

Подход к моделированию старения с позиций биофизики сложных систем

А. В. Халявкин, В. Н. Крутько

Единого мнения о причинах и механизмах старения нет [Крутько и др., 2002; Анисимов, 2003]. Любая из многочисленных гипотез старения может быть отнесена к одной из двух конкурирующих концепций, объясняющих причины и механизмы этого процесса с противоположных позиций.

Речь идет о концепциях «запрограммированного» и «стохастического» старения [Зотин, Зотина, 1993]. Согласно первой из них старческое увядание организма связано с реализацией генетической программы жизненного цикла особи. В концепции «стохастического» старения в качестве основной причины этого процесса выдвигаются неизбежные сбои, отклонения, повреждения, ошибки и т. п., постоянно возникающие в любой сложной системе, в том числе и в организме. Потенциал же восстановления, присущий репаративным и регуляторным системам индивидуума, по мнению приверженцев второй концепции, недостаточен для полной ликвидации всех последствий сбоев, которые, накапливаясь, приводят к значительным отклонениям от «расчетной» конструкции зрелого организма.

Единственное, что роднит эти две концепции, так это неминуемость старения и в том и в другом случае. В пользу фатальной неизбежности этого процесса свидетельствует и весь опыт человечества и группа экспериментальных данных, полученных в исследованиях на различных уровнях организации биологических систем — от макромолекулярного и до популяционного. Например, накопление нежелательных посттрансляционных модификаций долгоживущих белков; генетически детерминированный лимит клеточных делений — лимит Хейфлика; ранняя физиологическая инволюция вилочковой железы и других параметров иммунной системы; наследуемость видового предела продолжительности жизни и его независимость от внешних условий и т. п. Однако содержательный анализ проблемы позволил нам критически отнестись к общепринятой интерпретации этих и других данных [Халявкин, 1998].

Очевидные методологические трудности, стоящие перед изучающим старение, связаны с тем, что в зону его интересов по необходимости попадает большинство явлений, характеризующих жизнедеятельность организма, от его зарождения до смерти, и протекающих на всех уровнях организации живой материи. Такая сложность и огромный диапазон структурно-временных параметров, подлежащих учету, вплоть до сравнительно недавнего времени позволял некоторым ученым, отказываясь биogerонтологии (науке о причинах и механизмах старения) в «научности». Тем не менее, именно сложность предмета изучения может оказаться тем фактором, который способен помочь прояснить ситуацию.

В естественных науках часто справедлива тенденция — чем сложнее изучаемые системы или явления, тем проще могут быть модели, описывающие их основные свойства. Применительно к биологии это отчетливо сформулировал в 1974 г. известный теоретический биолог Дж. М. Смит. Он предложил разделить математические модели явлений биологической природы на два класса. Имитационные (количественные) модели, названные им *simulation*, наиболее полно описывают исследуемое явление. Не имитационные (качественные) модели, названные им *model*, пригодны для выявления лишь основных свойств и закономерностей. Причем, по его мнению, если хорошая имитация должна учитывать как можно больше деталей, то хорошая модель, напротив, должна содержать их как можно меньше [Смит, 1976]. Ведь любая достаточно большая система — это не только сложная иерархия компонент и огромное количество взаимосвязанных процессов, проходящих в ней. Это нелинейный и статистический характер закономерностей их характеризующих, часто исключающий детальное описание всего происходящего, однако, при большом числе степеней свободы и сложности системы, дающий возможность перейти к агрегации и усредненным статистическим данным.

Кроме того, в естественных науках часто успешно используют идеализированные сущности, явления или понятия, заведомо отсутствующие в природе. Например, «абсолютно упругое тело», «невесомая пружина», «точечный заряд», «идеальный газ», «абсолютно черное тело» и т. п. Использование подобных понятий и построение идеализированных моделей позволяет описать основные характеристики исследуемых систем. А введение «параметра возмущения» дает возможность приблизить их свойства к свойствам реальных систем.

Для биogerонтологии таким идеализированным объектом является «нестареющий организм». Причем ясно, что подобные организмы, даже если бы они и существовали, не являлись бы бессмертными, поскольку в естественных условиях невозможно исключить риск гибели в процессе внутри- и межвидовой борьбы, от хищников, болезней, экстремальных

экологических воздействий, превышающих заведомо ограниченные резервные возможности организмов, и тому подобных причин. Однако в среднем неизменных условиях этот усредненный риск оставался бы постоянным за счет того, что резервы сопротивляемости организма не уменьшались бы с возрастом, как это характерно для стареющих особей. Поэтому *основное отличие нестареющих организмов от стареющих особей заключается в том, что для последних совокупный риск гибели увеличивается с возрастом за счет неизбежного уменьшения сопротивляемости организмов из-за ухудшения его надежности в процессе старения.*

Необходимо напомнить, однако, что «нестареющие организмы» не такие уж нереальные объекты как это может показаться на первый взгляд. В природе они встречаются как среди одноклеточных — например, амёбы, парамеции и т. д., так и среди многоклеточных — например, гидры, плоские черви и др. [Комфорт, 1967; Лэмб, 1980]. И дело вовсе не в примитивности строения этих организмов, или каких-то особенностях их функционирования, способствующих не старению. Потому что определенные изменения внешних условий их существования позволяют легко добиться своеобразного «фазового перехода» из нестареющего состояния в стареющее, а иногда и обратно. Например, хорошо известно, что уменьшение ниже критической величины концентрации питательных веществ в среде обитания амёбы или температуры воды в аквариуме с гидрами неизбежно приводит к старению этих потенциально нестареющих существ [Комфорт, 1967; Лэмб, 1980].

Известно также, что определенная генетическая модификация позволяет преобразовать обычно всегда стареющий примитивный многоклеточный организм *Podospora anserina* в нестареющую, потенциально «бессмертную» биосистему [Esser, Keller, 1976 и др.].

В этой связи интересно, что и для более сложно устроенных организмов получены строгие доказательства реальной возможности как «внутренней» (генетической), так и «внешней» (средовой) модификации темпа их старения [Finch, 1997]. Это позволило крупному геронтологу из США С. Е. Финчу [1997] выразить уверенность в том, что и старение человека может быть значительно замедлено с помощью соответствующего генетического вмешательства и (или) под влиянием подходящих внешних воздействий.

Большинство современных зарубежных исследований, проводимых в данной области, связаны, главным образом, с попытками генетической модификации характерных сроков жизни подопытных животных [см. обзоры Khalyavkin, Yashin, 2003a; 2003b]. Настоящая же работа посвящена выявлению и моделированию основных закономерностей интегрального влияния факторов окружающей среды на модификацию темпа возрастного снижения надежности стареющих организмов.

Не имитационное моделирование обобщенного влияния среды на параметры кинетики выживания организмов

Как отмечалось выше, старение организмов представляет собой сложный процесс, суммарным проявлением которого является возрастное снижение его надежности, приводящее к уменьшению сопротивляемости к внешним воздействиям и ухудшению устойчивости к внутренним флуктуациям. Оценка, как самой надежности целостного организма, так и ее возрастных изменений представляет собой трудную задачу. Однако, на популяционном уровне, с учетом ряда предположений, ее давно и успешно решают, используя данные статистики смертности и кинетики выживания. Это связано с тем, что снижение надежности четко проявляется в характерном возрастном увеличении *вероятности смерти* q_x в интервале от возраста x до $x + 1$, или *интенсивности смертности*, которая определяется как относительная скорость вымирания реальной когорты организмов одного возраста, измеряемая в «продольном» исследовании, или как относительная скорость вымирания условного поколения, вычисляемая в «поперечном» исследовании [Стрелер, 1964; Комфорт, 1967]:

$$M(t) = - [1 / N(t)] dN(t) / dt, \quad (1)$$

где $N(t)$ — количество членов когорты, доживших до возраста t , а $M(t)$ — интенсивность смертности в возрасте t . Между q_x и $M(t)$ известно соотношение $q_x = 1 - \exp(-M_x)$; где M_x — интенсивность смертности, усредненная в интервале от возраста x до $x + 1$ и умноженная на величину этого интервала. При $M_x \ll 1$ $M_x = q_x$.

Поэтому вполне понятно, что любая теория, пытающаяся описать процесс старения, должна согласовываться со статистикой смертности или, по крайней мере, не противоречить ей [Комфорт, 1967; Лэмб, 1980]. По мнению В. В. Фролькиса и Х. К. Мурадяна [1992], в характере возрастной зависимости интенсивности смертности в компактном виде содержится почти вся наиболее ценная информация о природе старения и смерти. Поэтому изучение такой, предварительно отфильтрованной от значительной части «шума», информации может оказаться весьма полезным для понимания природы старения и поиска средств, замедляющих появление возрастных изменений и продляющих жизнь [Фролькис, Мурадян, 1992].

Поскольку, как это отмечалось выше, мы собираемся строить и исследовать не имитационную, полуколичественную модель, отражающую лишь существенные стороны зависимости возрастного снижения надежности организмов от совокупного действия внешних факторов, для наших целей представляет интерес ограничиться в основном только элементар-

ными, во многом грубыми и идеализированными, закономерностями статистики смертности.

Среди таких основных закономерностей статистики смертности, на которые мы будем опираться в дальнейших построениях, можно выделить формулу Гомперца — или экспоненциальное нарастание интенсивности смертности с возрастом, и корреляцию Стрелера—Милдвана — или отрицательную корреляцию между параметрами формулы Гомперца [Gompertz, 1825; Strehler, Mildvan, 1960]. Эти закономерности, несмотря на солидный возраст, имеющуюся критику и не всегда адекватные попытки их модификации, выдержали испытание временем и широко применяются в биогеронтологии и демографии, особенно первая из них.

Формула Гомперца

Еще в позапрошлом веке В. Gompertz [1825] отметил, что интенсивность смертности *в ряде человеческих популяций и в определенных возрастных интервалах* достаточно удовлетворительно аппроксимируется экспоненциальной зависимостью от возраста:

$$M(t) = M_0 \exp(at), \quad (2)$$

где M_0 — условно начальная, или «стартовая», интенсивность смертности, найденная путем экстраполяции экспоненциального участка интенсивности смертности $M(t)$ к начальному возрасту $t = 0$; a — кинетический параметр, то есть тангенс угла наклона спрямленной зависимости в полулогарифмических координатах или, иначе, относительная скорость нарастания интенсивности смертности $M(t)$.

Часто справедливо полагают, что кинетический параметр a характеризует темп старения [напр., Sacher, 1977], хотя имеется и противоположная точка зрения [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964; Гаврилов, Гаврилова, 1991]. В действительности параметр a вполне может характеризовать скорость старения: при $a = 0$ интенсивность смертности не изменяется с возрастом, что характерно для нестареющих организмов. А чем больше значение a , тем выше относительный и абсолютный темп возрастного увеличения интенсивности смертности, отражающий старение.

В качестве возможного объяснения механизма возникновения формулы (2), Гомперц принял, что усредненная способность людей противостоять смерти $V(t)$ обратно пропорциональна интенсивности смертности. То есть $V(t) = 1 / M(t)$. Он также допустил, что возрастное уменьшение этой способности на отрезке времени dt , пропорционально $V(t) dt$:

$$dV = - a V(t) dt. \quad (3)$$

Тогда для относительного приращения интенсивности смертности имеем:

$$dM / M(t) = a dt. \quad (4)$$

Решением этого уравнения и будет формула (2), или формула Гомперца [Gompertz, 1825]. Поскольку значение $V(t)$ равно средней ожидаемой продолжительности предстоящей жизни членов когорты, доживших до возраста t , при условии, что, начиная с этого возраста, V не будет меняться, то в современной записи уравнения (3) мы, вслед за Б. Стрелером [1964] и некоторыми другими, обозначили эту величину буквой V (vitality). Хотя, как мы увидим ниже, у Стрелера эта «жизненность» имеет несколько другой смысл и линейно, а не экспоненциально, снижается с возрастом.

Конечно, Гомперц должен был понимать, что все приведенные им уравнения и формулы справедливы только для гомогенных или квазигомогенных выборок и внешних условий без значительных трендов изменений, а статистические данные по реальным популяциям могут и должны отличаться от чистой экспоненты. В той же статье [Gompertz, 1825], в качестве примеров подобных отклонений он привел некоторые демографические данные и высказал предположение, что у упомянутых популяций в рассматриваемых возрастных интервалах превалируют причины смерти, не зависящие от возраста [Gompertz, 1825]. Это предположение, которое потом развил Мейкхем [Makeham, 1860], закрепилось в литературе. На наш взгляд, оно весьма спорно и излишне. Ведь достаточно учесть тот факт, что реальные когорты заведомо негомогенны. Тогда даже простейший случай гетерогенности, когда модельная когорта состоит всего из двух разных, но гомогенных, когорт, характеризующихся своими параметрами формулы Гомперца (M_0 и a), верно отражает ход кривой интенсивности смертности взрослых людей со всеми ее особенностями.

