

## ВКЛАД КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ В ОБЪЯСНЕНИЕ ПРИЧИН СТАРЕНИЯ

© 2015 Г.А. Шиловский<sup>1,2,3\*</sup>, Т.С. Путяткина<sup>3</sup>,  
А.В. Марков<sup>3</sup>, В.П. Скулачев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,  
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
119991 Москва

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
факультет биоинженерии и информатики, 119991 Москва

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
биологический факультет, 119991 Москва;  
электронная почта: grgerontol@gmail.com

Поступила в редакцию 07.08.2015

После доработки 06.09.15

Накопление с возрастом различных нерепарированных повреждений генома из-за увеличения продукции активных форм кислорода и снижения эффективности систем антиоксидантной защиты и репарации может являться причиной развития возрастных заболеваний и появления фенотипических признаков старения. Это должно приводить к повышению уязвимости и монотонному повышению уровня смертности с возрастом вне зависимости от положения вида на эволюционном древе. В связи с этим большой интерес вызывают опубликованные Институтом демографических исследований (ФРГ/Дания) кривые выживаемости, смертности и фертильности 45 видов животных и растений и одной водоросли (Джонс и соавт., 2014, *Nature*). Мы разделили все виды, исследованные в этой работе, на четыре группы по отношению смертности в терминальном возрасте (соответствующем 5%-ному выживанию) к средней за весь исследованный период. Для животных IV группы, включая человека (долгоживущих и стареющих), метод Джонса позволяет охарактеризовать смертность на протяжении всего жизненного цикла. Это относится и к короткоживущим животным (например, нематоде или полевке-экономке), не зависимо от того, наблюдается ли у них старение по Гомперцу или нет. Однако у долгоживущих видов с менее выраженным увеличением смертности с возрастом (например, для крокодила Джонсона, рака-отшельника или сосны), а также животных со средней продолжительностью жизни, которые достигают терминального возраста раньше, чем успевают постареть, метод Джонса способен охарактеризовать лишь малую часть жизненного цикла, не позволяя судить о том, как проявляется старение на его поздних стадиях. Так, известно, что у старых деревьев признаки биологического старения проявляются достаточно явно, хотя Джонс и соавт. относят их к нестареющим организмам на том основании, что до начала проявления этих признаков доживает менее 5% половозрелых особей. Мы сделали вывод, что классификация, предложенная Джонсом и соавт., дает возможность разделить животных и растения только по степени старения по Гомперцу, тогда как для оценки подверженности биологическому старению необходимо построение качественно иных моделей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность жизни, старение, нестареющие виды, кривые выживания, фенотипоз.

Целью данного исследования являются обзор и критическая оценка работ, связанных с исследованием процесса старения и его эволюции, а также сравнение основных его закономерностей у представителей разных ветвей эволюционного древа.

Исторически сложились два магистральных подхода к изучению старения. В одном случае

первостепенное значение придается поиску механизмов и молекулярных «субстратов» старения. В первую очередь это касается накопления повреждений ДНК, вызванных экзогенными и эндогенно генерируемыми радикалами [1–5]. Накопление повреждений ДНК и снижение способности клеток репарировать и реагировать на эти повреждения с возрастом должны приводить к ухудшению функционирования как отдельных клеток, тканей и органов, так и всего организма в целом (что приводит со временем к увеличению вероятности его гибели). Живая

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ПЖ – продолжительность жизни.

\* Адресат для корреспонденции.

клетка образует активные формы кислорода (АФК), повреждающие различные макромолекулы, включая ДНК, что влияет на клеточные функции и, возможно, на развитие возрастных изменений [2, 6–11]. Способность организма обезвреживать образуемые АФК может являться важным фактором, определяющим индивидуальную и видовую продолжительность жизни (ПЖ) [12]. Таким образом, животные с большей ПЖ должны, при прочих равных условиях, обладать лучшей способностью реагировать на АФК и вызываемые ими повреждения ДНК. Это подтверждается, в частности, наличием положительной корреляции между активностью систем, вовлеченных в репарацию ДНК, и максимальной ПЖ млекопитающих [13–16].

Второй магистральный путь, начавшийся в XIX в. с работ Гомперца (математика, специалиста по страхованию жизни), также получил большое распространение [15, 17–24].

Гомперц показал, что у человека наблюдается старение, определяемое им как увеличение вероятности смерти с возрастом. Оказалось, что при разбиении жизни человека на некоторое число равных интервалов, вероятность умереть (число умерших в данном интервале по отношению к числу живых на его начало), с возрастом неуклонно растет («закон смертности») [22].

Впоследствии были построены и проанализированы таблицы и кривые выживания для многих других представителей животного мира. Выяснилось, что отсутствие старения по Гомперцу (т.е. отсутствие увеличения вероятности смерти с возрастом) не обязательно ведет к большой ПЖ (см. далее), т.е. когорта, успешно противостоящая увеличению доли умерших в единицу времени, не обязательно профункционирует дольше других. Так, у видов, вероятность смерти которых не увеличивается с возрастом, могут наблюдаться признаки биологического старения, т.е. угасание физиологических функций и накопление некоторых дегенеративных изменений (которые сами по себе не смертельны). Финч предложил два критерия пренебрежимо медленного старения: отсутствие увеличения смертности и пренебрежимо малые функциональные ухудшения с возрастом [25].

Сотни теорий были предложены для объяснения возникновения феномена старения и изменений его в ходе эволюции [2, 23, 26–31].

Вейсман первым предположил, что, поскольку нестареющие организмы вредны для популяции, так как занимают место молодых, эволюция должна приводить к появлению программы старения, имеющей целью очистку популяции от постаревших особей [26]. Биологическим механизмом старения он считал ограниче-

ние числа делений соматических клеток (в отличие от неограниченно пролиферирующих половых клеток), а межвидовые различия ПЖ у животных объяснял числом клеточных генераций.

Впрочем, имеющиеся теоретические подходы не дают исчерпывающего объяснения, почему старение возникло у одних видов, а у других — нет [32], и почему даже у относительно родственных видов могут быть весьма значительными различия в ПЖ: 1) у **позвоночных** — у *млекопитающих*: голый землекоп (*Geterocephalus glaber*) — 32 года, домовая мышь (*Mus musculus*) — 3 года; у *птиц*: филин (*Bubo bubo*) — 68 лет, сыч-эльф (*Micrathene whitneyi*) — 6 лет; ворон (*Corvus corax*) — 69 лет, серая ворона (*Corvus cornix*) — 17 лет; у *рептилий*: черепаха исполинская (*Testudo gigantea*) — 180 лет, пантеровый хамелеон (*Chamaeleo pardalis*) — 2 года; у *амфибий*: исполинская саламандра (*Megalobatrachus japonicus*) — 65 лет, европейский протей (*Proteus anguinus*) — 68 лет, синеногая мантелла (*Mantella expectata*) — 3 года; 2) у **беспозвоночных** — у *моллюсков*: жемчужница (*Margaritana margaritifera*) — 100 лет, бухтовый гребешок (*Argopecten irradians*) — 2 года; 3) у *членистоногих*: морской еж (*Strongylocentrotus franciscanus*) — 60 лет, еж трипнеустес, или западно-индийское морское яйцо (*Tripneustes ventricosus*) — 3 года; морская звезда (*Plectaster decanus*) — 60 лет и голотурия (*Isostichopus badionotus*) — 5 лет; 4) у *нематод*: паразитическая нематода (*Loa loa*) — 15 лет, свободноживущая (*Caenorhabditis elegans*) — 0,017 года [23, 33–37]).

Поскольку ПЖ является такой же устойчивой видовой характеристикой, как размеры тела или плодовитость, можно предположить, что длительность жизни (т.е. момент наступления гибели), а также ее механизмы, должны быть хотя бы частично запрограммированы в геноме. Предположение о запрограммированной смерти организма, выдвинутое Вейсманом более века назад, может быть по достоинству оценено лишь сегодня, когда описаны феномены самоликвидации клеток и отдельно митохондрий, что позволило выдвинуть новую теорию запрограммированной гибели [38, 39]. Согласно современным представлениям, существует запрограммированная смерть организма, или гибель, вызываемая включением генетической программы самоликвидации особи. Такую регуляцию ПЖ следует отличать от чисто химического, не запрограммированного в геноме старения. Примером химического старения может быть L→D-изомеризация аминокислот в белках-кристаллинах хрусталика глаза кита. Этот спонтанный, самопроизвольный процесс ведет к тому, что, например, у 200-летнего кита около 40% L-аспартата в кристаллине превращается в

D-изомер, что должно негативно сказаться на свойствах этого белка, который, однажды образовавшись в хрусталике, сохраняется там всю жизнь. Другими примерами незапрограммированного, химического старения могут быть процессы карбонилирования и дезамидирования белков [11, 40].

