

УДК 613.98;612.67/68

## СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА СО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЫ 20-ГО ВЕКА

© 2020 г. В. И. Донцов<sup>1,\*</sup>, В. Н. Крутько<sup>1,2</sup>, О. В. Митрохин<sup>2</sup>

Представлено академиком РАН Ю.С. Попковым

Поступило 06.02.2020 г.

После доработки 06.02.2020 г.

Принято к публикации 06.02.2020 г.

График изменения интенсивности смертности с возрастом за вычетом константы “ $A$ ” формулы Гомперца–Мейкема (Gompertz–Makeham) и график приращения интенсивности смертности “ $d(m)$ ” отражают собственно скорость биологического старения. Показано, что с середины 20-го века отмечается замедление старения для всех исследованных нами стран мира (для доступных периодов в истории), по всем параметрам: коэффициенты  $R_0$  и  $k$  формулы Гомперца, приращение интенсивности смертности  $d(m)$  и максимальная продолжительность жизни. Замедление скорости старения продолжается до настоящего времени. Вероятной причиной является значительное улучшение медико-социальной помощи и качества жизни с середины 20-го века и возможное влияние терапии хронических заболеваний на процессы старения.

*Ключевые слова:* старение, смертность, формула Гомперца, скорость старения, замедление старения

DOI: 10.31857/S2686738920020092

Ряд вопросов о природе старения и интерпретации методов его количественного исчисления продолжают оставаться в центре внимания: возможность существования биологических пределов продолжительности жизни человека [1, 2]; изменение в истории и для разных стран скорости старения; изменение скорости старения в течение жизни, в том числе в возрастах долгожителей; увеличение максимальной продолжительности жизни [3, 4] и др. Анализ возрастной смертности является главным методом изучения старения [5] еще со времени исследований Gompertz [6].

Целью исследования было изучение изменений скорости старения по возрастной смертности для ряда стран мира в истории, главным образом в 20-м веке.

Хотя формула Гомперца первоначально была выведена чисто эмпирически из статистики смертности [6], в настоящее время она может быть выведена теоретически. Из общего определения – “старение – это снижение общей жизнеспособности с возрастом” и представления о том,

что это является самопроизвольным, вероятностным процессом, можно рассматривать снижение жизнеспособности  $X$  с возрастом как процесс, аналогичный процессу радиоактивного распада, когда скорость уменьшения количества элементов пропорциональна их текущему количеству в данный момент:  $dX/dt = -kX$ , где  $k$  – коэффициент пропорциональности. Соответственно, для времени  $t$  количество оставшихся жизнеспособных элементов будет следующим:

$$X(t) = X_0 \exp(-kt) - A.$$

Отсюда, считая, что общая смертность  $m$  для популяции обратно пропорциональна жизнеспособности, т.е.  $m = 1/X$ , получаем известную формулу Гомперца–Мейкема с общепринятыми коэффициентами:

$$m(t) = R_0 \exp(kt) + A.$$

Для оценки скорости старения можно использовать показатели:  $m$ - $A$  (интенсивность смертности без фонового внешнего компонента  $A$ , не зависимого от старения) и коэффициент возрастной смертности  $k$ , определяющий скорость нарастания смертности, зависимой от старения, а также  $R_0$ , определяющий, как считают, начальный уровень скорости старения.

Также можно использовать приращение интенсивности смертности  $d(m)$ , которое нивелирует константу  $A$ ; при этом показатель  $d(m)$  лучше отражает собственно скорость старения, чем

<sup>1</sup> ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр “Информатика и управление” Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Сеченовский Университет Минздрава России, Москва, Россия