Кратко подытоживая сказанное выше, отметим, что формула Гомперца (2) — это упрощенная (идеализированная) закономерность, пригодная для описания возрастного увеличения интенсивности смертности в гомогенной когорте стареющих взрослых индивидов, живущих в среднем постоянных условиях и еще не приблизившихся к минимально допустимой жизненности, т. е. $V(t) \gg V_{\min}$. Второй критерий связан с тем, что устойчивость организма к внешним воздействиям и внутренним флуктуациям меняется в ходе индивидуального развития (на начальных этапах, как правило, растет). Третий критерий подчеркивает тот очевидный факт, что при достаточно заметных изменениях внешних условий интенсивность смертности может меняться безотносительно от наличия или отсутствия старения, деформируя классическую гомперцовскую зависимость (прямую в полулогарифмических координатах). Последний критерий будет иметь

значение, если вместо $V(t)$ в (3) будет $V(t) - V_{\min}$. Кроме того, всегда предполагается, что в любых интервалах возрастов, где исследуется интенсивность смертности, количество выживших членов когорты должно оставаться еще достаточно большим, то есть $N(t) \gg 1$.

Современные математические обоснования формулы Гомперца (т. е. возрастного изменения интенсивности отказов сложных систем по кинетике первого порядка) можно найти в некоторых разделах статистики экстремальных значений [напр., Гумбель, 1965].

Формула Гомперца—Мейкхема

Поскольку для реальных популяций формула Гомперца оказалась справедлива лишь в ограниченных диапазонах возрастов, считается, что модификация Мейкхема [Makeham, 1860]

$$M(t) = A + M_0 \exp(at) \quad (5)$$

больше соответствует действительности [Henderson, 1915; Gavrilov, Gavrilova, 1991 и др.]. Здесь первый член — так называемая фоновая (средовая) интенсивность смертности. Она характеризует «агрессивность» среды, учитывается константой Мейкхема A и, по определению, не зависит от возраста. Второй член — является интенсивностью смертности, связанной с возрастными изменениями, т. е. характеризует «стартовую» уязвимость организмов и темп их старения.

Очевидно, что первый член должен отражать интенсивность смертности от случайных причин, которым с равной вероятностью подвержены все возрастные категории и которые *неизбежно* должны приводить к гибели. Однако такие причины достаточно редки для того, чтобы вызвать значительные отклонения от формулы Гомперца. Интенсивность же смертности от большинства случайных причин не может не зависеть от сопротивляемости организма, которая меняется с возрастом. Поэтому она должна тоже изменяться с возрастом. В пользу этого, например, свидетельствует тот факт, что и смертность пешеходов вследствие несчастных случаев на дорогах [Комфорт, 1967] и смертность от всех несчастных случаев [Ежегодник мировой санитарной статистики, 1981] имеют возрастную зависимость, характерную для стареющих популяций.

Поэтому есть веские основания полагать, что аддитивное влияние «фоновой» смертности тут, скорее всего, не причем. А основной вклад в отклонения от «чистого» Гомперца вносит гетерогенность реальных популяций и (или) изменения условий их существования, которые могут модифицировать параметры формулы Гомперца. Обоснованию этого утверждения посвящены специальные модельные эксперименты, которые

будут описаны ниже в разделах «Изменение внешних условий как причина отклонений от формулы Гомперца», «Гетерогенность популяции как причина отклонений от формулы Гомперца» и «О возможной артефактной природе параметра Мейкхема A ».

Необходимо подчеркнуть, что в дальнейшем сам Мейкхем [Makeham, 1867; Henderson, 1915] постарался учесть возрастные изменения «фоновой» интенсивности смертности, представив ее как сумму параметра A и члена Bt , связанного с возрастом t , а общую интенсивность смертности как

$$M(t) = A + Bt + M_0 \exp(at). \quad (6)$$

Интересно отметить, что добавки Мейкхема к формуле Гомперца можно представить, как сумму первых двух членов из разложения в ряд экспоненты $A \exp(Bt/A)$, где $A \gg M_0$, а $B/A < a$. Поэтому логично, что следующая модификация формулы Гомперца—Мейкхема оказалась суммой двух разных экспоненциальных зависимостей [Henderson, 1915].

Неоднократно предлагались и другие модификации формулы Гомперца [напр., Мамаев, 1988]. Однако в силу простоты, или каких-либо иных причин, основное применение в геронтологических исследованиях и демографической статистике находит первый вариант формулы Гомперца—Мейкхема (5) [Boleslavski, 1973; Гаврилов и др., 1979; Гаврилов, Гаврилова, 1991; Староверов, 1997].

В заключение данного раздела уместно упомянуть о том, что *в ряде популяций* возрастное увеличение интенсивности смертности $M(t)$ в определенных диапазонах возрастов лучше аппроксимируется не экспоненциальной, а степенной зависимостью от возраста t , или формулой Вейбулла

$$M(t) = B t^n, \quad (7)$$

предложенной для описания увеличения интенсивности отказов некоторых технических систем по мере их эксплуатации [Weibull, 1951]. Поэтому *иногда* и формула Вейбулла используется при изучении статистики смертности живых систем [Rosenberg et al., 1973; Rosenberg, Juckett, 1987; Juckett, Rosenberg, 1993]. Очевидно, что спрямление такой возрастной зависимости наблюдается не в полулогарифмических координатах, что характерно для формулы Гомперца, а в двойном логарифмическом масштабе.

По этому поводу можно напомнить, что экспоненциальное снижение числа атомов в процессе радиоактивного распада характерно лишь для гомогенных выборок. Гетерогенность состава радиоактивных элементов дает более сложную кинетическую картину распада. Она, в ряде случаев и в определенных временных интервалах, лучше аппроксимируется степенной зависимостью. Но это обстоятельство ни в коем случае не ставит под сомнение фундаментальность именно экспоненциального закона радиоактивного распада. Исходя из подобного рода соображений и некоторых других

данных, есть серьезные основания полагать, что фундаментальной закономерностью старения организмов и паттерна смертности живых систем на значительном интервале их возрастов является именно формула Гомперца.

Корреляция Стрелера—Милдвана

В 1960 г. американские биофизики и геронтологи Б. Стрелер и А. Милдван опубликовали результаты попарного сопоставления параметров формулы Гомперца — предэкспоненциального коэффициента M_0 и кинетического параметра a , принадлежащих разным популяциям людей, живущих в различных климатических, географических, социальных и экономических условиях. Эти параметры были получены ими из обработки данных по кинетике выживания и статистике смертности населения 69 стран середины нашего века, опубликованных в демографическом ежегоднике ООН в 1955 г. [Strehler, Mildvan, 1960]. Сопоставление показало, что кинетический параметр a оказался различным для стран с разным жизненным уровнем и, следовательно, с различной «стартовой» интенсивностью смертности M_0 . Оказалось, что параметры формулы Гомперца достаточно хорошо коррелируют друг с другом (рис. 1А). Причем в полулогарифмическом масштабе эта закономерность, которую по имени авторов можно назвать «корреляцией Стрелера—Милдвана», носит практически линейный характер и аналитически выглядит как

$$\ln M_0 = \ln M - Ta, \quad (8)$$

где M и T — некие параметры линейного приближения слегка нелинейной регрессии, которым в различных моделях старения и смертности можно придавать разный смысл. По всей совокупности 69 пар значений M_0 и a авторы рассчитали, что для мужчин $M = 0,05 \text{ год}^{-1}$, а $T = 68,5$ лет.

Наличие подобного рода корреляции означает, что экспоненциальные участки возрастных зависимостей интенсивностей смертности (или экстраполяции этих участков) сходятся в области, среднее значение которой характеризуется координатами M и T .

Несмотря на то, что в обсуждаемой работе приведен рисунок с отрицательной корреляцией между величинами $\lg M_0$ и a для мужчин 69 стран, и значения параметров этой зависимости ($M = 0,05$ в год и $T = 68,5$ лет) относились ко всей совокупности экспериментальных точек, численные значения величин M_0 и a опубликованы только для 32 стран. По этим 32 парам значений M_0 и a (из 69 пар), приведенных в обсуждаемой работе [Strehler, Mildvan, 1960], были найдены несколько большие величины параметров корреляции Стрелера—Милдвана — $M = 0,067 \text{ год}^{-1}$ и $T = 74$ года [Гаврилов и др., 1978].

Из-за определенного разброса экспериментальных точек не вполне ясно является ли причиной этих различий не репрезентативность выборки опубликованных параметров (менее половины из 69 пар), незначительная кривизна реальной закономерности или какие-либо другие причины. Во всяком случае, учитывая легкую нелинейность («выпуклость») зависимости, аппроксимируемой уравнением (8), авторы нашли, что, для мужчин восьми стран с наиболее высокими величинами кинетического параметра a , параметры корреляции Стрелера—Милдвана M и T принимают еще большие значения, а именно $M = 0,15 \text{ год}^{-1}$, и $T = 78,7 \text{ лет}$ [Strehler, Mildvan, 1960].

Кроме того, имеющийся разброс экспериментальных данных всегда позволяет искусственно подобрать несколько точек, группирующихся вокруг прямой, характеризуемой параметрами, принадлежащими достаточно широкой области значений M и T . Эту возможность необходимо учитывать при демонстрации корреляции Стрелера—Милдвана в координатах $\ln M(t)$ и t , когда на рисунке, по чисто техническим причинам, невозможно приводить несколько десятков возрастных зависимостей $\ln M(t)$. Поэтому для иллюстрации следует выбирать из них те несколько зависимостей, которые репрезентативны всей совокупности имеющихся зависимостей $\ln M(t)$.

Отрицательная корреляция (8) показывает, что чем выше уровень жизни, и, соответственно, ниже величина «стартовой» интенсивности смертности M_0 , тем больше значение кинетического параметра a , то есть тем быстрее происходит относительный рост интенсивности смертности с возрастом. На этом основании Стрелер полагает, что параметр a не может характеризовать темп старения, поскольку тогда пришлось бы допустить, что возрастная утрата функциональных способностей происходит быстрее при благоприятных условиях среды, что, по его мнению, противоречит здравому смыслу [Стрелер, 1964].

Однако никакого противоречия нет. Высокий уровень жизни влечет за собой множество таких явлений как гиподинамия, гипокinezия, избыточное нерациональное питание и т. п., которые способны существенно модифицировать темп старения в худшую сторону. Это может быть связано с тем, что организм, как любая сложная система, способен к адекватному функционированию лишь во вполне определенном диапазоне изменений совокупности внешних условий и реакций на них организма. Поэтому возврат от более комфортных к более естественным условиям среды (что зачастую выглядит как «понижение» жизненного уровня), наряду с повышением «стартовой» интенсивности смертности M_0 , происходящим за счет увеличения доли внутренних и внешних флуктуаций, превышающих максимальную устойчивость организма, может замедлить темп снижения этой устойчивости в процессе старения (характеризуемый кинетическим параметром a), благодаря более адекватному функционированию всех систем организма.

В качестве возможного объяснения отрицательной корреляции (8), Стрелер и Милдван предложили «общую теорию смертности и старения» [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964]. Из этой теории следует, что организм состоит из ряда подсистем, которые под действием внутренних и внешних факторов (стресс) непрерывно отклоняются от состояния равновесия. Эти отклонения связаны с расходом энергии, так как работа организма, в общем, направлена в сторону восстановления исходного состояния равновесия. Максимально возможная скорость расходования энергии на восстановление исходного состояния подсистемы и именуется жизненностью подсистемы, а жизненность организма как целого может рассматриваться как некое среднее взвешенное значение жизненности всех подсистем. Смерть наступает всякий раз, когда необходимая скорость расходования энергии в одной из подсистем оказывается выше максимально возможной.

Основное допущение состоит в том, что флуктуации потребностей в расходе энергии обусловлены более или менее случайными флуктуациями внутренней и внешней среды организма. Допускается далее, что эти флуктуации распределены экспоненциально (подобно распределению кинетической энергии молекул газа по закону Максвелла—Больцмана) [Стрелер, 1964, с. 108].

