

УДК 57.032

## ВОСПРОИЗВОДИМЫЕ КЛАСТЕРЫ ПИКОВ НА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ КРИВЫХ СМЕРТНОСТИ МЫШЕЙ И ИХ ОТНОШЕНИЕ К МОДЕЛИ ГОМПЕРЦА\*

© 2018 А.Г. Малыгин

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

Поступила в редакцию 27.10.17  
После доработки 28.03.18

Показано, что пики скоростей вымирания мышей, получаемые дифференцированием кривых, отражающих зависимость количества умерших животных от их продолжительности жизни (кривые смертности), объединяются в кластеры. На дифференциальных кривых смертности четко выявлено восемь кластеров. По мере сглаживания исходных кривых смертности и последующих преобразований по Гомперцу пики и состоящие из них кластеры становятся малозаметными, а форма кривой логарифма интенсивности смертности приближается к прямой. Положение кластеров на оси продолжительности жизни (ПЖ) в сутках вычисляли как средневзвешенную величину в виде суммы произведений положения пиков на оси ПЖ и их высоты, деленной на сумму высот пиков в пределах кластера. Чтобы доказать, что кластеры, подобно пикам, не случайны, была продемонстрирована независимость положения кластеров на оси ПЖ от степени сглаживания кривой смертности и их принадлежности к разным подгруппам мышей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность жизни, мыши, дифференциальные кривые смертности, кластеры пиков смертности, модель Гомперца.

DOI: 10.1134/S0320972518070102

Данные о продолжительности жизни (ПЖ) больших групп людей принято представлять в виде кривых смертности или дожития, выражающих зависимость, соответственно, числа умерших или остающихся живыми индивидов от их ПЖ. Эти кривые, сглаженные путем усреднения данных о ПЖ десятков и сотен тысяч индивидов, часто преобразуют в кривые интенсивности смертности по формуле, опубликованной служащим страховой компании Гомперцем еще в 1825 г. [1]:

$$\mu(x) = dl_m(x)/[l(x)dx], \quad (1)$$

где  $\mu(x)$  – функция интенсивности смертности;  $x$  – ПЖ (возраст);  $l_m(x)$  – функция смертности (число лиц, умерших к данному возрасту);  $l(x)$  – функция дожития (число лиц, доживших до данного возраста);  $dl_m(x)/dx$  – производная, выражающая скорость вымирания лиц данного возраста. При этом функция смертности и функция дожития дополняют друг друга и связаны между собой соотношением:

Принятые сокращения: ПЖ – продолжительность жизни.

\* Приложение к статье на английском языке опубликовано на сайте журнала «Biochemistry» (Moscow) и на сайте издательства Springer (Link.springer.com), том 83, вып. 7, 2018.

$$l(x) = l_0 - l_m(x), \quad (2)$$

где  $l_0$  – исходное количество лиц в исследуемой популяции.

Гомперц показал, что построенные на основании статистических данных кривые интенсивности смертности людей в возрасте 35–90 лет удовлетворительно описываются экспоненциальной зависимостью от ПЖ, включающей всего два параметра:

$$dl_m(x)/[l(x)dx] \approx R \exp(\alpha x), \quad (3)$$

где  $R$ ,  $\alpha$  – значения параметров, характерных для изучаемой популяции.

Логарифм экспоненты выражается прямой:

$$\ln \mu(x) \approx \ln[R \exp(\alpha x)] = \ln R + \alpha x. \quad (4)$$

В прошлом, при отсутствии вычислительной техники, двухпараметрическая модель Гомперца значительно облегчала работу со статистическим материалом. Существенное отклонение логарифма экспериментальной кривой интенсивности смертности от прямой на участках от 1 года до 35 лет и старше 90 лет [2, 3] не сильно заботило страховые учреждения и демографов, поскольку количество умерших людей в этих возрастах не превышало 2% от численности изучаемой популяции.

Однако когда формулу Гомперца стали применять для описания смертности генетически однородных животных, численность которых в лабораторных условиях была на порядки меньше численности изучавшихся популяций людей, экспериментальные точки логарифма интенсивности смертности плохо ложились на прямую на всем протяжении значений ПЖ [4]. Это несоответствие обычно объясняли случайными отклонениями в ПЖ, полагая, что с увеличением числа животных экспериментальная кривая логарифма интенсивности смертности, как и у людей, может быть удовлетворительно аппроксимирована прямой.

Но что такое случайные отклонения? Случайным называют непредсказуемое событие ввиду неизвестности вызывающей его причины. Согласно распространенному определению, случайность — это непознанная закономерность. В свою очередь, закономерность — это устойчивая повторяющаяся связь явлений и процессов. Следовательно, отклонения от теоретических кривых, отражающих протекание какого-либо естественного процесса, остаются случайными лишь до тех пор, пока не обнаруживается их устойчивая связь с каким-нибудь другим объективным процессом. В той степени, в какой формула Гомперца в первом приближении отражает связь смертности с ПЖ, она является закономерностью. Но если отклонения от закона Гомперца устойчиво повторяются в определенные периоды ПЖ в параллельных группах животных, то они перестают быть случайными и становятся новыми закономерностями, делающими недостаточным способ описания смертности по формуле Гомперца. Феномен воспроизводимого положения пиков ускоренного вымирания мышей на дифференциальных кривых смертности был описан автором в предыдущей публикации [5]. Поскольку закономерное расположение этих пиков на оси ПЖ никем ранее не отмечалось, оно было воспринято рядом специалистов с недоверием, которое привело к задержке публикации полученных автором результатов. Так или иначе, все возражения сводились к вопросу: почему пики скоростей вымирания не были обнаружены раньше? Задача настоящего исследования состояла в выяснении причин, препятствовавших выявлению закономерных неоднородностей на кривых смертности, а также в подтверждении объективного существования пиков вымирания мышей посредством выявления закономерного объединения пиков в кластеры, положение которых на оси ПЖ также воспроизводимо.

