## НОВЫЕ МЕТОДЫ И МОДЕЛИ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

УДК 57.032

# СТУПЕНЧАТОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЫШЕЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

© 2013 г. А. Г. Малыгин

Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, 119071 Москва, Ленинский проспект, д. 33 E-mail: agmalygin@mail.ru
Поступила в редакцию 23.05.11 г.
Окончательный вариант получен 09.04.12 г.

Изучено распределение продолжительности жизни у потомков нормальной самки и самца мыши с наследуемым признаком задержки роста, обнаруженным в лабораторной популяции. Наследуемость признака позволяет считать его результатом мутации. Показано, что кривая зависимости продолжительности жизни мышей от их порядкового номера в ряду увеличения продолжительности жизни (кривая рангового распределения), имеет ступенчатый характер для самцов и самок мутантов, а также для самцов с нормальным развитием. Первая ступень гибели мышей на кривой рангового распределения соответствует месячному сроку со дня их рождения и характерна только для мутантных самцов и самок в период их максимального отставания в весе от нормальных сородичей. Выжившие мутанты в течение двух месяцев догоняют в развитии нормально развивавшихся особей и внешне становятся не отличимыми от них. Последующие ступени гибели у мутантов и нормальных самцов совпадают по времени. На ранговых кривых продолжительности жизни нормально развивавшихся и рожавших самок ступени отсутствуют. Показано, что временные интервалы между ступенями, воспроизводятся в независимых группах мышей и, следовательно, ступени не являются случайными отклонениями от теоретических кривых, а имеют закономерный характер. Обнаруженное явление интерпретировано в рамках гипотезы о реализации у мышей генетической программы онтогенеза, которая обеспечивает периодическую смену стадий повышенной жизнестойкости стадиями чувствительности к внешним факторам риска, проявляющимися в увеличении вероятности гибели. Ненаблюдаемость таких стадий в группе нормально развивавшихся самок может быть объяснена случайными смещениями в развитии, вызванными нерегулярностью репродуктивных функций.

*Ключевые слова*: продолжительность жизни, мыши, задержка роста, ранговое распределение, стадии развития, интенсивность смертности, формула Гомперца—Мейкема, гипотеза.

**DOI:** 10.7868/S0475145013010072

Почти два столетия назад служащий страховой компании Гомперц (Gompertz, 1825), изучая статистику смертности населения, обнаружил, что интенсивность смертности в средних возрастах (для современного населения промышленно развитых стран — от 35 до 90 лет), можно характеризовать экспоненциальной зависимостью от возраста.

$$\mu(x) = dl_m(x)/[(l_0 - l_m(x))dx] = R\exp(\alpha x),$$
 (1)

где:  $\mu(x)$  — функция интенсивности смертности; x — время;

 $l_m(x)$  — функция смертности — число лиц, умерших к данному возрасту;

 $dl_m(x)/dx$  — производная, выражающая скорость вымирания лиц данного возраста;

 $l_0$ — суммарное число умерших и доживающих лиц;  $l_0 - l_m(x)$  — функция дожития, дополнительная к функции смертности;

R,  $\alpha$  — экспериментально определяемые параметры формулы Гомперца.

По сравнению с другими способами аналитического описания смертности (Гаврилов, Гаврилова, 1991 с. 44), формула Гомперца получила более широкое распространение, поскольку ее логарифмирование давало прямую линию, что позволяло ограничиваться двумя параметрами.

$$ln\mu(x) = \alpha x + ln R$$
.

Чтобы опустить нижнюю границу применимости формулы Гомперца до возраста 25 лет, Мейкем (Makeham, 1860) ввел в формулу (1) дополнительный параметр A:

$$dl_m(x)/[(l_0 - l_m(x))dx] = A + R\exp(\alpha x).$$
 (2)

Для уменьшения разброса точек на экспериментальной кривой интенсивности смертности, исходные статистические данные перед дифференцированием принято сглаживать путем усред-

нения по одинаковым временным интервалам  $\Delta x$ . Для человеческих популяций часто используют интервалы 1 или 5 лет. В случае волнообразного характера кривой, такое усреднение может устранять колебания с периодами соответственно до 3 или до 15 лет.

