

ИСЧИСЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ: АНАЛИЗ КРИВЫХ ВЫЖИВАНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ, КОЛЕБАНИЕ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ, ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ПОКАЗАТЕЛИ ЕЕ РАЗБРОСА

© 2024 Г.А. Шиловский^{1,2,3}

¹НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия; электронная почта: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119234 Москва, Россия

³Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, 127051 Москва, Россия

Поступила в редакцию 24.11.2023

После доработки 24.11.2023

Принята к публикации 29.12.2023

В работе приведена история изучения данных по продолжительности жизни, проводимого в НИИ ФХБ под руководством акад. В.П. Скулачева, начиная с 70-х гг. XX века, с особым акцентом на последнее десятилетие. Применение, помимо гомпертцевых методов анализа, моделей ускоренного отказа (AFT, accelerated failure time) и анализа коэффициента вариации (КВ) продолжительности жизни (ПЖ) позволяет проверять кривые выживания на наличие временного масштабирования (фактически на проявление ускоренного старения), без изменения формы кривой выживания с сохраняющимся КВ. Модификация модели AFT фактически предполагает использовать в качестве нулевой гипотезы «временное масштабирование», позволяя отделять количественные отличия в динамике старения от качественных. Также показано, что сравнивать данные по выживанию видов с кривой выживания исходной формы (особенно «плоские», без выраженного роста вероятности смерти с возрастом, характерные для медленно стареющих видов) возможно при рассмотрении распределения ПЖ как статистической случайной величины и сравнении параметров такого распределения. Так, показано, что чем выше влияние (в дополнение к возраст-зависимой смертности) компоненты смертности, вызванной внешними причинами (фоновой смертности), тем выше будет неупорядоченность значений смертности, тем дальше значение КВ ПЖ человека будет от КВ, характерного для людей из развитых стран (15–20%). Для сравнения, для парагвайских индейцев-аче величина КВ ПЖ составляет 100% (а если рассматривать [по методике Jones et al.] группу только с начала полового созревания – 57%). Следующим шагом, по В.П. Скулачеву, является рассмотрение колебаний смертности как меры неупорядоченности данных по выживанию. Важные для последующего анализа данные, однако, могут быть получены уже при визуальном анализе кривых выживания. Так, Sokolov и Severin {2024, Биохимия} обнаружили, что мутации по-разному влияют на форму кривых выживания. В одном случае кривая выживания (I типа) в целом сохраняет стандартную (выпуклую) ректангуляризованную форму, а в случае кривой II типа происходит резкое увеличение смертности, и кривая становится похожей на вогнутую экспоненту с высоким постоянным уровнем смертности. Примечательно, что, несмотря на такие различия, мутации I и II группы имеют сходную природу. Они связаны с i) «метаболизмом ДНК» (репарация, транскрипция, репликация ДНК); ii) защитой от окислительного стресса, связанной с активностью транскрипционного фактора Nrf2; iii) регуляцией пролиферации, причем эти категории могут перекрываться. Тем не менее эти разные мутации имеют, видимо, схожий результат на уровне организма: ускорение старения по закону Гомпертца. Возможно, это можно объяснить тем, что все эти мутации, каждая своим уникальным путем, либо снижают ПЖ клеток, либо ускоряют переход в сенесцентное состояние, что поддерживает концепцию В.П. Скулачева о множественности путей старения (хронического феноптоза).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кривые смертности, старение, неравномерность продолжительности жизни, феноптоз, острый феноптоз, биоритмы, хронобиология.

DOI: 10.31857/S0320972524020138 EDN: XMARUU

ВВЕДЕНИЕ

В настоящем номере журнала «Биохимия», посвященном памяти выдающегося геронтолога и биохимика Владимира Петровича Скулачева, вышла статья [1], где упоминается тот самый диалог, в котором было высказано предположение, что не только величина видовой предположительности жизни (ПЖ) [2], но и траектория ее достижения в когорте (кривая выживания), и сравнение таких кривых имеют важное значение для решения задач одного из направлений геронтологии, развиваемых в НИИ ФХБ, а именно направлений, связанных с биологией ПЖ.

