

УДК 57.032

## ЗАПРОГРАММИРОВАННЫЕ РИСКИ СМЕРТИ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ\*

© 2021 А.Г. Малыгин

ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии им. А.Н. Баха,  
119071 Москва, Россия; электронная почта: agmalygin@mail.ru

Поступила в редакцию 30.06.2021

После доработки 02.10.2021

Принята к публикации 19.10.2021

Изучена продолжительность жизни в популяции больных сахарным диабетом мужчин. Показано, что скорость их вымирания испытывает в онтогенезе значительные колебания. На кривых зависимости скорости вымирания от продолжительности жизни (дифференциальные кривые смертности) эти колебания имеют вид пиков. Положение пиков на оси продолжительности жизни в значительной степени воспроизводится в независимых подгруппах больных. Это в равной степени относится как к параллельным подгруппам, составленным из первой и второй половин списка больных, пронумерованных по дате смерти, так и к подгруппам из нечётных и чётных индивидов этого списка. Совпадения в положении пиков на дифференциальных кривых смертности у больных в независимых подгруппах указывают на закономерность увеличения смертности в определенных возрастах. Эта закономерность может быть объяснена программированием в онтогенезе чередования сроков повышенного риска смерти и разделяющих их периодов устойчивого развития. Как следствие, пики характеризуются двумя параметрами: закономерным – указывающим их положение на оси продолжительности жизни, и случайным – высотой, отражающей степень неблагоприятного воздействия на организм внешней среды и степень периодически возникающего очередного резкого снижения неспецифической резистентности организма.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность жизни, диабет, дифференциальные кривые смертности, пики смертности, модель Гомперца.

DOI: 10.31857/S0320972521120046

### ВВЕДЕНИЕ

Исходные кривые зависимости числа умерших индивидов от их продолжительности жизни (кривые смертности) в больших популяциях людей выглядят довольно гладкими линиями. Кроме того, сглаженность этих кривых принято увеличивать усреднением составляющих их экспериментальных точек. Незначительные отклонения сглаженных кривых от теоретических, построенных по известной модели Гомперца [1], рассматривались как случайные, и им не придавали значения. Представление о гладкой форме кривых смертности распространили и на другие виды млекопитающих. Однако тщательные исследования продолжительности жизни (ПЖ), проведённые на мышах в Институте биохимии им. А.Н. Баха РАН, показали, что форма кривых смертности, подвергнутых минимальным сглаживаниям, имеет чётко выраженный ступенчатый вид [2–4]. Численным дифференцированием этих кривых обнаружены ступени были

Принятые сокращения: ПЖ – продолжительность жизни.

\* Статья представлена главным редактором академиком В.П. Скулачёвым.

преобразованы в пики [5, 6]. Пики охарактеризованы двумя параметрами: месторасположением на оси ПЖ и высотой, пропорциональной скорости вымирания особей в точках расположения пиков. Оказалось, что положение пиков, выявляемых на дифференциальных кривых смертности не случайно, а в значительной степени воспроизводится как в параллельных подгруппах, составленных из первой и второй половин общего списка мышей, упорядоченного в соответствии со средними датами их рождения и смерти, так и в подгруппах из нечётных и чётных особей этого списка [5, 6]. Обнаружение этого факта позволило предположить, что подобная закономерность может проявляться и у других видов млекопитающих, включая людей. Утверждения относительно неадекватного отражения динамики смертности моделью Гомперца и подобными ей моделями [7] встречались в литературе и прежде [8–12]. Однако опубликованные этими авторами наблюдения не получили должного признания у коллег. Настоящее исследование направлено на детальное изучение формы дифференциальных кривых смертности больных диабетом мужчин с целью поиска воспроизводимых пиков вымирания людей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали данные о ПЖ жизни 2851 больных сахарным диабетом 2-го типа мужчин, наблюдавшихся в лечебных учреждениях Московской области, фамилии которых начинались на буквы А–В, рождённых в период с 1912 по 1985 г. и умерших в период с 2004 по 2018 г. Данные включены в регистр сахарного диабета Московской области, являющийся частью Федерального регистра Российской Федерации. Все личные данные о пациентах были удалены.

Кривые смертности больных диабетом мужчин строили как зависимости числа умерших от ПЖ, выраженной в сутках. Для доказательства достоверности выводов, сделанных на основании изучения ПЖ, полученные значения ПЖ объединяли в независимые подгруппы. Такие подгруппы данных формировали двумя способами. Первый способ состоял в делении на две равные части значений ПЖ всех больных, выстроенных в ряд по возрастанию дат смерти. При втором способе подгруппы формировали из нечётных и чётных значений ПЖ того же ряда. Подгруппы в парах, полученных одним из способов, не содержат общих больных и являются независимыми. Напротив, половина больных в подгруппах, полученных разными способами, совпадает, и поэтому такие подгруппы не являются независимыми. Данные о ПЖ больных в подгруппах, полученных по первому способу, можно рассматривать как результаты опытов, проведённых в разное время. Данные о ПЖ больных в подгруппах, полученных по второму способу, можно толковать как результаты параллельных опытов, проведённых в одно и то же время. Далее исходная кривая смертности и кривые смертности подгрупп подвергали численному дифференцированию, как это описано в исследованиях закономерностей ПЖ у мышей [5–6].