В отличие от людей, данные о смертности в немногочисленных однородных популяциях лабораторных животных плохо соответствуют теоретическим кривым, построенным с использованием мо-Гомперца-Мейкема (Анисимов, 1979; Анисимов, 2008, с. 160, 164, 166, 212–215; Попович, 2003). Достичь хорошего совпадения с теоретическими кривыми не удается даже при использовании процедуры сглаживания (Лемб, 1980, с. 53). Несмотря на это, наблюдаемые отклонения экспериментальных значений смертности от теоретических кривых до сих пор принято относить к случайным, и они мало интересуют специалистов.

Цель настоящего исследования сравнить формы экспериментально полученных и теоретически вычисленных по модели Гомперца—Мейкема кривых, характеризующих смертность мышей наследующих и не наследующих признак задержки роста, выяснить степень закономерности или случайности наблюдаемых отклонений, и, по возможности, дать им объяснение в рамках более адекватной гипотезы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали потомков мышей, полученных от скрещивания нормальной самки гетерогенной лабораторной популяции с примесью линии Swiss Webster филиала "Андреевка" питомника ГУНЦБМТ РАМН и самца с признаком задержки роста. Наследуемость признака позволяет считать его результатом мутации. Самец-мутант был случайно обнаружен в потомстве нормального самца той же популяции, которого поили 0.01 М раствором азотнокислого серебра в течение 1.5 месяца, начиная с 28-дневного возраста, и спустя месяц после окончания процедуры затравливания серебром скрестили с интактной самкой той же линии. Мышей содержали в виварии на стандартном лабораторном корме, сбалансированном по белкам, жирам и углеводам, с необходимым набором витаминов и микроэлементов. Данные о продолжительности жизни всех 118 мышей обоего пола получены в результате учета их рождения и естественной смерти в течение 3 лет и 9 месяцев в разное время. Число особей, использованных для построения кривых рангового распределения, соответствует числу точек на графиках. Построение и преобразование графиков осуществляли в компьютерной программе "Origin".

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

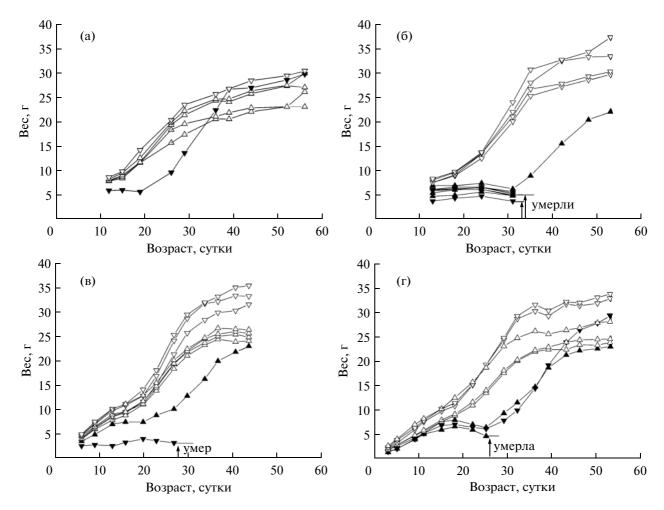
Общая характеристика мышей с мутацией задержки роста

Различие в кинетике увеличения веса первого самца с задержкой роста и веса нормально развивавшихся мышей из того же помета представлено на рис. 1. Было обнаружено, что полученные в последующих поколениях самки с задержкой роста при скрещивании как с мутантными так и нормальными самцами либо не давали потомства, либо мышата умирали в течение одного-двух дней после рождения. Поэтому мутация передавалась следующим поколениям только через скрещивание мутантных самцов и нормально развивавшихся самок. Скрещивание нормальных самцов и самок, полученных от мутантных самцов и нормальных самок, приводило к рождению нормальных особей. Это указывало на нерецессивную природу мутации. При первом и последующих скрещиваниях самцов-мутантов и нормальных самок от 10 до 70% особей в помете составляли мутанты с задержкой роста, представленные обоими полами. Однако среднее количество мутантов в помете не превышало 30%, что было недостаточным для признания мутации доминантной. Отсюда следовало, что мутация может иметь нехромосомную природу.

При сравнении изменения веса мутантов и нормально развивавшихся особей в пометах, полученных от скрещивания самцов-мутантов с нормальными самками, было обнаружено, что мутанты обычно догоняют в росте нормальных особей в течение первых двух месяцев развития. Как видно из рис. 1 максимальное различие в весе наблюдается примерно через месяц после рождения. При этом, в большинстве случаев к середине месяца вес мутантов перестает увеличиваться, или даже начинает снижаться. Можно также заметить, что период торможения развития мутантов соответствует периоду быстрого увеличения веса на кривой роста нормально развивавшихся мышей, который приходится на возраст от 15 до 30 суток.

