмана о том, что клетки долгоживущих видов способны совершить больше делений. Оказалось, что эмбриональные фибробласты мыши способны удвоить свою численность *in vitro* всего 14—28 раз, цыпленка — 15—35, человека — 40—60, а черепахи — 72—114 раз [Hayflick, 1974].

Многочисленные публикации Хейфлика 60-х и 70-х годов были восприняты многими как научная сенсация, открывающая принципиально новый подход к выяснению механизмов детерминации продолжительности жизни. Поскольку работы Свима практически не цитировались, статьи Хейфлика получили признание как первое и окончательное опровержение мифа Карреля о неограниченной способности клеток к делению. Поскольку и концепция Вейсмана о пределе клеточных делений как основе старения также была основательно забыта, статьи Хейфлика были восприняты как принципиально новая концепция, а не как возвращение к старой, первоначально выдвинутой гипотезе. Поэтому ограниченная способность клеток к делению получила название лимита Хейфлика (см., например: [Bremermann, 1982; Walford, 1983; Juckett, 1987]), а история открытия этой

* Фаза III по классификации Хейфлика и Мурхеда точно совпадает с фазой II по классификации Свима.

закономерности нередко излагается начиная лишь с работы Хейфлика и Мурхеда [Hayflick, Moorhead, 1961].

Новая (точнее, хорошо забытая старая) концепция ограниченной способности клеток к делению в настоящее время получила такую известность и столь полное признание, что о ней можно теперь прочитать даже в "Британской энциклопедии" [The New Encyclopædia Britannica, 1989, vol. 1, p. 148]: "Лабораторные эксперименты показали, что клетки, взятые из сложных организмов, проходят лишь ограниченное число клеточных делений до своей гибели, подтверждая идею, что клеточные события могут вызывать старение". Работы же Хейфлика, подтверждающие эту концепцию, стали рассматриваться как пример научной революции в биологии [Witkowski, 1987]. Здесь, казалось бы, пришло самое время поставить точку в этой длинной истории со счастливым концом, однако есть серьезные основания считать, что она еще не закончилась.

В 1978 г. нами была проведена ревизия концепции Вейсмана—Свима—Хейфлика, в результате которой были сделаны следующие выводы [Гаврилов, Гаврилова, 1978; Гаврилов, Ягужинская, 1978]:

1. Массовая гибель клеток в фазе II по Свиму или в фазе III по Хейфлику — это методический артефакт, обусловленный повреждением клеток в результате процедуры пересева (обработка клеток трипсином и их последующее суспендирование). Если же оценить вероятность гибели клеток вне периодов пересева, то оказывается, что *вероятность смерти клеток не увеличивается с возрастом культуры*, т.е. нет оснований говорить о старении на клеточном уровне.

2. Основное содержание феномена Свима—Хейфлика *in vitro* — это накопление в культуре постмитотических клеток, полноценных в метаболическом отношении. Процесс образования этих метаболически полноценных постмитотических клеток больше напоминает дифференцировку клеток, чем их повреждение и старение. К этому же выводу одновременно с нами пришли и другие исследователи [Bell et al., 1978].

3. Накопление в культуре постмитотических клеток не сопровождается уменьшением абсолютного числа делящихся клеток в расчете на всю образующуюся клеточную популяцию. Иначе говоря, *происходит не исчезновение делящихся клеток, а лишь разбавление культуры постмитотическими клетками*. Следовательно, нет никаких оснований говорить об ограниченной способности к делению *всех* клеток в культуре. Напротив, например, в культуре эмбриональных фибробластов человека имеются клетки, совершающие около 170 делений (вместо общепринятых 50) и обладающие свойствами стволовых клеток с неограниченной способностью к делению.

Теперь рассмотрим сделанные выводы несколько более подробно, для чего обратимся к анализу методики культивирования клеток, состоящей в следующем. Образец ткани (например, кожи) помещают в сосуд с культуральной средой и ждут, когда из этого первичного эксплантата часть клеток мигрирует на поверхность флакона и,

размножившись, образует сомкнутый монослой, покрывающий дно сосуда. Никто не знает при этом, сколько клеток мигрирует из трансплантата и сколько делений они совершают. По мнению Голдштейна и соавторов, эта процедура соответствует примерно 10 удвоениям популяции [Goldstein et al., 1975]. В случае же эмбриональной ткани легкого ее обрабатывают трипсином, и суспендированные клетки пересевуют в сосуд с питательной средой [Hayflick, 1968]. После того как культура клеток образует монослой, ее пересевуют, обрабатывая 0,1%-ным раствором трипсина, суспендируя и перенося желаемое число клеток в новые сосуды с питательной средой. Пересев в отношении 1:2 означает, что только половина клеток, образовавших сомкнутый монослой, пересевается в сосуд с той же поверхностью. Когда и в этом сосуде в результате деления клеток образуется монослой, считают, что произошло удвоение клеточной популяции, соответствующее в среднем одному делению клеток. Подобную операцию повторяют многократно (в случае эмбриональных фибробластов человека около 50 раз), до тех пор, пока культура не потеряет способности к быстрому восстановлению своей численности. Теперь попытаемся оценить число делений, которое совершают клетки. Известно, что через сутки после операции пересева в живых остается только 50—70% клеток "молодых" культур и лишь 25% клеток "старых" культур (эти клетки являются более крупными и сильнее всего повреждаются при суспендировании) [Гаврилов, Гаврилова, 1978; 1982]*. Таким образом, 40—60 пересевов соответствуют не 40—60 удвоениям популяции, а 80—120 удвоениям, которые совершают выжившие клетки. Далее, одно удвоение клеточной популяции соответствует одному делению клеток лишь в том случае, если все клетки способны делиться. На самом же деле доля делящихся клеток сильно уменьшается при культивировании и к последнему пересеву составляет всего 10—20% [Там же]. Можно показать, что в том случае, когда только 10% клеток сохраняет способность к делению, им необходимо поделиться 10 раз, чтобы численность всей культуры удвоилась [Гаврилов, Ягужинский, 1978; Гаврилов, Гаврилова, 1982]. Если учесть это обстоятельство, то окажется, что 80—120 удвоений численности клеток соответствуют 170 ± 30 делениям. Итак, оказывается, что 50 пересевов клеток человека соответствует не 50, а 170 ± 30 делениям.

Самое главное, однако, состоит в том, что и это число делений оказывается не окончательным. Дело в том, что гибель клеточной культуры определяется весьма своеобразно. Оказывается, культуру клеток называют мертвой лишь потому, что в течение произвольно заданного интервала времени (обычно от одной до четырех недель)

* Такое массовое разрушение клеток при пересеве в сочетании с низкими темпами восстановления численности "старых" культур и порождало иллюзию естественной массовой дегенерации и гибели клеток, описанную в ряде работ [Swim, 1959; Hayflick, Moorhead, 1961; Hayflick, 1968].

ее численность не возрастает до желаемой величины (обычно задается численность, в два-четыре раза превышающая исходную)*. Более того, в "мертвых" культурах еще остается 10—20% клеток, способных делиться, поэтому культура может компенсировать естественную гибель клеток (которая, кстати, не увеличивается) и даже медленно расти [Гаврилов, Гаврилова, 1978; 1982]. Оказалось также, что абсолютное число делящихся клеток в расчете на всю образующуюся клеточную массу не уменьшается, а происходит лишь их разбавление неделяющимися клетками. В результате, когда доля делящихся клеток становится близка к 10%, культура действительно не может расти столь быстро, чтобы ее считали живой. Таким образом, феномен "гибели" культуры клеток не только не эквивалентен гибели клеток, но даже не означает того, что все клетки культуры имеют ограниченную способность к делению. В результате проведенных исследований нами был сделан вывод, что в культуре клеток происходит их дифференцировка с образованием неделящихся клеток, но некоторые клетки культуры являются стволовыми и могут размножаться неограниченно [Гаврилов, Ягужинский, 1978].

Некоторые из сделанных нами выводов были одновременно и независимо подтверждены другими авторами [Bell et al., 1978, p. 1160]: "...одной из наименее документированных особенностей гипотезы старения *in vitro* является общепринятое утверждение о том, что клетки в фазе 3 являются нежизнеспособными и в конце концов погибают. Это утверждение не имеет никакого серьезного экспериментального подтверждения ...Наш опыт свидетельствует о том, что сам по себе пересев неизбежно приводит к потере клеток. ...Мы наблюдали выживаемость фибробластов крайней плотности (штамм 1519) в культуре в течение длительного периода после того, как клеточное деление прекращалось. Наши первые культуры клеток штамма 1519 поддерживались живыми в среде Хэма ...в течение 22 месяцев и в течение периода от года до 14 месяцев после прекращения клеточных делений ...Биохимические исследования показали, что, несмотря на то что клетки фазы 3 отличаются в некоторых отношениях от клеток фазы 2, они, по существу, нормальны. ...Сообщения о биохимических различиях между клетками в фазе 2 и фазе 3 отражают различия в дифференцировке, а не в возрасте»**.

Впоследствии и сам Л. Хейфлик совместно с Т. Матсумурой и З. Зеррудо [Matsumura et al., 1979] подтвердил отсутствие массовой гибели клеток в фазе III по его классификации. Авторы этой работы в

* В качестве примера приведем следующее определение: "Культуры считались мертвыми, когда они не могли достигнуть сомкнутого монослоя после 4 недель при еженедельной смене среды" [Goldstein, Singal, 1974, p. 360].

** Фазы 2 и 3 в данной статье соответствуют классификации Хейфлика, а не Свима. По-видимому, авторы данной статьи, так же как и многие другие исследователи, просто не знакомы с основополагающими работами Свима и поэтому его статей не цитируют.

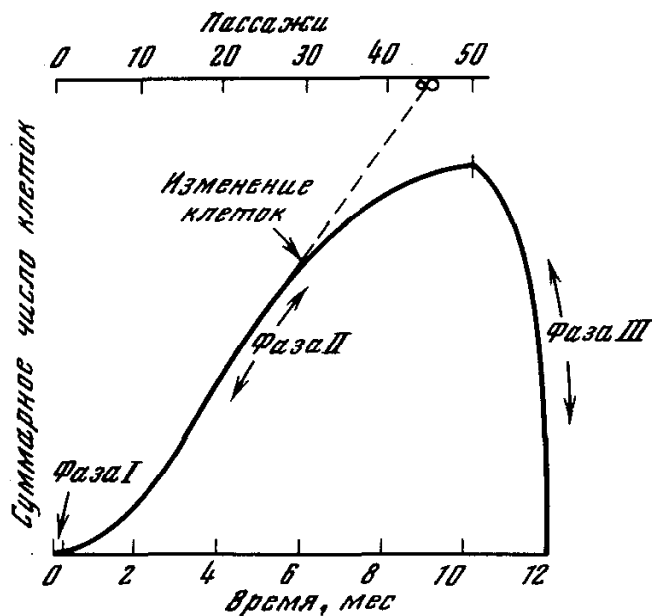


Рис. 54. Первоначальная версия поведения диплоидных фибробластов человека в культуре согласно работе [Hayflick, Moorhead, 1961]

На рисунке изображено увеличение числа клеток по мере их культивирования (фазы I и II), за которым следует резкое уменьшение числа клеток (фаза III). Данный рисунок, впервые опубликованный в 1961 г., постоянно воспроизводился в научных и научно-популярных изданиях [см.: например: Hayflick, 1966; 1968; 1977; 1982] и приведен в учебнике по биологии старения [Лэмб, 1980]

течение шести месяцев поддерживали "мертвые" культуры, некоторые из которых за это время в 16 раз увеличили свою численность. Никаких признаков приближающейся массовой гибели клеток обнаружить не удалось, хотя срок наблюдения за "мертвыми" культурами иногда превышал даже год (для сравнения отметим, что вся предшествующая процедура 50 пересевов занимает обычно шесть-восемь месяцев) [Hayflick, 1968].

В результате этих исследований Хейфлик изменил свое представление об ограниченной продолжительности жизни клеточных культур. Первоначально он излагал свои результаты следующим образом (рис. 54): "Мы обнаружили, что фибробласты, взятые от четырехмесячного человеческого эмбриона, удваивались таким образом в числе в среднем 50 раз (от 40 до 60). Истощив свою способность к делению, клетки гибли" [Hayflick, 1968, p. 35]. В работе 1979 г. приведена уже принципиально иная схема (рис. 55) и все излагается иначе: "В ранней фазе III культура еще пролиферирует, хотя скорость пролиферации снижается. В последней фазе III клеточная пролиферация очень низка... В течение этого периода не наблюдалось ни признаков окончательной смерти культуры, ни спонтанного приобретения неограниченного пролиферативного потенциала" [Matsumura et al., 1979, p. 332, 333]. Следует подчеркнуть, что изменение позиции исследователя делает ему честь как ученому, поскольку цель науки состоит не в отстаивании догматов, а в поиске истины. Однако достойно сожаления то, что вскрывшаяся истина

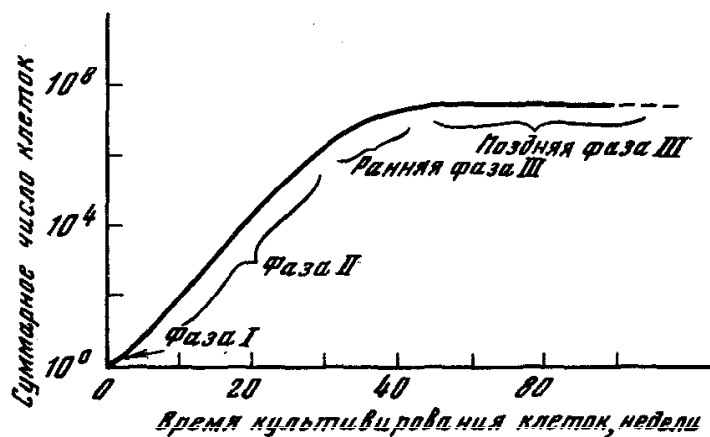


Рис. 55. Новая пересмотренная версия поведения диплоидных фибробластов человека в культуре согласно [Matsumura et al., 1979]

На рисунке изображено увеличение числа клеток по мере их культивирования (фазы I и II), за которым следует постепенное снижение темпов их роста (ранняя и поздняя фазы III). В отличие от первоначальной версии (рис. 54), данная, более правильная схема Хейфликом не рекламировалась и известна лишь узкому кругу специалистов

стала известна лишь очень узкому кругу специалистов, а в таких ведущих научно-популярных журналах, как "Scientific American", продолжалась реклама старой легенды, что "в конце концов клетки претерпевают различные дегенеративные изменения и гибнут" [Hayflick, 1980, p. 42]. Конечно, удивительно, что пропаганда этого мифа велась тем же автором, который годом ранее так хорошо показал его несостоятельность, однако эта загадка выходит за пределы тематики данной книги*. В то же время становится понятен механизм канонизации устаревших представлений о пределе клеточных делений в современных томах таких солидных изданий, как, например, "Британская энциклопедия".

Нетрудно заметить, что с учетом новых фактов феномен Свима—Хейфлика уже не столь очевидным образом связан с проблемой ограниченной продолжительности жизни организмов. Действительно, массовая гибель клеток могла бы приводить к гибели организма, в то время как из снижения темпов роста клеточной популяции ограниченность сроков жизни организма прямо не следует. Более того, снижение митотической активности часто является нормальным физиологическим процессом, связанным с дифференцировкой клеток. Например, при образовании нервной и мышечной ткани клетки практически теряют способность к делению, и по приведенному выше определению данные клеточные популяции могли бы быть названы мертвыми. Ясно, однако, что такое определение малопродуктивно, поскольку речь идет о высокоспециализированных и функционально

* Еще более удивительно, что тот же автор три года спустя опять публикует устаревшую схему (рис. 54) вместо им же исправленной схемы (рис. 55) и вновь излагает опровергнутую версию, что "после исчезновения митотической активности культура полностью дегенерирует" [Hayflick, 1982, p. 64].

полноценных клетках. Действительно, во многих случаях выполнение высокоспециализированной функции оказывается несовместимым (по крайней мере, одновременно) с клеточным делением. Известно также, что при дифференцировке клеток для переключения их метаболизма часто бывает необходимо клеточное деление, причем критический пункт в таком переключении совпадает с синтезом ДНК [Гаврилов, Гаврилова, 1978; 1982]. Таким образом, наблюдается явное сходство между счетом делений, происходящим при дифференцировке клеток, и счетом делений, наблюдаемым при их длительном культивировании. Естественным образом возникает гипотеза, что явление, обнаруженное Свимом и Хейфликом, представляет собой не какой-то принципиально новый процесс типа старения на клеточном уровне, а давно известный, хотя и малоизученный процесс дифференцировки клеток, сопровождаемый счетом делений и снижением митотической активности [Bell et al., 1978; Гаврилов, Гаврилова, 1978; 1982; Гаврилов, Ягужинский, 1978]. К сожалению, относительно фибробластов человека до сих пор нельзя сказать, во что именно они дифференцируются в культуре. Возможно, что недостаточность культуральной среды по тем или иным факторам сдерживает нормальную экспрессию нового фенотипа. В принципе известно, что при определенных условиях фибробласты способны дифференцироваться в культуре с образованием неделящихся адипоцитов, однако экспрессия этого нового фенотипа может сдерживаться при недостатке ряда факторов, например инсулина, биотина и пр. Относительно же культур эпидермальных кератиноцитов человека прямо показано, что снижение темпов роста этих культур сопряжено с дифференцировкой (кератинизацией) кератиноцитов [Rheinwald, Green, 1977].

Исходя из гипотезы дифференцировки, можно ожидать, что число удвоений клеточной популяции вовсе не является фундаментальным внутренним свойством клеток, как полагает Хейфлик, а может быть сравнительно легко увеличено с помощью ингибиторов дифференцировки (некоторых факторов роста, опухолевых промоторов* и т.д.). Действительно, оказалось, что эпидермальный фактор роста увеличивает число удвоений клеточной популяции с 50 до 150 удвоений с одновременным увеличением "времени жизни" культуры примерно в три раза. При этом увеличение "времени жизни" культуры сопровождалось задержкой проявления многочисленных признаков терминальной дифференцировки кератиноцитов [Rheinwald, Green, 1977].

Другое предсказание гипотезы дифференцировки состоит в том, что, вопреки утверждению Хейфлика, постоянный активный рост клеточных культур может наблюдаться отнюдь не только у трансформированных гетероплоидных клеток, а возможен и для нормаль-

*В данном конкретном случае речь идет не о трансформации клеток с помощью опухолевых промоторов, а об их использовании в качестве ингибиторов дифференцировки клеток.

ных диплоидных (если эти клетки не вступают на путь терминальной дифференцировки). Действительно, оказалось, что нормальные диплоидные эмбриональные клетки мыши, которые в обычных условиях испытывают кризис роста через 7—10 удвоений популяции, можно успешно культивировать без всяких признаков приближающегося кризиса роста, по крайней мере, в течение 200 удвоений популяции, если только изменить состав культуральной среды (исключить сыворотку крови и добавить ряд компонентов, включая уже упоминавшийся эпидермальный фактор роста). При этом клетки, способные, по-видимому, к неограниченному размножению, остаются диплоидными и незлокачественными [Loo et al., 1987].

Практически неограниченную способность к пролиферации некоторых нормальных диплоидных клеток можно наблюдать не только в культуре (*in vitro*), но и в условиях целостного организма (*in vivo*). Этим свойством обладают, например, нормальные клетки имагинальных дисков дрозофилы, если отсутствуют индукторы их дифференцировки [Finch, 1976], а также гемопоэтические стволовые клетки [Harrison, 1984].

С учетом перечисленных выше фактов приходится признать, что концепция Вейсмана—Сви́ма—Хейфлика должна быть пересмотрена, особенно в части тех дополнений, которые были внесены Хейфликом [Hayflick, 1968]. Хотя данная концепция пользуется огромной популярностью, особенно среди исследователей, далеких от клеточной биологии [Fries, 1980; Benjamin, 1982], в настоящее время неясно, какое отношение к продолжительности жизни организмов имеют результаты, полученные при изучении клеточных культур. Не исключено, что ограниченная способность части клеток к делению довольно косвенно связана с ограниченной продолжительностью жизни организмов. В пользу этого вывода свидетельствует также тот факт, что организмы, построенные в основном из постмитотических клеток (лабораторные дрозофилы), имеют принципиально те же закономерности распределения продолжительности жизни, что и человек.

Вместе с тем очевидно, что переход части клеток в постмитотическое состояние создает предпосылки к снижению регенераторных возможностей организма и в конечном итоге к уменьшению числа функционирующих клеток, что действительно наблюдается с возрастом [Лэмб, 1980; Walton, 1982]. Поэтому исследование кинетики клеточных популяций на разных этапах жизни организма может иметь важное значение для выяснения механизмов, определяющих продолжительность жизни. Однако попытки обосновать существование генетически запрограммированного предела продолжительности жизни ссылками на предел клеточных делений нельзя признать убедительными. Ключ к механизму детерминации продолжительности жизни лежит не столько в выяснении причин снижения темпов пролиферации, сколько в выяснении причин гибели и повреждения клеток, а также других структур организма. Показательно, что один

из авторов рассматриваемой концепции предела клеточных делений тем не менее сам отвергает гипотезу генетической программы и отстаивает гипотезу накопления повреждений (износа) [Hayflick, 1988].

5.7. ТЕОРИЯ НАДЕЖНОСТИ – МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Как видно из предыдущего изложения, между процессами, ограничивающими продолжительность жизни организмов, и процессами износа, которые мы наблюдаем в неживой природе, существует определенная аналогия. Парадокс состоит в том, что эта очевидная и на первый взгляд даже тривиальная мысль с большим сопротивлением воспринимается многими специалистами-геронтологами и представителями иных профессий. Возможно, причина такого сопротивления обусловлена верой в особое совершенство биологических систем и целесообразность всего, что с ними происходит. Идея программы значительно привлекательнее идеи износа как для энтузиастов, стремящихся с помощью одного-единственного средства разом решить всю проблему (эликсир молодости), так и для фаталистов, считающих бессмысленными и даже аморальными все попытки изменить план, предначертанный Создателем ("на все воля божья" и "от судьбы не уйдешь").

Казалось бы, в обществе с материалистической и атеистической ориентацией идея износа должна восприниматься как очевидная. Однако нам неоднократно приходилось убеждаться, что это не так. Уже попытки проведения аналогии между выживаемостью людей и лабораторных дрозофил сопровождались упреками в биологизаторстве, т.е. в сведении высшей формы движения материи (социальной) к более низшей (биологической). Позиция оппонентов может быть кратко выражена следующей фразой: "Человек стареет и умирает принципиально иначе, чем животное. Истина эта достаточно банальна..." [Крон, 1980, с. 176]. Попытки же провести аналогию с разрушением неживых систем воспринимались как крайняя степень редуционизма — механицизм и покушение на тезис марксистской философии о несводимости высших форм движения материи к низшим. Следует, однако, отметить, что в этой борьбе за чистоту марксизма наши оппоненты оказались "святое папы римского", ибо сам К. Маркс в "Капитале" писал: "Повреждения, которым подвержены отдельные части машин и т.д., по природе своей случайны, а потому также случаен и обуславливаемый ими ремонт. Однако из массы этих ремонтных работ выделяются два вида, которые имеют более или менее постоянный характер и приходятся на различные периоды жизни основного капитала: *болезни детства и сравненно более многочисленные болезни возраста, вышедшего за пределы средней*

*продолжительности жизни. Например, какой бы совершенной конструкции машина не вступила в процесс производства, при ее употреблении на практике обнаруживаются недостатки, которые приходится исправлять дополнительным трудом. С другой стороны, чем больше вышла она за предел своего среднего возраста, следовательно, чем больше сказывается действие нормального изнашивания, чем более изношен и старчески ослаб материал, из которого она сделана, тем многочисленнее и значительнее становятся ремонтные работы, необходимые для того, чтобы поддержать существование машины до конца периода средней продолжительности ее жизни; совершенно так же старому человеку, чтобы не умереть преждевременно, приходится делать больше расходов на медицинскую помощь, чем человеку, полному юношеских сил" (курсив наш. — Л.А. и Н.С.)**

В дальнейшем выяснилось, что форма зависимости интенсивности отказов от возраста действительно поразительно совпадает для живых систем [Hutchinson, 1978; Урланис, 1978] и технических устройств [Барлоу, Прошан, 1968; 1984] и качественно соответствует U-образной кривой. В настоящее время в теории надежности выделяют следующие три периода функционирования систем:

1. Период приработки, называемый также периодом "выжигания" дефектных элементов. Он характеризуется высокой начальной интенсивностью отказов, резко снижающейся со временем. Именно такая же динамика интенсивности смертности наблюдается в начале жизни большинства организмов, включая человека. У человека этот период соответствует возрасту повышенной детской смертности (примерно 0—5 лет) и также в значительной мере обусловлен преимущественной гибелью ослабленных организмов с врожденными дефектами [Алтухов, 1989];

2. Период нормальной работы, соответствующий возрасту низкой и приблизительно постоянной интенсивности отказов. Этому периоду соответствует наблюдаемый у всех живых существ период низкой и примерно постоянной интенсивности смертности. Для человека этот период оказывается довольно коротким и кончается слишком рано (10—15 лет).

3. Период старения, проявляющийся в неуклонном росте интенсивности отказов с возрастом. Этому периоду соответствует период роста интенсивности смертности, который также характерен для большинства живых существ, и описывается обычно законом Гомперца—Мейкема. Именно анализу смертности в этом периоде и была посвящена основная часть данной книги. Для человека период старения находится в пределах примерно от 20 до 100 лет.

Итак, существует удивительное сходство в распределении времен жизни технических и биологических систем. Это сходство еще более усиливается, если учесть, что в самых экстремальных возрастах, по-

* Маркс К., Энгельс Ф. Соч. Т. 24. С. 196.

видимому, существует еще один период, общий для технических и биологических систем. Этот период насыщения отказов соответствует очень высокой и примерно постоянной интенсивности отказов (смертности). Существование такого периода, очевидно, связано с тем, что в условиях высокой смертности скорость выбраковки дефектных организмов становится соизмеримой со скоростью их накопления, в результате устанавливается стационарное распределение организмов по числу дефектов, и интенсивность смертности становится постоянной. Для человека этот период наблюдается в возрастах, превышающих 100 лет [Гаврилов, 1980; Escopinos, 1983].

Нетрудно заметить, что приведенная возрастная периодизация стадий разрушения живых и неживых систем удивительным образом совпадает. Это внешнее сходство наблюдаемых закономерностей наводит на мысль о возможности существования и определенного внутреннего сходства процессов, ограничивающих время жизни технических и биологических систем.

К сожалению, эта простая и в общем-то очевидная идея долгое время не имела своего научного развития. Отчасти это было связано с тем, что сама теория надежности как научная дисциплина сформировалась лишь в годы второй мировой войны в связи с опытом эксплуатации сложных радиоэлектронных систем [Барлоу, Прошан, 1968; 1984]. Да и само по себе сопоставление биологических и технических систем мало что могло дать, поскольку эти системы долгое время были просто несоизмеримы по своей сложности. Поэтому такие попытки сопоставления воспринимались как крайнее проявление редуционизма — механицизм. В этом отношении весьма показательным высказывание А. Комфорта: «Различия между старой телегой и старой лошадей слишком разительны, чтобы можно было рассматривать "изнашивание" в широком смысле как объяснение старения» [Комфорт, 1967, с. 56]. Поэтому большинство биологов, изучающих старение и продолжительность жизни, считали концепцию износа чрезмерным упрощением и свои усилия направляли на поиск генетической программы старения, выделение белков и гормонов "старения", а также на поиск биологических часов, определяющих видовой предел продолжительности жизни [Коган и др., 1977].

Теперь, спустя несколько десятилетий упорной работы, сами геронтологи вынуждены признать, что проводимые ими исследования оказались не особенно успешными [Hayflick, 1988]. Существует сомнение в справедливости самой концепции генетически запрограммированного саморазрушения организма. Но с другой стороны по мере технического прогресса расширилось и само понятие "машина", которое с развитием кибернетики приобрело смысл сложно устроенной системы, имеющей определенное назначение. Стиранию различий между биологическими и техническими системами способствовало также развитие бионики, использующей принципы функционирования биосистем при проектировании систем технических.

В результате утверждение о существовании принципиальных различий между биологическими и техническими системами приобрело оттенок витализма, поскольку оно стало эквивалентно утверждению о непознаваемости живого и невозможности использования принципов его функционирования на практике (в технике). Кроме того, выяснилось, что представление о биологических системах как о своеобразных машинах не отвергает, а, наоборот, подтверждает существование их биологической специфики, поскольку «машины вообще необъяснимы, если исходить из физико-химических принципов. Для понимания какой-либо системы необходимо знать не только законы, но и граничные условия. В случае машин граничные условия, представляющие собой спецификацию классов машин, не могут быть выведены из законов физики. Аналогичным было бы, по-видимому, утверждение, что физика может объяснить лишь функционирование Вселенной, но не ее существование. Таким образом, формула "организм — это машина", столь часто употребляемая приверженцами редукционизма, приобретает с этой точки зрения прямо противоположный смысл. Жизнь не может быть сведена к химии и физике именно потому, что живые существа являются машинами» [Ичас, 1971, с. 297—298].

Таким образом, основные препятствия и недоразумения, стоявшие ранее на пути использования теории надежности в биологии, к настоящему времени устранены. Поэтому неудивительно, что в последние годы наблюдается всплеск числа научных публикаций, посвященных использованию идей и методов теории надежности в биологии продолжительности жизни [Гаврилов, 1978; 1980; 1987; 1988а; Гаврилов и др., 1978; Шукайло, 1979; Doubal, 1982; Кольтовер, 1983; Козловский, Гаврилов, 1983].

Действительно, в математической теории надежности уже давно создан целый ряд теоретических моделей распределения продолжительности жизни (включая распределение Гомперца—Мейкема), имеются эффективные методы анализа данных по выживаемости, а также разработаны подходы к планированию экспериментов в этой области. Важным достоинством математической теории надежности является то, что она носит самый общий характер и может быть с равным успехом применена для изучения как технических, так и биологических систем. Таким образом, математическая теория надежности может служить прекрасной методологической основой для изучения механизмов, определяющих продолжительность жизни организмов, поскольку она не навязывает свои решения, а лишь указывает на наиболее эффективные методы исследования.

В дополнение к математической теории надежности важное значение может иметь многолетний опыт эксплуатации сложных технических систем, поскольку он позволяет выявить основные параметры, существенные для обеспечения работоспособности (жизнеспособности) изучаемых объектов. Перечислим некоторые из таких параметров:

1. Устойчивость — важнейшая характеристика системы, состоящая

в способности автоматически восстанавливать свое установившееся состояние после внезапного нарушения последнего каким-нибудь внешним или внутренним фактором. Статическая устойчивость характеризует только начальное и конечное состояния. Динамическая же устойчивость определяет продолжительность перехода от начального состояния к конечному и характер эволюции объекта в течение этого переходного периода. Известно, что с возрастом организма происходит значительное падение динамической устойчивости по отношению к целому ряду возмущающих факторов. Классическим примером такого снижения устойчивости является уменьшение толерантности к глюкозе при старении. При введении глюкозы ее уровень у молодых организмов быстро снижается до начального уровня, а у старых организмов этот процесс занимает значительно больше времени [Walford, 1983].

2. Точность выполнения операций — качество приближения ее практического выполнения к (теоретическому) заданному способу. Отклонение от этого идеального способа характеризует величину ошибки. Имеются данные о снижении точности выполнения операций с возрастом организма. Так, например, ДНК-полимераза, выделенная из старых организмов, гораздо чаще ошибается, включая в ДНК некомплементарные нуклеотиды [Holliday, Kirkwood, 1981]. Другим примером снижения точности выполнения операций с возрастом является снижение способности Т-лимфоцитов распознавать собственные белки-антигены, что приводит к росту аутоиммунных заболеваний в старости [Walford, 1983]. Снижение точности выполнения операций с возрастом наблюдается и на уровне целостного организма. Так, например, у старых мышей частота ошибок при прохождении лабиринта достоверно выше, чем у молодых, несмотря на предварительную тренировку и отбор только хорошо обученных особей [Ingram et al., 1987].

3. Быстродействие (номинальное и эффективное) — среднестатистическое число операций, выполняемых в единицу времени. Обратная ей величина соответствует среднему времени, необходимому для выполнения одной операции. Известно, что с возрастом организма быстродействие многих его систем снижается. В качестве примера можно привести уменьшение скорости распространения нервного импульса, наблюдаемое при старении [Стрелер, 1964; Walford, 1983].

4. Нагрузочная характеристика (статическая и динамическая) — параметр, характеризующий связь между величиной нагрузки и ответом системы. С возрастом происходит изменение нагрузочных характеристик многих систем организма. Так, например, в ответ на действие гормона ткани старого организма начинают реагировать при меньших его концентрациях, но величина максимального ответа при высоких концентрациях гормона у них понижена. Примерами такого изменения являются снижение ответа репродуктивной системы на действие половых гормонов и уменьшение количества

выделенного лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в ответ на введение гонадотропного гормона при старении крыс [Meites, 1988]. Это означает, что при старении снижается диапазон изменения ответа системы на стимул.

Таким образом, использование теории надежности позволяет разумно классифицировать множество возрастных изменений организма, обращая при этом особое внимание на те, которые существенны для его жизнеспособности.

Выход значений перечисленных параметров за допустимые пределы в теории надежности называют отказом. Различают внезапные отказы, когда происходит скачкообразное изменение одного или нескольких основных параметров устройства (например, гибель клетки), и постепенные отказы. Постепенный отказ соответствует медленному изменению значений одного или нескольких параметров устройства (например, атрофия клетки). Кроме того, отказы делят на независимые и зависимые. Независимые отказы соответствуют отказу элемента устройства, не обусловленного повреждением других элементов (травма). Зависимый отказ — это отказ, возникший в результате повреждения или выхода из строя других элементов (смерть от остановки сердца). Поскольку в биологических системах существование одних органов полностью зависит от нормального функционирования других, зависимые отказы имеют очень большое значение для биологических систем. Достаточно даже небольшого восстанавливаемого отказа в одной из систем организма (например, образования тромба в сосуде), чтобы вызвать целый каскад зависимых и невосстанавливаемых отказов всех остальных систем (клиническая смерть). Поэтому большинство систем организма является избыточным по числу функционирующих элементов. Такое резервирование обеспечивает нормальную работу системы в целом даже при временном отказе большой группы элементов. Однако уменьшение числа элементов с возрастом (снижение кратности резервирования) ведет к резкому снижению надежности системы и увеличению вероятности смерти.

Приведенные выше понятия и представления теории надежности носят лишь иллюстративный характер; их подробный анализ можно найти в специальных публикациях [Барлоу, Прошан, 1968; 1984], а также в последней, шестой главе данной книги. Однако и этих примеров вполне достаточно, чтобы понять, что теория надежности открывает возможности для строгого и точного описания процессов, приводящих к ограничению продолжительности жизни организмов. Усилия в этом направлении могут привести к созданию количественной теории продолжительности жизни организмов, связывающей закономерности возрастных изменений организма с наблюдаемым распределением по срокам жизни. Пока же мы имеем лишь ряд математических моделей этих процессов, к рассмотрению которых мы и перейдем.

