

А. В. Писарук

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

ОЦЕНКА ТЕМПА СТАРЕНИЯ НА ОСНОВЕ ЗАКОНА СМЕРТНОСТИ ГОМПЕРТЦА: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И НОВЫЙ ПОДХОД

В соответствии с законом Гомпертца, смертность (μ) экспоненциально растет с возрастом (t): $\mu = R_0 \exp(\alpha t)$. Принято считать, что параметр α характеризует темп старения, а R_0 — жизнеспособность при рождении и воздействие среды. Однако расчет значений α для стран с различной средней продолжительностью жизни (СПЖ) показал, что этот параметр отрицательно коррелирует со СПЖ. Известно, что СПЖ в основном определяется эко-социальными условиями жизни людей. Проведенный нами анализ показал, что в странах с низкой СПЖ параметр α меньше. Кроме того, между значениями α в разных регионах Украины и показателями эко-социальной агрессивности среды также имеет место отрицательная корреляция. Отсюда можно сделать неправильный вывод о том, что в агрессивной среде люди стареют медленнее. Такой парадоксальный вывод следует из того факта, что в агрессивной среде с высоким уровнем смертности увеличивается параметр уравнения Гомпертца R_0 , зависящий от уровня агрессивности среды. При этом вследствие обратной связи между α и R_0 (корреляция Стрелера — Милдвана) уменьшается значение параметра α . Таким образом, оценка темпа старения по параметру α для популяций людей, живущих в различных эко-социальных условиях, некорректна. Нами предложен метод расчета стандартного значения α для корректной оценки темпа старения популяций с разным уровнем смертности, который заключается в расчете этого параметра при условии $\ln(R_0) = 0$.

Ключевые слова: темп старения, закон смертности Гомпертца.

В соответствии с законом Гомпертца [9], смертность (μ) экспоненциально растет с возрастом (t): $\mu = R_0 \exp(\alpha t)$. Принято считать, что параметр α характеризует темп старения, а R_0 — жизнеспособность при рож-

дении и воздействие среды [1]. В логарифмическом виде эта зависимость представляет собой прямую линию (рис. 1):

$$\ln(\mu) = b + \alpha t, \text{ где } b = \ln(R_0).$$

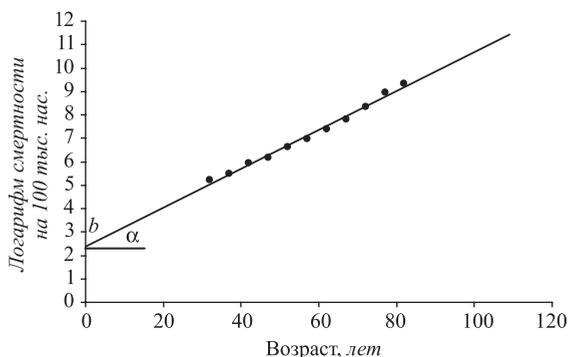


Рис. 1. Регрессионная прямая зависимости логарифма смертности от возраста (α — угол наклона, b — *intercept*).

Однако параметр α зависит не только от влияния возраста на смертность (старения), но и от исходной величины логарифма смертности — b (точка пересечения прямой уравнения регрессии с осью Y). Значения параметра b зависят как от генетически (эпигенетически) детерминированной жизнеспособности особей, так и от агрессивности среды. Высокая агрессивность среды приводит к росту смертности во всех возрастных группах [3]. Однако чем старше возраст, тем меньше вклад этого компонента в общую смертность, так как экспоненциально растет смертность вследствие возрастзависимого снижения адаптационных возможностей организма (старения). В результате происходит увеличение значения параметра b и уменьшение параметра α . Так, в странах с высокой смертностью и низкой средней продолжительностью жизни (СПЖ) величина параметров Гомпертца изменяется противоположным образом: b увеличивается, а α уменьшается (корреляция Стрелера — Милдвана) [5]. Корреляция параметров Гомпертца для стран Европы показана на рис. 2. Видно, что между параметрами α и b имеет место высокая отрицательная корреляция. Если в данном случае оценивать темп старения по углу α , то можно сделать неправильный вывод о том, что чем хуже условия жизни, тем ниже темп старения. При этом максимальная продолжительность жизни (МПЖ), как показал Л. А. Гаврилов, не меняется, оставаясь видовой константой [5, 6, 8]. Возникает вопрос: почему же тогда МПЖ не зависит от темпа старения? Аналогичная ситуация возникает при сравнении зависимости логарифма смертности от возраста у мужчин и женщин (рис. 3) [3].