Кроме того, Стрелер и Милдван предположили, что смертность пропорциональна частоте стрессов, превышающих способность подсистем восстанавливать исходные условия, и что эта способность, названная авторами «жизненностью» $V(t)$ уменьшается в процессе старения с постоянной удельной скоростью $B = (1/V_0) dV/dt$ [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964]:

$$V = V_0 (1 - Bt). \quad (9)$$

Из подобного рода допущений естественным образом выводится формула Гомперца — экспоненциальное увеличение интенсивности смертности с возрастом. А изменение внешних условий, то есть варьирование в предлагаемом «распределении Максвелла» аналога абсолютной температуры (пропорциональной характерному размеру флуктуации) в суммарном распределении случайных флуктуаций внешней и внутренней среды организма по их величине, приводит к согласованным изменениям и «стартовой» интенсивности смертности M_0 и кинетического параметра M таким образом, что между ними действительно устанавливается соотношение, описываемое уравнением (8).

Однако из этих и других построений «общей теории смертности и старения» Стрелера и Милдвана следует, что значение параметра M должно быть порядка $1,0 \text{ год}^{-1}$, а значение параметра T , равное $1/B$, должно соответствовать максимально возможной (видовой) продолжительности жизни людей [Strehler, Mildvan, 1960]. Очевидно, что реальные значения параметров, найденные самими авторами ($M = 0,05 \text{ год}^{-1}$ и $T = 68,5 \text{ лет}$),

существенно отличаются от постулируемых ими значений, на что было обращено специальное внимание в литературе [напр., Le Bras, 1976; Гаврилов и др., 1979]. Такое несоответствие свидетельствует или об ущербности предлагаемой теории или о ложности самой эмпирической корреляции между параметрами $\ln M_0$ и a .

О возможной артефактной природе корреляции Стрелера—Милдвана

В 1977 г. известный биофизик и радиобиолог из США Дж. Захер опубликовал графические результаты численного эксперимента по моделированию кривых выживания лабораторных грызунов, в котором в формуле Гомперца—Мейкхема (5), но для вероятности смерти, варьировался только не зависящий от возраста «средовой» параметр Мейкхема A [Sacher, 1977]. Оказалось, что набор модельных кривых выживания $N(t)$ для параметров A разной величины изменяется от почти «прямоугольной» формы, моделирующей комфортные лабораторные условия (при значениях параметра A , близких к нулю), до практически экспоненциального снижения количества выживающих грызунов, моделирующего суровые экологические условия (при больших значениях параметра A , вносящих основной вклад в формулу Гомперца—Мейкхема).

Соответствующий им набор вероятностей смерти, изображенный в полулогарифмическом масштабе, представлял собой «веер» криволинейных зависимостей, которые, при уменьшении параметра A , все более и более приближались к асимптоте, являющейся экспоненциальным («гомперцевским») компонентом формулы Гомперца—Мейкхема. Очевидно, полулогарифмического спрямления формулы Гомперца—Мейкхема нет. Однако если эти криволинейные зависимости аппроксимировать линейными, то, очевидно, что между параметрами таких, условно «линейных», функций устанавливается обратная зависимость, напоминающая корреляцию Стрелера—Милдвана.

В этой связи были проведены специальные численные эксперименты для демонстрации механизма возникновения подобного рода «ложной корреляции», напоминающей корреляцию Стрелера—Милдвана [Гаврилов, 1984; Гаврилов, Гаврилова, 1991]. Для этого в формуле Гомперца—Мейкхема (5) с параметрами, типичными для человека, варьировали только параметр A (от 0,0 до 0,01 год⁻¹). Полученные в результате функции (явно нелинейные в полулогарифмических координатах) считали линейными и определяли параметры таких «линейных» зависимостей методом наименьших квадратов. То, что параметры этих модельных зависимостей оказались связаны между собой соотношением, совпадающим с корреляцией Стреле-

ра—Милдвана привело авторов к выводу, что последняя имеет артефактную природу, связанную с недоучетом модифицирующего влияния фоновой интенсивности смертности, то есть варьирования параметра A [Гаврилов, 1984; Гаврилов, Гаврилова, 1991]. Однако устранив возможное влияние фоновой, не зависящей от возраста, интенсивности смертности, (с помощью численного дифференцирования или другими методами, описанными в их работах), авторы нашли, что между параметрами $\ln M_0$ и a тем не менее действительно существует отрицательная корреляция, которую они назвали «компенсационным эффектом смертности» [Гаврилов, Гаврилова, 1991].

Для иллюстрации этого «компенсационного эффекта» на рис. 1В мы представили графически численные данные, приведенные в работе Л. А. Гаврилова [1979]. Из этого рисунка видно, что учет и устранение автором возможного вклада в общую интенсивность смертности фоновой «средовой» параметра Мейкхема A сохранило обратную зависимость между «стартовой» интенсивностью смертности M_0 и кинетическим параметром a , которые согласовано изменялись в популяции мужчин Финляндии с 1930 по 1970 гг. [Гаврилов, 1979]. Причем представленные данные, иллюстрирующие так называемый «компенсационный эффект смертности» [Гаврилов, 1979], достаточно близки к зависимости, характеризуемой параметрами корреляции Стрелера—Милдвана $M = 0,05 \text{ год}^{-1}$ и $T = 68,5 \text{ лет}$ [Strehler, Mildvan, 1960].

Оказалось, что подобного рода «компенсационный эффект», т. е. взаимно-согласованный дрейф вдоль корреляции Стрелера—Милдвана параметров M_0 и a (вычисленных Гавриловыми после устранения ими возможного влияния фоновой смертности), был отмечен ими также для Италии, Швеции и других стран.

Необходимо отметить, что кроме человека подобная корреляция была выявлена для лабораторных грызунов и плодовых мушек при анализе статистики их смертности с учетом устранения возможного влияния параметра Мейкхема A на суммарную интенсивность смертности [Гаврилов, Гаврилова, 1991].

Эти и некоторые другие результаты дают основания предполагать реальность отрицательной корреляции между параметрами $\ln M_0$ и a формулы Гомперца для человека и других организмов и свидетельствуют об ее удивительной устойчивости к различного рода помехам и влияниям. Кроме того эта корреляция может оказаться полезной для прояснения одного из возможных механизмов «возникновения» фоновой интенсивности смертности, не зависящей от возраста — константы Мейкхема A , и ее варьирования в ходе цивилизации. Данный параметр часто используют при обработке и интерпретации результатов исследований по кинетике выживания и статистике смертности организмов [Boleslawski, 1973; Gavrilov, Gavrilova, 1991; Староверов, 1997; и др.]. Этому моменту мы уделим специальное внимание в разделе «О возможной артефактной природе параметра Мейкхема A ». А в сле-

дующем разделе представим построенную нами минимальную не имитационную идеализированную модель старения потенциально нестареющих индивидов, жизнедеятельность которых осуществляется в различных условиях внешней среды — как адекватных, так и неадекватных в плане полноты самоподдержания организмов, что в конечном итоге приводит к старению.

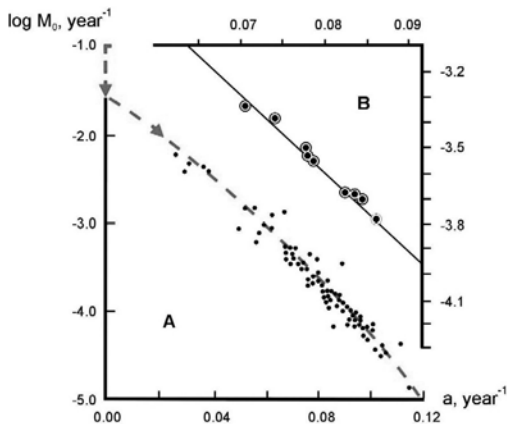


Рис. 1. Корреляция Стрелера—Милдвана

Абсцисса — кинетический параметр a (год^{-1}), связанный со старением; ордината — логарифм условной стартовой интенсивности смертности M_0 (год^{-1});

А — мужчины разных стран (Strehler, Mildvan, 1960) и данные из других работ (Gompertz, 1825; Гумбель, 1965); пунктир — паттерн смертности в потенциально нестареющей популяции ($a = 0$ — в условиях, способствующих нестарению; $a > 0$ — в условиях, способствующих старению). Стрелка показывает цивилизационный тренд.

В — мужчины Финляндии с 1931 по 1971 г. после устранения фоновой смертности (Гаврилов, 1979); сплошная линия — корреляция Стрелера—Милдвана с параметрами $M = 0,05 \text{ год}^{-1}$ и $T = 68,5$ лет (Strehler, Mildvan, 1960)

Модель старения потенциально нестареющих организмов. Зависимость кинетики старения от условий среды

К настоящему времени в литературе по количественной и теоретической биogerонтологии накоплено достаточно большое количество математических моделей старения организмов [см. обзоры, Yashin et al, 2000; Крутько и др., 2002; Новосельцев и др., 2003 и др.]. В большинстве из них,

исходя из разнообразных предпосылок, более или менее правдоподобно моделируется связь старения с возрастными изменениями интенсивности смертности. Однако само старение не «выводится» а постулируется. То есть *a priori* принимается, что функционирование живых систем должно неизбежно ухудшаться с возрастом либо за счет последовательной реализации генетической программы организма, либо в результате проявления различного рода стохастических событий, неизбежных в любой сколько-нибудь сложной системе. Поэтому такие модели следует называть скорее моделями нарастания смертности при старении, а не моделями старения. Кроме того, в подавляющем большинстве подобного рода моделей практически не исследуется связь старения организмов с условиями окружающей среды, а постулируется механизм типа «биологических часов» [напр., Стрелер, 1964; Дильман, 1985; Гаврилов, Гаврилова, 1991 и др.]. Конечно, можно было бы, в дополнение к уже существующим моделям старения, формально построить очередную (собственную) модель и исследовать именно ее свойства. Однако, во-первых, достаточно много места и времени пришлось бы уделить обоснованию основных положений этой новой для других исследователей модели. А, во-вторых, характер зависимости возрастного снижения надежности организмов от совокупного действия факторов окружающей среды можно изучать практически на любой модели, соответствующим образом модифицируя ее. Поэтому в качестве основы для дальнейшей модификации мы взяли классические модели Гомперца [Gompertz, 1825] и Стрелера—Милдвана [Strehler, Mildvan, 1960], давно и хорошо известные специалистам. А в качестве основных элементарных и идеализированных закономерностей статистики смертности, пригодных для проверки правдоподобности грубых не имитационных моделей старения использовали формулу Гомперца (2) и отрицательную корреляцию (8) между параметрами формулы Гомперца (2) — логарифмом стартовой интенсивностью смертности M_0 (отражающей соотношение между «агрессивностью» среды и исходной сопротивляемостью индивидов в квазигомогенной когорте) и кинетическим параметром a (характеризующим обобщенную скорость старения индивидов этой когорты).

Модификация исходной модели Стрелера—Милдвана

Напомним о том, что в основе «общей теории старения и смертности» [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964] лежит предположение о том, что подсистемы организма постоянно отклоняются от состояния равновесия под действием внутренних и внешних факторов (стрессов). Суммарное распределение флуктуаций внешней и внутренней среды организма

по их величине подчиняется распределению, предположительно сходному с максвелловским, которое описывает распределение молекул газа по их кинетической энергии. Смертность пропорциональна частоте стрессов, превышающих способность подсистем восстанавливать исходные условия. И эта способность, названная авторами «жизненностью» $V(t)$, в процессе старения линейно уменьшается с постоянной скоростью V независимо от внешних условий [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964]. Из данной «теории старения и смертности» следует, что максимально возможная продолжительность жизни человека $T_{\max} = 1 / V$ является одним из параметров (Т), характеризующих отрицательную корреляцию (8), впервые выявленную и опубликованную авторами теории [Strehler, Mildvan, 1960]. Поскольку численное значение этого параметра ($T = 68,5$ лет) существенно меньше не только документально установленных рекордов долголетия, но и средней продолжительности жизни в промышленно развитых странах, следует признать, что данная теория противоречит фактам [Le Bras, 1977; Gavrilov, Gavrilova, 1991]. Однако если отказаться от искусственного и излишнего, на наш взгляд, постулата — постоянства темпа возрастного линейного уменьшения «жизненности» $V(t)$ вне зависимости от условий существования организма, то окажется, что корреляция Стрелера—Милдвана вполне согласуется со следствиями моделей старения, в которых темп возрастного снижения $V(t)$ зависит от влияния среды обитания.