Таким образом, вейсмановская теория старения как адаптивного механизма программируемой смерти может быть объединена с альтернативной точкой зрения о том, что *старение — это результат накопления повреждений и ошибок*. Накопление повреждений могло бы отслеживаться специальными системами, посылающими смертоносный сигнал для активации программы фенотоза (запрограммированной смерти организма), когда уровень повреждений достигает некой критической точки. Эта программа настроена таким образом, чтобы удалить поврежденный объект до того, как он сделает существование организма (или другой живой системы) невозможным. Подобный механизм призван предотвратить появление асоциальных монстров, которые могут разрушить сообщество и целую популяцию. Именно так проявляется «самурайский» закон биологии: «Лучше умереть, чем ошибиться». Такая система отвечает за: 1) предотвращение окислительного и любого другого повреждения генома, 2) репарацию поврежденного генома и 3) очистку живых систем от потенциальных монстров с поврежденным геномом. Примером патологии, имеющей признаки фенотоза, является септический шок. Многие его черты указывают на то, что быстрый смертельный исход специализирован самим организмом, подвергшимся массивному вторжению бактерий. Он предотвращает развитие эпидемии. Сепсис сопровождается массовым выбросом макрофагами цитокинов, индуцирующими апоптоз [11, 41].

Как правило, фенотоз закодирован в геноме и представляет собой цепь биохимических событий, вызывающих в конечном итоге самоуничтожение организма. Реже такая смерть наступает в результате поведенческой реакции, закодированной в геноме его полового партнера [40, 42–46].

Ухудшение условий среды, как любое отклонение системы от оптимума, должно ослаблять защиту организма и тем самым увеличивать вероятность появления мутаций и накопления повреждений, что, в свою очередь, стимулирует фенотоз. Эта вероятность возрастает также при увеличении плодовитости и ускорении смены поколений — т.е. при уменьшении ПЖ. Например, ПЖ отдельных видов зубастого карпика рода *Nothobranchius* варьирует в пять раз в зависи-

мости от того, где обитает данный вид в дикой природе [47]. Остад приводит пример, что в популяции опоссумов, случайно заселивших изолированный островок и оказавшихся в условиях ослабленного давления отбора ввиду отсутствия хищников, по сравнению с материковыми популяциями увеличилась средняя ПЖ и замедлилось старение (определяемое по структуре коллагена сухожилий хвоста) [15, 48].

Быстрый фенотоз часто сопряжен с процессами размножения. При этом половой акт включает поведенческую или биохимическую программу самоубийства. У кальмаров самец разрывает самке кожу, подсаживает сперматофор и погибает сразу после спаривания, а самка — отложив кладку яиц [49]. Тихоокеанский лосось стареет и умирает через 1–2 месяца после нереста не из-за истощения организма, а вследствие включения особой программы, в которой ключевую роль играют стероидные гормоны надпочечников. Миноги и угри, как и лосось, гибнут вскоре после размножения [41]. Жизнь миног удается продлить, удалив гонады или гипофиз, а угрей — предотвратив спаривание. Есть пример такой гибели и среди млекопитающих — например, австралийская сумчатая мышь, самцы которой совершают биохимическое самоубийство сразу после сезона размножения [50]. У некоторых животных само строение тела несовместимо со сколько-нибудь долгой жизнью, например, у поденки имаго не может быть из-за отсутствия ротового аппарата и погибает от голода вскоре после репродуктивного акта [11].

Бамбук живет 10–15 лет, размножаясь вегетативно, а затем зацветает и гибнет после созревания семян. Арабидопсис с нокаутом по двум генам растет так же, как и обычный, цветет и плодоносит хуже, но живет, по крайней мере, на порядок дольше: у него утолщаются ствол и листья и появляются новые листовые розетки [51, 52]. У агавы мексиканской, которая обычно живет десять лет, ежегодное удаление генеративного побега позволяет увеличивать ПЖ растения в десять раз. Быстрое старение и смерть сои удается предотвратить удалением стручков или созревающих в них бобов [53, 54]. Можно предположить, что фенотоз существует у любых однократно размножающихся существ.

Старческий фенотоз мог бы выглядеть как внезапная смерть, наступающая при достижении особью некоего критического возраста. Боулс упоминает об одном из видов морских птиц, которые внезапно умирают в 50 лет без каких-либо признаков старения [55].

Однако, как правило, смерть от старости — результат процесса, сильно растянутого во времени (медленный фенотоз). Но если речь идет

о многократно размножающихся особях, он может оказаться полезней для вида, чем быстрый. Дело в том, что наличие у особи полезного признака способно в течение какого-то времени компенсировать неблагоприятные эффекты старения, тем самым давая особи преимущество в размножении. В дикой природе фенотип полезен, прежде всего, для выживания и эволюции сообществ организмов в агрессивных условиях среды. Значительную роль в этом процессе играют эпигенетические модификации хроматина [56, 57]. В отличие от вариантов, рассматриваемых теориями накопления мутаций и отработанной сомы, опирающихся на постоянное давление неблагоприятных условий среды (хищников, болезней), такая программа могла возникнуть в эволюции для приспособления к кратковременным экстремальным внешним воздействиям (колебания температуры или влажности среды обитания, количества пищевых ресурсов) [58, 59].

**Анализ кривых смертности.** Группой ученых института демографических исследований (гг. Росток, ФРГ и Оденсе, Дания) (Max Planck Research Group on Modelling the Evolution of Ageing) под руководством А. Баудиш были проведены исследования кривых смертности и фертильности [1].

Анализ изменения функций при старении (плодовитости, подвижности, памяти) демонстрирует, что различные органы и ткани подвергаются возрастным нарушениям с разной скоростью. Кроме того, длительность жизни варьирует от особи к особи. Даже генетически сходные или идентичные особи могут иметь принципиально различные траектории ПЖ (например, рабочие особи и матки общественных насекомых). Вопреки имеющемуся мнению, что эволюция должна неизбежно вести к увеличению смертности и снижению рождаемости с возрастом после наступления зрелости, были показаны большие различия у разных видов (возрастающие, постоянные, снижающиеся, выпуклые и вогнутые траектории смертности, как у долго-, так и у короткоживущих видов) (см. рисунок) [1].

Фаупель показал, что у некоторых видов (с т.н. негативным старением, группа I) (рисунок, нижний ряд; табл. 2; табл. 3), в частности, у пустынной черепахи (*Gopherus agassizii*) после достижения зрелости фертильность с возрастом продолжает повышаться, а вероятность смерти снижается [1, 60]. В других случаях за начальным снижением следует длительный период постоянного уровня смертности (например, у мексиканского дуба *Quercus rugosa*), тогда как у большинства видов наблюдается его повыше-

ние. Такая вариабельность кривых не предсказывается стандартными эволюционными теориями старения, предполагающими лишь возрастное увеличение смертности и снижение фертильности после достижения зрелости [27, 28, 61–63], но не объясняющими различий в величине этих изменений.