По сравнению с женщинами у мужчин больше значение параметра b и меньше параметра α (темпа старения?). Однако, как известно, МПЖ у обоих полов практически одинакова [4, 5, 7, 11]. Получается, что мужчины стареют медленнее женщин, но это не увеличивает их МПЖ.

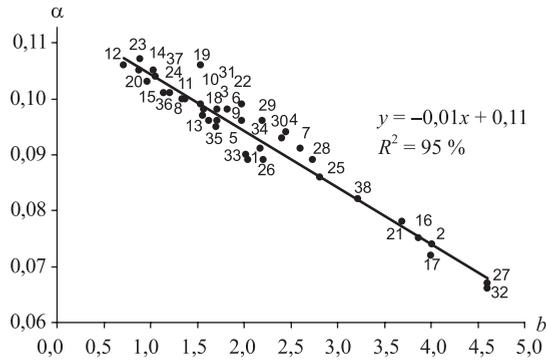


Рис. 2. Корреляция параметров Гомпертца у мужчин в странах Европы (по данным [10]). Нумерация точек соответствует странам, приведенным в таблице.

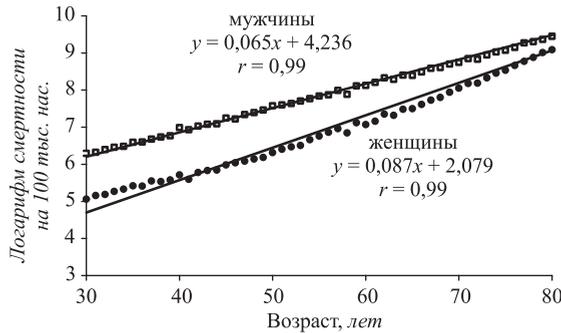


Рис. 3. Зависимость логарифма смертности от возраста (Украина, 2009 г.).

Таким образом, оценка темпа старения попараметру α уравнения Гомпертца некорректна и приводит к парадоксальным выводам. Это происходит вследствие того, что между параметрами Гомпертца имеет место высокая отрицательная корреляция. В то же время, если значения параметра b в разных популяциях мало отличаются, параметр α будет правильно отражать сравнительный темп старения в этих популяциях.

Чтобы исключить влияние параметра b на α , можно рассчитывать угол наклона прямой зависимости смертности от возраста, проходящей через начало координат, т. е. когда $b = 0$. Мы считаем, что подобный способ нормирования позволит исключить влияние на смертность всех факторов, кроме старения, и более корректно оценить темп этого процесса. Второй точкой, необходимой для построения такой нормированной прямой, может быть точка пересечения регрессионной прямой с горизонтальной линией, проведенной на уровне, соответствующим логарифму максимальной смертности. Если из этой точки опустить перпендикуляр на ось X , то мы получим значение МПЖ [4].

В предложенной модели параметр α (зависимость логарифма смертности от возраста) определяется как тангенс угла наклона прямой, проходящей через начало координат ($b = 0$) и точку пересечения прямой уравнения регрессии (рассчитанного по данным повозрастной смертности) с горизонтальной линией логарифма максимальной смертности ($\ln 100000 = 11,5$). Такой параметр α назовем стандартизированным (α_s). Его можно рассчитать по формуле

$$\alpha_s = \alpha / (1 - b/11,5) \text{ или } \alpha_s = 11,5 / \text{МПЖ.}$$

Таким образом, стандартизированный угол наклона (α_s) прямой зависимости логарифма смертности от возраста не зависит от значения параметра b и характеризует только темп прироста смертности вследствие увеличения возраста, т. е. темп старения. Параметр α_s и МПЖ связаны обратной зависимостью — чем больше темп старения (α_s), тем меньше МПЖ.

В качестве примера оценки темпа старения предложенным методом проанализированы данные о повозрастной смертности в двух областях Украины — экологически неблагоприятной Донецкой и относительно чистой Львовской (рис. 4). Как видно из рисунка, угол наклона регрессионной прямой для Донецкой области меньше, а b — больше по сравнению с Львовской областью. Отсюда можно было бы сделать неправильный вывод о том, что в Донецкой области люди стареют медленнее, несмотря на более высокую агрессивность среды (b). Однако расчет стандартизированных прямых при помощи предложенного метода показывает, что это не так — углы наклона α_s практически не отличаются.