Численное дифференцирование кривой смертности предполагает последовательное деление разности положений соседних точек кривой по вертикали на разность положений этих точек по горизонтали. Продолжительность жизни индивидов выражали целым числом суток. Совпадение ПЖ отдельных индивидов в сутках приводило при дифференцировании к делению на ноль и появлению бесконечных значений производной. Чтобы исключить совпадения значений ПЖ в сутках и тем самым избежать появления бесконечных значений, кривые смертности перед дифференцированием подвергали скользящему сглаживанию. Процедура скользящего сглаживания предполагает построение

кривых из средних арифметических значений точек интервала, включающего одинаковое число точек на кривой смертности. Если исходные значения количеств умерших индивидов к данному возрасту выражались целыми числами, то значения, полученные в результате усреднения, были дробными. Размер интервала определяли как максимальное число умерших за сутки индивидов, обнаруживаемое на исходной кривой смертности. При этом каждую очередную точку сглаженной кривой получали усреднением точек последующего интервала, полученного смещением предыдущего на одну точку вправо. В настоящем исследовании длина интервала усреднения для 2851 больных диабетом мужчин составляла семь точек. Усреднение по большему числу точек, чем это необходимо для исключения бесконечностей, не целесообразно, поскольку приводит к излишней потере и искажению исходных данных. Численное дифференцирование сглаженной кривой смертности осуществляли при помощи опции вычисления производной в компьютерной программе «Origin».

Очевидно, что реальная вершина пика, получающегося при дифференцировании кривой смертности, может занимать на оси ПЖ любое положение между ближайшими экспериментальными точками справа и слева от её видимого положения на кривой. Поэтому смещение вершины пика в этих границах можно назвать графической погрешностью, а пределы последней вычислять как среднее арифметическое между соседними точками на соответствующем участке кривых. Величину пределов этих погрешностей на оси ПЖ определяли как сумму шести интервалов между смежными точками (по три слева и справа от вершины пика), делённую на шесть. При этом смещения вершин пиков, не превышающие пределы графической погрешности в 2 раза, рассматривали как допустимые. Пики на разных кривых относили к тождественным, если расстояние между их вершинами по оси ПЖ не превышало сумму пределов допустимых погрешностей, характерных для каждого пика.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пики исходной дифференциальной кривой в параллельных подгруппах иногда раздваиваются. Если расстояние между вершинами пиков не превосходило допустимые погрешности, то в качестве пика, соответствующего пику исходной кривой, выбирали пик с положением, ближайшим к пику исходной кривой, а дополнительный пик не учитывали. Пики, соответствующие

критерию допустимых погрешностей смещения, отмечены на графиках и в таблице одинаковыми номерами. Номера пиков, их положение на оси ПЖ в сутках, графические погрешности их смещения и высота представлены в таблице. Пики имеют сквозную нумерацию в порядке их размещения на оси ПЖ, единую для всех возрастных групп. Отсутствие данных о пиках в соответствующих клетках таблицы обозначены прочерками. Пики из разных подгрупп, отнесённые к тождественным, размещены в таблице на одной строке и обозначены одним номером.

Результаты исследований представлены графически в виде дифференциальных кривых смертности для трёх возрастных групп больных диабетом мужчин на трёх рисунках. Каждый из рисунков включает 6 графиков. На рис. 1 помещены кривые возрастной группы от 20 000 до 23 000 суток (55–63 лет). На рис. 2 помещены кривые возрастной группы от 23 000 до 26 000 суток (63–71 лет). На рис. 3 помещены кривые возрастной группы от 26 000 до 29 000 суток (71–79 лет). В свою очередь, каждая возрастная группа включает исходную дифференциальную кривую смертности всей группы (*a*) и четыре дифференциальные кривые смертности отдельных подгрупп. Две из которых (*b* и *в*), как отмечалось выше, имитируют независимые наблюдения ПЖ больных, проведённые в разное время, а две другие (*г* и *д*) – аналогичные наблюдения, проведённые за один и тот же период времени.

На рисунках видно, что скорость вымирания больных диабетом изменяется с возрастом неравномерно и представляет собой систему различающихся по высоте пиков. Для анализа положения на оси ПЖ исходной дифференциальной кривой смертности отбирали явно выраженные мажорные пики, высота которых, как правило, превосходила уровень фона не менее, чем в 1,5 раза. Поскольку предполагается, что пики параллельных кривых в подгруппах образуются в результате расщепления пиков исходной кривой произвольным образом, то на параллельных кривых учитывались не только мажорные, но и минорные пики, соответствовавшие по положению пронумерованным пикам исходной кривой. В том случае, когда парный пик отсутствовал на одной из независимых параллельных кривых, то есть по высоте не превышал фон, соответствующую ему клетку в таблице заполняли прочерком, а номер одиночного пика на другой кривой отмечали жирным шрифтом. Из таблицы видно, что в подгруппе из индивидов первой половины исходного ряда число скрытых пиков, не превышающих уровень фона, составляет 11 единиц (10,8%), в

подгруппе из индивидов второй половины ряда – 14 единиц (13,7%), в подгруппе из нечётных индивидов ряда – 13 единиц (12,8%) и в подгруппе из чётных индивидов ряда – 13 единиц (12,8%). Поскольку уровень фона характеризует гибель людей от внешних случайных причин, то процент незаполненных клеток в таблице отражает число пиков, запрограммированная смертность в которых не превышает смертность от этих причин.

Пики, расстояние между вершинами которых по горизонтали не превышало удвоенное усреднённое расстояние между соседними точками кривой на оси ПЖ, рассматривались как один пик. Сравнение графиков на рисунках и соответствующих данных о положении и высоте пиков в таблице показывает, что положение пиков с одинаковыми номерами в подавляющем числе случаев совпадает на оси ПЖ с точностью допустимой погрешности как у параллельных дифференциальных кривых подгрупп, так и между кривыми подгрупп и исходной дифференциальной кривой смертности. В то же время высоты соответствующих пиков на параллельных кривых различаются весьма значительно. При этом соответствующие пики на параллельных кривых, полученных одним из двух описанных выше способов, существенно различаясь по высоте, дополняют друг друга, в сумме составляя во многих случаях 70–80% от высоты соответствующих пиков на исходной дифференциальной кривой смертности. Эта корреляция также указывает на неслучайность размещения пиков на дифференциальной кривой смертности. Отсутствие полного соответствия сумм высот пиков на параллельных кривых высотам пиков на исходной кривой обусловлена тем, что размеры пиков определяются не только их высотой, но и шириной, которая при сложении не учитывалась.

