

ИЗУЧЕНИЕ СМЕРТНОСТИ И СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ТЕОРИИ НАДЁЖНОСТИ

Обзор

© 2024 Л.А. Гаврилов^{1,2*}, Н.С. Гаврилова^{1,2}

¹ NORC at the University of Chicago, 60637 Chicago, IL, USA

² Институт демографических исследований, ФНИСЦ РАН,
109028 Москва, Россия; электронная почта: lagavril@yahoo.com

Поступила в редакцию 14.12.2023

После доработки 27.01.2024

Принята к публикации 28.01.2024

Важнейшим проявлением старения является повышение риска смерти с возрастом, что характеризуется эмпирическими закономерностями, известными как законы смертности. Мы выделяем три наиболее важных закономерности: закон Гомперца, компенсационный эффект смертности (КЭС) и замедление роста смертности в конце жизни, а также описываем новые разработки в этой области. Сделано предсказание, что КЭС приводит к снижению относительной варибельности смертности в старших возрастах. Гипотеза фазы покоя о незначительном актуарном старении в более молодом возрасте проверена и опровергнута путём анализа смертности более современных когорт рождения. Для понимания механизмов старения очень важно объяснить наблюдаемые эмпирические закономерности смертности. В качестве наглядного примера моделирования, ориентированного на данные, и тех знаний, которые оно даёт, мы кратко описываем две различные надёжностные модели, применённые к смертности людей. Объяснение старения с помощью теории надёжности согласуется с эволюционными теориями старения, включая идею хронического феноптоза. Это соответствие обусловлено тем, что надёжностные модели сосредоточены на выяснении самого процесса дегградации организма, а не на рассмотрении причин, по которым организмы не предназначены для вечного существования. Эта статья входит в специальный выпуск журнала, посвящённый наследию выдающегося российского учёного Владимира Петровича Скулачёва (1935–2023) и его смелым идеям об эволюции биологического старения и феноптозе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, смертность, модель Гомперца, компенсационный эффект смертности, замедление смертности, надёжностная теория старения, эволюционные модели старения.

DOI: 10.31857/S0320972524020117 EDN: XMEYAS

ВВЕДЕНИЕ

Растущий интерес к разгадке механизмов старения подчёркивает необходимость создания всеобъемлющей теоретической базы. Объём эмпирических данных о старении значительно возрос, что отражает существенное расширение наших представлений о процессах старения. Изучение отдельных генов и молекул для понимания механизмов, модулирующих старение, действительно достигло значительного прогресса. Исследователи добились успехов в определении факторов, уча-

ствующих в процессе старения. Однако проблема заключается в том, чтобы понять, как эти различные факторы взаимодействуют в более широком масштабе, влияя на процессы старения. Хотя мы можем точно определить конкретные гены, пути метаболизма и молекулы, объединение этих элементов в комплексное понимание старения, включая появление функциональных фенотипов, таких как законы смертности, остаётся сложной задачей [1].

Эволюционные теории могут дать более широкое понимание феномена старения. До недавнего времени среди геронтологов существовал консенсус о том, что не существует определённой программы старения, поскольку такая программа не могла появиться из-за того, что подавляющее

Принятые сокращения: КЭС – компенсационный эффект смертности.

* Адресат для корреспонденции.

большинство животных в дикой природе и людей в прошлом не доживали до преклонного возраста [2–4]. Однако в последнее десятилетие эта точка зрения была пересмотрена, и теперь появилось больше аргументов в пользу того, что старение – это программа. Среди исследователей, продвигавших идею запрограммированного старения, был Владимир Петрович Скулачев. Он попытался реанимировать теорию Вейсмана о запрограммированной смерти, предложив существование отдельной программы самоуничтожения для целых организмов, названной «феноптозом» [5–7]. Считается, что эта программа выполняет «важнейшие функции, очищая сообщества организмов от нежелательных особей» [7]. Таким образом, эволюционная теория запрограммированной смерти Вейсмана продолжает оставаться предметом научных дебатов и исследований. Более того, среди геронтологов набирают популярность идеи о неблагоприятной роли с точки зрения эволюции, которую играют пожилые люди в популяции, накапливая инфекции [6, 8]. Тем не менее теории и гипотезы о запрограммированном старении в основном проясняют причины, по которым организмы по своей природе не предназначены для вечной жизни, но не объясняют сам процесс возрастной деградации.