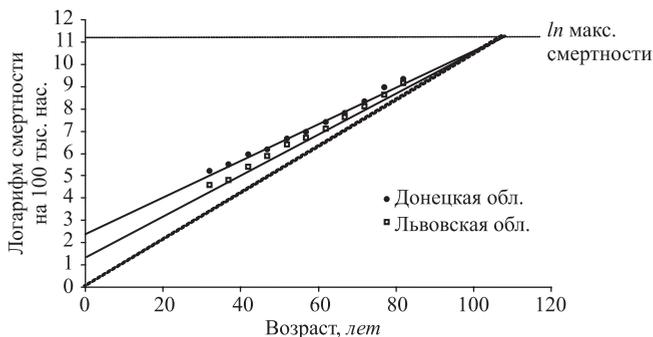


Рис. 4. Реальные (сплошные линии) и стандартизированные (штриховые линии) зависимости логарифма смертности от возраста.

Значения параметров Гомпертца и стандартизированных величин темпа старения (α_s), рассчитанные для популяций людей стран Европы, приведены в таблице. Расчет коэффициентов вариации α_s показал, что они имеют небольшую величину (2,95 % у мужчин и 4,06 % у женщин). В то же время, параметр α значительно варьирует (12,45 % у мужчин и 7,83 % у женщин). Это свидетельствует о том, что темп процесса старения является видовой константой и мало зависит от смертности, связанной с агрессивностью внешней среды.

**Параметры Гомпертца и стандартизированные значения α (α_s) стран Европы
(по данным [10])**

№	Страна	Мужчины			Женщины		
		b	α	α_s	b	α	α_s
1	Албания	1,977	0,094	0,113	0,956	0,106	0,116
2	Беларусь	4,011	0,069	0,107	1,811	0,091	0,108
3	Бельгия	1,712	0,091	0,107	0,932	0,095	0,103
4	Болгария	2,451	0,089	0,113	1,093	0,101	0,111
5	Босния и Герцеговина	1,979	0,091	0,110	0,486	0,107	0,112
6	Великобритания	1,628	0,091	0,106	0,817	0,097	0,105
7	Венгрия	2,601	0,086	0,111	1,268	0,097	0,109
8	Германия	1,376	0,095	0,109	0,470	0,101	0,105
9	Греция	1,700	0,090	0,106	0,167	0,105	0,106
10	Дания	1,539	0,094	0,109	0,560	0,103	0,108
11	Ирландия	1,343	0,095	0,108	0,675	0,099	0,105
12	Исландия	0,719	0,101	0,108	0,131	0,105	0,106
13	Испания	1,560	0,092	0,107	0,422	0,098	0,102
14	Италия	1,147	0,096	0,107	0,215	0,102	0,104
15	Кипр	1,210	0,096	0,107	0,002	0,112	0,112
16	Латвия	3,864	0,070	0,105	1,884	0,089	0,106
17	Литва	3,999	0,067	0,103	1,953	0,086	0,104
18	Люксембург	1,572	0,093	0,108	0,551	0,100	0,105
19	Македония	1,537	0,101	0,116	0,151	0,116	0,118
20	Мальта	1,032	0,100	0,109	0,019	0,109	0,109
21	Молдова	3,695	0,073	0,108	1,906	0,093	0,111
22	Монако	2,039	0,084	0,102	1,072	0,088	0,097
23	Нидерланды	0,888	0,102	0,110	0,552	0,100	0,106
24	Норвегия	1,051	0,099	0,109	0,484	0,100	0,105
25	Польша	2,813	0,081	0,107	0,902	0,099	0,108
26	Португалия	2,175	0,086	0,106	0,723	0,097	0,104
27	Россия	4,603	0,061	0,102	2,547	0,081	0,105
28	Румыния	2,733	0,084	0,110	1,110	0,099	0,110
29	Сербия	2,196	0,091	0,113	0,793	0,106	0,114
30	Словакия	2,403	0,088	0,112	0,629	0,105	0,111
31	Словения	1,710	0,093	0,110	0,409	0,103	0,106
32	Украина	4,601	0,062	0,103	2,632	0,080	0,104
33	Финляндия	2,204	0,084	0,104	0,750	0,096	0,103
34	Франция	2,026	0,085	0,103	1,047	0,089	0,098
35	Чешская Республика	1,822	0,093	0,111	0,543	0,104	0,109
36	Швейцария	0,971	0,098	0,107	0,326	0,100	0,103
37	Швеция	0,875	0,100	0,109	0,304	0,103	0,106
38	Эстония	3,218	0,077	0,107	1,216	0,095	0,106

На рис. 5 показан пример значительных различий параметра α и небольших различий параметра α_s в Украине и Швеции.