Другой важной особенностью мышей-мутантов явилось то, что многие из них были не в состоянии преодолеть период задержки роста и погибали в возрасте 25—35 суток. Из литературы известно, что этот возраст у нормальных мышей характеризуется максимальной чувствительностью к действию ионизирующего излучения (Grosfill, 1959). Отсюда следует, что мутация задержки роста проявляет скрытую стадию повышенного риска смерти, соответствующую месячному сроку постнатального развития мышей.

Из сравнения кривых увеличения веса мышей и полученной еще в первой половине прошлого века Шмальгаузеном (Шмальгаузен, 1984, с. 139, 170) кривой увеличения веса человека следует, что участку быстрого увеличения веса у мышей (15—



**Рис. 1.** Изменения в весе мышей-мутантов и нормальных мышей в начальном периоде онтогенеза. Пометы: (а) — с первым самцом-мутантом (дата рождения — 08.07.07); (б) — с одной выжившей самкой-мутантом (дата рождения — 04.01.08); (в) — с одним умершим самцом-мутантом (дата рождения — 20.08.08); (г) — с одной умершей самкой-мутантом (дата рождения — 02.03.08). Треугольники с вершинами вниз — самцы. Треугольники с вершинами вверх — самки. Темные треугольники — мыши мутанты. Светлые треугольники — нормальные мыши.

30 суток) соответствует участок быстрого увеличения веса у человека, который приходится на период развития от 12 до 19 лет.

При этом, максимум на начальном участке кривой логарифма интенсивности смертности человека. (Лэмб, 1980, с. 53), не описываемом формулой Гомперца—Мейкема, соответствует 20 годам, то есть практически совпадает с концом периода быстрого увеличения веса на кривой изменения веса у человека. Этот факт позволяет высказать предположение, что области максимального риска смерти в начальном периоде жизни соответствуют одинаковым стадиям развития у мыши и у человека.

#### Графическое представление данных о смертности мышей

Обнаружение в начальном периоде развития мутантов области повышенной смертности приве-

ло к мысли проследить продолжительность жизни отстающих в росте и нормально развивающихся особей на протяжении всего периода видовой продолжительности жизни и выяснить степень соответствия теоретических кривых экспериментальным данным. Для этого необходимо было выбрать способ оптимального графического представления теоретических и экспериментальных данных. Данные можно было бы представить принятым в демографии способом в виде логарифмов экспериментальных и теоретических значений интенсивности смертности в соответствии с формулой Гомперца-Мейкема. Однако для построения экспериментальных кривых интенсивности смертности необходимо вычислить производные кривых смертности из усредненных данных, что требует большого объема исходного статистического материала. Поскольку количество исследуемых мышей в нашем случае ограничено, сравнительный анализ имело смысл провести на кривых дожития или смертности, функции которых не содержат производной. Но при построении этих кривых количество выживших или умерших особей также принято усреднять по дискретным временным интервалам. Выход может быть найден в отказе от процедуры усреднения. Однако правомерность отказа от традиционно применяемой процедуры требует обоснования.

Используемые при постановке опытов значения независимой переменной определяются волей экспериментатора. В естественных науках эти значения обычно выбирают так, чтобы они равномерно располагались на горизонтальной оси графиков. В тех случаях, когда по сложившейся традишии на горизонтальной оси располагают зависимую переменную, которая по определению не контролируется экспериментатором (в данном случае это продолжительность жизни мышей), равномерное распределение достигается усреднением значений результатов эксперимента по одинаковым дискретным интервалам зависимой переменной.

Использование усреднения данных основано на убеждении, что оно позволяет избавиться от случайных отклонений и тем самым выявить истинный характер экспериментальных зависимостей. Однако чтобы получить достоверный результат, необходимо иметь критерии, позволяющие отличать закономерные изменения от случайных. Универсальным критерием закономерности наблюдаемых изменений является их воспроизводимость в независимых опытах. Пренебрежение этим критерием превращает усреднение экспериментальных данных всего лишь в способ упрощения информации, оборотной стороной которого является ее потеря и искажение. Действительно, если каждая точка кривой получена усреднением десяти экспериментальных точек, то исходная информация сокращается в десять раз. При этом усредненное значение не представляет ни одного из реально полученных значений и, следовательно, информация искажена. Например, часто используемый в демографических исследованиях для усреднения интенсивности смертности людей пятилетний интервал полностью исключает обнаружение в границах этого интервала объективных закономерностей.