Идеализированная модель смертности нестареющих индивидов

Вначале рассмотрим формальную модель смертности идеальных нестареющих организмов, которые находятся под влиянием совокупного действия факторов внешней среды. Вслед за А. Комфортом [1967], совокупность внешних влияний назовем давлением среды. Обозначим его через P .

Необходимо специально подчеркнуть, что давление среды является многомерным конструктом, поскольку зависит от множества параметров (и скоростей их изменений), зачастую не сводимых друг к другу. Однако для простоты рассуждений и компактности математических выкладок будем рассматривать давление среды как одномерную величину. А затем обобщим полученные результаты на многомерный случай.

Предположим, что распределение флуктуаций величины P вокруг наивероятного (модального) давления среды P_{mod} подчиняется одному из простейших гамма распределений

$$F(P, P_{\text{mod}}) = (1 / P_{\text{mod}}) (P / P_{\text{mod}}) \exp(-P / P_{\text{mod}}). \quad (10)$$

Тогда в нашей не имитационной модели окружающая среда будет упрощенно характеризоваться всего одним параметром P_{mod} , который в раз-

личных экологических нишах, или разнообразных подпространствах экологической ниши, может принимать разное значение.

Поскольку реакции организма во многом являются откликами на внешние воздействия, допустим, что рассматриваемые нами нестареющие организмы адекватно реагирует на все многообразие флуктуаций давления среды за исключением таких величин воздействий, которые превышают генетически обусловленную максимальную их сопротивляемость R_{\max} . Это означает, что смерть наступает только при условии $P > R_{\max}$ и что распределение флуктуаций мгновенной сопротивляемости организма по их величине в точности соответствует распределению (10). За исключением того, что область определения для функции распределения реакций организма ограничена справа величиной R_{\max} . То есть распределение флуктуаций сопротивляемости является усеченным гамма распределением.

Тогда интенсивность смертности $M(t, P_{\text{mod}})$ будет пропорциональна доле флуктуаций величины P , превышающих R_{\max} . То есть

$$M(t, P_{\text{mod}}) = K \int_{R_{\max}}^{\infty} F(P, P_{\text{mod}}) dP, \quad (11)$$

где K — частота стрессов. Значит,

$$M(t, P_{\text{mod}}) = \frac{K}{P_{\text{mod}}} \int_{R_{\max}}^{\infty} \frac{P}{P_{\text{mod}}} e^{-\frac{P}{P_{\text{mod}}}} dP. \quad (12)$$

Учитывая, что определенный интеграл, входящий в (12), равен

$$(P_{\text{mod}} + R_{\max}) \exp(-R_{\max} / P_{\text{mod}}), \quad (13)$$

окончательное выражение для зависимости интенсивности смертности от модального давления среды при данной максимальной сопротивляемости организмов будет

$$M(t, P_{\text{mod}}) = K (1 + R_{\max} / P_{\text{mod}}) \exp(-R_{\max} / P_{\text{mod}}). \quad (14)$$

То есть в конкретных внешних условиях, характеризующихся определенным модальным давлением среды P_{mod} , и при данной максимальной генетически обусловленной сопротивляемости организмов R_{\max} , которая не зависит от возраста (свойство взрослых нестареющих индивидов), интенсивность смертности в среднем не должна меняться со временем и с возрастом членов когорты — $M(t, P_{\text{mod}}) = \text{const}$. Отметим, что в реальности R_{\max} должна расти и в определенных пределах растет с увеличением P_{mod} . Но не линейно, а более медленно. Однако в данном приближении этот важный для других свойств организма факт не учитывается.

Из выражения (14) следует, что чем больше P_{mod} , тем больше доля «смертельных» флуктуаций давления среды P , превышающих максимальную сопротивляемость индивидов R_{max} ($P > R_{\text{max}}$) и тем меньше средняя продолжительность предстоящей жизни T_{cp} , поскольку для нестареющих организмов справедливо соотношение $T_{\text{cp}} = 1 / M(P_{\text{mod}})$. Для минимизации мгновенной вероятности гибели (пропорциональной интенсивности смертности) и максимизации T_{cp} для популяции в целом, особям «выгодно» занять позиции в экологической нише с наименьшим из возможных модальных давлений среды P_{mod} . При этом из сказанного выше, следует, что формула для зависимости средней продолжительности предстоящей жизни от модального давления окружающей среды будет иметь вид

$$T_{\text{cp}}(P_{\text{mod}}) = [\exp(R_{\text{max}} / P_{\text{mod}})] / K(1 + R_{\text{max}} / P_{\text{mod}}). \quad (15)$$

Откуда видно, что при последовательном приближении к условиям, соответствующим все более низким значениям модального давления среды P_{mod} , средняя продолжительность предстоящей жизни будет нелинейно расти.

Переход к стареющим режимам жизнедеятельности

Интегральным следствием процесса старения является характерное снижение неспецифической сопротивляемости зрелого организма R_{max} , приводящее к возрастному повышению риска его гибели и, следовательно, к увеличению с возрастом интенсивности смертности $M(t, P_{\text{mod}})$ в когорте. Поэтому чисто статистически популяция, состоящая из стареющих особей, отличается от популяции гипотетических нестареющих индивидов только тем, что в первой из них, после достижения зрелости и, в среднем, в неизменных условиях (флуктуации среды с нулевым трендом), интенсивность смертности с возрастом растет, а во второй она постоянна. Это происходит за счет того, что у нестареющих особей системы саморегуляции и управления и системы, осуществляющие перманентную физиологическую и репаративную регенерацию (в самом общем смысле) на всех уровнях от макромолекулярного до организменного, работают адекватно. То есть они предположительно способны функционировать в режиме полного самовосстановления и самообновления, динамически поддерживая степень сопротивляемости R_{max} , свойственную молодому зрелому организму.

Достаточно очевидно, однако, что такой режим самоподдержания не может осуществляться в любых обстоятельствах. Ведь когда утверждается, что ферменты, органеллы, клетки и т. п. способны выполнять некоторую функцию, то обязательно подразумеваются и вполне определенные

условия, в которых протекает это функционирование и от которых зависит его эффективность. Изменение этих условий в ту или другую сторону от оптимума, в конце концов, обязательно скажется на эффективности функционирования. Простейшим примером такого рода является колоколообразная зависимость активности ферментов от температуры, pH , ионной силы и т. п. [Мосс, 1970; Александров, 1975; Грин и др., 1990]. Аналогичные закономерности прослеживаются и на других уровнях организации живой материи [напр., Меерсон, 1978]. Поэтому можно высказать правдоподобное предположение о том, что эффективность функционирования живых систем есть колоколообразная функция совокупности внешних условий, называемых «давлением среды» P . Это предположение перекликается с, так называемым, «принципом оптимальной (или адекватной) конструкции», выдвинутом американским биофизиком Н. Рашевским [1960; 1964].

Допустим, что потенциальная способность ряда регулирующих и восстанавливающих систем индивида тоже является колоколообразной функцией давления среды. То есть эффективность самовосстановления и самообновления зависит не только от структурно-функциональных особенностей организмов, но также опосредована и модальным давлением среды P_{mod} , в которой протекает их жизнедеятельность. Тогда полное самовосстановление и самоподдержание параметров индивида (в том числе и его максимальной сопротивляемости R_{max}), даже если оно в принципе и осуществимо, должно иметь место лишь в определенной области модальных значений совокупности внешних условий. В этом диапазоне значений P_{mod} потенциал восстановления $f_2(P_{\text{mod}})$, рассматриваемой в нашей модели динамической величины R_{max} , всегда больше потенциала ее снижения — $f_1(P_{\text{mod}})$. Эти значения должны лежать в эволюционно-целесообразном, вполне определенном для каждого вида, оптимальном диапазоне модальных давлений среды P_{mod} , в котором максимум резистентности не снижается с возрастом и, следовательно, $a = 0$. То есть $f_1(P_{\text{mod}})$ пересекает колоколообразную функцию $f_2(P_{\text{mod}})$ в двух местах, между которыми $f_1(P_{\text{mod}}) < f_2(P_{\text{mod}})$ («зона нестарения»).

Однако и в этом диапазоне, за счет доли флуктуаций давления среды P , превышающих максимальную сопротивляемость организмов R_{max} , всегда имеется определенная фоновая интенсивность смертности $M_0(P_{\text{mod}})$, определяемая из выражения (14), и соответствующая ей средняя продолжительность жизни. Поэтому стремление особей занять в экологической нише позицию с наименьшим из возможных значений модального давления среды P_{mod} , хотя и увеличивает среднюю продолжительность жизни за счет первоначального снижения доли «смертельных» флуктуаций и уменьшения «стартовой» интенсивности смертности M_0 , но может вывести их из зоны оптимальности. Последнее обстоятельство приведет к неполному самоподдержанию организмов и, следовательно, к их старению.

При этом максимальная резистентность индивидов R_{\max} начнет уменьшаться со скоростью, пропорциональной разности потенциалов снижения и восстановления величины R_{\max}

$$R_{\max}(t) = R_0 - v [f_1(P_{\text{mod}}) - f_2(P_{\text{mod}})] t, \quad (16)$$

где $R_0 = R_{\max}(0)$, t — возраст, а v — коэффициент пропорциональности. Значит при любом P_{mod} , лежащем вне зоны оптимальности, станет расти доля флуктуаций давления среды, превышающих уменьшающуюся максимальную сопротивляемость организмов, что найдет статистическое выражение в возрастном увеличении интенсивности смертности, то есть в появлении кинетического параметра $a > 0$ (рис. 1).

В этом заключается двойственность влияния совокупности факторов внешней среды на организмы. С одной стороны, их прямое элиминирующее действие возрастает с увеличением модального давления P_{mod} («ухудшением» внешних условий). С другой стороны, увеличение давления среды побуждает индивидов функционировать в режиме, более близком к оптимальному, что снижает темп старения их организмов.

Из сказанного выше следует, что даже гипотетические потенциально нестареющие организмы должны неизбежно претерпевать старение при функционировании в субоптимальных (в плане полноты самоподдержания) условиях, к которым, однако, они стремятся для снижения мгновенной вероятности гибели, связанной с элиминирующим действием давления среды. При этом относительная скорость роста интенсивности смертности с возрастом (кинетический параметр a), характеризующая темп старения, будет тем больше, чем меньше модальное давление среды P_{mod} , а начальная интенсивность смертности M_0 — наоборот. То есть между «стартовой» интенсивностью смертности и кинетическим параметром, характеризующим темп старения, должна существовать вполне определенная обратная зависимость — отрицательная корреляция между параметрами $\ln M_0$ и a , которая впервые была отмечена в 1960 г. [Strehler, Mildvan, 1960].

Для наглядного представления этой корреляции были сделаны следующие допущения и упрощения.

Во-первых, как упоминалось выше, давление среды P , многомерное по своей сущности, для простоты рассуждений и компактности математических выкладок, рассматривалось в качестве одномерной величины. Полученные же результаты обобщались на многомерный случай.

Во-вторых, проблему размерности P и R_{\max} обошли перейдя к безразмерным величинам. То есть давление среды P откладывали в относительных единицах, считая, что при $P_{\text{mod}} = 1,0$ реализуется совокупность внешних условий, при которой выполняется равенство $f_1(P_{\text{mod}}) = f_2(P_{\text{mod}})$. Поскольку это равенство справедливо для обеих границ «зоны нестарения», приняли, что $P_{\text{mod}} = 1,0$ соответствует нижней границе зоны.

В-третьих, в отсутствии аналитических выражений для функций $f_1(P_{\text{mod}})$ и $f_2(P_{\text{mod}})$, эти функции аппроксимировали их линейными приближениями.