\*e-mail: dontsovvi@mail.ru

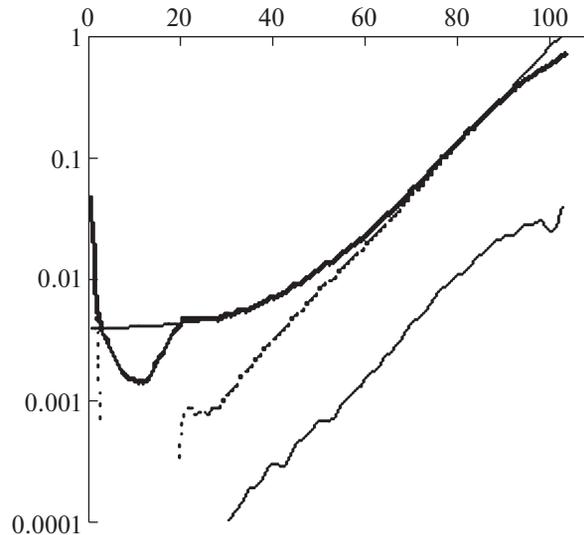


Рис. 1. Типичная кривая изменения интенсивности смертности с возрастом, Франция, 1930.

$m$ - $A$ , так как в последнем случае используется среднее значение  $A$ , которая в реальности может значительно меняться для различных возрастных периодов. Снижение скорости старения позволяет дожить до более поздних возрастов, что позволяет для ее оценки использовать возраст полного вымирания для стандартной когорты (100 000 человек) — максимальную продолжительность жизни (МПЖ).

Мы проводили изучение возрастной смертности, основываясь на данных *Human Mortality Database* [7], охватывающей данные дожития стандартной когорты с 1741 по 2010 гг. для 40 стран (с разным доступным периодом в истории). Строили графики изменения общей интенсивности смертности  $m$  и ее приращения  $d(m)$  для соседних возрастов в логарифмическом масштабе в возрастах 1–110 лет с 10-летними интервалами в истории и рассчитывали показатели формулы Гомперца–Мейкема, используя известные методы [8].

Типичным модельным графиком Гомперца–Мейкема считают график, дающий в полупологарифмическом масштабе прямую с возраста окончания роста и развития (20–25 лет) и до возрастов долгожителей (85–90 лет). Однако реальные графики обычно демонстрируют разные формы кривой интенсивности смертности в истории, для разных стран и в разные возрастные периоды. Это может быть результатом влияния или внешних условий (которые отражает константа  $A$ ) или изменения скорости старения, что, как считают, отражают параметры экспоненты —  $R_0$  и, главным образом, коэффициент  $k$ , а также показатель приращения интенсивности смертности  $d(m)$ , который отслеживает изменения возрастной интен-

сивности смертности, исключая при расчетах константу  $A$ .

Пример типичного графика интенсивности смертности, имеющего сложный вид, показан на рис. 1. Там же показана расчетная кривая по формуле Гомперца–Мейкема, значительно отличающаяся от реальной в молодом возрасте и в период долгожительства, но даже при этом далекая от линейности (за счет влияния компоненты  $A$ ).

В то же время, использование графиков интенсивности смертности за вычетом внешнего компонента смертности —  $m$ - $A$ , и графиков приращения интенсивности смертности —  $d(m)$ , показывают, что линейная форма графика (в полупологарифмическом масштабе) сохраняется с периода окончания роста и развития и до возраста долгожителей: закономерности изменения скорости биологического старения остаются прежними в течение всего жизненного цикла, несмотря на выраженные изменения графиков общей смертности, на которые значимо влияют внешние факторы.

По вертикали — интенсивность смертности (логарифмический масштаб), по горизонтали — возраст доживших. Сверху вниз: расчетная кривая по формуле Гомперца–Мейкема (тонкая линия), реальная интенсивность смертности (жирная кривая), биологический компонент интенсивности смертности, отражающий старение ( $m$ - $A$ , пунктирная линия) и приращение интенсивности смертности ( $d(m)$ , нижняя линия).