Основное ограничение эволюционных теорий старения заключается в том, что они опираются на концепцию естественного отбора и уменьшения его влияния с возрастом. Однако старение наблюдается и в нерепродуцирующих технических системах, таких как автомобили, которые лишены способности к воспроизводству самих себя и поэтому не подвержены эволюции, обусловленной естественным отбором.

Понимание этого более широкого контекста побуждает нас к поиску более универсальных объяснений старения, выходящих за рамки эволюционных теорий. Помимо всеобъемлющих концепций, существует острая необходимость в изучении эмпирических закономерностей старения и смертности, часто называемых законами смертности. Это стремление направлено на обеспечение комплексного понимания феномена старения, выходящего за рамки традиционных эволюционных представлений.

В этом контексте мы рассматриваем известные законы смертности наряду с последними достижениями в области биодемографии старения. Существующие закономерности смертности и старения рассматриваются через призму теории надёжности. Кроме того, в рамках этой дискуссии представлены дальнейшие разработки в области надёжностных моделей старения, способствующие более глубокому пониманию механизмов, формирующих процесс старения.

ЗАКОНЫ СМЕРТНОСТИ В БИОЛОГИИ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Для более точного понимания механизмов, лежащих в основе старения организма, мы можем рассмотреть закономерности смертности, которые часто называют законами смертности. Здесь мы исходим из определения старения, применяемого в теории надёжности, которая рассматривает старение как процесс, ведущий к увеличению риска смерти с возрастом [9]. В экологии этот процесс называют также актуарным старением [10].

Уравнение Гомперца–Мейкема. В 1825 г. британский актуарий Бенджамин Гомперц открыл закон смертности, ныне известный как закон Гомперца [2, 11–13]. Согласно закону Гомперца, смертность взрослого человека удваивается примерно каждые 8 лет возраста:

$$\mu(x) = Re^{\alpha x}, \quad (1)$$

где x – возраст, R и α – параметры (отсекаемый отрезок Гомперца и наклон Гомперца, так как в полулогарифмических координатах данная зависимость представляет собой прямую линию).

Экспоненциальный рост смертности с возрастом наблюдается у многих биологических видов, включая плодовых мушек [2, 14], мучных жуков *Tribolium confusum* [2], мышей [14, 15], павианов [16, 17] и других животных. Самое главное, что этот закон описывает смертность людей [2, 11–14, 18, 19].

В реальной жизни смертность организмов может включать в себя как связанные, так и не связанные со старением слагаемые, как это видно из закона смертности Гомперца–Мейкема [2, 11, 13, 19, 20]:

$$\mu(x) = A + Re^{\alpha x}. \quad (2)$$

В этом уравнении начальное, не зависящее от возраста слагаемое (известное как параметр Мейкема, A) означает постоянную, «нестареющую» часть коэффициента смертности, предположительно обусловленную внешними причинами смерти, такими как несчастные случаи и острые инфекции. В биодемографии это не зависящее от возраста слагаемое называется фоновой смертностью (background mortality) [2]. Следующее, зависящее от возраста слагаемое (функция Гомперца, $Re^{\alpha x}$) представляет собой «стареющую» часть смертности, предположительно возникающую в результате возрастных дегенеративных заболеваний, таких как рак и сердечно-сосудистые заболевания. Это связанное со старением слагаемое получило название возрастной смертности (senescent mortality) [21].

Carnes и Olshansky предложили другой способ классификации смертности, используя причины смерти. Смертность от внешних причин смерти и инфекций они назвали внешней смертностью (extrinsic mortality), а смертность от причин, связанных со старением, – внутренней смертностью (intrinsic mortality) [22]. Таким образом, и внешние, и внутренние типы смертности могут зависеть от возраста. Важно отметить, что коэффициент наклона Гомперца α характеризует видимую или актуарную скорость старения, указывая на скорость роста смертности с возрастом. Если α равен нулю, то видимого старения нет, то есть уровень смертности с возрастом остаётся неизменным.

Некоторые авторы предлагают использовать обобщённую форму закона Гомперца–Мейкема (GGM) [23]. В этом альтернативном варианте показатель экспоненты, свидетельствующий о стрессоустойчивости, рассматривается как функция, выходящая за рамки линейной формы. Слагаемое Мейкема, традиционно рассматриваемое как константа, переопределяется так, чтобы быть связанным со смертностью в результате непреодолимых по своей природе стрессов, и зависит от возраста. Эта модификация стандартного закона Гомперца–Мейкема представляет собой более гибкий подход к моделированию смертности [23].