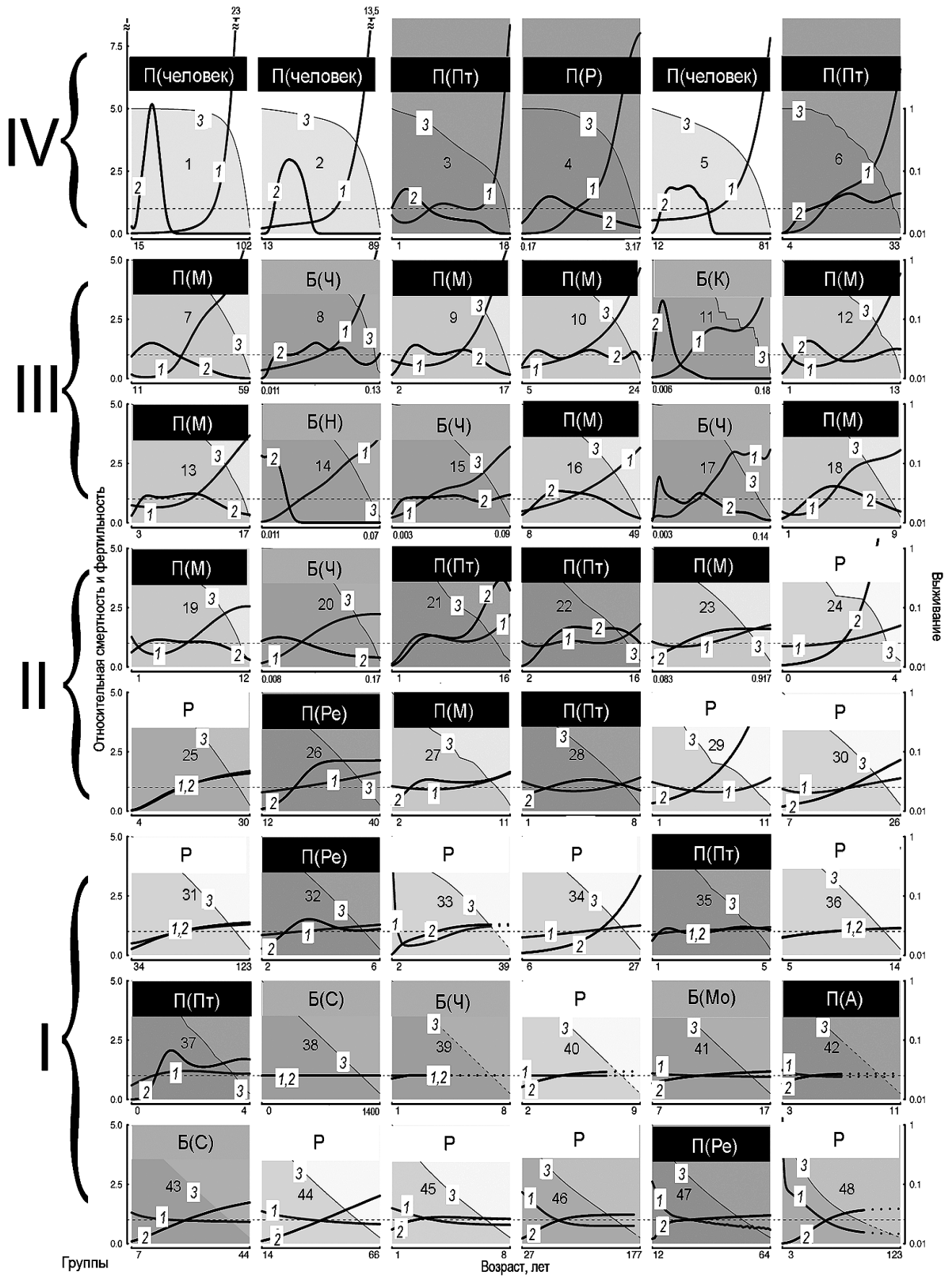
**Кривые выживаемости.** Кривые выживаемости (вогнутая, линейная и выпуклая) известны среди биологов [64, 65], но, как правило, строились для ПЖ, начиная с рождения, а не от наступления половой зрелости, как в обсуждаемой работе [1]. При этом сходные кривые выживания могут наблюдаться у видов, сильно различающихся по ПЖ. Так, лев и шимпанзе находятся рядом с животными с быстрым жизненным циклом, такими как вошь (*Pediculus humanus*), дафния (*Daphnia longispina*) и плодовая мушка (*Drosophila melanogaster*) [1].

После терминального возраста размер выборки, как правило, небольшой и определение возраста зачастую проблематично.

Баудиш предполагает, что форма кривой является более информативным для изучения старения показателем, чем скорость роста смертности [32, 66].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для сравнения основных закономерностей процесса старения у организмов, представляющих разные ветви эволюционного древа, мы рассортировали данные работы Джонса и соавт. [1] на группы по отношению смертности в терминальном возрасте к средней. Все рассмотренные виды были пронумерованы так же, как в исходной статье (от 1 до 48, по уменьшению вышеупомянутого показателя) и подразделены на четыре большие группы, где группа I включает виды с наименьшим изменением смертности с возрастом, а IV – с наибольшим. В работе Джонса [1] представлены нормированные кривые смертности и фертильности широкого спектра систематических групп (11 млекопитающих, 12 других позвоночных, 10 беспозвоночных [5 членистоногих, 2 стрекающих, по одному представителю типа моллюсков, нематод и коловраток], 12 сосудистых растений и одна бурая водоросль). Для позвоночных, чтобы выяснить, насколько полно длительность жизни, соответствующая моменту времени, когда лишь 5% когорты остаются в живых (ПЖ<sub>95</sub>), характеризует жизненный цикл того или иного вида, вычисляли отношение величины ПЖ<sub>95</sub> к максимальной ПЖ (данные представлены в табл. 2). Данные по другим видам, к сожалению, неполны и противоречивы, и нередко



табличная величина максимальной ПЖ была ниже, чем ПЖ<sub>95</sub>, приведенная в работе Джонса (см., напр., [23]). Величины максимальной ПЖ (если не указано другое) брали из базы данных Института демографических исследований (Max Planck Research Group on Modelling the Evolution of Ageing) (гг. Росток, ФРГ и Оденсе, Дания) [35]. Также в таблице указано, наблюдались ли животные на воле или в неволе. Чтобы избежать распространенного возражения, что старение в дикой природе отсутствует, а проявляется лишь при содержании в лабораторных условиях, в работе Джонса представлены данные по животным, обитающим на воле (в основном, в заповедниках и заказниках), за исключением домашних (овца) и лабораторных (плодовые мушки, нематода) животных, а также животных, учет демографической структуры которых в условиях дикой природы не представляется возможным (коловратки, вошь, краб).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты представлены в виде трех таблиц для различных таксонов живого мира (табл. 1 – для сосудистых растений и бурой водоросли, табл. 2 – для представителей типа хордовых (в данном случае – позвоночных) и табл. 3 – для остальных типов животных), содержащих русское и латинское название видов и их принадлежность к таксонам более высокого порядка.

**ПЖ и смертность.** Хотя демографические траектории на рисунок варьируют в широких пределах, более тщательный анализ графиков позволил выявить, что их можно разделить на четыре большие группы по степени «накопления смертности» (определяемой как отношение смертности в терминальном возрасте к средней): сильное увеличение с возрастом (IV), выраженное увеличение (III), слабо выраженное увеличение (II), рост смертности отрицательный или отсутствует (I).

Так для человека, относящегося к IV группе (№№ 1–6 на рисунке и табл. 2), данное отношение было максимальным, составляя 23 для японок (№ 1 на рисунке и табл. 2), 13,5 (№ 2) для шведок и 7,5 для индейцев племени аче (№ 3). Столь выраженный рост относительной смертности у человека с возрастом (появившийся в значительной степени за последнее столетие в связи с ростом величины ПЖ<sub>95</sub>) авторы объясняют влиянием поведенческих и экологических изменений (в том числе и достижениями в области здравоохранения), а не генетических [66–68].

Также высоким показателем (8 и 7,5 соответственно) характеризовались содержащиеся в неволе рыбы (гуппи, № 4) и птицы (№ 3, находившийся на грани вымирания балийский скворец, размер популяции которого поддерживали, используя все возможные способы) [69].

Следующая по степени выраженности старения, более многочисленная (№№ 7–18) группа III

Демографические траектории по Джонсу [1] (с модификациями; приведена с любезного разрешения NPG group). Относительная смертность (кривая 1) и фертильность (2) приведены как функции возраста от момента наступления зрелости до того возраста, когда в живых остается только 5% взрослых особей; смертность и рождаемость нормированы относительно средних (среднее для всех взрослых живых от зрелости до терминального возраста) (кривая 1, ось Y слева). Прерывистые линии – траектории, полученные с помощью математических расчетов. Смертность и фертильность, усредненные по всем возрастам, отмечены горизонтальной пунктирной серой линией. Выживаемость (3) (доля когорты, которая все еще жива в данном возрасте по отношению к количеству живых к моменту наступления половой зрелости) (кривая 3, ось Y справа) представлена в логарифмическом масштабе. Графики пронумерованы от 1 до 48 в порядке убывания относительной смертности к терминальному возрасту от наиболее высокого уровня относительной смертности в терминальном возрасте (слева вверху) до самого низкого уровня (внизу справа), упорядочены последовательно, ряд за рядом и слева направо. Размерность оси X (возраст) приведена в годах. 1 – Человек, японки в 2009 г. (*Homo sapiens*), 2 – человек, шведки, 1881 г.р. (*Homo sapiens*), 3 – балийская майна (*Leucopsar rothschildi*), 4 – тринидадская гуппи (*Poecilia reticulata*), 5 – человек, охотники-собиратели (*Homo sapiens*), 6 – южный глупыш (*Fulmarus glacialis*), 7 – косатка (*Orcinus orca*), 8 – водяная блоха (*Daphnia longispina*), 9 – африканский лев (*Panthera leo*), 10 – желтый павиан (*Papio cynocephalus*), 11 – бделлоидные коловратки (*Macrotrachela* sp.), 12 – европейская косуля (*Capreolus capreolus*), 13 – благородный олень (*Cervus elaphus*), 14 – нематода (*Caenorhabditis elegans*), 15 – человеческая вошь (*Pediculus humanus*), 16 – шимпанзе обыкновенный (*Pan troglodytes*), 17 – плодовая мушка (*Drosophila melanogaster*), 18 – серна (*Rupicapra rupicapra*), 19 – овца (*Ovis aries*), 20 – средиземноморская плодовая мушка (*Ceratitis capitata*), 21 – белобрюхий стриж (*Apus melba*), 22 – лебедь-шипун (*Cygnus olor*), 23 – полевка-экономка (*Microtus oeconomus*), 24 – зверобой (*Hypericum cumulicola*), 25 – сосна обыкновенная (*Pinus sylvestris*), 26 – крокодил Джонсона (*Crocodylus johnsoni*), 27 – желтобрюхий сурик (*Marmota flaviventris*), 28 – ястреб-перепелятник (*Accipiter nisus*), 29 – желтая криптанта (*Cryptantha flava*), 30 – агава испещренная (*Agave marmorata*), 31 – геонма Орбиньи (*Geonoma orbignyana*), 32 – живородящая ящерица (*Lacerta vivipara*), 33 – карликовый дрок (*Ulex minor*), 34 – диоскорея пиренейская (*Borderea pyrenaica*), 35 – мухоловка-пеструшка (*Ficedula albicollis*), 36 – гигантский рододендрон (*Rhododendron maximum*), 37 – большая синица (*Parus major*), 38 – гидра магнипапиллята (*Hydra magnipapillata*), 39 – ракотшельник (*Pagurus longicarpus*), 40 – ключеплодная лебеда (*Atriplex canthocarpa*), 41 – красное морское ушко (*Haliotis rufescens*), 42 – красноногая лягушка (*Rana aurora*), 43 – горгонария двуцветная (*Paramuricea clavata*), 44 – калина вильчатая (*Viburnum furcatum*), 45 – ламинария пальчаторассеченная (*Laminaria digitata*), 46 – дуб морщинистолистный (*Quercus rugosa*), 47 – гофер пустынный западный (*Gopherus agassizii*), 48 – белый мангр (*Avicennia marina*)