Цель исследования предполагала устранение противоречия между обнаружением воспроиз-

водимых неоднородностей на дифференциальных кривых смертности и описанием смертности гладкими кривыми модели Гомперца.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследовали ПЖ нормальных белых мышей, которых находили в пометах от скрещивания нормальных самок лабораторной популяции с примесью линии Swiss Webster и самцов с мутацией замедленного развития. Исходный самец-мутант, как описано в предыдущих публикациях [5–8], был случайно обнаружен в помете от скрещивания нормальной самки той же линии и самца, затравливавшегося азотнокислым серебром. При этом количество нормальных мышей в пометах значительно превосходило количество мышей-мутантов. Поскольку положение пиков скорости вымирания на дифференциальных кривых смертности у мутантов заметно отличалось, их из исследования исключили. Для увеличения объема исследуемого материала были объединены вновь полученные данные о ПЖ нормальных мышей и данные из предыдущей работы [5]. Объединенная группа мышей включала 558 особей (256 самцов и 302 самки). Информацию о датах рождения и смерти мышей собирали в течение девяти лет. Характеристика мышей, а также условия их разведения, содержания и методы обработки данных о ПЖ подробно описаны в предыдущих публикациях [5–8].

Для доказательства независимости положения кластеров на оси ПЖ от степени сглаживания соответствующие кривые смертности строили для всех мышей в виде функции числа умерших особей от их ПЖ.

Чтобы выявить воспроизводимость положения кластеров на оси ПЖ в независимых подгруппах мышей, данные о ПЖ объединенной группы всех самцов и самок выстраивали в ряд по возрастанию средних дат между датами их рождения и смерти (табл. S1 в Приложении). После этого мышей в ряду разделяли на равные независимые подгруппы двумя способами. Первый способ формирования подгрупп состоял в разделении ряда пополам. При втором способе подгруппы формировали из нечетных и четных членов ряда.

Использование средних дат при формировании исходного ряда позволяет исключить обогащение первой подгруппы данными о ПЖ долгоживущих особей и обеднение ими второй подгруппы при выстраивании ряда по датам рождения или, наоборот, обеднение первой подгруппы данными о ПЖ долгоживущих особей и обо-

гашение ими второй подгруппы при выстраивании ряда по датам смерти.

После этого для каждой подгруппы строили кривую смертности. Затем кривые смертности для смешанной группы самцов и самок и для подгрупп подвергали скользящему сглаживанию, процедура которого описана ниже и в предыдущей публикации [5].

Как и в предыдущей публикации [5], дифференциальные кривые смертности получали численным дифференцированием сглаженных кривых смертности. Численное дифференцирование представляет собой деление разности смежных значений смертности  $\Delta l_m$  по вертикали на расстояния  $\Delta x$  между ними по горизонтали согласно формуле (5):

$$dl_m(x)/dx \approx \Delta l_m / \Delta x . \quad (5)$$

ПЖ мышей на исходных кривых смертности выражается целым числом суток. При совпадении значений ПЖ особей, когда расстояние между смежными точками кривой становится равным нулю ( $\Delta x = 0$ ), производные приобретают бесконечные значения. Для устранения бесконечностей кривые смертности предварительно подвергали скользящему сглаживанию. Новое положение точек на оси  $x$  при сглаживании кривой смертности вычисляли делением суммы положений точек, заданных в интервале усреднения, на их число. Интервал усреднения после этого сдвигали по оси  $x$  на одну точку вправо. Операцию повторяли многократно до исчерпания точек на кривой смертности. Чтобы исключить появление бесконечных значений при дифференцировании кривой смертности, число точек в интервале усреднения должно быть равным или превышать максимальное количество особей с одинаковой ПЖ на исходной кривой смертности. Например, если максимальное количество особей с одинаковой ПЖ на исходной кривой смертности равно шести, то число точек и, соответственно, значений ПЖ в интервале усреднения должно быть равно шести или больше.

После скользящего сглаживания количества мышей на оси  $l_m$  сохраняются в целых числах, в то время как числа суток ПЖ на оси  $x$  становятся дробными. Поэтому положение точек дифференциальных кривых смертности на осях  $x$  представлено в табл. 1, 2 и в табл. S2, S3 Приложения дробными числами с точностью до 0,1 сут.

Кластеры на дифференциальной кривой смертности обнаруживали визуально. Их точное положение на оси ПЖ находили в несколько этапов. Сначала в каждом кластере определяли положение самого высокого пика. Такие пики были названы мажорными в отличие от остальных

— минорных. Затем на кривых определяли среднее арифметическое значение положения вершин соответствующих мажорных пиков. Это значение использовали для построения средних линий, соединяющих по вертикали мажорные пики на сравниваемых кривых. Эти линии служили для определения границ кластеров. Границы между смежными кластерами вычисляли как среднее арифметическое положений средних линий мажорных пиков. Внешние границы крайних левого и правого кластеров на дифференциальной кривой смертности определяли как симметричные к их соответственно правым и левым границам со смежными кластерами.