На примере Франции, для которой имеются хорошо достоверные данные с 1850-х гг., видно (рис. 2), что скорость старения одинакова в истории страны вплоть до середины 20-го столетия (рис. 2а и 2б, сплошные линии графика). Однако,

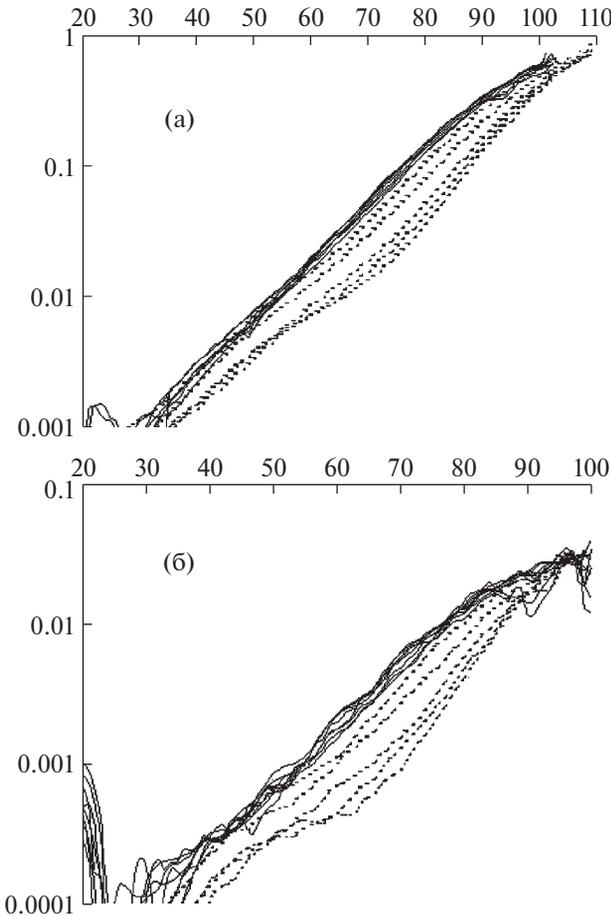


Рис. 2. Скорость старения для страны в истории, Франция.

с середины 20-го столетия отмечается прогрессирующее резкое снижение кривых скорости старения (рис. 2а и 2б, точечные линии графика) для всех возрастов.

По вертикали на рис. 3 – интенсивность смертности (логарифмический масштаб). По горизонтали – возраст доживших. а – смертность без фонового компонента  $m-A$ , б – приращение интенсивности смертности  $d(m)$ . Для Франции, годы: 1850–1870–1890–1900–1910–1920–1930–1940–1950–1970–1990–2000–2010. Годы после 1950-го выделены штрихованной линией.

На примере 20 стран, данные которых доступны с 1950 г. (Россия с 1960 г.), видно, что скорость старения (приращение интенсивности смертности) на примере 75-летних резко и постоянно снижается (рис. 3).

Несколько отстаёт интенсивность смертности постсоветского пространства (штриховые линии), в особенности России; значительное улучшение демографических показателей для России отмечается лишь к 2014 г. [9].

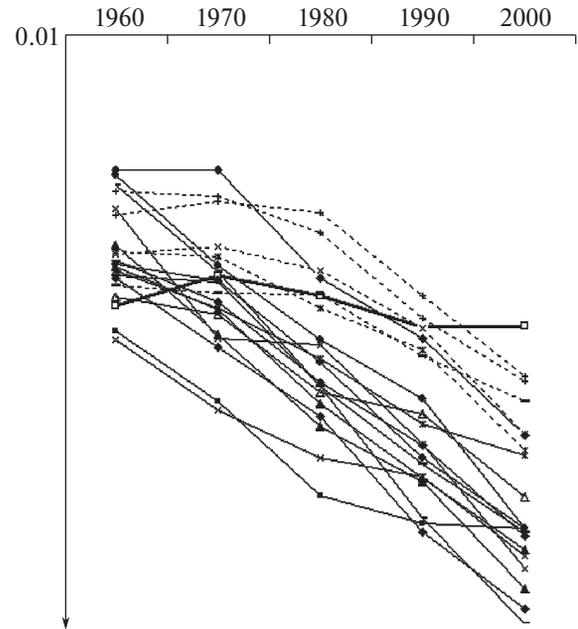


Рис. 3. Изменение скорости старения 75-летних с середины 20-го века (20 стран).