Именно это направление является для НИИ ФХБ исторически наиболее ранним и развивалось в отделе биоэнергетики еще с 1970-х гг. (см., например, работу Гаврилова и соавт. [3]), а в 1991 г. вышла (сразу на двух языках) монография по этому направлению геронтологии, с тех пор считающаяся классическим учебником на данную тему [4]. Известно, что по закону Гомпертца увеличение вероятности смерти с возрастом (по крайней мере в определенном возрастном интервале) происходит согласно экспоненциальной зависимости. Этому закону подчиняются кривые выживания по крайней мере у млекопитающих, а также у некоторых лабораторных животных: нематод и дрозофил (подробнее о характере кривых выживания у животных см. далее) [5, 6].

Шли годы, и выяснилось, что не все задачи удобно решать с помощью анализа таблиц выживания с использованием уравнения Гомпертца (или Гомпертца–Мейкема) как модели повышения риска смерти с возрастом, что выяснилось, например, при дискуссии о границах применения константы Мейкема и производной от закона Гомпертца корреляции Стрелера–Милдвана [4–6]. Предположения, обсуждаемые в статье Sokolov et al. [1], были интересными для Владимира Петровича, и десять лет назад он создал в Институте небольшую группу для изучения этой темы и руководил ею, принимая самое непосредственное участие в ее работе (см., например, опубликованные работы [7–10]).

Sokolov и Severin [1] продемонстрировали результаты наиболее простого метода предварительных исследований, визуального сравнения кривых выживания на примере десяти линий мутантных прогерических мышей из опубликованных работ [11–17], и обнаружили, что они бывают двух типов: кривые выживания **I типа**, похожие на таковые контрольных мышей, и кривые **II типа**, которые имеют форму *перевернутой*

экспоненты (или похожи на нее). Следует отметить, что речь здесь идет лишь о предупредительном первичном анализе данных, позволяющем, однако, оценить тяжесть воздействия изучаемой мутации на ход кривой выживания ее носителей. На самом деле обычная кривая выживания плохо аппроксимируется перевернутой экспонентой. Эта функция [вида $\exp(-ct)$] не имеет точек перегиба, но имеет длинный хвост и заметно отличается от прямой линии. На приведенных же в работе Sokolov et al. [1] функциях точка перегиба видна даже на ступенчатом графике. Этот факт не совсем корректно игнорировать при анализе кривых выживания. Ведь точка перегиба означает наличие долгожителей, которые вполне заметны и не могут объясняться ошибкой измерения. Для последующего анализа данных в работах группы В.П. Скулачева применялись методы, рассмотренные в следующем разделе.

МОДЕЛИ АНАЛИЗА ДАННЫХ

Работы группы В.П. Скулачева. Коэффициент вариации (КВ). Одной из основных вех этого направления исследований можно считать работу В. П. Скулачева, Н. и Л. Гавриловых и одного из авторов обсуждаемой статьи [1], Ф.Ф. Северина [18]. Используя данные национального обследования населения США и 14 наиболее развитых стран, они перешли от рассмотрения кривых выживания к изучению **ПЖ** как случайно распределенной статистической величины, подчеркивая, что важность имеет не только сама величина и ее динамика, но и относительный ее разброс (коэффициент вариации (**КВ**) **ПЖ**). Было показано, что относительные изменчивости параметров развития и старения человека похожи, т.е. относительная изменчивость возраста, когда происходит такое контролируемое в онтогенезе событие, как половое созревание женщины (менархе), и относительная изменчивость возраста начала изменений, связанных со старением (менопауза), и **ПЖ** (как возраста наступления смерти) примерно одинаковы, и **КВ** для них колеблется в районе 15–20% [18]. Позднее аналогичные показатели **КВ** **ПЖ** были получены [7] и при анализе данных из открытой базы [19] по выживанию японок. Действительно, все исследования дополнительных демографических показателей, в том числе и рассматриваемых, например, Баудиш, Вепелем и Кольхеро ([20], для обзора см. работу Skulachev et al. [10]), начались с осознания того, что существуют методы, позволяющие получить новую

Принятые сокращения: КВ – коэффициент вариации; ПЖ – продолжительность жизни; АФТ – модель ускоренного времени отказа (*accelerated failure time*).