Имея ввиду все эти допущения, исследуем поведение выражения $v[f_1(P_{\text{mod}}) - f_2(P_{\text{mod}})]$ из формулы (16) в окрестности точки $P_{\text{mod}} = 1,0$. Пусть линейными приближениями функций $f_1(P_{\text{mod}})$ и $f_2(P_{\text{mod}})$ будут $f_1 = A_1 + B_1 P_{\text{mod}}$ и $f_2 = A_2 + B_2 P_{\text{mod}}$, где A_1, A_2, B_1 и B_2 — константы. Тогда

$$f_1 - f_2 = (A_1 - A_2) + (B_1 - B_2) P_{\text{mod}}. \quad (17)$$

Из условия $f_1(1,0) = f_2(1,0)$ следует, что $A_1 - A_2 = B_2 - B_1$. Если обозначить $v(A_1 - A_2)$ через c , то для $P_{\text{mod}} < 1,0$ $v(f_1 - f_2) = c(1 - P_{\text{mod}})$. Значит выражение (16) переписется следующим образом

$$R_{\text{max}}(t) = R_0 - c(1 - P_{\text{mod}})t, \quad (18)$$

а возрастное увеличение интенсивности смертности, вычисленное по формуле (14), будет выглядеть как

$$M(t, P_{\text{mod}}) = K \{ 1 + [R_0 - c(1 - P_{\text{mod}})t] / P_{\text{mod}} \} e^{-[R_0 - c(1 - P_{\text{mod}})t] / P_{\text{mod}}}. \quad (19)$$

Предполагается, что $R_0 \gg P_{\text{mod}}$. Это условие, вообще говоря, выполняется, так как из соображений надежности генетически обусловленная «стартовая» максимальная сопротивляемость организма R_0 в несколько раз, практически на порядок, должна превышать значение наивероятного давления среды P_{mod} для того, чтобы адекватно реагировать на большую часть экстремальных флуктуаций внешних условий. Тогда основной вклад в возрастное изменение интенсивности смертности будет связан с экспоненциальным множителем. Значит при неизменном $P_{\text{mod}} < 1,0$ (в зоне старения) интенсивность смертности будет расти по экспоненте, в точном соответствии с формулой Гомперца (2). Из сопоставления (2) и (19) следует, что кинетический параметр a формулы Гомперца связан с P_{mod} соотношением

$$a = c(1 - P_{\text{mod}}) / P_{\text{mod}}. \quad (20)$$

Если обозначить соотношение R_0 / c через T , то выражение (18) можно будет переписать как

$$R_{\text{max}}(t) = R_0 [1 - (1 - P_{\text{mod}})(t / T)], \quad (21)$$

откуда видно, что к возрасту T максимальная сопротивляемость индивидов снижается до величины тем меньшей, чем комфортнее совокупность внешних условий, то есть чем меньше модальное давление среды P_{mod}

$$R_{\text{max}}(T) = R_0 P_{\text{mod}}. \quad (22)$$

Подставив выражение (22) в (14) получим, что в возрасте T интенсивность смертности разных когорт, живущих в различных условиях (при разных P_{mod}) принимает одинаковое значение

$$M(T, P_{\text{mod}}) = K(1 + R_0)\exp(-R_0). \quad (23)$$

В рамках развиваемой модели это означает, что семейство любых возрастных зависимостей интенсивности смертности $M(t)$, характеризующихся выражением (19), в котором только параметр среды P_{mod} может принимать разное значение, имеет общую точку пересечения, координатами которой являются $t = T$ и $M = K(1 + R_0) / \exp R_0$. То есть, кроме того, что, как было показано выше, возрастное увеличение интенсивности смертности происходит по экспоненте (по формуле Гомперца), оказалось, что *разнопараметрические экспоненты должны пересекаться в одной точке*. Как мы знаем, это происходит только тогда, что между параметрами формулы Гомперца (2) [Gompertz, 1825] в полулогарифмическом масштабе имеется определенного рода отрицательная зависимость — корреляция Стрелера—Милдвана (8) [Strehler, Mildvan, 1960]. Причем для того, чтобы общая точка пересечения разных зависимостей $M(t)$ имела бы координаты, соответствующие найденным эмпирически Стрелером и Милдваном $M = 0,05 \text{ год}^{-1}$ и $T = 68,5$ лет [Strehler, Mildvan, 1960], необходимо, чтобы K , согласно (23), находилось бы по формуле

$$K = 0,05(\exp R_0) / (1 + R_0). \quad (24)$$

Если принять, например, что максимальная «стартовая» сопротивляемость R_0 в 10 превышает нижнюю границу оптимальной зоны наиболее вероятных значений давления среды $P_{\text{mod}} = 1,0$, то частота стрессов K будет равна примерно 100 стрессам в год. При $K = 100$ стрессов в год величина $M = 0,0499 \text{ год}^{-1}$ совпадает со значением эмпирического параметра $M = 0,05 \text{ год}^{-1}$, найденного при обработке данных по статистике смертности 69 стран [Strehler, Mildvan, 1960; Strehler, 1977]. При пятикратном превышении начальной резистентности R_0 нижней границы «зоны оптимальности» ($R_0 = 5,0$) из (24) следует, что $K = 1,24 \text{ год}^{-1}$.

Мы рассмотрели по три возрастных зависимостей модельных интенсивностей смертности в полулогарифмическом масштабе, вычисленных для этих двух случаев по формуле

$$M(t, a) = K(1 + R_0 / P_{\text{mod}} - at)\exp(at - R_0 / P_{\text{mod}}), \quad (25)$$

выведенной из (19) и (20). Эти зависимости были построены для кинетических параметров a равных $0,050$, $0,085$ и $0,12 \text{ год}^{-1}$ и представляющих границы и середину диапазона изменений параметра a , опубликованного в работе [Strehler, Mildvan, 1960]. Численные значения P_{mod} , соответствующие каждому конкретному параметру a , находили из (20), учитывая, что $c = R_0 / T$. Удалось показать как квазилинейность модельных зависимостей интенсивностей смертности (гомперцовское приближение), так и обратное соотношение между величиной кинетического параметра формулы

Гомперца и уровнем «стартовой» интенсивности смертности (корреляция Стрелера—Милдвана) для рассмотренных случаев $R_0 = 10$ ($K = 100 \text{ год}^{-1}$) и $R_0 = 5$ ($K = 1,24 \text{ год}^{-1}$).

В классической модели Стрелера—Милдвана [Strehler, Mildvan, 1960; Strehler, 1977] T — это максимально возможная продолжительность жизни человека T_{\max} , так как согласно (9) жизнённость в этом возрасте принимает нулевое значение. А в нашей модификации этой модели возраст T_{\max} , в котором сопротивляемость стареющего индивида R_{\max} должна снизиться до нуля, согласно (21) находится из соотношения

$$T_{\max} = T / (1 - P_{\text{mod}}), \quad (26)$$

откуда следует, что T_{\max} всегда существенно больше T .

Напомним основное возражение [Le Brass 1977; Гаврилов, Гаврилова, 1991] против «общей теории смертности и старения» Б. Стрелера и А. Милдвана [Strehler, Mildvan, 1960; Strehler, 1977]. Оно связано именно с тем, что найденный авторами параметр $T = 68,5$ лет, которому был придан смысл максимальной (видовой) продолжительности жизни, значительно меньше признанных рекордов долголетия. Против предлагаемой нами модификации теории Стрелера—Милдвана это возражение не проходит, что хорошо видно из соотношения (26).

Таким образом, взяв за основу известную модель Стрелера и Милдвана [Strehler, Mildvan, 1960; Стрелер, 1964], и приблизив ее к реальности, то есть, модифицировав ее таким образом, чтобы линейная скорость снижения максимальной сопротивляемости индивидов зависела от внешних условий (P_{mod}), удалось построить минимальную модель полного самоподдержания (нестарения) организмов. Из модели следует, что при выходе за границы определенного диапазона совокупности внешних условий, в котором индуцируется динамический режим полного самоподдержания структур и функций организма, потенциально нестареющие индивиды должны начать испытывать старение. Это старение и связанное с ним снижение сопротивляемости организмов статистически проявляется в возрастном увеличении интенсивности смертности. Предлагаемая нами модификация опирается на известные закономерности статистики смертности и полностью согласуется с результатами обработки обширных данных по статистике смертности, проведенной как авторами исходной модели [Strehler, Mildvan, 1960], так и их оппонентами [Гаврилов, Гаврилова, 1991].

В следующем разделе мы покажем как с помощью подобного рода рассуждений, но уже на основе модификации математической модели Гомперца [Gompertz, 1825], построить минимальную модель перехода потенциально нестареющих организмов из нестареющих режимов жизнедеятельности в стареющее состояние.

Модификация исходной модели Гомперца

Напомним, что еще в позапрошлом веке В. Gompertz [1825] отметил, что интенсивность смертности в ряде человеческих популяций в определенных возрастных интервалах достаточно удовлетворительно аппроксимирует экспоненциальная зависимость от возраста (2). В той же работе для описания возможного механизма возникновения формулы (2), которую можно назвать формулой Гомперца, было предположено, что интенсивность смертности $M(t)$ обратно пропорциональна усредненной способности людей противостоять смерти $V(t)$, и сделано допущение, что возрастное уменьшение этой способности на отрезке времени dt , пропорционально $V(t)dt$ (3). Из этих соображений следовало, что относительное приращение интенсивности смертности $dM / M(t)$ должно равняться adt (4). Где коэффициент пропорциональности a соответствует кинетическому параметру формулы Гомперца, являющейся решением уравнения (4). Это уравнение и его решение описывает изменение интенсивности смертности только за счет старения. Модифицируем это уравнение (4), добавив к нему симметричный член, связанный с относительным изменением интенсивности смертности только за счет изменения давления среды

$$dM / M(t, P) = a dt + b dP, \quad (27)$$

где b — коэффициент пропорциональности, а P — отношение наблюдаемого модального давления среды P_{mod} к минимальному модальному давлению, при котором возрастных изменений, характеризующих старение, уже нет, (то есть к нижней границе оптимального диапазона внешних условий).

Исследуем уравнение (27) в условиях, способствующих стареющим режимам жизнедеятельности ($P < 1,0$, $a > 0$). Поскольку кинетический параметр a вообще-то может зависеть от P (см. предыдущий раздел), пусть линейным приближением зависимости a от P в окрестности нижней границы зоны оптимума ($P = 1,0$) будет выражение $a(P) = A(1 - P)$, где A — феноменологический коэффициент. Тогда уравнение (27) переписется следующим образом

$$dM / M(t) = A(1 - P) dt + b dP. \quad (28)$$

Решением этого уравнения будет

$$M(t, P) = M(0, 0) \exp \left[bP + \int_0^t A(1 - P) dt \right]. \quad (29)$$

Учитывая, что $M(0, 1) = M(0, 0) \exp(b)$, записываем

$$M(t, P) = M(0, 1) \exp \left[b(P - 1) + \int_0^t A(1 - P) dt \right]. \quad (30)$$

Для неизменного относительного модального давления $P < 1,0$, действующего с момента $t = 0$ на гипотетическую когорту потенциально нестареющих организмов, зависимость интенсивности смертности от возраста будет

$$M(t, P) = M(0, 1)\exp[-b(1 - P)]\exp[A(1 - P)t]. \quad (31)$$

Поскольку $A(1 - P)$ это кинетический параметр a , то выражение (31) естественно соответствует формуле Гомперца (2), в которой «стартовая» интенсивность смертности M_0 определяется как

$$M_0 = M(0, 1)\exp[-(b/A)a]. \quad (32)$$

Из этого выражения видно, что между параметрами M_0 и a существует зависимость (8), то есть корреляция Стрелера—Милдвана, с константами $M = (0, 1)$ и $T = b/A$.

Таким образом, взяв за основу классическую модель Гомперца [Gompertz, 1825] и приблизив ее к реальности, то есть модифицировав ее так, что и «стартовая» интенсивность смертности M_0 , и кинетический параметр a стали зависеть от влияния на организмы всей совокупности внешних условий, характеризующейся параметром P , удалось построить минимальную модель старения потенциально нестареющих индивидов. Из модели следует, что в условиях, когда модальные давления среды принимают значения, находящиеся за границами оптимального диапазона внешних условий, индуцирующих полное самоподдержание всех систем организма, потенциально нестареющие индивиды обязаны испытывать старение. Причем возрастное увеличение интенсивности смертности должно нарастать по экспоненте, в соответствии с формулой Гомперца (2). А между параметрами формулы Гомперца в полулогарифмическом масштабе должна отмечаться взаимная согласованность — корреляция Стрелера—Милдвана (8).

Анализ некоторых причин, приводящих к отклонениям от экспоненциальной зависимости интенсивности смертности

Ранее уже упоминалось о том, идеализированная закономерность статистики смертности — формула Гомперца (2), описывающая экспоненциальное нарастание интенсивности смертности с возрастом, была «выведена» [Gompertz, 1825; Гумбель, 1965] для случая достаточно большой гомогенной выборки взрослых индивидов, живущих в неизменных внешних условиях (возможность изменения закономерности при приближении жизненности к V_{\min} мы здесь не рассматриваем). Поэтому совершенно очевидно, что такая идеализированная закономерность не должна соот-

ветствовать действительности. Если рассматривать интенсивность смертности только взрослых индивидов, то причин отклонений от формулы Гомперца останется две. Рассмотрим каждую из них в отдельности.