Таблица 1. Возрастная динамика фертильности и смертности у растений и водорослей

Вид, название		Класс	Отдел	ПЖ <sub>95</sub> , лет	№ по Джонсу	ΔФ	ΔС	ΔС <sub>95</sub>	Группа
Латинское	Русское								
<i>Avicennia marina</i>	белый мангр	двудольные	цветковые	123	48	↑	↓	0,5	I
<i>Quercus rugosa</i>	дуб морщинисто-листный	двудольные	цветковые	177	46	↑	↓	0,7	I
<i>Laminaria digitata</i>	ламинария пальчаторассеченная	бурые водоросли	охрофитовые	8	45	↑	↓	0,8	I
<i>Viburnum furcatum</i>	калина вильчатая	двудольные	цветковые	66	44	↑	↓	0,8	I
<i>Atriplex acanthocarpa</i>	лебеда колючеплодная	двудольные	цветковые	9	40	↑	≈	1	I
<i>Rhododendron maximum</i>	рододендрон крупнейший	двудольные	цветковые	14	36	≈	≈	1,1	I
<i>Borderea pyrenaica</i>	диоскорея пиренейская	однодольные	цветковые	27	34	↑	≈	1,1	I
<i>Ulex minor</i>	улекс малый	двудольные	цветковые	39	33	≈	↓≈	1,1	I
<i>Geonoma orbignyana</i>	геонома Орбиньи	однодольные	цветковые	123	31	↑	↑	1,2	II
<i>Agava marmorata</i>	агава испещренная	однодольные	цветковые	26	30	↑	≈	1,2	II
<i>Cryptantha flava</i>	криптанта желтая	двудольные	цветковые	11	29	↑	≈	1,2	II
<i>Pinus sylvestris</i>	сосна обыкновенная	хвойные	голосеменные	30	25	↑	↑	1,5	II
<i>Hypericum cumilicola</i>	зверобой	двудольные	цветковые	4	24	↑	≈↑	1,8	II

Условные обозначения: ↑ – повышение, ↓ – снижение, ≈ – отсутствие изменений, ΔФ – изменение фертильности с возрастом, ΔС – изменение смертности с возрастом, ПЖ<sub>95</sub> – возраст, когда лишь 5% когорты остаются в живых, ΔС<sub>95</sub> – отношение смертности в терминальном возрасте (ПЖ<sub>95</sub>) к средней. Данные сгруппированы по уменьшению смертности (уменьшению номера по Джонсу).

более гетерогенна и включает в себя козатку, льва, копытных, приматов (бабуина и шимпанзе), и, кроме того, дрозофилу, нематоду и коловраток. Эта группа характеризуется значительным, хотя и менее выраженным нарастанием смертности – от 5,5 у козатки (№ 7) до 3,5 у серны (№ 18).

Группа II характеризуется невысоким отношением смертности в терминальном возрасте к средней, от 2,5 у домашней овцы (№ 19) до 1,2 у агавы (№ 30). Наконец, самая многочисленная I группа (№№ 31–48) не характеризуется сколь-нибудь значительным изменением смертности с возрастом (от 1,1 у геономы Орбиньи (№ 31) до 0,5 у белого мангра (№ 48)), фактически представляя собой нестареющие виды. Учитывая, что для анализа в работе Джонса и соавт. отбирали не нестареющие виды, а виды с наиболее полными данными по выживанию, такое количест-

во успешно противостоящих старению видов кажется необычно большим. Можно предположить, что у многих видов ПЖ<sub>95</sub> отстоит слишком далеко от максимальной ПЖ, и 95% популяции погибает до выраженного проявления биологического старения (см., напр., табл. 2).

**Фертильность.** В качестве показателя жизнеспособности в работе Джонса и соавт. [1] использовали фертильность. С помощью этого критерия (несмотря на всю его эволюционную важность) не удалось выявить большой вариативности в ряду живых существ. Так, существенное снижение фертильности с возрастом мы наблюдаем лишь в группе с сильно выраженным возрастным ростом смертности (группа III и IV; рисунок; табл. 2, 3). В остальных группах вне зависимости от филогенетической принадлежности фертильность либо не снижается, либо даже

Таблица 2. Возрастная динамика фертильности и смертности у позвоночных

Вид, название		Класс	В/Н	ПЖ <sub>95</sub>	ПЖ <sub>95</sub> / ПЖ <sub>макс</sub>	№ по Джонсу	ΔФ	ΔС	ΔС <sub>95</sub>	Группа
Латинское	Русское									
<i>Gopherus agassizii</i>	гофер пустынный западный	Ре	В	64	0,80	47	↑	↓	0,6	I
<i>Lacerta vivipara</i>	живородящая ящерица	Ре	В	6	0,55	32	≈	≈	1,1	I
<i>Crocodylus johnsoni</i>	крокодил Джонсона	Ре	В	40	0,80	26	↑	≈	1,5	II
<i>Rana aurora</i>	красноногая лягушка	А	В	11	0,73	42	≈	≈	0,9	I
<i>Parus major</i>	большая синица	П	В	4	0,26	37	↑	≈	1,0	I
<i>Ficedula albicollis</i>	мухоловка-пеструшка	П	В	5	0,51	35	≈	≈	1,1	I
<i>Accipiter nisus</i>	ястреб-перепелятник	П	В	8	0,40	28	≈	≈	1,3	II
<i>Cygnus olor</i>	лебедь-шипун	П	В	16	0,23	22	≈	≈↑	2,2	II
<i>Apus melba</i>	белобрюхий стриж	П	В	16	0,62	21	↑	↑	2,4	II
<i>Fulmarus glacialis</i>	южный глупыш	П	В	33	0,73	6	↑	↑	7	IV
<i>Leucopsar rothschildi</i>	балийская майна	П	Н	18	0,72	3	↓	↑	7,5	IV
<i>Marmota flaviventris</i>	желтобрюхий сурок	М	В	11	0,52	27	↑	≈	1,4	II
<i>Microtus oeconomus</i>	полевка-экономка	М	Н	0,92	0,51	23	≈	≈↑	2,0	II
<i>Ovis aries</i>	овца	М	Н	12	0,53	19	↓	↑	2,5	II
<i>Rupicapra rupicapra</i>	серна	М	В	9	0,51	18	↓	↑	3,5	III
<i>Pan troglodytes</i>	шимпанзе обыкновенный	М	В	49	0,82	16	↓	↑	3,5	III
<i>Cervus elaphus</i>	благородный олень	М	В	17	0,63	13	≈↓	↑	4	III
<i>Capreolus capreolus</i>	европейская косуля	М	В	13	0,74	12	↑	↑	4,6	III
<i>Papio cynocephalus</i>	желтый павиан	М	В	24	0,60	10	≈	↑	4,8	III
<i>Panthera leo</i>	африканский лев	М	В	17	0,63	9	≈↓	↑	5,5	III
<i>Orcinus orca</i>	косатка	М	В	59	0,66	7	↓	↑	5,5	III
<i>Homo sapiens</i>	человек, охотники-собиратели аче	М	В	81	0,66	5	↓	↑	7,5	IV
<i>Homo sapiens</i>	человек, шведки 1881 г.р.	М	Н	89	0,73	2	↓	↑	13,5	IV
<i>Homo sapiens</i>	человек, японки в 2009 г.	М	Н	89	0,73	1	↓	↑	23	IV
<i>Poecilia reticulata</i>	тринидадская гуппи	Р	Н	3,17	0,63	4	↓	↑	8	IV

Условные обозначения: М – млекопитающие, П – птицы, Р – рыбы, Ре – рептилии, А – амфибии, ↑ – повышение, ↓ – снижение, ≈ – отсутствие изменений, В – животных наблюдали на воле, Н – в неволе, ПЖ<sub>макс</sub> – максимальная ПЖ, ΔФ – изменение фертильности с возрастом, ΔС – изменение смертности с возрастом, ПЖ<sub>95</sub> – возраст, когда лишь 5% когорты остаются в живых, ΔС<sub>95</sub> – отношение смертности в терминальном возрасте (ПЖ<sub>95</sub>) к средней. Данные сгруппированы по классам позвоночных и затем по уменьшению смертности (уменьшению номера по Джонсу) в пределах каждого класса.