информацию о ходе смертности. Так, еще одной не только значимой, но и знаменующей собой определенный этап анализа данных типа ПЖ была опубликованная в 2014 г. в *Nature* работа Института Макса Планка (Росток, ФРГ/Оденсе, Дания) [19], в которой было проведено сравнение кривых выживания, смертности и фертильности широкого спектра систематических групп (23 вида позвоночных, 10 беспозвоночных, 12 сосудистых растений и одна водоросль), начиная с возраста полового созревания до возраста, до которого доживает лишь 5% особей («терминального»). Любопытно, что в итоговой таблице Jones et al. [19] не приводят кривые выживания (и расчет изучаемых показателей) для лабораторных мышей, несмотря на обилие таких данных. Они объясняют это тем, что *кривые выживания линейных мышей сильно искажены по сравнению с другими животными (видимо, за счет груза мутаций, накопившегося в результате содержания в лабораторных условиях)*. Владимир Петрович считал работу Jones et al. воистину фундаментальным трудом, собравшим результаты о наиболее достоверных данных о кривых выживания самых разных видов, и неоднократно обсуждал выводы и идеи этой работы на геронтологических семинарах, в своих статьях [10, 21] и даже в своей книге «Жизнь без старости» [22]. Однако он предположил, что, несмотря на представительность рассмотренной выборки, выводы [19] не столь очевидны, и потому необходимо провести их критический анализ [7, 9]. По итогам расчетов кривые выживаемости, смертности и фертильности, опубликованные Институтом демографических исследований [19], были разделены на 4 большие группы по отношению смертности в терминальном возрасте к средней, где группа I включает виды с наименьшим ростом смертности с возрастом (отношение максимальной смертности к средней за весь исследуемый возрастной интервал), а IV – с наибольшим [7]. Так, на наш взгляд, признаки старения по Гомпертцу отсутствуют у растений и водорослей, некоторых низших Metazoa (стрекающих), а из позвоночных – у земноводных и пресмыкающихся. В наибольшей степени старению по Гомпертцу подвержены, кроме млекопитающих, виды с большим количеством постмитотических клеток, например, насекомые (хотя смертность других артропод, например, крабов, может и не расти с возрастом). Наиболее рельефно ограничения метода [19] проявляются у птиц. Так, крупные птицы, вопреки выводам Jones, все же стареют, но их биологическое старение может начать проявляться в довольно позднем возрасте, до которого в естественных условиях доживает менее 5% особей. Старение же мелких птиц, имеющих много врагов и высокую экзогенную смертность, как предполагается, в природе выявить практически невозможно.

Таким образом, в итоговой таблице они будут находиться рядом с медленно стареющими видами (неоднократно упоминающаяся в биogerонтологической литературе ситуация, когда вызванная внешними причинами смертность настолько велика, что совершенно скрывает собой возраст-зависимую компоненту смертности) (случай, аналогичный кривым **II типа** в работе Sokolov et al. [1]).

Полупараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса (PH, Cox proportional hazards model) и модель ускоренного времени отказа (AFT, accelerated failure time). Предполагается, что мутации у мышей, просто сокращающие ПЖ, будут отличаться в том числе и по форме кривой выживания (pace and shape of aging) от прогрессивных мутаций, которые не только снижают ПЖ, но при которых развиваются и характерные для данного вида признаки возрастных патологий. Поскольку определение форм кривых на глаз не всегда приводит к точным результатам (именно поэтому в свое время отказались от проверок на глаз, например, нормальности распределения), в биogerонтологии стали применяться специальные демографические методы. *Полупараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса (PH, Cox proportional hazards model)* [23] широко применяется в медицине и эпидемиологии, но редко – в исследованиях ПЖ и старения. Она описывает оценку зависящих от возраста уровней смертности в разных условиях, т.е. соотношение рисков (логарифмы функции риска против логарифма времени (*log-cumulative hazard plot*)), что является удобным для медицинских исследований (например, оценки рисков смертности в различные моменты после операции), но не для анализа кривых выживаемости [23, 24]. *Модель ускоренного времени отказа (AFT)* сравнивает не непосредственные вероятности гибели в тот или иной момент времени, а целые кривые выживания. При этом кривые выживания переходят одна в другую путем замены переменных: $S_1(\lambda t) = S_0(t)$, где параметр λ является *безразмерным коэффициентом, определяющим величину эффекта*, который одинаков для любой квантили. Биологический смысл этой формулы состоит в том, что для двух сравниваемых групп особей «биологические часы» идут с разной скоростью, но при этом характер изменения риска смерти с возрастом качественно остается тем же самым. Графически кривые выживаемости S_1 и S_0 будут выглядеть как растянутые или сжатые друг относительно друга по временной оси. При этом средняя, медианная и максимальная ПЖ также изменяются пропорционально, а вышеупомянутый КВ остается [практически] постоянным [25]. Таким образом, имеет место **временное масштабирование** (temporal scaling), когда многие самые разнообразные факторы, увеличивающие

