

УДК 57.032

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЗАПРОГРАММИРОВАННЫХ РИСКАХ СМЕРТИ У НОРМАЛЬНЫХ МЫШЕЙ И МЫШЕЙ С МУТАЦИЕЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА

© 2017 А.Г. Малыгин

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

Поступила в редакцию 30.08.16
После доработки 23.03.17

Изучение продолжительности жизни нормальных мышей и мышей с мутацией задержки роста показало, что скорость их вымирания в онтогенезе испытывает воспроизводимые колебания. Положения пиков вымирания на кривых зависимости скорости вымирания от продолжительности жизни (дифференциальные кривые смертности) в значительной степени совпадают как в разнополюх группах мышей-мутантов, так и в независимых подгруппах однополюх мышей-мутантов. На дифференциальных кривых смертности мышей-мутантов в месячном возрасте имеется пик смертности, отсутствующий у нормальных мышей. У нормальных мышей совпадения в положении большей части пиков наблюдаются в независимых подгруппах самцов и в меньшей части – в независимых подгруппах самок. Это можно объяснить сдвигами пиков вымирания самок в результате выполнения ими детородных функций. Совпадения в положении пиков на дифференциальных кривых смертности животных из независимых групп и подгрупп указывают на закономерное проявление повышенных рисков смерти в определенных возрастах. Эта закономерность может быть объяснена программированием в геноме как сроков наступления повышенных рисков смерти, так и разделяющих их периодов устойчивого развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продолжительность жизни, мыши, мутация задержки роста, дифференциальные кривые смертности, пики смертности, модель Гомперца.

Ранее на ограниченном статистическом материале нами изучались закономерности смертности нормальных мышей и мышей с мутацией задержки роста [1–4]. На кривых зависимости количества умерших мышей-мутантов от их возраста (кривые смертности) явно выделялась ступень, соответствующая смертности в интервале 25–35 дней. В более поздних возрастах наблюдались менее выраженные ступени, как у мутантов, так и у нормальных мышей. Обнаружение ступеней противоречило утвердившемуся в геронтологии мнению, что кривые смертности человека и животных имеют гладкий вид, соответствующий модели Гомперца [5]. Недавно другими авторами было убедительно показано [6], что кривые смертности мух-дрозофил также не соответствуют теоретическим кривым, следующим из модели Гомперца. Первоначально ступени были обнаружены нами на кривых, построенных с использованием небольшого статистического материала (53 мыши-мутанта и 65

нормальных мышей обоего пола) [1]. Накопленный к настоящему времени материал о продолжительности жизни (ПЖ) мышей семикратно превышает первоначальный. Достигнутый уровень плотности экспериментальных точек на кривых смертности позволил осуществить их численное дифференцирование и получить кривые зависимости скорости вымирания мышей от ПЖ. В результате трудно различимые ступени кривых смертности трансформировались в явно выраженные пики, указывающие возрасты максимальных скоростей вымирания животных и, соответственно, высокие риски их смерти. Для доказательства закономерности проявления пиков смертности в онтогенезе изучили воспроизводимость их положения на дифференциальных кривых смертности, построенных для независимых групп животных.

Исследование проведено с целью подтверждения на новом материале вывода о генетически запрограммированных колебаниях смертности мышей в онтогенезе, сделанного в предыдущих исследованиях на основе анализа ограниченно-го статистического материала.

Принятые сокращения: ПЖ – продолжительность жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Родоначальниками использованных в исследовании белых мышей были нормальная самка гетерогенной лабораторной популяции с примесью линии Swiss Webster филиала «Андреевка» питомника ГУНЦБМТ РАМН и самец с мутацией задержки роста. Последний был обнаружен в помете от интактной самки и самца, затравливавшегося в течение 1,5 месяцев сантимольным раствором азотнокислого серебра. Мышей содержали в виварии Института биохимии им. А.Н. Баха РАН при 18–22 °С и относительной влажности 50–65% на стандартном экструдированном комбикорме для лабораторных мышей (рецепт: ПК-120, ГОСТ 51849-2001). В пометах от последующих скрещиваний находили как отстающих в росте мышей-мутантов, так и нормальных мышей обоего пола. В первые два месяца мыши-мутанты существенно отличались от нормальных мышей формой кривых зависимости веса от возраста. Вес мышей-мутантов в возрасте 25–35 дней составлял менее двух третей от веса нормальных мышей. При этом около 1/3 мышей-мутантов погибали в этом возрастном интервале, а выжившие особи в ходе последующего развития выравнивались в весе с нормальными сородичами. Однако несмотря на внешнее сходство с нормальными мышами, взрослые самки-мутанты либо не рожали, либо их потомство погибало в течение первых суток после рождения. Поэтому для получения новых пометов самцов-мутантов скрещивали с нормальными развивавшимися самками, как правило, из тех же пометов.

Число умерших к данному возрасту мышей рассматривали как функцию смертности от ПЖ в сутках. Когда значения ПЖ мышей в сутках на кривой смертности совпадают, то интервал между соответствующими точками на оси абсцисс становится равным нулю. В результате значение производной в этих точках становится равным бесконечности. Чтобы исключить совпадающие значения ПЖ, кривые смертности перед дифференцированием сглаживали путем вычисления скользящей средней по максимальному числу смежных точек с одинаковым значением ПЖ. В настоящем исследовании с одинаковым значением ПЖ подряд встречалось не более трех точек. Поэтому значения точек скользящей средней вычисляли сложением значений ПЖ в трех последовательных точках кривых смертности и делением полученной суммы на три. При этом общее число точек на сглаженной кривой уменьшалось по сравнению с исходным на два. Усреднение по большему числу точек, чем это необходимо для исключения бесконеч-

ностей, приводит к излишней потере и искажению экспериментальных данных, поэтому для усреднения использовали минимальное число точек. Численное дифференцирование сглаженной кривой смертности осуществляли при помощи опции вычисления производной в компьютерной программе «Origin». Представленные на графиках дифференциальные кривые отражают скорость вымирания мышей в онтогенезе.

Убедительным доказательством достоверности полученной в эксперименте информации служит ее воспроизводимость в независимых опытах. Для того чтобы получить данные о ПЖ мышей, соответствующие независимым опытам, всю совокупность собранных за восемь лет данных сначала разделили на четыре группы: данные о ПЖ групп самцов-мутантов, самок-мутантов, нормальных самцов и нормальных самок. Далее группы данных о ПЖ мышей делили на подгруппы двумя способами.

Первый способ формирования подгрупп состоял в делении на две равные части групп данных о ПЖ мышей, выстроенных по возрастанию средних дат между датами рождения и смерти мышей. Использование средних дат (дат полужизни мышей) позволяло избежать обогащения первой подгруппы данными о ПЖ долгоживущих особей и обеднения ими второй подгруппы при выстраивании ряда по датам рождения или, наоборот, обеднения первой подгруппы данными о ПЖ долгоживущих особей и обогащения ими второй подгруппы при выстраивании ряда по датам смерти.

При втором способе подгруппы формировались из нечетных и четных членов ряда.

Подгруппы в парах, полученных одним из способов, не содержат общих особей и являются независимыми. Напротив, половина особей в подгруппах, полученных разными способами, совпадает, и поэтому такие подгруппы не являются независимыми. Подгруппы данных о ПЖ, полученных первым способом, можно рассматривать как результат независимых опытов, проведенных в разное время, полученных вторым способом – как результат независимых опытов, проведенных параллельно в одно и то же время.