Сравнивая соответствующие кривые для разных возрастных периодов на рис. 1, 2 и 3, можно заметить, что количество пиков смертности с возрастом несколько увеличивается, то есть количество состояний организма, связанным с повышенным риском смерти возрастает.

Из изложенного выше следует, что пики смертности больных диабетом, как и в случае с мышами [5, 6], могут быть охарактеризованы двумя параметрами: воспроизводимым, указывающим положение пика на оси ПЖ, и случайным – высотой пика, пропорциональной степени неблагоприятного воздействия внешних факторов на организм. Ввиду большого разброса пиков смертности по высоте воспроизводимость их положения на графиках недостаточно хорошо просматривается. Чтобы этот параметр

Номера пиков в ряду ПЖ, положения вершин пиков на оси ПЖ в сутках, число умерших в сутки и средние значения интервалов между семью точками на вершине пиков в сутках

№ пика в ряду ПЖ	Все больные (а)			Первая половина (б)			Вторая половина (в)			Нечётные (г)			Чётные (д)		
	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках

Рис. 1

1	20103	0,22	5,2	20112	0,13	10,0	20137	0,07	16,5	20153	0,05	24,4	20108	0,17	7,8
2	20348	0,28	7,0	20298	0,11	13,0	20279	0,05	21,1	20320	0,08	16,0	20322	0,08	16,5
3	20451	0,14	8,5	20453	0,08	16,4	20410	0,05	22,2	—	—	—	<b>20462</b>	<b>0,09</b>	<b>15</b>
4	20615	0,18	6,9	20601	0,09	17,0	20610	0,07	18,1	20601	0,08	16,8	20593	0,06	19,1
5	20800	0,44	4,2	20790	0,08	16,6	20807	0,18	13,3	20794	0,13	12,7	20826	0,08	16,0
6	21037	0,26	4,8	<b>21051</b>	<b>0,21</b>	<b>6,4</b>	—	—	—	21031	0,08	13,3	21058	0,15	7,9
7	21095	0,35	3,7	21091	0,15	8,4	21096	0,11	10,0	21096	0,14	7,6	21081	0,13	10,2
8	21148	0,22	5,7	—	—	—	<b>21163</b>	<b>0,13</b>	<b>8,5</b>	21164	0,15	8,5	21144	0,06	16,4
9	21231	0,42	3,9	21215	0,05	19,1	21234	0,28	6,8	21231	0,18	8,4	21236	0,07	15,4
10	21331	0,20	6,0	21302	0,08	15,6	21345	0,10	11,7	21323	0,08	13,4	21348	0,11	10,6
11	21445	0,48	2,6	21442	0,22	6,0	21432	0,15	9,5	21447	0,23	6,8	21433	0,16	7,8
12	21671	0,22	5,0	21650	0,10	13,7	21672	0,11	11,2	21667	0,13	8,6	21667	0,08	18,4
13	21744	0,33	5,0	<b>21735</b>	<b>0,19</b>	<b>8,0</b>	—	—	—	21739	0,20	6,9	21752	0,07	13,5
14	21794	0,34	4,9	21792	0,08	10,2	21797	0,13	11,0	21812	0,13	8,8	21807	0,10	15,6
15	21834	0,26	5,3	21824	0,15	9,8	21858	0,06	14,9	<b>21854</b>	<b>0,13</b>	<b>8,2</b>	—	—	—
16	21905	0,34	5,2	<b>21914</b>	<b>0,14</b>	<b>8,7</b>	—	—	—	<b>21900</b>	<b>0,17</b>	<b>6,8</b>	—	—	—
17	22068	0,36	3,3	22063	0,14	8,0	22088	0,19	7,8	22075	0,15	9,0	22091	0,19	7,1
18	22153	0,29	4,2	22145	0,14	9,8	22188	0,12	10,7	<b>22165</b>	<b>0,15</b>	<b>8,5</b>	—	—	—
19	22312	0,58	2,3	22309	0,26	5,7	22324	0,18	7,5	22302	0,18	6,6	22321	0,27	7,5
20	22411	0,47	3,3	22441	0,09	15,0	22399	0,20	7,0	<b>22407</b>	<b>0,28</b>	<b>6,0</b>	—	—	—
21	22488	0,23	5,8	—	—	—	<b>22507</b>	<b>0,12</b>	<b>10,1</b>	22526	0,07	13,2	22507	0,12	10,3
22	22589	0,54	3,3	22581	0,18	9,0	22574	0,14	8,7	22576	0,11	10,7	22583	0,23	7,1
23	22669	0,41	3,9	—	—	—	<b>22657</b>	<b>0,20</b>	<b>7,8</b>	22658	0,23	6,8	22653	0,10	8,0
24	22717	0,28	4,5	<b>22698</b>	<b>0,16</b>	<b>7,9</b>	—	—	—	22693	0,14	8,0	22694	0,11	10,6
25	22759	0,33	4,8	22751	0,14	7,8	22756	0,08	14,1	22747	0,14	7,6	22726	0,10	12,7
26	22911	0,32	4,4	22886	0,16	9,2	22931	0,12	10,8	22898	0,14	8,6	22877	0,06	15,8
27	22971	0,30	3,8	22986	0,14	8,3	22982	0,14	10,3	—	—	—	<b>22975</b>	<b>0,19</b>	<b>6,3</b>

Рис. 2

28	23177	0,79	2,8	23190	0,22	8,8	23167	0,24	6,0	23189	0,15	9,3	23175	0,23	6,0
29	23211	0,38	3,8	—	—	—	<b>23233</b>	<b>0,12</b>	<b>8,4</b>	23230	0,10	10,2	23221	0,18	7,4
30	23283	0,44	3,4	23304	0,15	8,3	23282	0,14	8,0	23308	0,16	6,2	23301	0,11	9,4
31	23385	1,08	1,3	23401	0,23	6,6	23384	0,74	6,5	23388	0,39	3,3	23380	0,29	5,2
32	23485	0,35	3,5	23460	0,17	7,6	23491	0,23	9,4	23486	0,33	5,2	23473	0,10	9,9
33	23522	0,50	3,1	23539	0,27	5,4	23528	0,12	6,0	23543	0,08	13,2	23551	0,35	5,8