или сокращающие ПЖ (окислительный стресс, изменение температуры или пищевого рациона, мутации), не изменяют форму кривой выживания, а лишь растягивают или сжимают ее вдоль оси времени. Это, по мнению авторов, говорит о существовании программы старения [26]. В работе Swindell et al. [25] «сырые» данные по эффектам различных генетических манипуляций, увеличивающих ПЖ у мышей, анализировали с помощью обеих моделей с целью выбора более точно соответствующей с этими экспериментальными данными. При использовании модели AFT наибольшим влиянием на ПЖ у мышей обладали гомозиготные мутации *Prop1* ($\lambda = 1,48$) и *Pit1* ($\lambda = 1,39$). Несколько слабее действовали гомозиготная мутация *PappA* и гетерозиготные мутации *Clk1*^{+/-}, *Irs2*^{+/-} у самцов ($1,20 < \lambda < 1,40$). Остальные генетические манипуляции вызывали сходный и довольно слабый эффект ($1,03 < \lambda < 1,20$). В случае *Irs2*^{+/-} эффект у самцов был сильнее, чем у самок, а в случае *Clk1*^{+/-} был разным у двух разных линий мышей.

В 2016 г. для нематоды *Caenorhabditis elegans* (с использованием разработанной автоматической системы, позволяющей точно фиксировать момент смерти нематоды) показано, что у нематод генный нокаут приводит к изменению коэффициента временного масштабирования ПЖ (λ) в 2–3 раза, влияние перекиси – до 17 раз, а температуры – до 7 [26]. Markov et al. [27] проводили отбор дрозофил на замедление старения (а следовательно, и на долгожительство). Анализируя кривые выживания обычных, долгоживущих (отбираемых на долголетие) и короткоживущих (культивируемых на неблагоприятном корме и отбираемых на раннее размножение) дрозофил, Марков предположил, что при небольшой разнице в КВ ПЖ сравниваемых групп дрозофил у них будет наблюдаться временное масштабирование кривых выживания («правило Маркова»). В группе под руководством В.П. Скулачева [8] данные по выживанию дрозофил, полученных при содержании на нормальной и неблагоприятной (крахмаловой и соленой) средах [27], сравнивали методом, предложенным Stroustrup et al. [26]. Кратко, данные по ПЖ логарифмировали, и логарифмированные данные приводили к единой временной шкале, деля на среднюю ПЖ в группе. Преобразованные таким образом данные имели среднее, равное единице, во всех группах. Распределения отклонений от среднего в разных группах сравнивали попарно критерием Колмогорова–Смирнова с поправкой Бонферрони [8], необходимой для множественных попарных сравнений, чтобы уменьшить вероятность ложноположительных результатов [28]. Было показано, что правило Маркова справедливо при небольших различиях в КВ ПЖ (~10%) и непересякающихся кривых выживания, и, таким обра-

зом, хорошо применимо для первичного анализа данных по выживанию [8].

Теории и механизмы старения. Выбор белков – ключевых факторов старения. Опираясь на примеры возрастной дегенерации тканевого состава органов (атрофия миофибрилл в скелетных мышцах и замена их клетками жировой и соединительной тканей и увеличение в целом доли клеток в сенесцентном состоянии), авторы работы Sokolov et al. [1] делают заключение в пользу гипотезы о том, что первичная причина старения заключена в старении отдельных клеток, а не, например, в возрастных изменениях межклеточных структур. Sokolov и Severin [1] обнаружили, что несмотря на то, что мутации по-разному влияют на форму кривых выживания, они имеют сходную природу. Они связаны с i) «метаболизмом ДНК» (репарация, транскрипция, репликация ДНК); ii) защитой от окислительного стресса, связанной с активностью транскрипционного фактора Nrf2, iii) регуляцией пролиферации, причем эти категории могут перекрываться. Тем не менее эти разные мутации имеют, видимо, схожий результат на уровне организма: ускорение старения по закону Гомпертца. Возможно, это можно объяснить тем, что все эти мутации, в том числе две мутации двух генов белков «настоящих прогерий»: прогерии Хатчинсона–Гилфорда (*Lmna*^{G608G}) и пигментной ксеродермы, *XPD* (xeroderma pigmentosum D), каждая своим уникальным путем, либо снижают ПЖ клеток, либо ускоряют переход в сенесцентное состояние [1], что поддерживает концепцию В.П. Скулачева о множественности путей старения (хронического фенотоза) [10].