Для технических систем одной из наиболее популярных моделей интенсивности отказов стареющих систем является модель Вейбулла, степенная функция увеличения интенсивности отказов с возрастом [2]:

$$\mu(x) = \alpha x^\beta \text{ для } x \geq 0, \text{ где } \alpha, \beta > 0. \quad (3)$$

Закон Вейбулла, предложенный шведским инженером и математиком В. Вейбуллом в 1939 г. для описания прочности материалов, широко используется для характеристики старения и выхода из строя технических устройств [9]. Он также нашёл применение в изучении смертности некоторых биологических видов, включая нематод *Caenorhabditis elegans* [24–26]. Согласно закону Вейбулла, логарифм частоты отказов линейно увеличивается с логарифмом возраста.

Сравнительный мета-анализ 129 таблиц смертности плодовых мушек и 285 таблиц смертности человека показал, что закон Гомперца более точно описывает данные для каждого из этих двух биологических видов по сравнению с законом Вейбулла [2].

При работе с данными по смертности человека было обнаружено, что смертность женщин в полулогарифмическом масштабе демонстрирует несколько более вогнутую траекторию, чем предсказывает модель Гомперца, а смертность муж-

чин – несколько более выпуклую [2]. Аналогичные отклонения от закона Гомперца описывались и другими исследователями [27]. Дальнейший анализ локальных оценок коэффициента наклона Гомперца с использованием «табличной скорости старения» (life table aging rate, LAR) выявил увеличение LAR после 60 лет в основном среди женщин [28, 29]. Недавно было обнаружено ускорение LAR после 60 лет как для мужчин, так и для женщин, а также для поперечных и когортных данных по смертности на основе современных данных [30]. Несмотря на эти небольшие отклонения, закон Гомперца очень хорошо описывает смертность (см. рис. 1). Действительно, можно наблюдать лишь небольшие колебания смертности вокруг основной траектории Гомперца, в то время как общее направление линии смертности остаётся стабильным. У людей модель Гомперца описывает смертность как для поперечных, так и для когортных данных [31, 32].

В дополнение к широко используемому закону Гомперца и стандартному двухпараметрическому закону Вейбулла был предложен и теоретически обоснован с точки зрения математической теории надёжности ещё один закон смертности, известный как биномиальный закон смертности [2, 9]. Этот закон можно считать частным случаем трёхпараметрической функции Вейбулла:

$$\mu(x) = \alpha (x_0 + x)^\beta. \quad (4)$$

В данном уравнении параметр x_0 называется начальным виртуальным возрастом системы [2, 9, 33]. Этот параметр, измеряемый в единицах времени, представляет собой возраст, к которому исходно идеальная система накопит повреждения, равные повреждениям реальной системы в начальном возрасте ($x = 0$).

Когда система находится в неповреждённом состоянии с начальным виртуальным возрастом, равным нулю, смертность имеет вид степенной функции возраста, что соответствует характеристикам, описанным в законе Вейбулла. Однако по мере накопления начальной повреждающей нагрузки происходит отклонение от закона Вейбулла. Это отклонение становится всё более выраженным с увеличением уровня начальной повреждающей нагрузки, что в конечном итоге приводит к переходу, когда динамика разрушения соответствует квази-Гомперцевскому закону смертности [9].

Компенсационный закон или компенсационный эффект смертности. Другой эмпирической закономерностью, известной как компенсационный эффект смертности (КЭС), является конвергенция смертности в старших возрастах. Это происходит, когда более высокие значения параметра