Искажение и потерю информации при ее усреднении первыми начали сознательно практиковать астрономы (Математическая энциклопедия, 1984) с целью экономного описания больших объемов данных наблюдений простыми аналитическими функциями с ограниченным числом параметров. Затем эти приемы распространились в другие области науки. Однако в настоящее время, благодаря доступности вычислительной техники, проблема экономной записи научной информации потеряла остроту. Поэтому, если нет особой

надобности, целесообразно избегать усреднения исходной информации, ведущего к ее потере и искажению.

Поскольку при малых объемах экспериментальных данных усреднение по одинаковым дискретным интервалам невозможно, то их неравномерное распределение по горизонтальной оси приводит к образованию провалов, создающих впечатление неаккуратно выполненного исследования. В нашем случае исключить эти трудности можно, если использовать для графического представления экспериментальных данных функцию рангового распределения  $x(l_m)$ , обратную функции смертности  $l_m(x)$ . Последняя является дополнительной к обычно употребляемой демографами функции дожития  $l_0 - l_m(x)$ . В функции рангового распределения, независимой переменной служит номер особей, расположенных в порядке увеличения продолжительности жизни, а зависимой переменной является продолжительность жизни особи. Это обеспечивает равномерное размещение значений независимой переменной на горизонтальной оси. Следует подчеркнуть, что при переходе к обратной функции информативность графика не уменьшается, поскольку число экспериментальных точек остается неизменным.

Графически переход от функции смертности к функции рангового распределения осуществляют простым обменом местами осей координат. Кривая при этом приобретает зеркально симметричную форму по отношению к исходной.

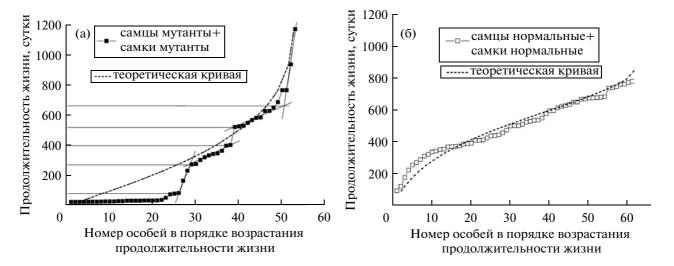
Теоретическая форма кривой функции рангового распределения получается из теоретического графика функции смертности, выводимой интегрированием формулы Гомперца—Мейкема (2) при начальных условиях x=0 и  $l_m=0$ :

$$l_m(x) = l_0 \{ 1 - \exp[R/\alpha(1 - \exp(\alpha x)) - Ax] \}.$$
 (3)

При этом, входящие в нее параметры формулы Гомперца—Мейкема вычислялись по четырем экспериментальным значениям функции дожития  $l_0 - l_m(x)$ , методом, описанным Гавриловым Л.А. и Гавриловой Н.С. (Гаврилов, Гаврилова, 1991, с. 68).

#### Закономерности смертности мышей в онтогенезе

На рис. 2 представлены кривые рангового распределения продолжительности жизни нормальных и мутантных мышей. Как видно из рис. 2а, на кривой рангового распределения, описывающей смертность в популяции мышей-мутантов, выявились две четкие ступени в интервалах продолжительности жизни: от 80 до 270 суток и от 400 до 520 суток с минимальной смертностью (см горизонтальные линии), и разделяющие их области с повышенной смертностью. В то же время, на кривой, описывающей смертность нормальных мы-



**Рис. 2.** Графики рангового распределения продолжительности жизни: (a) — мышей-мутантов и (б) — нормальных мышей. Теоретические кривые вычислены при значениях параметров формулы Гомперца—Мейкема: для (a) —  $A=-1.3\times 10^{-3}$ ;  $R=2.07\times 10^{-3}$ ;  $\alpha=1.18\times 10^{-3}$  и для (б) —  $A=9.413\times 10^{-5}$ ;  $R=2.849\times 10^{-4}$ ;  $\alpha=4.68\times 10^{-3}$ .