Вершина реального пика может занимать любое положение между ближайшими экспериментальными точками справа и слева от его видимого положения на кривой. Поэтому допустимую погрешность его смещения можно вычислять как среднее арифметическое между смежными точками на соответствующих пиках участках кривых. Величину допустимых погрешностей смещения пиков на оси ПЖ в данном случае определяли как сумму шести интервалов между смежными точками (по три слева и

справа от вершины пика), деленную на шесть. Пики на разных кривых считаются одинаковыми, если расстояние между их вершинами по оси ПЖ не превышает сумму погрешностей, характерных для каждого пика.

Пики на дифференциальных кривых смертности мышей пронумерованы. Пики, соответствующие критерию допустимых погрешностей смещения, отмечены одинаковыми номерами. На дифференциальных кривых смертности мышей-мутантов и нормальных мышей использовали разные системы нумерации ввиду существенных различий численности пиков на этих кривых у мышей-мутантов и нормальных мышей. Кроме того, группы пиков, воспроизводящихся на разных графиках рисунков, отмечены вертикальными линиями одинакового типа (непрерывными линиями, штриховыми линиями с коротким или длинным штрихами и точечными линиями). Пики, встречающиеся только в одном из четырех графиков на рисунках, линиями не отмечены.

Номера пиков, их положение на оси ПЖ в сутках и допустимые погрешности их смещения представлены в таблицах. Пики, считающиеся одинаковыми, размещены в таблицах на одной строке и под одним номером.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кривые зависимости скоростей вымирания мышей-мутантов от ПЖ. Дифференциальные кривые смертности самцов-мутантов и самок-мутантов представлены соответственно на графиках *a* и *б* рис. 1. Они отражают изменение скорости вымирания мышей в процессе онтогенеза.

На рис. 1 и последующих рисунках пики вымирания мутантов, соответствующие первым ступеням на кривых смертности в возрасте 30–35 сут, прижаты к левым осям графиков и, в силу несоизмеримо больших размеров по сравнению с остальными пиками, обрезаны по высоте верхними границами графиков. Воспроизводимость первых ступеней вымирания мутантных самцов и самок была убедительно продемонстрирована на кривых смертности в предыдущих публикациях [1–4]. Поэтому более подробное описание соответствующих им пиков на дифференциальных кривых смертности в статье опущено.

Дифференциальные кривые смертности в группах самцов-мутантов (142 особи, 13 пиков) и самок-мутантов (147 особей, 15 пиков), составленные из данных о скоростях вымирания за восемь лет наблюдений, представлены соответственно на графиках *a* и *б* рис. 1. Из рис. 1 и табл. 1 следует, что десять пиков (2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 17) совпадают на графиках по положению на оси продолжительности жизни, и что их доля от общего количества пиков на рис. 1, *a* составляет 77%, а на рис. 1, *б* – 67%. Присутствие на графиках большого количества совпадающих пиков не только подтверждает наличие критических периодов развития в средних и поздних возрастах, но и указывает на то, что их положение на оси ПЖ мало зависит от пола мышей-мутантов. Исключение составляют лишь несовпадающие и обозначенные точечными линиями пики: три пика на кривой самцов-мутантов и пять пиков – на кривой самок-мутантов. Среди них следует отметить большой пик под номером 12, характерный только для самок-мутантов.

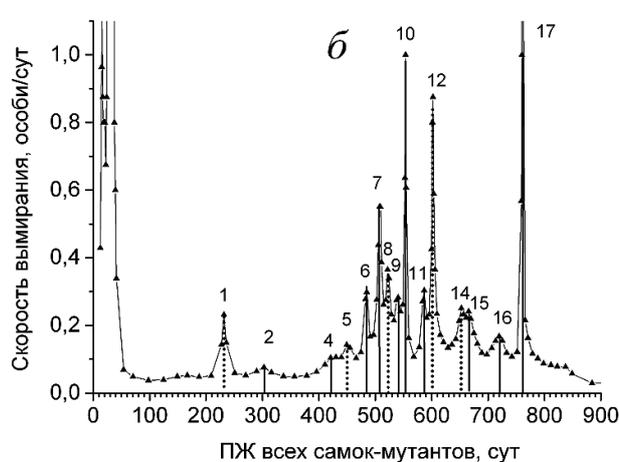
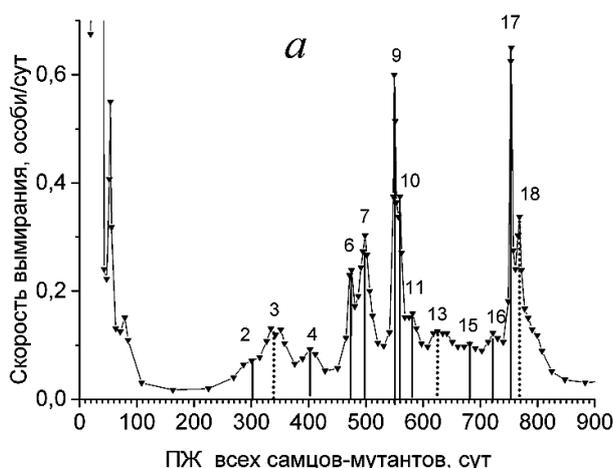


Рис. 1. Дифференциальные кривые смертности для групп: *a* – самцов-мутантов, *б* – самок-мутантов. Пики, совпадающие на графиках *a* и *б* по положению на оси ПЖ, отмечены непрерывными линиями и одинаковыми числами, не совпадающие – точечными линиями и разными числами в системе нумерации мышей-мутантов

Таблица 1. Положение пиков в сутках на дифференциальных кривых смертности самцов-мутантов (*a*) и самок-мутантов (*b*) на рис. 1

№ пика	Все самцы-мутанты (<i>a</i>)	Все самки-мутанты (<i>b</i>)
1	—	232 ± 14
2	301 ± 18*	303 ± 18
3	342 ± 10	—
4	402 ± 15	421 ± 12
5	—	449 ± 9
6	475 ± 7	485 ± 6
7	499 ± 4	507 ± 3
8	—	522 ± 4
9	550 ± 4	541 ± 4
10	560 ± 4	554 ± 4
11	582 ± 8	587 ± 5
12	—	602 ± 2
13	625 ± 9	—
14	—	653 ± 5
15	681 ± 10	666 ± 5
16	722 ± 10	720 ± 7
17	754 ± 4	761 ± 3
18	768 ± 4	—

Примечание. В этой и последующих таблицах прочерк означает отсутствие парных пиков на графиках; звездочкой отмечено положение плеч пиков на оси ПЖ, интерпретируемых как самостоятельные пики; после знака ± приведена допустимая погрешность смещения пиков в сутках, вычисленная, как описано в разделе «Материалы и методы».

Чтобы подтвердить закономерность положения пиков на кривых, группы самцов-мутантов и самок-мутантов были разбиты на подгруппы двумя способами, как описано в разделе «Материалы и методы».

Дифференциальные кривые смертности для каждой из четырех подгрупп самцов-мутантов представлены на рис. 2.

Кривые в подгруппах самцов-мутантов, полученные из данных о смертности за первые четыре года наблюдений (71 особь и 4 пика) и за последующие четыре года наблюдений (71 особь и 8 пиков) представлены соответственно на графиках *a* и *b* рис. 2. Эти кривые можно рассматривать как результат двух независимых опытов, проведенных в разное время.