Точное значение положения кластеров на оси ПЖ в сутках вычисляли как средневзвешенное арифметическое значение в виде частного от деления суммы произведений положений пиков на оси ПЖ и их высот на сумму высот пиков в границах кластера по формуле (6):

$$x_{cl} = \frac{\sum_{i=1}^n (\Delta l_m / \Delta x)_{\max i} \cdot x_{\max i}}{\sum_{i=1}^n (\Delta l_m / \Delta x)_{\max i}} , \quad (6)$$

где  $x_{cl}$  — положение кластера на оси ПЖ, сут;  $i$  — номер пика в кластере или фонового участка, соответствующего пику на сравниваемых дифференциальных кривых смертности;  $n$  — число пиков в кластере, включая фоновые участки, соответствующие пикам на сравниваемых дифференциальных кривых смертности;  $(\Delta l_m / \Delta x)_{\max i}$  — значение высоты пика или фонового участка, соответствующего пику на сравниваемых дифференциальных кривых смертности, выраженное в количестве умерших за сутки мышей;  $x_{\max i}$  — положение пика или соответствующего фонового участка на оси ПЖ, сут.

Отсутствие в отдельных случаях парного пика на одной из сравниваемых дифференциальных кривых смертности означает, что его высота неотличима от фонового уровня скорости вымирания животных на соответствующем участке кривой. В этом случае значение высоты отсутствующего пика заменяли в формуле значением уровня соответствующего фонового участка кривой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Кластеризация пиков вымирания мышей и размывание пиков в результате преобразований Гомперца.** По модели Гомперца преобразование данных о ПЖ состоит из четырех этапов: 1) до-

**Таблица 1.** Положение средних линий мажорных пиков, границ кластеров и самих кластеров на дифференциальных кривых смертности при разных интервалах усреднения

Номера мажорных пиков и соответствующих им кластеров	Среднее арифметическое положение мажорных пиков на оси ПЖ, сут	Положение границ кластеров на оси ПЖ, сут	Средневзвешенное арифметическое положение кластеров на оси ПЖ, сут ( $x_{ср}$ )				среднее арифметическое положение групп кластеров, сут (ср.)
			число точек в интервалах усреднения исходной кривой смертности				
			6	11	21	31	
1	391,9	366,0	397,4	395,1	396,6	396,1	396,3
2	443,2	417,6	447,2	449,2	447,9	449,1	448,4
3	497,2	470,2	492,9	493,7	494,9	494,2	493,9
4	533,3	515,2	532,9	532,0	531,9	530,7	531,9
5	577,6	555,4	580,1	578,9	579,6	579,2	579,4
6	625,6	601,6	629,9	629,9	629,0	628,6	629,3
7	683,6	654,6	685,0	684,1	682,3	682,1	683,4
8	747,0	715,3	740,9	738,2	738,4	737,6	738,8
		778,7					

полнительного сглаживания исходной кривой смертности, 2) численного дифференцирования сглаженной кривой, 3) преобразования дифференциальной кривой смертности в кривую интенсивности смертности и, наконец, 4) линеаризации кривой интенсивности смертности посредством ее логарифмирования. Для выяснения того, как происходит потеря информации о деталях строения кривых смертности, были осуществлены преобразования экспериментальных данных по Гомперцу, представленные на четырех фрагментах рис. 1 в соответствии с числом этапов обработки данных (*a*, *b*, *v*, *z*). Поскольку преобразования последовательно подвергаются кривые смертности, сглаженные усреднениями по 6, 11, 21 и 31 точкам, то фрагменты рис. 1 включают по четыре графика с кривыми, соответствующими сглаживаниям.

При этом число 6 – это минимальное количество точек в интервале усреднения, необходимое для устранения бесконечных значений на дифференциальных кривых смертности. Остальные три числа получены последовательным увеличением на десять точек длины интервала усреднения, начиная с единицы.

На рис. 1, *a* по порядку снизу вверх размещены графики сглаженных кривых смертности, полученные скользящим усреднением по 6, 11, 21 и 31 точкам и обозначенные, соответственно, как *a(6)*, *a(11)*, *a(21)* и *a(31)*. Можно видеть, что, несмотря на слегка уменьшающуюся волнистость кривых смертности, в целом они мало отличаются друг от друга. Значения точек на кривых могут быть вычислены из данных о ПЖ, приведенных в табл. S2 (см. Приложение), как описано в разделе «Методы исследования».

**Таблица 2.** Положение средних линий мажорных пиков, границ кластеров и самих кластеров на дифференциальных кривых смертности параллельных подгрупп мышей