Таблица 3. Возрастная динамика фертильности и смертности у беспозвоночных

Вид, название		Класс	Тип	В/Н	ПЖ <sub>95</sub>	№ по Джонсу	ΔФ	ΔС	ΔС <sub>95</sub>	Группа
Латинское	Русское									
<i>Paramuricea clavata</i>	горгонария двуцветная	коралловые полипы	стрекающие	В	44	43	↑	↓	0,9	I
<i>Hydra magnipapillata</i>	гидра магнипапиллята	гидроидные	стрекающие	Н	1400	38	≈	≈	1,0	I
<i>Haliotis rufescens</i>	красное морское ушко	брюхоногие	моллюски	В	17	41	≈	≈	0,9	II
<i>Pagurus longicarpus</i>	рак-отшельник	высшие раки	членистоногие	Н	8	39	≈	≈	1,0	I
<i>Ceratitis capitata</i>	средиземноморская плодовая мушка	насекомые	членистоногие	Н	0,17	20	↓	↑	2,4	II
<i>Drosophila melanogaster</i>	плодовая мушка	насекомые	членистоногие	Н	0,14	17	↓	↑	3,5	III
<i>Pediculus humanus</i>	человеческая вошь	насекомые	членистоногие	Н	0,09	15	≈	↑	3,5	III
<i>Daphnia longispina</i>	водяная блоха	жаброногие	членистоногие	Н	0,13	8	≈	↑	5,5	III
<i>Caenorhabditis elegans</i>	нематода	Chromadorea	нематоды	Н	0,07	14	↓	↑	3,8	III
<i>Macrotrachela</i> sp.	бделлоидные кололатки	бделлоидные	кололатки	Н	0,18	11	↓	↑	4,7	III

Условные обозначения: ↑ – повышение, ↓ – снижение, ≈ – отсутствие изменений, В – животных наблюдали на воле, Н – в неволе, ПЖ<sub>95</sub> – возраст, когда лишь 5% когорты остаются в живых, ΔФ – изменение фертильности с возрастом, ΔС – изменение смертности с возрастом, ΔС<sub>95</sub> – отношение смертности в терминальном возрасте (ПЖ<sub>95</sub>) к средней. Данные сгруппированы по типам животных и затем по уменьшению смертности (уменьшению номера по Джонсу) в пределах каждого типа.

растет. Даже наблюдаемое в поздних (близких к ПЖ<sub>95</sub>) возрастах снижение фертильности незначительно, и кривая практически ни у одного вида не падает ниже среднего уровня за весь исследованный период с момента полового созревания. Если не учитывать очень короткоживущие виды (кололаток, нематоду, плодовых мушек), лишь у некоторых копытных (благородного оленя, № 13 и серны, № 18), а также у содержащихся в неволе гуппи (№ 4) и скворца (№ 3), наблюдается сильное снижение фертильности, и только у людей (№ 1, 3, 5) и косаток (№ 7) (и отчасти шимпанзе, № 16) в дополнение к этому траектории фертильности колоколообразные, причем пик достигается уже в молодом возрасте, т.е. они приобрели способность достаточно долго жить по окончании репродуктивного периода (рисунок). Это позволяет предположить распространенность этого явления в условиях

снижения давления отбора [27, 28, 62, 63, 70]. Следует отметить, что все упомянутые виды – люди, косатки и шимпанзе – являются высокосоциальными и к тому же обладают повышенной способностью к обучению. Поэтому долгий пострепродуктивный период у этих видов может быть адаптацией, связанной с ценностью старых, опытных особей для выживания группы, а также для воспитания потомства (т.н. «гипотеза бабушки») (см., напр., [15]). Так, например, показано, что старые нефертильные косатки чаще становятся вожаками стаи, чем фертильные самки или самцы, особенно в годы нехватки пищевого ресурса [71].

Можно заключить, что, несмотря на свою эволюционную значимость, показатель фертильности не оказался достаточно информативным для сравнительного анализа динамики старения, хотя и подтвердил выводы, полученные

при разделении животных и растений на группы по росту смертности (табл. 1, 2, 3).

Кроме того, траектории смертности и фертильности любых видов зависят от среды, в которой они измеряются. Экологическая и генотипическая вариации были зарегистрированы в лабораторных исследованиях нематод, средиземноморской плодовой мушки, дрозофилы и других модельных видов [5, 72]. У лабораторных крыс (*Rattus norvegicus*) и мышей (*Mus musculus*) формы кривых смертности, хотя и относят их, бесспорно, к животным со значительным увеличением смертности с возрастом (см. группу III), но, кроме того, характеризуются большим разбросом данных (особенно у мышей), что, видимо, отражает накопившиеся в подобных условиях обитания генетические изменения [1].

Говоря о нестареющих животных, нельзя не упомянуть отдельно гидру и голого землекопа *Heterocephalus glaber* [36, 73].

Для гидры (*Hydra magnipapillata*, № 38) в лаборатории риск смерти, постоянный для всех взрослых возрастов, настолько мал, что 5% взрослых особей должны быть живы через 1400 лет [1]. Хохлов предположил, что триггером накопления деструктивных повреждений, ведущих к биологическому старению, является ограничение клеточной пролиферации, не позволяющее своевременно «разбавлять» поврежденные клетки «свежими», не имеющими повреждений [4, 74, 75]. Эта теория позволяет объяснить существование некоторых нестареющих видов, у которых в течение жизненного цикла не наблюдается проявления каких-либо дегенеративных изменений, как, например, у гидры [75]. Тем не менее данные по другим нестареющим видам (черепахам, которые растут гораздо медленнее, чем гидра, и соответственно, клетки у них не могут обновляться с такой же скоростью) показывают, что существуют нестареющие виды как с неограниченным ростом в течение всей жизни (например, исполинская черепаха *Testudo gigantea* или гофер *Gopherus agassizii*), так и небольшие черепахи, чей рост заканчивается к 30–40 годам (коробчатая каролинская черепаха *Terrapene carolina*) [23, 76, 77].

Данные по смертности и фертильности голого землекопа приведены в работе Баффенштейн [36]. Они не были использованы Джонсом и соавт. из-за неадекватного, по их мнению, значения начальной смертности. Тем не менее в работе [1] используется формат представления данных, в котором начальной считается смертность не в момент рождения, а на момент наступления половой зрелости. В этом случае голый землекоп попадал бы в группу нестареющих животных (группа I) и занимал бы на рисунке почетное место рядом с «бессмертной» гидрой.

Нет однозначного мнения о подверженности старению покрытосеменных растений [78–80]. В приводимых данных, на наш взгляд, не удается выявить явных признаков старения по Гомперцу растений и водорослей (см. табл. 1).

Неоднократно высказывалось мнение [66, 81], что с возрастом у растений, в отличие от животных, постаревшие клетки не накапливаются, а отмирают, причем не случайным, а запрограммированным образом. Кроме того, погибшие клетки не выбрасываются, но входят в состав структур, выполняющих опорную и проводящую функции. Таким образом, можно предположить, что растения научились бороться со старением с помощью запрограммированной клеточной гибели.

**Филогенетические модели старения.** Были высказаны предположения, что бесполое размножение [82], модульность [83], отсутствие отделения зародышевой линии от сомы [84, 85], отсутствие давления хищников и защищенность убежища [86], способность к регенерации, а также малочисленность разных типов клеток [87] в некоторых случаях может облегчить уход от старения [1]. Многие виды I группы (рептилии, кораллы, сосудистые растения и водоросль) продолжают расти после репродуктивной зрелости до размеров гораздо больших, чем на момент наступления половой зрелости. У этих видов с неограниченным ростом смертность не увеличивается с возрастом, в то время как плодовитость несколько повышается, то есть закономерности их старения принципиально отличаются от таковых для видов с ограниченным ростом [25, 32, 60]. Кроме того, методами компьютерного моделирования показано, что в определенных условиях у малоподвижных, прикрепленных форм (существующих и у животных, и у растений) под действием родственного отбора может развиться фенотоз (запрограммированное старение и гибель) и доказана эволюционная выгода такого приобретения [88].

Как отмечается в теории одноразовой сомы [28], различия между видами в ПЖ, а также в оптимальном распределении ресурсов между жизненно важными процессами могут помочь в объяснении эмпирических данных о различиях в траекториях смертности и фертильности [32, 89, 90]. Скорость старения уменьшается на эволюционном древе с увеличением массы тела, продолжительности периода беременности, возраста на момент полового созревания и владения полетом [91].