Изменение внешних условий как причина отклонений от формулы Гомперца

Даже для гомогенных популяций формула Гомперца должна быть справедлива не с рождения, а с некоторого возраста t^* , разного для различных популяций. Это может быть связано с тем, что, как уже упоминалось, сопротивляемость даже постоянному давлению среды обязательно изменяется с развитием организма — от его рождения до наступления зрелости. Кроме того, индивиды, в зависимости от возраста, могут менять свою позицию в экологической нише, постепенно переходя к устоявшимся внешним условиям. С некоторыми оговорками это равнозначно утверждению, что давление среды изменяется от начальной величины до $P^* = \text{const.}$ за некоторое время t^* , характерное для данной популяции и данных условий. Учет этих обстоятельств позволяет достаточно хорошо описать изменения интенсивности смертности по более общей формуле (30).

При $\int_0^{t^*} [1 - P(t)] dt - (1 - P^*)t^* = 0$ реальное значение $M_0(a)$ будет рав-

но величине $M_0(a)$ для гипотетической популяции, у которой экспоненциальный гомперцовский участок начинается с $t = 0$. Характер изменения зависимости $M(t)$ до выхода на экспоненту позволяет предполагать, что указанная разность может быть весьма близка к нулю, хотя может и отличаться от него в ту или другую сторону. Неточность этого равенства может являться одной из возможных причин разброса экспериментальных точек в корреляции Стрелера—Милдвана (рис. 1).

В качестве примера рассмотрим гипотетический случай, когда в гомогенной когорте гомперцовский участок начинается с момента $t = 0$ при постоянном модальном давлении среды $P = P_1$. Пусть в возрасте 20 лет члены когорты начинают менять свою позицию в экологической нише, постепенно переходя к условиям с $P = P_2 < P_1$. Примем для простоты, что снижение P происходит по экспоненте с постоянной переходя τ , равной 10 лет. Пусть по формуле $a(P) = A[1 - P]$ давлениям среды P_1 и P_2 соответствуют кинетические параметры $a_1 = 0,08$ в год и $a_2 = 0,10$ в год. Тогда на отрезке $[0-20 \text{ лет}] a = a_1$, а после 20 лет, за счет снижения P , a начнет увеличиваться от a_1 до a_2 по формуле

$$a(t) = a_1 + (a_2 - a_1)\{1 - \exp[-(t - 20)/10]\}. \quad (33)$$

Поскольку формулу (30) можно переписать как

$$M[t, a(t)] = M \exp[-a(t)T] \exp \int_0^t a(t) dt \quad (34)$$

где M и T — параметры корреляции Стрелера—Милдвана (8), равные соответственно $0,05 \text{ год}^{-1}$ и $68,5 \text{ лет}$, то, подставив в (34) закон изменения a от t , который мы только что ввели, получили модельную возрастную зависимость изменения интенсивности смертности, начиная с возраста 20 лет

$$M(t) = M \exp \{ -a_2 T - (a_2 - a_1)(20 + 10) + a a_2 t + (a_2 - a_1)(20 + 10) \exp[-(t - 20)/10] \} \quad (35)$$

Численные данные, характеризующие эту зависимость с параметрами, упомянутыми выше, приведены в табл. 1 и достаточно удовлетворительно аппроксимирует характер возрастного изменения интенсивности смертности мужчин Швеции в диапазоне возрастов 20–80 лет, отмеченный за период 1971–1975 гг.

В позднем возрасте (старше 80–90 лет) тоже бывает возможен переход в условия с еще более низким значением давления среды P .

Таблица 1

Возрастные изменения модельной зависимости интенсивности смертности в полулогарифмическом масштабе при изменении давления среды P .

$$a_1 = 0,08 \text{ год}^{-1}, a_2 = 0,10 \text{ год}^{-1}, \tau = 10 \text{ лет}$$

Возраст t	20 лет	25 лет	30 лет	35 лет	40 лет	45 лет
$\lg M(t)$	-2,986	-3,037	-2,983	-2,864	-2,707	-2,526
50 лет	55 лет	60 лет	65 лет	70 лет	75 лет	80 лет
-2,331	-2,127	-1,918	-1,706	-1,492	-1,277	-1,060

Гетерогенность популяции, как причина отклонений от формулы Гомперца

Другой существенной причиной отклонения интенсивности смертности от экспоненциального нарастания с возрастом, характерного для гомогенной когорты взрослых индивидов, функционирующих в среднем постоянных условиях, является гетерогенность исследуемой популяции. Разберем подробнее только эту причину.

Рассмотрим динамику вымирания когорты зрелых индивидов $[N(t)]$, состоящей из k различных, но гомогенных когорт $[N_1(t) + N_2(t) + \dots + N_k(t)]$. Пусть возрастное увеличение их интенсивностей смертности $M_i(t)$ происходит по кинетике первого порядка, но с разными кинетическими параметрами a_i . Можно показать, что даже в этом случае интенсивность смертности обобщенной когорты

$$M(t) = \sum_{i=1}^k N_i(t)M_i(t) / \sum_{i=1}^k N_i(t), \quad (36)$$

вообще говоря, не является экспонентой. Хотя в ряде случаев в некоторых возрастных интервалах может оказаться весьма близка к ней.

Для простейшего случая гетерогенности, когда исходная когорта взрослых индивидов состоит всего из двух разных гомогенных когорт, подчиняющихся формуле Гомперца (2), параметры которой связаны корреляцией Стрелера—Милдвана (8), имеем

$$M(t) = N_1(t)M_1(t) / [N_1(t) + N_2(t)] + N_2(t)M_2(t) / [N_1(t) + N_2(t)], \quad (37)$$

где $M_{1,2}(t) = \text{Mexp}[a_{1,2}(t - T)]$ — формула Гомперца (2), параметры которой связаны между собой корреляцией Стрелера—Милдвана (8), а

$$N_{1,2}(t) = N_{1,2}^* \exp[-(M/a_{1,2}) \exp(-a_{1,2}T)(\exp a_{1,2}t - \exp a_{1,2}20)]. \quad (38)$$

Соотношение (38) является решением уравнения (1) для возраста 20 лет и выше. $N_{1,2}(t)$ — изменение с возрастом первой (второй) когорты; $N_{1,2}^*$ — количество членов первой (второй) когорты в возрасте 20 лет; $a_{1,2}$ — кинетический параметр первой (второй) когорты; $M = 0,05$ в год и $T = 68,5$ лет — параметры корреляции Стрелера—Милдвана (8). Тогда

$$M(t) = M \{ \exp[a_1(t - T)] / [1 + (1/r)] + \exp[a_2(t - T)] / (1 + r) \}, \quad (39)$$

где

$$r = r^* \exp \{ (M/a_2) [\exp a_2(t - T) - \exp a_2(20 - T)] - (M/a_1) \times \\ \times [\exp a_1(t - T) - \exp a_1(20 - T)] \}, \quad (40)$$

а $r^* = N_1^* / N_2^*$ — соотношение числа членов двух разных когорт в возрасте 20 лет.

Исследовать аналитически такую громоздкую формулу, связывающую интенсивность смертности с возрастом, было бы весьма затруднительно. Поэтому мы предприняли численный эксперимент, задавая различные значения параметров r^* , $a_1 < a_2$, и с шагом в один год меняя возраст t начиная с 20 лет. Это позволило верно описать все особенности реальных возрастных изменений интенсивности смертности взрослых индивидов

вплоть до глубокой старости. Ниже приведем некоторые выводы, сделанные на основе предпринятого численного моделирования.

1. При $|a_1 - a_2| < 0,02$ в год возрастное изменение интенсивности смертности на значительном интервале возрастов практически неотличимо от экспоненты.
2. При $|a_1 - a_2| > 0,02$ в год интенсивность смертности на начальном и конечном возрастных интервалах — это вклад главным образом когорты с более высоким уровнем начальной интенсивности смертности (с меньшим параметром a). Обозначим ее как первую. Тогда интенсивность смертности на промежуточном возрастном интервале — это в основном вклад второй когорты. Чем больше соотношение между количеством членов первой и второй когорт в возрасте 20 лет (параметр r^*), тем больше соотношение между размерами начального и промежуточного возрастных интервалов, и наоборот.
3. Интенсивность смертности на начальном участке может иметь характер, как небольшого плато, так и слегка вогнутой, или монотонно возрастающей функции возраста. В последнем случае возможна ее схожесть с экспонентой.
4. Если интенсивность смертности на этом участке близка к экспоненте, то параметры ее, отличаясь от параметров первой когорты, при $r^* > 1$ близки к параметрам, подчиняющимся корреляции Стрелера—Милдвана (8), а при $r^* < 1$ — отклоняются от этой корреляции.
5. Интенсивность смертности во втором возрастном интервале всегда имеет монотонно возрастающий характер. Иногда он близок к степенному, но чаще к экспоненциальному закону.
6. В случае если интенсивность смертности на втором возрастном интервале близка к экспоненте, то параметры ее, отличаясь от параметров формулы Гомперца второй когорты (чем ниже r^* , тем меньше степень отличия), с большой точностью подчиняются корреляции Стрелера—Милдвана (8).
7. Интенсивность смертности в третьем возрастном интервале всегда является экспонентой, параметры которой соответствуют параметрам первой когорты.

На участке перехода между вторым и третьим возрастными интервалами ход интенсивности смертности может принимать различный характер в зависимости от конкретных значений величин r^* , a_1 и a_2 . Это может быть плавный переход от экспоненты с кинетическим параметром близким к a_2 к экспоненте с кинетическим параметром a_1 без изменения знака производной, переход с выходом на временное плато или переход с изменением знака производной, приводящий к временному снижению ин-

тенсивности смертности. Все три типа перехода отмечены в статистике смертности.

В качестве одного из примеров влияния гетерогенности популяции на характер искажения классической формулы Гомперца (2) в средних возрастах, в табл. 2 приведены численные данные возрастной зависимости (39) для гетерогенной когорты с кинетическими параметрами $a_1 = 0,04 \text{ год}^{-1}$, $a_2 = 0,12 \text{ год}^{-1}$ и соотношением числа членов двух разных когорт в возрасте 20 лет $r^* = 0,2$.

Таблица 2

Возрастные изменения модельной зависимости интенсивности смертности в полулогарифмическом масштабе при гетерогенности когорты ($a_1 = 0,04 \text{ год}^{-1}$, $a_2 = 0,12 \text{ год}^{-1}$, $r^* = 0,2$)

возраст t	20 лет	25 лет	30 лет	35 лет	40 лет	45 лет
$\lg M(t)$	-2,8789	-2,7843	-2,6820	-2,5682	-2,4384	-2,2885
50 лет	55 лет	60 лет	65 лет	70 лет	75 лет	80 лет
-2,1154	-1,9192	-1,7024	-1,4699	-1,2272	-0,9808	-0,7417

Оказалось, что модельная зависимость в диапазоне возрастов 20–80 лет достаточно удовлетворительно аппроксимирует характер возрастного изменения интенсивности смертности мужчин Японии в 1956 г.

Таким образом, численные эксперименты показали качественное совпадение характера изменений интенсивности смертности, смоделированной при помощи всего двух формул Гомперца (простейший случай гетерогенности когорты), с картиной возрастных изменений интенсивности смертности, наблюдаемой в реальных популяциях в широком диапазоне возрастов. Это в очередной раз может свидетельствовать в пользу применимости формулы Гомперца (2) в геронтологии.

О возможной артефактной природе параметра Мейкхема A

В разделе «Формула Гомперца—Мейкхема» мы уже упоминали о том, что отличие кинетики интенсивности смертности реальных популяций от идеализированной формулы Гомперца (2), может быть не связано с влиянием добавления к канонической экспоненте гипотетической фоновой, или средовой, не зависящей от возраста, интенсивности смертности — параметра, или константы, Мейкхема A . Во-первых, предположение о су-

существовании подобного рода чисто средовой, не зависящей от возраста, компоненты интенсивности смертности [Makeham, 1860], выдвинутое в качестве попытки объяснить наблюдаемые отклонения от экспоненты, ничем не обосновано и противоречит имеющимся наблюдениям. Во-вторых, от этого предположения вскоре отказался сам автор [Makeham, 1867]. И, в-третьих, естественными причинами отмеченных отличий от идеальной экспоненты вполне могут быть гетерогенность реальных популяций и (или) нестабильность условий их существования. Каждая из этих причин в отдельности и, естественно, их совместное действие может вносить и, конечно же, вносит соответствующие искажения в формулу Гомперца (см. формулы (30) и (39)).