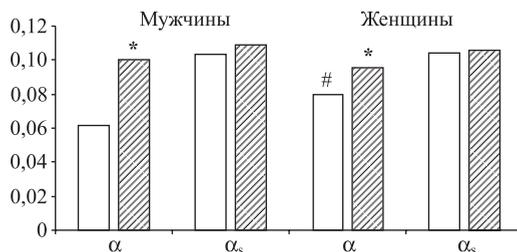


Рис. 5. Параметр α и его стандартизированное значение (α_s) для популяций Украины (светлые столбики) и Швеции (заштрихованные столбики); * — $P < 0,05$ по сравнению с Украиной, # — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой мужчин.

В экспериментальных исследованиях влияния различных факторов на процесс старения его темп также оценивают по углу наклона прямой зависимости логарифма смертности от возраста. Однако при этом не учитываются изменения параметра b . Пример такого исследования смертности дрозофил [2] приведен на рис. 6. Видно, что угол наклона прямой в опыте несколько уменьшается. Отсюда можно сделать вывод о замедлении старения. Однако при этом значительно увеличивается параметр b , что, как известно, само по себе уменьшает значение α . Поэтому для корректной оценки изменений темпа старения в опыте ($\alpha_{\text{опыт}}$) необходимо значение b в опыте ($b_{\text{опыт}}$) приравнять к значению b в контроле ($b_{\text{контроль}}$). Такая процедура показана на рис. 6 штриховой линией. При этом откорректированное значение α для опытных данных (α_s) рассчитывается по следующей формуле:

$$\alpha_s = \alpha_{\text{опыт}} (b_{\text{опыт}}/b_{\text{контроль}}).$$

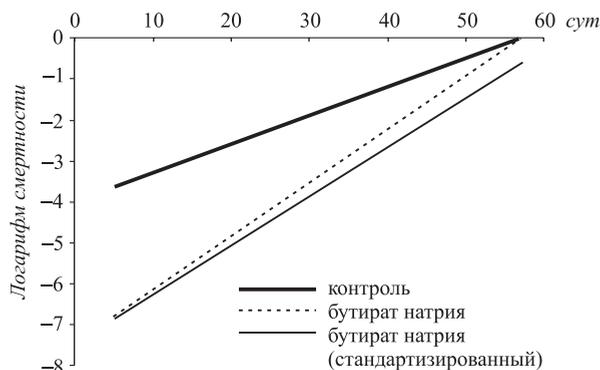


Рис. 6. Влияние бутирата натрия (160 ммоль/л) на смертность дрозофил [2].

Из этой формулы следует: если значения b в опыте и контроле одинаковы, то их отношение равно единице. В этом случае коррекция парамет-

ра α не нужна и он адекватно оценивает темп старения. Однако если значения b в опыте и контроле значительно отличаются, то коррекция необходима. Так, в рассмотренном примере угол наклона опытной прямой после коррекции (пунктирная линия) больше, чем в контроле. Отсюда следует, что воздействие, использованное в опыте, не только не тормозит процесс старения (как можно было бы заключить), а наоборот, ускоряет его.

Таким образом, рассчитываемый предложенным способом параметр α уравнения Гомпертца характеризует истинный темп старения и не зависит от уровня смертности от внешних причин.

Выводы

1. Параметры уравнения Гомпертца (α и b) характеризуют влияние на смертность процесса старения и условий окружающей среды. Значения этих параметров изменяются противоположным образом при изменении агрессивности среды. Поэтому по параметру α некорректно оценивать темп старения.

2. Предложен метод расчета стандартизованного показателя α (при условии $b = 0$), что позволяет корректно оценивать темп старения популяций с разным уровнем смертности.