Рассматривая различия в эффекте мутаций, мы склонны предположить, что эффект мутаций II типа для ПЖ более пагубен. Раз старение перестает зависеть от возраста (а ПЖ снижается), то ситуация с жизнеспособностью столь плоха, что животные умирают, не успевая постареть еще больше. Это объясняет приводимый в работе Sokolov et al. [1] факт того, что кривые II типа (со сниженной ПЖ) можно относительно легко изменить (например, делеция гена *p21* (*Cdkn*^{-/-}) увеличивает ПЖ мышам с делецией теломеразы *Terc1*, делая форму кривой выживания визуально похожей на перевернутую экспоненту [29]). Чтобы, наоборот, превратить кривую I типа в кривую II, нужно не защитное, а дополнительное повреждающее воздействие.

Модели клеточного старения. Согласно Sokolov et al. [1], существует два типа экспериментальных моделей старения культуральных клеток: репликативное и хронологическое. Обе модели имеют свои ограничения, но при этом успешно используются для тестирования геропротекторов [30]. Тем не менее упоминаемый

ими Khokhlov [30] сразу оговаривает тот факт, что теория репликативного старения (и существование лимита Хейфлика) не объясняет старение организма [31]. Дискуссионным вопросом является и утверждение о том, что старение клеток однозначно является главной причиной старения организма. Так, авторы работы Sokolov et al. [1] ссылаются на теорию старения А.Н. Хохлова. Однако если взять его наиболее высокорейтинговую статью в журнале *Biogerontology* [32], то там говорится как раз другое: «По-видимому, главную роль в механизмах старения многоклеточных организмов по-прежнему играет нарушение регуляторных процессов, реализующихся на нейрогуморальном уровне, а не просто накопление макромолекулярных дефектов в отдельных клетках. Похоже, что с возрастом ухудшается не качество самих клеток, а надежность контроля организма над клетками, органами и тканями, что приводит к увеличению вероятности гибели». Аналогично Владимир Петрович не раз отмечал важность в контроле старения управления этим процессом на уровне организма, а именно действие Больших биологических часов (Master clock), расположенных в клетках супрахиазматического ядра гипоталамуса [33].

Действительно, при изучении влияния мутаций не исключено, что нокаут генов не будет одновременно влиять и на другие процессы, то есть такое исследование лучше выполнять в привязке к какому-либо определенному гену/белку, играющему важную роль в рассматриваемом в каждой конкретной работе конкретном же механизме старения. Так, для группы Хохлова, ставящей во главу угла повреждение ДНК, роль такого белка играет PARP1, универсальный сенсор поврежденный такого рода [34]. Владимир Петрович, в свою очередь, считал одним из важнейших представителей программ антистарения (витаукта) систему транскрипционного фактора Nrf2/Keap1/ARE [33], руководящую практически всей антиоксидантной защитой клетки [35], в том числе и экспрессией генов белков, ответственных за борьбу с окислительным стрессом, упомянутых и в работе Sokolov et al. [1], где транскрипция всех трех генов белков-защитников от окислительного стресса находится под контролем Nrf2 (из-за содержания элемента

ARE в своей промоторной области); также белок p62 защищает Nrf2 от протеасомной деградации при участии адаптера убиквитинлигазы Keap1.

Немонотонность тренда смертности. Следующим шагом, по В.П. Скулачеву, является рассмотрение колебаний смертности как меры неупорядоченности данных по выживанию; теоретические основы такого подхода см., например, у Buescu et al. и Ebmeier et al. [36, 37]. Анализ демографических данных свидетельствует о неравномерном распределении смертности в течение года, месяца и даже недели. Высота максимумов таких колебаний определяется, как предполагается, двумя параметрами: закономерным – указывающим их положение на оси времени, и случайным – высотой, отражающей степень неблагоприятного воздействия на организм внешней среды и степень периодически возникающего резкого снижения неспецифической резистентности организма [38, 39]. Изучение особенностей колебаний смертности позволяет перейти от воздействия биоритмов (Большие биологические часы) на развитие процессов острого и хронического фенотоза непосредственно к изучению паттернов самих ритмов детерминированной смертности (ритмов фенотоза).