Глава 6

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

6.1. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

К настоящему времени число математических моделей продолжительности жизни организмов уже измеряется десятками [Strehler, Mildvan, 1960; Sacher, Trucco, 1962; Стрелер, 1964; Strehler, 1978; Brown, Forbes, 1974; Гаврилов, 1978; Skurnick, Kemeny, 1978a; 1978b; Abernethy, 1979] и продолжает неуклонно расти [Doubal, 1982; Козловский, Гаврилов, 1983; Woodbury, Manton, 1983; Sutherland, Bailar, 1984; Witten, 1985; 1986; Piantanelli, 1986; Гаврилов, 1987; Pohley, 1987; Guess, Witten, 1988; Фролькис, Мурадян, 1988; Hibbs, Walford, 1989].

Особенно интенсивно разрабатываются модели, основанные на принципах теории надежности. После того как в конце 70-х годов была показана плодотворность этого подхода, круг исследователей, занимающихся математическим моделированием продолжительности жизни с помощью методов теории надежности, значительно расширился [Doubal, 1982; Кольтовер, 1983; Witten, 1985].

Обилие математических моделей продолжительности жизни, с одной стороны, отражает актуальность данной проблемы, а с другой — некоторый кризис в этом направлении, связанный с тем, что во многих случаях не проверяется соответствие модели реальным данным. Например, некоторые модели нередко предполагают катастрофический рост интенсивности смертности в старших возрастных группах и наличие абсолютного предела продолжительности жизни в той области, где его существование заведомо исключено (см. разделы 4.2 и 4.4). Между тем критерии правильности математических моделей продолжительности жизни, сформулированные еще в 1960 г. [Strehler, Mildvan, 1960], требуют не ускоренного, а замедленного роста интенсивности смертности в старших возрастах. Эти широко известные требования к моделям продолжительности жизни нередко игнорируются, и авторы сами выбирают такие критерии оценки, чтобы предлагаемая ими модель этим критериям заведомо удовлетворяла. Ясно, что в этом случае можно чуть ли не ежедневно создавать по нескольку математических моделей продолжительности жизни.

Другая проблема связана с тем, что некоторые исследователи сразу претендуют на создание математической теории продолжительности жизни, связывающей распределение сроков жизни организмов с фундаментальными биохимическими и молекулярно-генетическими процессами [Кольтовер, 1983]. Поскольку для решения

этой благородной задачи необходим высокий уровень знаний во многих областях науки, которым эти исследователи, как правило, не обладают, то создаваемые таким образом теории нередко носят весьма спекулятивный характер. Приведем конкретный пример. В одной из моделей рассчитанный коэффициент оказался близок к десяти. Исходя только из этого факта, данному коэффициенту приписывался смысл то числа регуляторных генов, то числа рилизинг-факторов, то числа клеточных онкогенов, поскольку количество этих известных автору структур было близко к десяти [Кольтовер, 1983]. Ясно, что с не меньшим основанием этот коэффициент можно отождествить и с числом пальцев рук, на что, в частности, обратили внимание при обсуждении данной модели участники научной школы по надежности биологических систем, проходившей в Чернигове в 1982 г. Таким образом, попытка создания фундаментальной математической теории продолжительности жизни при недостатке необходимых для этого знаний лишь способствует росту критического отношения к математическому моделированию продолжительности жизни.

Эти примеры приводят нас к следующему вопросу: какова же цель математического моделирования продолжительности жизни и каким условиям должна удовлетворять предлагаемая математическая модель? По-видимому, наиболее разумным ответом на этот вопрос будет признание того, что основной целью является все-таки выяснение механизмов, определяющих продолжительность жизни организмов. Исходя из этого, математическое моделирование — не самоцель, а лишь одно из средств достижения цели. Поэтому особый интерес представляют не громоздкие математические конструкции, претендующие на роль фундаментальной теории, а сравнительно простые эвристические рабочие модели, удовлетворяющие уже известным фактам и предсказывающие новые закономерности. Так, например, в свое время, исходя из математической модели, основанной на теории надежности, было предсказано существование верхнего предела роста интенсивности смертности в экстремально старших возрастах [Гаврилов, 1978; 1980]. Это парадоксальное предсказание стимулировало исследования особенностей динамики смертности долгожителей [Гаврилова, Гаврилов, 1982б], что позволило дополнить наши знания о биологии продолжительности жизни. Таким образом, основной интерес представляют не сами модели, а проверка предсказаний, которые из них вытекают. При таком подходе модели оказываются не целью, а методом исследования, и могут последовательно сменять друг друга по мере уточнения наших знаний.

Необходимо отметить, что подобный взгляд на математическое моделирование оправдан не только для биологии продолжительности жизни, но и для биологии вообще. По мнению Ю.Г. Антомонова, "залог успеха при применении метода математического моделирования биосистем прежде всего, и это самое главное, заключается в динамической смене моделей. Это не означает, что не следует останавливаться на полученных математических моделях.

Но необходимо учитывать начальные ограничения, которые были заложены и в физиологических рассуждениях, и при построении модели. Надо исследовать математическую модель на соответствие ее возможностей целям, для которых она была создана, и подвергать критике полученную модель, никогда не делая ее догмой на достаточно длительный срок" [Антомонов, 1977, с. 248]. Таким образом, математическое моделирование следует начинать с построения простых моделей, позволяющих изучать простые вопросы, а затем последовательно переходить к более совершенным, обобщающим и уточняющим полученные результаты. Такой индуктивный путь исследования может скорее привести к созданию математической теории продолжительности жизни, чем попытки ее угадывания в расчете на везение или гениальное озарение.

Необходимость критического отношения к математическим моделям и методам в биологии продолжительности жизни обусловлена также опасной тенденцией к "затуманиванию" этих исследований специфической терминологией, незнакомой большинству биологов и медиков. В результате возникли благоприятные условия для публикации слабых спекулятивных моделей, имеющих лишь видимость научной строгости, и возведения этих моделей в ранг математических теорий продолжительности жизни. Кроме того, некритическое использование современных статистических методов и ЭВМ в ряде случаев создало густой биометрический туман, скрывающий необоснованность публикуемых выводов.

В данной главе сделана попытка внести ясность в вопросы математического моделирования выживаемости так, чтобы истинные возможности и ограничения этих подходов стали понятны и "непосвященным". Это необходимо сделать, поскольку применение математических методов в биологии продолжительности жизни — не самоцель, а лишь один из подходов к изучению продолжительности жизни, который должен быть понятен любому исследователю.

6.2. НЕОБХОДИМОСТЬ КРИТИЧЕСКОГО ОТНОШЕНИЯ К МАТЕМАТИЧЕСКИМ МОДЕЛЯМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Использование математических методов сопряжено с употреблением специфических терминов, правил и критериев, которые зачастую оказываются неизвестными неискушенному читателю. Оказавшись в подобной ситуации, читатель либо отказывается доверять полученным результатам, либо пытается разобраться в способах их получения, либо просто принимает эти результаты на веру. В последнем случае решающим аргументом является факт публикации работы в солидном издании, гарантирующем высокий научный уровень статей путем их тщательного рецензирования.

Ниже будут приведены конкретные примеры, показывающие, что принятие результатов на веру является самым опасным из перечисленных вариантов. Оказывается, что ведущие международные

научные издания не обеспечивают надежного заслона публикациям математических моделей продолжительности жизни с очевидными ошибками.

Ниже приведено несколько примеров, которые наглядно свидетельствуют о необходимости самого критического отношения к публикуемым математическим моделям продолжительности жизни и об опасности цитирования выводов подобных работ без их тщательной проверки.

Первый пример пропущенной явной ошибки содержится в работе американского ученого Э. Мэрфи [Murphy, 1978]. В этой работе автор предлагает простую и оригинальную математическую модель старения, названную им моделью Бинго. Согласно данной модели, организм представляет собой систему из k подсистем таких, что выход из строя любой из них приводит к гибели организма. Предполагается, что каждая подсистема выходит из строя после n случайных повреждений, поэтому вероятность того, что подсистема "доживет" до возраста x , записывается следующим образом:

$$e^{-x} \left[1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots + \frac{x^{n-1}}{(n-1)!} \right].$$

Соответственно для организма вероятность дожить до возраста x равна приведенному выше выражению, возведенному в степень k .

Затем автор дифференцирует полученное выражение по возрасту и получает следующую формулу для плотности вероятности длительности жизни, описывающей распределение организмов по срокам жизни:

$$f(x) = ke^{-kx} \left(1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots + \frac{x^{n-1}}{(n-1)!} \right)^{k-1} \left(1 + x + \dots + \frac{x^{n-2}}{(n-2)!} \right).$$

Нетрудно заметить, что в данном случае совершена типичная ошибка: продифференцирован только один сомножитель произведения, экспоненциальный сомножитель оставлен без изменения так, как если бы эта величина была постоянной. Если же продифференцировать формулу правильно, то она преобразуется в совсем другое, более простое выражение:

$$f(x) = \frac{kx^{n-1}e^{-kx}}{(n-1)!} \left[1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots + \frac{x^{n-1}}{(n-1)!} \right]^{k-1}.$$

В ответе на наш письменный запрос автор обсуждаемой модели признал факт существования ошибки и объяснил ее опечаткой, допущенной издательством. Поскольку для читателя гораздо важнее узнать не конкретного виновника этой странной опечатки, а правильную формулу, то приведенный пример указывает на необходимость тщательной самостоятельной проверки всех выкладок публикуемых математических моделей.

Другой пример относится к математической модели, опубликованной в международном геронтологическом журнале "Mechanisms of Ageing and Development" [Skurnick, Kemeny, 1978a]. Данная модель

насыщена большим количеством математических символов и терминов и способна произвести шокирующее впечатление на большинство биологов и медиков. Действительно, в работе используется достаточно сложный и специфический аппарат статистики экстремальных значений, рассматриваются типы предельных распределений экстремальных значений и условия сходимости к тому или иному предельному распределению.

Авторы данной модели считают, что организм можно уподобить цепи, прочность которой определяется прочностью самого слабого звена. Таким образом, организм, составленный из n связей, погибает, как только порвется первая связь. Нетрудно заметить, некоторое сходство этой модели с уже упомянутой моделью Бинго (n связей организма в ней соответствует k подсистемам организма в предыдущей модели). Основное отличие модели в том, что число n считается таким большим, что можно переходить к предельным распределениям наименьших значений (поскольку время жизни организма определяется наименьшим временем "жизни" самой слабой связи). Процесс разрушения связей является случайным последовательным процессом накопления повреждений до их критического числа, равного α . На основании сделанных предположений авторы приходят к выводу, что в начальный период жизни интенсивность смертности должна расти с возрастом по степенному закону (закон Вейбулла), а затем, в области больших возрастов, — по закону геометрической прогрессии (закон Гомперца). Обоснование первой части этого вывода хорошо известно специалистам по статистике экстремальных значений [Барлоу, Прошан, 1984]. Вторая же часть вывода ошибочна, поскольку авторы модели при поиске распределения наименьших значений механически используют критерий сходимости к распределению наибольших значений:

$$\lim \frac{1 - F(\log t)}{1 - F(\log mt)} = m^\alpha$$

$t \rightarrow +\infty$, для всех $m > 0$ и $\alpha \neq 0$,

где $F(x)$ — функция распределения времени жизни связей организма.

Данная ошибка тем более удивительна (что хорошо известно [Барлоу, Прошан, 1984; Галамбош, 1984] и совершенно очевидно даже из интуитивных соображений), что вид распределения наименьших значений следует искать также в области наименьших значений, а не при $t \rightarrow +\infty$. Данная ошибка свидетельствует о том, что авторы модели, добросовестно изложив основные положения статистики экстремальных значений, сами не разобрались до конца в сути излагаемой теории. Приведенный пример показывает также, что даже ведущий международный журнал не может обеспечить квалифицированного рецензирования работ по математическому моделированию продолжительности жизни. Читателям же, запутавшимся в дебрях математической символики, можно порекомендовать шире опираться на интуицию и здравый смысл, которые помогают найти возможные ошибки в математических моделях старения. Что касается

применения статистики экстремальных значений для моделирования продолжительности жизни, то этот вопрос будет рассмотрен подробно в разделе 6.3 данной главы.

Публикации некорректных математических моделей продолжительности жизни нередко встречаются и в советских научных изданиях. Так, в научном журнале "Успехи современной биологии", а также в шести других изданиях была опубликована одна и та же математическая модель, содержащая, как оказалось, целый набор явных логических противоречий [Гаврилов, 1987].

Автор модели [Кольтовер, 1983] предполагает, что смерть многоклеточного организма (в том числе и человека) всегда наступает в результате повреждения хотя бы одного из Q блоков генов в геноме. При этом совершенно упускается из виду, что геном содержится почти в каждой клетке организма! В результате все выкладки математической модели оказываются основаны на скрытом допущении, что смерть многоклеточного организма наступает тогда и только тогда, когда повреждается один особый геном (клетка) во всем организме. Повреждение же всех остальных клеток в организме, согласно данной модели, не оказывает никакого влияния на его жизнеспособность! Несостоятельность такого скрытого предположения модели очевидна, поскольку "предложенная математическая модель скорее соответствует сказке о Кощее Бессмертном, чья смерть действительно была локализована в одном яйце" [Гаврилов, 1988а]. Далее, автор модели приписывает каждому j -му блоку в особом геноме определенную величину так называемой "дисфункции", равную m_j . Постулируется, что время безотказной работы блока определяется формулой.

$$\tau_j = b(m_c - m_j),$$

где m_c — критическая величина "дисфункции", одинаковая для всех блоков. Таким образом, из данной модели следует, что продолжительность жизни организма с абсолютной точностью определяется его состоянием (наибольшей из величин "дисфункций") в начальный момент времени. Эта детерминированная модель фатальной предопределенности длительности жизни преподносится автором как "вероятностная модель старения", а величина m_j строго детерминированно (линейно) растущая с возрастом, объявляется случайной величиной [Кольтовер, 1983].

Поскольку данная "вероятностная модель" приводит к моментальному вымиранию однородной популяции, автор модели вводит гипотезу о гетерогенности популяции по исходной величине "дисфункции". Делается это следующим образом: "Так как для сложных систем характерен экспоненциальный закон распределения времени безотказной работы, то было предположено, что совокупность величин m_j представляет собой случайную выборку из усеченного экспоненциального распределения". В результате автор получает желаемое распределение с возрастающей интенсивностью смертности, т.е. распределение времени жизни стареющих орга-

низмов. Читатель же становится свидетелем логического "чуда": из отсутствия старения выводится существование старения! Однако при более внимательном рассмотрении можно заметить, что это "чудо" построено на игре слов, поскольку между экспоненциальным законом распределения времени безотказной работы и усеченным экспоненциальным распределением по величине "дисфункции" нет ничего общего, если не считать слова "экспоненциальный". Кроме того, как выяснилось, эта модель, состоящая из взаимоисключающих утверждений, не согласуется и с реальными данными [Гаврилов, 1984а, 1984б; Гаврилов и др., 1984].

Занимательный пример математических преобразований содержится в модели Виттена [Witten, 1985], опубликованной в уже упоминавшемся международном журнале "Mechanisms of Ageing and Development". Автор исходит из предположения, что функция распределения времени жизни элемента системы следует экспоненциальному закону с параметром α :

$$\text{Prob}[T \leq t] = 1 - \exp[-\alpha t],$$

причем и из текста статьи и здравого смысла следует, что $\alpha > 0$ (в противном случае вероятность была бы отрицательной). Затем следует серия преобразований и выводится закон Гомперца в виде:

$$\mu = h_0 \exp(\gamma t).$$

Самое удивительное в этой работе состоит в том, что параметр γ вводится следующим образом:

$$\gamma = -\alpha.$$

Нетрудно заметить, что параметры γ и α не могут быть одновременно положительными, хотя только в этом случае предложенная модель заслуживала бы внимания.

Разумеется, приведенные примеры не следует обобщать на все математические модели продолжительности жизни и ставить под сомнение плодотворность математического моделирования в целом. Цель рассмотрения приведенных примеров состоит лишь в том, чтобы предупредить читателя о необходимости критического отношения к математическим моделям продолжительности жизни, где бы они ни были опубликованы.

6.3. ПРЕДЕЛЬНЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕМЕНИ ЖИЗНИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Один из перспективных подходов к моделированию выживаемости организмов состоит в использовании методов статистики экстремальных значений [Барлоу, Прошан, 1984; Галамбош, 1984].

Идея данного подхода проста и очевидна. Действительно, гибель организма может наступить в результате поражения самых разных его подсистем (например, сердца, легких, мозга, почек и т.д.). Поэтому продолжительность жизни всего организма определяется

продолжительностью жизни той подсистемы, которая выйдет из строя первой. Иными словами, время жизни организма — это наименьшее из времен "жизни" его подсистем. Следовательно, закон распределения времени жизни организмов необходимо искать среди класса распределений *наименьших значений*.

Второе допущение данной модели состоит в том, что число жизненно важных структур в организме очень велико. В пользу этого свидетельствует огромное разнообразие болезней и конкретных причин смерти, отраженное в многотомных медицинских изданиях. Поэтому есть основания для поиска простых *предельных* распределений *наименьших значений* времен жизни огромного числа элементов.

Оказывается, что для неотрицательных величин, каковой является и длительность жизни, существует только два типа предельных распределений *наименьших значений* [Галамбош, 1989]:

$$L_{2,\gamma}(x) = 1 - \exp(-x^\gamma); \quad x > 0, \gamma > 0$$

$$L_{3,0}(x) = 1 - \exp(-e^x); \quad x > 0;$$

где $L_{2,\gamma}(x)$ и $L_{3,0}(x)$ — функции распределения длительности жизни организмов (вероятность того, что время жизни окажется меньше, чем x).

Функция распределения $L_{2,\gamma}(x)$ характеризуется увеличением интенсивности смертности с возрастом по закону Вейбулла:

$$\mu(x) = \gamma x^{\gamma-1}.$$

В частном случае, когда $\gamma = 1$, интенсивность смертности не зависит от возраста, что соответствует отсутствию старения.

Функция распределения $L_{3,0}(x)$ характеризуется увеличением интенсивности смертности с возрастом по закону Гомперца:

$$\mu(x) = e^x.$$

Старение организмов в соответствии с законом Вейбулла будет наблюдаться в том случае, если износ подсистем организма удовлетворяет условию [Галамбош, 1984]

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{F(x_0 + tx)}{F(x_0 + t)} = x^\gamma,$$

где $F(x)$ — функция распределения времени жизни подсистемы организма, x_0 — возраст, в котором $F(x_0) = 0$ (обычно x_0 также равен нулю). Например, если подсистемы организма выходят из строя по закону Вейбулла, то и сами организмы будут вымирать по тому же закону с тем же параметром γ .

К распределению Вейбулла приводит также следующая простая модель. Пусть каждая подсистема организма может выдержать α повреждений, любое из которых возникает случайно и независимо с постоянной интенсивностью λ . Тогда время жизни отдельной под-

системы имеет гамма-распределение (Барлоу, Прошан, 1984):

$$F(x) = 1 - \sum_{i=0}^{\alpha-1} \frac{(\lambda x)^i}{i!} e^{-\lambda x}.$$

В этом случае интенсивность смертности организмов растет с возрастом по закону Вейбулла, причем $\gamma = \alpha$ [Барлоу, Прошан, 1984]. Нетрудно заметить, что данный хрестоматийный пример и был описан в одной из уже разобранных нами (разд. 6.2) математических моделей старения [Skurnick, Kemper, 1978a].

Рассмотрим другой, более интересный случай, когда каждая подсистема организма состоит из n одинаковых блоков, соединенных параллельно в смысле теории надежности. Иначе говоря, подсистема работает до тех пор, пока исправен хотя бы один блок (пример — дублирование в случае почек). Если интенсивность отказов блоков постоянна и равна λ , то функция распределения времени жизни подсистемы равна

$$F(x) = (1 - e^{-\lambda x})^n.$$

Можно показать, что и в этом случае интенсивность смертности организмов растет с возрастом по закону Вейбулла, причем $\gamma = n$. Например, если все подсистемы организма дублированы ($n = 2$), то интенсивность смертности растет с возрастом линейно: $\gamma - 1 = 1$ [Гаврилов, 1987].

К закону Вейбулла приводят и многие другие модели разрушения подсистем организма. Так, если время жизни подсистем имеет стандартное распределение Планка с плотностью вероятности

$$f(x) = \frac{kx^3}{e^x - 1},$$

то интенсивность смертности организмов растет с возрастом по квадратичному закону [Галамбош, 1984].

Значительно труднее построить такие модели, в которых интенсивность смертности организмов росла бы с возрастом по закону Гомперца. В этом случае функция распределения $F(x)$ времени жизни подсистем организма должна удовлетворять условию [Барлоу, Прошан, 1984]:

$$\lim_{x \rightarrow x_0} \frac{d}{dx} \frac{F(x)}{f(x)} = 0,$$

где $f(x) = d(F(x)/dx)$.

В частности, если подсистемы организма выходят из строя по закону Гомперца, то и интенсивность смертности самих организмов также растет с возрастом по этому же закону [Барлоу, Прошан, 1984].

Кроме того, закон Гомперца получается и в том случае, когда времена жизни подсистем организма распределены по нормальному или лог-нормальному законам. В этих случаях, однако, наблюдается исключительно медленная сходимость к закону Гомперца, требующая

огромного числа незаменимых, жизненно важных структур в организме [Галамбош, 1984].

К сожалению, до последнего времени других, более содержательных моделей экстремальных значений, приводящих к закону Гомперца, в научной литературе описано не было.

Казалось бы, закон Вейбулла, вытекающий из целого ряда естественных предположений, должен значительно лучше описывать выживаемость организмов, чем закон Гомперца. Между тем твердо установлена прямо противоположная закономерность [Семенова и др., 1985]. Поэтому приходится отказаться от многих правдоподобных схем разрушения организма, соответствующих закону Вейбулла, и особое внимание уделить поиску схем разрушения, приводящих к закону Гомперца.

В результате проведенного нами исследования было найдено два новых сценария разрушения организма, которые приводят к закону Гомперца—Мейкема. Один из них соответствует цепному механизму лавинообразного разрушения организма и описан в разделе 6.4 данной главы. Другой сценарий разрушения организма охватывает все описанные выше случаи, приводящие к распределению Вейбулла, с одной очень существенной поправкой: исходное состояние организма не считается идеальным (лишенным дефектов), как в ранее описанных случаях, а, наоборот, характеризуется огромным числом дефектов. Этой небольшой поправки оказывается достаточно, чтобы из простейших схем разрушения организма вместо распределения Вейбулла получить распределение Гомперца.

Можно предложить следующую содержательную интерпретацию для обоснования подобного предположения. Для технических систем имеется возможность и необходимость проверки качества каждого элемента системы в процессе ее сборки. Поэтому технические системы действительно могут исходно состоять только из работоспособных элементов и, следовательно, разрушаться в соответствии с законом Вейбулла. Для биологических же систем, которые формируются путем "самосборки", возможность внешнего контроля качества составляющих систему элементов практически исключена, и, следовательно, надежность биосистемы приходится обеспечивать не столько высоким качеством составляющих ее элементов, сколько колоссальной избыточностью системы, возможной благодаря миниатюризации этих элементов. Если принять, что вероятность нормального функционирования каждого элемента очень мала, а кратность резервирования системы очень велика, то распределение числа работающих элементов в системе должно следовать закону Пуассона. Введя это предположение в описанные ранее схемы разрушения организма, нетрудно получить закон Гомперца во всех тех случаях, из которых ранее вытекал закон Вейбулла (подробнее см. разд. 6.5).

Переходя к критическому обсуждению выводов, полученных из статистики экстремальных значений, следует рассмотреть ряд ограничений этой теории.

Одно из них связано с гипотезой статистической независимости отказов подсистем организма. Эта гипотеза, действительно, может не выполняться в случае параллельного в смысле теории надежности соединения элементов, т.е. когда гибель наступает лишь при отказе всех элементов системы. В данном случае отказ некоторого числа элементов может действительно ускорить износ оставшихся элементов из-за повышения нагрузки на них. Однако рассматриваемая схема соответствует распределению наибольших, а не наименьших значений. Случаю же распределения наименьших значений соответствует последовательное в смысле теории надежности соединение подсистем, когда отказ любой из них означает гибель организма. Нетрудно заметить, что проблема зависимости отказов перестает быть актуальной, если первый же отказ эквивалентен гибели системы. Кроме того, дальнейшая разработка теории экстремальных значений для зависимых величин показала, что учет зависимости в ряде случаев не влияет на окончательные выводы [Галамбош, 1984].

Другое ограничение теории экстремальных значений связано с предположением об одинаковом распределении времени жизни различных подсистем. Эта гипотеза, действительно, может не выполняться в экстремальных ситуациях, когда большинство случаев смерти обусловлено преимущественным поражением наиболее чувствительных систем организма (например, в случае костно-мозговой формы острой лучевой болезни). Однако в нормальных условиях из-за длительной преимущественной элиминации особей с малонадежными подсистемами (естественный отбор) должно наблюдаться уравнивание интенсивностей отказов различных подсистем организма. Кроме того, следует отметить вывод, сделанный в одной из работ [Abernethy, 1979], что различия в надежности подсистем в ряде случаев не влияют на результаты применения статистики наименьших значений.

По-видимому, основной недостаток статистики наименьших значений состоит в том, что она так и не объясняет феномен старения (увеличения интенсивности отказов или смертности с возрастом) организма, ибо просто сводит проблему старения организма к проблеме старения его подсистем. Ясно, что подобное "объяснение" старения через старение неизбежно ведет в логический тупик, ибо, переходя последовательно от старения организма к старению органов, тканей и клеток, мы в конце концов доходим до атомов, которые, как известно, не стареют.

Таким образом, ключевым моментом является вопрос, как объяснить старение системы, построенной из нестареющих элементов. С этой точки зрения особый интерес представляют системы, имеющие не последовательное, а параллельное соединение элементов [Гаврилов, 1978; Гаврилов и др., 1978]. Принципиально важным является утверждение, что только избыточность по числу жизненно важных структур может привести к появлению феномена старения [Козловский, Гаврилов, 1983].

Другой недостаток асимптотической теории экстремальных значений связан с предположением о бесконечно большом числе элементов в системе. В реальных же системах число элементов может быть огромным, но оно всегда конечно. Разумеется, гипотеза неограниченности числа элементов резко упрощает анализ моделей, обеспечивая получение предельных распределений. Однако в ряде случаев эта гипотеза приводит к выводам, неприменимым к реальным системам. Так, асимптотическая теория допускает возможность существования нестареющей системы, построенной из стареющих невозстановливаемых элементов! Например, в случае равномерного распределения времени жизни элементов ($F(x) = x$) система, построенная из бесконечного числа таких последовательно соединенных стареющих элементов, не стареет [Барлоу, Прошан, 1984]. То же самое утверждение справедливо для случая, когда

$$F(x) = 2\Phi(x) - 1,$$

где $\Phi(x)$ — функция распределения стандартного нормального закона [Галамбош, 1984]. Система, построенная из таких последовательно соединенных стареющих элементов, имеет экспоненциальное распределение времени жизни, т.е. не стареет. Ясно, что подобные чудеса, противоречащие здравому смыслу, возможны лишь для воображаемых систем с бесконечным числом элементов. К реальным же системам, состоящим из конечного числа элементов, эти выводы неприменимы.

В заключение следует отметить, что возможности применения статистики экстремальных значений для моделирования выживаемости организмов в настоящее время далеко не исчерпаны. Вместе с тем этот подход имеет определенные ограничения, знание которых необходимо для его корректного применения.

6.4. МОДЕЛЬ ЛАВИНООБРАЗНОГО РАЗРУШЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ СТАРЕНИИ

Не было гвоздя, — подкова пропала.
Не было подковы, — лошадь захромала.
Лошадь захромала, — командир убит.
Конница разбита, армия бежит.
Враг вступает в город, пленных не щадя, —
Оттого что в кузнице не было гвоздя!

С. Я. Маршак. "Гвоздь и Подкова"

В 1978 г. нами бы выдвинута гипотеза о том, что старение организмов обусловлено "каскадом зависимых отказов", возникающим в результате случайного отказа одной из систем организма [Гаврилов, 1978; Гаврилов и др., 1978]. Это предположение о цепном механизме лавинообразного разрушения организма при естественном старении заслуживает дальнейшего развития. Действительно, хорошо известно, что дефекты в организме имеют тенденцию лавинообразно

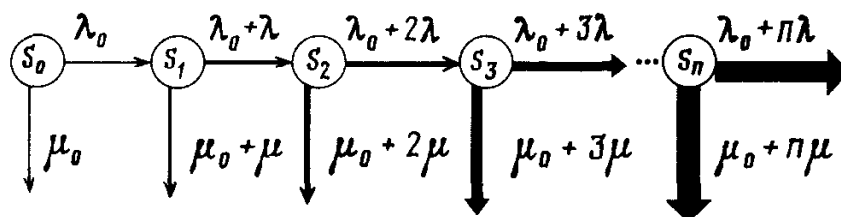


Рис. 56. Схема лавинообразного разрушения организма при естественном старении

В исходном состоянии (S_0) организм не имеет дефектов, однако в результате случайных повреждений он переходит в состояния $S_1, S_2, S_3, \dots, S_n$, где n — число дефектов. Скорость появления новых дефектов лавинообразно растет с ростом числа уже накопленных дефектов (горизонтальные стрелки). Интенсивность смертности (вертикальные стрелки, направленные вниз) также лавинообразно растет с ростом числа дефектов

размножаться по цепному механизму: например, если в организме имеется n раковых клеток, каждая из которых способна делиться, то скорость перехода организма в состояние с $n + 1$ раковой клеткой увеличивается с ростом числа уже имеющихся n раковых клеток. Аналогичная закономерность наблюдается и при инфекционном поражении организма. Положительная обратная связь между степенью и скоростью разрушения организма обусловлена также тем, что при выходе из строя части структур нагрузка на оставшиеся структуры увеличивается, что ускоряет их износ. Ярким примером такого каскадного лавинообразного разрушения организма является развитие некомпенсированного сахарного диабета: длительная гипергликемия, возникшая в результате относительной инсулиновой недостаточности, приводит к полному истощению инсулинпродуцирующей способности островкового аппарата поджелудочной железы и переходу относительной инсулиновой недостаточности в абсолютную. Это, в свою очередь, приводит к почечной недостаточности (диабетический гломерулосклероз) и поражению сердечно-сосудистой системы (диабетическая ангиопатия). Возникшее поражение почек, в свою очередь, ведет к развитию нефрогенной гипертензии, которая может закончиться смертью от инсульта. Список подобных примеров цепного лавинообразного разрушения организма можно было бы продолжить. По-видимому, старение обусловлено именно такими каскадами зависимых отказов, развивающимися долгое время в скрытой, доклинической форме. Поэтому математические модели цепного лавинообразного разрушения организма представляют особый интерес.

Рассмотрим простейший вариант модели цепного разрушения организма. Обозначим через $S_0, S_1, S_2, \dots, S_n, \dots$ состояния организма с $0, 1, 2, \dots, n \dots$ дефектами. Пусть λ_0 — это фоновая скорость поступления дефектов (фоновая интенсивность деструкции), не зависящая от стадии разрушения организма. Соответственно μ_0 — фоновая интенсивность смертности. В простейшем случае обе величины могут быть обусловлены случайными повреждающими воздействиями внешней среды. Наряду с этим существует индуцированная

интенсивность деструкции и индуцированная интенсивность смертности, которые растут с увеличением числа уже имеющихся дефектов. В первом приближении можно считать, что эти интенсивности прямо пропорциональны числу дефектов, так что для организма с n дефектами индуцированная интенсивность деструкции равна $n\lambda$, а индуцированная интенсивность смертности — $n\mu$.

С учетом сделанных предположений и обозначений схема цепного лавинообразного разрушения организма имеет следующий вид, изображенный на рис. 56.

Этой схеме соответствует система дифференциальных уравнений:

$$dS_0/dx = -(\lambda_0 + \mu_0)S_0$$

$$dS_1/dx = \lambda_0 S_0 - (\lambda_0 + \mu_0 + \lambda + \mu)S_1$$

$$dS_2/dx = [\lambda_0 + \lambda]S_1 - [\lambda_0 + \mu_0 + 2\lambda + 2\mu]S_2$$

.....

$$dS_n/dx = [\lambda_0 + (n - 1)\lambda]S_{n-1} - [\lambda_0 + \mu_0 + n(\lambda + \mu)]S_n$$

Аналогичная система уравнений (без учета фоновой интенсивности смертности) была получена и решена в математической модели, связывающей выживаемость организмов с повреждением хромосом [Le Bras, 1976].

Если в начальный момент времени число дефектов в организме еще равно нулю, то доля организмов с $0, 1, 2, \dots, n \dots$ дефектами меняется со временем в соответствии с формулами

$$S_0 = e^{-(\lambda_0 + \mu_0)x}$$

$$S_1 = S_0 \left[\frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda + \mu)x}}{\lambda + \mu} \right] \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda}$$

$$S_2 = \frac{S_0}{2} \left[\frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda + \mu)x}}{\lambda + \mu} \right]^2 \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda} \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + 1 \right)$$

.....

$$S_n = \frac{S_0}{n!} \left[\frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda + \mu)x}}{\lambda + \mu} \right]^n \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda} \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + 1 \right) \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + 2 \right) \dots \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + (n - 1) \right).$$

В случае, когда число дефектов может расти неограниченно, зависимость числа выживших от возраста определяется следующим образом:

$$l(x) = \sum_{n=0}^{\infty} S_n = S_0 \left(1 + kz + \frac{k(k+1)}{2!} z^2 + \frac{k(k+1)(k+2)}{3!} z^3 + \dots \right) = S_0 (1 - z)^{-k},$$

где $k = \frac{\lambda_0}{\lambda}$, а $z = \frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda + \mu)x}}{\lambda + \mu}$.

Возвращаясь к исходным переменным, получаем

$$l(x) = S_0(1-z)^{-k} = e^{-(\lambda_0 + \mu_0)x} \left[\frac{\lambda + \mu}{\mu + \lambda e^{-(\lambda + \mu)x}} \right]^{\frac{\lambda_0}{\lambda}}.$$

Интенсивность смертности равна соответственно:

$$\mu(x) = -\frac{dl(x)}{l(x)dx} = \mu_0 + \frac{\mu\lambda_0(1-e^{-(\lambda+\mu)x})}{\mu + \lambda e^{-(\lambda+\mu)x}}.$$

В частном случае, когда скорость размножения дефектов оказывается существенно больше индуцированной интенсивности смертности ($\lambda \gg \mu$), рост интенсивности смертности на начальном этапе (при небольших значениях x) описывается законом Гомперца—Мейкема:

$$\mu(x) \approx \mu_0 + \frac{\mu\lambda_0(1-e^{-(\lambda+\mu)x})}{\lambda e^{-(\lambda+\mu)x}} \approx A + Re^{\alpha x},$$

где $A = \mu_0 - \frac{\mu\lambda_0}{\lambda}$; $R = \frac{\mu\lambda_0}{\lambda}$; $\alpha = \lambda + \mu$.

Модель цепного лавинообразного разрушения организма позволяет не только теоретически обосновать известный закон Гомперца—Мейкема, но и объяснить, почему значения параметра A иногда оказываются отрицательными. Действительно, в рамках данной модели параметр A является заниженной оценкой фоновой интенсивности смертности (μ_0) на величину, равную R (см. выше). Поэтому если фоновая интенсивность смертности μ_0 невелика (для населения развитых стран и в популяциях лабораторных животных), а величина параметра R значительна (при большой фоновой интенсивности деструкции λ_0), то параметр A может оказаться отрицательным.