Из рис. 2, *a*, *b* и колонок *a* и *b* в табл. 2 следует, что три пика (2, 7 и 17) совпадают по положению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на рис. 2, *a* составляет 75%, а на рис. 2, *b* — 37%. Уменьшение доли совпадающих пиков к общему числу пиков в последующие четыре года наблюдений можно интерпретировать как увеличение числа критических состояний в онтогенезе самцов-мутантов в результате допол-

нительных мутаций, приобретенных в последующих поколениях.

Кривые в подгруппах самцов-мутантов, полученные из данных о смертности нечетных особей ряда (71 особь, 5 пиков) и четных особей ряда (71 особь, 5 пиков), представлены соответственно на графиках *v* и *z* рис. 2. Такое разделение данных на независимые подгруппы имитирует случайность выборок из всего ряда самцов-мутантов. Соответствующие кривые можно рассматривать как результат двух параллельных исследований, проведенных в один и тот же отрезок времени.

Из рис. 2, *v*, *z* и колонок *v* и *z* в табл. 2 следует, что три пика (7, 10 и 17) совпадают по положению на оси ПЖ, и что доля совпадающих пиков от общего количества пиков на графиках *v* и *z* рис. 2 составляет по 60%. Это значит, что отношение совпадающих пиков к общему количеству пиков в каждой подгруппе стремится к постоянной величине, как и должно быть при случайных выборках.

Группа данных о ПЖ самок-мутантов, так же как и группа данных о ПЖ самцов-мутантов, была разбита на подгруппы двумя способами. Соответствующие им дифференциальные кривые смертности представлены на рис. 3.

Дифференциальные кривые смертности в подгруппах самок-мутантов, полученные из данных о смертности за первые четыре года наблюдений (74 особи и 7 пиков) и за последующие четыре года наблюдений (73 особи и 7 пиков), представлены соответственно на графиках *a* и *b* рис. 3. Аналогично случаю самцов-мутантов, эти кривые можно рассматривать как результат двух независимых опытов, проведенных в разное время.

Таблица 2. Положение пиков в сутках на дифференциальных кривых смертности в подгруппах самцов-мутантов (*a*, *b*, *v*, *z*) на рис. 2

№ пика	Все самцы-мутанты			
	1-я половина (<i>a</i>)	2-я половина (<i>b</i>)	нечетные особи (<i>v</i>)	четные особи (<i>z</i>)
2	327 ± 37	334 ± 33*	321 ± 35	—
3	—	376 ± 23	—	353 ± 25
6	—	479 ± 14	—	481 ± 11
7	487 ± 16	506 ± 10	489 ± 20	495 ± 6
10	560 ± 4	—	557 ± 5	555 ± 19*
13	—	619 ± 15	618 ± 11	—
15	—	681 ± 13	—	—
17	751 ± 33	754 ± 5	756 ± 15	762 ± 10
18	—	777 ± 8	—	—

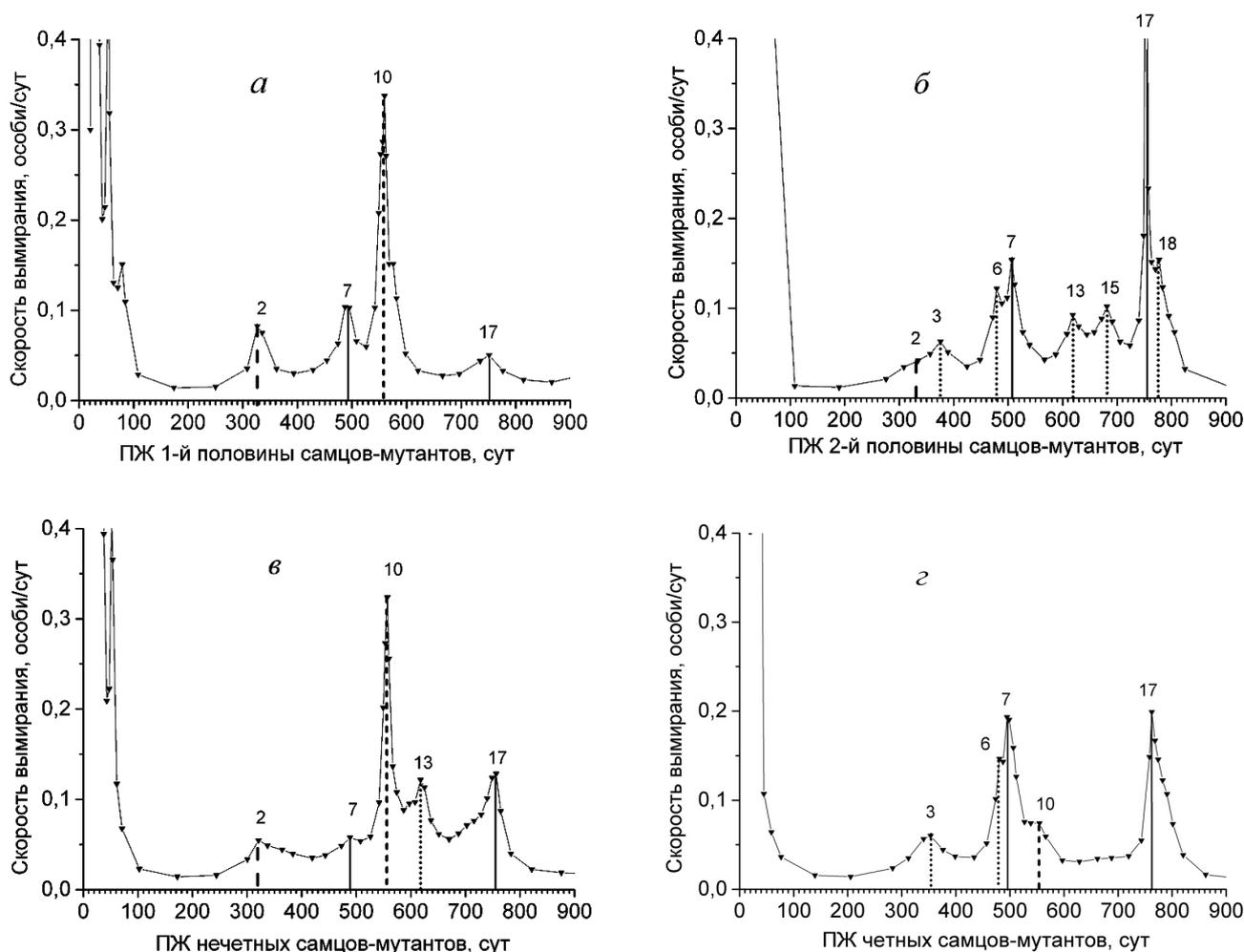


Рис. 2. Дифференциальные кривые смертности самцов-мутантов в подгруппах: *а* – первой и *б* – второй половин ряда, выстроенного в порядке увеличения дат полужизни особей, и в подгруппах: *в* – нечетных, *г* – четных особей того же ряда. Пики с одинаковым положением на оси ПЖ обозначены одинаковыми номерами в системе нумерации мышей-мутантов. Пики, обнаруживаемые на каждом из четырех графиков, отмечены непрерывными вертикальными линиями. Пики, обнаруживаемые на верхних графиках (*а*, *б*) и отсутствующие на одном (*в* либо *г*) или обоих нижних графиках, – линиями, составленными длинными штрихами. Пики, обнаруживаемые на нижних графиках (*в* и *г*) и отсутствующие на одном (*а* либо *б*) или обоих верхних графиках, – линиями, составленными короткими штрихами. Пики, обнаруживаемые на одном из верхних графиков (*а* либо *б*) и парные им на одном из нижних графиков (*в* либо *г*) – точечными линиями

Из рис. 3, *а*, *б* и колонок *а* и *б* в табл. 3 следует, что четыре пика (7, 10, 12, 14) совпадают по положению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на графиках *а* и *б* рис. 3 составляет по 57%. При этом пик максимальной скорости вымирания под номером 16 проявился лишь на графике *б* рис. 3, т.е. спустя четыре года от начала опыта. Следует заметить, что аналогичный пик у самцов-мутантов на рис. 2 также наиболее выражен на графике *б*. Можно предположить, что этот пик является следствием поздней мутации, которая распространилась как среди самцов-мутантов, так и среди самок-мутантов, т.е. у самцов-мутантов и самок-мутантов наблюдается тенденция к увеличению

критических состояний в онтогенезе мутантов последующих поколений.