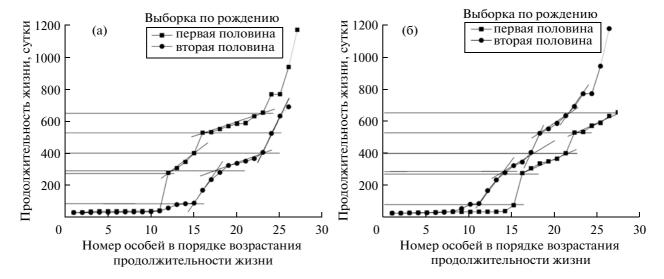
шей (рис. 26), аналогичные ступени выражены весьма слабо. Из этого следует, что жизнь мышей-мутантов разделяется по времени на стадии устойчивого развития, когда вероятность смерти имеет минимальные значения и стадии повышенного риска, когда вероятность смерти значительно возрастает. При этом максимальная продолжительность жизни для обеих групп мышей, определяемая положением точек на конечных участках кривых, оказывается практически одинаковой. Это значит, что пережитое мутантами в начале жизни отставание в развитии заметно не влияет на продолжительность последующей жизни.

Для сравнения с экспериментально полученными кривыми рангового распределения на рис. 2 приведены теоретические кривые рангового распределения (обозначены пунктирными линиями). Сравнение теоретических кривых рангового распределения с экспериментальными выявляет качественные различия в их форме. Если теоретические кривые имеют лишь один перегиб в средней части линий, то ступени на экспериментальных кривых образуют несколько явно выраженных перегибов. Это значит, что теория формулы Гомперца—Мейкема, преобразованием которой получены теоретические кривые, в данном случае не согласуется с полученными экспериментальными результатами.

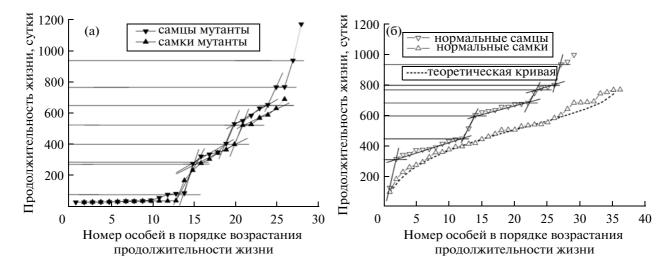
Как следует из предыдущего раздела, критерием достоверности экспериментальных данных служит их воспроизводимость. Чтобы доказать, что отклонения экспериментальной кривой от теоретических кривых, построенных с использованием параметров формулы Гомперца—Мейкема, воспроизводимы, а, следовательно, наблюдаемые на экспериментальных кривых ступени не случай-

ны, было проведено следующее исследование. Группа мутантных мышей, размещенных в ряду в последовательности сроков их рождения, была разделена на две равные подгруппы. Одна подгруппа состояла из мышей, родившихся раньше срока, разделившего эти группы, другая — из мышей, родившихся позже этого срока. Затем для каждой подгруппы построили кривые рангового распределения по продолжительности жизни, представленные на рис. За. Аналогичное разделение с построением соответствующих кривых было проведено по срокам смерти (см. рис. 36). Поскольку кривые для разных подгрупп можно толковать как результат двух независимых опытов, то близость уровней ступеней на кривых, полученных в этих опытах, свидетельствует о том, что ступени имеют закономерный характер.

Чтобы получить дополнительные доводы в пользу того, что наблюдаемые отклонения закономерны, было проведено другое исследование. Группы мутантных и нормальных особей были разделены на подгруппы по половому признаку. Соответствующие им кривые представлены на рис. 4а и 46. Как видно из рисунка, характерные ступени на кривых рангового распределения мутантных самцов и самок по продолжительности жизни не только сохранили свое положение, но даже приобрели более четкие очертания. В то же время, разделение по половому признаку нормальных мышей привело к тому, что на кривой нормальных самцов обнаружились четкие ступени, аналогичные ступеням на кривых мутантных мышей. От ступеней у мутантных мышей они отличаются лишь некоторой приподнятостью. На кривой нормальных самок эти ступени выражены, хотя и очень слабо, но все же несколько четче, чем на исходной кривой (сравните рис. 26 и 46). Практическое совпадение



**Рис. 3.** Графики рангового распределения продолжительности жизни мышей-мутантов, разделенных на две подгруппы: (a) — по времени рождения (27 особей, рожденных с 08.07.07 по 27.06.08 и 26 особей, рожденных с 27.06.08 по 17.03.11); (б) — по времени смерти (27 особей, умерших с 05.02.08 по 20.11.09 и 26 особей, умерших с 27.06.08 по 11.04.11).



**Рис. 4.** Графики рангового распределения продолжительности жизни: (a) — мутантных самцов и самок и (б) — нормальных самцов и самок. Теоретическая кривая для самок вычислена при значениях параметров формулы Гомперца—Мейкема:  $A = 2.201 \times 10^{-4}$ ;  $R = 2.295 \times 10^{-4}$ ;  $\alpha = 6.25 \times 10^{-3}$ .