Другое важное достоинство модели цепного лавинообразного разрушения организма состоит в том, что она правильно предсказывает отклонения от закона Гомперца—Мейкема в старших возрастах в сторону меньших значений смертности. В этом крайнем диапазоне возрастов интенсивность смертности растет по закону:

$$\mu(x) \approx \mu_0 + \lambda_0(1 - e^{-(\lambda + \mu)x}).$$

Таким образом, модель предсказывает асимптотический рост интенсивности смертности с верхним пределом, равным $\mu_0 + \lambda_0$. Сопоставляя этот вывод с данными по кинетике выживания долгожителей, можно определить, что для человека λ_0 составляет примерно $0,5-1,0$ год⁻¹. Величина λ для человека составляет $0,05-0,12$ год⁻¹, а $\mu = 10^{-6}-10^{-7}$ год⁻¹ (оценки сделаны на основании типичных значений R и α для человека).

Наряду с перечисленными достоинствами модель цепного лавинообразного разрушения организма имеет один существенный недостаток: она не согласуется с известной закономерностью, названной компенсационным эффектом смертности (см. раздел 4.5 книги). Хотя модель и предсказывает обратную связь между параметрами R и α при варьировании параметра λ (скорости размножения дефектов), эта зависимость имеет несколько иной вид:

$$\ln(R) = \ln(\mu\lambda_0) - \ln(\alpha - \mu).$$

Таким образом, данная конкретная версия модели цепного лавинообразного разрушения организма, к сожалению, количественно не согласуется с компенсационным эффектом смертности и, следовательно, нуждается в существенной доработке. Тем не менее, по нашему мнению, идея цепного разрушения организма является одной из наиболее перспективных в математическом моделировании продолжительности жизни.

6.5. МОДЕЛЬ МНОГОКРАТНО РЕЗЕРВИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ, НАСЫЩЕННОЙ ДЕФЕКТАМИ

В данном разделе будет показано, что экспоненциальный характер роста интенсивности смертности организмов и другие закономерности смертности естественным образом вытекают из простейшей надежностной модели и ряда принципиальных особенностей биосистем. Первая особенность состоит в том, что в отличие от технических устройств, которые собирают из заранее изготовленных и проверенных деталей, организм формируется сам в процессе онтогенеза путем самосборки из вновь образующихся и никем не проверяемых элементов (клеток). Вторая особенность организма — высокая степень миниатюризации составляющих элементов (микроскопические размеры клеток, а также молекулярные размеры информационных носителей — ДНК и РНК), что позволяет создать огромную избыточность по числу элементов. Таким образом, следует ожидать, что для живых организмов, в отличие от многих технических устройств, надежность системы обеспечивается не высоким исходным качеством всех элементов, а их огромным числом. Как будет показано, именно эта особенность организмов позволяет объяснить, почему интенсивность смертности растет с возрастом по экспоненциальному, а не по степенному закону, а также понять другие закономерности смертности.

На рис. 57 приведена схема, более подробно поясняющая причины возникновения существенных различий между техническими устройствами и биологическими системами. Принципиальное различие в способе формирования системы (сборка в случае технических устройств и самосборка в случае биосистем) приводит к двум важным следствиям. Во-первых, к макроскопичности технических устройств

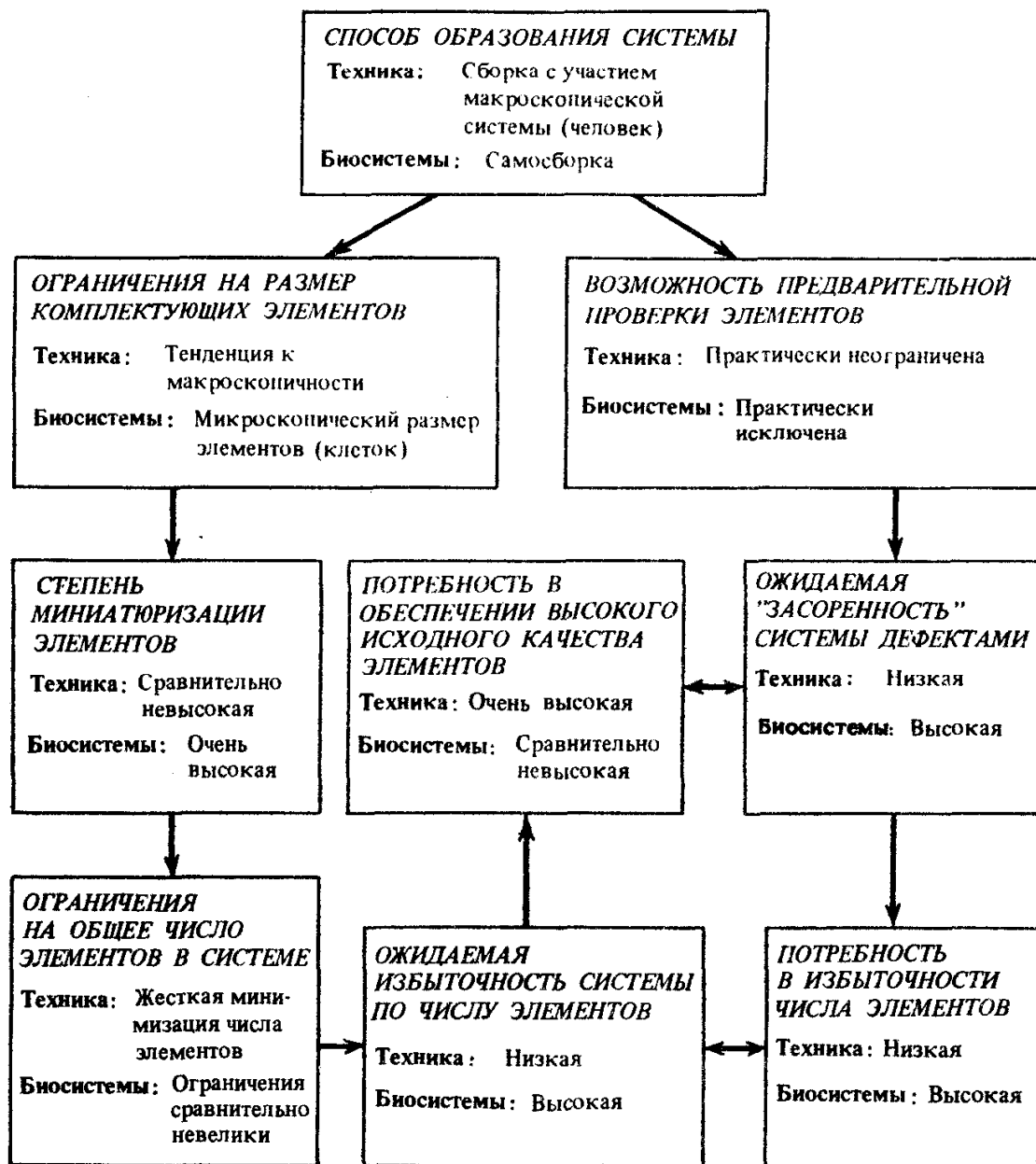


Рис. 57. Схема, поясняющая возможные причины существенных различий между техническими устройствами и биологическими системами

по сравнению с биосистемами, поскольку эти устройства собираются "сверху" с участием макроскопической системы (человек) и должны быть удобны для эксплуатации той же макроскопической системой (т.е. соизмеримы с человеком). Биосистемы, напротив, собираются "снизу" из молекул и клеток, что обеспечивает исключительно высокую степень миниатюризации составляющих элементов. Во-вторых, при сборке технических устройств под контролем человека возможности предварительной проверки элементов несоизмеримо выше, чем при самосборке биосистем, что должно приводить к более высокой "засоренности" биосистем дефектными элементами. В результате надежность технических устройств может быть обеспечена высоким качеством элементов при жесткой экономии их числа (рис.

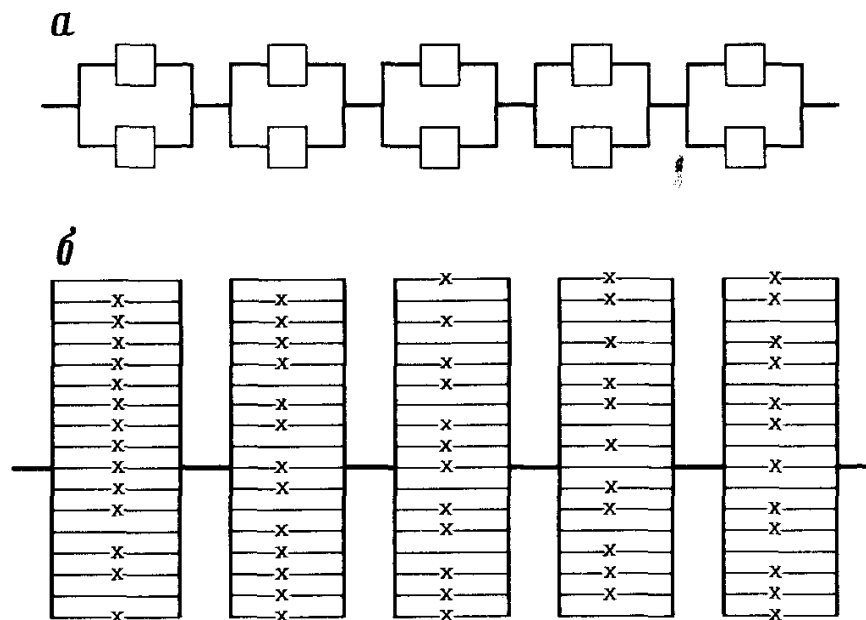


Рис. 58. Сравнение принципиальных блок-схем технических устройств и живых организмов

На схемах представлены последовательно соединенные блоки, состоящие из параллельно соединенных элементов (использованы терминология и обозначения, принятые в теории надежности):

а — принципиальная блок-схема технических устройств. Все элементы технических устройств, как правило, работоспособны в начальный момент времени. Степень резервирования невелика ввиду ограничений по размерам и стоимости системы; б — принципиальная блок-схема живых организмов, х — дефектный элемент. Благодаря высокой степени миниатюризации элементов возможна высокая степень резервирования системы, обеспечивающая ее высокую надежность, даже если большинство элементов исходно неработоспособно

58, а), а надежность биосистем, наоборот, легче обеспечить путем исключительно высокой степени резервирования (рис. 58, б). Следует также отметить, что в основе индивидуальной неповторимости биосистем, которой так восхищаются биологи, может лежать насыщенность системы дефектами, образующими неповторимый узор конкретных повреждений. На эту мысль наводит и опыт эксплуатации полуразрушенной вычислительной техники: поведение таких устройств невозможно охарактеризовать, не прибегая к таким чисто человеческим понятиям, как характер, причуды и смена настроения изучаемого объекта. Как будет показано ниже, подобные представления можно с успехом использовать для построения математической модели продолжительности жизни.

Для лучшего понимания предлагаемой модели рассмотрим сначала частный случай, когда все элементы системы исходно работоспособны и имеют постоянную интенсивность отказов, равную k . Если эти нестареющие элементы организованы в блоки из n взаимозаменяемых элементов так, что отказ блока наступает лишь при отказе всех элементов блока (параллельное соединение в смысле теории надежности), то интенсивность отказа блока $\mu_b(n, k, x)$ зависит от

возраста x следующим образом:

$$\mu_b(n, k, x) = \frac{nke^{-kx} [1 - e^{-kx}]^{n-1}}{1 - [1 - e^{-kx}]^n} \approx nk^n x^{n-1} \quad \text{при } x \ll 1/k$$

$$\approx k \quad \text{при } x \gg 1/k.$$

Таким образом, интенсивность отказов блока сначала растет с возрастом по степенному закону (закон Вейбулла), а затем темпы роста уменьшаются, и она асимптотически стремится к верхнему пределу интенсивности отказов, равному k . Здесь следует обратить внимание на два существенных момента. Во-первых, блок, построенный из нестареющих элементов, ведет себя уже как стареющий объект, т.е. старение является прямым следствием резервирования системы (ее избыточности по числу элементов). Во-вторых, при очень больших возрастах феномен старения исчезает одновременно с исчезновением избыточности по числу элементов: интенсивность отказов приближается к верхнему пределу, совершенно не зависящему от исходного числа элементов, но совпадающего с их постоянной интенсивностью отказов (k).

Если система, в свою очередь, построена из m незаменимых блоков так, что отказ любого из них ведет к отказу всей системы (последовательное соединение блоков в смысле теории надежности), то интенсивность отказов системы равна сумме интенсивностей отказов всех блоков:

$$\mu_s(x) = \sum \mu_b = m\mu_b = \frac{mkne^{-kx} [1 - e^{-kx}]^{n-1}}{1 - [1 - e^{-kx}]^n} \approx mnk^n x^{n-1} \quad \text{при } x \ll 1/k$$

$$\approx mk \quad \text{при } x \gg 1/k.$$

Разобранная выше надежность модель приводит не к экспоненциальному, а к степенному закону роста интенсивности отказов с возрастом. Поэтому подобная модель долгое время представлялась непригодной для описания экспоненциального роста интенсивности смертности биологических систем и основное внимание было уделено поиску более сложных сценариев разрушения типа модели лавинообразного разрушения, описанной в разделе 6.4.

В данном разделе будет показано, что описанная выше надежность модель была незаслуженно отвергнута лишь потому, что она строилась на анализе исходно идеальной структуры, когда все элементы исходно работоспособны. Как уже отмечалось, подобное предположение может быть оправдано для технических устройств, но не для живых организмов, насыщенных дефектами. Поэтому следует рассмотреть другой частный случай модели, когда исходно работоспособные элементы встречаются очень редко с малой вероятностью q . В этом случае распределение блоков в организме по числу i содержащихся в них исходно работоспособных элементов описывается законом Пуассона с параметром $\lambda = nq$, соответствующим среднему числу исходно работоспособных элементов в блоке. Строго

говоря, это распределение должно быть усечено справа, поскольку число работоспособных элементов (i) не может превышать их общего числа (n) в блоке. Кроме того, для исходно живых организмов это распределение должно быть усечено и слева, поскольку, согласно модели, организм, содержащий блок без работоспособных элементов ($i = 0$), не может быть живым. Поэтому распределение блоков по числу i исходно работоспособных элементов внутри исходно живых организмов задается следующими значениями вероятности P_i :

$$P_i = 0, \quad \text{для } i = 0, n + 1, n + 2, n + 3 \dots$$

$$P_i = c \cdot e^{-\lambda} \frac{(\lambda)^i}{i!}, \quad \text{для } i = 1, 2, 3 \dots n;$$

$$c = \frac{1}{1 - e^{-\lambda} - e^{-\lambda} \sum_{i=n+1}^{\infty} \frac{(\lambda)^i}{i!}}$$

где c — нормирующий множитель, обеспечивающий равенство единице для суммы вероятностей всех событий. При достаточно больших значениях n и λ нормирующий множитель оказывается лишь чуть больше единицы.

Как уже отмечалось, интенсивность отказов системы, построенной из m последовательно соединенных блоков, равна сумме интенсивностей отказов этих блоков $\mu_b(i)$:

$$\mu_s = \sum \mu_b(i) = \sum_{i=1}^n m P_i \mu_b(i) = m c e^{-\lambda} \sum_{i=1}^n \frac{(\lambda)^i \mu_b(i)}{i!}.$$

В свою очередь, интенсивность отказов блоков с i исходно работоспособными элементами равна:

$$\mu_b(i) = \frac{i k e^{-kx} [1 - e^{-kx}]^{i-1}}{1 - [1 - e^{-kx}]^i} \approx i k (kx)^{i-1} \quad \text{при } \ll 1/k,$$

$$\approx k \quad \text{при } \gg 1/k.$$

Сопоставляя две приведенные выше формулы, получаем

$$\mu_s(x) \approx k \lambda m c e^{-\lambda} \sum_{i=1}^n \frac{(\lambda k x)^{i-1}}{(i-1)!} = R (e^{\alpha x} - \varepsilon(x)) \approx R e^{\alpha x} \quad \text{при } x \ll 1/k,$$

где $R \sim m \lambda k e^{-\lambda}$; $\alpha = \lambda k$; $\varepsilon(x) = \sum_{i=n+1}^{\infty} \frac{(\lambda k x)^{i-1}}{(i-1)!} \approx 0$ при больших значениях n ; $\mu_s(x) \approx m k$ при $x \gg 1/k$.

Таким образом, интенсивность смертности организма сначала (при $x \ll 1/k$) растет с возрастом экспоненциально (по закону Гомперца), а затем темпы роста интенсивности смертности уменьшаются и она асимптотически стремится к верхнему пределу интенсивности

смертности, равному mk . В случае существования фоновой компоненты смертности (A) мы приходим к известному закону Гомперца—Мейкема.

Предложенная модель позволяет объяснить не только экспоненциальное увеличение интенсивности смертности с возрастом и последующее замедление темпов ее роста, но также и компенсационный эффект смертности, описанный в разделе 4.5.

Действительно, согласно введенным обозначениям:

$$\ln(R) = \ln(k\lambda cm) - \lambda,$$

$$\alpha = \lambda k,$$

т.е. величины $\ln(R)$ и α параметрически связаны через параметр λ , что позволяет представить $\ln R$ как функцию α :

$$\ln(R) = \ln(cm\alpha) - \frac{\alpha}{k}.$$

Таким образом, компенсационный эффект смертности наблюдается тогда, когда различия в смертности обусловлены межпопуляционными различиями по параметру λ (среднему числу исходно работоспособных элементов в блоке), а скорость старения (скорость необратимой гибели элементов k) практически одинакова для всех сопоставляемых популяций одного вида. При этом величина видовой продолжительности жизни ($1/k$) оказывается равной среднему времени жизни элементов.

Из представленной модели также следует, что даже небольшой успех в оптимизации процессов онтогенеза и увеличение вероятности q могут привести к резкому снижению смертности и росту продолжительности жизни организмов. Это предсказание модели хорошо подтверждается результатами анализа экспериментальных данных, приведенными в разделе 5.3 данной книги.

Другое следствие предлагаемой модели — предсказание, что большинство элементов системы (например, 99%) являются исходно нефункциональными. Следует, однако, отметить, что проверка и опровержение этого предсказания не означают ошибочности предлагаемой модели, поскольку большинство неработоспособных элементов (клеток) могло погибнуть к моменту формирования взрослого организма. Фактически модель основана на предположении, что распределение числа работоспособных элементов в блоках описывается законом Пуассона, а судьба неработоспособных и их гибель никак не влияют на выводы модели. Важно также отметить, что выводы модели справедливы при любом, сколь угодно большом значении параметра λ . Это существенно, поскольку известно, что с его ростом распределение Пуассона приближается к нормальному закону распределения [Феллер, 1984]. Таким образом, предложенная модель фактически охватывает широкий спектр распределений

блоков по степени их резервирования, начиная от распределений с ярко выраженной положительной (правосторонней) асимметрией (при малых значениях λ) до распределений, близких к симметричному нормальному распределению (при больших значениях λ). Иными словами, предложенная модель может быть названа также моделью последовательно соединенных блоков с варьирующей степенью резервирования. Эта достаточно общая модель будет еще более обобщена в следующем разделе.

6.6. МОДЕЛЬ РЕЗЕРВИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ С ПРОИЗВОЛЬНЫМ ЧИСЛОМ ДЕФЕКТОВ

В предыдущем разделе была рассмотрена надежность модель системы, состоящей из m последовательно соединенных блоков, каждый из которых содержит по n параллельно соединенных элементов. Было показано, что поведение этой системы решающим образом зависит от начальных условий. Если система исходно идеальна, т.е. если вероятность q для элементов быть исходно работоспособными равна единице, то модель приводит к степенному закону роста интенсивности смертности (закону Вейбулла). Если же, наоборот, система с самого начала насыщена дефектами, и вероятность элементов быть исходно работоспособными близка к нулю, модель приводит к экспоненциальному закону роста интенсивности смертности (закону Гомперца). В обоих случаях, однако, существует верхний предел роста интенсивности смертности, определяемый произведением числа блоков (m) на интенсивность отказа элементов (k). В данном разделе будет рассмотрен более общий случай, когда вероятность элемента быть исходно работоспособным может принимать любые положительные значения: $0 < q \leq 1$.

В общем случае распределение блоков в организме по числу исходно работоспособных элементов описывается не законом Пуассона, а биномиальным распределением. Для исходно живого организма это распределение должно быть усечено слева, поскольку, согласно модели, организм, содержащий блок без работоспособных элементов ($i = 0$) не может быть живым.

Поэтому распределение блоков по числу i исходно работоспособных элементов внутри исходно живых организмов задается следующими значениями вероятности P_i :

$$P_i = 0, \quad \text{для } i = 0,$$

$$P_i = c \binom{n}{i} q^i (1-q)^{n-i} \quad \text{для } i = 1, 2, 3, \dots, n,$$

$$\binom{n}{i} = \frac{n!}{i!(n-i)!} = \frac{n}{i} \binom{n-1}{i-1} \quad \text{для } i = 1, 2, 3, \dots, n,$$

$$c = \frac{1}{1 - (1-q)^n} \geq 1,$$

где c — нормирующий множитель, обеспечивающий равенство единице для суммы вероятностей всех событий.

Интенсивность отказов системы, построенной из m последовательно соединенных блоков, равна сумме интенсивностей отказов этих блоков:

$$\mu_s = \sum \mu_b(i) = \sum_{i=1}^n m P_i \mu_b(i) = cm \sum_{i=1}^n \binom{n}{i} q^i (1-q)^{n-i} \mu_b(i).$$

Как уже отмечалось, в начальный момент времени, когда $x \ll 1/k$, интенсивность отказа блока с i исходно работоспособными элементами равна:

$$\mu_b(i) \approx ik(kx)^{i-1}.$$

Сопоставляя две приведенные выше формулы, получаем:

$$\mu_s \approx cm \sum_{i=1}^n \binom{n}{i} q^i (1-q)^{n-i} ik(kx)^{i-1}.$$

Учитывая, что $i \binom{n}{i} = n \binom{n-1}{i-1}$ для $i = 1, 2, 3, \dots, n$, получаем:

$$\mu_s \approx cmknq \sum_{i=1}^n \binom{n-1}{i-1} (qkx)^{i-1} (1-q)^{(n-1)-(i-1)}$$

Представленная в этом выражении сумма является биномом Ньютона для выражения $[(1-q) + qkx]^{n-1}$. Поэтому можно записать:

$$\mu_s \approx cmn(qk)^n \left[\frac{1-q}{qk} + x \right]^{n-1} = cmn(qk)^n (x_0 + x)^{n-1},$$

где $x_0 = \frac{1-q}{qk}$ — параметр, который мы предлагаем называть *начальным виртуальным возрастом системы*. Действительно, этот параметр имеет размерность времени и соответствует возрасту, в течение которого исходно идеальная система накопила бы столько дефектов, сколько реальная система уже имеет в начальный момент времени (при $x = 0$). В частности, когда $q = 1$, т.е. когда все элементы исходно работоспособны, начальный виртуальный возраст системы равен нулю и интенсивность смертности растет с возрастом по степенному закону (закону Вейбулла), что соответствует случаю, разобранным в разделе 6.5. В случае же, когда система исходно не идеальна ($q < 1$), мы приходим к так называемому *биномиальному закону смертности*, впервые предложенному в 1986 г. и упомянутому в разделе 2.4 данной книги. Таким образом, предложенная здесь обобщенная надежностная модель является теоретическим обоснованием биномиального закона смертности.

В случае, когда $x_0 > 0$, всегда существует начальный период времени, такой, что $x \ll x_0$ и справедливо следующее приближение бино-

миального закона:

$$\mu_s \approx cmn(qk)^n \cdot x_0^{n-1} \left(1 + \frac{x}{x_0}\right)^{n-1} \approx cmn(qk)^n \cdot x_0^{n-1} \cdot \exp\left[\left(\frac{n-1}{x_0}\right)x\right].$$

Следовательно, при любом значении $q < 1$ всегда существует начальный период времени x , когда число вновь образовавшихся дефектов много меньше их исходного числа, и интенсивность смертности экспоненциально растет с возрастом:

$$\mu_s = R \cdot e^{\alpha x},$$

$$\text{где } R = cmn(qk)^n x_0^{n-1} = cmnqk(1-q)^{n-1}, \quad \alpha = \frac{n-1}{x_0} = \frac{kq(n-1)}{1-q}.$$

Итак, если система исходно неидеальна ($q < 1$), то интенсивность смертности в начальный период времени экспоненциально растет с возрастом (по закону Гомперца).

Обсуждаемая модель позволяет объяснить не только экспоненциальное увеличение интенсивности смертности с возрастом, но и компенсационный эффект смертности, описанный в разделе 4.5. Действительно, согласно введенным обозначениям:

$$\ln(R) = \ln(cmknqk) - (n-1)\ln\left(\frac{1}{1-q}\right),$$

$$\alpha = \frac{kq}{1-q}(n-1),$$

т.е. $L = \frac{kq}{1-q}(n-1)$ величины $\ln R$ и α параметрически связаны через величину $(n-1)$, что позволяет представить $\ln R$ как функцию α :

$$\ln(R) = \ln[cm\alpha(1-q) + cmkq] - \frac{\alpha(1-q)}{kq} \ln\left(\frac{1}{1-q}\right).$$

Таким образом, компенсационный эффект смертности наблюдается тогда, когда различия в смертности обусловлены межпопуляционными различиями по числу элементов в блоке (n), а другие параметры, включая скорость старения (скорость необратимой гибели элементов k), практически одинаковы для всех сопоставляемых популяций одного вида. Нетрудно заметить сходство подобного объяснения компенсационного эффекта смертности с объяснением, вытекающим из предыдущей модели, описанной в разделе 6.5.

Следует отметить, что продолжительность периода экспоненциального роста интенсивности смертности зависит от величины q . В общем случае поведение системы на участке возрастов $0 < x \ll 1/k$ в зависимости от величины q может быть сведено к трем сценариям:

1. $0 < q \leq 1/2$. Данный случай соответствует ситуации, когда исходно работоспособно менее половины общего числа элементов. В этом случае $\frac{1-q}{q} \geq 1$ и, следовательно, $x_0 \geq 1/k$. Поэтому во всем интервале, когда $x \ll 1/k$, всегда выполняется и условие $x \ll x_0$. В этом случае интенсивность смертности во всем рассматриваемом интервале экспоненциально растет с возрастом.

2. $1/2 < q < 1$. Данный случай соответствует ситуации, когда исходно работоспособно более половины всех элементов. В этом случае $\frac{1-q}{q} < 1$ и $x_0 < 1/k$. В данной ситуации возрастная динамика смертности в исследуемом возрастном интервале ($0 < x \ll 1/k$) состоит из двух стадий:

а) первая стадия начального периода, когда $x \ll x_0$ и, следовательно, биномиальный закон смертности сводится к закону Гомперца.

б) вторая стадия начального периода, когда $x \approx x_0$ и применим только биномиальный закон смертности в полном виде без приближений.

3. $1/2 \ll q < 1$. Данный случай соответствует ситуации, когда исходно дефектна лишь очень небольшая часть элементов. В этом случае $\frac{1-q}{q} \ll 1$ и $x_0 \ll 1/k$, а возрастная динамика смертности состоит из трех стадий:

а) первая стадия начального периода, когда $x \ll x_0$ и биномиальный закон смертности сводится к закону Гомперца.

б) вторая стадия начального периода, когда $x \approx x_0$ и применим только биномиальный закон смертности.

с) третья стадия начального периода, когда $x \ll x_0 \ll 1/k$ и биномиальный закон смертности сводится к степенному закону роста интенсивности смертности (закону Вейбулла).

По мере того как q стремится к единице, продолжительность первой стадии начального периода с экспоненциальным ростом интенсивности смертности стремительно уменьшается, а третьей — стремительно растет. В пределе, в случае исходно идеальной системы ($q = 1$), мы приходим к закону Вейбулла, справедливому на всем возрастном интервале $0 < x \ll 1/k$. Этот случай уже был описан в разделе 6.5.

Как уже отмечалось, с увеличением возраста интенсивность отказа блоков асимптотически стремится к верхнему пределу интенсивности отказов, не зависящему от числа исходно работоспособных элементов и равному k . Поэтому интенсивность смертности системы, состоящей из m последовательно соединенных блоков, с увеличением возраста асимптотически стремится к верхнему пределу интенсивности смертности, равному mk , независимо от величин l и q .

Таким образом, обсуждаемая надежностная модель позволяет объяснить основные закономерности смертности организмов: экспоненциальный рост интенсивности смертности в начальный период с последующим замедлением темпов ее роста, а также компенсационный эффект смертности. Кроме того, обсуждаемая модель позволяет выяснить условия, при которых наблюдается не экспоненциальный, а степенной закон роста интенсивности смертности (закон Вейбулла). Наконец, предложенная модель позволяет представить два на первый взгляд взаимоисключающих закона — Гомперца

и Вейбулла — как частные случаи одного, более общего биномиального закона смертности, получившего в данной модели строгое теоретическое обоснование.

Согласно предложенной модели, судьба неработоспособных элементов и их гибель совершенно не влияют на выводы модели. Поэтому модель будет справедлива и в том случае, если все неработоспособные элементы уже погибнут к моменту формирования взрослого организма, и он будет состоять только из работоспособных элементов (клеток). Важно, что при этом все равно останется след в виде биномиального распределения блоков по числу работоспособных элементов внутри организма. Собственно говоря, в этом и состоит суть модели, а рассуждения об исходно дефектных элементах являются лишь одним из возможных обоснований причин variability по степени резервирования. Поэтому предложенная модель может быть названа также моделью последовательно соединенных блоков с варьирующей степенью резервирования.

С учетом сделанных замечаний основной вывод модели может быть переформулирован следующим образом: *"Если жизненно важные блоки системы различаются по степени их резервирования, то интенсивность смертности в начальный период времени экспоненциально растет с возрастом (по закону Гомперца)".* Это утверждение справедливо при любой форме биномиального распределения блоков в организме по степени их резервирования: с отрицательной (левосторонней) асимметрией, полностью симметричной (нормальный закон распределения), и с положительной (правосторонней) асимметрией. Единственное влияние формы распределения состоит в том, что при отрицательной (левосторонней) асимметрии распределения экспоненциальный рост интенсивности смертности может продолжаться недолго, а в случае симметричного распределения и распределения с положительной асимметрией период экспоненциального роста интенсивности смертности значительно более продолжителен.

Предложенная модель позволяет также устранить противоречие между экспоненциальным ростом интенсивности общей смертности и степенным ростом интенсивности смертности от ряда болезней. Действительно, классификация болезней и причин смерти во многом основана на анатомическом принципе и учете поражения отдельных органов (блоков) организма. Между тем из рассмотренной модели следует, что каждый блок системы отказывает именно по степенному закону, что в итоге приводит к экспоненциальному росту интенсивности общей смертности. Следует, однако, отметить, что подобное объяснение, да и сама модель предполагают исходную однородность организмов по числу содержащихся в них блоков с различной степенью резервирования. Поэтому заслуживает внимания анализ исходно гетерогенной популяции, которому посвящен следующий раздел книги.

6.7. МОДЕЛЬ ГЕТЕРОГЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

В двух предыдущих разделах была рассмотрена ситуация, когда варьирование по степени резервирования блоков происходило внутри каждого организма, а сами организмы считались исходно идентичными друг другу и одинаковыми по риску смерти. Последнее допущение может быть оправдано в двух случаях.

Во-первых, однородность популяции может наблюдаться тогда, когда существует жесткая генетическая программа, определяющая исходную степень резервирования каждого блока (органа) в организме. Иными словами, возможно, что механизм генерации вариабельности блоков вовсе не является случайным, а изложенные в двух предыдущих разделах модели оказываются применимы лишь потому, что генетически запрограммированное распределение блоков по степени их резервирования можно аппроксимировать распределением Пуассона или биномиальным распределением. Отметим, что в данном случае популяция организмов исходно однородна и в отношении риска отказов конкретных блоков (однородность в отношении смертности от отдельных причин).

Во-вторых, организмы могут оказаться практически одинаковыми по распределению числа блоков с разной степенью резервирования и при случайном механизме формирования резерва, если только число m незаменимых блоков очень велико. В результате популяция будет практически однородной по риску гибели организмов, несмотря на то что в отношении риска отказов конкретных блоков (соответствующих отдельным причинам смерти) популяция может быть исключительно гетерогенна. Если же число незаменимых блоков в организме сравнительно невелико или если нас интересуют закономерности смертности в результате отказа конкретных блоков (моделирование смертности от отдельных причин), то учет гетерогенности популяции становится настоящей необходимостью.

В данном разделе будет показано, что учет гетерогенности популяции позволяет объяснить все основные закономерности смертности даже в простейшем случае, когда организм состоит всего из одного блока с n элементами.

Пусть q — вероятность элемента быть исходно работоспособным. Тогда вероятность встретить организм с i исходно работоспособными элементами из общего числа n элементов задается законом биномиального распределения:

$$P_i = \binom{n}{i} q^i (1 - q)^{n-i}.$$

Вероятность организма с i исходно работоспособными параллельно соединенными элементами умереть до возраста x равна:

$$F_i(x) = (1 - e^{-kx})^i,$$

где k — постоянная интенсивность отказа элементов.

Функция распределения времени жизни $F(x)$ для смеси организмов с $i = 0, 1, 2, \dots, n$ исходно работоспособными элементами определяется следующим образом:

$$F(x) = \sum_{i=0}^n P_i F_i(x) = \sum_{i=0}^n \binom{n}{i} (1-q)^{n-i} q^i (1-e^{-kx})^i = \\ = \left[(1-q) + q(1-e^{-kx}) \right]^n = \left[1 - qe^{-kx} \right]^n.$$

Интенсивность смертности в данном случае равна

$$\mu(x) = \frac{nqke^{-kx} [1 - qe^{-kx}]^{n-1}}{1 - [1 - qe^{-kx}]^n} \approx cn(qk)^n \left[\frac{1-q}{qk} + x \right]^{n-1} \text{ при } x \ll 1/k$$

$$\approx k \text{ при } x \gg 1/k,$$

где $c = \frac{1}{1 - [1 - q]^n} \geq 1.$

Таким образом, интенсивность смертности в гетерогенной популяции организмов сначала растет с возрастом в соответствии с биномиальным законом смертности, а затем асимптотически стремится к верхнему пределу, равному k :

$$\mu(x) \approx cn(qk)^n \left[\frac{1-q}{qk} + x \right]^{n-1} = cn(qk)^n [x_0 + x]^{n-1} \text{ при } x \ll 1/k,$$

$$\mu(x) \approx k \text{ при } x \gg 1/k,$$

где $x_0 = (1-q)/qk$ — параметр, который мы предлагаем называть *начальным виртуальным возрастом популяции*. Действительно, этот параметр имеет размерность времени и соответствует возрасту, в течение которого исходно однородная популяция накопила бы столько дефектных организмов, сколько реальная популяция уже имеет в начальный момент времени (при $x = 0$). В частности, когда $q = 1$, т.е. когда все элементы в каждом организме исходно работоспособны, начальный виртуальный возраст популяции равен нулю и интенсивность смертности растет с возрастом по степенному закону (закону Вейбулла), что соответствует случаю, разобранным в разд. 6.5. Когда же популяция исходно неоднородна ($q < 1$), мы приходим к уже упоминавшемуся *биномиальному закону смертности*. Таким образом, предложенная здесь модель гетерогенной популяции также может служить теоретическим обоснованием биномиального закона смертности.