В заключение хочется сказать, что невозможно не присоединиться к высказанному Ф.Ф. Севериным [1] пожеланию о сохранении проводившихся под эгидой акад. В.П. Скулачева геронтологических исследований и возобновлению геронтологических семинаров по четвергам. Они привлекали не только сотрудников НИИ ФХБ и биофака МГУ, но и многих ученых из других институтов, что лишний раз подтверждает актуальность затрагиваемых там тем.

Вклад авторов. Г.А. Шиловский – концепция работы и написание текста статьи.

Благодарности. Автор благодарит А.В. Селиверстова за ценные советы в процессе написания статьи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В данной работе не было никаких исследований, в которых были использованы в качестве объектов люди или животные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sokolov, S. S., and Severin, F. F. (2023) Two types of survival curves in different lines of progeric mice, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 371-376, <https://doi.org/10.1134/S0006297924020159>.
2. Kowald, A. (2002) Lifespan does not measure ageing, *Biogerontology*, **3**, 187-190, <https://doi.org/10.1023/a:1015659527013>.
3. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С., Ягужинский Л. С. (1978) Основные закономерности старения и гибели животных с точки зрения теории надежности, *Ж. общей биологии*, **39**, 734-742.

4. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (1991) *The Biology of Life Span: a Quantitative Approach*, Harwood Academic Publisher, New York.
5. Khaliavkin, A. V. (2001) Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations, *Adv. Gerontol.*, **7**, 46-49.
6. Tarkhov, A. E., Menshikov, L. I., and Fedichev, P. O. (2017) Strehler-Mildvan correlation is a degenerate manifold of Gompertz fit, *J. Theor. Biol.*, **416**, 180-189, doi: 10.1016/j.jtbi.2017.01.017.
7. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Markov, A. V., and Skulachev, V. P. (2015) Contribution of quantitative methods of estimating mortality dynamics to explaining mechanisms of aging, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1547-1559, <https://doi.org/10.1134/S0006297915120020>.
8. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Lysenkov, S. N., Ashapkin, V. V., Luchkina, O. S., Markov, A. V., and Skulachev, V. P. (2016) Is it possible to prove the existence of an aging program by quantitative analysis of mortality dynamics? *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1461-1476, <https://doi.org/10.1134/S0006297916120075>.
9. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Ashapkin, V. V., Luchkina, O. S., and Markov, A. V. (2017) Coefficient of variation of lifespan across the tree of life: Is it a signature of programmed aging? *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1480-1492, <https://doi.org/10.1134/S0006297917120070>.
10. Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., et al. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: Focus on external or internal resources? *Aging (Albany NY)*, **12**, 5566-5584, doi: 10.18632/aging.102981.
11. Goldman, R. D., Shumaker, D. K., Erdos, M. R., Eriksson, M., Goldman, A. E., Gordon, L. B., et al. (2004) Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 8963-8968, <https://doi.org/10.1073/pnas.0402943101>.
12. Prasher, J. M., Lalai, A. S., Heijmans-Antonissen, C., Ploemacher, R. E., Hoeijmakers, J. H. J., Touw, I. P., et al. (2005) Reduced hematopoietic reserves in DNA interstrand crosslink repair-deficient *Ercc1*^{-/-} mice, *EMBO J.*, **24**, 861-871, <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600542>.
13. Oh, Y. S., Kim, D. G., Kim, G., Choi, E.-C., Kennedy, B. K., Suh, Y., et al. (2010) Downregulation of lamin A by tumor suppressor AIMP3/p18 leads to a progeroid phenotype in mice, *Aging Cell*, **9**, 810-822, <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00614.x>.
14. Wijshake, T., Malureanu, L. A., Baker, D. J., Jeganathan, K. B., van de Sluis, B., and van Deursen, J. M. (2012) Reduced life- and healthspan in mice carrying a mono-allelic *BubR1* MVA mutation, *PLoS Genet.*, **8**, e1003138, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003138>.
15. Liao, C.-Y., and Kennedy, B. K. (2014) Mouse models and aging: longevity and progeria, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **109**, 249-285, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397920-9.00003-2>.
16. Vermeij, W. P., Dollé, M. E. T., Reiling, E., Jaarsma, D., Payan-Gomez, C., Bombardieri, C. R., Wu, H., Roks, A. J. M., Botter, S. M., van der Eerden, B. C., Youssef, S. A., Kuiper, R. V., Nagarajah, B., van Oostrom, C. T. et al. (2016) Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice, *Nature*, **537**, 427-431, <https://doi.org/10.1038/nature19329>.
17. Cabral, W. A., Tavares, U. L., Beeram, I., Yeritsyan, D., Boku, Y. D., Eckhaus, M. A., et al. (2021) Genetic reduction of mTOR extends lifespan in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Aging Cell*, **20**, e13457, <https://doi.org/10.1111/accel.13457>.
18. Gavrilova, N. S., Gavrilov, L. A., Severin, F. F., and Skulachev, V. P. (2012) Testing predictions of the programmed and stochastic theories of aging: comparison of variation in age at death, menopause, and sexual maturation, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 754-760, doi: 10.1134/S0006297912070085.
19. Jones, O. R., Scheuerlein, A., Salguero-Gomez, R., Camarda, C. G., Schaible, R., et al. (2014) Diversity of ageing across the tree of life, *Nature*, **505**, 169-173, <https://doi.org/10.1038/nature12789>.
20. Vaupel, J. W., Carey, J. R., Christensen, K., Johnson, T. E., Yashin, A. I., et al. (1998) Biodemographic trajectories of longevity, *Science*, **280**, 855860, doi: 10.1126/science.280.5365.855.
21. Skulachev, V. P., Holtze, S., Vyssokikh, M. Y., Bakeeva, L. E., Skulachev, M. V., Markov, A. V., Hildebrandt, T. B., and Sadovnichii, V. A. (2017) Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to "naked apes" (humans), *Physiol. Rev.*, **97**, 699-720, <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2015>.
22. Скулачев В. П., Скулачев М. В., Фенюк Б. А. (2017) *Жизнь без старости*. М. МГУ.
23. Cox, D. R. (1972) Regression models and lifetables, *J. Roy. Statist. Soc. Ser.*, **34**, 187-202.
24. Collett, D. (2003) *Modelling Survival Data in Medical Research*, Vol. 2. CRC Press, Boca Raton.
25. Swindell, W. R. (2009) Accelerated failure time models provide a useful statistical framework for aging research, *Exp. Gerontol.*, **44**, 190-200, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.10.005>.
26. Stroustrup, N., Anthony, W. E., Nash, Z. M., Gowda, V., Gomez, A., López-Moyado, I. F., Apfeld, J., and Fontana, W. (2016) The temporal scaling of *Caenorhabditis elegans* ageing, *Nature*, **530**, 103-107, <https://doi.org/10.1038/nature16550>.