Продолжение таблицы

№ пика в ряду ПЖ	Все больные (а)			Первая половина (б)			Вторая половина (в)			Нечётные (г)			Чётные (д)		
	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний интервал между точками вершины пиков в сутках
34	23627	0,27	4,5	—	—	—	<b>23648</b>	<b>0,23</b>	<b>11,4</b>	23637	0,08	11,7	23627	0,27	7,0
35	23689	0,34	7,0	<b>23703</b>	<b>0,12</b>	<b>10,8</b>	—	—	—	<b>23667</b>	<b>0,23</b>	<b>9,5</b>	—	—	—
36	23777	0,22	6,1	23774	0,07	12,8	23793	0,10	5,4	<b>23779</b>	<b>0,13</b>	<b>9,8</b>	—	—	—
37	23871	0,59	2,4	23870	0,14	9,0	23868	0,26	10,0	23867	0,12	9,4	23866	0,31	5,1
38	23931	0,22	5,0	—	—	—	<b>23939</b>	<b>0,15</b>	<b>7,0</b>	<b>23909</b>	<b>0,12</b>	<b>11,0</b>	—	—	—
39	23994	0,23	5,6	—	—	—	<b>23983</b>	<b>0,14</b>	<b>10,0</b>	23970	0,09	12,4	23979	0,13	9,7
40	24048	0,35	4,8	24051	0,09	12,3	24067	0,15	5,4	24030	0,12	10,8	24065	0,13	10,6
41	24159	0,44	4,8	24189	0,18	6,6	24159	0,33	7,0	24174	0,11	10,4	24167	0,30	4,6
42	24289	0,61	2,0	24290	0,29	5,3	24279	0,17	4,9	24283	0,16	7,5	24289	0,52	4,6
43	24340	0,83	2,0	24350	0,23	5,5	24345	0,38	10,0	24345	0,40	3,7	24345	0,19	7,1
44	24427	0,39	3,9	24410	0,17	6,5	24400	0,11	7,9	24420	0,12	10,1	24410	0,18	8,0
45	24527	0,38	3,9	24504	0,13	9,8	24521	0,14	4,5	—	—	—	<b>24503</b>	<b>0,21</b>	<b>6,6</b>
46	24560	0,45	3,2	24565	0,10	10,4	24561	0,34	4,7	24541	0,21	8,0	24546	0,13	8,0
47	24635	0,44	3,1	24605	0,13	10,3	24632	0,24	4,8	24645	0,15	7,6	24618	0,19	5,0
48	24700	0,58	2,3	24698	0,13	9,1	24702	0,29	9,5	24699	0,19	7,1	24708	0,25	6,3
49	24749	0,47	3,6	24743	0,18	6,9	24774	0,11	8,0	24757	0,09	9,8	24752	0,28	6,1
50	24815	0,29	4,1	24806	0,14	9,0	24837	0,14	4,0	24800	0,21	7,4	24790	0,10	11,5
51	24925	0,37	3,5	24938	0,16	7,9	24922	0,13	7,8	24889	0,17	6,2	24941	0,13	10,0
52	24979	0,48	2,3	24977	0,17	6,4	24989	0,34	6,4	24994	0,34	7,4	24993	0,14	8,3
53	25118	0,54	2,5	25114	0,19	8,3	25114	0,23	9,8	25091	0,16	3,6	25113	0,24	6,8
54	25158	0,44	3,1	25160	0,28	4,7	25169	0,10	8,2	25142	0,10	9,5	25166	0,29	4,6
55	25236	0,38	3,7	25213	0,17	6,3	25226	0,14	9,5	<b>25241</b>	<b>0,22</b>	<b>7,0</b>	—	—	—
56	25282	0,46	3,7	25274	0,14	7,8	25299	0,14	5,0	—	—	—	<b>25289</b>	<b>0,22</b>	<b>6,2</b>
57	25321	0,37	3,5	<b>25337</b>	<b>0,20</b>	<b>7,2</b>	—	—	—	<b>25341</b>	<b>0,19</b>	<b>7,2</b>	—	—	—
58	25456	0,70	2,0	25451	0,21	7,1	25464	0,36	4,5	<b>25456</b>	<b>0,61</b>	<b>7,3</b>	—	—	—
59	25514	0,43	3,6	—	—	—	<b>25516</b>	<b>0,28</b>	<b>12,7</b>	25499	0,28	7,3	25491	0,13	9,9
60	25571	0,43	3,2	<b>25577</b>	<b>0,16</b>	<b>9,7</b>	—	—	—	25563	0,18	3,8	25589	0,11	10,1
61	25642	0,31	4,4	25659	0,17	7,8	25673	0,12	9,5	—	—	—	<b>25658</b>	<b>0,18</b>	<b>7,0</b>
62	25706	0,41	3,1	25693	0,21	5,7	25698	0,13	8,6	25694	0,23	7,3	25697	0,16	7,8
63	25866	0,33	4,0	25857	0,11	9,8	25855	0,16	9,9	25835	0,14	9,6	25860	0,19	7,7
64	25952	0,43	4,3	25923	0,09	12,7	25939	0,21	6,8	25946	0,30	9,1	25947	0,08	12,0