В случае, когда $x_0 > 0$, всегда существует начальный период времени, такой, что $x \ll x_0$ и справедливо следующее приближение биномиального закона:

$$\mu(x) \approx cn(qk)^n x_0^{n-1} \left(1 + \frac{x}{x_0} \right)^{n-1} \approx cn(qk)^n x_0^{n-1} \exp \left[\left(\frac{n-1}{x_0} \right) x \right].$$

Следовательно, при любом значении $q < 1$ всегда существует начальный период времени x , когда интенсивность смертности экспоненциально растет с возрастом:

$$\mu(x) \approx Re^{\alpha x},$$

$$\text{где } R = cn(qk)^n x_0^{n-1} = cnqk(1-q)^{n-1}, \quad \alpha = \frac{n-1}{x_0} = \frac{kq(n-1)}{1-q}.$$

Итак, если популяция исходно гетерогенна ($q < 1$), то интенсивность смертности в начальный период времени экспоненциально растет с возрастом (по закону Гомперца).

Нетрудно заметить поразительное сходство формул и комментариев в данном и предыдущем разделах книги. Это сходство обусловлено тем, что две принципиально разные модели приводят тем не менее к практически совпадающим конечным выводам. Следует, однако, подчеркнуть, что речь идет лишь о внешнем сходстве поведения двух принципиально разных конкурирующих моделей, каждая из которых заслуживает тщательного анализа, несмотря на поразительное внешнее сходство в поведении своего конкурента. Поэтому не следует удивляться, если и дальнейший анализ модели гетерогенной популяции будет похож на анализ модели последовательно соединенных блоков с варьирующей степенью резервирования, рассмотренной в предыдущем разделе книги.

Модель гетерогенной популяции позволяет объяснить не только экспоненциальное увеличение интенсивности смертности с возрастом, но и компенсационный эффект смертности, описанный в разделе 4.5. Действительно, согласно введенным обозначениям:

$$\ln(R) = \ln(cnqk) - (n-1) \ln\left(\frac{1}{1-q}\right),$$

$$\alpha = \frac{kq}{1-q}(n-1),$$

т.е. величины $\ln(R)$ и α параметрически связаны через величину $(n-1)$, что позволяет представить $\ln(R)$ как функцию α :

$$\ln(R) = \ln[c\alpha(1-q) + ckq] - \frac{\alpha(1-q)}{kq} \ln\left(\frac{1}{1-q}\right).$$

Таким образом, компенсационный эффект смертности наблюдается тогда, когда различия в смертности обусловлены межпопуляционными различиями по числу элементов в организме (n), а другие параметры, включая скорость старения (скорость необратимой гибели элементов k), практически одинаковы для всех сопоставляемых популяций одного вида. Нетрудно заметить сходство подобного объяснения компенсационного эффекта смертности с объяснениями, вытекающими из предыдущих моделей, описанных в разд. 6.5 и 6.6.

Как уже отмечалось (см. разд. 6.6), продолжительность периода экспоненциального роста интенсивности смертности зависит от

величины q . В общем случае возрастная динамика смертности популяции на участке возрастов $0 < x < 1/k$ в зависимости от величины q может быть описана тремя сценариями:

1. $0 < q \leq 1/2$. Данный случай соответствует ситуации, когда исходно работоспособно менее половины общего числа элементов. В этом случае $(1 - q)/q \geq 1$ и, следовательно, $x_0 \geq 1/k$. Поэтому во всем интервале, когда $x \ll 1/k$, всегда выполняется и условие $x \ll x_0$. В этом случае интенсивность смертности во всем рассматриваемом интервале экспоненциально растет с возрастом.

2. $1/2 < q < 1$. Данный случай соответствует ситуации, когда исходно работоспособно более половины всех элементов. В этом случае $(1 - q)/q < 1$ и $x_0 > 1/k$. В данной ситуации возрастная динамика смертности в исследуемом возрастном интервале ($0 < x \ll 1/k$) состоит из двух стадий:

а) первая стадия начального периода, когда $x < x_0$ и, следовательно, биномиальный закон смертности сводится к закону Гомперца;

б) вторая стадия начального периода, когда $x \approx x_0$ и применим только биномиальный закон смертности в полном виде без приближений.

3. $1/2 \ll q < 1$. Данный случай соответствует ситуации, когда исходно дефектна лишь очень небольшая часть элементов. В этом случае $(1 - q)/q < 1$ и $x_0 < 1/k$. Возрастная динамика смертности в этом случае состоит из трех стадий:

а) первая стадия начального периода, когда $x \ll x_0$ и биномиальный закон смертности сводится к закону Гомперца;

б) вторая стадия начального периода, когда $x \approx x_0$ и когда применим только биномиальный закон смертности.

с) третья стадия начального периода, когда и $x \ll x_0 \ll 1/k$ биномиальный закон смертности сводится к степенному закону роста интенсивности смертности (закону Вейбулла).

По мере того как q стремится к единице, продолжительность первой стадии начального периода с экспоненциальным ростом интенсивности смертности стремительно уменьшается, а третьей стадией — стремительно растет. В пределе, в случае исходно однородной популяции ($q = 1$), мы приходим к закону Вейбулла, справедливому на всем возрастном интервале $0 < x \ll 1/k$.

Таким образом, модель гетерогенной популяции позволяет объяснить основные закономерности смертности организмов: экспоненциальный рост интенсивности смертности в начальный период с последующим замедлением темпов ее роста, а также компенсационный эффект смертности. Кроме того, обсуждаемая модель позволяет выяснить условия, при которых наблюдается не экспоненциальный, а степенной закон роста интенсивности смертности (закон Вейбулла). Наконец, предложенная модель позволяет установить что

два на первый взгляд взаимоисключающих закона — Гомперца и Вейбулла, — на самом деле являются лишь частными случаями одного, более общего биномиального закона смертности, получившего в данной модели строгое теоретическое обоснование.

Согласно модели гетерогенной популяции, судьба неработоспособных элементов и их гибель совершенно не влияют на выводы модели. Поэтому модель будет справедлива и в том случае, если все неработоспособные элементы уже погибнут к моменту формирования взрослого организма, и он будет состоять только из работоспособных элементов (клеток). Важно, что при этом все равно останется след в виде биномиального распределения организмов в популяции по числу исходно работоспособных элементов. Собственно говоря, в этом и состоит суть модели, а рассуждения об исходно дефектных элементах — лишь одно из возможных обоснований причин вариабельности организмов по степени их резервирования. Поэтому предложенная модель может быть названа также *моделью популяции организмов с различной степенью резервирования*.

С учетом сделанных замечаний основной вывод модели может быть переформулирован следующим образом: *Если отдельные особи популяции различаются по степени их резервирования, то интенсивность смертности в начальный период времени экспоненциально растет с возрастом (по закону Гомперца)*. Это утверждение справедливо при любой форме биномиального распределения организмов: с отрицательной (левосторонней) асимметрией, полностью симметричной (нормальный закон распределения), и с положительной (правосторонней) асимметрией. Единственное влияние формы распределения состоит в том, что при отрицательной асимметрии распределения экспоненциальный рост интенсивности смертности может продолжаться недолго, а в случае симметричного распределения и распределения с положительной асимметрией период экспоненциального роста интенсивности смертности значительно более продолжителен и охватывает весь начальный период, когда $x \ll 1/k$.

Итак, модель гетерогенной популяции приводит в принципе к тем же выводам, что и ранее рассмотренная модель последовательно соединенных блоков с варьирующей степенью резервирования. Между тем речь идет о принципиально разных моделях: если в одной индивидуальный риск гибели одинаков для всех организмов и экспоненциально растет с возрастом, то в другой исходно существует n субпопуляций живых организмов с различным риском гибели, растущим с возрастом по степенному, а не экспоненциальному закону.

Совпадение конечных выводов, полученных из двух принципиально разных моделей означает, что на основании установленных закономерностей смертности нельзя однозначно выбрать истинный механизм возрастного разрушения организмов и необходимы дальнейшие исследования для проверки конкурирующих моделей. Это обстоятельство, конечно, не может радовать, зато есть два других

момента, вселяющих оптимизм. Во-первых, оказывается, что разные модели приводят к практически совпадающим трактовкам некоторых закономерностей смертности. Например, компенсационный эффект смертности, согласно любой из моделей, возможен лишь при видовом постоянстве скорости необратимых возрастных изменений. Такая трактовка компенсационного эффекта смертности содержится не только в трех моделях, последовательно разобранных в разделах 6.5, 6.6 и 6.7 данной книги, но также и в других моделях [Strehler, Mildvan, 1960; Гаврилов, 1978; Гаврилов и др., 1978]. Поэтому надежная содержательная интерпретация ряда закономерностей смертности возможна и при наличии многих конкурирующих теорий, поскольку плюрализм моделей не исключает их "консенсуса" по ряду проблем. Во-вторых, если самые разные модели приводят к одним и тем же формулам, например к биномиальному закону смертности, это затрудняет лишь возможность интерпретации результатов для теоретика, но существенно облегчает работу экспериментатора. В самом деле, при обработке данных предпочтительнее использовать именно ту формулу, за которой стоит не одна, а целое семейство принципиально разных моделей, охватывающих широкий спектр возможных ситуаций.

Изложенная в данном разделе модель гетерогенной популяции позволяет объяснить все основные закономерности смертности даже в простейшем случае, когда организм состоит из одного блока с n параллельно соединенными элементами. Обобщение модели на случай m последовательно соединенных блоков в каждом организме не представляет сложностей, если блоки независимы друг от друга в отношении их надежности. В этом случае естественно ожидать, что интенсивность смертности гетерогенной популяции равна просто сумме интенсивностей отказов всех блоков. В частном случае, когда параметры, определяющие надежность блоков (n , q и k), одинаковы для всех блоков, интенсивность смертности равна произведению числа блоков (m) на интенсивность отказа одного блока. В результате мы приходим к формулам, в точности совпадающим с формулами, полученными в разделе 6.6 для модели однородной популяции.

6.8. МОДЕЛЬ НАКОПЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ С ПОСТОЯННОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ПОТОКА ПОВРЕЖДЕНИЙ

Ранее нами были рассмотрены модели, когда интенсивность поступления новых повреждений зависела от степени разрушенности организма (см. разд. 6.4—6.7). Так, в модели лавинообразного разрушения (разд. 6.4) интенсивность потока повреждений возрастала по мере увеличения числа дефектов в организме. Напротив, в других моделях (разд. 6.5—6.7) интенсивность потока повреждений уменьшалась по мере уменьшения числа еще неповрежденных элементов

(это обусловлено тем, что интенсивность потока повреждений была равна произведению числа еще не поврежденных элементов на постоянную интенсивность их отказа, равную k). Итак, модели с возрастающей и с убывающей интенсивностью потока повреждений нами уже рассмотрены. Естественно, для полноты анализа необходимо рассмотреть и третью принципиальную возможность, когда интенсивность потока повреждений, численно равная среднему числу "ударов" (воздействий) в единицу времени, практически не зависит от состояния организма и в среднем постоянна во времени.

К подобной модели накопления дефектов могут приводить самые разные представления о разрушении организма. В простейшем случае модель соответствует ситуации, когда на организм воздействует случайный поток внешних ударных нагрузок с постоянной в среднем интенсивностью потока, не зависящей от состояния организма (повреждения экзогенной природы типа космического излучения и т.п.). Возможны, однако, и другие механизмы разрушения, приводящие к данной модели накопления дефектов. В частности, к этой модели можно прийти и путем критического переосмысления предположений, заложенных в описанных ранее моделях (см. разд. 6.5—6.7). Действительно, в этих моделях содержится достаточно спорное утверждение, что смерть организма наступает лишь при отказе всех элементов блока. Возможно, что подобная гипотеза и оправдана в ряде случаев для некоторых блоков организма, однако в основном она представляется спорной. Например, трудно представить, чтобы единственная уцелевшая клетка печени (гепатоцит) могла взять на себя функции всей разрушенной печени. Значительно более реалистичной представляется гипотеза, что система исходно содержит огромное число элементов, намного превосходящее то критическое число повреждений, которое приводит к гибели организма. В этом случае мы также приходим к схеме накопления повреждений, причем интенсивность их потока (равная произведению числа элементов на интенсивность их отказа) оказывается практически постоянной ввиду несоизмеримости числа элементов с допустимым числом повреждений.

Другое достоинство обсуждаемой модели состоит в том, что она позволяет учесть влияние условий жизни на величину критического числа повреждений, несовместимого с жизнью организма. Эта возможность была исключена в ранее рассмотренных моделях (см. разд. 6.5—6.7), поскольку гипотеза параллельного соединения элементов предполагала исходную анатомическую заданность их числа для каждого отдельного организма. В рамках этих моделей исходное число элементов могло варьировать в зависимости от пола и особенностей популяции, но не могло измениться в ходе жизни организма при изменении условий его жизни. В принципе данная особенность моделей хорошо согласуется с тем фактом, что параметры функции Гомперца (R и α), зависящие от исходного числа элементов, действительно проявляют историческую стабильность.

Кроме того, варьирование этих параметров в зависимости от пола и особенностей популяции оказывается согласованным так, как это предсказывают математические модели (компенсационный эффект смертности, см. разд. 6.5—6.7). Однако, поскольку историческая стабильность параметров функции Гомперца не является абсолютной, возникает проблема несоответствия моделей параллельного соединения элементов реально наблюдаемым закономерностям.

Ключ к решению данной проблемы состоит в том, чтобы заменить гипотезу параллельного соединения элементов на более близкое к действительности предположение о существовании критического числа повреждений, несовместимого с жизнью организма. В этом случае естественно ожидать, что в более жестких условиях критическое число повреждений, приводящее к гибели, должно быть меньше, чем в более комфортных условиях жизни. В частности, в диких условиях, когда животное лишено ухода и вынуждено само обеспечивать себя пищей, а также спастись от хищников, первое же серьезное повреждение организма может привести к смерти. Поэтому неудивительно, что смертность многих животных (в частности, птиц) в диких условиях практически не зависит от возраста, что прямо следует из модели одностадийного разрушения организма. Некоторые исследователи на основании подобных фактов отсутствия старения (возрастного увеличения смертности) в диких условиях делают вывод о возможности победить старение путем возврата к естественным "здоровым" условиям жизни без гиподинамии и переизбытка. Ясно, однако, что борьба с накоплением повреждений путем безжалостного и постоянного уничтожения всех повреждаемых организмов — хотя и эффективный, но малопривлекательный способ борьбы со старением. Напротив, чем большее число повреждений способен накопить организм, оставаясь при этом живым, тем больше будет его продолжительность жизни при прочих равных условиях. Рассуждения подобного рода приводят нас к необходимости углубленного анализа модели накопления дефектов с постоянной интенсивностью потока повреждений и зависящим от условий жизни критическим числом повреждений.

Если интенсивность потока повреждений постоянна и равна k , а организм погибает после накопления n повреждений, то плотность распределения времени жизни организма совпадает с плотностью гамма-функции [Барлоу, Прошан, 1969; 1984]:

$$f(x) = \frac{k(kx)^{n-1}}{(n-1)!} e^{-kx}.$$

В начальный момент времени это распределение соответствует степенному закону роста интенсивности смертности (закон Вейбулла) с показателем смертности, равным $(n - 1)$.

Принципиально иной результат получается, если учесть исходную поврежденность организмов. Если в начальный момент времени среднее число случайных повреждений в популяции равно λ , то

вероятность встретить живой организм с i повреждениями равна:

$$P_i = c e^{-\lambda} \frac{(\lambda)^i}{i!} \quad \text{для } i = 0, 1, 2, 3 \dots n-1,$$

$$c = \frac{1}{1 - e^{-\lambda} \sum_{i=n}^{\infty} \frac{(\lambda)^i}{i!}}$$

где c — нормирующий множитель, обеспечивающий равенство единице для суммы P_i .

Поскольку смерть организма с i повреждениями наступает после $n-i$ дополнительных повреждений, то плотность распределения времени жизни таких организмов равна:

$$f_i(x) = \frac{k(kx)^{n-i-1}}{(n-i-1)!} e^{-kx}, \quad \text{причем } i < n.$$

Плотность распределения времени жизни для всей популяции, представляющей смесь организмов с $i = 0, 1, 2, \dots, n-1$ исходными повреждениями, равна:

$$f(x) = \sum_{i=0}^{n-1} P_i f_i(x) = c k e^{-(\lambda+kx)} \sum_{i=0}^{n-1} \frac{\lambda^i (kx)^{n-i-1}}{i!(n-i-1)!} = \frac{c k (\lambda+kx)^{n-1}}{(n-1)!} e^{-(\lambda+kx)}.$$

Нетрудно заметить, что в начальный момент времени данная модель также приводит к биномиальному закону смертности, причем начальный виртуальный возраст популяции равен λ/k . Более подробный анализ модели является излишним, поскольку он формально совпадает с анализом других моделей, проведенным в разделах 6.6—6.7. Отметим, лишь, что в начальный период времени, когда $x \ll \lambda/k$, модель приводит к экспоненциальному закону роста интенсивности смертности (закон Гомперца) с показателем степени, равным $k(n-1)/\lambda$, и предэкспоненциальным множителем, равным $\frac{ck\lambda^{(n-1)}}{(n-1)!}$. Нетрудно заметить, что обратная связь между этими

параметрами Гомперца (компенсационный эффект смертности) может возникнуть как в результате варьирования параметра λ (степень исходной поврежденности организмов), так и при варьировании параметра n (критическое число повреждений, зависящее от жесткости условий существования).

Таким образом, основные закономерности смертности могут быть объяснены и в рамках модели накопления дефектов с постоянной интенсивностью потока повреждений, если только организмы исходно содержат значительное число дефектов.

6.9. ПРОБЛЕМА МНОГООБРАЗИЯ ПРИЧИН СМЕРТИ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Большое разнообразие конкретных болезней и причин смерти порождает серьезную проблему при математическом моделировании старения, смертности и продолжительности жизни.

Возможны две крайние позиции по данному вопросу: учет всего наблюдаемого многообразия причин смерти либо его полное игнорирование. Первый подход предполагает создание множества частных моделей возрастной динамики для каждой болезни и причины смерти. Некоторые из таких моделей уже созданы [Sutherland, Bailar, 1978; Woodbury, Manton, 1983]. Несомненное достоинство подобного подхода — возможность учета специфической медико-биологической информации о конкретных механизмах возникновения и развития каждого типа патологии. Ясно, что именно такой подход создает наиболее благоприятные условия для создания полноценных содержательных математических теорий возрастной динамики отдельных болезней. Вместе с тем подобный подход не обеспечивает создания достаточно простой модели общей смертности и соответственно продолжительности жизни. Действительно, поскольку общая смертность складывается из множества отдельных причин, ее возрастная динамика должна иметь очень сложный вид, лишенный всякого смысла с точки зрения математического моделирования. Между тем анализ реальных данных показывает, что это не так. Например, возрастная динамика общей смертности обычно с достаточной точностью описывается простой трехпараметрической моделью Гомперца—Мейкема, причем при самом разном соотношении отдельных причин смерти.

Другой подход состоит в прямом моделировании возрастной динамики общей смертности так, как будто никаких отдельных причин смерти вообще не существует. В настоящее время этот подход наиболее распространен [Skurnick, Kemeny, 1978a; 1978b; Abernethy, 1979; Doubal, 1982; Economos, 1982; Witten, 1985; Piantanelli, 1986], хотя совершенно непонятно, почему можно игнорировать многообразие причин смерти ради простоты математического описания. Заявления некоторых авторов о том, что они занимаются разработкой фундаментальной математической теории продолжительности жизни, а не частными медицинскими вопросами, вряд ли можно считать исчерпывающим теоретическим обоснованием такого подхода. Весьма сомнительно, чтобы простое игнорирование вопросов возрастной патологии обеспечивало фундаментальность предлагаемых моделей продолжительности жизни.

Одно из возможных объяснений сравнительно простого поведения общей смертности связано именно с многообразием причин смерти. Действительно, если причин смерти очень много и вклад каждой из них в общую смертность сравнительно невелик, то создаются предпосылки для поиска простых предельных распределений такой суммы причин смерти. Как уже отмечалось, модель Гомперца может

быть выведена из теории экстремальных значений именно как *предельное* распределение наименьших значений (см. разд. 6.3). Подобный подход не позволяет объяснить, однако, два других важнейших факта биологии продолжительности жизни — явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности и компенсационный эффект смертности. В первом случае возрастная компонента смертности в модели Гомперца—Мейкема остается стабильной на протяжении XX в., несмотря на резкое уменьшение общей смертности и радикальное изменение соотношения причин смерти. Во втором случае зависимости биологической компоненты смертности от возраста, построенные отдельно для мужчин и женщин разных регионов мира, оказываются так организованы, что при экстраполяции они сходятся к одной точке, несмотря на большие половые и региональные различия в структуре причин смерти. В обоих случаях создается впечатление о прямом взаимодействии (согласованности) отдельных причин смерти, порождающем упомянутые закономерности.

Одна из гипотез, позволяющая объяснить подобные наблюдения, уже обсуждалась нами ранее (см. разд. 3.5) и связана с представлением о согласованности причин смерти. Такая согласованность может наблюдаться в том случае, если разрушение организма является многостадийным процессом, причем первые стадии разрушения, соответствующие переходу организма в состояние неспецифической уязвимости, являются самыми медленными (лимитирующими) стадиями всего процесса [Гаврилов и др., 1982]. Тогда в соответствии с принципами кинетики биологических процессов скорость этой первой стадии определяет скорость всего процесса вымирания, т.е. фактически задает величину "квоты на смерть", не зависящей от конкретных причин смерти [Там же]. Ясно, что справедливость этой гипотезы должна быть тщательно проверена. Однако очевидно и то, что игнорирование разнообразия причин смерти при математическом моделировании продолжительности жизни должно как-то обосновываться в любой предлагаемой модели.

Одним из путей решения этой проблемы может быть сопоставление повозрастных показателей интенсивности смертности от отдельных причин в различных странах мира. В случае если действительно существует общая "квота на смерть", величина которой варьирует от страны к стране, то такое сопоставление, выполненное с помощью *R*-техники факторного анализа [Иберла, 1982], должно выявить существование фактора общей смертности и факторов, на общую смертность не влияющих, несмотря на их сильную связь с отдельными причинами смерти. Ниже приведены результаты, подтверждающие справедливость сделанного предположения.

Следует отметить, что в настоящее время принята прямо противоположная точка зрения о статистической независимости отдельных причин смерти. Именно эта гипотеза лежит в основе всех расчетов изменения длительности жизни при устранении отдельных причин смерти [Гревилл, 1977]. Методы оценки вклада каждой

причины смерти в общую смертность также основаны на предположении о независимости причин смерти. Поэтому вопрос о том, зависимы или независимы между собой отдельные причины смерти, имеет не только принципиальное значение при построении математических моделей, но и особенно важен для определения правильной стратегии здравоохранения.

Нами была предпринята попытка проверить гипотезу статистической независимости отдельных причин смерти путем факторного анализа данных по 25 странам мира [World Health Statistics Annual, 1972; 1977; 1980; 1982; 1983]. Чтобы обеспечить сопоставимость информации, в анализ были включены материалы, составленные только в соответствии с VIII пересмотром Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. В работе были использованы значения смертности в возрастной группе 55—64 года, поскольку в этих возрастах смертность от отдельных причин уже достаточно велика, а сами данные еще не искажены влиянием множественной патологии, характерной для более старших возрастов. Из публикаций ВОЗ были отобраны материалы только по тем странам и их регионам, чьи данные вызывали меньше всего сомнений в качестве регистрации причин смерти: Австралии, Австрии, Англии и Уэльсу, Бельгии, Болгарии, Венгрии, Греции, Дании, Израилю, Ирландии, Испании, Италии, Канаде, Нидерландам, Новой Зеландии, Норвегии, Португалии, США, Финляндии, Франции, ФРГ, Чехословакии, Швейцарии, Швеции, Шотландии и Японии. В большинстве случаев для каждой страны использовались данные для нескольких моментов времени (с 1972 по 1981 г.), так что общее число наблюдений составило 95. При таком числе наблюдений значения коэффициента корреляции между переменными, большие чем $\pm 0,3$, уже значимо отличаются от нуля ($P < 0,01$).

Обработка данных велась методом факторного анализа с прямым кватерниминным способом вращения осей. Расчеты проводились с помощью пакета прикладных программ BMDP.

Проведенные расчеты показали полную несостоятельность гипотезы статистической независимости причин смерти. Ошибочность этой гипотезы видна уже при просмотре матрицы взаимных корреляций между отдельными причинами смерти. Так, для женской части населения наблюдается жесткая "конкуренция" между смертностью от рака желудка и смертностью от рака молочной железы: коэффициент корреляции между ними составил $-0,72$. Между смертностью от рака молочной железы и смертностью от туберкулеза органов дыхания также наблюдается обратная связь с коэффициентом корреляции, равным $-0,71$. Из положительных связей следует отметить связи между смертностью от рака желудка и смертностью от туберкулеза органов дыхания ($r = +0,83$); между смертностью от пневмонии и смертностью от бронхита, эмфиземы и астмы ($r = +0,78$); между смертностью от рака желудка и смертностью от

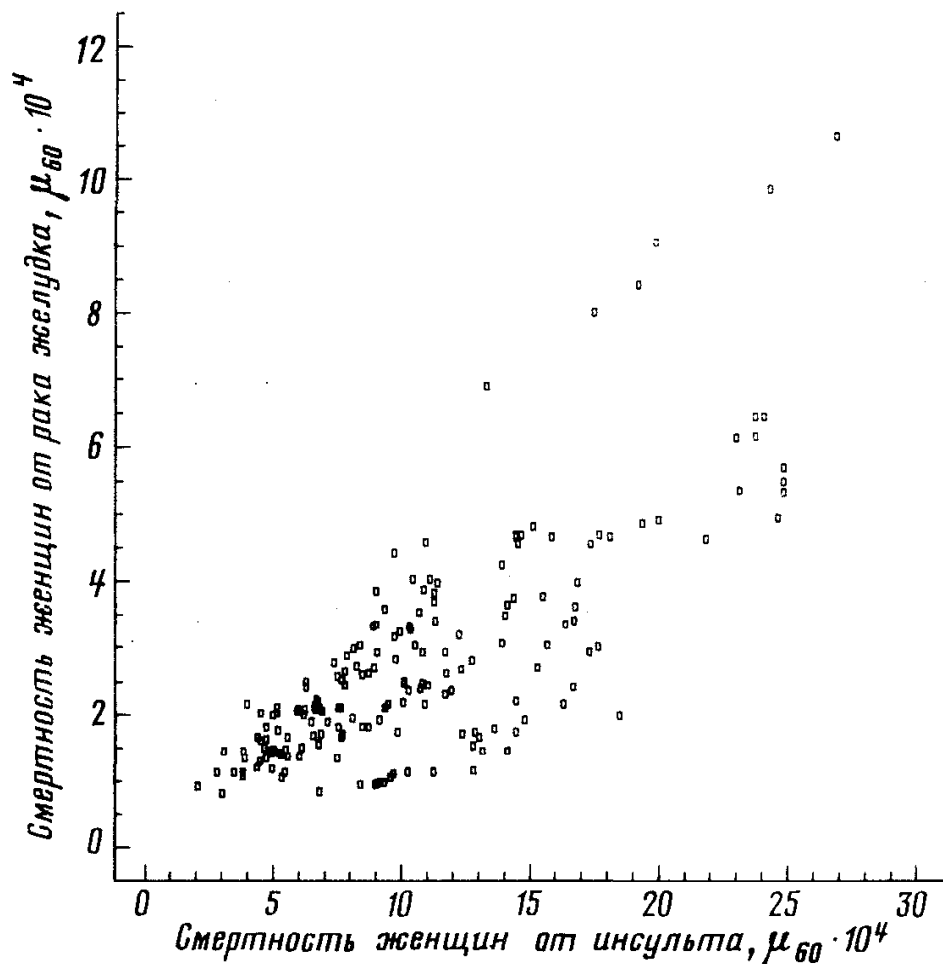


Рис. 59. Зависимость между смертностью от сосудистых поражений мозга и смертностью от рака желудка

Женщины 55—64 лет. Построено на основании данных, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения

сосудистых поражений мозга ($r = +0,74$) (рис. 59); между смертностью от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого и смертностью от ишемической болезни сердца ($r = +0,74$); между смертностью от злокачественных новообразований пищевода и смертностью от пневмонии ($r = +0,74$). Список таких положительных и отрицательных связей между отдельными причинами смерти можно было бы продолжить.

Сильные связи между отдельными причинами смерти наблюдаются и для мужской части населения. Из положительных коррелятивных связей следует отметить связь смертности от рака желудка со смертностью от сосудистых поражений мозга ($r = +0,85$, рис. 60) и туберкулеза органов дыхания ($r = +0,80$). Смертность от злокачественных новообразований полости рта и глотки положительно связана со смертностью от злокачественных новообразований пищевода ($r = +0,79$) и злокачественных новообразований гортани ($r = +0,73$). Смертность от сосудистых поражений мозга положительно коррелирует со смертностью от "других нефритов и нефро-

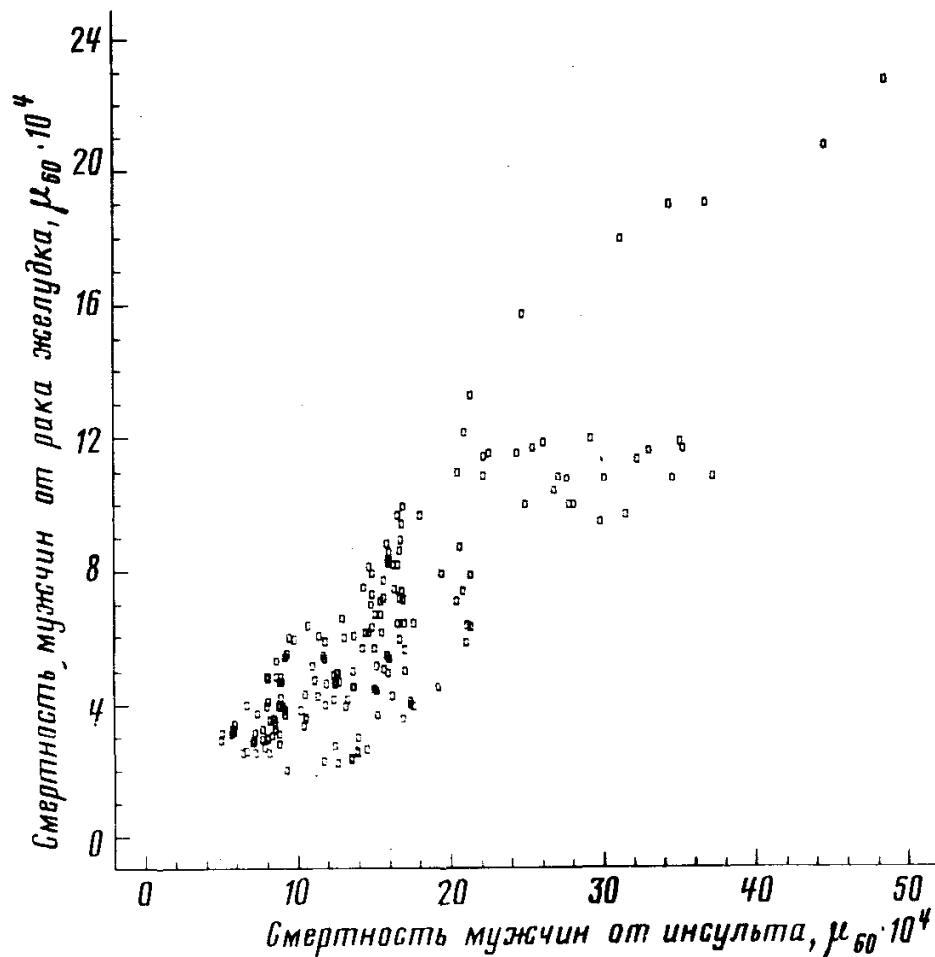


Рис. 60. Зависимость между смертностью от сосудистых поражений мозга и смертностью от рака желудка

Мужчины 55—64 лет. Построено на основании данных, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения

зов" ($r = +0,75$), а также от туберкулеза органов дыхания ($r = +0,79$). Среди отрицательных коррелятивных связей особый интерес представляет "конкуренция" между смертностью от других новообразований лимфатической и кроветворной ткани и смертностью от туберкулеза органов дыхания ($r = -0,74$, рис. 61)*. Смертность от ишемической болезни сердца конкурирует со смертностью от цирроза печени ($r = -0,60$).

Взаимодействие причин смерти приводит к парадоксальному явлению — смертность от некоторых причин смерти не оказывает никакого влияния на суммарную смертность. Например, для мужской части населения коэффициент корреляция между общей смертностью

* Эта закономерность представляет особый интерес, поскольку известно, что в ответ на туберкулезную инфекцию организм усиливает выработку так называемого фактора некроза опухолей, играющего ключевую роль в иммунной защите организма от злокачественных новообразований.

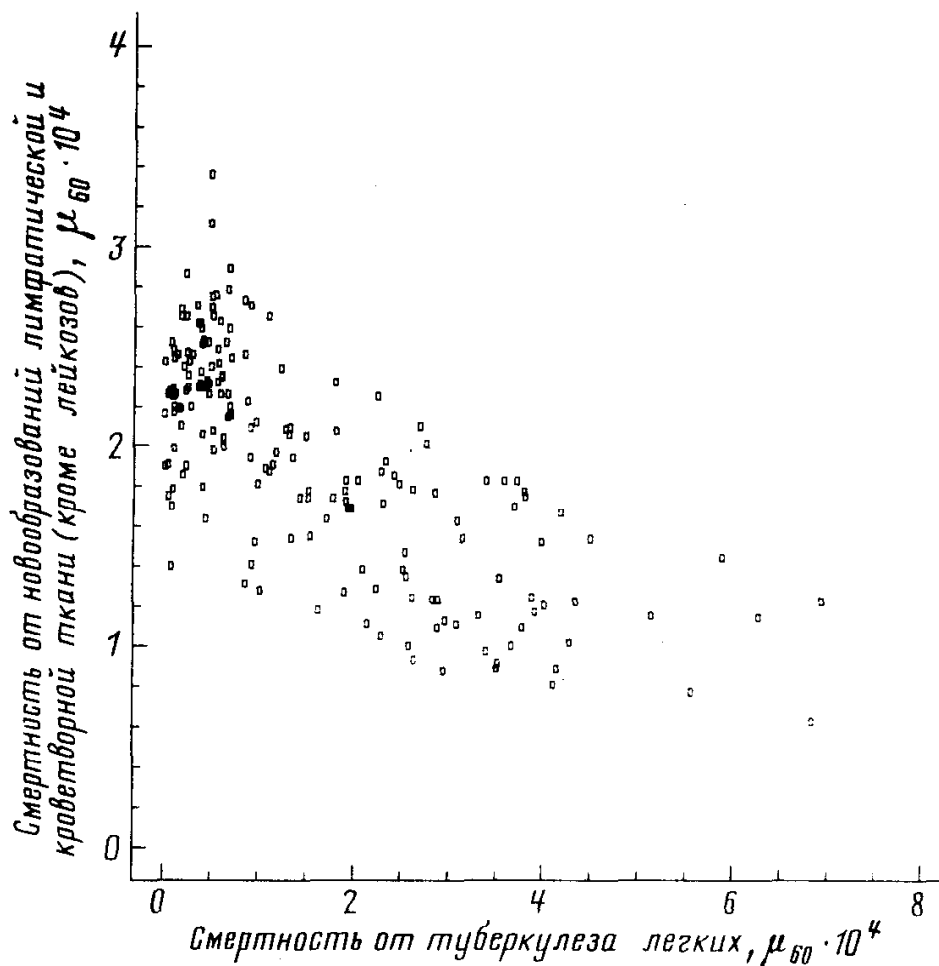


Рис. 61. Зависимость между смертностью от туберкулеза органов дыхания и смертностью от новообразований лимфатической и кроветворной ткани (кроме лейкозов)

Мужчины 55—64 лет. Построено на основании данных, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения

и смертностью от цирроза печени составляет всего $-0,22$ (связь отсутствует). Однако если исключить влияние всех остальных причин смерти, рассчитав частный коэффициент корреляции, то выявляется сильная связь между изучаемыми переменными ($r = +0,92$). Аналогичная картина наблюдается у женщин: коэффициент парной корреляции между общей смертностью и смертностью от цирроза печени составляет всего $-0,08$ (связь отсутствует). При устранении же влияния всех остальных причин смерти частный коэффициент корреляции между этими переменными достигает $+0,94$. Получается, что вклад смертности от цирроза печени целиком компенсируется влиянием конкурирующих причин смерти (например, смертностью от ишемической болезни сердца).