кривых рангового распределения у мутантных самцов и самок и различие у нормальных самцов и самок можно объяснить тем, что мутантные самки не способны вынашивать потомство, и этим они похожи на самцов. Нормальные самки, в отличие от самцов, обладают целым комплексом физиологических функций, позволяющих рожать и выкармливать потомство. Вероятно, какие то из этих функций прямо или косвенно способствуют смещению во времени у отдельных особей стадий устойчивого развития и повышенного риска смерти, выражающемся в спрямлении кривых рангового распределения. Кроме того, было замечено, что, в отличие от нормальных самцов, мутантных сам-

цов и мутантных самок, большая часть нормальных самок погибает от опухолей.

Близость уровней ступеней на кривых рангового распределения у мышей-мутантов обоего пола и у нормальных самцов свидетельствует о том, что ступени служат устойчивыми характеристиками развития мышей в онтогенезе, на которые мутация задержки роста существенного влияния не оказывает.

Воспроизводимость одних и тех же ступеней на кривых рангового распределения в описанных способах представления экспериментальных данных свидетельствует об их закономерной природе. Это позволяет сделать вывод, что наблюдаемые в

виде ступеней отклонения формы экспериментальной кривой от теоретической, построенной с использованием параметров формулы Гомперца—Мейкема, следует относить не на счет случайных погрешностей определения исходных данных, а на счет неадекватности теоретической модели Гомперца—Мейкема.

Тот факт, что разделение мышей на группы со сходными биологическими признаками не приводит к потере характерных ступеней на соответствующих кривых, а, наоборот, способствует их выявлению, навела на мысль, что в кривых, описываюших продолжительность жизни мышей смешанных группах, составленных из разнородных мышей, наличие ступеней маскируется. Процесс напоминает явление интерференции когерентных пучков света в оптике. Чем выше однородность синусоидальных гармоник в пучках, то есть их когерентность, тем более выражены полосы интерференции, чем когерентность меньше, тем полосы менее выражены и по мере дальнейшей потери когерентности превращаются в однородно освещенное поле. Пользуясь этой аналогией, группы особей с близкими уровнями ступеней на кривой рангового распределения по продолжительности жизни можно называть когерентными.

Как отмечалось выше, кривые рангового распределения мутантных самцов и самок практически совпадают (рис. 4а) и, следовательно, эти группы мышей высоко когерентны. В то же время, покривой ложение перегибов на рангового распределения нормальных самцов (рис. 46) несколько отличается от положения аналогичных перегибов на кривых рангового распределения мутантных мышей обоего пола (рис. 2а) и, следовательно, соответствующие группы мышей менее когерентны. Чтобы продемонстрировать зависимость сглаженности кривых рангового распределения от степени когерентности между выделенными группами мышей, построили кривые рангового распределения для различных сочетаний этих групп.

Как и следовало ожидать, ступени на кривых рангового распределения, построенных на основании данных о продолжительности жизни группы мышей, полученной при смешении менее когерентных групп, а именно: нормальных самцов с самцами-мутантами (рис. 5а) и нормальных самцов с самками-мутантами (рис. 5б) — выражены практически одинаково, но заметно слабее, чем на кривой, ранее построенной для группы мышей, состоящей из более когерентных групп: самцовмутантов и самок-мутантов, представленной на рис. 2а.

Ввиду того, что различие в когерентности у групп нормальных самцов, самцов-мутантов и самок-мутантов сохраняется неизменным, степень выраженности ступенек на кривой рангового рас-

пределения, построенной при их объединении, также остается практически неизменной (рис. 5в).