Кривые в подгруппах самок-мутантов, полученные из данных о смертности нечетных особей ряда (74 особи, 6 пиков) и четных особей ряда (73 особи, 7 пиков), представлены соответственно на графиках *в* и *г* рис. 3. Такое разделение данных на независимые подгруппы, как и у самцов-мутантов, имитирует случайность выборки из всего ряда самок-мутантов, а соответствующие кривые можно рассматривать как результат двух параллельных исследований, проведенных в один и тот же отрезок времени. Из рис. 3, *в*, *г* и колонок *в* и *г* в табл. 3 следует, что четыре пика (7, 12, 14 и 17) совпадают по поло-

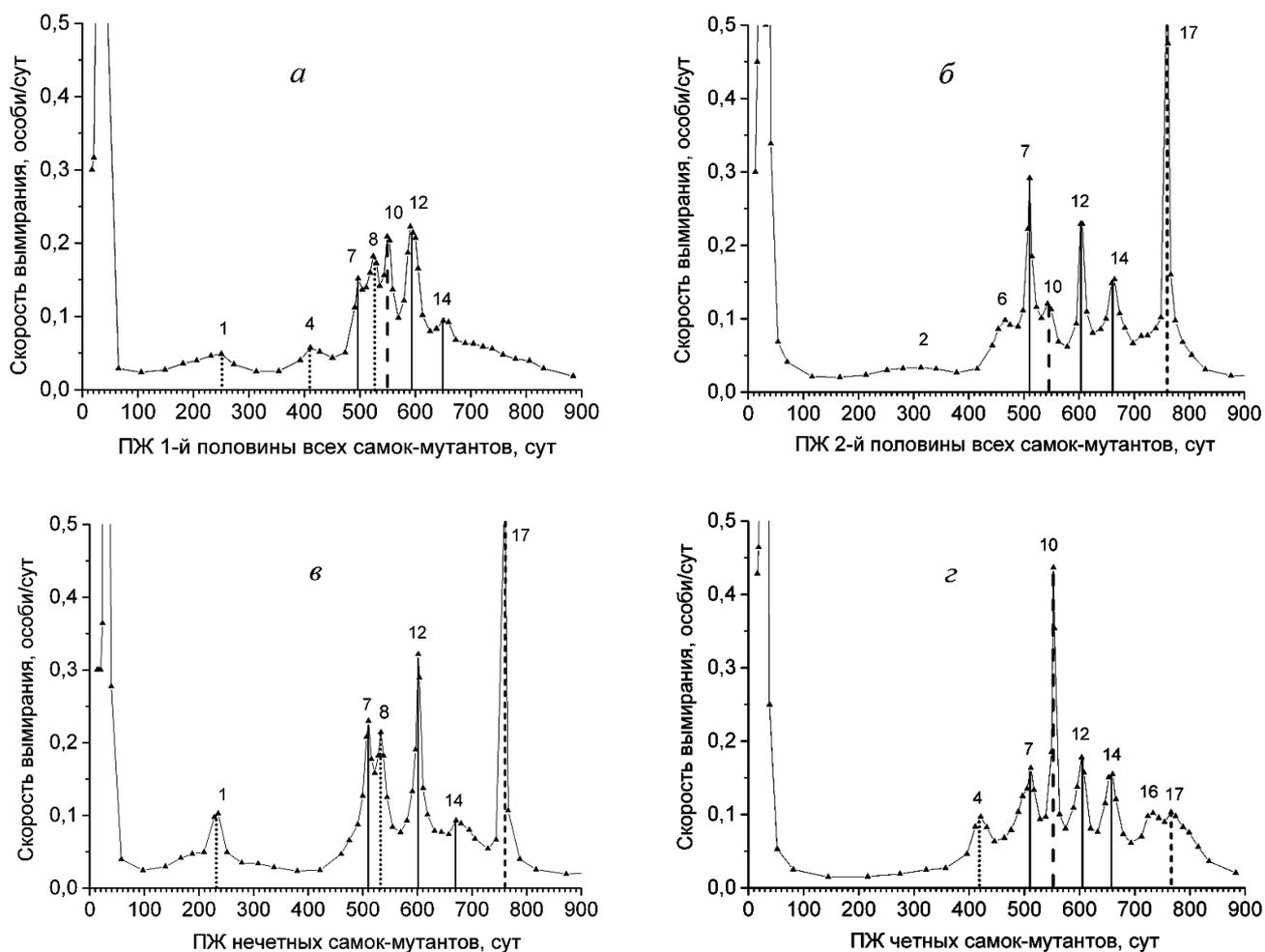


Рис. 3. Дифференциальные кривые смертности самок-мутантов в подгруппах: *a* – первой и *б* – второй половин ряда, выстроенного в порядке увеличения дат полужизни особей, и в подгруппах: *в* – нечетных и *г* – четных особей того же ряда. Обозначения – как на рис. 2

жению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на графике *в* составляет 67%, а на графике *г* – 57%. Это означает, что случайная выборка допускает разброс значений при статистических исследованиях. Тот факт, что пики 12 и 14 встречаются на всех графиках дифференциальных кривых смертности самок и отсутствуют на соответствующих графиках дифференциальных кривых смертности самцов, позволяет отнести их к характерным признакам онтогенеза самок.

Кривые зависимости скоростей вымирания нормальных мышей от ПЖ. После обнаружения пиков вымирания мутантов на дифференциальных кривых их смертности и воспроизводимости положения значительной части пиков на оси ПЖ в независимых группах мутантов следующим шагом был поиск подобного феномена у нормальных мышей.