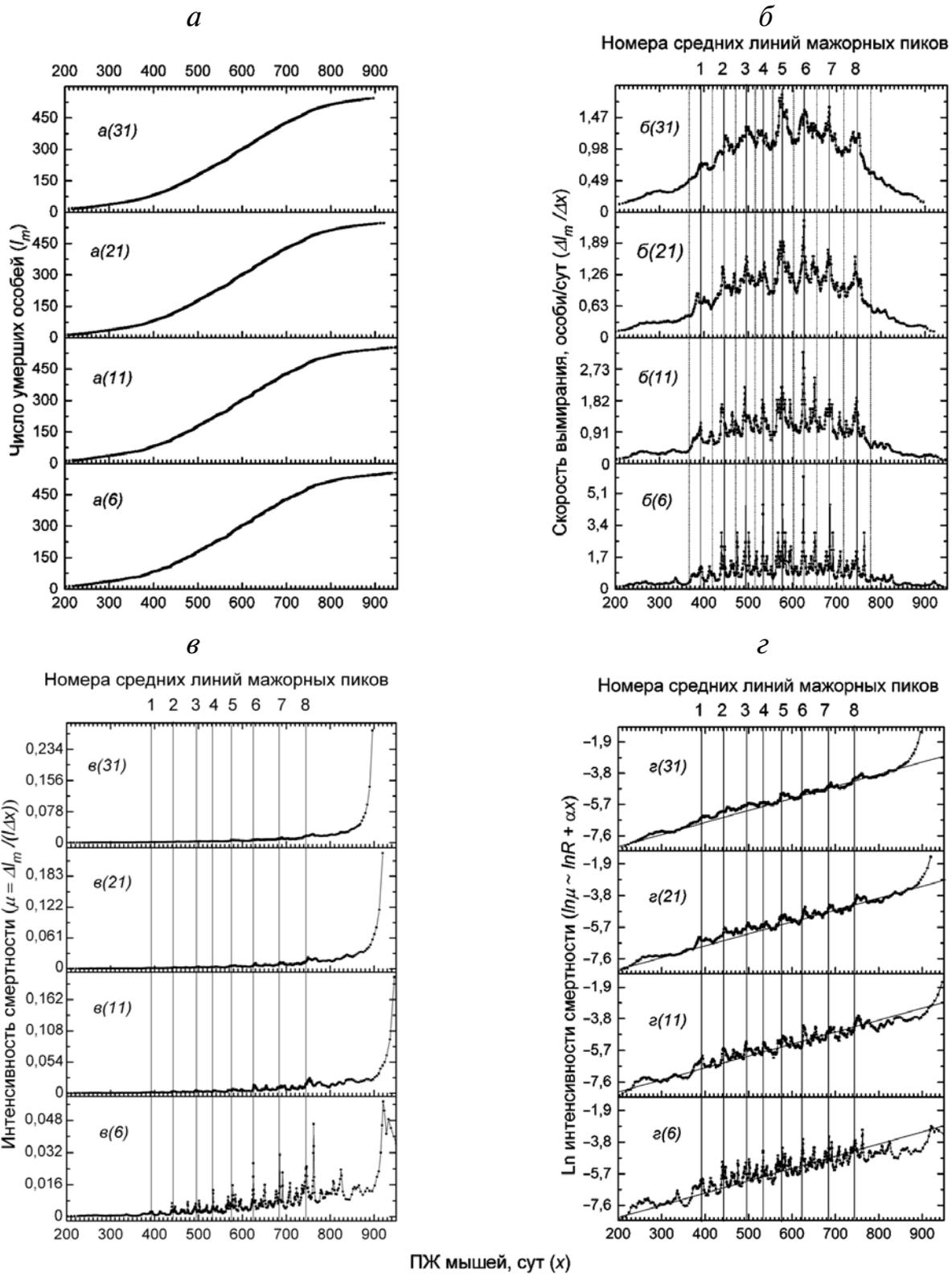
Номера мажорных пиков и соответствующих им кластеров	Среднее арифметическое положение мажорных пиков на оси ПЖ, сут	Положение границ кластеров на оси ПЖ, сут	Средневзвешенное арифметическое положение кластеров на оси ПЖ, сут ( $x_{cl}$ )				
			параллельные подгруппы мышей				среднее арифметическое положение групп кластеров, сут (ср.)
			1-я половина (1 п.)	2-я половина (2 п.)	нечетные (н.ч.)	четные (ч.)	
1	397,2	369,3	395,1	399,3	395,9	397,1	396,9
		425,1					
2	453,1	451,8	451,8	453,8	452,8	451,7	452,5
		474,9					
3	496,8	496,9	496,9	496,6	496,7	494,7	496,3
		513,6					
4	530,5	530,8	530,8	530,1	531,2	526,3	529,6
		557,0					
5	583,5	579,2	579,2	576,2	579,4	577,9	578,2
		606,7					
6	630,0	631,6	631,6	629,2	630,9	628,0	629,9
		653,4					
7	676,8	676,9	676,9	678,5	677,4	678,5	677,8
		708,2					
8	739,7	734,2	734,2	733,0	733,3	734,8	733,8
		771,1					

На рис. 1, б приведены графики дифференциальных кривых смертности, полученные численным дифференцированием кривых смертности, сглаженных по формуле (5). Как и на рис. 1, а, они обозначены снизу вверх в соответствии с числом точек в интервалах усреднения: б(6), б(11), б(21) и б(31). Координаты точек дифференциальных кривых смертности приведены в табл. S2 (см. Приложение)

На рис. 1, в представлены кривые интенсивности смертности, полученные делением значений дифференциальных кривых смертности на соответствующие значения кривых дожития. Их графики обозначены как в(6), в(11), в(21) и в(31). Поскольку значения кривых дожития на концах стремятся к нулю, то концы кривых интенсивности смертности на графиках резко поднимаются, в то время как основная часть кри-

вых прижимается к оси абсцисс. В результате пики становятся явно выраженными только на концах кривых. Наиболее заметные пики на кривых интенсивности смертности соответствуют мажорным пикам на дифференциальных кривых смертности и обозначены вертикальными линиями с теми же номерами. По мере увеличения степени усреднения пики размываются, и создается впечатление, что в пределе сглаживания кривые, согласно Гомперцу, могут быть удовлетворительно аппроксимированы экспонентой:  $\mu(x) \approx R \exp(ax)$ .