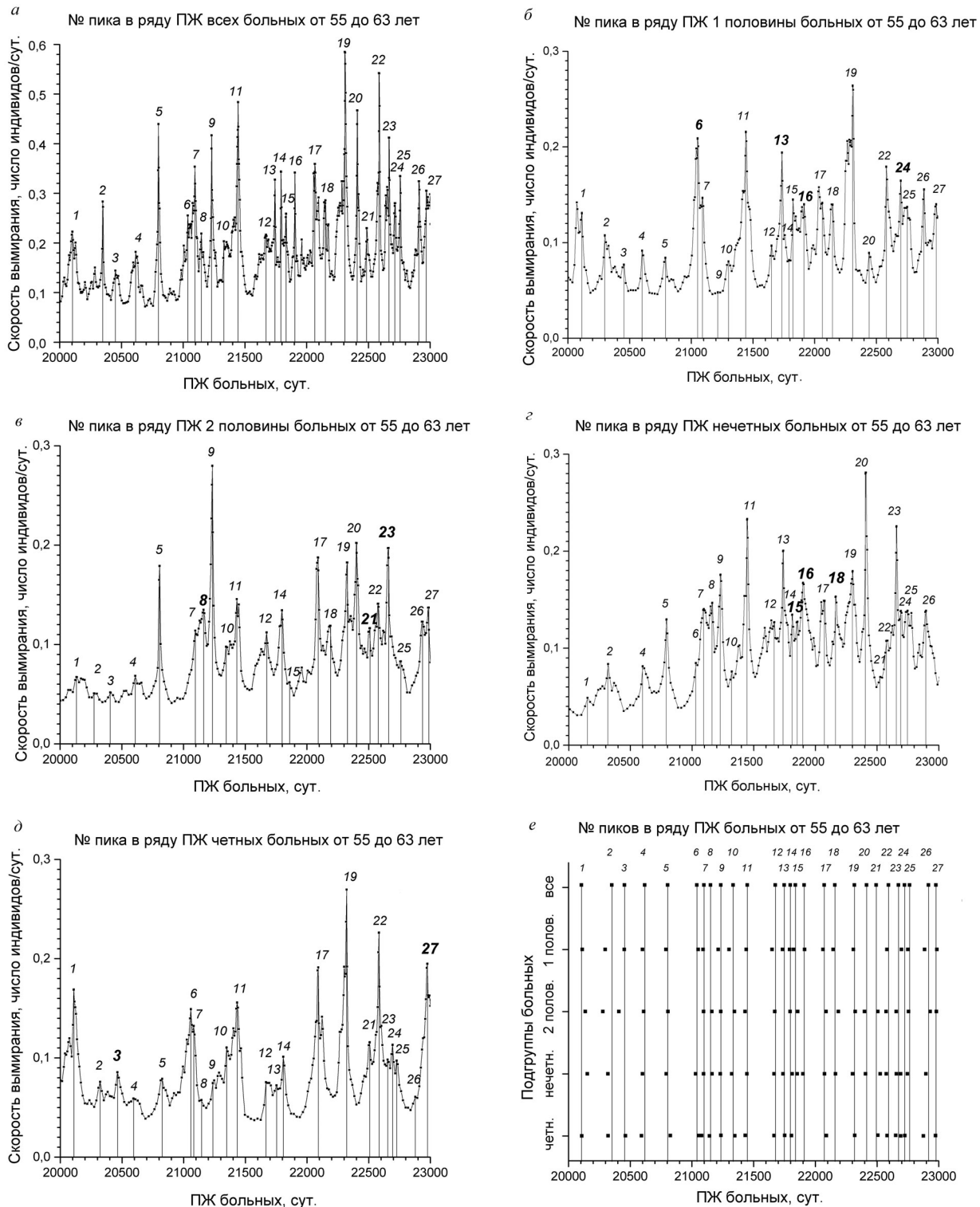
Рис. 3

65	26127	0,42	3,7	26139	0,15	8,5	26117	0,11	10,7	<b>26130</b>	<b>0,33</b>	<b>7,3</b>	—	—	—
66	26206	0,44	4,1	26203	0,16	7,9	26174	0,09	12,1	—	—	—	<b>26206</b>	<b>0,34</b>	<b>5,3</b>
67	26297	0,53	3,0	<b>26304</b>	<b>0,22</b>	<b>5,3</b>	—	—	—	26309	0,15	9,4	26307	0,20	5,8
68	26340	0,41	2,9	26330	0,25	4,6	26318	0,12	11,0	—	—	—	<b>26338</b>	<b>0,27</b>	<b>5,3</b>