27. Markov, A. V., Naimark, E. B., and Yakovleva, E. U. (2016) Temporal scaling of age-dependent mortality: dynamics of aging in *Caenorhabditis elegans* is easy to speed up or slow down, but its overall trajectory is stable, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 906-911, <https://doi.org/10.1134/S0006297916080125>.
28. Asgharian, H., Chang, P. L., Lysenkov, S., Scobeyeva, V. A., Reisen, W. K., and Nuzhdin, S. V. (2015) Evolutionary genomics of *Culex pipiens*: global and local adaptations associated with climate, lifehistory traits and anthropogenic factors, *Proc. Biol. Sci.*, **282**, 20150728, <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0728>.
29. Choudhury, A. R., Ju, Z., Djojotubroto, M. W., Schienke, A., Lechel, A., et al. (2007) *Cdkn1a* deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation, *Nat. Genet.*, **39**, 99-105, <https://doi.org/10.1038/ng1937>.
30. Khokhlov, A. N., and Morgunova, G. V. (2017) Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: pros and cons, in *Anti-Aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice* (Vaiserman A. M., ed), Royal Society of Chemistry, <https://doi.org/10.1039/9781782626602-00051>.
31. Khokhlov, A. N. (2010) From Carrel to Hayflick and back or what we got from the 100 years of cytogerontological studies, *Radiats. Biol. Radioecol.*, **50**, 304-311, <https://doi.org/10.1134/S0006350910050313>.
32. Khokhlov, A. N. (2013) Impairment of regeneration in aging: appropriateness or stochasticity? *Biogerontology*, **14**, 703-708, <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9468-x>.
33. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Morgunova, G. V., Seliverstov, A. V., Ashapkin, V. V., Sorokina, E. V., Markov, A. V., and Skulachev, V. P. (2021) A crosstalk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: dual role of glycogen synthase kinase-3, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 433-448, <https://doi.org/10.1134/S0006297921040052>.
34. Shilovsky, G. A., Shram, S. I., Morgunova, G. V., and Khokhlov, A. N. (2017) Protein poly(ADP-ribosylation) system: Changes in development and aging as well as due to restriction of cell proliferation, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1391-1401, <https://doi.org/10.1134/S0006297917110177>.
35. Omotoso, O., Gladyshev, V. N., and Zhou, X. (2021) Lifespan extension in long-lived vertebrates rooted in ecological adaptation, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 704966, <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.704966>.
36. Buescu, J., Oliveira, H. M., and Sousa, M. (2023) Growth rate, evolutionary entropy and ageing across the tree of life, *J. Biol. Dyn.*, **17**, 2256766, <https://doi.org/10.1080/17513758.2023.2256766>.
37. Ebmeier, S., Thayabaran, D., Braithwaite, I., Bunamara, C., Weatherall, M., et al. (2017) Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012), *Lancet*, **390**, 935945, doi: 10.1016/S01406736(17)314484.
38. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2020) What can we learn about aging and COVID-19 by studying mortality? *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 1499-1504, <https://doi.org/10.1134/S0006297920120032>.
39. Shilovsky, G. A. (2022) Variability of mortality: Additional information on mortality and morbidity curves under normal and pathological conditions, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 294-299, <https://doi.org/10.1134/S0006297922030087>.