Список использованной литературы

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т., 2-е изд. — СПб.: Наука, 2008. — Т. 1. — 481 с.
2. Вайсерман А. М., Коляда А. К., Кошель Н. М. и др. Влияние ингибитора деацетилаз гистонов бутирата натрия на жизнеспособность и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. — 2012. — **25**, № 1. — С. 126–131.
3. Войтенко В. П., Кошель Н. М., Писарук А. В. Екологічна криза в Україні. — К.: Фенікс, 2010. — 280 с.
4. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Новый метод оценки максимальной продолжительности жизни популяций, основанный на уравнении Гомпертца // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 1. — С. 106–113.
5. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. Количественные аспекты: 2-е изд. — М.: Наука, 1991. — 280 с.
6. Couzin J. How much can human life span be extended // Science. — 2005. — **309**. — P. 83–89.
7. Finch C. E., Pike M. C. Maximum life span predictions from the Gompertz mortality model // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 1996. — **51**, № 3. — P. 183–194.
8. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. The biology of life span: A quantitative approach. — New York: Harwood Acad. Publ., 1999. — 385 p.
9. 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 // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. — 1825. — **115**. — P. 513–585.
10. Human mortality database [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.mortality.org>
11. Weon B. M., Je J. H. Predicting human lifespan limits // Natur. Sci. — 2010. — **2**, № 9. — P. 984–989.

Поступила 1.04.2013

ОЦІНКА ТЕМПУ СТАРІННЯ НА ОСНОВІ ЗАКОНУ СМЕРТНОСТІ ГОМПЕРТЦА: КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ І НОВИЙ ПІДХІД

А. В. Писарук

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Відповідно до закону Гомпертца, смертність (μ) експоненціально зростає з віком (t): $\mu = R_0 \exp(at)$. Прийнято вважати, що параметр a характеризує темп старіння, а R_0 — життєздатність при народженні та вплив середовища. Однак розрахунок значень a для країн з різною середньою тривалістю життя (СТЖ) показав, що цей параметр негативно корелює зі СТЖ. Відомо, що СТЖ в основному визначається еко-соціальними умовами життя людей. Проведений нами аналіз показав, що в країнах з низькою СТЖ параметр a менше. Крім того, між значеннями a в різних регіонах України та показниками еко-соціальної агресивності середовища також має місце негативна кореляція. Звідси можна зробити невірний висновок про те, що в агресивному середовищі люди старіють повільніше. Такий парадоксальний висновок впливає з того факту, що в агресивному середовищі з високим рівнем смертності збільшується параметр рівняння Гомпертца R_0 , залежний від рівня агресивності середовища. При цьому внаслідок зворотного зв'язку між a і R_0 (кореляція Стрелера — Мілдвана) зменшується значення параметра a . Таким чином, оцінка темпу старіння за параметром a для популяцій людей, що живуть в різних еко-соціальних умовах, некоректна. Нами запропоновано метод розрахунку стандартного значення a для коректної оцінки темпу старіння популяцій з різним рівнем смертності, який полягає в розрахунку цього параметра за умови $\ln(R_0) = 0$.

**ASSESSMENT OF THE RATE OF AGING BASED
ON GOMPERTZ LAW OF MORTALITY: CRITICAL
ANALYSIS AND NOVEL APPROACH**

A. V. Pisaruk

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

According to Gompertz law, mortality (μ) rises exponentially with age (t): $\mu = R_0 \exp(\alpha t)$. It is assumed that parameter α characterizes rate of aging, while R_0 — viability at birth and environmental effects. However, calculation of values α for countries with varying average lifespan (ALS) showed this parameter to negatively correlate with ALS. ALS is known to be determined by eco-social conditions of human life. The results of analysis showed lower parameter α in countries with low ALS. Also, there was negative correlation between values α in various regions of Ukraine and indices of eco-social aggressiveness of the environment. Hence a wrong conclusion may be that people are aging more slowly in an aggressive environment. Such paradoxical conclusion results from the fact that in the aggressive environment with high mortality rate there was an increase in the parameter R_0 of Gompertz equation, which depends on the level of aggressiveness of environment. Due to feedback between α и R_0 (Strehler – Mildvan correlation) the value of parameter α decreases. A possible conclusion may be that the assessment of the rate of aging using parameter α for the populations living in different eco-sociological conditions would be incorrect. Proposed is the method for assessment of standard α value for correct assessment of the rate of aging of populations with varying mortality rate by calculating this parameter where $\ln(R_0) = 0$.

Сведения об авторе

А. В. Писарук — гл.н.с. лаборатории математического моделирования процессов старения, д.м.н. (avpisaruk@ukr.net)