Более глубокий анализ обнаруженного парадокса содержится в табл. 19. В этой таблице сопоставлены теоретически ожидаемые значения коэффициентов корреляции с общей смертностью (в случае статистической независимости смертности от отдельных причин) и реально наблюдаемые значения этих же коэффициентов. Для проверки устойчивости результатов все расчеты в этой таблице

Таблица 19

Проверка гипотезы статистической независимости значений смертности от отдельных причин смертности

Название причины смерти (VIII пересмотр Международной классификации болезней, травм и причин смерти)	Величина коэффициента корреляции смертности от изучаемой причины с общей смертностью		Коэффициент усиления смертности (2)/(1)
	Ожидаемое значение (1)*	Наблюдаемое значение (2)	
1. Ишемическая болезнь сердца (A83)	+0,770	+0,606	0,79
2. Сосудистые поражения мозга (A85)	+0,246	+0,345	1,40
3. Рак легкого (A51)	+0,215	+0,601	2,80
4. Цирроз печени (A102)	+0,139	+0,027	0,19
5. Бронхит, эмфизема и астма (A93)	+0,121	+0,603	4,98
6. Другие болезни сердца (A84)	+0,116	+0,045	0,39
7. Рак желудка (A47)	+0,114	+0,148	1,30
8. Болезни артерий, артериол и капилляров (A86)	+0,036	+0,680	18,89
9. Хронические ревматические болезни сердца (A81)	+0,026	+0,517	19,89
10. Венозные тромбозы и эмболии (A87)	+0,021	+0,557	26,52

* Ожидаемое значение коэффициента корреляции в случае статистической независимости причин смерти равно отношению стандартного отклонения (σ_x) смертности от изучаемой причины к стандартному отклонению (σ_y) общей смертности [см.: Preston, Nelson, 1974]. Стандартное отклонение (квадратный корень дисперсии распределения смертности) рассчитано на основании 179 значений смертности мужчин 55—64 лет по 26 странам мира (данные ВОЗ).

проведены на расширенном массиве данных (не 132, а 179 реализаций) по смертности мужчин 55—64 лет. Можно заметить, что для таких причин смерти, как цирроз печени и "другие болезни сердца", их связь с общей смертностью действительно намного слабее ожидаемой. Напротив, такие причины смерти, как болезни артерий, артериол и капилляров, хронические ревматические болезни сердца и особенно венозные тромбозы и эмболии, проявляют парадоксально тесную связь с общей смертностью.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при оценке последствий устранения или снижения смертности от отдельных причин необходимо учитывать неизбежное изменение интенсивности смертности от остальных болезней. Следовательно, необходим принципиально иной подход к оценке значимости причин смерти, основанный не на величине смертности от данной причины, а на

величине компоненты общей смертности, коррелирующей с данной причиной смерти. В простейшем случае новый подход сводится к определению параметров линейной регрессии:

$$\mu = a_i \mu_i + b_i,$$

где μ — интенсивность общей смертности в изучаемой возрастной группе; μ_i — интенсивность смертности от i -й изучаемой болезни в той же возрастной группе; параметр a_i — угловой коэффициент регрессии, названный нами коэффициентом усиления смертности для изучаемой болезни; b_i — свободный член регрессии, названный нами остаточной смертностью. Если бы причины смерти были действительно независимы, то параметр a_i был бы всегда равен единице, что соответствует уменьшению смертности только от изучаемой причины. Наличие же связей между причинами смерти приводит к тому, что коэффициент усиления смертности в принципе может принимать любые значения. Например, в случае смертности женщин 55—64 лет от ишемической болезни сердца параметр a_i равен 1,7. Это означает, что профилактические мероприятия, устраняющие 10 смертей от этой болезни, спасут не 10, а 17 жизней за счет дополнительного устранения ряда сопутствующих болезней. В случае смертности женщин от бронхита, эмфиземы и астмы коэффициент усиления равен 8,6, т.е. профилактика, предотвращающая всего 10 смертей от этих болезней, спасет уже 86 жизней! Таким образом, хотя смертность женщин в возрасте 55—64 лет от ишемической болезни сердца превышает смертность от бронхита, эмфиземы и астмы в среднем в 7—8 раз, борьба с болезнями органов дыхания может оказаться более эффективным путем снижения общей смертности. Вместе с тем следует отметить, что величина остаточной смертности для бронхита, эмфиземы и астмы составляет $7,3 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$, а для ишемической болезни сердца — $6,6 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$. Следовательно, полная ликвидация ишемической болезни сердца в отдаленной перспективе, возможно, привела бы к более низким значениям остаточной смертности, чем устранение бронхита, эмфиземы и астмы.

Разумеется, приведенный пример носит в основном иллюстративный характер и лишь поясняет саму идею нового подхода. Более корректным является проведение факторного анализа причин смерти и выделение факторов, сильно коррелирующих с общей смертностью. Поскольку при факторном анализе объем выборки (в нашем случае 95 реализаций) должен превышать число изучаемых переменных не менее чем в три раза [Иберла, 1982], нами была проведена серия расчетов для различных комбинаций отдельных причин смерти. Остановимся более подробно на одном из вариантов такой обработки данных.

Факторный анализ смертности мужчин от 27 причин смерти (перечислены ниже) выявил существование шести факторов, объясняющих 77% наблюдаемой дисперсии. В выделении седьмого фактора

(и последующих) уже не было необходимости, поскольку он объяснял бы всего 3,5% общей дисперсии. Ниже приведена краткая характеристика выявленных факторов (их связь с анализируемыми причинами смерти), расположенных в порядке убывания объясняемой этими факторами дисперсии.

Фактор 1.

1. Другие болезни мочеполовых органов; коэффициент корреляции между смертностью от данной причины и величиной этого фактора равен +0,86.
2. Другие болезни органов дыхания, $r = +0,72$.
3. Злокачественные новообразования кожи, $r = -0,71$.
4. Другие болезни сердца $r = +0,69$.
5. Другие болезни органов пищеварения, $r = +0,67$.
6. Злокачественные новообразования костей, $r = +0,58$.
7. Другие болезни системы кровообращения, $r = +0,46$.
8. Другие новообразования лимфатической и кроветворной ткани, $r = -0,47$.
9. Злокачественные новообразования гортани, $r = +0,42$.

Обращает на себя внимание то, что факторный анализ позволил "опознать" все так называемые "другие" причины смерти, относящиеся к самым разным типам патологии, и установить их взаимосвязь. Самые большие значения этого фактора "других" причин смерти наблюдаются в Бельгии, а самые низкие — в Новой Зеландии.

Фактор 2.

1. Гипертоническая болезнь, $r = +0,85$.
2. Злокачественные новообразования желудка, $r = +0,83$.
3. Сосудистые поражения мозга, $r = +0,75$.
4. Туберкулез органов дыхания, $r = +0,72$.
5. Пептическая язва, $r = +0,63$.
6. Желчнокаменная болезнь, $r = +0,63$.

На первый взгляд объединение этих столь разных болезней кажется странным. Известно, однако, что гипертония и язва желудка — типичные проявления стресса, причем первая болезнь способствует возникновению инсультов, а вторая — раку желудка. Наибольшие значения этого предположительно стрессорного фактора наблюдаются в Венгрии, а наименьшие — в Канаде.

Фактор 3.

1. Злокачественные новообразования кишечника, исключая прямую кишку, $r = +0,79$.
2. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого, $r = +0,78$.
3. Болезни артерий, артериол и капилляров, $r = +0,66$.
4. Бронхит, эмфизема и астма, $r = +0,59$.
5. Венозные тромбозы и эмболии, $r = +0,57$.
6. Ишемическая болезнь сердца, $r = +0,55$.
7. Другие новообразования лимфатической и кроветворной ткани, $r = +0,46$.

Наибольшие значения этого фактора зарегистрированы в Шотландии, а наименьшие — в Японии.

Фактор 4.

1. Злокачественные новообразования полости рта и глотки, $r = +0,95$.
2. Злокачественные новообразования пищевода, $r = +0,83$.
3. Злокачественные новообразования гортани, $r = +0,60$.
4. Цирроз печени, $r = +0,59$.
5. Другие болезни системы кровообращения, $r = +0,60$.

Самые высокие значения данного фактора характерны для Франции, а самые низкие — для Нидерландов.

Фактор 5.

1. Пневмония, $r = +0,84$.
2. Бронхит, эмфизема и астма, $r = +0,52$.
3. Активный ревматизм, $r = +0,73$.
4. Желчнокаменная болезнь и холецистит, $r = -0,60$.

Наибольшие значения этого фактора наблюдаются в Болгарии, а наименьшие — в Венгрии.

Фактор 6.

1. Хронические ревматические болезни сердца, $r = +0,91$.
2. Пептическая язва, $r = +0,41$.
3. Желчнокаменная болезнь и холецистит, $r = +0,40$.

Самые высокие значения данного фактора наблюдаются в Венгрии, а самые низкие — в Швейцарии.

Интересно отметить, что вышеперечисленные факторы оказались практически независимыми друг от друга, хотя при проведении расчетов постулат об их статистической независимости не вводился. Самое высокое значение коэффициента корреляции между факторами (фактор 1 и фактор 4) оказалось равным $+0,3$.

Практическое значение подобных расчетов очевидно. В самом деле, определив, какие из рассчитанных факторов тесно связаны (коррелируют) с общей смертностью, мы тем самым определяем стратегическое направление снижения смертности. *Оказалось, что из шести факторов только один фактор 3 существенно коррелирует с общей смертностью!** Таким образом, огромное многообразие болезней и причин смерти удастся свести к небольшому числу их групп и выявить причины, действительно заслуживающие тщательного эпидемиологического исследования. К сожалению, детальное изложение этого подхода выходит за пределы данной книги. Возвращаясь к проблеме математического моделирования смертности и продолжительности жизни, следует отметить необходимость учета взаимодействия болезней при построении моделей частных патологий. Факторный анализ позволяет выявить такие группы болезней, взаимное влияние которых следует учитывать в первую очередь.

Что касается моделирования общей смертности, то следует иметь в виду, что ее можно предсказать, зная лишь небольшую часть ее слагаемых (причин смерти), а информация об остальных причинах смерти оказывается излишней. Это явление, названное *парадоксом лишних причин смерти* [Гаврилов, 1989б], проявляется, в частности, в том, что информации о смертности всего от двух причин (болезней артерий, артериол и капилляров; бронхита, эмфиземы и астмы) оказывается достаточно, чтобы объяснить 62% всей межпопуляционной вариации (дисперсии) общей смертности. В случае статисти-

* Коэффициент корреляции между фактором 3 и общей смертностью достигает $+0,8$, в то время как для остальных пяти факторов он оказался меньше $+0,3$.

ческой независимости причин смерти эта доля объясненной дисперсии составляла бы всего 2%. Информация же о 7 причинах смерти позволяет описать межпопуляционные различия в общей смертности с точностью, соизмеримой с точностью самих данных — доля необъясненной дисперсии составляет всего 5% вместо 28%, ожидаемых в случае независимости причин смерти. Таким образом, получается, что остальные причины смерти являются "лишними" при оценке величины общей смертности.

При моделировании возрастной динамики общей смертности следует также учитывать, что скорость старения (величина абсолютного возрастного прироста интенсивности смертности в когорте сверстников) тоже сопряжена с небольшим числом болезней. Наиболее тесную связь со скоростью старения проявляет смертность от гипертонической болезни, а также от болезней артерий, артериол и капилляров [Гаврилов, 1988].

Таким образом, учет взаимосвязей между отдельными причинами смерти, общей смертностью и скоростью старения является важным условием для успешного построения полноценной количественной теории продолжительности жизни.

6.10. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Подводя итоги рассмотрению математических моделей продолжительности жизни, сформулируем условия, которым должны удовлетворять предлагаемые математические модели, а также кратко обсудим две проблемы, возникающие при математическом моделировании: проблему соотношения гетерогенности и стохастичности и проблему возникновения старения.

Проблема соотношения гетерогенности и стохастичности. Большинство существующих моделей продолжительности жизни довольно четко могут быть разложены на две группы. Первая группа моделей связывает наблюдаемое распределение по срокам жизни только с гетерогенностью популяции. Эти модели хорошо согласуются с фактом существования групп повышенного риска, а также с явной неоднородностью большинства изучаемых популяций по многим исследуемым признакам. Эти модели, однако, по существу, утверждают фатальную предопределенность продолжительности жизни каждого индивидуума. Кроме того, они нередко предполагают генетическую природу наблюдаемой гетерогенности, что не согласуется с известными фактами о низкой наследуемости продолжительности жизни (см. раздел 2.3).

Другая группа моделей объясняет наблюдаемое распределение по срокам жизни стохастической природой процесса вымирания, по аналогии с тем, как это происходит при распаде идентичных атомов радиоактивного элемента. В рамках таких моделей индивидуумы в принципе неразличимы между собой, что противоречит факту о существовании групп повышенного риска.

Ясно, что обе группы моделей отражают две крайние точки зрения,

а полноценная модель продолжительности жизни, по-видимому, должна органически сочетать идеи стохастичности и гетерогенности. Это можно сделать, если представить процесс выживания в виде серии случайных последовательных переходов от начального (здорового) состояния организма до конечного (летального) состояния. Тогда даже в исходно однородной популяции с течением времени неизбежно возникает гетерогенность по риску смерти, что соответствует существованию групп повышенного риска [Козловский, Гаврилов, 1983; Гаврилов, 1987].

Проблема возникновения старения. Как известно, период старения (период роста интенсивности смертности с возрастом) занимает большую часть продолжительности жизни организмов, поэтому любая модель продолжительности жизни должна объяснить существование этого периода. В настоящее время уже стало традицией объяснять старение организма через старение его подсистем. Однако, как мы уже отмечали, такое традиционное объяснение старения через старение неизбежно ведет в логический тупик, ибо, переходя от старения организма последовательно к старению органов, тканей и клеток, мы в конце концов доходим до атомов, которые, как известно, не стареют. Таким образом, ключевым моментом в объяснении старения является вопрос: как объяснить старение системы, построенной из нестареющих элементов? Аналогичная проблема возникает и при сравнительно-эволюционном рассмотрении процесса старения. Действительно, ведь многие простейшие формы живого, например споры и неделимые вегетативные клетки бактерий, не стареют [см.: Козловский, Гаврилов, 1983]. Спрашивается, почему это свойство появляется у более сложно устроенных организмов?

Ответ на этот вопрос также можно получить, исходя из схемы последовательного разрушения организма [Там же]. Оказывается, что если гибель организма происходит не в одну, а в две и более последовательных стадии, то этого достаточно, чтобы появился феномен старения. Биологический смысл этого утверждения состоит в следующем. Каждая стадия разрушения соответствует повреждению одной из жизненно важных структур организма. У простейших организмов с уникальными жизненно важными структурами такое повреждение обычно приводит к их гибели. Именно поэтому дефекты в этих организмах не накапливаются, а сами они не стареют. У более сложно устроенных организмов, которые имеют значительную избыточность по числу жизненно важных структур, далеко не каждое повреждение приводит к гибели. Однако в этом случае происходит накопление дефектов, что и порождает явление старения. Таким образом, старение является прямым следствием повышения надежности и длительности жизни организмов за счет избыточности их жизненно важных структур. Приведенная выше схема позволяет объяснить также такое, казалось бы, парадоксальное наблюдение, что наиболее ярко старение проявляется именно у долгоживущих видов.

В дополнение к этим перечисленным выше проблемам можно также сформулировать и условия, которым должны удовлетворять предполагаемые математические модели продолжительности жизни.

1. Прежде всего должно существовать соответствие между наблюдаемым и теоретически предсказанным распределением длительности жизни. Хотя этот критерий достаточно очевиден и широко применяется [Стрелер, 1964; Strehler, 1978], однако не всегда его возможности используются в полной мере. В частности, далеко не все модели согласуются с законом Гомперца—Мейкема. Разумеется, от модели не требуется, чтобы совпадение с этим законом было абсолютным, поскольку и реальные данные иногда отклоняются от этой закономерности. Однако любая модель должна включать закон Гомперца—Мейкема как частный случай теоретически ожидаемого распределения при определенных соотношениях параметров. В связи с этим интересно отметить, что известная модель Стрелера—Милдвана не согласуется с законом Гомперца—Мейкема уже потому, что она не согласуется с принципом суммы двух типов смертности. Это несоответствие модели вытекает из ее основного постулата, согласно которому флуктуации внутренней и внешней среды *объединены*, и в дальнейшем уже рассматривается распределение именно этой суммы [Strehler, Mildvan, 1960]. Интересно отметить, что описанная ранее модель случайных последовательных переходов удовлетворяет закону Гомперца—Мейкема.

2. Модели продолжительности жизни должны допускать возможность значительного изменения сроков жизни при неизменной биологической конституции организмов и, в частности, согласовываться с историческим фактом снижения смертности людей. Это условие особенно актуально для претендующих на фундаментальность биологических моделей, в которых "забыты" социально контролируемые составляющие продолжительности жизни [Кольтовер, 1983]. Эти модели легко проверить, рассчитав их параметры по таблицам дожития населения до и после демографической революции. Ясно, что если в течение этого сравнительно короткого периода произойдет достоверное изменение коэффициента, интерпретируемого как число рилизинг-факторов у человека, то такая модель может представлять интерес лишь для автора модели.

3. Важным критерием проверки справедливости модели является ее способность объяснить явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности. При этом опять же нет необходимости в том, чтобы модель предполагала абсолютную историческую неизменность возрастной компоненты смертности, поскольку на практике она может незначительно изменяться. Важно, однако, чтобы модель могла объяснить относительную стабильность возрастной компоненты смертности на фоне резкого снижения самой общей смертности. Как уже отмечалось, это, по-видимому, можно сделать исходя из гипотезы случайных последовательных переходов.

4. Модель продолжительности жизни должна согласовываться с данными о региональных и половых различиях по величине возрастной компоненты смертности людей. При этом интерпретация таких различий должна согласовываться с известными фактами.

5. Существование видовых инвариант продолжительности жизни организмов (компенсационный эффект смертности) является очень важным и очень трудным для объяснения фактом. Следует отметить, что аналогичное явление, также называемое компенсационным эффектом, давно известно в физической химии, а также в химической и биологической кинетике [см.: Мунблит, Трофимов, 1985]. Однако, несмотря на то что эти области науки являются несравненно более развитыми, удовлетворительного объяснения наблюдаемого там компенсационного эффекта до сих пор нет.

6. Наконец, следует отметить, что модели, предсказывающие существование абсолютного предела продолжительности жизни организмов, обычно оказываются нежизнеспособными, так как они не согласуются с наблюдаемой динамикой смертности в старших возрастах [Гаврилов, 1984в; Гаврилов и др., 1984]. Модели продолжительности жизни должны описывать замедление темпов роста интенсивности смертности с возрастом и ее постоянство в предельно старших возрастах [Гаврилова, Гаврилов, 1982]. Интересно отметить, что гипотеза случайных последовательных переходов предсказывает такое постоянство интенсивности смертности в любых своих конкретных вариантах и при любых соотношениях констант. Качественно это соответствует тому, что по мере накопления дефектов вся избыточность организма по числу жизненно важных элементов в конце концов исчезает. В результате организм вырождается в систему без резервирования, т.е. в систему с последовательным в смысле теории надежности соединением элементов, когда любой новый дефект приводит к смерти. Таким образом, использование теории надежности и в данном случае оказывается плодотворным.

Подводя итоги рассмотрению математических моделей продолжительности жизни, следует еще раз подчеркнуть, что они являются не целью, а методом исследования. Поэтому основное внимание было уделено не столько обсуждению конкретных моделей, формул и математических преобразований, сколько обсуждению содержательной стороны математического моделирования продолжительности жизни. Широкое применение математических моделей и методов для изучения механизмов старения и смертности — новый и неизбежный этап развития биологии продолжительности жизни. Этому этапу сопутствует значительное число ошибок и промахов в публикуемых работах, поэтому необходим их тщательный критический анализ. Подобные погрешности, однако, являются неизбежной болезнью роста и не должны дискредитировать саму идею количественного подхода. Анализ современных математических моделей и методов, применяемых в биологии продолжительности жизни, показывает, что они вполне адекватны сложности изучаемых явлений. И хотя говорить о создании завершенной математической теории продолжительности жизни организмов пока еще преждевременно, можно уже не сомневаться в плодотворности математического моделирования, основанного на своеобразном синтезе методов теории надежности и кинетики биологических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует признать, что многие общепринятые и на первый взгляд очевидные представления о продолжительности жизни были поставлены в этой книге под сомнение и даже отвергнуты. Вот далеко не полный перечень развеянных в книге мифов: о существовании видового предела продолжительности жизни; о существовании генетической программы, определяющей сроки жизни; о большей продолжительности жизни самок как общебиологической закономерности и др. Эти мифы были развеяны, однако, отнюдь не из стремления к оригинальности или желания утвердиться путем поиска чужих ошибок. Читатель вправе сам делать выводы на основании представленных аргументов, и мы будем только благодарны за ценные критические замечания. В книге было приведено довольно большое число аналогий, и в заключение нам хотелось бы привести еще одно сравнение. Биология продолжительности жизни в настоящее время напоминает строение, в основу которого заложен мощный и крепкий фундамент. Однако строительство верхней части здания затянулось, поскольку большинство ученых в свое время перешли на другие, более перспективные, как им казалось, объекты, в основном молекулярно-генетической природы. В результате мы застали на этом фундаменте ряд временных построек и довольно большое количество строительного мусора, в виде разнообразных научных мифов и предрассудков. Естественно, что дальнейшее строительство было бы невозможно без "расчистки" фундамента от накопившегося мусора. Теперь, как нам кажется, первоначальный замысел этого здания восстановлен, и можно начинать строительство на уже готовом фундаменте. К сожалению, самого главного мы пока еще не знаем. Конкретные механизмы, определяющие продолжительность жизни, остаются пока неизвестными. И все же есть все основания для оптимизма, поскольку путь к цели виден. Этот путь, на наш взгляд, лежит на стыке биологии с теорией надежности.

Если же говорить о позитивных итогах проведенных исследований, то, пожалуй, основной положительный результат состоит в том, что для разработки ряда фундаментальных проблем биологии продолжительности жизни оказывается достаточно провести количественный анализ уже давно полученных данных. Таким образом, были либо подтверждены, либо вновь обнаружены простые и довольно общие закономерности выживаемости организмов (закон Гомперца—Мейкема, явление исторической стабильности возрастной

компоненты смертности, компенсационный эффект смертности, видовые инварианты продолжительности жизни и др.). На основании обнаруженных закономерностей удалось выявить биологическую компоненту смертности людей и наметить эпидемиологические подходы к поиску средств ее снижения.

Разумеется, количественный анализ уже накопленных научных данных — это лишь первый этап возрождения систематических исследований биологии продолжительности жизни, необходимый для обоснования и планирования масштабных эпидемиологических исследований, а также для проведения ключевых экспериментов в данной области. Естественно, что все эти проекты дальнейших исследований потребуют немалых затрат, и возникает вопрос: где взять необходимые для этого средства?

Ответ на этот вопрос был дан еще в 1978 г. известным американским геронтологом И. Бьеркстеном. Он обратился к своему сенатору У. Проксмайру с просьбой внести предложение в конгресс США о взаимном 50%-ном сокращении военных расходов США и СССР с тем, чтобы освободившиеся средства использовать в прямо противоположном направлении — для разработки средств увеличения продолжительности активной жизни. Бьеркстен предложил также создать совместный советско-американский комитет ученых, учрежденный на основе равного представительства, который бы определял наилучшие способы распределения средств для осуществления проекта продления человеческой жизни [см.: Пряхин, 1985]. К сожалению, это предложение не было поддержано американской администрацией ввиду существовавших тогда сложностей во взаимоотношениях сверхдержав. Однако оно породило ответное мирное движение среди советских ученых [Гаврилов, 1985; 1989а; Пряхин, 1985; Gavrilov, 1990] и подготовило почву для того, чтобы сейчас этот проект был готов к реализации.

В 1986 г. в СССР была проведена научная конференция "Механизмы старения и долголетия" с участием ученых из США, Японии, Венгрии, Болгарии, Чехословакии и ГДР. На этой конференции, в которой приняли участие и авторы данной книги, было принято обращение, в котором, в частности, отмечалось:

«Участники конференции отмечают, что тех средств, которые в настоящее время идут на военные расходы и гонку вооружений, вполне достаточно для достижения прямо противоположной цели — продления жизни человека, причем в этом случае плодами достижения геронтологии сможет воспользоваться уже нынешнее поколение.

Участники конференции считают целесообразным выдвинуть лозунг: "Средства продления жизни человека вместо средств уничтожения" и обратиться к широкой общественности всех стран мира с призывом поддержать выдвинутую инициативу всеми возможными и доступными способами. Это позволит не только спасти человечество от угрозы самоуничтожения, но и открыть перед человечеством захватывающую перспективу контроля над старением, увеличения продолжительности жизни".

В 1988 г. участники V Всесоюзного съезда геронтологов и геронтологов (Тбилиси, СССР) единодушно поддержали упомянутое выше обращение и приняли решение направить его в адрес руководства СССР и США. В принятом на съезде обращении было отмечено, что разработка средств увеличения продолжительности активной жизни является сейчас реально выполнимым проектом, в реализации которого заинтересовано все человечество. Участники съезда пришли также к выводу, что для успешной реализации этого проекта "необходимо, чтобы уровень финансирования в данной области стал наконец соответствовать масштабу поставленной задачи" [Цит. по: Гаврилов, 1989а].

Авторам книги остается только согласиться с приведенными положениями и призвать читателей оказать посильную поддержку в реализации самого гуманного из научных проектов — проекта увеличения продолжительности активной жизни человека. По нашему глубокому убеждению, именно этот проект способен объединить человечество в XXI в. и стать основой новой конструктивной общечеловеческой идеологии (нового мышления), успешно противостоящей разрушительным национальным, религиозным и политическим амбициям. Осуществление проекта радикального увеличения продолжительности жизни явилось бы конкретным воплощением идеи приоритета общечеловеческих ценностей — реализацией права человека на долгую и полноценную жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

- Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Исследование зависимостей. М.: Финансы и статистика, 1985.
- Алексеева Т.И. Адаптивные реакции в популяциях человека. М.: Изд-во МГУ, 1986.
- Алпатов В.В., Годаенко Н.А. Влияние спаривания на продолжительность жизни шелкопрядов // Зоол. журн. 1932. Т. 2. С. 60—65.
- Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука, 1989.
- Андреев Е.М. Анализ дожития с использованием данных о причинах смерти // Популяционная геронтология / Под ред. Е.Б. Бурлаковой, Л.А. Гаврилова. М.: ВИНТИ, 1987. С. 190—229.
- Анисимов В.Н., Локтионов А.С., Морозов В.Г. и др. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей при введении полипептидных факторов тимуса и эпифиза, начатом в разном возрасте // Докл. АН СССР. 1988. Т. 302. С. 473—476.
- Антомонов Ю.Г. Моделирование биологических систем. Киев.: Наук. думка, 1977.
- Аринчин Н.И. Старение и продолжительность жизни животных в филогенезе // Биология старения. Л.: Наука, 1982. С. 39—60.
- Аршавский И.А. Видовая продолжительность жизни млекопитающих // Биология старения. Л.: Наука, 1982. С. 24—38.
- Барлоу Р., Прошан Ф. Математическая теория надежности. М.: Сов. радио, 1969.
- Барлоу Р., Прошан Ф. Статистическая теория надежности и испытания на безотказность. М.: Наука, 1984.
- Бедный М.С. Медико-демографическое изучение народонаселения. М.: Статистика, 1979.
- Билева Д.С., Зимина Л.Н., Малиновский А.А. Влияние генотипа и среды на длительность жизни *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1978. Т. 14. С. 848—852.
- Билева Д.С., Малиновский А.А. Длительность жизни гибридов *Drosophila melanogaster* при различных вариантах корма // Там же. 1981. Т. 17. С. 469—475.
- Блохинов Ю.Б. Об описании повозрастной смертности популяции // Моделирование процессов экологического развития. М.: ВНИИСИ, 1982. Вып. 2. С. 86—91.
- Брук С.И. Население мира: Этнодемогр. справ. М.: Наука, 1981.
- Булдаков Л.А., Дементьев С.И., Левдик Т.И. Продолжительность жизни животных, подвергнутых комбинированному действию γ -облучения и введению плутония 239 // Радиобиология. 1987. Т. 27. С. 123—126.
- Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. М.: Медицина, 1977.
- Вейсманн А. О жизни и смерти (1884) // Смерть и бессмертие. (Новые идеи в биологии; Сб. 3) / Под ред. В.А. Вагнер, Е.А. Шульц. СПб., 1914. Вып. 1. С. 1—66.
- Вишневский А.Г. Воспроизводство населения и общество. М.: Финансы и статистика, 1982.
- Войтенко В.П. Половые различия в старении и смертности человека // Популяционная геронтология / Под ред. Е.Б. Бурлаковой, Л.А. Гаврилова. М.: ВИНТИ, 1987. Т. 6. С. 64—105.
- Гаврилов Л.А. Математическая модель старения животных // Докл. АН СССР. 1978. Т. 238. С. 490—492.
- Гаврилов Л.А. Исследование генетики продолжительности жизни с помощью кинетического анализа: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1980.

- Гаврилов Л.А. Популяционно-статистические подходы к изучению продолжительности жизни // Биологические проблемы старения. М.: ВИНТИ, 1984а. С. 135—171.
- Гаврилов Л.А. Количественные закономерности продолжительности жизни человека и лабораторных животных. Пушино: Науч. центр биол. исслед. АН СССР, 1984б.
- Гаврилов Л.А. Существует ли предел продолжительности жизни организмов? // Биофизика. 1984в. Т. 29. С. 908—909.
- Гаврилов Л.А. Может ли человек жить дольше? М.: Мысль, 1985.
- Гаврилов Л.А. Критический анализ математических моделей старения, смертности и продолжительности жизни // Популяционная геронтология / Под ред. Е.Б. Бурлаковой, Л.А. Гаврилова. М.: ВИНТИ, 1987. Т. 6. С. 155—189.
- Гаврилов Л.А. Надежность и старение биологических систем // Журн. общ. биологии. 1988а. Т. 49. С. 571—572.
- Гаврилов Л.А. Биология продолжительности жизни: предмет, методы и перспективы исследований // Биологические проблемы старения и увеличения продолжительности жизни. М.: Наука, 1988б. С. 106—110.
- Гаврилов Л.А. Биолого-демографические аспекты исследования продолжительности жизни // Демографические исследования. М.: Изд-во МГУ, 1988в. С. 105—121.
- Гаврилов Л.А. Чем определяется скорость старения людей? // V Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров. Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1988г. С. 136.
- Гаврилов Л.А. V Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров // Вопр. мед. химии. 1989а. Т. 35. С. 137—138.
- Гаврилов Л.А. "Парадокс лишних причин смерти" и его значение для биологии продолжительности жизни // Доклады МОИП 1987. Общая биология. М.: Наука, 1989б. С. 116—119.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Культура диплоидных клеток как объект изучения молекулярных механизмов старения // Успехи соврем. биологии. 1978. Т. 85. С. 267—283.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Исследование кинетических закономерностей смертности людей в историческом аспекте // Докл. АН СССР. 1979а. Т. 245. С. 1017—1020.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Определение видовой продолжительности жизни // Там же. 1979б. Т. 246. С. 465—469.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Старение в клеточных культурах // Биология старения. Л.: Наука, 1982. С. 236—246.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986.
- Гаврилов Л.А., Ягужинский Л.С. Кинетика роста культуры фибробластов человека // Биофизика. 1978. Т. 23. С. 1041—1045.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С., Семенова В.Г. Продолжительность жизни: Системный анализ // Демографические процессы и их закономерности. М.: Мысль, 1986. С. 89—109.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С., Ягужинский Л.С. Основные закономерности старения и гибели животных с точки зрения теории надежности // Журн. общ. биологии. 1978. Т. 39. С. 734—742.
- Гаврилов Л.А., Мазуркевич З.Б., Гаврилова Н.С. Проверка гипотез старения на основе данных по выживаемости долгожителей // Долгожители. Тбилиси: Мецниереба, 1984. С. 67—68.
- Гаврилов Л.А., Семенова В.Г., Гаврилова Н.С. О возможности прогнозирования смертности с помощью методов биологической кинетики // Вопросы воспроизводства населения и демографической политики. М.: Ин-т социологических исследований АН СССР, 1982. С. 108—123.
- Гаврилова Н.С. Исследование биологических характеристик продолжительности жизни человека: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1982.
- Гаврилова Н.С., Гаврилов Л.А. Исследование кинетики выживаемости долгожителей // Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии. Тбилиси: Мецниереба, 1982. С. 338.
- Гаврилова Н.С., Семенова В.Г., Гаврилов Л.А. Новый принцип проверки математических теорий старения, смертности и продолжительности жизни // Геронтология и гериатрия: Продление жизни: Прогнозы, механизмы, контроль. Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1979. С. 30—34.