Поэтому, несмотря на кажущуюся связь отклонения возрастной зависимости интенсивности смертности мужчин Швеции от формулы Гомперца (2) с возможным наличием аддитивного фактора — так называемой фоновой интенсивности смертности (константы Мейкхема A), простой учет изменения во времени (с возрастом) параметров обобщенной формулы Гомперца (34), которое связано с наличием тренда нестабильности внешних условий, более естественно объясняет имеющиеся отличия от канонической экспоненты. Но если аппроксимировать нашу модельную зависимость (формула (34), табл. 1), в которую изначально не заложено никакой фоновой интенсивности смертности, формулой Гомперца—Мейкхема $M(t) = A + M_0 \exp(at)$, то можно вычислить вполне конкретное значение фиктивной константы Мейкхема A , характеризующее реально отсутствующую фоновую интенсивность смертности.

Аналогичным образом можно убедиться в том, что причиной отклонения возрастного нарастания интенсивности смертности мужчин Японии от экспоненциальной зависимости вполне может быть естественная гетерогенность данной популяции, а не гипотетическая фоновая смертность — константа Мейкхема A . Однако можно специально «отвлечься» от того, что в табл. 2 представлена интегральная интенсивность смертности двух гомогенных когорт (каждая из которых характеризуется формулой Гомперца (2) со своими параметрами). И тогда, если аппроксимировать эту зависимость формулой Гомперца—Мейкхема (5), то, по методикам, описанным в [Гаврилов, Гаврилова, 1991], на основании конкретных значений модельных параметров, входящих в формулы (38)–(40), можно считать, что константа Мейкхема, соответствующая этому случаю равна $1,41 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$.

В разделе «О возможной артефактной природе корреляции Стрелера—Милдвана» мы подвергли критическому анализу попытки «доказать» артефактный механизм возникновения «ложной корреляции Стрелера—Милдвана» с помощью разбиения интенсивности смертности на возраст-зависимую — $M_0 e^{at}$, и возраст-независимую — A (фоновую), компоненты

и варьирования последней. Была показана несостоятельность подобных попыток. Кроме того, там же было высказано предположение о том, что скорее наоборот — эта, вполне реальная, корреляция может оказаться полезной для прояснения одного из возможных механизмов появления и эволюции «фантомного» параметра статистики смертности — фоновой интенсивности смертности, не зависящей от возраста (константы Мейкхема A). Ниже мы покажем правомерность этого предположения, представив численные данные нашего модельного эксперимента, совместимые с результатами обработки данных из реальной статистики смертности мужчин Италии, предпринятой одними из приверженцев формулы Гомперца—Мейкхема [Гаврилов, 1984; Гаврилов, Гаврилова, 1991].

В работе Л. А. Гаврилова [1984] опубликованы результаты обработки статистических данных по смертности мужчин Италии за большую часть XX в. Из представленных результатов следует, что с периода 1899–1902 гг. по 1964–1967 гг. «стартовая» интенсивность смертности M_0 изменилась только в 2 раза, кинетический параметр a всего на 13 %, а константа Мейкхема A уменьшилась в 24 раза — с $(6,04 \pm 0,13) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ до $(0,25 \pm 0,58) 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ [Гаврилов, 1984]. За этот период для мужчин Италии усредненный кинетический параметр оказался близок к величине в $0,10 \text{ год}^{-1}$. Поэтому именно его мы приняли в качестве параметра a_2 в формуле (37). То есть в качестве большего кинетического параметра для субпопуляции (когорты) с меньшей «стартовой» интенсивностью M_{02} . В качестве меньшего кинетического параметра для субпопуляции (когорты) с большей «стартовой» интенсивностью M_{01} мы взяли параметр $a_1 = 0,03 \text{ год}^{-1}$. Параметры $M_{01} = 6,405 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ и $M_{02} = 0,053 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ находились из корреляции Стрелера—Милдвана (8). Гетерогенная когорта искусственно «конструировалась» как смесь двух гомогенных когорт. Из-за гомогенности этих когорт возрастные нарастания интенсивностей их смертности по определению описывались соответствующими формулами Гомперца (2), параметры которых подчинялись корреляции Стрелера—Милдвана (8). В суммарной же, гетерогенной, когорте, естественно, должны наблюдаться отклонения от экспоненциального нарастания интенсивности смертности с возрастом. Такая картина больше напоминает характер возрастных зависимостей реальных интенсивностей смертности, которые традиционно аппроксимируют формулой Гомперца—Мейкхема (5). Поэтому суть предпринятого модельного эксперимента заключалась в варьировании в нашей искусственной гетерогенной когорте параметра $r^* = N_1^* / N_2^*$, являющегося соотношением числа членов двух составляющих ее разных гомогенных когорт в возрасте 20 лет. При этом каждый раз вычислялась «возникающая» фоновая интенсивность смертности, не зависящая от возраста — константа Мейкхема A , и прослеживалась ее эволюция при изменении параметра r^* . В результате оказалось, что изменение

константы Мейкхема с $(6,04 \pm 0,13) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ до $(0,25 \pm 0,58) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ легко моделируется уменьшением параметра r^* с 1,0 до 1/49. То есть когда в суммарной гетерогенной когорте доля первой из гомогенных когорт в возрасте 20 лет меняется с 50 % до 2 %. Разберем механизм возникновения этих чисел более подробно.

В работах Л. А. Гаврилова и Н. С. Гавриловой [напр., Гаврилов, Гаврилова, 1991] приведены методические приемы нахождения параметров формулы Гомперца—Мейкхема. В том числе и константы Мейкхема A . Одна из методик заключалась в том, что из реальных таблиц смертности, начиная с возраста $t_0 = 20$ лет и с шагом $\Delta t = 20$ лет, выписываются численные значения количества доживших до возрастов 20, 40, 60 и 80 лет — N_{20} , N_{40} , N_{60} и N_{80} . Затем вычисляются вспомогательные величины

$$\begin{aligned} y_1 &= \ln(N_{20} / N_{40}), & y_2 &= \ln(N_{40} / N_{60}), \\ y_3 &= \ln(N_{60} / N_{80}), & & \\ z &= y_1 + y_3 - 2y_2 & \text{и} & \quad w = (y_3 - y_2) / (y_2 - y_1). \end{aligned} \tag{41}$$

После этого константа Мейкхема и параметры Гомперца рассчитываются по формулам

$$\begin{aligned} A &= (y_1 y_3 - y_2^2) / (z \Delta t), & a &= [\ln(w)] / \Delta t \\ \text{и} \quad M_0 &= [(y_2 - y_1)^2 \ln(w)] / [z \Delta t (w - 1) w]. \end{aligned} \tag{42}$$

Используя этот метод мы и нашли численные значения константы Мейкхема A для нашей модельной *гетерогенной* когорты, состоящей из двух *гомогенных* когорт, интенсивность смертности каждой из которых *не содержала константы Мейкхема*. Варьируя долю первой из гомогенных когорт в возрасте 20 лет от 90 % ($r^* = 9$) до 2 % ($r^* = 1/49$) получали разные значения параметра Мейкхема A . Для расчета этого параметра было необходимо по формуле (38) в каждой из гомогенных когорт найти числа N_{40} , N_{60} и N_{80} , условно приняв, что $N_{20} = 1,00$ (нормировка с учетом вида формул для нахождения вспомогательных величин y_1 , y_2 и y_3). В табл. 3 приведены результаты нахождения чисел N_{40} , N_{60} и N_{80} .

Таблица 3

Количество доживших (в относительных единицах) до возраста 20, 40, 60 и 80 лет в когорте 1 ($a_1 = 0,03 \text{ год}^{-1}$) и когорте 2 ($a_2 = 0,10 \text{ год}^{-1}$)

Параметр	N_{20}	N_{40}	N_{60}	N_{80}
Когорта 1	1,00000	0,72629...	0,40554...	0,14025...
Когорта 2	1,00000	0,97530...	0,81075...	0,20697...

Затем использовали формулы $N_t = 0,9N_{1t} + 0,1N_{2t}$, $N_t = 0,5N_{1t} + 0,5N_{2t}$, $N_t = 0,1N_{1t} + 0,9N_{2t}$ и $N_t = 0,02N_{1t} + 0,98N_{2t}$ (где N_{1t} и N_{2t} — нормированное количество членов первой и второй когорты в возрасте t). По этим формулам, на основании численных данных, содержащихся в табл. 3, подсчитывали нормированное количество членов суммарной гетерогенной когорты в каждом из возрастов для случаев $r^* = 9$, $r^* = 1$, $r^* = 1/9$ и $r^* = 1/49$. То есть когда в возрасте 20 лет доля первой гомогенной когорты, с большей «стартовой» интенсивностью смертности M_0 (с меньшим кинетическим параметром a) в суммарной когорте составляла соответственно 90 %, 50 %, 10 % и 2 %. Результаты этих подсчетов суммированы в табл. 4.

Таблица 4

Количество доживших (в относительных единицах) до возраста 20, 40, 60 и 80 лет в гетерогенных когортах, характеризующихся параметрами $r^* = 9$, $r^* = 1$, $r^* = 1/9$ и $r^* = 1/49$

Параметр	N_{20}	N_{40}	N_{60}	N_{80}
$r^* = 9$	1,00000	0,75119...	0,44606...	0,14692...
$r^* = 1$	1,00000	0,85080...	0,60815...	0,17361...
$r^* = 1/9$	1,00000	0,95040...	0,77023...	0,20030...
$r^* = 1/49$	1,00000	0,97032...	0,80265...	0,20564...

Для гетерогенной когорты, характеризующейся параметром $r^* = 9$, вспомогательными величинами будут $y_1 = \ln(N_{20}/N_{40}) = 0,28609402$, $y_2 = \ln(N_{40}/N_{60}) = 0,52119785$, $y_3 = \ln(N_{60}/N_{80}) = 1,1105507$ и $z = y_1 + y_3 - 2y_2 = 0,35424902$. Для этого случая константа Мейкхема оказалась $A = (y_1y_3 - y_2^2) / (z\Delta t) = 6,503 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$. А параметры Гомперца $M_0 = [(y_2 - y_1)^2 \ln(w)] / [z\Delta t(w - 1)w] = 1,898 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ и $a = [\ln(w)] / \Delta t = 0,04595 \text{ год}^{-1}$.

Для гетерогенной когорты с параметром $r^* = 1$ вспомогательными величинами будут $y_1 = 0,16158231$, $y_2 = 0,33575516$, $y_3 = 1,2536017$ и $z = 0,74367369$. Для этого случая константа Мейкхема оказалась $A = 6,039 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$, то есть как у мужчин Италии в 1899–1902 гг. [Гаврилов, 1984], а параметры Гомперца $M_0 = 1,5065 \cdot 10^{-4} \text{ год}^{-1}$ и $a = 0,0831 \text{ год}^{-1}$.

Гетерогенная когорта с параметром $r^* = 1/9$ обладала вспомогательными величинами $y_1 = 0,050871265$, $y_2 = 0,21019353$, $y_3 = 1,3468841$ и $z = 0,977368305$. Для этого случая константа Мейкхема оказалась $A = 1,245 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$. Данная величина оказалась наиболее близкой константе Мейкхема $A = (0,98 \pm 0,38) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ для мужчин Италии в 1950–1953 гг. [Гаврилов, 1984], которой, по нашей оценке соответствует параметр $r^* = 1/11,7$. Параметры Гомперца были $M_0 = 0,5830 \cdot 10^{-4} \text{ год}^{-1}$ и $a = 0,0982 \text{ год}^{-1}$.

Для гетерогенной когорты, характеризующейся параметром $r^* = 1/49$, вспомогательными величинами будут $y_1 = 0,0301275$, $y_2 = 0,189712$, $y_3 = 1,36181$ и $z = 1,0125135$. А константа Мейкхема, соответственно, $A = 0,249 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$. То есть как у мужчин Италии в 1964–1967 гг. [Гаврилов, 1984]. Параметры Гомперца будут $M_0 = 0,5381 \cdot 10^{-4} \text{ год}^{-1}$ и $a = 0,0997 \text{ год}^{-1}$.

Интересно отметить, что ряд результатов, приведенных выше численных экспериментов, представленных в табл. 5, позволяет независимым образом верифицировать некоторые выводы, полученные на основе модельных исследований, описанных ранее в разделе «Гетерогенность популяции, как причина отклонений от формулы Гомперца».