Таблица 3. Положение пиков в сутках на дифференциальных кривых смертности в подгруппах самцов-мутантов (*a*, *б*, *в*, *г*) на рис. 3

№ пика	Все самки-мутанты			
	1-я половина (<i>a</i>)	2-я половина (<i>б</i>)	нечетные особи (<i>в</i>)	четные особи (<i>г</i>)
1	250 ± 9	–	235 ± 20	–
2	–	313 ± 34	–	–
4	411 ± 27	–	–	421 ± 18
6	–	466 ± 14	–	–
7	497 ± 11	510 ± 7	510 ± 6	512 ± 8
8	524 ± 7	–	533 ± 6	–
10	549 ± 7	543 ± 11	–	553 ± 8
12	591 ± 6	603 ± 10	601 ± 6	604 ± 10
14	651 ± 13	664 ± 10	671 ± 12	660 ± 10
16	–	–	–	733 ± 12
17	–	760 ± 8	750 ± 26	760 ± 12

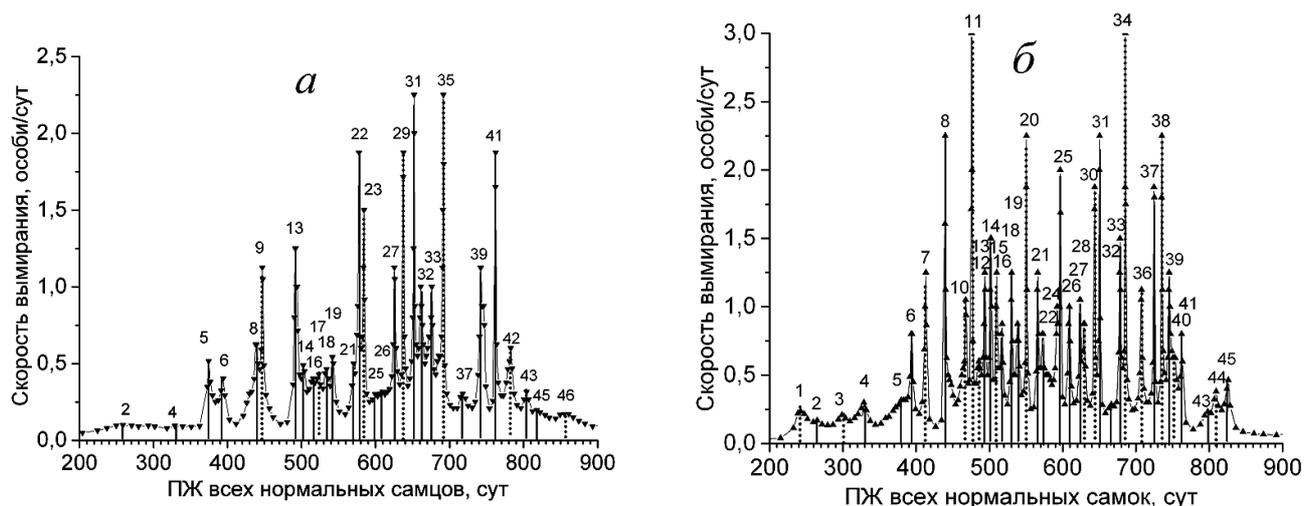


Рис. 4. Дифференциальные кривые смертности для групп: *a* – нормальных самцов и *б* – нормальных самок. Совпадающие на графиках *a* и *б* по положению на оси ПЖ пики отмечены непрерывными линиями и одинаковыми числами, не совпадающие – точечными линиями и разными числами в системе нумерации нормальных мышей

Дифференциальные кривые смертности в группах нормальных самцов (209 особей, 29 пиков) и нормальных самок (249 особей, 39 пиков), полученные из данных о смертности за восемь лет наблюдений, представлены соответственно на графиках *a* и *б* рис. 4.

Из рис. 4, *a*, *б* и колонок *a* и *б* в табл. 4 следует, что 23 пика (2, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 37, 39, 41, 43, 45) совпадают на графиках по положению на оси продолжительности жизни, и что их доля от общего ко-

личества пиков на рис. 4, *a* составляет 79%, а на рис. 4, *б* – 59%. Совпадение на графиках от 3/5 до 4/5 пиков от общего их числа подтверждает наличие запрограммированных в онтогенезе критических периодов развития у нормальных самцов и самок, а также, как и в случае мышей-мутантов, указывает на малую зависимость их положения на оси ПЖ от пола мутантов. Только шесть пиков на рис. 4, *a* и 16 пиков рис. 4, *б* являются уникальными для групп нормальных самцов и самок соответственно.

Таблица 4. Положение пиков в сутках на дифференциальных кривых смертности нормальных самцов (*a*) и нормальных самок (*б*) на рис. 4

№ пика	Все нормальные самцы (<i>a</i>)	Все нормальные самки (<i>б</i>)	№ пика	Все нормальные самцы (<i>a</i>)	Все нормальные самки (<i>б</i>)	№ пика	Все нормальные самцы (<i>a</i>)	Все нормальные самки (<i>б</i>)
1	–	242 ± 7	16	516 ± 3	517 ± 2	31	652 ± 1	650 ± 2
2	259 ± 11	265 ± 7	17	523 ± 3	–	32	661 ± 1	666 ± 4
3	–	299 ± 6	18	534 ± 3	530 ± 2	33	676 ± 2	678 ± 1
4	329 ± 12	329 ± 5	19	542 ± 3	539 ± 2	34	–	686 ± 1
5	374 ± 5	379 ± 3*	20	–	551 ± 2	35	692 ± 1	–
6	394 ± 5	393 ± 2	21	570 ± 3	566 ± 2	36	–	707 ± 2
7	–	413 ± 3	22	578 ± 1	579 ± 2	37	718 ± 4	725 ± 2
8	439 ± 2	440 ± 3	23	584 ± 2	–	38	–	735 ± 1
9	447 ± 2	–	24	–	592 ± 1	39	742 ± 1	745 ± 1
10	–	468 ± 2	25	599 ± 4	597 ± 2	40	–	754 ± 2*
11	–	476 ± 1	26	609 ± 3	609 ± 2	41	762 ± 3	762 ± 4
12	–	486 ± 2	27	625 ± 2	624 ± 2	42	783 ± 2	–
13	492 ± 1	494 ± 1	28	–	630 ± 2	43	804 ± 4	798 ± 5
14	502 ± 3	502 ± 1	29	638 ± 2	–	44	–	809 ± 4
15	–	510 ± 2	30	–	644 ± 2	45	818 ± 5	826 ± 5

Как можно видеть, дифференциальные кривые смертности нормальных мышей содержат больше пиков ускоренного вымирания, чем аналогичные кривые мутантов. В отличие от мутантов, у которых количество пиков на кривых для обоих полов примерно одинаково, у нормальных мышей количество пиков на кривой самок заметно превосходит количество пиков на аналогичной кривой самцов. Вероятно, это обусловлено разным числом мышей, данные по которым были использованы для построения кривых. Чтобы исключить это затруднение и получить дополнительные доказательства дос-

товерности предположения о программировании рисков смерти в онтогенезе нормальных мышей, как и в случае мышей-мутантов, было изучено распределение пиков на дифференциальных кривых смертности в равных по численности четырех подгруппах нормальных самцов и в аналогичных подгруппах нормальных самок. Для каждой подгруппы были построены графики дифференциальных кривых смертности, приведенные на рис. 5 и 6.

Дифференциальные кривые смертности в подгруппах нормальных самцов, полученные из данных о смертности за первые четыре года наб-