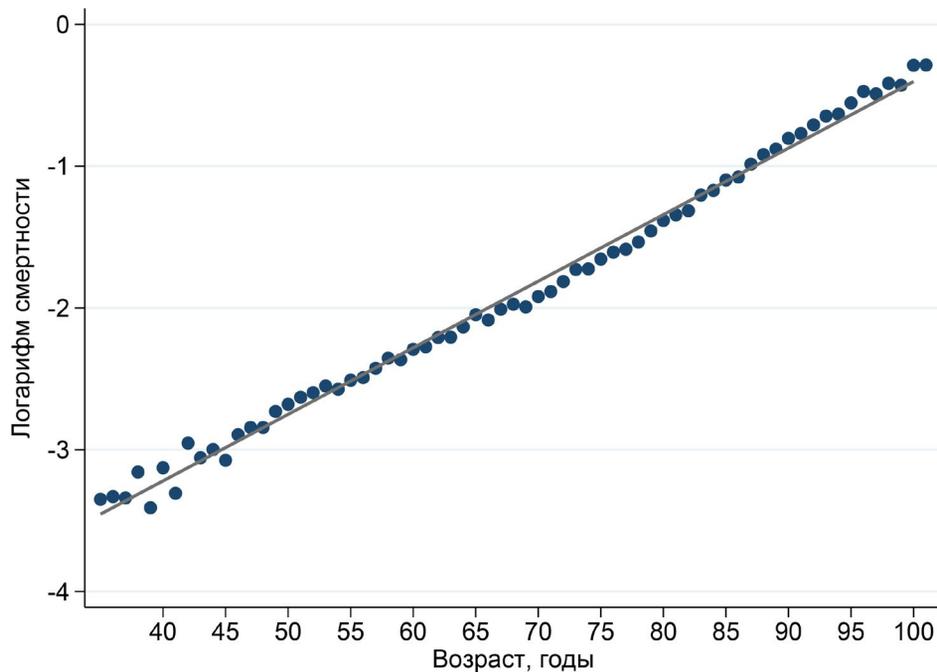


Рис. 1. Смертность женщин Норвегии в 2010 г. в полулогарифмической шкале и её описание линейной функцией в соответствии с законом Гомперца. Источник данных: Human Mortality Database (<https://www.mortality.org>)

наклона α (в функции Гомперца) компенсируются более низкими значениями параметра отсекаемого отрезка R в разных популяциях данного вида:

$$\ln(R) = \ln(M) - B\alpha, \quad (5)$$

где B и M являются видовыми константами.

Эту зависимость иногда называют корреляцией Стрелера–Милдвана [13, 34], хотя данная корреляция была в значительной степени подвержена систематическим ошибкам в оценке параметров из-за игнорирования фоновой смертности или параметра Мейкема, A [2, 20]. Параметр B в формуле (5) называется видовой продолжительностью жизни, а параметр M – видовой смертностью [2, 9, 35]. Недавно оценки параметров B и M , полученные с использованием данных для современных популяций человека, показали, что эти оценки остаются довольно стабильными с течением времени [31, 32]. Эти параметры представляют собой координаты, в которых траектории возрастной смертности для функции Гомперца в полулогарифмических координатах при экстраполяции сходятся в одну точку [2]. Это означает, что в неблагоприятных популяциях данного вида высокие уровни смертности компенсируются более медленными темпами «видимого старения» (что приводит к более длительному периоду удвоения смертности). В результате этой компенсации относительные различия в уровне смертности имеют тенденцию к уменьшению с возрастом внутри данного биологического вида.

Термин «компенсационный эффект смертности» был предложен в 1978 г., когда учёт параметра Мейкема привёл к существенно иным оценкам параметров корреляции Стрелера–Милдвана [35]. Этот эффект определяется как конвергенция возрастной смертности в старших возрастах [2, 35]. КЭС наблюдается не только для человека, но и для некоторых других видов [2, 36, 37].

Некоторые авторы утверждали, что корреляция Стрелера–Милдвана возникает как статистический артефакт ложной корреляции между оценками параметров Гомперца и не существует в действительности [38]. Тем не менее даже с учётом коллинеарности коэффициенты корреляции между параметрами Гомперца уменьшаются лишь незначительно, в то время как основная корреляция остаётся неизменной [31]. Кроме того, стоит отметить, что сближение траекторий смертности в полулогарифмическом масштабе (КЭС) в старших возрастах можно наблюдать независимо от оценки параметров Гомперца [31, 32]. В случае популяций человека КЭС можно наблюдать как для поперечных, так и для когортных данных [31, 32].