Наконец, на рис. 1, г представлены результаты последнего этапа преобразований кривых смертности по Гомперцу, а именно логарифмы кривых интенсивности смертности, обозначенные как з(6), з(11), з(21) и з(31). Согласно формуле (4), они аппроксимированы наклонными



**Рис. 1.** Кривые, полученные на разных этапах обработки данных о ПЖ мышей по Гомперцу, выполненные при разных степенях скользящего сглаживания исходных кривых смертности: *а* – сглаженные кривые смертности, *б* – дифференциальные кривые смертности, *в* – кривые интенсивности смертности, *г* – логарифмы кривых интенсивности смертности. На графиках в скобках указаны количества точек в интервалах усреднения, использованных для скользящего сглаживания исходных кривых смертности. Сплошными вертикальными линиями обозначены средние линии мажорных пиков, пунктирными линиями – границы между кластерами

прямыми. Несмотря на то, что логарифмирование нейтрализует резкий подъем экспоненты, наклон результирующей прямой ограничивает пределы растяжения отдельных пиков по высоте графика. Поэтому амплитуды колебаний логарифмов интенсивности смертности значительно меньше, чем на дифференциальных кривых смертности на рис. 1, б. Пики также размываются по мере увеличения степени усреднения. Максимальные отклонения от наклонных прямых на рис. 1, г соответствуют положению мажорных пиков на рис. 1, б и в. Как и в предыдущих случаях, они объединены средними линиями, пронумерованными по порядку.

Значения точек, составляющих экспериментальные кривые на рис. 1, в и г, могут быть вычислены читателем самостоятельно из данных табл. S2 (см. Приложение) по формулам (1), (2), (3) и (4).

Сглаживание посредством усреднения исходных данных принято рассматривать как технический прием, направленный на уточнение экспериментальной кривой. Однако на самом деле это не более чем искажение экспериментальной кривой, приводящее к потере информации о ее истинной структуре. Последнее убедительно демонстрируется на примере сглаживания формы тригонометрических функций  $\sin x$  или  $\cos x$ . При заданной плотности точек на кривых этих функций кривые выпрямляются по мере увеличения количества точек в интервале усреднения и, в конечном счете, вырождаются в прямые, совпадающие с горизонтальной осью.

Причиной гладкого вида исходных кривых смертности является естественное усреднение данных вследствие генетической неоднородности изучаемых популяций, приводящей к смещениям колебаний ПЖ индивидов. Влияние этого фактора, в частности, подтверждается в предыдущем исследовании [5], когда из-за генетических различий мышей-мутантов и нормальных мышей для идентификации пиков на дифференциальных кривых их смертности пришлось использовать разные системы нумерации.

В результате на основании анализа рис. 1 могут быть сформулированы три причины маскировки кластеров и составляющих их пиков на кривых, получаемых преобразованием исходных данных по Гомперцу.

Первая — это дополнительное к естественному сглаживание кривых смертности, которое проводят прежде, чем приступить к преобразованиям по формуле Гомперца. При этом для построения сглаженной кривой обычно используют не точки скользящего усреднения, описанного в разделе «Материалы и методы», а средние значения точек, заполняющих равные интерва-

лы на оси ПЖ. Количество этих значений соответствует количеству интервалов, и поэтому закономерности размещения неоднородностей, соизмеримых с размерами интервалов, становятся трудноуловимыми.

Вторая причина обусловлена тем, что в результате деления значений дифференциальной кривой смертности на значения кривой дожития неоднородности на основной части кривой интенсивности смертности становятся малозаметными.

Третья причина состоит в том, что логарифмирование кривой интенсивности смертности недостаточно для устранения второй причины. В результате отклонения от теоретической кривой модели Гомперца остаются не вполне явными.

Из сказанного следует, что для эффективного выявления неоднородностей смертности животных в онтогенезе лучше пользоваться дифференциальными кривыми смертности (рис. 1, б), полученными из минимально сглаженных кривых смертности, а не кривыми интенсивности смертности или их логарифмами (рис. 1, в, г). Действительно, малозаметные изгибы кривых смертности (рис. 1, а) после дифференцирования трансформируются в четко выраженную систему кластеров, состоящих из мажорных и минорных пиков на кривых (рис. 1, б). При этом видно, что по мере увеличения числа точек в интервалах усреднения с 6 до 31 размеры и общее число пиков в кластерах уменьшается за счет их слияния, а четкость разделения на кластеры возрастает. Кластеры отделены друг от друга промежутками, соответствующими возрастам с первыми приближениями положение вымирания. В первом приближении положение кластеров на оси ПЖ графиков определяется положением мажорных пиков. На рис. 1 соответствующие мажорные пики располагаются в непосредственной близости от непрерывных средних линий, проходящих через графики на рис. 1, б–г. Границы кластеров на рис. 1, б обозначены пунктирными линиями. Положения средних линий и границ кластеров на оси ПЖ приведены в табл. 1. Они вычислены из данных о положении мажорных пиков, представленных в табл. S2 (см. Приложение), как описано в разделе «Материалы и методы». В результате получено восемь средних линий (рис. 1, б–г, нумерация сверху). Расстояния между мажорными пиками соседних кластеров колеблются в среднем в пределах 40–50 сут, что существенно больше их смещения относительно средних линий на графиках, не превышающего 10 сут.

Минорные пики на графиках менее воспроизводимы, чем мажорные и являются дополнительными составными частями кластеров. При

этом видно, что минорные пики, за малым исключением, значительно уступают в размерах мажорным.

Поскольку кластеры состоят из мажорного и минорных пиков, определение положения кластеров на оси ПЖ только по положению мажорных пиков не является точным. Поэтому для увеличения точности вычисляли средневзвешенное арифметическое значение положений кластеров по формуле (6) с учетом всех пиков, составляющих кластеры. Результаты вычислений, приведенные в табл. 1 и представленные в графической форме на рис. 2, показывают, что положение кластеров на оси ПЖ весьма устойчиво и практически не зависит от степени сглаженности кривых смертности. Это свидетельствует об объективности их присутствия на дифференциальных кривых смертности.