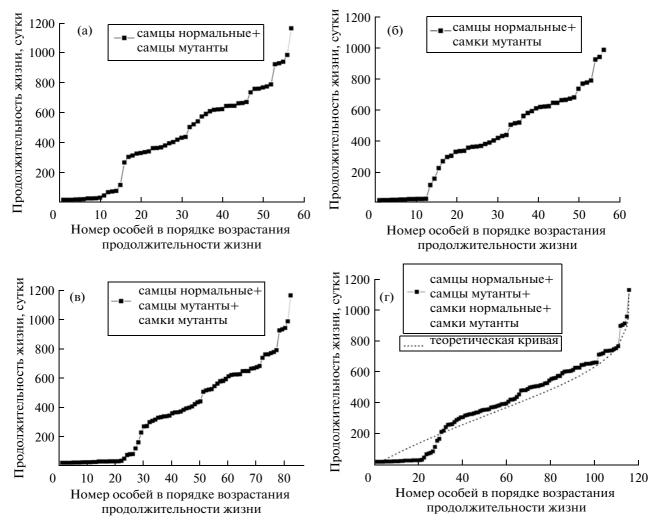
Напротив, объединение этих трех групп (рис. 5в) с некогерентной группой нормальных самок (см. рис. 4в), ранговая кривая которой имеет весьма размытые перегибы, практически полностью сглаживает результирующую кривую (рис. 5г), придавая ей большее сходство с теоретической кривой, построенной с использованием параметров формулы Гомперца—Мейкема.

Аналогия с интерференцией позволяет объяснить, почему кривые интенсивности смертности людей, построенные демографами на материале больших статистических выборок, в своей средней части хорошо описываются формулой Гомперца— Мейкема, в то время как аналогичные кривые для экспериментальных животных, построенные на небольших выборках (Лэмб, 1980, с. 53), этой формулой описываются неудовлетворительно. Логарифмическая форма экспериментальной кривой интенсивности смертности для людей в период до 30 лет имеет волнообразный вид (Гаврилов, Гаврилова, 1991, с. 137; Лэмб, 1980, с. 53). Для возрастов старше 90 лет кривая также испытывает изгибы (Гаврилов, Гаврилова, 1991, с. 109; Vaupel et al., 1998). Последний факт мало изучен и поэтому его не принято связывать с первым. Отклонениями статистической кривой интенсивности смертности на начальном и конечном участках от теоретической – демографы пренебрегают, еще и потому, что суммарная доля умерших (исключая смертность до одного года) на этих участках не превышает 3% от общей смертности. В отличие от демографов, геронтологи, изучающие природу смерти, должны быть заинтересованы в детальной информации о перегибах на кривых смертности.

Совместное рассмотрение перегибов на начальном и конечном участках кривой позволяет предположить, что кривая составлена периодическими функциями, описывающими смертность некогерентных групп индивидов. При этом соответствующие гармоники начинаются с одной фазы, придавая суммарной кривой волнообразный вид на ее начальном участке. Затем эти гармоники расходятся по фазе и гасят друг друга, образуя сглаженный участок. В конце жизни, когда их фазы снова совпадают, к кривой возвращается первоначальный волнообразный вид.

Для живых организмов свойственна индивидуальная запрограммированность протекания во времени многих физиологических процессов. Примерами могут служить: месячный цикл у женщин, стадии перехода к половой зрелости, сроки беременности и наступления менопаузы. Наступление смерти можно рассматривать как завершающий этап физиологического развития организма.

Однако, в отличие от названных выше физиологических процессов, смерть особей в популяции



**Рис. 5.** Графики рангового распределения продолжительности жизни четырех групп мышей, объединенных в различных сочетаниях: (а) — нормальные самцы и самкы-мутанты; (б) — нормальные самцы и самки-мутанты; (в) — нормальные самцы, самцы-мутанты и самки-мутанты; (г) — все мыши. Теоретическая кривая для всех мышей вычислена при значениях параметров формулы Гомперца—Мейкема:  $A = -9.84 \times 10^{-4}$ ;  $R = 1.03 \times 10^{-3}$ ;  $\alpha = 2.86 \times 10^{-3}$ .

не строго детерменированное во времени явление и поэтому допускает в качестве причины воздействие случайных факторов среды, таких как возбудители болезней, неправильное питание или неблагоприятные для жизни условия среды.

С другой стороны, имеющиеся статистические данные о детерменированности и сужении временных рамок заболеваемости и смертности у пар однояйцевых близнецов в отличие от разнояйцевых, примеры совпадения завершения жизненного цикла с окончанием процессов оплодотворения у мужских особей или плодоношения у женских (лососи, пчелы, бабочки однодневки, однолетние растения и т.д) и описанная выше смена периодов устойчивого развития периодами повышенного риска гибели у мышей побуждают видеть причину смерти в завершении внутренней программы развития организма.

Согласовать данные, свидетельствующие в пользу внутренней запрограммированности продолжительности жизни или ее изменения под влиянием внешних случайных факторов, можно в рамках гипотезы о том, что запрограммированной является не сама смерть, а ее вероятность, обусловленная периодическим изменением чувствительности организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Согласно этой гипотезе, владея информацией о том, когда в результате внутреннего развития организма вероятность смерти достигает максимальных значений, можно принимать меры, чтобы исключить усугубляющее опасность неблагоприятное влияние среды и тем самым обеспечить переход к следующей стадии устойчивого развития.