На рис. 3 – по вертикали – приращение интенсивности смертности  $d(m)$  (логарифмический масштаб). По горизонтали – возраст доживших. Сверху вниз страны: Португалия, Финляндия, Япония, Венгрия, Новая Зеландия, Чехия, Швейцария, Эстония, Польша, Швеция, Италия, Австралия, Англия, Испания, Франция, Латвия, Норвегия, Россия (рис. 3, жирная линия), США, Канада. Штриховые линии – постсоветские страны.

Для 65-летних лиц для 12 стран, по которым имеются данные с 1900 г. (Бельгия, Дания, Англия, Финляндия, Франция, Исландия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Шотландия, Швеция и Швейцария), снижение параметра  $m-A$  за 100 лет к 2000 г. составило в среднем 2.79 раза (с  $0.0313 \pm 0.0070$  до  $0.0112 \pm 0.0019$ ;  $P < 0.001$ ); аналогично для параметра  $d(m)$  в среднем 2.76 раза (с  $0.00273 \pm 0.00058$  до  $0.00099 \pm 0.000026$ ;  $P < 0.001$ ). Снижение было тем больше, чем выше был начальный уровень старения в 1900 году:  $r = -0.51$  для параметра  $d(m)$ .

С середины 20-го века снижается также компонент  $k$  формулы Гомперца–Мейкема, отражающий экспоненциально растущую интенсивность смертности с возрастом, что принято за основную характеристику скорости старения: если, для 12 стран, он составлял в 1920 г.  $0.106 \pm 0.008$ , то через 50 лет, к 1970 г. он составил  $0.095 \pm 0.005$  ( $P < 0.001$ ): снижение более чем на 10%. Корреляция компонента  $k$  с текущим годом, на примере истории Франции, за 1900–1940 гг. отсутствует (коэффициент детерминации  $R^2 = 0.21$ ), тогда как с 1950 г. корреляция становится высоко значимой

( $R^2 = 0.88$ ). В начале 21-го века компонент  $A$  во многих странах становится отрицательным, в то же время компонент  $k$ , отражающий скорость старения, уменьшается в наибольшей степени.

Аналогично снижается коэффициент  $R_0$ , отражающий базовый уровень старения – для 12 стран с 1900 к 2000 г. в 2.6 раза ( $P < 0.02$ ).

За это же время показатель внешних влияний на интенсивность смертности – коэффициент Мейкема  $A$  снижается в 24 раза.

Максимальная продолжительность жизни, как возраст полного вымирания стандартной когорты, увеличивается: например, для Франции: со 105–106 лет за 1840–1940 гг. до 114 в 2010 г.; а для 12 стран: со 104–109 лет в 1900 г. до 111–113 лет в 2000 г. (в среднем на 5 лет: с  $106.3 \pm \pm 1.5$  лет до  $111.5 \pm 0.7$  лет,  $P < 0.001$ ).

Наследственность может вносить, видимо, до 25% в длительность жизни и формирует феномен долгожителей [10, 11], влияя, однако, лишь на заключительные этапы жизни. Влияние внешних условий на скорость старения в целом также вполне вероятно [12, 13]. Мы предложили взгляд на старение, сближающий патологические изменения при естественном старении и при возрастных заболеваниях [14]: изменения общей жизнеспособности при обоих процессах эквивалентно влиянию на биологическое старение. В таком случае профилактика возрастных заболеваний и высокий уровень медицинской и социальной помощи при высоком качестве жизни будут сказываться на видимой скорости старения.