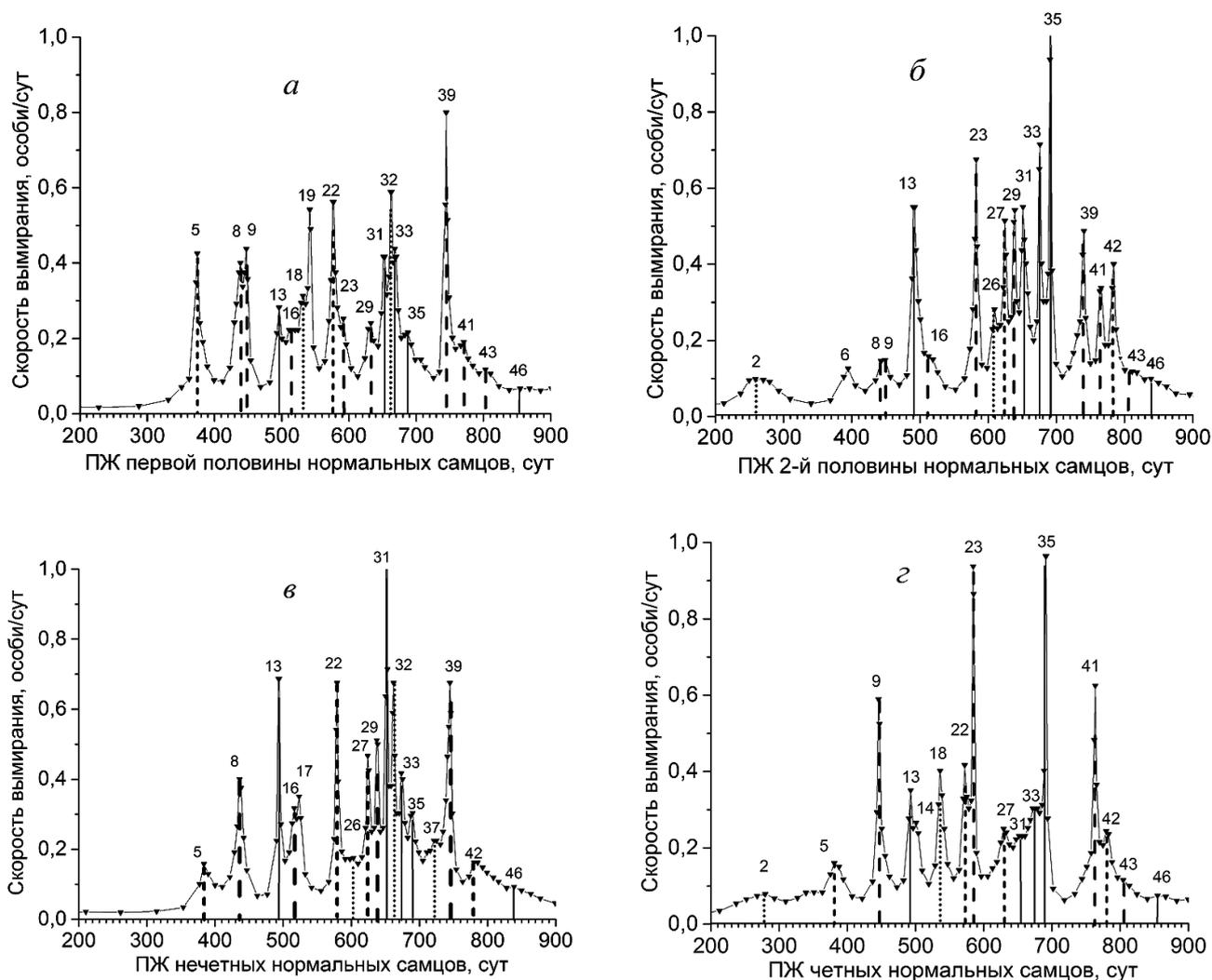


Рис. 5. Дифференциальные кривые смертности нормальных самцов в подгруппах: *а* – первой и *б* – второй половин ряда, выстроенного в порядке увеличения дат полужизни особей, и в подгруппах: *в* – нечетных и *г* – четных особей того же ряда. Пики с одинаковым положением на оси ПЖ обозначены одинаковыми номерами в системе нумерации нормальных мышей. Пики, обнаруживаемые на каждом из четырех графиков, отмечены непрерывными вертикальными линиями. Пики, обнаруживаемые на верхних графиках (*а* и *б*) и отсутствующие на одном (*в* либо *г*) или обоих нижних графиках, – линиями, составленными длинными штрихами. Пики, обнаруживаемые на нижних графиках (*в* и *г*) и отсутствующие на одном (*а* либо *б*) или обоих верхних графиках, – линиями, составленными короткими штрихами. Пики, обнаруживаемые на одном из верхних графиков (*а* либо *б*) и парные им на одном из нижних графиков (*в* либо *г*) – точечными линиями

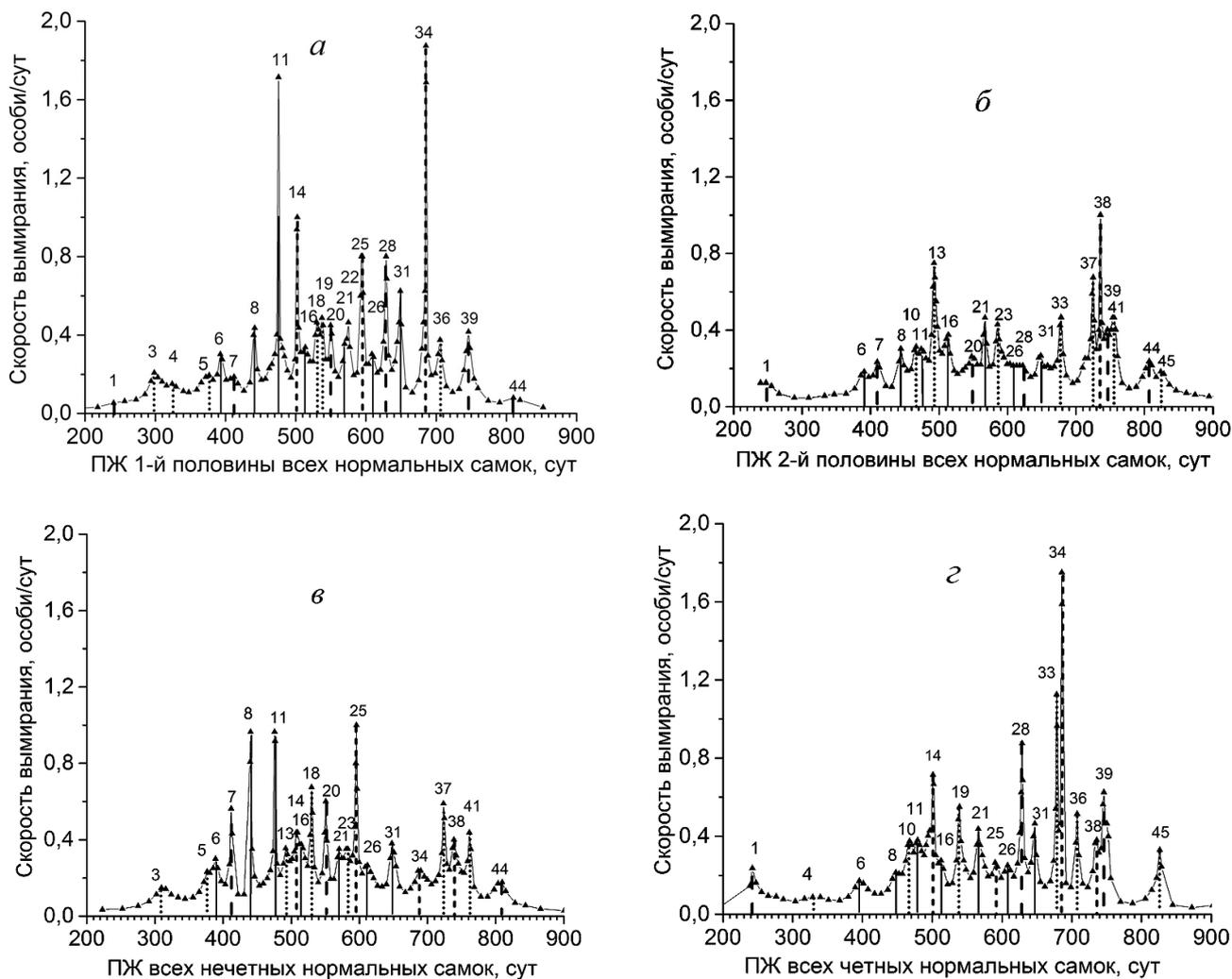


Рис. 6. Дифференциальные кривые смертности нормальных самок в подгруппах: *а* – первой и *б* – второй половин ряда, выстроенного в порядке увеличения дат полужизни особей, и в подгруппах: *в* – нечетных и *г* – четных особей того же ряда. Обозначения – как на рис. 5

людений (105 особей и 18 пиков) и за последующие четыре года наблюдений (104 особи и 18 пиков), представлены соответственно на графиках *а* и *б* рис. 5. Эти кривые можно рассматривать как результат двух независимых опытов, проведенных в разное время.