Следует также отметить, что на кривых выживания мы рассматриваем смертность общей, генетически неоднородной когорты. По мере увеличения возраста когорты в ней неизбежно

растет доля особей с генотипами, способствующими долголетию. Если у части особей в популяции появятся аллели, способствующие замедленному увеличению вероятности смерти, то кривая выживания и смертности для всей популяции станет иной [14, 25]. При помощи кривых выживания трудно отличить ситуацию, когда вероятность смерти каждой отдельной особи снижается с возрастом, от ситуации, когда вероятность смерти каждой особи постоянна, но в когорте изначально был значительный полиморфизм по аллелям, влияющим на долголетие, и поэтому с течением времени в когорте растет доля особей с наследственной склонностью к долгой жизни. Отчасти это подтверждается мнением о замедлении смертности в старших возрастах [15]. Гаврилов и Гаврилова предупреждают о существующих методических трудностях, так как, согласно их расчетам, закон Гомперца продолжает действовать и у долгожителей, до 106-летнего возраста у человека [92]. Кроме того, еще в 1978 г. они, совместно с Л.С. Ягужинским, показали наличие т.н. компенсационного эффекта, когда попытки снизить уровень возрастной компоненты смертности в уравнении Гомперца–Мейкема (например, за счет улучшения условий существования), приводят к увеличению относительных темпов ее роста с возрастом [17, 19]. Уже выявлено некоторое количество генов, мутации которых благоприятно влияют на ПЖ за счет противодействия развитию возрастных заболеваний (например, такие данные есть по гену *APOE*) [15, 21]. Дополнительной трудностью является также и тот факт, что ПЖ у человека имеет не очень высокую наследуемость и сильно зависит от условий среды [21, 93]. Одним из перспективных подходов может являться изучение т.н. «синих зон» Земли, где доля долгожителей резко превышает среднюю; одна из таких зон находится в Японии, на Окинаве [15]. В этом случае наличие большого числа столетних способствовало бы увеличению ПЖ<sub>95</sub> (рисунок и комментарии к нему), и соответственно, по Джонсу, продлению достоверных кривых выживания на более поздние возраста с дальнейшей возможностью выявления генов, ответственных за долголетие и замедленный рост смертности.

Можно отметить, что для животных III и IV группы (включая человека; рисунок; табл. 2) (долгоживущих и стареющих) метод Джонса и соавт. характеризует смертность практически в течение всего жизненного цикла. То же самое касается короткоживущих животных, например, полевки-экономки или коловраток, вне зависимости от того, наблюдается ли у них старение по Гомперцу или нет. Что же касается долго-

живущих видов с менее выраженным увеличением (или даже снижением) смертности (например, крокодила Джонсона, пустынного гофера и обыкновенной сосны), а также короткоживущих нестареющих животных, то здесь метод Джонса может характеризовать лишь малую часть жизненного цикла, не позволяя судить о том, как проявляется старение на его поздних стадиях. Известно, например, что у старых деревьев признаки старения проявляются достаточно явно [94, 95], однако до старости доживает менее 5% достигших зрелости особей. Это не позволяет анализировать старение у деревьев с помощью данного метода.

Из анализа графиков Джонса и соавт. представляется очевидным, что многие животные попадают под 95%-ную отсечку задолго до достижения максимальной ПЖ. Это не снижает достоверность анализа, если перед этим уже произошло значительное повышение смертности (как, например, в группах III и IV) (№№ по Джонсу 1–18) (рисунок, табл. 2, 3). Следует отметить, что представители растительного мира в этих группах отсутствуют.

В случае же интенсивной смертности в природе, вызванной в основном факторами внешней среды, выясняется, что авторы попадают в «ловушку Медавара», утверждавшего, что в дикой природе старения не существует [62]. Дело в том, что падение численности когорты в таком случае происходит очень быстро (рисунок), как, например, у лебедя (№ 22), мухоловки-пеструшки (№ 35) или большой синицы (№ 37), и в результате нестареющей объявляется когорта животных, в которой в живых осталось 5% особей задолго до достижения ими преклонного возраста. Чтобы убедиться в этом, мы сверялись с данными по максимальной ПЖ видов, входящих в I и II группы (табл. 2). Несмотря на то, что в работе Джонса [1] неоднократно критикуется максимальная ПЖ, тем не менее эта величина приводится в большинстве баз данных и справочников по геронтологии (см., например, [23], [33–35] и др.).

Например, Джонс и соавт. [1] отмечают, что было необычайно сложно найти признаки как старения по Гомперцу, так и биологического старения у лебедя-шипуна [96]. ПЖ<sub>95</sub> лебедя (№ 22, группа II, рисунок, табл. 2) составляет 16 лет, тогда как эта птица способна жить 29 лет на воле и до 70 — в неволе [97].

**Роль филогенетического родства.** Все млекопитающие сосредоточены в верхней части рисунка (рисунок, табл. 2). Можно предположить, что старению в наибольшей степени подвержены, кроме млекопитающих, виды с большим количеством постмитотических клеток (например, насекомые) (табл. 3).

Наблюдается большой разброс по проявлению старения по Гомперцу у птиц, от балийского скворца (№ 3, группа IV) до большой синицы (№ 37, группа I) (табл. 2). Крупные птицы, несмотря на выводы Джонса, все же стареют (глушь (№ 6), лебедь (№ 22), ястреб-перепелятник (№ 28)), но биологическое старение их может начать проявляться в довольно позднем возрасте, до которого, возможно, доживет менее 5% от исходной группы. Старение же мелких птиц, короткоживущих и имеющих много врагов, в природе выявить нельзя, как и предсказывал Медвар [62].

Земноводные и пресмыкающиеся находятся в группе I (и только один вид – крокодил (№ 26) – в группе II) с плоскими кривыми смертности (рисунок, табл. 2). Рептилии живут и сохраняют способность к размножению чрезвычайно долго, однако число долгожителей, по-видимому, также не превышает 5% от исходной группы, и, видимо, динамика их старения с трудом анализируется по методу Джонса и соавт. (для этого дополнительно необходимо, чтобы смертность до терминального возраста ПЖ<sub>95</sub>, не являющегося для этих видов чем-то выдающимся, не увеличивалась с возрастом). Амфибии в работе представлены всего одним видом (красноногая лягушка, № 42), но, к сожалению, большая часть кривой смертности получена математическим путем (рисунок). В целом лягушки не отличаются большой ПЖ или устойчивостью к старению [23], в отличие от некоторых представителей хвостатых амфибий, например, исполинской саламандры (*Megalobatrachus japonicus*), европейского протей (*Proteus anguinus*) (см. ранее) или пятнистой амбистомы (*Ambystoma maculatum*) [23, 37, 98].

Различные типы беспозвоночных животных разбросаны по всем группам, начиная от бделлоидных коловраток и дафний (группа III, рисунок, табл. 3), кривые смертности которых сходны с таковыми у млекопитающих.

Группой, известной своим долголетием и устойчивостью к биологическому старению, являются моллюски [23, 99], представленные в работе морским ушком (№ 41), однако чемпионами

по долголетию и устойчивости к старению из рассмотренных животных являются стрекающие: гидра (№ 38) и красный коралл (№ 43). При этом, если гидра свои исключительные свойства способна проявить только в лаборатории [87], то красный коралл и в природе, прирастая в год по 1–2 см в высоту и ~0,36 мм в диаметре, способен существовать в таком режиме несколько сотен и, возможно, тысяч лет [100, 101].

Как уже отмечалось, в приводимых данных не удалось выявить каких-либо признаков старения по Гомперцу растений и водорослей (табл. 1). Данные по изменению фертильности, на наш взгляд, лишь подтвердили данные по отсутствию изменения смертности с возрастом. Выше мы предположили, что растения научились бороться со старением с помощью программированной клеточной гибели. Таким образом, можно с определенной осторожностью утверждать, что само определение термина старение, как «увеличение вероятности смерти с возрастом», нуждается в некотором уточнении ввиду уже отмеченной выше рассогласованности старения по Гомперцу и биологического старения. Часто же используемое определение биологического старения как «процессы, ведущие к увеличению вероятности смерти с возрастом», выглядит несколько туманным.