По мере сближения траекторий смертности в старших возрастах можно ожидать уменьшения относительной вариабельности смертности. Следовательно, мы ожидаем снижения относительной вариабельности смертности, оцениваемой с помощью таких показателей, как коэффициент вариации и стандартное отклонение логарифма смертности, по мере достижения точки конвергенции,

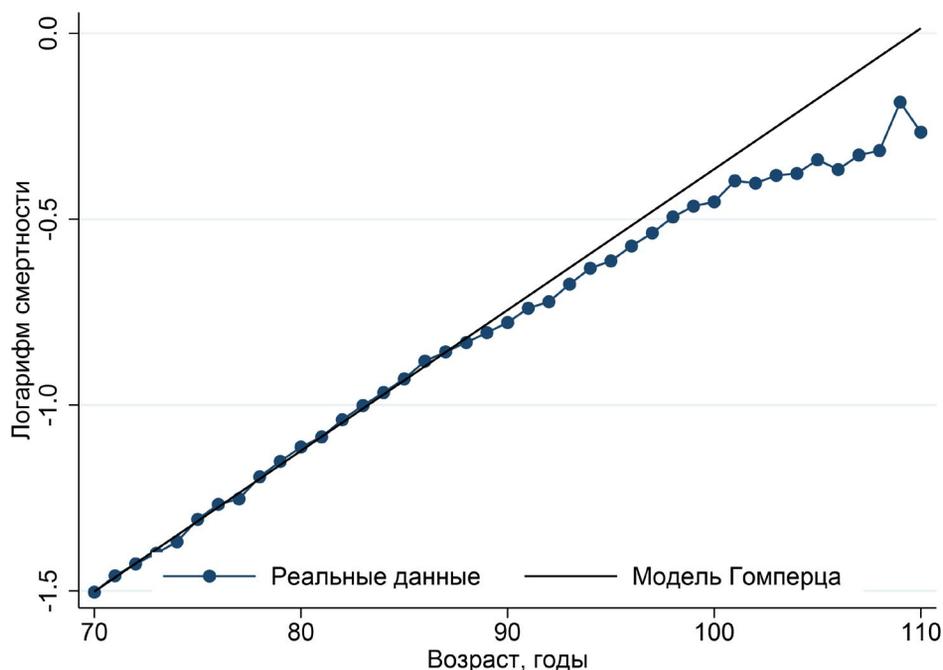


Рис. 2. Замедление роста смертности в старших возрастах у женщин США, родившихся в 1886 г. Источник данных: Human Mortality Database (<https://www.mortality.org>)

соответствующей видовой продолжительности жизни. Это теоретическое предсказание подлежит проверке в дальнейших исследованиях.

Замедление роста смертности в старших возрастах. В более старших возрастах (после 80 лет у людей) иногда возникает явление, известное как «замедление роста смертности в старших возрастах», при котором уровень смертности увеличивается с возрастом медленнее, чем ожидалось на основании закона Гомперца [2, 21, 39–41]. Это замедление роста смертности в конечном итоге приводит к «плато смертности в позднем возрасте» в экстремально старших возрастах [2, 43, 44]. Некоторые биологи назвали данное прекращение роста смертности (состояние нестарения) «революцией в исследованиях старения» [42], хотя для людей это явление было известно актуариям ещё со времён Гомперца.

Актуарии, в том числе и сам Гомперц, были одними из первых, кто наблюдал это явление. Они предложили логистическую формулу для моделирования возрастного увеличения смертности с целью учёта снижения роста смертности в пожилом возрасте.

Рис. 2 иллюстрирует замедление роста смертности в старших возрастах на примере смертности для когорты женщин США, родившихся в 1886 г. Можно заметить, что после 90 лет наблюдаемая смертность в этом конкретном случае отклоняется от закона Гомперца.

У людей замедление роста смертности почти всегда наблюдается для поперечных данных. Что

касается когортных данных, то единого мнения относительно траектории смертности в старших возрастах пока не существует. Более ранние исследования показали, что смертность после 80 лет растёт с возрастом медленнее по сравнению с экспоненциальным законом Гомперца. Такое замедление роста смертности в старших возрастах наблюдалось как для когортных, так и для поперечных данных разных стран [21]. Однако для когортных данных США было обнаружено, что смертность подчиняется закону Гомперца в широком возрастном диапазоне 80–106 лет [45, 46]. Похожие результаты были недавно получены на когортных данных Франции [47]. Другие авторы обнаружили, что степень замедления роста смертности варьирует в разных странах [48, 49]. Основной проблемой этих исследований была попытка сделать вывод о существовании только одной возможной формы траектории смертности. Недавно существующие разногласия по поводу формы траектории смертности в старших возрастах были разрешены путём изучения длинных временных рядов для когортных данных в США. Оказалось, что в более ранних когортах рождения (для родившихся до 1887 г.) всегда наблюдается замедление роста смертности. С другой стороны, когорты более позднего года рождения следуют закону Гомперца вплоть до возраста 105–106 лет [50]. Эта тенденция, получившая название гомперциализации траектории смертности, наблюдается и в других странах, хотя и с более медленными темпами [51].