Доказательство справедливости этой гипотезы в отношении человеческого организма, а именно,

наличия подобных стадий в онтогенезе людей, открыло бы перспективу решения проблемы продления жизни до видового максимума (около 105 лет) у всех ныне живущих индивидов. Попытки найти доказательства существования критических стадий развития на основе обсчета имеющихся статистических данных уже предпринимаются (Frank, 2004). В случае успеха, наблюдаемая массовая гибель мужчин от инфарктов в возрасте 60 лет с позиций этой гипотезы может быть истолкована как результат достижения частью популяции критической стадии возрастной физиологической перестройки, которую в сложившихся социально-экономических условиях она не в состоянии преодолеть, чтобы перейти к новой стадии устойчивого развития.

Автор благодарит Л.А. Денисову за всестороннюю помощь в осуществлении технической части эксперимента и Д.Л. Тытика за подсказку использовать зависимость рангового распределения для графического представления данных о смертности мышей. Работа поддержана грантом РФФИ № 11-04-01615 а.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. Т. 2. СПб.: Наука, 2008. 424 с.
- Анисимов В.Н., Кондрашова М.Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и про-

- должительность жизни мышей C3H/Sn // Докл. AH CCCP. 1979. T. 248. C. 1242–1245.
- *Гаврилов Л.А, Гаврилова Н.С.* Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.
- *Лэмб М.* Биология старения: пер. с англ. М.: Мир, 1980. 208 с.
- Математическая энциклопедия. Т. 4. Осреднение. М.: Советская энциклопедия, 1984. С. 134.
- Попович И.Г., Войтенков Б.О., Анисимов и др. Влияние пептида дельта-сна на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей // Докл. РАН. 2003. Т. 388. С. 1–3.
- *Шмальгаузен И.И.* Рост и дифференцировка. Т. 1. Киев: Наукова думка, 1984. 176 с.
- Frank S.A. A multistage theory of age-specific acceleration in human mortality. // BMC Biology. 2004. V. 2. 16. doi: 10.1186/1741-7007-2-16. http://www.biomedcentral.com/1741-7007/2/16
- Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining the value of life contingencies // Philos. Trans. Roy. Soc. London A. 1825. V. 115. P. 513–583.
- Grosfill M.L., Lindop P.J., Rotblat J. Variation of sensitivity to fonizing radiation with age // Nature. 1959. V. 183. P. 1729–1730.
- Makeham W.M. On the law of mortality and the construction of annuity tables // J. Inst. Actuaries. 1860. V. 8. P. 301–310.
- Vaupel J.W., Carey J.R., Christeansen K. et al. Biodemographic trajectories of longevity // Science. 1998. V. 280. P. 855–860.

# Graduated Change of Life Expectancy in Mice in Ontogenesis

#### A. G. Malygin

Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia e-mail: agmalygin@mail.ru

Abstract—Life expectancy of descendants of a normal female mouse and a male with an inherited growth inhibition mutation discovered in a laboratory population was investigated. The hereditability of the characteristic allows us to consider it a result of mutation. It was shown that, in mice, the curve of dependence of life expectancy on their serial number in a row of increase in life expectancy (curve of rank distribution) has step-like shape for mutant males and females, as well as for males with normal development. The first grade of mice death on the curve of rank distribution was observed at one month after their birth and was characteristic only of males and females with a mutation during the period of maximum lag in weight as compared with their normal relatives. The surviving mutants catch up to the normally developing individuals within two months and externally become indistinguishable from them. The subsequent grades of death in mutants and normal males coincide on the time axis. The steps are absent on the rank curves of life expectancy of normally developing females. The time intervals between the steps are reproduced in parallel groups of mice and, hence, are not casual deviations from theoretical curves and are of a regular nature. The discovered phenomenon is interpreted within the scope of a hypothesis about the realization of the genetic program of ontogenesis, which provides periodic change of vitality stages with stages of sensitivity to external risk factors, which increase the probability of death, by mice. Absence of such stages in the group of normally developing females can be explained by shifts in development, which are produced by the irregular performance of reproductive functions.

*Keywords:* life expectancy, mice, growth inhibition, rank distribution, stages of development, death rate intensity, Gompertz—Makeham formula, hypothesis.