Таблица 5

Параметры формулы Гомперца—Мейкхема (A , M_0 и a), найденные из численного эксперимента, дополнительный параметр Гомперца M_0 , по корреляции Стрелера—Милдвана соответствующий найденному параметру a , и относительная разница между ними в разных шкалах

Параметр	$r^* = 9$	$r^* = 1$	$r^* = 1/9$	$r^* = 1/49$
$A \times 10^3 \text{ год}^{-1}$	6,503	6,039	1,245	0,249
$a \text{ год}^{-1}$	0,0459	0,0831	0,0982	0,0997
$M_0 \times 10^4 \text{ год}^{-1}$	18,980	1,5065	0,5830	0,5381
$\lg M_0$	-2,7217	-3,8220	-4,2343	-4,2691
$M_0 \times 10^4 \text{ год}^{-1}$	21,478	1,6859	0,5973	0,5408
$\lg M_0$	-2,6680	-3,7732	-4,2238	-4,2670
$\Delta M_0 / M_0$	11,6 %	10,6 %	2,4 %	0,5 %
$\Delta \lg M_0 / \lg M_0$	2,0 %	1,3 %	0,25 %	0,05 %

Таким образом оказалось, что, во-первых, когда в возрасте 20 лет доля первой гомогенной когорты в модельной смешанной популяции составляет 90 % ($r^* = 9$), то «расчетный» кинетический параметр a ближе к параметру этой когорты ($a_1 = 0,03 \text{ год}^{-1}$). А когда 90 % составляет доля второй когорты ($r^* = 1/9$), то «суммарный» параметр ближе к ее параметру ($a_2 = 0,10 \text{ год}^{-1}$). Во-вторых, из представленных данных видно, что параметры Гомперца («стартовая» интенсивность смертности M_0 и кинетический параметр a), полученные в численном эксперименте по формулам (42), предложенным Гавриловыми [Гаврилов, Гаврилова, 1991], с достаточной точностью связаны между собой корреляцией Стрелера—Милдвана (8). Причем чем ниже r^* , тем меньше степень отличия.

Кроме того, оказалось, что уменьшение константы Мейкхема с $(6,04 \pm 0,13) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ до $(0,25 \pm 0,58) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$, отмеченное Л. А. Гавриловым после соответствующей обработки статистики смертности мужчин Италии 1899–1902 и 1964–1967 гг. в предположении справедливости формулы Гомперца—Мейкхема [Гаврилов, 1984], достаточно легко моделируется ситуацией без привлечения влияния этой гипотетической «фоновой интенсивности смертности, не зависящей от возраста», простым изменением параметра r^* с 1,0 до 1/49. То есть когда в суммарной гетерогенной когорте доля первой из гомогенных когорт (каждая из которых описывается *только* формулой Гомперца) в возрасте 20 лет меняется с 50 % до 2 %.

Поэтому можно высказать логичное предположение о том, что не артефактная природа «ложной корреляции Стрелера—Милдвана» доказывается с помощью варьирования параметра Мейкхема в формуле Гомперца—Мейкхема (5), а артефактный механизм возникновения мнимой сущности статистики смертности — параметра Мейкхема, может быть объяснен, в том числе и с помощью корреляции Стрелера—Милдвана, с которой согласуются гомогенные когорты, составляющие интересующие нас гетерогенные когорты.

Этим самым показан один из «механизмов» возникновения мнимой сущности статистики смертности — константы Мейкхема. Данный параметр до сих пор широко используется при обработке и интерпретации результатов исследований по кинетике выживания и статистике смертности. А на основе его снижения в ходе цивилизации были сделаны далеко идущие выводы об «исторической стабильности» возрастной компоненты интенсивности смертности [Гаврилов, Гаврилова, 1991].

Заключение

Несмотря на кажущееся изобилие узкоспециализированных теорий старения, все они не достаточно полно отражают действительность и не могут считаться основополагающими [Крутько и др., 2002; Анисимов, 2003]. Отсюда ясно, что все более актуальным становится синтетический, системный подход, позволяющий с позиций биофизики сложных систем взглянуть на такое комплексное и многоплановое явление, как старение. Биофизическое исследование здесь может играть немаловажную роль и быть применено даже не столько в методическом плане, сколько в методологическом аспекте, который опирается на особенности подходов, принятых в точных науках, для интерпретации многочисленных, зачастую противоречивых данных, накопленных к настоящему времени.

Кроме того, все более очевидными становятся проявления признаков концептуального кризиса, назревающего в биологии старения. Он связан с

тем, что для многих исследователей сама необходимость такого явления как старение представляется загадочной. Даже с учетом новейших данных. Вот только несколько мнений на этот счет. «Старение является одним из великих парадоксов природы. Поскольку в процессе эволюции все свойства наших изумительно сложных тел были подвергнуты отбору, не понятно в чем могло быть преимущество постепенного угасания организма, которое мы называем старением» [Olson, 1987]. «Старение остается для науки загадкой. Не удивительно ли, что целостный организм, будучи результатом исключительно сложного процесса морфогенеза, не способен справиться с задачей, казалось бы, гораздо более простой — поддерживать уже существующее состояние?» [Jacob, 1987]. «Мы не понимаем старения» [Rosen, 1992]. «Возрастные изменения клетки — не причина, а скорее следствие старения организма, поэтому усилия геронтологов-эволюционистов прежде всего следует направить на выяснение принципиального вопроса — почему стареет организм, состоящий из потенциально «бессмертных» клеток?» [Фролькис, Мурадян, 1992]. «Старение является не только медицинской проблемой, но и эволюционным парадоксом: если организмы могут хорошо функционировать в юности, почему они не способны продолжить это в старости?» [Partridge, Barton, 1993]. Данное исследование было попыткой приблизиться к разрешению этого парадокса.

Применение в биogerонтологии принципа адекватной конструкции, выдвинутого одним из основоположников математической биофизики Н. Рашевским [Rashevsky, 1960; 1964], позволило выявить новую фундаментальную закономерность — способность организмов некоторых видов к радикальному замедлению темпа старения в зависимости от режима их жизнедеятельности, диктуемого влиянием совокупности внешних факторов. Целенаправленное использование этой способности поможет облегчить решение ряда глобальных задач, связанных с увеличением активного периода жизни людей, с охраной их здоровья, с экономикой воспроизводства трудовых ресурсов, с предотвращением «надвигающейся катастрофы демографического постарения населения» и т. д.

Литература

1. Александров В. Я. Клетки, макромолекулы и температура. Л.: Наука, 1975. 330 с.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.
3. Гаврилов Л. А. Определение видовой продолжительности жизни человека // Материалы I Всесоюзной конференции молодых ученых по эволюционной геронтологии. М.: 1979. С. 3–12. Рукопись деп. в ВИНТИ. № 3563–80.

4. *Гаврилов Л. А.* Количественные закономерности продолжительности жизни человека и лабораторных животных. Пушино, 1984. 44 с. (Препринт).
5. *Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.* Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.
6. *Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С., Ягужинский Л. С.* Основные закономерности старения и гибели животных с точки зрения теории надежности // Журнал общей биологии. 1979. Т. 39. № 5. С. 734–742.
7. *Грин Н, Стаут У., Тейлор Д.* Биология: В 3 т. М.: Мир, 1990. Т. 1. 368 с.
8. *Гумбель Э.* Статистика экстремальных значений. М.: Мир, 1965. 450 с.
9. *Дильман В. М.* Большие биологические часы. М.: Знание, 1986. 256 с.
10. Ежегодник мировой санитарной статистики. ВОЗ. Женева, 1981.
11. *Зотин А. И., Зотина Р. С.* Феноменологическая теория развития, роста и старения. М.: Наука, 1993. 364 с.
12. *Комфорт А.* Биология старения. М.: Мир, 1967. 397 с.
13. *Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М.* Математические основания геронтологии. М.: УРСС, 2002. 384 с.
14. *Лэмб М.* Биология старения. М.: Мир, 1980. 206 с.
15. *Мамаев В. Б.* Основы количественной геронтологии: старение и смертность. Черноголовка, 1988. 66 с. (Препринт ИХФ АН СССР).
16. *Меерсон Ф. З.* Адаптация, деадаптация, недостаточность сердца. М.: Медицина, 1978. 280 с.
17. *Мосс Д.* Ферменты. М.: Мир, 1970. 128 с.
18. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И.* Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтологии. 2003. Вып. 12. С. 149–165.
19. *Смит Дж. М.* Модели в экологии. М.: Мир, 1976. 184 с.
20. *Староверов О. В.* Азы математической демографии. М.: Наука, 1997. 158 с.
21. *Стрелер Б.* Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964. 251 с.
22. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Старение, эволюция и продление жизни. Киев: Наук. думка, 1992. 336 с.
23. *Халявкин А. В.* Взаимодействие «организм-среда» и причины старения // Успехи геронтологии. 1998. Вып. 2. С. 43–48.
24. *Boleslawski L.* Budowa tablic trwania zycia. Teoria i praktyka. Warszawa, 1973.
25. *Esser K., Keller W.* Genes inhibiting senescence in the ascomycete *Podospora anserina* // Mol. Gen. Genet. 1976. 144. P. 107–110.
26. *Finch C. E.* Comparative perspectives on plasticity in human aging and life spans // Between Zeus and the Salmon. The Biodemography of Aging / Ed. by K. W. Wachter and C. E. Finch. Washington: Natl. Acad. Press, 1997. P. 245–268.
27. *Gompertz B.* On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies // Philos. Trans. Roy. Soc. L., A. 1825. Vol. 115. P. 513–585.
28. *Henderson R.* Mortality Laws and Statistics. N. Y.: Wiley, 1915.

29. *Jacob F.* // Evolution of longevity in animals. A comparative approach / Ed. by A. D. Woodhead, K. H. Thompson. N. Y.: Plenum, 1987. P. 1.
30. *Juckett D. A., Rosenberg B.* Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections // *Mech. Ageing Dev.* 1993. Vol. 69. № 1. P. 1–33.
31. *Khalyavkin A. V., Yashin A. I.* How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? I. Life-extending genetic modifications in round worm *C. elegans* // *Adv. Gerontol.* 2003a. Vol. 11. P. 34–42.
32. *Khalyavkin A. V., Yashin A. I.* How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? II. Life-extending genetic modifications in budding yeast *S. cerevisiae*, fruit fly *D. melanogaster* and laboratory mice *M. musculus* // *Adv. Gerontol.* 2003b. Vol. 12. P. 45–54.
33. *Le Bras H.* Lois de mortalite et age limite // *Population.* 1976. Vol. 31. P. 655–692.
34. *Makeham W. M.* On the law of mortality and the construction of annuity tables // *J. Inst. Actuaries.* 1860. Vol. 8. P. 301–310.
35. *Makeham W. M.* On the law of mortality // *J. Inst. Actuaries.* 1867. Vol. 13. P. 325–358.
36. *Olson C. B.* A review of why and how we age: a defense of multifactorial aging // *Mech. Ageing Dev.* 1987. Vol. 41. № 1–2. P. 1–28.
37. *Partridge L., Barton N. H.* Optimality, mutation and the evolution of ageing // *Nature.* 1993. Vol. 362. P. 305–311.
38. *Rashevsky N.* *Mathematical Biophysics.* N. Y. : Dover, 1960. Vol. II. 350 p.
39. *Rashevsky N.* *Some Medical Aspects of Mathematical Biology,* Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1964. 220 p.
40. *Rosen R.* Cells and senescence // *Developmental Biology: Fundamentals of Medical Biology.* London: JAI Press Inc., 1992. Vol. 7. P. 191–203.
41. *Rosenberg B., Juckett D. A.* Preliminary studies a new stochastic human death function involving small integers // *Mech. Ageing Dev.* 1987. Vol. 40. P. 223–241.
42. *Rosenberg B., Kemeny G., Smith L. G.* et al. The kinetics and thermodynamics of death in multicellular organisms // *Mech. Ageing Dev.* 1973. Vol. 2. P. 275–293.
43. *Sacher G. A.* Life table modification and life prolongation // *Handbook of the Biology of Aging.* N. Y.: Van Nostrand Reinhold Co, 1977. P. 582–638.
44. *Strehler B. L., Mildvan A. S.* General theory of mortality and aging // *Science.* 1960. 132. P. 14–21.
45. *Weibull W. A.* A statistical distribution function of wide applicability // *J. Appl. Mech.* 1951. Vol. 18. P. 293–297.
46. *Yashin A. I., Iachine I. A., Begun A. S.* Mortality modelling: a review // *Math. Population Studies.* 2000. Vol. 8. № 4. P. 305–332.