Мы сделали вывод, что классификация, предложенная Джонсом и соавт., дает возможность приблизительно разделить животных и растения только по степени старения по Гомперцу, тогда как для оценки подверженности биологическому старению необходимо построение качественно иных моделей (см., например, [19, 21]).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

Авторы выражают благодарность В.В. Ашапкину и Л.С. Ягужинскому за ценные советы и замечания при написании данной статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jones, O.R., Scheuerlein, A., Salguero-Gomez, R., Camarda, C.G., Schaible, R., Casper, B.B., Dahlgren, J.P., Ehrlén, J., Garcia, M.B., Menges, E.S., Quintana-Ascencio, P.F., Caswell, H., Baudisch, A., and Vaupel, J.W. (2014) Diversity of ageing across the tree of life, *Nature*, **505**, 169–173.
2. Harman, D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *J. Gerontol.*, **11**, 298–300.
3. Эмануэль Н.М. (1982) *Биология старения*, Наука, Ленинград.
4. Хохлов А.Н. (1988) *Пролиферация и старение, Итоги науки и техники, ВИНТИ АН СССР. Сер. «Общие пробл. физ.-хим. биол.»*, **9**, ВИНТИ, Москва.
5. Акифьев А.П., Потапенко А.И. (2001) Ядерный генетический материал как инициальный субстрат старения животных, *Генетика*, **37**, 1445–1458.
6. Finkel, T., and Holbrook, N.J. (2000) Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, *Nature*, **408**, 239–247.

7. Barja, G. (2004) Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biol. Rev.*, **79**, 235–251.
8. Stadtman, E.R. (1992) Protein oxidation and aging, *Science*, **257**, 1220–1224.
9. Hamilton, M.L., Van Remmen, H., Drake, J.A., Yang, H., Guo, Z.M., Kewitt, K., Walter, C.A., and Richardson, A. (2001) Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 10469–10474.
10. Kujoth, G.C., Bradshaw, P.C., Haroon, S., and Prolla, T.A. (2007) The role of mitochondrial DNA mutations in mammalian aging, *PLoS Genet.*, **3**, 161–173.
11. Skulachev, M.V., and Skulachev, V.P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977–993.
12. Shilovsky, G.A., Khokhlov, A.N., and Shram, S.I. (2013) The protein poly(ADP-ribosyl)ation system: its role in genome stability and lifespan determination, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 433–444.
13. Pero, R.W., Holmgren, K., and Persson, L. (1985) Gamma-radiation induced ADP-ribosyl transferase activity and mammalian longevity, *Mutat. Res.*, **142**, 69–73.
14. Finch, C.E. (1990) *Longevity, senescence and the genome*, University Chicago Press, Chicago.
15. Austad, S.N. (1997) *Why We Age*, John Wiley and Sons, New York.
16. Анисимов В.Н. (2008) *Молекулярные и физиологические механизмы старения*, Наука, СПб.
17. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С., Ягужинский Л.С. (1978) Основные направления старения и гибели животных с точки зрения теории надежности, *Журн. общ. биол.*, **39**, 734–742.
18. Урланис Б.Ц. (1978) *Эволюция продолжительности жизни*, Статистика, Москва.
19. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. (1991) *Биология продолжительности жизни*, Наука, Москва.
20. Мамай А.В. (2006) Математическая модель выживания организмов, *Труды ИСА РАН*, **19**, 70–93.
21. Халаявкин А.В., Яшин А.И. (2007) в кн. *Геронтология in silico: становление новой дисциплины: математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты*: сб. науч. тр. (под ред. Г.И. Марчука [и др.]), Бином, лаб. знаний, Москва.
22. Gompertz, B. (1825) On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **115**, 513–585.
23. Comfort, A. (1979) *The biology of senescence*, Churchill Livingstone, Edinburgh and London.
24. McNamara, J.M., and Houston, A.I. (1996) State-dependent life histories, *Nature*, **380**, 215–221.
25. Finch, C.E. (1998) Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence, *J. Geront. Biol. Sci.*, **53**, 235–239.
26. Weismann, A. (1889) *Essays upon heredity and kindred biological problems*, Cladron Press, Oxford.
27. Williams, G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398–411.
28. Kirkwood, T.B.L. (1977) Evolution of ageing, *Nature*, **270**, 301–304.
29. Medvedev, Z.A. (1990) An attempt at a rational classification of theories of ageing, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **65**, 375–398.
30. Campisi, J. (2005) Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act! *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 51–58.
31. Kirkwood, T.B.L. (2010) Systems biology of ageing and longevity, *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **366**, 64–70.
32. Baudisch, A. (2008) *Inevitable aging? Contributions to evolutionary-demographic theory*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
33. Lamb, M.J. (1977) *Biology of Aging*, New York, John Wiley and Sons.
34. Grzimek, B. (1990) *Grzimek's Encyclopedia of Mammals*, McGraw-Hill, New York.
35. Carey, J.R., and Judge, D.S. (2001) *Monographs on population aging*, Ser. **8**, Odense University Press, Odense, Denmark.
36. Buffenstein, R. (2005) The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research, *J. Gerontol.*, **60**, 1369–1377.
37. Voituron, Y., De Fraipont, M., Issartel, J., Guillaume, O., and Clobert, J. (2011) Extreme lifespan of the human fish (*Proteus anguinus*): a challenge for ageing mechanisms, *Biol. Lett.*, **7**, 105–107.
38. Skulachev, V.P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191–1195.
39. Skulachev, V.P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism? *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418–1426.
40. Skulachev, V.P. (2003) Aging and the programmed death phenomena, in *Top. Curr. Genet. Model Syst. Aging* (Nystrom, T., and Osiewacz, H.D., eds) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
41. Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1057**, 145–164.
42. Dawkins, R. (1999) *The extended phenotype: the long reach of the gene*, Oxford University Press, Oxford.
43. Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 866–872.
44. Libertini, G. (2012) Classification of phenoptotic phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 707–715.
45. Libertini, G. (2012) Phenoptosis, another specialized neologism, or the mark of a widespread revolution? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 795–798.
46. Skulachev, V.P. (2012) What is “phenoptosis” and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 689–706.
47. Terzibas, E., Valenzano, D.R., and Cellerino, A. (2007) The short-lived fish *Nothobranchius furzeri* as a new model system for aging studies, *Exp. Gerontol.*, **42**, 81–89.
48. Weinert, B.T., and Timiras, P.S. (2003) Invited review: theories of aging, *J. Appl. Physiol.*, **95**, 1706–1716.
49. Hoving, H.J., Perez, J.A., Bolstad, K.S., Braid, H.E., Evans, A.B., Fuchs, D., Judkins, H., Kelly, J.T., Marian, J.E., Nakajima, R., Piatkowski, U., Reid, A., Vecchione, M., and Xavier, J.C. (2014) The stude of deep-sea cephalopods, *Adv. Mar. Biol.*, **67**, 235–239.
50. Bradley, A.J., McDonald, I.R., and Lee, A.K. (1980) Stress and mortality in a small marsupial (*Antechinus stuartii*, Macleay), *Gen. Comp. Endocrinol.*, **40**, 188–200.
51. Lens, F., Smets, E., and Melzer, S. (2012) Stem anatomy supports *Arabidopsis thaliana* as a model for insular woodiness, *New Phytol.*, **193**, 12–17.
52. Melzer, S., Lens, F., Gennen, J., Vanneste, S., Rohde, A., and Beeckman, T. (2008) Flowering-time genes modulate meristem determinacy and growth form in *Arabidopsis thaliana*, *Nat. Genet.*, **40**, 1489–1492.
53. Lindoo, S.J., and Nooden, L.D. (1977) Studies on behavior of senescence signal in *Anoka soybeans*, *Plant Physiol.*, **59**, 1136–1140.
54. Nooden, L.D., and Murray, B.J. (1982) Transmission of the monocarpic senescence signal via the xylem in soybean, *Plant Physiol.*, **69**, 754–756.
55. Bowles, J.T. (1998) The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology, *Med. Hypotheses*, **51**, 179–221.
56. Ashapkin, V.V., Kutueva, L.L., and Vanyushin, B.F. (2015) Aging epigenetics: accumulation of errors or realization of a specific program? *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1406–1417.
57. Boyd-Kirkup, J.D., Green, C.D., Wu, G., Wang, D., and Han, J.D. (2013) Epigenomics and the regulation of aging, *Epigenomics*, **5**, 205–227.