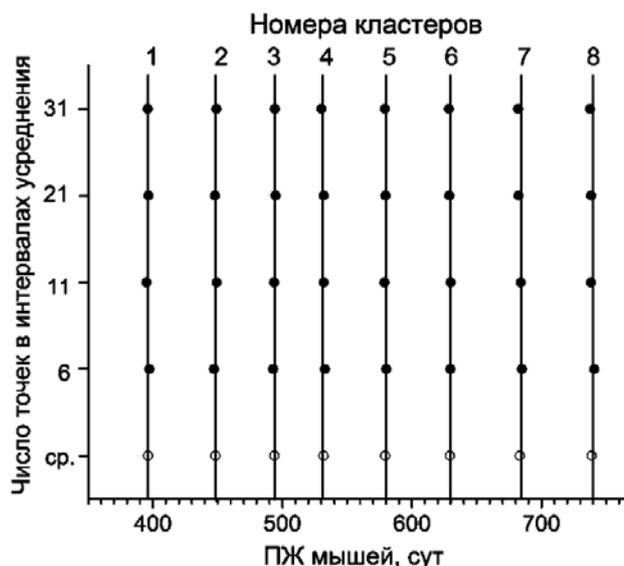
**Доказательство воспроизводимости положения кластеров на дифференциальных кривых смертности.** Вероятно, главной причиной того, что воспроизводимые неоднородности на кривых смертности не были с достоверностью выявлены ранее, являлось отсутствие сравнительных исследований кривых смертности в параллельных группах животных ввиду длительности таких исследований. Однако подобные исследования необходимы для доказательства существования закономерных отклонений экспериментальных кривых смертности от теоретических. Поэтому после обнаружения кластеров, образованных пиками скоростей вымирания мышей, и независимости положения этих кластеров на оси ПЖ от степени сглаживания кривых смертности необходимо доказать, что они, как и составляющие их пики, воспроизводимы на дифференциальных кривых смертности. Чтобы убедиться в воспроизводимости положения кластеров на оси ПЖ в независимых опытах, мыши были разделены на подгруппы двумя способами (см. «Материалы и методы»). При разделении ряда мышей пополам первым способом получают две независимые подгруппы данных о ПЖ, соответствующие исследованиям, проведенным последовательно в разное время. Разделение мышей в ряду вторым способом — на четных и нечетных — можно рассматривать как формирование двух независимых подгрупп в результате случайной выборки, имитирующее независимые исследования, проведенные одновременно. Кривые смертности мышей каждой подгруппы сглаживали с использованием 15 точек в интервале усреднения. Этот интервал усреднения составляет половину от максимального, включающего 31 точку.

Результаты численного дифференцирования сглаженных кривых смертности приведены в

табл. S3 (см. Приложение). Дифференциальные кривые смертности четырех подгрупп мышей представлены на рис. 3. Они, как и в предыдущем случае, образуют четко выраженную систему из восьми кластеров, состоящих из мажорных и минорных пиков. Значения положений средних линий мажорных пиков и границ кластеров на оси ПЖ, вычисленные, как описано в разделе «Методы исследования» на основании данных о положении мажорных пиков на оси ПЖ из табл. S3 (см. Приложение), приведены в табл. 2.

Поскольку кластеры, как и в предыдущем разделе, наряду с мажорными пиками включают минорные пики, определение положения кластеров на оси ПЖ по положению одних лишь мажорных пиков недостаточно и нуждается в уточнении. Уточненное положение кластеров вычисляли как средневзвешенное арифметическое значение положения пиков в кластере по формуле (6). Результаты вычислений, приведенные в табл. 2 и представленные в графической форме на рис. 4, показывают, что положение кластеров на оси ПЖ весьма устойчиво и практически не зависит от способа деления мышей на подгруппы.

Отсутствие существенных различий в положении соответствующих кластеров на осях ПЖ, представленных на рис. 2, 4 и в табл. 1, 2, свидетельствует о возрастном программировании повышенной смертности в онтогенезе мышей. Таким образом, вывод предыдущих публикаций



**Рис. 2.** Средневзвешенные положения восьми кластеров на оси ПЖ при скользящем сглаживании исходной кривой смертности по 6, 11, 21 и 31 точкам в интервалах усреднения относительно среднеарифметического положения кластеров (ср.), обозначенного вертикальными линиями