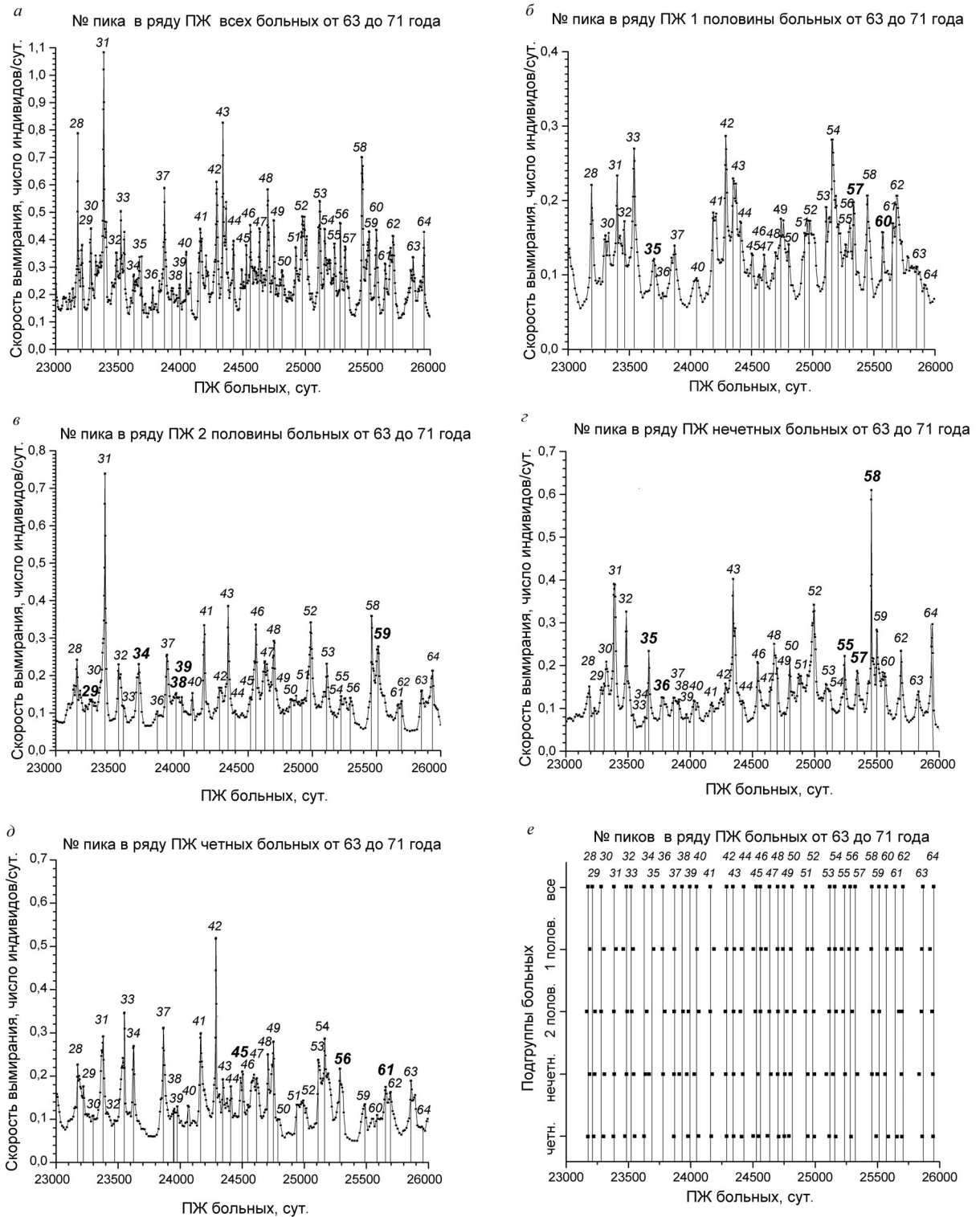
Окончание таблицы

№ пика в ряду ПЖ	Все больные (а)			Первая половина (б)			Вторая половина (в)			Нечётные (г)			Чётные (д)		
	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний ин-тервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний ин-тервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний ин-тервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний ин-тервал между точками вершины пиков в сутках	положение пиков на оси ПЖ в сутках	высота пиков, число умерших в сутки	средний ин-тервал между точками вершины пиков в сутках
69	26442	0,36	3,6	26440	0,20	6,6	26428	0,12	12,4	26439	0,25	9,4	26410	0,13	10,0
70	26559	0,25	5,6	<b>26560</b>	<b>0,11</b>	<b>10,8</b>	—	—	—	26585	0,09	14,8	26586	0,09	7,5
71	26640	0,30	4,4	26653	0,13	9,8	26643	0,11	10,1	—	—	—	<b>26631</b>	<b>0,19</b>	<b>8,6</b>
72	26683	0,24	5,3	—	—	—	<b>26672</b>	<b>0,10</b>	<b>10,1</b>	26670	0,07	14,8	26687	0,15	5,1
73	26783	0,32	3,6	26793	0,27	4,8	26796	0,08	13,9	26759	0,12	10,0	26795	0,26	5,0
74	26813	0,46	3,8	26828	0,14	8,2	26850	0,08	15,7	<b>26856</b>	<b>0,10</b>	<b>12,0</b>	—	—	—
75	26962	0,26	4,3	26957	0,18	5,9	26972	0,07	16,5	—	—	—	<b>26977</b>	<b>0,14</b>	<b>8,2</b>
76	26995	0,48	3,1	<b>26986</b>	<b>0,20</b>	<b>5,7</b>	—	—	—	26986	0,23	8,0	27016	0,17	8,0
77	27070	0,35	4,0	<b>27078</b>	<b>0,19</b>	<b>6,1</b>	—	—	—	27083	0,16	8,7	27066	0,13	7,8
78	27106	0,36	3,6	—	—	—	<b>27097</b>	<b>0,12</b>	<b>11,9</b>	—	—	—	<b>27090</b>	<b>0,16</b>	<b>7,1</b>
79	27171	0,41	3,0	27160	0,20	5,7	27148	0,10	10,8	27173	0,17	6,6	27167	0,17	7,5
80	27208	0,38	3,7	27208	0,38	4,2	27206	0,08	13,7	27192	0,17	6,7	27194	0,16	9,5
81	27255	0,32	3,9	<b>27265</b>	<b>0,22</b>	<b>6,5</b>	—	—	—	27261	0,14	8,0	27234	0,14	7,3
82	27368	0,59	2,9	27368	0,48	3,7	27341	0,07	14,3	27367	0,28	5,4	27336	0,19	8,4
83	27432	0,67	3,2	<b>27430</b>	<b>0,50</b>	<b>5,7</b>	—	—	—	27447	0,11	10,9	27425	0,15	8,1
84	27496	0,32	4,5	27517	0,12	9,7	27495	0,11	12,3	27507	0,08	13,7	27491	0,16	7,4
85	27658	0,34	4,8	27653	0,18	8,7	27633	0,13	11,3	27670	0,11	10,3	27631	0,18	9,2
86	27736	0,30	3,6	27732	0,24	5,4	27740	0,06	16,0	27725	0,17	7,8	27754	0,14	6,6
87	27870	0,67	2,0	27866	0,25	6,6	27879	0,20	6,1	27876	0,36	5,2	27858	0,21	5,2
88	27937	0,79	1,6	27929	0,25	5,9	27940	0,45	4,8	27929	0,24	6,0	27942	0,41	5,3
89	28034	0,58	2,6	28037	0,22	6,2	28025	0,21	8,0	28015	0,19	8,9	28032	0,32	4,6
90	28096	0,47	2,9	—	—	—	<b>28093</b>	<b>0,29</b>	<b>5,3</b>	—	—	—	<b>28096</b>	<b>0,47</b>	<b>8,0</b>
91	28153	0,33	4,1	28145	0,08	12,6	28152	0,25	4,7	28133	0,18	7,8	28168	0,15	10,5
92	28255	0,44	3,0	28264	0,14	9,2	28260	0,19	6,4	28245	0,32	5,2	28254	0,08	7,4
93	28286	0,40	3,3	28298	0,10	9,4	28304	0,23	5,6	28288	0,19	8,0	28320	0,20	5,8
94	28410	0,49	3,2	28388	0,13	6,0	28402	0,30	5,6	28378	0,14	5,1	28406	0,30	5,4
95	28497	0,44	3,0	28486	0,19	5,8	28487	0,17	8,5	28480	0,18	7,3	28511	0,25	5,7
96	28577	0,29	3,9	28574	0,12	8,4	28598	0,14	7,7	28577	0,08	9,3	28577	0,25	5,9
97	28696	0,74	2,7	28687	0,14	9,0	28709	0,18	6,7	28695	0,12	9,8	28698	0,26	10,5
98	28748	0,33	4,1	<b>28764</b>	<b>0,14</b>	<b>8,4</b>	—	—	—	—	—	—	<b>28746</b>	<b>0,16</b>	<b>7,5</b>
99	28791	0,30	3,9	28800	0,17	6,7	28773	0,12	8,7	<b>28798</b>	<b>0,19</b>	<b>5,8</b>	—	—	—
100	28837	0,61	2,7	28828	0,21	4,5	28834	0,18	6,6	28829	0,38	4,7	28821	0,09	5,0
101	28923	0,39	3,4	28928	0,32	4,5	28934	0,11	9,6	—	—	—	<b>28915</b>	<b>0,24</b>	<b>5,0</b>
102	28955	0,68	2,0	28960	0,26	4,0	28971	0,14	9,0	28960	0,28	5,0	28963	0,15	7,0