ИЗУЧЕНИЕ ДРУГИХ АСПЕКТОВ СТАРЕНИЯ

Как известно, фаза старения составляет значительную часть продолжительности жизни для многих видов, поэтому необходимо, чтобы любая модель смертности предлагала объяснение этого длительного периода жизни. Для моделирования процесса старения важно учитывать некоторые дополнительные возрастные явления.

Сходство между закономерностями смертности биологических и технических систем. Между живыми организмами и техническими устройствами существует заметная параллель в траектории их возрастной смертности, часто следующей так называемой «кривой ванны» [9]. Эта кривая состоит из трёх различных периодов. Первоначально уровень смертности высок и постепенно снижается с возрастом, что называется периодом «приработки» или фазой «выгорания» дефектных компонентов. Подобный ранний период, известный как «младенческая смертность», можно наблюдать у большинства живых организмов, включая человека. После этого наступает «нормальный рабочий период», характеризующийся относительно низкой и стабильной интенсивностью отказов. Хотя этот период существует и у людей, он, как правило, относительно короткий и длится примерно 10–15 лет, прежде чем переходит в третий период, известный как «период старения». На этом этапе уровень смертности неумолимо увеличивается с возрастом, следуя взрывной экспоненциальной траектории, похожей на кривую Гомперца. Для людей этот период старе-

ния обычно длится от 20 до 100 лет. Это сходство в структуре смертности между техническими и биологическими системами дополнительно подчёркивается наличием четвёртого общего периода в экстремально старших возрастах. Эта фаза называется в биологии «выход смертности на плато в старших возрастах» и также наблюдается в технических системах [52].

Учитывая это сходство фаз возрастной смертности биологических и технических систем, Siler предложил эмпирическое уравнение, описывающее смертность биологических организмов в течение всего периода жизни [53]. Это уравнение учитывает три слагаемых смертности. Первое слагаемое описывает снижение смертности с возрастом после рождения и может быть описано убывающей экспоненциальной функцией. Два других слагаемых представляют собой уже известные фоновую и возрастную компоненты смертности. Минимальная смертность в возрасте около 10 лет недавно привлекла внимание исследователей. Оказалось, что минимальный уровень смертности, измеренный с использованием поперечных данных, наблюдается на очень коротком отрезке времени, в то время как в случае когортных данных смертность может оставаться неизменной в течение гораздо более длительного периода. Этот длительный период практически неизменной смертности был назван «фазой покоя» [54] и наблюдался для когорт людей, рождённых в районе 20-х гг. XX столетия (рис. 3).