Из рис. 5, *а*, *б* и колонок *а* и *б* в табл. 5 следует, что 13 пиков (8, 9, 13, 16, 23, 29, 31, 33, 35, 39, 41, 43, 46) совпадают по положению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на каждом графике составляет по 72%.

Дифференциальные кривые смертности в подгруппах нормальных самцов, полученные из данных о смертности нечетных особей ряда (105 особей, 17 пиков) и четных особей ряда (104 особи, 16 пиков), представлены соответственно на графиках *в* и *г* рис. 5. Такое разделение дан-

ных на независимые подгруппы имитирует случайность выборок из всего ряда самцов-мутантов. Поэтому соответствующие кривые можно рассматривать как результат двух параллельных исследований, проведенных в один и тот же отрезок времени. Из рис. 5, *в*, *г* и колонок *в* и *г* в табл. 5 следует, что девять пиков (5, 13, 22, 27, 31, 33, 35, 42, 46) совпадают по положению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на рис. 5, *в* составляет 53%, а на рис. 5, *г* – 56%.

Дифференциальные кривые смертности в подгруппах нормальных самок, полученные из данных о смертности за первые четыре года наблюдений (125 особей и 23 пика) и за последующие четыре года наблюдений (124 особи и 21 пик), представлены соответственно на графиках *а* и *б* рис. 6. Как и в случае самцов, эти кривые можно

Таблица 5. Положение пиков в сутках на дифференциальных кривых смертности в подгруппах нормальных самцов (*a*, *b*, *в*, *г*) на рис. 5

№ пика	Нормальные самцы			
	1-я половина (<i>a</i>)	2-я половина (<i>b</i>)	нечетные особи (<i>в</i>)	четные особи (<i>г</i>)
2	—	259 ± 13	—	280 ± 15
5	374 ± 6	—	384 ± 16	381 ± 9
6	—	395 ± 18	—	—
8	439 ± 3	443 ± 10*	436 ± 4	—
9	447 ± 5	449 ± 10	—	446 ± 6
13	496 ± 7	492 ± 3	493 ± 7	493 ± 5
14	—	—	—	501 ± 5
16	515 ± 5*	513 ± 7*	516 ± 4	—
17	—	—	523 ± 5	—
18	532 ± 4	—	—	536 ± 5
19	541 ± 4	—	—	—
22	577 ± 3	—	579 ± 4	572 ± 4
23	592 ± 6	582 ± 4	—	584 ± 4
26	—	609 ± 5	603 ± 6	—
27	—	624 ± 3	624 ± 4	629 ± 5
29	633 ± 6	639 ± 3	637 ± 3	—
31	653 ± 3	651 ± 3	652 ± 2	656 ± 4
32	662 ± 2	—	662 ± 2	—
33	668 ± 3	676 ± 3	673 ± 3	675 ± 4
35	688 ± 6	691 ± 2	690 ± 4	691 ± 3
37	—	—	725 ± 5	—
39	745 ± 5	740 ± 4	745 ± 3	—
41	771 ± 7	766 ± 5	—	763 ± 4
42	—	784 ± 5	785 ± 8	779 ± 5
43	803 ± 10	805 ± 8*	—	804 ± 9*
46	855 ± 15	839 ± 11	839 ± 12	855 ± 14

рассматривать как результат двух независимых исследований, проведенных в разное время.

Из рис. 6, *a*, *b* и колонок *a* и *b* в табл. 6 следует, что 13 пиков (1, 6, 7, 8, 11, 16, 20, 21, 26, 28, 31, 39, 44) совпадают по положению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на рис. 6, *a* составляет 56%, а на рис. 6, *b* — 62%.

Дифференциальные кривые смертности в подгруппах нормальных самок, полученные из данных о смертности нечетных особей ряда (125 особей, 21 пик) и четных особей ряда (124 особи, 20 пиков), представлены соответственно на графиках *в* и *г* рис. 6. Такое разделение данных на независимые подгруппы имитирует случайные выборки из всего ряда нормальных самок. Так же, как и в случае самцов, соответствующие кривые можно рассматривать как результат двух параллельных исследований, проведенных в один и тот же отрезок времени. Из рис. 6, *в*, *г* и

колонок *в* и *г* в табл. 6 следует, что 11 пиков (6, 8, 11, 14, 16, 21, 25, 26, 31, 34, 38) совпадают по положению на оси ПЖ, и что их доля от общего количества пиков на рис. 6, *в* составляет 52%, а на рис. 6, *г* — 55%.

Можно предположить, что пониженный процент совпадения пиков в независимых подгруппах самок по сравнению с аналогичными подгруппами самцов на дифференциальных кривых смертности обусловлен физиологическими перестройками организма самок при беременности.

Таблица 6. Положение пиков в сутках на дифференциальных кривых смертности в подгруппах нормальных самок (*a*, *b*, *в*, *г*) на рис. 6

№ пика	Нормальные самки			
	1-я половина (<i>a</i>)	2-я половина (<i>b</i>)	нечетные особи (<i>в</i>)	четные особи (<i>г</i>)
1	241 ± 21	247 ± 16	—	242 ± 15
3	299 ± 7	—	310 ± 10	—
4	324 ± 7	—	—	329 ± 13
5	377 ± 6	—	377 ± 5	—
6	393 ± 5	391 ± 8	389 ± 4	395 ± 8
7	412 ± 7	410 ± 7	412 ± 6	—
8	442 ± 5	444 ± 6	440 ± 5	448 ± 6
10	—	467 ± 4	—	468 ± 3
11	476 ± 2	474 ± 4	476 ± 3	479 ± 3
13	—	493 ± 2	492 ± 4	—
14	502 ± 3	—	507 ± 3	501 ± 2
16	514 ± 3	514 ± 4	515 ± 3*	513 ± 4
18	530 ± 3	—	530 ± 3	—
19	537 ± 3	—	—	539 ± 3
20	550 ± 4	548 ± 4	551 ± 4	—
21	568 ± 4*	567 ± 4	570 ± 4	566 ± 3
22	575 ± 3	—	—	—
23	—	585 ± 3	583 ± 3	—
25	593 ± 3	—	596 ± 2	590 ± 5
26	608 ± 4	613 ± 5*	612 ± 4	608 ± 5
28	629 ± 3	622 ± 5*	—	629 ± 2
31	649 ± 4	649 ± 5	648 ± 4	647 ± 4
33	—	678 ± 4	—	678 ± 2
34	685 ± 2	—	686 ± 5	686 ± 3
36	706 ± 5	713 ± 5*	—	708 ± 5
37	—	725 ± 3	723 ± 3	—
38	—	735 ± 2	739 ± 4	736 ± 4
39	746 ± 4	746 ± 3	—	746 ± 2
41	—	756 ± 3	761 ± 5	—
44	810 ± 16	—	809 ± 9	—
45	—	824 ± 6	—	826 ± 11

Наличие пиков с одинаковым положением на дифференциальных кривых смертности, построенных с использованием независимых групп и подгрупп данных о ПЖ мышей, приводит к выводу о генетическом программировании периодов повышенного риска смерти в онтогенезе мышей. Как можно видеть из графиков, скорость вымирания мышей на вершине пика иногда превосходит скорость вымирания в период устойчивого развития у его основания более чем в 10 раз. С другой стороны, сами пики с одинаковым положением на осях ПЖ существенно различаются по величине. Это различие можно объяснить тем, что величина запрограммированных рисков смерти может меняться под влиянием внешних воздействий, не связанных с внутренней программой развития организма. Наличие пика на одной дифференциальной кривой смертности и отсутствие на парной ей независимой кривой означает, что при благоприятном внешнем воздействии вероятность риска смерти в критический период может снижаться до минимальных значений, характерных для периодов устойчивого развития.