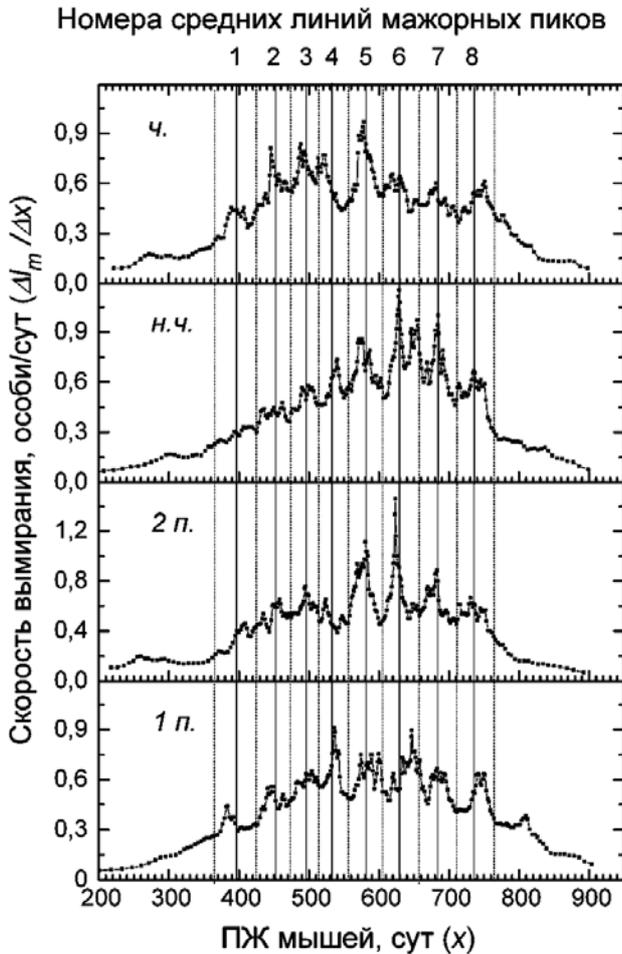


Рис. 3. Дифференциальные кривые смертности после скользящего сглаживания исходных кривых по 15 точкам в интервале усреднения. Обозначения: 1 п. – первая половина мышей ряда, 2 п. – вторая половина мышей ряда, н.ч. – нечетные мыши ряда, ч. – четные мыши ряда. Сплошными вертикальными линиями обозначены средние линии мажорных пиков, пунктирными линиями – границы между кластерами

автора [5–8] о недостаточности двухпараметрической модели Гомперца [1] и ее трехпараметрической модификации, предложенной Мейкемом [2, 9] для описания смертности мышей, получает дополнительное экспериментальное подтверждение.

Обнаружение воспроизводимых пиков и кластеров смертности в онтогенезе мышей находится в полном соответствии с развиваемой В.П. Скулачевым концепцией запрограммированной смерти целых организмов, названной феноптозом [10]. Поскольку повышенный риск смерти у мышей многократно повторяется в онтогенезе подобно опадению листы у растений, то этим феноптоз у мышей становится похожим на апоптоз у растений. Можно предположить, что у вечнозеленых растений, сбрасывание

листьев которыми не связано с сезонной сменой погоды, изменение ПЖ листьев по отношению к моменту формирования их зачатков в почках или раскрытию последних происходит так же ступенчато, как и ПЖ мышей на кривых их смертности.

Обнаружение запрограммированных пиков и кластеров смертности в процессе онтогенеза мышей – это всего лишь начальный феноменологический уровень исследования. Каковы перспективы изучения природы пиков и кластеров и использования их в практике? Очевидно, что необходимо провести исследования, направленные на доказательство наличия этого феномена у людей.

Если для мышей положение пиков смертности и самих кластеров на оси ПЖ является достаточно устойчивой характеристикой, то размеры тех и других по высоте существенно варьируют. Это можно объяснить чувствительностью составляющих кластеры пиков к внешним воздействиям. Поиск способов выявления запрограммированных рисков смерти и эффективного регулирования состояния организма в соответствующие пикам периоды онтогенеза человека могло бы сделаться весьма перспективной деятельностью для решения вопросов здравоохранения. Исходя из того, что скорость вымирания мышей на вершине пиков, как по-



Рис. 4. Средневзвешенные положения восьми кластеров на оси ПЖ при скользящем сглаживании исходных кривых смертности по 15 точкам в интервалах усреднения относительно среднеарифметического положения кластеров: 1 п. – для первой половины мышей ряда, 2 п. – второй половины мышей ряда; н.ч. – нечетных мышей ряда; ч. – четных мышей ряда; ср. – среднеарифметические положения кластеров, обозначенных вертикальными линиями

казано в предыдущей публикации [5], во многих случаях многократно превышает скорость вымирания у основания пиков, разработка средств снижения высоты пиков до базового уровня у мышей открывает перспективу радикального решения проблемы преждевременной смерти людей. Одним из многообещающих средств в этом отношении, судя по опубликованным результатам предварительных испытаний, может оказаться препарат SkQ, предложенный В.П. Скулачевым [10, 11].

За исключением случаев внезапной смерти, гибели организма обычно предшествуют заболевания с симптомами, позволяющими поставить диагноз и назначить лечение. Известные случаи самоизлечения в отсутствие какой-либо медицинской помощи указывают на то, что методы лечения, сопровождаемые процентом летальных исходов, сходным с таковым у не лечившихся больных, малоэффективны. В этих случаях можно предполагать, что излечение больных зависит от того, в какой стадии онтогенеза внешняя причина спровоцировала заболевание — было ли это начало периода повышенного риска на дифференциальной кривой смертности или его окончание. Таким образом, смертельный исход может быть обусловлен не самим заболеванием, а совпадением, например, инфицирования организма с его входом в генетически запрограммированный период критического развития.

Возможно, что кластеры соответствуют запрограммированной в онтогенезе предрасположенности к хроническим заболеваниям (диабет, рак, остеопороз и др.), которые сопровождаются повышенным риском смерти. При этом пики, составляющие кластеры, предположительно, соответствуют обострениям, ведущим к смерти с вероятностью, пропорциональной размерам пиков. В этом случае периоды устойчивого развития между пиками в кластерах следует рассматривать как периоды ремиссии в течение болезней.

Отсутствие парного пика на одной из сравниваемых дифференциальных кривых смертности в независимых подгруппах мышей говорит о том, что все мыши соответствующего возраста в подгруппе оказались в условиях, которые позволили им преодолеть риск смерти и перейти к следующей стадии устойчивого развития. Эта ситуация напоминает самоизлечение в медицине. Следовательно, начало интенсивной профилактики заболеваний должно предшествовать возрастам повышенного риска смерти индивида и продолжаться до достижения им очередных возрастов устойчивого развития.