CALCULATION OF AGING: ANALYSIS OF SURVIVAL CURVES IN NORMAL AND IN PATHOLOGY, FLUCTUATIONS IN MORTALITY DYNAMICS, CHARACTERISTICS OF LIFE SPAN DISTRIBUTION AND INDICATORS OF ITS VARIATION

G. A. Shilovsky^{1,2,3}

¹ Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,
119992 Moscow, Russia; e-mail: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com

² Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia

³ Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, 127051 Moscow, Russia

The article describes the history of studies of survival data carried out at the Research Institute of Physico-Chemical Biology under the leadership of Academician V. P. Skulachev from 1970s until present, with special emphasis on the last decade. The use of accelerated failure time (AFT) model and analysis of coefficient of variation of lifespan ($CV_{L,S}$) in addition to the Gompertz methods of analysis, allows to assess survival curves for the presence of temporal scaling (i.e., manifestation of accelerated aging), without changing the shape of survival curve with the same coefficient of variation. A modification of the AFT model that uses temporal scaling as the null hypothesis made it possible to distinguish between the quantitative and qualitative differences in the dynamics of aging. It was also shown that it is possible

to compare the data on the survival of species characterized by the survival curves of the original shape (i.e., “flat” curves without a pronounced increase in the probability of death with age typical of slowly aging species), when considering the distribution of lifespan as a statistical random variable and comparing parameters of such distribution. Thus, it was demonstrated that the higher impact of mortality caused by external factors (background mortality) in addition to the age-dependent mortality, the higher the disorder of mortality values and the greater its difference from the calculated value characteristic of developed countries (15-20%). For comparison, CV_{Ls} for the Paraguayan Ache Indians is 100% (57% if we exclude prepuberty individuals as suggested by Jones et al.). According to Skulachev, the next step is considering mortality fluctuations as a measure for the disorder of survival data. Visual evaluation of survival curves can already provide important data for subsequent analysis. Thus, Sokolov and Severin [1] found that mutations have different effects on the shape of survival curves. Type I survival curves generally retains their standard convex rectangular shape, while type II curves demonstrate a sharp increase in the mortality which makes them similar to a concave exponential curve with a stably high mortality rate. It is noteworthy that despite these differences, mutations in groups I and II are of a similar nature. They are associated (i) with “DNA metabolism” (DNA repair, transcription, and replication); (ii) protection against oxidative stress, associated with the activity of the transcription factor Nrf2, and (iii) regulation of proliferation, and (or these categories may overlap). However, these different mutations appear to produce the same result at the organismal level, namely, accelerated aging according to the Gompertz’s law. This might be explained by the fact that all these mutations, each in its own unique way, either reduce the lifespan of cells or accelerate their transition to the senescent state, which supports the concept of Skulachev on the existence of multiple pathways of aging (chronic phenoptosis).

Keywords: mortality curves, aging, lifespan inequality, phenoptosis, acute phenoptosis, biorhythms, chronobiology