Известное сходство генома человека и мыши указывает на то, что воспроизводимость положения пиков на дифференциальных кривых смертности мышей может быть обнаружена и у людей. Ее можно попытаться проследить, используя статистические данные о смертности приматов в гомогенных популяциях обезьяньих питомников [7]. Однако генетическая гетерогенность в популяциях людей с неизбежностью приводит к сглаженным кривым смертности, согласующимся с моделью Гомперца [5], затрудняя выявление неоднородностей на кривых.

Общепринято, что сходство однойцевых близнецов определяется идентичностью их генома. Поэтому известный факт, что различие в ПЖ однойцевых близнецов человека заметно меньше, чем у разнотельцевых, объясняют тем, что ПЖ запрограммирована в геноме [8]. С другой стороны, одновременность естественной смерти однойцевых близнецов — не слишком частое явление. Отсутствие строгого контроля за ПЖ со стороны генома у близнецов человека, так же как и у мышей, можно интерпретировать как программирование сроков не самой смерти, а повышенной или пониженной ее вероятности.

До 60% людей умирает внезапно [9]. Непосредственной причиной внезапной смерти обычно бывает остановка работы сердца в результате инфаркта миокарда. Те, кто пережили инфаркт,

часто быстро умирают от повторного инфаркта, в то время как другие живут еще десятилетиями. Эти факты можно объяснить тем, что первые еще не вышли из критического периода развития сердечной патологии, а вторые преодолели его и перешли к новому периоду устойчивого развития. Здесь напрашивается аналогия с гибелью лососевых после нереста. Общеизвестно, что их смерть происходит в результате генетически запрограммированного быстро развивающегося процесса старения. Имеются наблюдения, что при некоторых условиях этот процесс обратим [10], т.е. из критического состояния лососи могут переходить к очередной стадии устойчивого развития.

Из определения случайности как непознанной закономерности следует, что теория старения за счет накопления случайных ошибок на практике оправдывает отказ от поиска закономерностей. Последнее свидетельствует в пользу принципиальной правоты тех, кто настаивает на генетическом программировании продолжительности жизни [11], оставляя противникам этой точки зрения лишь возможность спекулировать на отсутствии достаточных знаний о механизмах программирования. С другой стороны, вариативность величины пиков на дифференциальных кривых смертности объясняет факты, свидетельствующие в пользу той точки зрения, что старение и смерть обусловлены накоплением ошибок в результате взаимодействия организма со средой [12]. Признание концепции генетического программирования во времени вероятности смерти и изменения этой вероятности под влиянием воздействия среды позволяет согласовать противоположные позиции. При этом для целенаправленного влияния на ПЖ в кажущейся случайности внешних воздействий следует искать скрытые закономерности.

Благодарности

Автор выражает благодарность заведующей вивариумом ИНБИ РАН Л.А. Денисовой за всестороннюю помощь в осуществлении технической части эксперимента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы № 28 фундаментальных исследований Президиума РАН на 2014 г. «Происхождение биосферы и эволюция геобиологических систем» в рамках Подпрограммы I.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малыгин А.Г. (2012) Вариации продолжительности жизни мышей в процессе их роста и старения, *Доклады МОИП Секция геронтологии*, **50**, 56–65.
2. Малыгин А.Г. (2012) Осцилляции жизнеспособности мышей в процессе их роста и старения, в кн. *Проблемы зарождения и эволюции биосферы*, ч. 2 (под ред. Галимова Э.М.), КРАСАНД, Москва, с. 635–639.
3. Malygin, A.G. (2013) Graduated change of life expectancy in mice ontogenesis, *Russ. J. Dev. Biol.*, **44**, 48–55.
4. Malygin, A.G. (2013) Age fluctuations in mortality of mice with mutation causing growth retardation, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1033–1042.
5. Gompertz, B. (1825) On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining the value of life contingencies, *Phil. Trans. R Soc.*, **115**, 513–583.
6. Мьельников С.В., Опарина Т.И., Бычкова И.Б. (2015) О дискретности кривых дожития. Сообщение 1. Отклонения от закона Гомперца у линии Canton-S *Drosophila melanogaster*, *Усп. геронтол.*, **28**, 624–628.
7. Малыгин А.Г. (2016) Воспроизводимые пики на дифференциальных кривых смертности мышей как перспектива для поиска аналогичных закономерностей у приматов, в сб. *Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии: материалы III Международной конференции* (Сочи–Адлер, 8–10 августа 2016 г.), **1**, 75–87.
8. Лэмб М. (1980) *Биология старения* (пер. с англ.), Мир, Москва, с. 208.
9. Внезапная смерть (1982) *Материалы 2-го советско-американского симпозиума*, 6–8 декабря 1979 г., Индианаполис, США (под ред. Вихерта А.М. (СССР) и Ляуна Б. (США)), Медицина, Москва, с. 304.
10. Зюганов В.В. (2005) Парадокс паразита, продлевающего жизнь хозяина. Как жемчужница выключает программу ускоренного старения у лосося, *Известия РАН Сер. Биол.*, № 4, 435–441.
11. Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) Aging as a mitochondria-mediated atavistic program. Can aging be switched off? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1054**, 145–164.
12. Халявкин А.В. (1998) Взаимодействие «организм–среда» и причины старения, *Усп. геронтол.*, **2**, 43–48.

**NEW DATA ON PROGRAMMED RISKS
OF DEATH IN NORMAL MICE AND MICE
WITH MUTATION OF GROWTH INHIBITION**

A. G. Malygin

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

Received August 30, 2016
Revision received March 23, 2017

Study of lifespan of normal mice and mice with a mutation of growth retardation showed that the rate of mortality in ontogeny experiences reproductive fluctuations. The position of peaks of mortality on curves of dependence of rate of mortality on lifespan (differential curve of mortality) substantially coincides both in heterosexual groups of mutants and in independent unisexual subgroups of mutants. On differential curves of mortality for mutant mice, there is a peak of mortality at one month age that is absent in normal mice. For normal mice, the coincidences in position of most peaks are observed for independent male subgroups and partly in independent female subgroups. This can be explained by shifts of mortality peaks of females because of performance of reproductive functions. Coincidences in the position of peaks on differential curves of mouse mortality, both in independent groups and subgroups, specify the naturally determined manifestation of the increased risks of death at specific ages. This pattern can be explained by programming in the genome of both the timing of increased risks of death and the separating periods of sustainable development.

Keywords: lifespan, mice, mutation of growth retardation, differential mortality curves, mortality peaks, Gompertz model