- Гаврилова Н.С., Семенова В.Г., Гаврилов Л.А. Картотека данных по продолжительности жизни людей // Проблемы биологии старения. М.: Наука, 1983. С. 71—76.
- Галамбош Я. Асимптотическая теория экстремальных порядковых статистик. М.: Наука, 1984.
- Гельштейн В.И., Дядькова А.М. Дальнейшие данные по онкологической характеристике лабораторных мышей линии СС57 коричневые // Вопр. онкологии. 1955. Т. 1. С. 32—39.
- Геодакян В.А. Эволюционная логика дифференциации полов и долголетие // Природа. 1983а. Т. 1. С. 70—80.
- Геодакян В.А. Половой диморфизм в картине старения и смертности человека // Проблемы биологии старения. М.: Наука, 1983б. С. 103—110.
- Голиков А.Н. Изменчивость размеров и продолжительности жизни в ходе эволюции // Журн. общ. биологии. 1985. Т. 46. С. 771—777.
- Гревилл Т. Таблицы смертности по причинам смерти // Изучение продолжительности жизни. М.: Статистика, 1977. С. 127—142.
- Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.
- Гумбель Э. Статистика экстремальных значений. М.: Мир, 1965.
- Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. М.: Медицина, 1968.
- Декарт Р. Избранные произведения. М.: Госполитиздат, 1950.
- Дильман В.М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987.
- Долл Р., Пито Р. Причины рака. Киев: Наук. думка, 1984.
- Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск: Наука и техника, 1975.
- Дядькова А.М., Лотош Е.А. Онкологическая характеристика новой линии лабораторных мышей DBR // Вопр. онкологии. 1962. Т. 8. С. 46—47.
- Дядькова А.М., Медведев Н.Н. К онкологической характеристике мышей низкораковой линии С57 черные // Там же. 1956. Т. 2. С. 201—203.
- Ермаков С.П., Гаврилова Н.С. Первичная статистическая обработка данных по выживаемости организмов // Популяционная геронтология / Под ред. Е.В. Бурлаковой, Л.А. Гаврилова. М.: ВИНТИ, 1987. Т. 6. С. 230—276.
- Животовский Л.А. Интеграция полигенных систем в популяциях. М.: Наука, 1984.
- Жирмунский А.В., Кузьмин В.И. Критические периоды в онтогенезе человека и предельная продолжительность жизни // Докл. АН СССР. 1980. Т. 244. С. 251—253.
- Зубов А.А., Козлов В.И. О комплексном подходе к изучению феномена долгожительства // Феномен долгожительства. М.: Наука, 1982. С. 13—24.
- Иберла К. Факторный анализ. М.: Статистика, 1980.
- Ичас М. Биологический код. М.: Мир, 1971.
- Ковтун А.И. Продолжительность жизни и некоторые показатели биологического возраста лабораторных крыс // Геронтология и гериатрия, 1975. Биологические возможности увеличения продолжительности жизни. Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1976. С. 215—216.
- Коган А.Б., Наумов Н.П., Режабек Б.Г. Биологическая кибернетика. М.: Высш. шк., 1977.
- Коган И.Г. Наследуемость продолжительности жизни у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1987. Т. 22. С. 2800—2804.
- Козловский В.С., Гаврилов Л.А. Многостадийность гибели как основа старения: гипотеза случайных последовательных переходов // Проблемы биологии старения. М.: Наука, 1983. С. 19—23.
- Коли Г. Анализ популяций позвоночных. М.: Мир, 1979.
- Кольтовер В.К. Теория надежности, супероксидные радикалы и старение // Успехи соврем. биологии. 1983. Т. 96. С. 85—100.
- Кольтовер В.К. Комментарий к статье Л.А. Гаврилова // Биофизика. 1984. Т. 29. С. 910—911.
- Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967.
- Корчагин Н.В., Малиновский А.А., Анфалова Т.В. и др. Межвидовые корреляции у млекопитающих // Некоторые проблемы теории эволюции / Под ред. Н.Н. Иорданского, А.А. Малиновского. М.: 2-й МОЛГМИ, 1973. Т. 2. С. 101—122.
- Крон А.А. Бессонница. М.: Сов. писатель, 1980.

- Кудряшов Ю.Б., Беренфельд Б.С. Основы радиационной биофизики. М. 1982.
- Курцмен Дж., Гордон Ф. Да сгинет смерть! М.: Мир, 1982.
- Лэмб М. Биология старения. М.: Мир, 1980.
- Лучник Н.В., Ливчак Я.Б. Об интерпретации кривых "время—эффект" // Применение математических методов в биологии. Л.: Изд-во ЛГУ, 1963. С. 212—224.
- Малиновский А.А. Эволюционно-генетические факторы длительности жизни // Проблемы биологии старения. М.: Наука, 1983. С. 5—11.
- Малюгина Л.Л., Прокофьева О.Г. К онкологической характеристике мышей линии С₃Н_А // Вопр. онкологии. 1957. Т. 3. С. 197—203.
- Мамаев В.Б., Наджарян Т.Л. Кинетический анализ смертности: Подход к созданию количественной геронтологии // Популяционная геронтология / Под ред. Е.Б. Бураковой, Л.А. Гаврилова, М.: ВИНТИ, 1987. Т. 6. С. 106—154.
- Маньковский Н.Б., Верхратский Н.С. Программа "Продление жизни" // Вестн. АМН СССР. 1980. № 3. С. 85—87.
- Маос В.Х. Тенденции смертности и средней продолжительности жизни населения Греции: Дис. ... канд. экон. наук. М.: 1972.
- Медведев Н.Н. Об онкологической характеристике линейных мышей СС-57-коричневые // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1958. Т. 45. С. 104—106.
- Медведев Н.Н. Происхождение и сравнительно-онкологическая характеристика мышей СС57W и СС57BR // Вопр. онкологии. 1961. Т. 7. С. 23—37.
- Медведев Н.Н., Ольховская И.Г. К онкологической характеристике мышей СС57BR и СС57W // Там же. 1974. Т. 20. С. 84—87.
- Минеев И.Ф., Гершкович Э.И. Суммарная суточная длительность систолы и естественная продолжительность жизни млекопитающих и птиц // Изв. АН ГССР. 1979. Т. 5. С. 395—399.
- Мунблит В.Я., Трофимов В.И. Компенсационный эффект в процессах термонактивации микроорганизмов // Биофизика. 1985. Т. 30. С. 98—102.
- Население СССР. 1988: Статистический ежегодник / Госкомстат СССР. М.: Финансы и статистика, 1989.
- Некрасова А.В., Шахбазов В.Г. Длительность онтогенеза и возрастные изменения плодовитости и теплоустойчивости *Drosophila melanogaster* в связи с эффектом гетерозиса // Цитология и генетика. 1981. Т. 15. С. 49—53.
- Никитин В.Н. Экспериментальные подходы к продлению жизни // Биологические проблемы старения. М.: ВИНТИ, 1984. Т. 4. С. 6—43.
- Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Молекулярные механизмы замедления старения антиоксидантами // Там же. 1984. Т. 4. С. 44—80.
- Паевский В.А. Демография птиц. М.: Наука, 1985.
- Пакин Ю.В. Тенденции по возрастной смертности взрослого населения экономически развитых капиталистических стран // Демографические исследования. Киев: Наук. думка, 1988. С. 125—133.
- Потапенко А.И., Акифьев А.П., Иванов В.И. Укорочение продолжительности жизни *D. melanogaster*, вызванное радиацией. Доклад 1. Анализ кривых выживания взрослых насекомых после γ -облучения // Радиобиология. 1982. Т. 22. С. 203—208.
- Прокофьев Е.А., Зотина Р.С., Зотин А.И. Феноменологические уравнения роста и их применение для определения максимальной продолжительности жизни // Математическая биология развития / Под ред. А.И. Зотина, Е.В. Преснова. М.: Наука, 1982. С. 56—66.
- Пряхин В.Ф. Международное геронтологическое сообщество и борьба за предотвращение ядерной войны // Мир науки. 1985. № 3. С. 14—17.
- Робертс Е.Г. (Ред.) Жизнеспособность семян. М.: Колос, 1978.
- Россет Э. Продолжительность человеческой жизни. М.: Прогресс, 1981.
- Семенова В.Г. Анализ распределения продолжительности жизни лабораторных животных // Проблемы биологии старения. М.: Наука, 1983. С. 56—62.
- Семенова В.Г. Изучение количественных закономерностей влияния возраста, пола и географической среды на смертность в популяциях человека: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1989.
- Семенова В.Г., Гаврилов Л.А., Гофман А.М. Исследование возрастной динамики смертности людей: Анализ отклонений от уравнения Гомперца—Мейкема // Ис-

- следования первичных механизмов биологических систем. М.: Наука, 1985. С. 57—60.
- Сови А. Старение населения и продление жизни // Методы демографических исследований. М.: Статистика. 1969. С. 48—58.
- Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964.
- Тарханов И.Р. Продолжительность жизни животных, растений и людей // Вестн. Европы. 1891. Т. 3, № 6. С. 538—552; № 9. С. 87—125.
- Тимофеев-Рессовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии. М.: Атомиздат, 1968.
- Урланис Б.Ц. Эволюция продолжительности жизни. М.: Статистика, 1978.
- Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир, 1984. Т. 1.
- Фенюк Б.К., Шейкина М.В. Длительность жизни в природе полевок — *Microtus arvalis* Pall // Вестн. микробиологии, эпидемиологии и паразитологии. 1940. Т. 19. С. 571—589.
- Фролов И.Т. Перспективы человека. М.: Политиздат, 1983.
- Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные подходы к продлению жизни. Л.: Наука, 1988.
- Халявкин А.В. Об одном подходе к контролю продолжительности жизни // Проблемы биологии старения. М.: Наука, 1983. С. 49—55.
- Халявкин А.В. Предельная продолжительность жизни человека и ее оценка // Исследование первичных механизмов биологических систем. М.: Наука, 1985. С. 43—46.
- Хейфлик Л. Клетки человека и старение // Молекулы и клетки. М.: Мир, 1969.
- Хуг О., Келлерер М. Стохастическая радиобиология. М.: Атомиздат, 1983.
- Чеботарев Д.Ф. Итоги и перспективы развития геронтологии в СССР // Геронтология и гериатрия, 1978: Современные проблемы геронтологии. Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1978. С. 8—25.
- Чеботарев Д.Ф. Программа "Продление жизни" — важный этап в развитии советской геронтологии // Вестн. АМН СССР. 1986. № 10. С. 3—8.
- Чеботарев Д.Ф. Перспективы развития исследований по геронтологии // Там же. 1987. № 11. С. 47—52.
- Шахбазов В.Г., Некрасова А.В., Лапта Г.Е. и др. Влияние возраста родительского поколения *Drosophila melanogaster* на жизнеспособность потомков и взаимодействие гомологичных хромосом // Вестн. Харьк. ун-та. 1980. Т. 195. С. 42—44.
- Шмидт-Нильсен К. Размеры животных: почему они так важны? М.: Мир, 1987.
- Шукайло В.Ф. О принципах математического отображения сущности процессов смертности // Продолжительность жизни: анализ и моделирование. М.: Статистика, 1979. С. 104—123.
- Экономов А.Л., Ярыгин В.Н. Возрастная динамика смертности и закон Гомперца—Мейкема // Журн. общ. биологии. 1989. Т. 50. С. 236—243.
- Эмануэль Н.М. Антиоксиданты в пролонгировании жизни // Биология старения. Л.: Наука, 1982. С. 569—585.
- Язан Ю.П. Биологические особенности и пути хозяйственного освоения популяции мигрирующих лосей печорской тайги // Тр. Печоро-Ильчского заповедника. 1961. Вып. 9. С. 114—201.
- Abernethy J.D. The exponential increase in mortality rate with age attributed to wearing-out of biological components // J. Theor. Biol. 1979. Vol. 80. P. 333—354.
- Abrams H.L. Extreme human longevity and nutrition: an anthropological evaluation // J. Appl. Nutr. 1985. Vol. 37. P. 78—88.
- Acsadi G., Nemeskeri J. History of human life span and mortality. Budapest: Acad. kiado, 1970.
- Adelman R., Saul R.L., Ames B.N. Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 2706—2708.
- Allemand R., Cohet Y., David J. Increase in the longevity of adult *Drosophila melanogaster* kept in permanent darkness // Exp. Gerontol. 1973. Vol. 8. P. 279—285.
- Allison T., Cicchetti D.V. Sleep in mammals: Ecological and constitutional correlates // Science. 1976. Vol. 194. P. 732—734.
- Alpatov W.W. Experimental studies on the duration of life. XIII. The influence of different feeding

- during the larval and imaginal stages on the duration of life of the imago of *Drosophila melanogaster* // *Amer. Natur.* 1930. Vol. 64. P. 37—55.
- Alpatov W.W., Pearl R.* Experimental studies on the duration of life. XII. Influence of temperature during the larval period and adult life on the duration of life of the imago of *Drosophila melanogaster* // *Ibid.* 1929. Vol. 63. P. 37—67.
- Andersen A.C., Rosenblatt R.S.* The effect of whole-body X-irradiation on the median lifespan of female dogs (beagles) // *Radiat. Res.* 1969. Vol. 39. P. 177—200.
- Andersen J.* Analysis of a Danish roe-deer population // *Dan. Rev. Game Biol.* 1953. Vol. 2. P. 127—155.
- Andervont H.B.* Fate of the C3H milk influence in mice of strains C and C57Black // *J. Nat. Cancer Inst.* 1945. Vol. 5. P. 383—390.
- Andervont H.B., McEleney W.J.* Spontaneous tumors in a subline of strain C3H mice // *Ibid.* 1941. Vol. 1. P. 737—744.
- Andryszek Cz., Naganski T.* Zastosowanie wybranych modeli teoretycznych w ocenie zapadalności na nowotwory złośliwe według wieku // *Zdrow. publ.* 1979. N 90. P. 749—759.
- Arking R.* Successful selection for increased longevity in *Drosophila*: analysis of the survival data and presentation of a hypothesis on the genetic regulation of longevity // *Exp. Gerontol.* 1987. Vol. 22. P. 199—220.
- Aslan A., Vrabiescu A., Domilescu C. et al.* Long-term treatment with procaine (Gerovital H₃) in albino rats // *J. Gerontol.* 1965. Vol. 20. P. 1—8.
- Banfield A.W.F.* A provisional life table for the barren ground caribou // *Canad. J. Zool.* 1955. Vol. 33. P. 143—147.
- Barkalow F.S., Hamilton R.B., Soots R.F.* The vital statistics of an unexploited gray squirrel population // *J. Wildlife Manag.* 1970. Vol. 34. P. 489—500.
- Barlow C.H., Muench H.* Life span and monthly mortality rate of *Bulinus truncatus* and *Planorbis boissyi*, the intermediate hosts of schistosomiasis in Egypt // *J. Parasitol.* 1951. Vol. 37. P. 165—173.
- Barnett H.A.R.* The span of life. Abstract of the discussion // *J. Inst. Actuaries.* 1982. Vol. 109. P. 345—346.
- Bartlett P.W., Murray A.W.A.* Modelling adult survival in the laboratory of diapause and non-diapause Colorado beetle *Leptinotarsa decemlineata* (Coleoptera: Chrysomelidae) from Normandy, France // *Ann. Appl. Biol.* 1986. Vol. 108. P. 487—501.
- Beard R.E.* Note on some mathematical mortality models // *The Lifespan of Animals* / Ed. G.E.W. Wolstenholme, M.O'Connor. Boston: Little, Brown, 1959. P. 302—311.
- Beeton M., Pearson K.* On the inheritance of the duration of life and on the intensity of natural selection in man // *Biometrika.* 1901. Vol. 1. P. 50—89.
- Befolkningsförändringar.* D. 3. Hela ricket och lanen. Stockholm: Sver. Offic. Stat., 1970—1981.
- Beier W.* A mathematical relationship between growth rate and life span // *Mech. Ageing and Develop.* 1980. Vol. 13. P. 401—406.
- Beklova M., Pikula J.* Age composition of some game bird species in Czechoslovakia // *Prirod. prace ustavu Ceskosl. akad. ved Brne.* 1985. Vol. 19. P. 1—52.
- Bell E., Marek L.F., Levinstone D.S. et al.* Loss of division potential in vitro: Aging or differentiation? // *Science.* 1978. Vol. 202. P. 1158—1422.
- Benjamin B.* The span of life // *J. Inst. Actuaries.* 1982. Vol. 109. P. 319—340.
- Berdyshev G.D., Asadov Sh.A.* On the maximal chronological age of man // *Ztschr. Alternsforsch.* 1985. Vol. 40. P. 289—294.
- Bever K., Sprankel H.* A contribution to the longevity of *Tupaia glis* Diard, 1820 in captivity // *Ztschr. Versuchstierkd.* 1986. Vol. 28. P. 3—5.
- Bezen J.J., Sluiter J.W., Van Heerdt P.F.* Population statistics of five species of the bat genus *Myotis* and one of the genus *Rhinolophus*, hibernating in the caves of S. Limburg // *Arch. Neerl. Zool.* 1960. Vol. 13. P. 511—539.
- Birch L.C.* Experimental background to the study of the distribution and abundance of insects // *Ecology.* 1953. Vol. 34. P. 698—711.

- Bittner J.J.* The breeding behaviour and tumor incidence of an inbred albino strain of mice // *Amer. J. Cancer.* 1935a. Vol. 25. P. 113—121.
- Bittner J.J.* The breeding behaviour and tumor incidence of a black agouti stock of mice // *Ibid.* 1935b. Vol. 25. P. 614—620.
- Bittner J.J.* Differences observed in the tumor incidence of an albino strain of mice following a change in diet // *Ibid.* 1935c. Vol. 25. P. 791—796.
- Bittner J.J.* Tumor incidence in reciprocal F₁ hybrid mice — A × D high tumor stocks // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1936. Vol. 34. P. 42—48.
- Bittner J.J.* Mammary tumors in mice in relation to nursing // *Amer. J. Cancer.* 1937. Vol. 30. P. 530—538.
- Blus L.J.* Reproduction and survival of short-tailed shrews (*Blarina brevicauda*) in captivity // *Lab. Anim. Sci.* 1971. Vol. 21. P. 884—891.
- Bodenheimer F.S.* Animal ecology today. The Hague, 1958.
- Boorman G.A., Hollander C.F.* Spontaneous lesions in the female WAG/R_{1j} (Wistar) rat // *J. Gerontol.* 1973. Vol. 28. P. 152—159.
- Borgan J.-K.* Kohort-Dodeligheten i Norge, 1846—1980. Oslo: Statist. Sentralbyra, 1983.
- Bourgeois-Pichat J.* Essai sur la mortalite biologique de l'homme // *Population.* 1952. Vol. 3. P. 381—394.
- Bourgeois-Pichat J.* Future outlook for mortality decline in the world // *Prospects of population: Methodology and assumptions.* N.Y.: UN, 1979. P. 227—266.
- Bozcuk A.N.* The effect of some genotypes on the longevity of adult *Drosophila* // *Exp. Gerontol.* 1978. Vol. 13. P. 279—285.
- Bremermann H.J.* Reliability of proliferation controls. The Hayflick limit and its breakdown in cancer // *J. Theor. Biol.* 1982. Vol. 97. P. 641—662.
- Briegel H., Kaiser C.* Life-span of Mosquitoes (Culicidae, Diptera) under laboratory conditions // *Gerontologia.* 1973. Vol. 19, P. 240—249.
- Brillinger D.R.* A justification of some common laws of mortality // *Trans. Amer. Soc. Actuaries.* 1961. Vol. 13. P. 116—119.
- Brown K.S., Forbes W.F.* A mathematical model of aging processes // *J. Gerontol.* 1974. Vol. 29. P. 46—51.
- Byrne J., Warburton D.* Male excess among anatomically normal fetuses in spontaneous abortion // *Amer. J. Med. Genet.* 1987. Vol. 26. P. 605—611.
- Calder W.A.* Aging in vertebrates: Allometric considerations of spleen size and life span // *Fed. Proc.* 1976. Vol. 35. P. 96—97.
- Campbell R.C.* Statistics for biologists. Cambridge: Univ. press, 1967.
- Carrel A.* On the permanent life of tissues outside of the organism // *J. Exp. Med.* 1912. Vol. 15. P. 516—528.
- Caughley G.* Mortality patterns in mammals // *Ecology.* 1966. Vol. 47. P. 906—918.
- Caughley G.* Wildlife management and the dynamics of ungulate populations // *Applied biology / Ed. T.H. Coaker.* L.: Acad. Press, 1976. Vol. 1. P. 183—246.
- Cheney K.E., Liu R.K., Smith G.S.* et al. Survival and disease patterns in C57BL/6J mice subjected to internutrition // *Exp. Gerontol.* 1980. Vol. 15. P. 237—258.
- Chiang Ch.L.* Life table and mortality analysis. Geneva: World Health Org., 1978.
- Clapp N.K., Satterfield L.C., Bowles N.D.* Effects of the antioxidant butylated hydroxytoluene (BHT) on mortality in BALB/c mice // *J. Gerontol.* 1979. Vol. 34. P. 497—501.
- Clark A.M., Rockstein M.* Aging in insects // *Physiology of Insecta.* N.Y.: Acad. press, 1964. Vol. 1. P. 227—281.
- Clarke R.D.* The span of life. Abstract of the discussion // *J. Inst. Actuaries.* 1982. Vol. 109. P. 349—350.
- Collatz K.-G., Wilps H.* Altern bei Insekten // *Naturwiss. Rdsch.* 1983. Bd. 36. P. 57—63.
- Comfort A.* Longevity and mortality of irish wolfhounds // *Proc. Zool. Soc. London.* 1956. Vol. 127. P. 27—34.

- Comfort A.* The duration of life in molluscs // *Proc. Malacol. Soc. London.* 1957a. Vol. 32, 6. P. 219—241.
- Comfort A.* Survival curves of mammals in captivity // *Proc. Zool. Soc. London.* 1957b. Vol. 128. P. 349—364.
- Comfort A.* The longevity and mortality of thoroughbred mares // *J. Gerontol.* 1958. Vol. 13. P. 342—350.
- Comfort A.* Longevity and mortality in dogs of four breeds // *Ibid.* 1960. Vol. 15. P. 126—129.
- Comfort A.* A life table for Arabian mares // *Ibid.* 1961. Vol. 17. P. 14.
- Comfort A.* Effect of delayed and resumed growth on the longevity of a fish (*Lebistes reticulatus* Paters) in captivity // *Gerontologia.* 1963. Vol. 8. P. 150—155.
- Comfort A.* *The Biology of Senescence.* 3rd ed. L.: Elsevier, 1979.
- Comfort A.* *The Biology of Senescence.* N.Y.: Elsevier, 1984.
- Conti C.J., Clapp N., Klein-Szanto A.J.P.* et al. Survival curves and incidence of neoplastic and non-neoplastic disease in SENCAR mice // *Carcinogenesis.* 1985. Vol. 6. P. 1649—1652.
- Cork J.M.* Gamma-radiation and longevity of the flour beetle // *Radiat. Res.* 1957. Vol. 7. P. 551—557.
- Coulson J.C.* A study of the mortality of the starling based on ringing recoveries // *J. Anim. Ecol.* 1960. Vol. 29. P. 257—271.
- Cramer F.* Is ageing a biochemical problem? On the accuracy of protein biosynthesis // *Sci. and Sci. Essays Biochem. Biol. and Chem.* 1981. P. 147—152.
- Curtis M.R., Bullock F.D., Dunning W.F.* A statistical study of the occurrence of spontaneous tumors in a large colony of rats // *Amer. J. Cancer.* 1931. Vol. 15. P. 67—121.
- Cutler R.G.* Life span extension // *Aging: Biology and Behaviour* / Ed. J.L. McGaugh, S.B. Kiesler. N.Y.: Acad. press, 1981. P. 31—76.
- Cutler R.G.* Superoxide dismutase, longevity and specific metabolic rate // *Gerontology.* 1983. Vol. 29. P. 113.
- Cutler R.G.* Evolutionary biology of aging and longevity in mammalian species // *Aging and Cell Function* / Ed. J.E. Johnson, N.Y.: Plenum press, 1984a. P. 1—147.
- Cutler R.G.* Carotenoids and retinol: Their possible importance in determining longevity of mammalian species // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1984b. Vol. 81. P. 7627—7631.
- Cutler R.G.* Antioxidants, aging and longevity // *Free Radicals in Biology* / Ed. W. Pryor. N.Y.: Acad. Press, 1984c. Vol. 6. P. 371—428.
- Cutler R.G.* Antioxidants and longevity // *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease* / Ed. D. Armstrong et al. N.Y.: Raven Press, 1984d. P. 235—266.
- Cutler R.G.* Urate and ascorbate: their possible roles as antioxidants in determining longevity of mammalian species // *Arch. Gerontol. and Geriatr.* 1984e. Vol. 3. P. 321—348.
- Cutler R.G.* Peroxide-producing potential of tissues: Inverse correlation with longevity of mammalian species // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1985a. Vol. 82. P. 4798—4802.
- Cutler R.G.* Antioxidants and longevity of mammalian species // *Molecular Biology of Aging: Proc. Symp.* / Ed. A.D. Woodhead et al. N.Y., 1985b. P. 15—73.
- Cutler R.G.* Aging and oxygen radicals // *Physiology of Oxygen Radicals* / Ed. A.E. Taylor et al. Bethesda: Amer. Physiol. Soc., 1986. P. 251—286. (Clin. Monogr. Ser).
- Cutler S.J., Ederer F.* Maximum utilization of the life table methodology in analyzing survival // *J. Chron. Diseases.* 1958. Vol. 8. P. 699—712.
- Danstedt R.T.* Local geographical variation in demographic parameters and body size of *Desmognathus fuscus* (Amphibia: Plethodontidae) // *Ecology.* 1975. Vol. 56. P. 1054—1067.
- Darwin C.* *The descent of man.* L.: Murray, 1847.
- Davies D.M.* Longevity of black flies in captivity // *Canad. J. Zool.* 1953. Vol. 31. P. 304—312.
- Davis M.B.* The effect of population density on longevity in *Trogoderma versicolor* Creutz. (-*T. Inclusa* Leo.) // *Ecology.* 1945. Vol. 26. P. 353—362.
- Deevey E.S.* Life tables for natural populations of animals // *Quart. Rev. Biol.* 1947. Vol. 22. P. 283—314.

- Deevey G.B., Deevey E.S.* A life table for the black widow // *Trans. Conn. Acad. Arts and Sci.* 1945. Vol. 36. P. 115—134.
- De Kock K.N.* Effect of programmed circadian temperature fluctuations on population dynamics of *Bulinus tropicus* (Krauss) and *Lymnaea natalensis* Krauss (Gastropoda: Mollusca) // *J. Limnol. Soc. Sth. Afr.* 1985. Vol. 11. P. 71—74.
- De Kock K.N., van Eeden J.A.* The way in which different cohort sizes effect the value of the population statistics r_m of a fresh water snail species // *Wetenskaplike Bydraes van die PU vir CHO, Reeks B: Natuurwetenskappe.* 1976. N. 80. S. 1—20.
- De Kock K.N., van Eeden J.A.* Life table studies on freshwater snails. The effect of constant temperature on the population dynamics of *Biomphalaria pfeifferi* (Krauss) // *Ibid.* 1983. N. 105. S. 1—17.
- De Kock K.N., van Eeden J.A.* Effect of constant temperature on population dynamics of *Bulinus tropicus* (Krauss) and *Lymnaea natalensis* Krauss // *J. Limnol. Soc. S. Afr.* 1985. Vol. 11. S. 27—31.
- De Kock K.N., van Eeden J.A., Pretorius S.J.* Effect of laboratory breeding on the population dynamics of successive generations of the freshwater snail *Bulinus tropicus* (Krauss) // *S. Afr. J. Sci.* 1986. Vol. 82. P. 369—372.
- Del Maestro R.F.* An approach to free radicals in medicine and biology // *Acta physiol. scand. Suppl.* 1980. Vol. 492. P. 153—168.
- Demographic yearbook.* N.Y.: UN, 1961. Vol. 13; 1967. Vol. 18; 1974. Vol. 26.
- Demography and evolution in plant population* / Ed. O.T. Solbrig. Harvard: Univ. press, 1980.
- Depoid F.* La mortalite des grands vieillards // *Population.* 1973. Vol. 28. P. 755—792.
- Diamond J.M.* Causes of death before birth // *Nature.* 1987. Vol. 329. P. 487—488.
- Dilman V.M.* The law of deviation of homeostasis and diseases of ageing. Boston: Wright, 1981.
- Dilman V.M.* Ontogenetic model of ageing and disease formation and mechanisms of natural selection // *J. Theor. Biol.* 1986. Vol. 118. P. 73—81.
- Doll R., Peto R.* The causes of cancer. Oxford; Univ. Press, 1981.
- Donnees de demographie regionale, 1954* // *Etud. demogr.* 1964. N 8.
- Doubal S.* Theory of reliability, biological systems and aging // *Mech. Ageing and Develop.* 1982. Vol. 18. P. 339—353.
- Dublin L.I., Lotka A.J.* Length of Life. A Study of the Life Table. N.Y.: Ronald, 1936.
- Dunning W.F., Curtis M.R.* The respective roles of longevity and genetic specificity in the occurrence of spontaneous tumors in the hybrids between two inbred strains of rats // *Cancer Res.* 1946. Vol. 6. P. 61—81.
- Durbin P.W., Williams M.H., Jeung N.* et al. Development of spontaneous mammary-tumors over the life-span of the female Charles River (Sprague-Dawley) rat: The influence of ovariectomy, thyroidectomy and adrenalectomy-ovariectomy // *Ibid.* 1966. Vol. 26. P. 400—411.
- Ebeling A.H.* The permanent life of connective tissue outside of the organism // *J. Exp. Med.* 1913. Vol. 17. P. 273—285.
- Economos A.C.* Taxonomic differences in the mammalian life span-body weight relationship and the problem of brain weight // *Gerontology.* 1980a. Vol. 26. P. 90—98.
- Economos A.C.* Kinetics of metazoan mortality // *J. Soc. Biol. Struct.* 1980b. Vol. 3. P. 317—329.
- Economos A.C.* Brain-life span conjecture: A reevaluation of the evidence // *Gerontology.* 1980c. Vol. 26. P. 82—89.
- Economos A.C.* Mammalian design and rate of living // *Exp. Gerontol.* 1982. Vol. 17. P. 145—152.
- Economos A.C.* Rate of aging, rate of dying and the mechanism of mortality // *Arch. Gerontol. and Geriatr.* 1983. Vol. 1. P. 3—27.
- Economos A.C.* Rate of aging, rate of dying and non-Gompertzian mortality — encore ... // *Gerontology.* 1985. Vol. 31. P. 106—111.
- Egami N., Etoh H.* Life span data for the small fish *Oryzias latipes* // *Exp. Gerontol.* 1969. Vol. 4. P. 127—129.
- Egami N., Etoh H.* Effect of X-irradiation during embryonic stage on life span in the fish, *Oryzias latipes* // *Ibid.* 1973. Vol. 8. P. 219—222.

- Eisen M.J.* The occurrence of benign and malignant mammary lesions in rats treated with crystalline estrogen // *Cancer Res.* 1942. Vol. 2. P. 632—644.
- Eisner E.* Actuarial data for the bengalese finch (*Lonchura striata*: Fam. Estrildidae) in captivity // *Exp. Gerontol.* 1967. Vol. 2. P. 187—189.
- Eklund J., Bradford G.E.* Longevity and lifetime body weight in mice selected for rapid growth // *Nature.* 1977. Vol. 265. P. 48—49.
- Ekonomov A.L., Rudd C.L., Lomakin A.J.* Actuarial aging is not constant within the human life span // *Gerontology.* 1989. Vol. 35. P. 113—120.
- El Shaarawi A., Prentice R.L., Forbes W.F.* The goodness of fit of certain aging models // *J. Chron. Diseases.* 1974. Vol. 27. P. 377—385.
- Evans F.C., Smith F.E.* The intrinsic rate of natural increase for the human louse, *Pediculus humanus L.* // *Amer. Natur.* 1952. Vol. 86. P. 299—310.
- Falk J.W., Millar J.S.* Reproduction by female *Zapus princeps* in relation to age, size, and body fat // *Canad. J. Zool.* 1987. Vol. 65. P. 568—571.
- Feldman-Muhsam B., Muhsam H.V.* Life tables for *Musca vicina* and *Callifora erythrocephala* // *Proc. Zool. Soc. London.* 1945. Vol. 115. P. 296—305.
- Feller W.* An introduction to probability theory and its applications. N.Y.: Wiley, 1968. Vol. 1.
- Fernandes G., Yunis E.J., Good R.A.* Influence of diet on survival of mice // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1976. Vol. 73. P. 1279—1283.
- Ferris J.C.* A comparison of the life-histories of mictic and amictic females in the rotifer, *Hydantina senta* // *Biol. Bull.* 1932. Vol. 63. P. 442—455.
- Finch C.E.* The regulation of physiological changes during mammalian aging // *Quart. Rev. Biol.* 1976. Vol. 51. P. 49—83.
- Findeis P.M., Barinaga C.J., Willett J.D. et al.* Age-synchronous culture of *Caenorhabditis elegans*: technique and applications // *Exp. Gerontol.* 1983. Vol. 18. P. 263—275.
- Flourens M.J.P.* De la longevite humain et de quantite de la vie sur le globe. P., 1856.
- Fortner J.G.* The influence of castration on spontaneous tumorigenesis in the Syrian (golden) hamster // *Cancer Res.* 1961. Vol. 21. P. 1491—1498.
- Frank P.W., Boll C.D., Kelly R.W.* Vital statistics of laboratory cultures of *Daphnia pulex* De Geer as related to density // *Physiol. Zool.* 1957. Vol. 30. P. 287—305.
- Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317. P. 1237—1245.
- Friedenthal H.* Über die Gültigkeit der Massenwirkung für den Energieumsatz der lebendigen Substanz // *Zentr.-bl. Physiol.* 1910. Vol. 24. P. 321—327.
- Friedman D.B., Johnson T.E.* Three mutants that extent both mean and maximum life span of the nematode, *Caenorhabditis elegans*, Define the age-1, gene // *J. Gerontol.* 1988. Vol. 43. P. B102—109.
- Fries J.F.* Aging, natural death and the compression of morbidity // *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 303. P. 130—135.
- Fries J.F.* The Compression of morbidity // *Health and Soc.* 1983. Vol. 61. P. 397—419.
- Gardner G., Hurst H.* Life tables for white leghorn chickens in the State of Utah // *Proc. of the Utah Acad. Sci.* 1933. Vol. 10. P. 149—150.
- Gardner M.B., Henderson B.E., Rongey R.W. et al.* Spontaneous tumors of aging wild house mice. Incidence, pathology, and c-type virus expression // *J. Nat. Cancer Inst.* 1973. Vol. 56. P. 719—734.
- Garg M.L., Rao B.R., Redmond C.K.* Maximum-likelihood estimation of the parameters of the Gompertz survival function // *Appl. Statist.* 1970. Vol. 19. P. 152—159.
- Gavrilov L.A.* Podra prolóngarse la vida del hombre? Moscu: Mir, 1990. 200 p. (на исп. яз.).
- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.* Historically stable indices of mortality and their use for medical geography // *Geogr. med.* 1984. Vol. 14. P. 305—306.
- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.* Human species-specific life-span: Its estimation and interpretation // *Age.* 1985. Vol. 8. P. 94.

- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.* Life span is determined by resting metabolic rate of parents only! *Age*. 1989. Vol. 12. P. 113.
- Gavrilov L.A., Nosov V.N.* A new trend in human mortality decline: Derectangularization of the survival curve // *Age*. 1985. Vol. 8. P. 93.
- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S., Nosov V.N.* Human life span stopped increasing: why? // *Gerontology*. 1983. Vol. 29. P. 176—180.
- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S., Semyonova V.G.* Epidemiologic approach to the biology of human life span // *Geogr. med.* 1985. Vol. 15. P. 40—64.
- Gavrilova N.S., Gavrilov L.A.* A new method of evaluating the prospects of influence, which extend life-duration // *Rejuvenation*, 1982. Vol. 10. P. 14—15.
- Gehan E.A.* Statistical methods for survival time studies // *Cancer Therapy: Prognostic Factors and Criteria of Response* / Ed. M. J. Staquet. N.Y.: Raven Press, 1975. P. 7—35.
- Gehan E.A., Siddiqui M.M.* Simple regression methods for survival time studies // *J. Amer. Stat. Assoc.* 1973. Vol. 68. P. 848—856.
- Geller S.A.* Autopsy // *Sci. American*. 1983. Vol. 248. P. 110—122.
- Gelman R., Watson A., Bronson R. et al.* Murine chromosomal regions correlated with longevity // *Genetics*. 1988. Vol. 118. P. 693—704.
- Georgiana S.M.* Longevity of the parasitic wasp *Habrobracon Juglandis* Ashmead // *Amer. Natur.* 1949. Vol. 83. P. 39—48
- Gibbons J.W.* Why do turtles live so long? *BioScience*. 1987. Vol. 37, P. 262—269.
- Giess M.C.* Differences between natural ageing and radio-induced shortening of the life expectancy in *Drosophila melanogaster* // *Gerontology*. 1980. Vol. 26. P. 301—310.
- Gilbert Ch., Gillman J.* Spontaneous neoplasms in the albino rat // *S. Afr. J. Med. Sci.* 1958. Vol. 23. P. 257—272.
- Gläser H.-J.* Parthenogenese bei *Carassius*, sexuelle Fortpflanzung und Theorie des Alters // *Biol. Zentr.-bl.* 1986. Bd. 105. P. 475—489.
- Glasunov I.S., Grabauskas V., Holland W.W. et al.* An integrated programme for the prevention and control of noncommunicable diseases: A Kaunas report // *J. Chron. Diseases*. 1983. Vol. 36. P. 419—426.
- Goddard J.* Age criteria and vital statistics of a black rhinoceros population // *E. Afr. Wildlife J.* 1970. Vol. 8. P. 105—121.
- Goldstein S., Niewarowski S., Singal D.P.* Pathological implications of cell aging in vitro // *Fed. Proc.* 1975. Vol. 34. P. 56—63.
- Goldstein S., Singal D.P.* Senescence of cultured human fibroblasts: Mitotic versus metabolic time // *Exp. Cell Res.* 1974. Vol. 88. P. 359—364.
- Gompertz B.* On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies // *Philos. Trans. Roy. Soc. London. A.* 1825. Vol. 115. P. 513—585.
- Gonzales B.M.* Experimental studies on the duration of life. VIII. The influence upon duration of life of certain mutant genes of *Drosophila melanogaster* // *Amer. Natur.* 1923. Vol. 57. P. 289—328.
- Goobody I.* The biology of *Ascidia nigra* (Savigny). 1. Survival and mortality in an adult population // *Biol. Bull.* 1962. Vol. 122. P. 40—51.
- Goodrick Ch.L.* The effect of exercise on longevity and behaviour of hybrid mice which differ in coat color // *J. Gerontol.* 1974. Vol. 29. P. 129—133.
- Goodrick Ch.L.* Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rats. 1. Longevity, body weight, and metabolic rate // *Gerontology*. 1980. Vol. 26. P. 22—23.
- Gordon H.A., Bruckner-Kardoss E., Wostmann B.S.* Aging in germ-free mice: Life tables and lesions observed at natural death // *J. Gerontol.* 1966. Vol. 21. P. 380—387.
- Gould A.B., Clark A.M.* X-ray induced mutations causing adult life-shortening in *Drosophila melanogaster* // *Exp. Gerontol.* 1977. Vol. 12. P. 107—112.
- Gowen J.W.* Metabolism as related to chromosome structure and the duration of life // *J. Gen Physiol.* 1931. Vol. 14. P. 463—472.

- Grabauskas V., Prochoruskas R., Miseviciene I.* Risk factors as indicators of ill health // Proc. Intern. Conf. preventive Cardiol. Moscow: Inst. Prev. Cardiol., 1985. P. 24.
- Greenwood M.* "Laws" of mortality from the biological point of view // *J. Hyg.* 1928. Vol. 28. P. 267—294.
- Greenwood M., Irwin J.O.* The biostatistics of senility // *Hum. Biol.* 1939. Vol. 11. P. 1—23.
- Greiff D.* Longevity in *Drosophila melanogaster* and its ebony mutant in the absence of food // *Amer. Natur.* 1940. Vol. 74. P. 363—376.
- Grenander U.* On the theory of mortality measurement // *Skand. Aktuarietidskr.* 1956. H. 1-2. S. 70—153.
- Guess F., Witten M.* On the incompatibility of Gompertz or Weibull survival dynamics with exponentially distributed individual lifespans // *Bull. Math. Biol.* 1988. Vol. 50. P. 187—192.
- Haff R.F., Swim H.E.* Serial propagation of 3 strains of rabbit fibroblasts; their susceptibility to infection with Vaccinia virus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1956. Vol. 93. P. 200—204.
- Hall J.C.* Age-dependent enzyme changes in *Drosophila melanogaster* // *Exp. Gerontol.* 1969. Vol. 4. P. 207—222.
- Hansche W.J.* Role of the nervous system in aging: Correlations among life span, brain-body weight and metabolism // *Adv. Behav. Biol.* 1975. Vol. 16. P. 23—25.
- Harman D.* The aging process // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1981. Vol. 78. P. 7124—7128.
- Harman D.* Role of free radicals in aging and disease // *Relations Between Normal Aging and Disease* / Ed. H.A. Johnson. N.Y.: Raven Press, 1985. P. 45—84.
- Harman D., Eddy D.E.* Free radical theory of aging: beneficial effect of adding antioxidants to the maternal mouse diet on life span of offspring; possible explanation of the sex difference in longevity // *Age.* 1979. Vol. 2. P. 109—122.
- Harrison D.E.* Do hemopoietic stem cells age? // *Monogr. Develop. Biol.; Cellular ageing* / Ed. H.W. Sauer Basel: Karger, 1984. P. 21—41. (Vol. 17).
- Hart R.W., Setlow R.B.* Correlation between deoxyribonucleic acid excision repair and life-span in a number of mammalian species // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1974. Vol. 71. P. 2169—2173.
- Hart R.W., Turturro A.* Evolution and longevity-assurance processes // *Naturwissenschaften.* 1981. Bd. 68. P. 552—557.
- Harvey P.H., Clutton-Brock T.H.* Life history variation in primates // *Evolution.* 1985. Vol. 39. P. 559—581.
- Harvey P.H., Martin R.D., Clutton-Brock T.H.* Life histories in comparative perspective // *Primate societies* / Ed. B.B. Smuts, T.T. Struhsaker. Chicago: Chicago univ. press, 1987. P. 181—196.
- Harvey P.H., Zammuto R.M.* Patterns of mortality and age at first reproduction in natural populations of mammals // *Nature.* 1985. P. 319—320.
- Hayflick L.* The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1965. Vol. 37. P. 614—636.
- Hayflick L.* Senescence and cultured cells // *Perspectives in Experimental Gerontology* / Ed. N. Shock. Springfield (Ill): Thomas, 1966. P. 195—211.
- Hayflick L.* Human cells and aging // *Sci. Amer.* 1968. Vol. 218. P. 32—37.
- Hayflick L.* The longevity of cultured human cells // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1974. Vol. 22. P. 1—12.
- Hayflick L.* Current theories of biological aging // *Fed. Proc.* 1975. Vol. 34. P. 9—13.
- Hayflick L.* The cellular basis for biological aging // *Handbook of the biology of aging* / Ed. C. Finch, L. Hayflick. Reinhold; N.Y.: Van Nostrand, 1977. P. 159—186.
- Hayflick L.* The cell biology of human aging // *Sci. Amer.* 1980. Vol. 242. P. 42—49.
- Hayflick L.* Ageing and death of vertebrate cells // *Lectures on Gerontology* / Ed. A. Vidik. L.: Acad. Press, 1982. Vol. 1: On Biology of Ageing. Pt. A. P. 59—97.
- Hayflick L.* Why do we live so long? // *Geriatrics.* 1988. Vol. 43. P. 77—87.
- Hayflick L., Moorhead P.S.* The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell. Res.* 1961. Vol. 25. P. 585—621.
- Hazzard W.R.* Biological basis of the sex differential in longevity // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1986. Vol. 34. P. 455—471.
- Hazzard W.R.* Response to Waldron // *Ibid.* 1987. Vol. 35. P. 366.

- Heicklen J., Brown E.* Increase in life expectancy for mice fed Diethylhydroxylamine (DEHA) // *J. Gerontol.* 1987. Vol. 42. P. 674—680.
- Heligman L., Pollard J.H.* The age pattern of mortality // *J. Inst. Actuaries* 1980. Vol. 107. P. 49—80.
- Henderson R.* Mortality laws and statistics. N.Y.: Wiley, 1915.
- Hewer H.R.* The determination of age, sexual maturity, longevity and a life-table in the grey seal (*Halichoerus Grypus*) // *Proc. Zool. Soc. London.* 1964. Vol. 142. P. 593—624.
- Hibbs A.R., Walford R.L.* A mathematical model of physiological processes and its application to the study of aging // *Mech. Ageing Devel.* 1989. Vol. 50. P. 193—214.
- Hickey F.* Death and reproductive rates of sheep in relation to flock culling and selection // *N.Z. Agr. Res.* 1960. Vol. 3. P. 332—344.
- Hoel D.G., Walburg H.E.* Statistical analysis of survival experiments // *J. Nat. Cancer Inst.* 1972. Vol. 49. P. 361—372.
- Hofman M.A.* Energy metabolism, brain size and longevity in mammals // *Quart. Rev. Biol.* 1983. Vol. 58. P. 495—512.
- Hofman M.A.* On the presumed coevolution of brain size and longevity in hominids // *J. Hum. Evol.* 1984. Vol. 13. P. 371—376.
- Holehan A.M., Merry B.J.* The experimental manipulation of ageing by diet // *Biol. Rev.* 1986. Vol. 61. P. 329—368.
- Hollcroft J., Lorenz E., Miller E.* et al. Delayed effects in mice following acute total-body X-irradiation: Modification by experimental treatment // *J. Nat. Cancer Inst.* 1967. Vol. 18. P. 615—640.
- Holliday R., Kirkwood T.B.L.* Predictions of the somatic mutation and mortalization theories of cellular ageing are contrary to experimental observations // *J. Theor. Biol.* 1981. Vol. 93. P. 627—642.
- Holliday R., Stevens A.* The effect of an amino acid analogue, p-Fluorophenylalanine, on longevity of mice // *Gerontology.* 1978. Vol. 24. P. 417—425.
- Holyoak D.* Movements and mortality of Corvidae // *Bird Study.* 1971. Vol. 18. P. 97—106.
- Honore L.H.* Male excess among anatomically normal fetuses in spontaneous abortions. Letter to the editor // *Amer. J. Med. Genet.* 1988. Vol. 30. P. 843—844.
- Hopkins G.A., Carrol K.K.* Role of diet in cancer prevention // *J. Environ. Pathol. Toxicol. and Oncol.* 1985. Vol. 5. P. 279—298.
- Hsieh J.* Construction of expanded infant life tables: a method based on a new mortality law // *Math. Biosci.* 1985. Vol. 76. P. 221—242.
- Hufeland Ch.W.* Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern. B., 1796.
- Huret J.L., Delabar J.M., Marlhens F.* et al. Down syndrome with duplication of a region of chromosome 21 containing the CuZn superoxide dismutase gene without detectable karyotypic abnormality // *Hum. Genet.* 1987. Vol. 75. P. 251—257.
- Hursch J.B., Noonan T.R., Casarett G.* et al. Reduction of life span of rats by Roentgen irradiation // *Amer. J. Roentgenol.* 1955. Vol. 74. P. 130—134.
- Hutchinson G.E.* An introduction to population ecology. New Haven; L.: Yale Univ. press, 1978.
- Igbinosa I.B.* Life-table studies for the nettle caterpillar, *Latolia viridissima* Holland, on the oil palm, *Elaeis guineensis* Jacq., and the coconut palm, *Cocos nucifera* L. // *Agr., Ecosyst. and Environ.* 1985. Vol. 14. P. 77—93.
- Ingram D.K., Weindruch R., Spangler E.L.* et al. Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice // *J. Gerontol.* 1987. Vol. 42. P. 78—81.
- Jacquard A.* Heritability of human longevity // *Biological and Social Aspects of Mortality and the Length of Life* // Ed. H.S. Preston. Liege, 1982.
- Jacquard A.* Heritability: One word, three concepts // *Biometrics.* 1983. Vol. 39. P. 465—477.
- Jennings H.S., Lynch R.S.* Age, mortality, fertility and individual diversities in the rotifer *Proales sordida* Gosse. 1. Effect of age of the parent on characteristics of the offspring // *J. Exp. Zool.* 1928a. Vol. 50. P. 345—407.
- Jennings H.S., Lynch R.S.* Age, mortality, fertility and individual diversities in the rotifer *Proales*

- sordida Gosse. 2. Life history in relation to mortality and fecundity // *Ibid.* 1928b. Vol. 51. P. 39—381.
- Johnson H.D., Kintner L.D., Kibler H.H. Effects of 48°F (8,9°C) and 83°F (28,4°C) on longevity and pathology of male rats // *J. Gerontol.* 1963. Vol. 18. P. 29—36.
- Johnson T.E. Aging can be genetically dissected into component processes using long-lived lines of *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1987. Vol. 84. P. 3777—3781.
- Johnson T.E., Conley W.L., Keller M.L. Long-lived lines of *Caenorhabditis elegans* can be used to establish predictive biomarkers of aging // *Exp. Gerontol.* 1988. Vol. 23. P. 281—295.
- Joubert P.H., Pretorius S.J., de Kock K.N. et al. Survival of *Bulinus africanus* (Krauss), *Bulinus globosus* (Morelet) and *Biomphalaria pfeifferi* (Krauss) at constant high temperatures // *S. Afr. J. Zool.* 1986. Vol. 21. P. 85—88.
- Juckett D.A. Cellular aging (the Hayflick limit) and species longevity: A unification model based on clonal succession // *Mech. Ageing and Develop.* 1987. Vol. 38. P. 49—71.
- Juckett D.A., Rosenberg B. Integral differences among human survival distributions as a function of disease // *Ibid.* 1988. Vol. 43. P. 239—257.
- Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* N.Y.: Wiley, 1980.
- Kase S. A theoretical analysis of the distribution of tensile strength of vulcanized rubber // *J. Polym. Sci.* 1953. Vol. 11. P. 425—431.
- Kato H., Harada M., Tsuchiya K. et al. Absence of correlation between DNA repair in ultraviolet irradiated mammalian cells and life span of the donor species // *Jap. J. Genet.* 1980. Vol. 55. P. 99—108.
- Kaveggia F.F. Survival analysis of the severely and profoundly mentally retarded // *Amer. J. Med. Genet.* 1985. Vol. 21. P. 213—223.
- Kellog E.W., Yost M.G. The effects of long-term air ion and D.C. Electric field exposures on survival characteristics in female NAMRU mice // *J. Gerontol.* 1986. Vol. 41. P. 147—153.
- Kendall M.G. *Rank correlation methods*, 3rd edition. London: Griffin, 1962.
- Kershaw W.E., Lavoipierre M.M.J., Chalmers T.A. Studies on the intake of microfilariae by their insect vectors, their survival, and their effect on the survival of their vectors. 1. *Dirofilaria immitis* and *Aedes Aegypti* // *Ann. Trop. Med. and Parasitol.* 1953. Vol. 47. P. 207—224.
- Keyfitz N. Choice of function for mortality analysis: Effective forecasting depends on a minimum parameter representation // *Theor. Pop. Biol.* 1982. Vol. 21. P. 329—352.
- Keyfitz N., Flieger W. *World population: An analysis of vital data.* Chicago; L.: Univ. Chicago Press, 1968.
- Kirkman H., Yau P.K.S. Longevity of male and female, intact and gonadectomized, untriated and hormone-triaded, neoplastic and non-neoplastic syrian hamsters // *Amer. J. Anat.* 1972. Vol. 135. P. 205—220.
- Klein T.A., Harrison B.A., Grove J.S. et al. Корреляция показателей выживаемости комаров *Anopheles dirus* A (Diptera: Culicidae) с разными индексами плотности *Plasmodium cynomogli* // *Бюл. ВОЗ.* 1987. Т. 64. С. 66—72.
- Klevey L.M. Cholesterol reduction: safety, other concerns // *Ann. Intern. Med.* 1987. Vol. 107. P. 421.
- Knox E.G. Foods and diseases // *Brit. J. Prev. and Soc. Med.* 1977. Vol. 31. P. 71—80.
- Knuiman J.T., West C.E., Burema J. Serum total and high density lipoprotein cholesterol concentrations and body index in adult men from 13 countries // *Amer. J. Epidemiol.* 1982. Vol. 116. P. 631—643.
- Kohn H.I., Guttman P.H. Latent period of X-ray induced ageing: A study based on mortality rate and tumor incidence // *Nature.* 1959. Vol. 184. P. 735—736.
- Kohn H.I., Guttman P.H. Age at exposure and the late effects of X-rays: Survival and tumor incidence in CAF₁ mice irradiated at 1 to 2 years of age // *Radiat. Res.* 1963. Vol. 18. P. 348—373.
- Koivisto K., Portin P. Induction of mutations which shorten the adult life span in *Drosophila melanogaster* // *Hereditas.* 1987. Vol. 106. P. 83—87.
- Kok F.J., De Bruijn A.M., Hofman A. et al. Is serum selenium a risk factor for cancer in men only? // *Amer. J. Epidemiol.* 1987. Vol. 125. P. 12—16.

- Kroes R., Garbis-Berkvens J.M., de Vries T. et al.* Histopathological profile of a Wistar rat stock including a survey of the literature // *J. Gerontol.* 1981. Vol. 36. P. 259—279.
- Kunstýř I., Leuenerger H.-G.W.* Gerontological data of C57BL/6J mice. 1. Sex differences in survival curves // *Ibid.* 1975. Vol. 30. P. 157—162.
- Labat J.C.* Donnees de demographie regionale, 1962 // *Coll. INSEE.* 1970. N R3.
- Le Bras H.* Lois de mortalite et age limite // *Population.* 1976. Vol. 31. P. 655—692.
- Lery A.* Mortalite des personne tres agees // *Coll. INSEE.* 1976. N D49. P. 111—124.
- Leslie P.H., Ranson R.M.* The mortality, fertility and rate of natural increase in the vole (*Microtus agrestis*) as observed in the laboratory // *J. Anim. Ecol.* 1940. Vol. 9. P. 27—52.
- Leslie P.H., Tener J.S., Vizoso M. et al.* The longevity and fertility of the Orkney vole, *Microtus orcadensis*, as observed in the laboratory // *Proc. Zool. Soc. London.* 1955. Vol. 125. P. 115—125.
- Leslie P.H., Venables U.M., Venables N.S.V.* The fertility and population structure of the brown rat (*Rattus norvegicus*) in corn-riscks and some other habitats // *Ibid.* 1952. Vol. 122. P. 187—238.
- Lestienne R.* On the thermodynamical and biological interpretation of the Gompertzian mortality rate distribution // *Mech. Ageing Develop.* 1953. Vol. 42. P. 197—214.
- Levander O.A.* Selenium: Biochemical actions, interactions and some human health implications // *Clinical, biochemical and nutritional aspects of trace elements.* N.Y.: Liss, 1982. P. 345—368.
- Lindop P.J., Rotblat J.* Long-term effects of a single whole-body exposure of mice to ionizing radiations. Life shortening // *Proc. Roy. Soc. London B.* 1961. Vol. 154. P. 332—349.
- Lints F.A. (ed.)* Non-mammalian Models for Research on Aging. Karger; Basel, 1985.
- Lints F.A., Bourgeois M., Delalieux A. et al.* Does the female life span exceed that of the male? A study in *Drosophila melanogaster* // *Gerontology.* 1983. Vol. 29. P. 336—352.
- Lints F.A., Lints C.V., Bullens P. et al.* Unexplained variations in life span of the Oregon-R strain of *Drosophila melanogaster* over a four-year period // *Exp. Gerontol.* 1989. Vol. 24. P. 265—271.
- Lints F.A., Stoll J., Gruwez G. et al.* An attempt to select for increased longevity in *Drosophila melanogaster* // *Ibid.* 1979. Vol. 25. P. 192—204.
- Lipid Research Clinics Program.* The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trials results. 1. Reduction incidence of coronary heart disease // *J. Amer. Med. Assoc.* 1984. Vol. 251. P. 351—364.
- Little C.C., Murray W.S., Cloudman A.M.* The genetics of non-epithelial tumor formation in mice // *Amer. J. Cancer.* 1939. Vol. 36. P. 431—450.
- Litton J.R.* Specificity of the α -tocopherol (Vitamin E) effect on lifespan and fecundity of bdelloid rotifers // *Hydrobiologia.* 1987. Vol. 147. P. 135—139.
- Liu R.K., Walford R.L.* Laboratory studies on life-span, growth, aging and pathology of the annual fish *Cynolebias bellottii* Steindachner // *Zoologica.* 1969. Vol. 54. P. 1—16.
- Loeb J., Northrop J.H.* On the influence of food and temperature upon the duration of life // *J. Biol. Chem.* 1917. Vol. 32. P. 103—126.
- Lohmann W.* Altersindex und Interpretation der Absterbekurven // *Ztschr. Alternforsch.* 1977. Vol. 32. P. 461—466.
- Loo D.T., Fiquay J.I., Rawson C.L. et al.* Extended culture of mouse embryo cells without senescence: inhibition by serum // *Science.* 1987. Vol. 236. P. 200—202.
- Lopez A.D.* The sex mortality differential in developed countries // *Sex Differentials in Mortality: Trends, Determinants and Consequences* / Ed. A.D. Lopez, L.T. Ruzicka. Canberra: Austral. Nat. Univ., 1983. P. 53—120.
- Lorenz E., Hollcroft J.W., Miller E. et al.* Long-term effects of acute and chronic irradiation in mice. 1. Survival and tumor incidence following chronic irradiation of 0,11 R per day // *J. Nat. Cancer Inst.* 1955. Vol. 15. P. 1049—1058.
- Luckinbill L.S., Clare M.J.* Selection for life span in *Drosophila melanogaster* // *Heredity.* 1985. Vol. 55. P. 9—18.
- Luckinbill L.S., Clare M.J.* A density threshold for the expression of longevity in *Drosophila melanogaster* // *Ibid.* 1986. Vol. 56. P. 329—335.
- Luckinbill L.S., Clare M.J.* Letter to the editor // *Exp. Gerontol.* 1987. Vol. 22. P. 221—222.

- Ludwig F.C., Elashoff R.M. Mortality in syngenic rat parabionts of different chronological age // Trans. N.Y. Acad. Sci. Ser. 2, 1972. Vol. 34. P. 582—587.
- Lüers H. Die Beeinflussung der Vitalität durch multiple Allele untersucht an vestigial-Allelen von *Drosophila melanogaster* // W. Roux'Arch. Entwicklungsmech. Organism. 1935. Bd. 133. S. 88—117.
- MacArthur J.W., Baillie W.H.T. Metabolic activity and duration of life. 1. Influence of temperature on longevity in *Daphnia Magna* / J. Exp. Zool. 1929. Vol. 53. P. 221—242.
- MacArthur J.W., Baillie W.H.T. Sex differences in mortality in abraxastype species // Quart. Rev. Biol. 1932. Vol. 7. P. 313—325.
- Makeham W.M. On the law of mortality and the construction of annuity tables // J. Inst. Actuaries. 1860. Vol. 8. P. 301—310.
- Mallouk R.S. Longevity in vertebrates is proportional to relative brain weight // Fed. Proc. 1975. Vol. 34. P. 2102—2103.
- Man E.H., Sandhouse M.E., Burg J. et al. Accumulation of D-aspartic acid with age in the human brain // Science. 1983. Vol. 220. P. 1407—1408.
- Manson J.E., Stampfer M.J., Hennekens Ch.H. et al. Body weight and longevity. A reassessment // J. Amer. Med. Assoc. 1987. Vol. 257. P. 353—358.
- Manton J.E., Stallard E. Recent trends in mortality analysis. Orlando: Acad. Press, 1984.
- Manton J.E., Stallard E., Vaupel J.W. Alternative models for the heterogeneity of mortality risks among the aged // J. Amer. Statist. Assoc. 1986. Vol. 81. P. 635—644.
- Marechal R., Lion Y., Duchesne J. 1973. Radicaux libres organiques et longevite maximale chez les mammiferes et les oiseaux // C.R. Acad. Sci. D. 1973. Vol. 277. P. 1085—1094.
- Maslansky C.J., Williams G.M. Ultraviolet light-induced DNA repair synthesis in hepatocytes from species of different longevities // Mech. Ageing Develop. 1985. Vol. 29. P. 191—203.
- Masoro E.J. Life span extension and food restriction // Comprehens. Ther. 1988. Vol. 14. P. 9—13.
- Masoro E.J., Katz M.S., McMahan C.A. Evidence for the glycation hypothesis of aging from the food-restricted rodent model // J. Gerontol. 1989. Vol. 44. P. B20—B22.
- Matsumura T., Zerrudo Z., Hayflick L. Senescent human diploid cells in culture: Survival, DNA synthesis and morphology // Ibid. 1979. Vol. 34. P. 328—334.
- Matthes E. Der Einfluss der Fortpflanzung auf die Lebensdauer eines Schmetterlings (*Fumea Grassiorella*) // Ztschr. vergl. hysiol. 1951. Bd. 33. P. 1—13.
- McCarter R., Masoro E.J., Yu B.P. Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? // Amer. J. Physiol. 1985. Vol. 248. P. 488—490.
- McMillen M.M. Differential mortality by sex in fetal and neonatal deaths // Science. 1979. Vol. 204. P. 89—91.
- Medawar P.B. The uniqueness of the Individual. London: Methuen, 1957. 191 p.
- Meites J. Neuroendocrine biomarkers of aging in the rat // Exp. Gerontol. 1988. Vol. 23. P. 349—358.
- Mertz D.B., Park T., Youden W.J. Mortality patterns in eight strains of flour beetles // Biometrics. 1965. Vol. 21. P. 99—114.
- Messenger P.S. Use of life tables in a bioclimatic study of an experimental aphid-braconid wasp host-parasite system // Ecology. 1964. Vol. 45. P. 119—121.
- Millar J.S., Zammuto R.M. Life histories of mammals: an analysis of life tables // Ibid. 1983. Vol. 64. P. 631—635.
- Millar J.S., Zwiskel F.C. Determination of age, age structure, and mortality of the pika, *Ochotona princeps* (Richardson) // Canad. J. Zool. 1972. Vol. 50. P. 229—232.
- Miller J.S., Thomas J.L. The effect of larval crowding and body size on the longevity of adult *Drosophila melanogaster* // Ecology. 1958. Vol. 39. P. 118—125.
- Milne Ch.P. An estimate of the heritability of worker longevity or length of life in the honeybee // J. Apicult. Res. 1985. Vol. 24. P. 140—143.
- Miquel J., Economos A.G., Johnson J.E. A systems analysis — thermodynamics view of cellular and organismic aging // Aging and cell function // Ed. J.E. Johnson. N.Y., L.: Plenum Press, 1984. P. 247—280.

- Mode Ch.J., Ashleigh R.D., Zavodniack A. et al.* On statistical tests of significance in studies of survivorship in laboratory animals // *J. Gerontol.* 1984. Vol. 39. P. 36—42.
- Moore C.J., Schwartz A.G.* Inverse correlation between species lifespan and capacity of cultured fibroblasts to convert benzo(a)pyrene to water-soluble metabolites // *Exp. Cell Res.* 1978. Vol. 116. P. 359—364.
- Mos J., Hollander C.F.* Analysis of survival data on aging rat cohorts: pitfalls and some practical considerations // *Mech. Ageing and Develop.* 1987. Vol. 38. P. 89—105.
- Muenchow G.* Ecological use of failure time analysis // *Ecology.* 1986. Vol. 67. P. 246—250.
- MRFITRG.* Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results // *J. Amer. Med. Assoc.* 1982. Vol. 248. P. 1465—1477.
- Munir B., Sailer R.I.* Population dynamics of the tea scale *Fiorinia theae* (Homoptera: Diaspididae), with biology and life tables // *Environ. Entomol.* 1985. Vol. 14. P. 742—748.
- Murphy E.A.* Genetics of longevity in man // *The Genetics of Aging.* N.Y.: Plenum Press, 1978. P. 261—301.
- Murray W.S.* The breeding behavior of the dilute brown stock of mice (Little dba) // *Amer. J. Cancer.* 1934. Vol. 20. P. 573—593.
- Murray W.S., Hoffman J.G.* Physiological age as a basis for the comparison of strains of mice subject to spontaneous mammary carcinoma // *Cancer Res.* 1941. Vol. 1. P. 298—309.
- Murray W.S., Little C.C.* The genetics of mammary incidence in mice // *Genetics (USA).* 1935. Vol. 20. P. 466—496.
- Murray W.S., Little C.C.* Chromosomal and extrachromosomal influence in relation to the incidence of mammary tumors in mice // *Amer. J. Cancer.* 1939. Vol. 37. P. 536—552.
- Mutanen M., Koivistoinen P.* The role of imported grain on the selenium intake of Finnish population in 1941—1981 // *Intern. J. Vitam. and Nutr. Res.* 1983. Vol. 53. P. 102—108.
- Myers G.G., Manton K.G.* Compression of mortality: Myth or reality? Durham: Duke Univ. Cent. Demogr. Stud., 1983.
- Nakano M., Mizuno R., Gotoh S.* Accumulation of cardiac lipofuscin in mammals: correlation between sexual maturation and the first appearance of lipofuscin // *Mech. Ageing and Develop.* 1990. Vol. 52. P. 93—106.
- Neary G.J., Munson R.J., Mole R.H.* Chronic radiation hazards. L. etc.: Pergamon press, 1957.
- Nowell P.C., Cole L.J.* Late effects on fast neutrons versus X-rays in mice: Nephrosclerosis, tumors, longevity // *Radiat. Res.* 1959. Vol. 11. P. 545—556.
- Noyes B.* Experimental studies on the life-history of a rotifer reproducing parthenogenetically (*Proales decipiens*) // *J. Exp. Zool.* 1922. Vol. 35. P. 225—255.
- Oliff W.D.* The mortality, fecundity and intrinsic rate of natural increase of the multimammate mouse *Rattus (Mastomys) natalensis* (Smith) in the laboratory // *J. Amer. Ecol.* 1953. Vol. 22. P. 217—226.
- Oliver M.F.* Reducing cholesterol does not reduce mortality // *J. Amer. College Cardiol.* 1988. Vol. 12. P. 814—817.
- Ono T., Okada S.* Unique increase of superoxide dismutase level in brains of long living mammals // *Exp. Gerontol.* 1984. Vol. 19. P. 349—354.
- Osanaï M.* Longevity and body weight loss of silkworm moth, *Bombyx mori*, varied by different temperature treatments // *Ibid.* 1978. Vol. 13. P. 375—388.
- Owsley D.W., Bass W.M.* A demographic analysis of skeletons from the Lirson site (39WW2) Walworth County, South Dakota: vital statistics // *Amer. J. Physical Anthropol.* 1979. Vol. 51. P. 145—154.
- Pakin Yu.V., Hrisanov S.M.* Critical analysis of the applicability of the Gompertz-Makeham law in human populations // *Gerontology.* 1984. Vol. 30. P. 8—12.
- Park T.* Life tables for the black flour-beetle *Tribolium madens* Charp // *Amer. Natur.* 1945. Vol. 79. P. 436—444.
- Pashko L.L., Schwartz A.G.* Inverse correlation between species life span and specific cytochrome P-448 content of cultured fibroblasts // *J. Gerontol.* 1982. Vol. 37. P. 38—41.
- Pashko L.L., Schwartz A.G.* Effects of food restriction, dehydroepiandrosterone, or obesity on the

- binding of ^3H -7,12-dimethylbenz(a)anthracene to mouse skin DNA // *Ibid.* 1983. Vol. 38. P. 8—12.
- Pearl R.* The biology of death. Philadelphia: Lippincott, 1922.
- Pearl R.* Studies on human longevity. 4. The inheritance of longevity // *Hum. Biol.* 1931. Vol. 3. P. 245—269.
- Pearl R., Miner J.R.* Experimental studies on the duration of life. XIV. The comparative mortality of certain lower organisms // *Quart. Rev. Biol.* 1935. Vol. 10. P. 60—79.
- Pearl R., Miner J.R.* Life tables for the pecan nut case bearer, *Acrobasis caryae* Grote // *Mem. Mus. Roy. Hist. Natur. Belg. Ser. 2.* 1936. N 3. P. 169—184.
- Pearl R., Miner J.R.* Experimental studies on the duration of life. 16. Life tables for the flour beetle *Tribolium confusum* Duval // *Amer. Natur.* 1941. Vol. 75. P. 5—19.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. 1. Introductory discussion of the duration of life in *Drosophila* // *Ibid.* 1921. Vol. 55. P. 481—500.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. 2. Hereditary differences in duration of life in line-bred strains of *Drosophila* // *Ibid.* 1922a. Vol. 56. P. 174—187.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. 3. The effect of successive etherizations on the duration of life of *Drosophila* // *Ibid.* 1922b. Vol. 56. P. 273—280.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. 4. Data on the influence of density of population on duration of life in *Drosophila* // *Ibid.* 1922c. Vol. 56. P. 312—321.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. 5. On the influence of certain environmental factors on the duration of life *Drosophila* // *Ibid.* 1922d. Vol. 56. P. 335—398.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. IX. New life tables for *Drosophila* // *Ibid.* 1924a. Vol. 58. P. 71—82.
- Pearl R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. X. Studies on the duration of life of *Drosophila melanogaster* in the complete absence of food // *Ibid.* 1924b. Vol. 58. P. 193—218.
- Pearl R., Pearl R.W.* The ancestry of the long-lived. L.: Milford, 1934. 228 p.
- Pearl R., Miner J.R., Parker S.L.* Experimental studies on the duration of life. 9. Density of population and life duration in *Drosophila* // *Amer. Natur.* 1927. Vol. 61. P. 289—318.
- Pearl R., Parker S.L., Gonzales B.M.* Experimental studies on the duration of life. 7. The Mendelian inheritance of duration of life in crosses of wild type and Quintuple stocks of *Drosophila melanogaster* // *Ibid.* 1923. Vol. 57. P. 153—192.
- Perks W.* On some experiments in the graduation of mortality statistics // *J. Inst. Actuaries.* 1932. Vol. 63. P. 12—40.
- Petranka J.W.* Does age-specific mortality decrease with age in amphibian larvae? // *Copeia.* 1985. N 4. P. 1080—1083.
- Philippe P.* Familial correlations of longevity: An isolate-based study // *Amer. J. Med. Genet.* 1978. Vol. 2. P. 121—129.
- Piantanelli L.* A mathematical model of survival kinetics. 1. Teoretical basis // *Arch. Gerontol. and Geriatr.* 1986. Vol. 5. P. 107—118.
- Pioli G., Palummeri E., Girasole G.* et al. Senescenza: Aspetti Biologici. P. 2. Maximum Life Span // *G. Gerontol.* 1986. Vol. 34. P. 442—451.
- Plummer M.V.* Demography of green snakes (*Opheodrys aestivus*) // *Herpetologica.* 1985. Vol. 41. P. 373—381.
- Poiley S.M.* Breeding and care of the syrian hamster *Cricetus auratus* // *The Care and Breeding of laboratory animals* / Ed. E.J. Farris. N.Y., 1957.
- Polskie tablice wymieralnosci, 1963—1965, według wojewodztw.* Warszawa: Główny urzand statyst., 1967.
- Portier C.J., Hedges J.S., Hoel D.G.* Age-specific models of mortality and tumor onset for historical control animals in the national toxicology program's carcinogenicity experiments // *J. Nat. Cancer Inst.* 1986. Vol. 46. P. 4372—4378.
- Preston S.H., Nelson V.E.* Structure and change in causes of death: an international summary // *Pop. Stud.* 1974. Vol. 28. P. 19—51.