58. Guarente, L., and Kenyon, C. (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms, *Nature*, **408**, 255–262.
59. Vijg, J., and Suh, Y. (2005) Genetics of longevity and aging, *Annu. Rev. Med.*, **56**, 193–212.
60. Vaupel, J.W., Baudisch, A., Dolling, M., Roach, D.A., and Gampe, J. (2004) The case for negative senescence, *Theor. Popul. Biol.*, **65**, 339–351.
61. Chiang, C.L. (1984) *The life table and its applications*, Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida.
62. Medawar, P.B. (1952) *An unsolved problem of biology*, H.C. Lewis & Co LTD, London.
63. Hamilton, W.D. (1966) The moulding of senescence by natural selection, *J. Theor. Biol.*, **12**, 12–45.
64. Pearl, R., and Miner, J.R. (1935) Experimental studies on the duration of life. XIV. The comparative mortality of certain lower organisms, *Q. Rev. Biol.*, **10**, 60–79.
65. Deevey, E.S. (1947) Life tables for natural populations of animals, *Q. Rev. Biol.*, **22**, 283–314.
66. Baudisch, A. (2011) The pace and shape of ageing, *Methods Ecol. Evol.*, **2**, 375–382.
67. Oeppen, J., and Vaupel, J.W. (2002) Broken limits to life expectancy, *Science*, **296**, 1029–1031.
68. Burger, O., Baudisch, A., and Vaupel, J.W. (2012) Human mortality improvement in evolutionary context, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 18210–18214.
69. Ricklefs, R.E., Scheuerlein, A., and Cohen, A. (2003) Age-related patterns of fertility in captive populations of birds and mammals, *Exp. Gerontol.*, **38**, 741–745.
70. Cohen, A.A. (2004) Female post-reproductive lifespan: a general mammalian trait, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **79**, 733–750.
71. Brent, L.J., Franks, D.W., Foster, E.A., Balcomb, K.C., Cant, M.A., and Croft, D.P. (2015) Ecological knowledge, leadership, and the evolution of menopause in killer whales, *Curr. Biol.*, **25**, 746–750.
72. Vaupel, J.W., Carey, J.R., Christensen, K., Johnson, T.E., Yashin, A.I., Holm, N.V., Iachine, I.A., Kannisto, V., Khazaeli, A.A., Liedo, P., Longo, V.D., Zeng, Y., Manton, K.G., and Curtsinger, J.W. (1998) Biodemographic trajectories of longevity, *Science*, **280**, 855–860.
73. Skulachev, M.V., Severin, F.F., and Skulachev, V.P. (2015) Aging as an evolvability-increasing program, which can be switched off by organism to mobilize additional resources for survival, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 95–109.
74. Khokhlov, A.N. (2010) Does aging need an own program or the existing development program is more than enough, *Russ. J. Gen. Chem.*, **80**, 1507–1513.
75. Khokhlov, A.N. (2014) On the immortal hydra. Again, *Mosc. Univ. Biol. Sci. Bull.*, **69**, 153–157.
76. Сергеев А.М. (1937) Материалы к вопросу о постэмбриональном росте рептилий, *Зоол. журн.*, **16**, 723.
77. Miller, J.K. (2001) Escaping senescence: demographic data from the three-toed box turtle (*Terrapene carolina triunguis*), *Exp. Gerontol.*, **36**, 829–832.
78. Salguero-Gomez, R., Shefferson, R.P., and Hutchings, M.J. (2013) Plants do not count... or do they? New perspectives on the universality of senescence, *J. Ecol.*, **101**, 545–554.
79. Shefferson, R.P., and Roach, D.A. (2013) Longitudinal analysis in *Plantago*: strength of selection and reverse age analysis reveal age-indeterminate senescence, *J. Ecol.*, **101**, 577–584.
80. Tuomi, J., Crone, E., Gremer, J., Jakalanemi, A., Lesica, P., Pedersen, B., and Ramula, S. (2013) Prolonged dormancy interacts with senescence for two perennial herbs, *J. Ecol.*, **101**, 566–576.
81. Hayflick, L., and Butler, R.N. (1994) *How and why we age*, Ballantine Books, New York.
82. Bell, G. (1984) Measuring the cost of reproduction. I. The correlation structure of the life table of a plank rotifer, *Evolution*, **38**, 300–313.
83. Franco, M., and Silvertown, J. (1996) Life history variation in plants: an exploration of the fast-slow continuum hypothesis, *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **351**, 1341–1348.
84. Buss, L.W. (1988) Diversification and germ-line determination, *Paleobiology*, **14**, 313–321.
85. Martinez, D.E., and Levinton, J.S. (1992) Asexual metazoans undergo senescence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9920–9923.
86. Baudisch, A., and Vaupel, J. (2010) Senescence vs. sustenance: evolutionary–demographic models of aging, *Demogr. Res.*, **23**, 655–668.
87. Martinez, D.E. (1998) Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra, *Exp. Gerontol.*, **33**, 217–225.
88. Markov, A.V. (2012) Can kin selection facilitate the evolution of the genetic program of senescence? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 733–741.
89. Caswell, H. (2012) Matrix models and sensitivity analysis of populations classified by age and stage: a vec-permutation matrix approach, *Theor. Ecol.*, **5**, 403–417.
90. Gadgil, M., and Bossert, W.H. (1970) Life historical consequences of natural selection, *Amer. Nat.*, **104**, 1–24.
91. Ricklefs, R.E. (2010) Life–history connections to rates of aging in terrestrial vertebrates, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 10314–10319.
92. Gavrilov, L.A., and Gavrilova, N.S. (2002) Evolutionary theories of aging and longevity, *Sci. World J.*, **2**, 339–356.
93. Khalyavkin, A.V. (2001) Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations, *Adv. Gerontol.*, **7**, 46–49.
94. Дубровицкая Н.И. (1961) *Регенерация и возрастная изменчивость растений*, Изд-во Акад. наук, Москва.
95. Марков М.В. (1986) *Популяционная биология растений*, Изд-во КУ, Казань.
96. Charmantier, A., Perrins, C., McCleery, R.H., and Sheldon, B.C. (2006) Quantitative genetics of age at reproduction in wild swans: support for antagonistic pleiotropy models of senescence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 6587–6592.
97. Terres, J. (1980) *The Audubon Society Encyclopedia of North American Birds*, Knopf, New York.
98. Gillooly, J.F., Brown, J.H., West, G.B., Savage, V.M., and Charnov, E.L. (2001) Effects of size and temperature on metabolic rate, *Science*, **293**, 2248–2251.
99. Ungvari, Z., Sosnowska, D., Mason, J.B., Gruber, H., Lee, S.W., Schwartz, T.S., Brown, M.K., Storm, N.J., Fortney, K., Sowa, J., Byrne, A.B., Kurz, T., Levy, E., Sonntag, W.E., Austad, S.N., Csiszar, A., and Ridgway, I. (2013) Resistance to genotoxic stresses in *Arctica islandica*, the longest living noncolonial animal: is extreme longevity associated with a multistress resistance phenotype? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **68**, 521–529.
100. Druffel, E.R., Griffin, M.S., Witter, A., Nelson, E., Southon, J., Kashgarian, M., and Vogel, J. (1995) *Gerardia*: bristlecone pine of the deep-sea? *Geochim. Cosmochim. Acta*, **59**, 5031–5036.
101. Andrews, A.H., Cordes, E.E., Mahoney, M.M., Munk, K., Coale, K.H., Cailliet, G.M., and Heifetz, J. (2002) Age, growth and radiometric age validation of a deep-sea, habitat-forming gorgonian (*Primnoa resedaeformis*) from the Gulf of Alaska, *Hydrobiologia*, **471**, 101–110.

## CONTRIBUTION OF QUANTITATIVE METHODS OF ESTIMATING MORTALITY DYNAMICS TO EXPLAINING THE MECHANISMS OF AGING

G. A. Shilovsky<sup>1,2,3\*</sup>, T. S. Putyatina<sup>3</sup>,  
A. V. Markov<sup>3</sup>, V. P. Skulachev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N. A. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,  
M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

<sup>2</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering  
and Bioinformatics, Moscow 119991, Russia

<sup>3</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology,  
Moscow 119991, Russia; E-mail: grgerontol@gmail.com

Received August 7, 2015

Revision received September 6, 2015

Accumulation of various types of unrepaired damage of the genome because of increasing production of reactive oxygen species and decreasing efficiency of the antioxidant defense system and repair systems can cause age-related diseases and emergence of phenotypic signs of senescence. This should lead to increasing vulnerability and to mortality monotonously increasing with age independently of the position of the species on the evolutionary tree. In this light, the survival, mortality, and fertility curves for 45 animal and plant species and one alga published by the Max Planck Institute for Demographic Research (Germany/Denmark) are of special interest (Jones et al. *Nature*, 2014). We divided all species treated in that study into four groups according to the ratio of mortality at the terminal age (which corresponds to 5% survival) and average mortality during the entire studied period. For animals of group IV (long-lived and senescent), including humans, the Jones method makes it possible to trace mortality during the entire life cycle. The same applies to short-lived animals (e.g. nematodes or the tundra vole), whether they display the Gompertz type of senescence or not. However, in long-lived species with a less pronounced increase in mortality with age (e.g. the freshwater crocodile, hermit crab, or Scots pine), as well as in animals of average lifespan that reach the terminal age earlier than they could have enough time to become senescent, the Jones method is capable of characterizing only a small part of the life cycle and does not allow judging how senescence manifests itself at late stages of the life cycle. Thus, it is known that old trees display signs of biological senescence rather clearly; although Jones et al. consider them non-senescent organisms because less than 5% of sexually mature individuals survive to display the first manifestations of these characters. We have concluded that the classification proposed by Jones et al. makes it possible to approximately divide animals and plants only by their levels of the Gompertz type of senescence (i.e. actuarial senescence), whereas susceptibility to biological senescence can be estimated only when principally different models are applied.

*Key words:* lifespan, aging, senescence, negligible aging, demographic trajectories, phenoptosis, longevity