Примечание. Пики из разных подгрупп, отнесённые к тождественным, размещены в таблице на одной строке и обозначены одним номером. Пики имеют сквозную нумерацию в порядке их размещения на оси ПЖ, единую для всех возрастных групп в таблице и на графиках. Отсутствие данных о пиках в отдельных клетках таблицы обозначено прочерками. Соответствующие им одиночные пики в независимых подгруппах индивидов обозначены жирным шрифтом.



**Рис. 1.** Дифференциальные кривые смертности, отображающие скорости вымирания больных диабетом мужчин с ПЖ от 20 000 до 23 000 суток (55–63 лет). *а* – Исходная дифференциальная кривая смертности для всей изучаемой популяции больных; *б* и *в* – дифференциальные кривые смертности в подгруппах, полученных делением пополам ряда больных всей популяции, выстроенного по датам их смерти; *г* и *д* – дифференциальные кривые смертности подгрупп, состоящих из нечётных и чётных индивидов того же ряда; *е* – положения вершин всех пронумерованных пиков на исходной дифференциальной кривой смертности и на дифференциальных кривых смертности подгрупп первой и второй половин ряда больных всей популяции, выстроенного по датам их смерти, и на дифференциальных кривых смертности подгрупп, состоящих из нечётных и чётных индивидов того же ряда. Для обозначения пиков на графиках используется та же нумерация, что и в таблице



**Рис. 2.** Дифференциальные кривые смертности, отображающие скорости вымирания возрастной группы больных диабетом мужчин с ПЖ от 23 000 до 26 000 суток (63–71 лет). Далее смотрите текст подписи под рис. 1

сделать более наглядным, последним на каждом из трёх рисунков представлен график (e). Вдоль вертикальных линий графиков (e) точками отмечены положения всех пронумерованных пи-

ков на исходной дифференциальной кривой смертности (a), а также на аналогичных кривых первой и второй подгрупп, полученных делением пополам ряда больных всей популяции,