- Promislow D.E.L., Harvey P.H.* Living fast and dying young: a comparative analysis of life-history variation among mammals // *J. Zool.* 1990. Vol. 220. P. 417—437.
- Prothero J., Jürgens K.D.* Scaling of maximal lifespan in mammals: a review // *Evolution of longevity in Animals: A comparative approach* / Ed. A.D. Woodhead, K.H. Thompson. N.Y.: Plenum press, 1987. P. 49—74.
- Rau Ph.* The biology of the roach *Blatta orientalis* Linn // *Trans. Acad. Sci. St Louis.* 1924. Vol. 25. P. 57—79.
- Rau Ph., Rau N.* Longevity in saturnid moths: An experimental study // *J. Exp. Zool.* 1912. Vol. 12. P. 179—204.
- Read A.F., Harvey P.H.* Life history differences among the eutherian radiations // *J. Zool.* 1989. Vol. 219. P. 329—353.
- Redman H.C., Hobbs C.H., Rebar A.H.* Survival distribution of syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*, Sch: SYR) used during 1972—1977 // *The Syrian Hamster in Toxicology and Carcinogenesis Research* / Ed. F. Homburger. Basel, 1979. P. 108—117.
- Relman A.S.* Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 318. P. 245—246.
- Report from the Committee of principal investigators.* A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate // *Brit. Heart. J.* 1978. Vol. 40. P. 1069—1118.
- Rheinwald J.G., Green H.* Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes // *Nature.* 1977. Vol. 265. P. 421—424.
- Richdale L.E.* A Population study of Penguins. Oxford: Clarendon Press, 1957.
- Richie J.P., Mills B.J., Lang C.A.* Correction of a glutathione deficiency in the aging mosquito increases its longevity (42454) // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1987. Vol. 184. P. 113—117.
- Richter C., Park G.W., Ames B.N.* Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1988. Vol. 85. P. 6465—6467.
- Risto K.* Cohort mortality in Finland from 1851 // *Tutkimuksia.* 1980. N 57. P. 1—97.
- Rockstein M.* Longevity of male and female house flies // *J. Gerontol.* 1957. Vol. 12. P. 253—256.
- Rockstein M., Lieberman H.M.* A life table for the common house fly, *Musca domestica* // *Gerontologia.* 1959. Vol. 3. P. 23—26.
- Röhme D.* Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981. Vol. 78. P. 5009—5013.
- Rosenberg B., Juckett D.A.* Preliminary studies of a new stochastic human death function involving small integers // *Mech. Ageing and Develop.* 1987. Vol. 40. P. 223—241.
- Rosenberg B., Kemeny G., Smith L.G.* et al. The kinetics and thermodynamics of death in multicellular organisms // *Ibid.* 1973. Vol. 2. P. 275—293.
- Ross M.H.* Length of life and nutrition in the rat // *J. Nutr.* 1961. Vol. 75. P. 197—210.
- Rotstein M.* Biochemical studies of aging // *Chem. and Eng. News.* 1986. Vol. 64. P. 26—39.
- Rubner M.* Probleme des Wachstums und der Lebensdauer. Wien: Mitt. Ges. Innere Med. und Kinderheilk. 1908. Bd. 7. P. 58—72.
- Saboulin M.* Donnees de demographie regionale, 1975 // *Coll. INSEE.* 1981. N D82.
- Sacher G.A.* On the statistical nature of mortality with special reference to chronic radiation mortality // *Radiology.* 1956. Vol. 67. P. 250—258. With discussion.
- Sacher G.A.* Relation of lifespan to brain weight and body weight // *The Lifespan of Animals* / Ed. G.E.W. Wolstenholme, M. O'Connor. Boston: Little, Brown, 1959. P. 115—141.
- Sacher G.A.* The Gompertz transformation in the study of the injury—mortality relationship: Application to late radiation effects and ageing // *Radiation and Ageing* // Ed. P.J. Lindop, G.A. Sacher. L.: Taylor and Francis, 1966. P. 411—441.
- Sacher G.A.* Evaluation of the entropy and information terms governing mammalian longevity // *Interdiscipl. Top. Gerontol.* 1976a. Vol. 9. P. 69—82.
- Sacher G.A.* Longevity in vertebrates: a further comment // *Fed. Proc.* 1976b. Vol. 35. P. 1112.
- Sacher G.A.* Life table modification and life prolongation // *Handbook of the Biology of Aging* / Ed. C.E. Finch, L. Hayflick. N.Y.: Reinhold, 1977. P. 582—638.

- Sacher G.A.* Evolution of longevity and survival characteristics in mammals / *The Genetics of Aging* / Ed. E.L. Schneider. N.Y.; L.: Plenum Press, 1978a. P. 151—168.
- Sacher G.A.* Longevity and aging in vertebrate evolution // *BioScience*. 1978b. Vol. 28. P. 497—501.
- Sacher G.A., Duffy P.H.* Genetic relation of life span to metabolic rate for inbred mouse strains and their hybrids // *Fed. Proc.* 1979. Vol. 38. P. 184—188.
- Sacher G.A., Hart R.W.* Longevity, aging and comparative cellular and molecular biology of the house mouse, *Mus musculus*, and the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus* // *Birth Defects: Orig. Article Ser.* 1978. Vol. 14. P. 71—96.
- Sacher G.A., Trucco E.* The stochastic theory of mortality // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1962. Vol. 96. P. 985—1007.
- Salonen J.T.* Selenium in ischaemic heart disease // *Intern J. Epidemiol.* 1987. Vol. 16. P. 323—328.
- Salonen J.T., Alfthan G., Huttunen G.K.* et al. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study // *Lancet*. 1982. Vol. 2. P. 175—179.
- Sathe T.V.* Life table and intrinsic rate of increase of *Cotesia diurnii* Chalikwar and Rao (Hymenoptera: Braconidae), a larval parasitoid of *Exelastis atomosa* Wals // *Entomon.* 1986. Vol. 11. 281—283.
- Sauvy A.* Les limites de la vie humaine. P.: Hachette, 1961.
- Sawada M., Carlson J.C.* Association between lipid peroxidation and life-modifying factors in rotifers // *J. Gerontol.* 1987. Vol. 42. P. 451—456.
- Schlettwein-Gsell D.* Survival curves of an old age rat colony // *Gerontologia*. 1970. Vol. 16. P. 111—115.
- Schneider E.L.* Cytogenetics of aging // *The Genetics of Aging* / Ed. E.L. Schneider. N.Y., L.: Plenum Press, 1978. P. 27—52.
- Schneider E.L.* Aging research: Challenge of the twenty-first century // *Molecular Biology of Aging: Proc. Symp.* N.Y.; L., 1984. P. 1—11.
- Schneider E.L., Brody G.A.* Aging, natural death and the compression of morbidity: Another view // *N. Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309. P. 854—856.
- Schwartz A.G.* Correlation between species life span and capacity to activate 7,12-dimethylbenz(a)anthracene to a form mutagenic to a mammalian cell // *Exp. Cell Res.* 1975. Vol. 94. P. 445—447.
- Schwartz A.G., Moore C.J.* Inverse correlation between species life span and capacity of cultured fibroblasts to bind 7,12-dimethylbenz(a)anthracene to DNA // *Ibid.* 1977. Vol. 109. P. 448—450.
- Schwartz A.G., Moore C.J.* Inverse correlation between species life span and capacity of cultured fibroblasts to metabolize polycyclic hydrocarbon carcinogens // *Fed. Proc.* 1979. Vol. 38. P. 1989—1992.
- Service P.M., Hutchinson E.W., Rose M.R.* Multiple genetic mechanisms for the evolution of senescence in *Drosophila melanogaster* // *Evolution*. 1988. Vol. 42. P. 708—716.
- Shamberger R.J., Gunsch M.S., Willis Ch.E., McCormack L.J.* Selenium and heart disease. 2. Selenium and other trace metal intakes and heart disease in 25 countries // *Trace Substances in Environmental Health-XII* / Ed. D.D. Hemphill. Columbia: Univ. Mo. press, 1978. P. 48—52.
- Shamberger R.J., Willis Ch.E., McCormack L.J.* Selenium and heart disease. III. Blood selenium and heart mortality in 19 states // *Trace substances in environmental health-XIII*. Ed. D.D. Hemphill. Columbia: Univ. Mo. press, 1979. P. 59—63.
- Sherman P.W., Morton M.L.* Demography of Belding's ground squirrels // *Ecology*. 1984. Vol. 65. P. 1617—1628.
- Shiff C.J.* Studies on *Bulinus (Physopsis) globosus* in Rhodesia. I. The influence of temperature on the intrinsic rate of natural increase // *Ann. Trop. Med. and Parasitol.* 1964. Vol. 58. P. 94—105.
- Sinclair A.R.E.* The natural regulation of buffalo populations in East Africa. 3. Population trends and mortality // *E. Afr. Wildlife J.* 1974. Vol. 12. P. 185—200.
- Sivaprakasam N., Balasubramanian G., Venkatesan S.* et al. Life-table and intrinsic rate of increase of *Bracon kirkpatricki* Wilkinson on *Corcyra cephalonica* Stainton // *Ind. J. Agr. Sci.* 1985. Vol. 55. P. 762—764.

- Skurnick I.D., Kemeny G.* Stochastic studies of aging and mortality in multicellular organisms. I. The asymptotic theory // *Mech. Ageing and Develop.* 1978a. Vol. 7. P. 65—80.
- Skurnick I.D., Kemeny G.* Stochastic studies of aging and mortality in multicellular organisms. 2. The finite theory // *Ibid.* 1978b. Vol. 10. P. 157—172.
- Sluiter J.W., Van Heerdt P.F., Bezem J.J.* Population statistics of the bat *Myotis Mystacinus*, based on the marking-recapture method // *Arch. Neerl. Zool.* 1956. Vol. 12. P. 64—88.
- Slob W., Janse C.* A quantitative method to evaluate the quality of interrupted animal cultures in aging studies // *Mech. Ageing and Develop.* 1988. Vol. 42. P. 275—290.
- Smith G.S., Walford R.L., Mickey M.R.* Lifespan and incidence of cancer and other diseases in selected long-lived inbred mice and their F₁ hybrids // *J. Nat. Cancer Inst.* 1973. Vol. 60. P. 1195—1213.
- Social Security Administration.* Office of the Actuary. Life tables for the United States, 1900—2050: Actuarial study N 87. Wash. (D.C.): US Gov. Print. Off., 1982. SSA Publ. N 11—11534.
- Sohal R.S., Svensson I., Sohal B.H., Brunk U.T.* Superoxide anion radical production in different animal species // *Mech. Ageing and Develop.* 1989. Vol. 49. P. 129—135.
- Solomon M.* *Future Life* / Transl. G. Daniels. N.Y.: Macmillan, 1983.
- Spector I.M.* Animal longevity and protein turnover rate // *Nature.* 1974. Vol. 249. P. 66.
- Stanley J.F., Pye D., MacGregor A.* Comparison of doubling numbers attained by cultured animal cells with life span of species // *Ibid.* 1975. Vol. 255. P. 158—159.
- Starmer W.T., Heed W.B., Rocwood-Sluss E.S.* Extension of longevity in *Drosophila mojavensis* by environmental ethanol: Differences between subraces // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1977. Vol. 74. P. 387—391.
- Statist.tidskrift* 1959. N 5. S. 310; N 10. S. 592—593; *Ibid.* 1960. N 3. S. 202—203; *Ibid.* 1961. N 3. S. 200—201; *Ibid.* 1962. N 2. S. 124—125.
- Statist.meddelanden B.* 1963. N 18. S 4—5; *Ibid.* 1964. N 17. S. 2—3; *Ibid.* 1965. N 21. S. 3—6; *Ibid.* 1966; N 20. S. 5—6; *Ibid.* 1968. N 4. S. 3—4; 1969. N 5. S. 3—4; *Ibid.* 1971. N 13. S. 4—9.
- Steinfeld H.* Length of life of *Drosophila melanogaster* under aseptic conditions // *Univ. Calif. Publ. Zool.* 1929. Vol. 31. P. 131—178.
- Storer J.B.* Evaluation of radiation response as an index of aging in mice // *Radiat. Res.* 1962. Vol. 17. P. 878—902.
- Storer J.B.* Radiation resistance with age in normal and irradiated populations of mice // *Ibid.* 1965. Vol. 25. P. 435—459.
- Storer J.B.* Life shortening in RFM and BALB/c mice as a function of radiation quality, dose and dose rate // *Ibid.* 1979. Vol. 78. P. 122—161.
- Strehler B.L.* Studies on the comparative physiology of aging. 2. On the mechanism of temperature life-shortening in *Drosophila melanogaster* // *J. Gerontol.* 1961. Vol. 16. P. 2—12.
- Strehler B.L.* *Time, Cells, and Ageing.* 2nd edition. N.Y., L.: Acad. Press, 1977.
- Strehler B.L., Mildvan A.S.* General theory of mortality and aging // *Science.* 1960. Vol. 132. P. 14—21.
- Sullivan J.L.* Superoxide dismutase, longevity and specific metabolic rate // *Gerontology.* 1982. Vol. 28. P. 242—244.
- Sunlin M.* The evolution of the inherent lifespan and its implications in experimental gerontology // *Rejuvenation.* 1985. Vol. 13. P. 52—54.
- Sutherland V., Bailar J.C.* The multihit model of carcinogenesis: etiologic implications for colon cancer // *J. Chron. Diseases.* 1984. Vol. 37. P. 465—480.
- Suyama I., Iwasaki T.* Radiation-induced life span shortening of *Artemia* under different temperature conditions // *Exp. Gerontol.* 1976. Vol. 11. P. 133—140.
- Swim H.E.* Microbiological aspects of tissue culture // *Annu. Rev. Microbiol.* 1959. Vol. 13. P. 141—176.
- Swim H.E., Parker R.F.* Culture characteristics of human fibroblasts propagated serially // *Amer. J. Hyg.* 1957. Vol. 66. P. 235—243.
- Szabo I., Szabo M.* Lebensdauer, Wachstum und Altern: Studiert bei der Nachtschneckenart *Agriolimax agrestis* L. // *Biol. Genet.* 1929. Vol. 7. P. 95—118.

- Taber R.D., Dasmann R.F.* The dynamics of three natural populations of the deer *Odocoileus hemionus columbianus* // *Ecology*. 1958. Vol. 38. P. 233—246.
- Tablas de mortalidad provinciales (1969—1972 ano 1970)*. Madrid: Inst. Nac. estad., 1978.
- Tabuas abreviada de mortalidade distritais e regionais 1959—1962 e 1969—1972*. Lisboa: Centro estud. demogr., 1976. Caderno N 4.
- Tantawy A.O., El-Helw M.R.* Studies of natural populations of *Drosophila*. 9. Some fitness component and their heritabilities in natural and mutant populations of *Drosophila melanogaster* // *Genetics (USA)*. 1970. Vol. 64. P. 79—91.
- Tatner P.* Survival rates of urban Magpies // *Ring. and Migrat.* 1986. Vol. 7. P. 112—118.
- Tinkl D.W.* The life and demography of the sideblotched lizard, *Uta stansburiana* // *Misc. Publ. Mus. Zool. Univ. Mich.* 1967. N 132. P. 1—182.
- Thatcher A.R.* The span of life. Abstract of the discussion // *J. Inst. Actuaries*. 1982. Vol. 109. P.346—349.
- The Guinness Book of Records 1990* / Ed. D.Mc. Farlan // Barcelona: Guinness, 1990.
- The 15th life tables*. Tokio: Statist. and inform.dep.: Minister's sekretariat: Ministry of health and welfare, 1984.
- The New Encyclopædia Britannica*: In 32 vol. 15th Ed. Chicago: Encicl. Brit. 1989.
- Thomson J.F., Grahn D.* Life shortening in mice exposed to fission neutrons and γ -rays. 7. Effects of 60 once-weekly exposures // *Radiat. Res.* 1988. Vol. 115. P. 347—360.
- Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D.* et al. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and X-rays. I. Single and short-term fractionated exposures // *Ibid.* 1981. Vol. 86. P. 559—572.
- Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D.* Life shortening in mice exposed to fission neutrons and γ -rays. 4. Further studies with fractionated neutron exposures // *Ibid.* 1985a. Vol. 103. P. 77—88.
- Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D.* Life shortening in mice exposed to fission neutrons and γ -rays. V. Further studies with single low doses // *Ibid.* 1985b. Vol. 104. P. 420—428.
- Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G.* *Biophysik. I. Das Treffenprinzip in der Biologie*. Leipzig, 1947.
- Tolmasoff J.M., Ono T., Cutler R.G.* Superoxide dismutase: Correlation with life-span and specific metabolic rate in primate species // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1980. Vol. 77. P. 2777—2781.
- Treton J.A., Courtois Y.* Correlation between DNA excision repair and mammalian lifespan in lens epithelial cells // *Cell Biol. Intern. Reports*. 1982. Vol. 6. P. 253—260.
- Treton J., Courtois Y.* Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and a lens growth parameter // *Gerontology*. 1989. Vol. 35. P. 88—94.
- Unlü H., Bozcuk A.N.* Genetics of longevity in *Drosophila*. I. The effects of w, m and f mutant genes in various genotype combinations // *Exp. Gerontol.* 1979. Vol. 14. P. 117—124.
- Van Herwege J., David J.* Reduction of longevity in *Drosophila* by chronic injection of a bacterial toxin // *Ibid.* 1970. Vol. 14. P. 117—124.
- Van Leeuwen C.J., Luttmer W.J., Griffioen P.S.* The use of cohorts and populations in chronic toxicity studies with *Daphnia magna*: a cadmium example // *Ecotoxicol. and Environ. Safety*. 1985. Vol. 9. P. 26—39.
- Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E.* The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography*. 1979. Vol. 16. P. 439—454.
- Vellisto I.E., Bang F.B.* Effect of differential parity through five generations on the incidence of tumors in C3Hf mice // *J. Nat Cancer Inst.* 1968. Vol. 40. P. 1213—1221.
- Vetukhiv M.* Longevity of hybrids between geographic populations of *Drosophila pseudoobscura* // *Evolution*. 1957. Vol. 11. P. 348—360.
- Vinegar M.B.* Demography of the striped plateau lizard *Sceloporus virgatus* // *Ecology*. 1975. Vol. 56.
- Von Ardenne.* Stimulation of the defence mechanism against diseases and the reduction of their perilousness in old age as actual ways to approach the biological limit of human life // *Rejuvenation*. 1985. Vol. 13. P. 66—78.
- Von Hahn H.P.* The biological aging process. // *Experientia*. 1983. Vol. 39. P. 47—49.
- Wainscoat J.S., Peto T.E.A., Waswo A.* HLA genes and longevity // *Lancet*. 1987. Vol. 2. P. 1399.
- Waldron I.* What do we know about causes of sex differences in mortality? A review of the literature // *Popul. Bull. UN*. 1985. N 18.

- Waldron I.* Causes of the sex differential in longevity // *J. Amer. Geriatrics Soc.* 1987. Vol. 35.
- Walford R.L.* Maximum life span. N.Y., L.: Norton, 1983.
- Walford R.L.* The 120-year diet. N.Y.: Simon and Schuster, 1986.
- Walford R.L., Smith G.C., Meredith P.L.* et al. Immunogenetics of aging // *The Genetics of Aging* / Ed. E.L. Schneider. N.Y.; L.: Plenum Press, 1978. P. 383—401.
- Walton J.* The role of limited cell replicative capacity in pathological age change: A review // *Mech. Ageing and Devel* 1982. Vol. 19. P. 217—244.
- Waters W.E.* The life table approach to analysis of insect impact // *J. Forest.* 1969. Vol. 67.
- Weibull W.A.* A statistical distribution function of wide applicability // *J. Appl. Mech.* 1951. Vol. 18. P. 293—297.
- Weismann A.* Über die Dauer des Lebens. Jena, 1882.
- Weismann A.* Über Leben und Tod. Jena, 1884.
- Weismann A.* Über Leben und Tod. Jena: Fisher, 1892.
- Weisner B.P., Sheard N.M.* The duration of life in an albino rat population // *Proc. Roy. Soc. Edinburgh.* 1935. Vol. 55. P. 1—22.
- Werkö L.* The enigma of coronary heart disease and its prevention // *Acta Med. Scand.* 1987. Vol. 221.
- Williams G.C.* Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence // *Evolution.* 1957. Vol. 11. P. 398—411.
- Williams W.P.* The growth and mortality of four species of fish in the river Thames at Reading // *J. Anim. Ecol.* 1967. Vol. 36. P. 695—720.
- Winsor Ch.P., Winsor A.A.* Longevity and fertility in the pond snail, *Lymnaca columella* // *J. Wash. Acad. Sci.* 1935. Vol. 25. P. 302—307.
- Witkowski J.A.* Cell aging in vitro: A historical perspective // *Exp. Gerontol.* 1987. Vol. 22.
- Witten M.* A return to the time, cells, systems, and aging: III. Gompertzian models of biological aging and some possible roles for critical elements // *Mech. Ageing and Develop.* 1985. Vol. 32.
- Witten M.* A return to time, cells, systems, and aging: IV. Further thoughts on Gompertzian survival dynamics — the neonatal years // *Ibid.* 1986. Vol. 33. P. 177—190.
- Woodbury M.A., Manton K.J.* A theoretical model of the physiological dynamics of circulatory disease in human populations // *Hum. Biol.* 1983. Vol. 55. P. 417—441.
- Woodhead A.D., Thompson K.H.* (Eds.). Evolution of longevity in animals: a comparative approach. N.Y.: Plenum Press. 1987.
- Woodruffe G.E.* A life-history study of the brown house moth *Hofmanophila pseudosprella* (Saint.) (Lep., Oecophoridae) // *Bull. Res.* 1951. Vol. 41. P. 529—553.
- World Health Statistics Annual.* Geneva: World Health Organization, 1968—1987.
- Wright A.W., Klinck G.H., Wolfe J.M.* The pathology and pathogenesis of mammary tumors occurring spontaneously in the Albany strain of rats // *Amer. J. Pathol.* 1940. Vol. 16.
- Young F.E., Nightingale S.L., Temple R.A.* The preliminary report of the findings of the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. // *J. Amer. Med. Assoc.* 1988. Vol. 255.
- Young O.P.* Survival of a carrion beetle, *Necrodea surinamensis* (Coleoptera: Silphidae), on a diet of dead fall armyworm (Lepidoptera: Nostuidae) larvae // *J. Entomol. Sci.* 1985. Vol. 20.
- Yu B.P., Laganieri S., Kim J.W.* Influence of life-prolonging food restriction on membrane lipo-peroxidation and antioxidant status // *Oxygen Radicals in Biology and Medicine* / Ed. M.G. Simic et al. N.Y. etc.: Plenum Press, 1989.
- Yugas J.M., Clapp N.K.* Incidence of leukemia and nonlymphatic tumors in mice with glomerulosclerosis and allied disorders // *J. Nat. Cancer Inst.* 1972. Vol. 48. P. 367—373.
- Zammuto R.M.* Life histories of birds: clutch size, longevity, and body mass among North American game birds // *Canad. J. Zool.* 1986. Vol. 64. P. 2739—2749.
- Zammuto R.M.* Life histories of mammals: analyses among and within *Spermophilus columbianus* life tables // *Ecology.* 1987. Vol. 68. P. 1351—1363.
- Zammuto R.M., Sherman P.W.* A comparison of time-specific and cohort-specific life tables for Belding's ground squirrels, *Spermophilus beldingi* // *Canad. J. Zool.* 1986. Vol. 64. P. 602—605.
- Zepelin H., Rechtschaffen A.* Mammalian sleep, longevity and energy metabolism // *Brain, Behav. and Evol.* 1974. Vol. 10. P. 425—470.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аборты спонтанные 20, 167
половые различия 167
- Абсолютный предел продолжительности жизни 19, 100, 106, 107, 111—112, 114, 124, 249
- Адаптационной детерминации гипотеза 84, 85
- Антиоксиданты 159, 161, 182
- Биномиальный закон смертности 47—48, 223—225, 228, 230—231, 235
обобщенный 47—48
- Биология продолжительности жизни
история развития 5, 10—13
история термина 5, 12
ключевая проблема 20—35
определение дисциплины 5
перспективы развития 249—252
связь с другими науками 5, 6, 9—10, 13—15
современное состояние 14—18, 250
эпидемиологический подход 75—89
- Биологическая компонента смертности 72, 76
- Биологические характеристики продолжительности жизни человека 70—76
- Биологический предел продолжительности жизни 90, 103, 105, 146
- Биохимическая амортизация организма 153
- Близнецы, различия в продолжительности жизни 40, 97
- Быстродействие (номинальное и эффективное) 199
- Вейбулла распределение (закон, формула) 47, 48, 57, 66, 208—210, 219, 222, 223, 225, 228, 230, 234
обобщенное 47, 48, 57, 66
- Вероятность смерти (q_x) 22—24, 42—44, 115—116
- сравнение с интенсивностью смертности 44—45, 109—110
- Видовая интенсивность смертности 128—129
- Видовая продолжительность жизни 16, 101, 128—129, 149, 152
- Видовой предел длительности жизни 16, 103, 104, 106, 111—114, 124, 125, 138, 197
- Видовые инварианты продолжительности жизни 113, 121, 125
- Возрастная (биологическая) компонента смертности 56, 72, 76
- Возрастная дискриминация 62, 63
- Генетика продолжительности жизни 36—42, 132
- Генетической детерминации гипотеза 84
- Гетерозис 38, 130, 179
- Гипотеза биохимической амортизации организма 153
дифференцировки 193
ограниченной надежности организма 90, 97—100
экологического кризиса 90—91
эндогенных причин смерти 90, 91—97
- Гипотермия 179—181
- Гомперца закон 11—12, 46, 51—55
- Гомперца—Мейкема закон (формула) 11—12, 46, 51—57
- Гомперца функция 12, 46
- исторически стабильные параметры 70—74
- история открытия 11—12, 46
- Мейкема параметр 12, 46
- оценивание параметров 67—69
- Демографический взрыв 7
- Деректангуляризация кривой дожития 99
- Дивергенция смертности 88, 89
- Дифференцировки гипотеза 188, 190, 193—194
- Избыточность 161, 162, 200, 210, 211, 247, 249
- Износа гипотеза 46, 137—138, 181, 183, 195
- Инверсия смертности 86, 89
- Интенсивность отказов 45, 47

- Интенсивность (сила) смертности 44—48, 51—53
 методы оценки 44—45
 определение понятия 44
 синонимы 44
 сравнение с вероятностью смерти 44—45, 109—110
- К-критерий** 53—54
 Каскад зависимых отказов 97, 138, 200, 212
 Квота на смерть 97, 237
 Компенсационный эффект смертности 126—130, 216, 221, 224, 225, 229, 230, 232, 235, 249, 251
 история открытия 126
 Компрессия заболеваемости 112
 Конвергенция смертности 87, 89
 Корреляция Стрелера—Милдвана 120—125
 ложная корреляция 122, 123
 "Кошей Бессмертный" 206
 Коэффициент половой согласованности 169, 170
 Коэффициент усиления смертности 242, 243
 Кривая дожития (выживания) 15, 99
 деректангуляризация 99
 ректангуляризация 99
- Лавинообразное разрушение организма** 212—216
- Максимальная продолжительность жизни** 102—107, 114
- Нагрузочная характеристика** 199
 Надежности теория 13, 195—200, 209, 218
 Надежностная концепция продолжительности жизни 154
 Наибольшая характеристическая продолжительность жизни 104, 106, 107
 Наследуемость продолжительности жизни 36—40, 112, 132, 246
 Начальный виртуальный возраст популяции 228, 235
 системы 223
 Нежилец 97, 98
- Ограничение калорийности диеты** 181—183
 Ограниченной надежности организма гипотеза 90, 97—100
 Остаточная смертность 243
 Отбор на увеличение продолжительности жизни 37—39
 Отказ 200
 внезапный 200
 восстанавливаемый 200
 зависимый 97, 138, 200, 212, 213
- невосстанавливаемый 200
 независимый 200
 постепенный 200
 Относительное превышение смертности мужчин (ОПСМ) 173—174
 Отношение "сигнал/шум" 180, 182
- Парадокс лишних причин смерти** 245
 Первая асимптотическая функция распределения наименьших значений 137
 Половой диморфизм смертности 159—178
 продолжительности жизни 76—78, 159—178
 Половые различия по срокам жизни 159—178
 Потенциальная продолжительность жизни 112
 Практический предел продолжительности жизни 114
 Предикторы продолжительности жизни 154—159
 Принципы достаточной аппроксимации при наименьшем числе параметров 50, 57
 локального описания 50, 57
 суммы двух типов смертности 56, 57
 теоретической обоснованности 50, 57
 универсальности 50, 57
 Приоритет родительских признаков 155, 156
 Причины смерти 91—97, 168—178, 236—246
 взаимодействие 96, 236—246
 квази-эндогенные 93
 не согласованные по полу 169, 173, 174
 согласованные по полу 169—175
 экзогенные 91—97
 эндогенные 91—97
 Продление жизни 7—9, 17, 90—100, 159, 161, 179—183, 251—252
 Продолжительность жизни абсолютный верхний предел 19, 100, 106, 107, 111—112, 114, 124, 249
 биологические характеристики 66—74
 биологический предел 90, 103, 105, 146
 вариабельность 21, 35—42
 видовая 16, 101—130, 149, 152
 видовой предел 16, 103, 104, 106—114, 124, 125, 138, 197
 видовые инварианты 113, 121, 125
 внутривидовые различия 154—159
 генетика 17, 36—42, 132
 коэффициент вариации 21, 41
 коэффициент наследуемости 37
 максимальная 102—107, 114
 математические модели 201—249
 межвидовые различия 5, 17, 113, 138—153
 механизмы детерминации 131—200

- надежностная концепция 154—155, 195—200
- наибольшая характеристическая 104, 106, 107
- наследуемость 5, 36—42, 112, 132, 246
- ожидаемая 23, 103, 134
- половые различия 5, 17, 76—78, 159—178
- потенциальная 112
- практический предел 114
- предельная 116
- предикторы 154
- средняя 10, 11, 15, 19—21, 33, 37, 40, 42, 60, 61, 70, 72, 117—118, 124—125, 134, 146, 155, 158, 163—168, 195—196
- таблица 10, 60, 133
- увеличение 7—9, 17, 90—100, 159, 161, 179—183, 251—252
- эволюция 5, 17, 134
- Ректангуляризация кривой дожития 99**
- S-критерий 65—66, 76**
- Сверхпервичная профилактика старения и болезней 159**
- Селен 81—83, 84, 145**
- Системный подход 11**
- Скорость старения 246**
- детерминанты 246**
- Смертность**
- биологическая компонента 72, 76
- биологические характеристики 72, 76
- детская 169
- дивергенция 88—89
- инверсия 86, 89
- интенсивность 44—48, 51—53
- исторически стабильные показатели 70—74
- компенсационный эффект 126—130, 216, 221, 224, 225, 229, 230, 232, 235, 249, 251
- конвергенция 87, 89
- коэффициент усиления 242, 243
- младенческая 169
- модели 201—249
- остаточная 243
- Состояние неспецифической уязвимости ("нежилец") 97, 98
- Социокультурной детерминации гипотеза 84—85
- Средовой детерминации гипотеза 84
- Старение 5, 6, 14, 34, 36, 45, 130, 137, 138, 153, 159, 196, 199, 207, 211, 212, 234, 246, 247
- биология 6, 14, 138
- преждевременное 36, 153
- сверхпервичная профилактика 159
- скорость 246
- температура тела и 179—181
- ускоренное 82
- Таблицы дожития (смертности, продолжительности жизни)**
- используемые показатели 22—24
- когортные 21
- краткие 60, 64
- методы построения 21, 23, 60—61
- полные 60
- поперечные (текущие) 60
- пример 22
- Температура
- влияние на продолжительность жизни 179—181
- Теоретически предельный возраст 115, 116
- Теория надежности 13, 195—200, 209, 218
- Точность выполнения операций 199
- Устойчивость (статическая и динамическая) 198—199**
- Фоновая (социальная) компонента смертности 56**
- X-хромосома 161—162**
- Хейфлика лимит 187**
- опровержение 188—194**
- Холестерин 81, 93—95, 141**
- Часы, внутренние 130, 180**
- Эволюция продолжительности жизни 5, 17, 134**
- Экологического кризиса гипотеза 90—91**
- Эндогенных причин смерти гипотеза 90—97**
- Эпидемиология биологических характеристик продолжительности жизни человека 78—85**
- Явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности 70—74, 248, 250—251**
- история открытия 70**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
Глава 1. Введение в проблему.....	5
1.1. Зачем нужно изучать продолжительность жизни?.....	5
1.2. Краткая история вопроса.....	10
1.3. Современное состояние проблемы.....	14
Глава 2. Индивидуальные различия по срокам жизни.....	19
2.1. С чего начинать изучение продолжительности жизни?.....	19
2.2. Проблема индивидуальных различий — ключевая проблема биологии продолжительности жизни.....	20
2.3. Природа вариабельности по срокам жизни.....	35
2.4. Поиск закона распределения продолжительности жизни.....	42
2.5. Закон Гомперца—Мейкема.....	51
2.6. Нерешенные задачи и проблемы.....	58
Глава 3. Продолжительность жизни человека.....	60
3.1. Специфические проблемы, связанные с изучением продолжительности жизни человека.....	60
3.2. Закономерности смертности людей.....	63
3.3. Биологические характеристики продолжительности жизни человека.....	66
3.4. Эпидемиологический подход к изучению биологии продолжительности жизни человека.....	75
3.5. Перспективы продления человеческой жизни.....	90
Глава 4. Видовая продолжительность жизни.....	101
4.1. Обзор представлений о видовой продолжительности жизни.....	101
4.2. Существует ли видовой предел длительности жизни?.....	107
4.3. Понятие о видовых инвариантах продолжительности жизни.....	113
4.4. Корреляция Стрелера—Милдвана.....	120
4.5. Компенсационный эффект смертности.....	126
Глава 5. Поиск механизмов, определяющих продолжительность жизни.....	131
5.1. Программа самоликвидации или износ?.....	131
5.2. Анализ межвидовых различий по длительности жизни.....	138
5.3. Анализ внутривидовых различий по длительности жизни.....	154
5.4. Анализ половых различий по срокам жизни.....	159
5.5. Эксперименты по продлению жизни.....	179
5.6. Предел клеточных делений — ключ к механизму детерминации продолжительности жизни?.....	183
5.7. Теория надежности — методологическая основа изучения механизмов, определяющих продолжительность жизни.....	195
Глава 6. Математические модели продолжительности жизни.....	201
6.1. Введение в проблему.....	201
6.2. Необходимость критического отношения к математическим моделям продолжительности жизни.....	203
	279

6.3. Предельные распределения времени жизни биологических систем.....	207
6.4. Модель лавинообразного разрушения организма при естественном старении.....	212
6.5. Модель многократно резервированной системы, насыщенной дефектами	216
6.6. Модель резервированной системы с произвольным числом дефектов.....	222
6.7. Модель гетерогенной популяции	227
6.8. Модель накопления дефектов с постоянной интенсивностью потока повреждений	232
6.9. Проблема многообразия причин смерти и их взаимодействия.....	236
6.10. Заключительные замечания	246
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	250
ЛИТЕРАТУРА	253
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	276

Научное издание

Гаврилов Леонид Анатольевич, Гаврилова Наталья Сергеевна

БИОЛОГИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Утверждено к печати Всесоюзным научно-исследовательским институтом системных исследований АН СССР

Заведующая редакцией *Г.И. Чертова*

Редакторы *Т.В. Саркитова, Н.Б. Макеева*

Художник *Б.М. Рябышев*, Художественный редактор *М.Л. Храмцов*

Технический редактор *Л.В. Русская*, Корректор *Р.Г. Ухина*

Набор выполнен в издательстве на компьютерной технике

ИБ № 47837

Подписано к печати 04.06.91. Формат 60 × 90^{1/16}. Бумага офсетная № 1
Гарнитура Сов. Кириллица. Печать офсетная. Усл.печ.л. 17,5. Усл.кр.-отт. 17,9
Уч.-изд.л. 20,5. Тираж 13 000 экз. Тип.зак. 1700. Цена 6 руб.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство "Наука"
117864 ГСП-7, Москва В-485, Профсоюзная ул., д 90

2-я типография издательства "Наука"
121099, Москва Г-99, Шубинский пер., 6