Таким образом, использование нескольких показателей скорости старения для ряда стран мира однозначно указывает на снижение скорости биологического старения с середины 20-го века. Это является весьма обнадеживающим результатом, так как до настоящего времени поиски геропротекторов для человека не давали значимых результатов [15], хотя в эксперименте удается сдерживать и даже обращать старение животных, при этом влияния на регуляторные вегетативные центры дают наиболее интересные результаты [16].

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong X., Milholland B., Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan // *Nature*. 2016. V. 538. E257–259. <https://doi.org/10.1038/nature19793>
2. Lenart A., Vaupel J.W. Questionable evidence for a limit to human lifespan // *Nature*. 2017. V. 546. E13–14. <https://doi.org/10.1038/nature22790>
3. De Beer J., Bardoutsos A., Janssen F. Maximum human lifespan may increase to 125 years // *Nature*. 2017. V. 546. E16–17. <https://doi.org/10.1038/nature22792>
4. Barbi E., Lagona F., Marsili M., et al. The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers // *Science*. 2018. V. 360. P. 1459–1461. <https://doi.org/10.1126/science.aat3119>
5. Canudas-Romo V., Mazucco S., Zanotto L. Measures and Models of Mortality. *Handbook of Statistics*. 2018. P. 405–442.
6. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on the mode of determining the value of life contingencies // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*. 1825. V. 115. P. 513–585. <https://doi.org/10.1098/rstl.1825.0026>
7. *The Human Mortality Database*. <http://www.mortality.org>. Last modified: Jun-2013 Year. Available 25.01.2019.
8. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*, NY: Harwood Academic Publisher. 1991. 385 p. ISBN-10: 3718649837.
9. Dato S., Rose G., Crocco P., et al. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome // *Mech Ageing Dev*. 2017. V. 165(Pt B). P. 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.03.011>
10. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both // *PLoS Genet*. 2007. V. 3. E220. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030220>
11. Донцов В.И. Изменения смертности и скорости старения во второй половине XX столетия в России // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019. Т.63. № 1. С. 42–47. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-42-47>
12. Ribeiro A.I., Krainski E.T., Carvalho M.S., et al. The influence of socioeconomic deprivation, access to healthcare and physical environment on old-age survival in Portugal // *Geospat Health*. 2017. V. 12. P. 581. <https://doi.org/10.4081/gh.2017.581>
13. Finch C.E. Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition // *PNAS*. 2010. V. 107. P. 1718–1724. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909606106>
14. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., et al. Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome // *Frontiers in Bioscience, Landmark*. 2018. V. 23. P. 909–920. <https://doi.org/10.2741/4624>
15. Донцов В.И., Крутько В.Н. Перспективные геропротекторы человека и млекопитающих // *Биохимия*. 2017. Т. 82. № 12. С. 1883–1888.
16. Ата-Мурадов Ф.А., Донцов В.И. Влияние пересадки эмбрионального гипоталамуса на лимфоидную ткань у старых мышей // *Доклады Академии наук СССР*. 1987. Т. 297. № 1. С. 237–240.

**AGING RATE DECREASE FROM THE MIDDLE OF THE 20th CENTURY****V. I. Dontsov<sup>a,#</sup>, V. N. Krut'ko<sup>a,b</sup>, and O. V. Mitrohin<sup>b</sup>**<sup>a</sup> *Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*<sup>b</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

#e-mail: dontsovvi@mail.ru

Presented by Academician of the RAS Yu.S. Popkov

The mortality intensity charts less constant  $A$  of the formula of Gompertz–Makeham and mortality intensity increment  $d(m)$  charts reflects the actual rate of aging. Since the middle of the 20th century there has been a slowdown in aging for all of the countries we have studied. The slowdown in the rate of aging continues to the present time and is accompanied by an increase in the maximum life expectancy and a decrease in the exponent coefficient of the Gompertz formula. The probable cause is a significant improvement in medical and social care and quality of life since the middle of the 20th century, as well as the possible impact of chronic disease therapy on the mechanisms of aging.

*Keywords:* aging, mortality, Gompertz–Makeham formula, aging rate, mortality change in history, aging change