Можно допустить, что обнаруживаемые пики смертности характерны только для популя-

ции нормальных мышей из пометов, получаемых в результате скрещивания самцов-мутантов с нормальными самками, которое практиковалось в настоящем исследовании. Чтобы выяснить это, необходимо повторить длительные исследования на линиях мышей, устойчивых к изменениям в потомстве, а также на других видах животных. Однако часто наблюдаемая воспроизводимость ступенек при одних и тех же возрастах животных на кривых их смертности или дожития, публикуемых в литературе, говорит в пользу универсальности феномена программируемой смерти в онтогенезе. В качестве примера можно привести сходство положения перегибов на графиках дожития разных групп мышей в двухтомнике Анисимова [12], которое автором, к сожалению, оставлено без внимания.

Еще более важной является высокая степень совпадения средневзвешенного положения кластеров смертности на оси ПЖ, как это следует из табл. 1, 2 и рис. 2, 4. Ее можно формально интерпретировать как проявление некоторой кривой с максимумом, описывающей случайное распределение пиков по высоте. Однако за кажущейся случайностью может скрываться скрытая закономерность, требующая детальных исследований. Более воспроизводимое положение максимума гипотетической кривой распределения пиков в кластерах на оси ПЖ, чем мажорных пиков, представляющих кластеры в первом приближении, может быть объяснено компенсацией смещения мажорных пиков окружающими их минорными пиками. Последнее становится понятнее, если предположить, что кластеризация — это не следствие объединения нескольких пиков, а наоборот, результат расщепления одного большого пика по причине, например, нарушения генетической однородности исследуемой популяции мышей. Однако возможные механизмы каждого из этих альтернативных процессов в настоящее время не ясны.

В заключение уместно отметить, что группирование отдельных элементов естественных систем в кластеры — довольно распространенное в природе явление. Примерами могут служить спектральные линии, наблюдаемые в полосах оптических спектров молекул при их достаточном разрешении, или звезды, составляющие скопления и туманности в астрономии. Даже химические элементы в клетках периодической системы можно рассматривать как кластеры изотопов, объединенных по признаку равенства зарядов атомных ядер. При этом средние атомные веса элементов, найденные непосредственно в химических опытах, с высокой точностью совпадают с вычисленными по атомным весам изотопов и данным об их соотношении в при-

родных объектах по формуле, аналогичной формуле (6). Поэтому обнаружение в онтогенезе мышей кластеров, состоящих из пиков смертности, следует рассматривать как еще одно проявление тенденции к кластеризации элементарных явлений в природе. Так или иначе, если бы удалось доказать наличие воспроизводимых пиков и кластеров смертности в онтогенезе людей, то это позволило бы развернуть геронтологию от бесплодных поисков универсального эликсира молодости к более перспективным исследо-

ваниям системы генетически запрограммированных рисков смерти и способов их преодоления.

### Благодарности

Автор выражает благодарность заведующей вивариумом ИНБИ РАН Л.А. Денисовой за всестороннюю помощь в осуществлении технической части эксперимента и Е.С. Пшенниковой за прочтение и корректуру текста.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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, *Philos. Trans. Roy. Soc. London A*, **115**, 513–583.
2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. (1991) *Биология продолжительности жизни*, Наука, Москва, 280 с.
3. Лэмб М. (1980) *Биология старения* (пер. с англ.), Мир, Москва, 208 с.
4. Мыльников С.В., Опарина Т.И., Бычкова И.Б. (2015) О дискретности кривых дожития. Сообщение 1. Отклонения от закона Гомперца у линии *Canton-S Drosophila melanogaster*, *Усп. геронтол.*, **28**, 624–628.
5. Malygin, A.G. (2017) New data on programmed risks of death in normal mice and mutants with growth delay, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 834–843.
6. Мальгин А.Г. (2012) Вариации продолжительности жизни мышей в процессе их роста и старения, *Доклады МОИП. Секция геронтологии*, **50**, 56–65.
7. Мальгин А.Г. (2013) Ступенчатое изменение продолжительности жизни мышей в онтогенезе, *Онтогенез*, **44**, 57–65.
8. Malygin, A.G. (2013) Age fluctuations in mortality of mice with mutation causing growth retardation, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1033–1042.
9. Makeham, W.M. (1860) On the law of mortality and the construction of annuity tables, *J. Inst. Actuaries*, **8**, 301–310.
10. Skulachev, V.P. (2012) What is «phenoptosis» and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 827–846.
11. Скулачев В.П., Скулачев М.В., Фенюк Б.А. (2014) *Жизнь без старости*, ЭКСМО, Москва, 256 с.
12. Анисимов В.Н. (2008) *Молекулярные и физиологические механизмы старения* (в 2 т.), Наука, СПб.

## REPRODUCIBLE CLUSTER PEAKS ON DIFFERENTIAL MORTALITY CURVES FOR MICE AND THEIR RELATION TO THE GOMPERTZ MODEL

A. G. Malygin

*Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology,  
Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Russia;  
E-mail: agmalygin@mail.ru*

Received October 27, 2017

Revision received March 28, 2018

Peaks of mouse mortality rate obtained via differentiation of dependence curves of number of deceased animals on their lifespan (mortality curves) form clusters. Eight clusters have been clearly revealed on differential mortality curves. During smoothing of the original mortality curves and subsequent transformation according to Gompertz, the peaks and clusters containing them become less visible and the shape of the curve of mortality intensity logarithm becomes nearer to a straight line. Cluster position on the lifespan (LS) axis expressed in days was calculated as a weighted mean obtained as the sum of the products of the peak positions on the LS axis and their heights divided by the sum of the peak heights within a cluster. To show that clusters as well as peaks are not random, it is shown that the position of clusters on the LS axis does not depend on the degree of mortality curve smoothing and on their belonging to different groups of mice.

**Keywords:** lifespan, mice, differential mortality curves, peaks of clusters, Gompertz model, reproducible cluster peaks