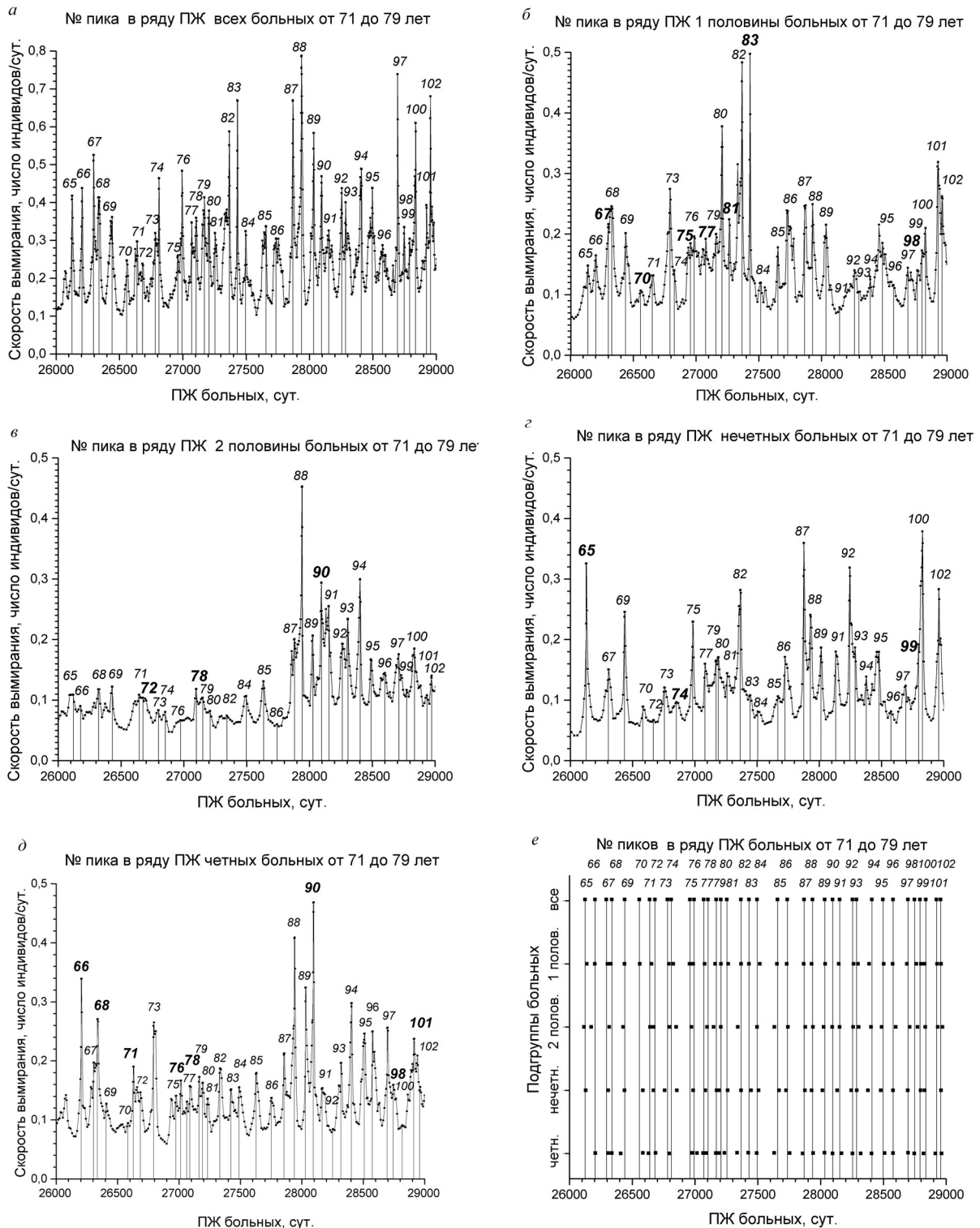


Рис. 3. Дифференциальные кривые смертности, отображающие скорости вымирания возрастной группы больных диабетом мужчин с ПЖ от 26 000 до 29 000 суток (71–79 лет). Далее смотрите текст подписи под рис. 1

выстроенного по датам их смерти (б и в), и подгрупп, состоящих из нечётных и чётных индивидов того же ряда (г и д). Данные о положении пиков на осях ПЖ графиков дифференциаль-

ных кривых взяты из таблицы. Из графиков (е) видно, что для всех трёх возрастных периодов (55–63, 63–71 и 71–79 лет) положение вершин пиков с одинаковыми номерами в исход-

ной кривой и в параллельных кривых на оси ПЖ практически совпадают. Наглядность этих графиков убеждает в том, что время проявления повышенных рисков смертности у больных диабетом генетически запрограммировано. Таким образом, эффект воспроизводимости колебаний рисков смерти от возраста в онтогенезе, ранее обнаруженный у мышей [2–6], распространяется и на больных диабетом мужчин.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность сотрудникам Отделения терапевтиче-

ской эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского И.В. Мисниковой и Ю.А. Ковалевой за обсуждение статьи, способствовавшее её улучшению.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gompertz, B. (1825) On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining the value of life contingencies, *Phil. Trans. R. Soc.*, **115**, 513-583.
- Малыгин А. Г. (2012) Вариации продолжительности жизни мышей в процессе их роста и старения, *Доклады МОИП Секция геронтологии*, **50**, 56-65.
- Malygin, A. G. (2013) Graduated change of life expectancy in mice ontogenesis, *Russ. J. Dev. Biol.*, **44**, 48-55.
- Malygin, A. G. (2013) Age fluctuations in mortality of mice with mutation causing growth retardation, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1033-1042.
- Malygin, A. G. (2017) New data on programmed risks of death in normal mice and mutants with growth delay, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 834-843.
- Malygin, A. G. (2018) Reproducible peak clusters on differential mouse mortality curves and their relation to the Gompertz model, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 836-845.
- Makeham, W. M. (1860) On the law of mortality and the construction of annuity tables, *J. Inst. Actuaries*, **8**, 301-310.
- Мыльников С. В., Опарина Т. И., Бычковская И. Б. (2015) О дискретности кривых дожития. Сообщение 1. Отклонения от закона Гомперца у линии *Canton-S Drosophila melanogaster*, *Усп. геронтол.*, **28**, 624-628.
- Frank, S. A. (2004) A multistage theory of age-specific acceleration in human mortality, *BMS Biol.*, **2**, 16.
- Шапошникова В. И. (2008) Хронобиологические аспекты геронтологии, *Успехи геронтол.*, **21**, 14-26.
- Vaupel, W. V., Carey, J. R., Christensen, K., Johnson, T. E., Yashin, A. I., et al. (1998) Biodemographic trajectories of longevity, *Science*, **280**, 855-899.
- Vaupel, W. V. (2010) Biodemography of human ageing, *Nature*, **464**, 536-542.

## PROGRAMMED RISKS OF DEATH IN MALE PATIENTES WITH DIABETES

A. G. Malygin

*Bach Institute of Biochemistry, FRC Biotechnologies of the Russian Academy of Sciences,  
119071 Moscow, Russia; E-mail: agmalygin@mail.ru*

Lifespan in a population of patients is investigated by diabetes of men. It is shown, that speed of their dying tests significant fluctuations in an ontogenesis. On curves of dependence of speed of dying from (differential curve death) these fluctuations look like peaks. The position of peaks on an axis of lifespan is substantially replicated in independent subgroups of patients. It equally concerns as to the parallel subgroups made from first and second half of the list of patients, numbered by date of differential curve death, and to subgroups from odd and even individuals of this list. Concurrences in a position of peaks on differential curves of death rate at patients in independent subgroups specify law of augmentation of death rate at the certain age. This law can be explained by programming in an ontogenesis of alternating of terms of the increased risk of dying and the seasons of steady development dividing them. As consequence, peaks are characterized by two parameters: natural – indicating their position on an axis of lifespan and casual – the height reflecting a degree of unfavorable influence on an organism of an external environment and the degree of periodically occurring another sharp decrease in the nonspecific resistance of the body.

*Keywords:* lifespan, diabetes, differential curve death, peaks of death, Gompertz model