Это явление служит наглядным примером почти нулевой видимой (актуарной) скорости

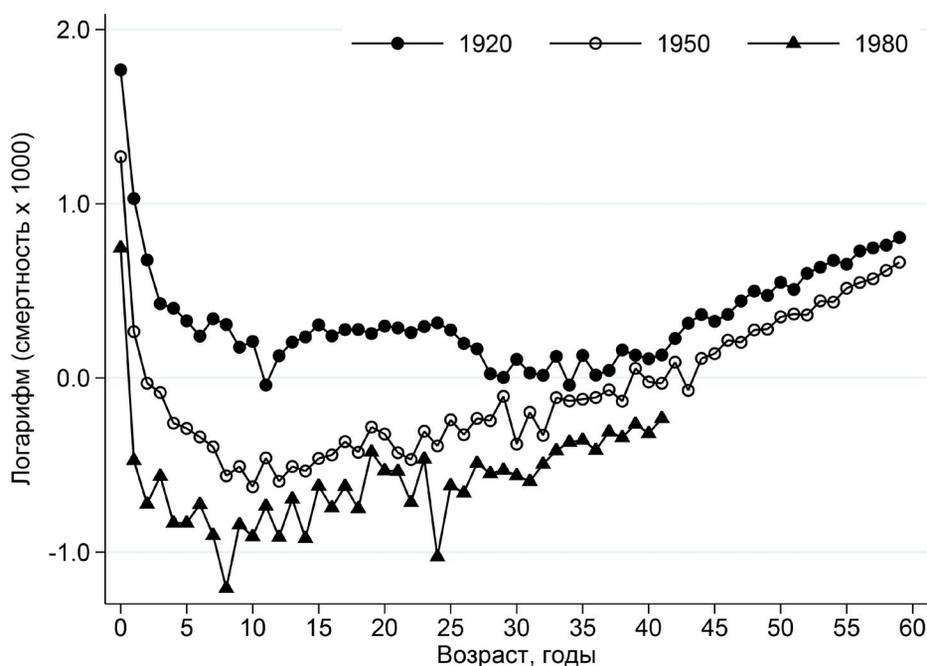


Рис. 3. Смертность трёх когорт женщин Швеции. Источник данных: Human Mortality Database (<https://www.mortality.org>)

старения, возникающей в результате противодействующего влияния двух противостоящих сил, которые компенсируют друг друга: положительного эффекта снижения смертности (обусловленного достижениями в области здравоохранения и улучшения условий жизни) и отрицательного воздействия старения [32]. На рис. 3 показано, что смертность в возрасте 10 лет для когорты 1920-х гг. почти такая же, как и в возрасте 30–40 лет, так что чёткого минимума смертности в возрасте 10–40 лет не существует. Эта фаза выглядит как довольно длительный «нормальный рабочий период» в технических системах, но является скорее результатом снижения смертности благодаря достижениям здравоохранения и улучшению условий жизни [51].

Авторы оригинального исследования фазы покоя ограничили свой анализ лишь экстинктными (угасшими) когортами [54]. Однако смертность в молодом возрасте можно изучать для когорт более поздних годов рождения. На рис. 3 показано, что в когортах 1950 и 1980 годов рождения смертность не является постоянной и медленно увеличивается с возрастом. Похоже также, что положение минимума смертности со временем смещается в сторону более молодых возрастов. Когда смертность от инфекционных заболеваний была в основном ликвидирована и исторический спад смертности замедлился, фаза покоя практически исчезла, и смертность начала расти с самых ранних возрастов (8–12 лет) без видимого горба. Следует отметить, что мы используем здесь данные по женщинам, чтобы избежать существенной внешней смертности от социальных факторов, характерной для мужчин в возрасте 18–25 лет. Рис. 3 показывает, что смертность для более поздних когорт рождения может быть описана двумя, а не тремя фазами с исчезновением «нормального рабочего периода» или фазы покоя.

Концепция высокой начальной нагрузки повреждениями. В 1991 г. было высказано предположение о том, что ранние процессы развития живых организмов порождают исключительно высокую нагрузку первоначальными повреждениями, сравнимую по величине с последующим накоплением возрастных дефектов на протяжении всей взрослой жизни [2]. Хотя эта концепция, известная как гипотеза высокой начальной нагрузки повреждениями (High Initial Damage Load или HIDL) [55], может показаться контринтуитивной, она согласуется с эмпирическими наблюдениями за значительными потерями клеток на ранних стадиях развития [56]. Недавние достижения в области молекулярной биологии развития признали стохастическую природу развития, которую часто называют «шумом развития». Это явление потенциально может вызвать фенотипическую гетеро-

генность даже при отсутствии каких-либо других изменений в генах или окружающей среде [57]. В человеческом организме каждую секунду в результате митоза образуется около ста тысяч клеток, и сопоставимое их количество подвергается физиологическому самоубийственному процессу, известному как апоптоз. Значительная часть клеток, образующихся во время эмбрионального развития млекопитающих, подвергается физиологической гибели до завершения перинатального периода [58]. Значительные потери клеток на ранних этапах развития создают условия для неравномерного распределения организмов по количеству оставшихся работоспособных клеток, которое можно смоделировать с помощью биномиального распределения или даже распределения Пуассона [2].

Идея высокой начальной повреждённости биологических систем в последнее время получила дальнейшее развитие. Установлено, что смертность и заболеваемость возрастными заболеваниями описываются U-образной кривой, минимум которой приходится на период до полового созревания. Однако количественные биомаркеры старения, такие как соматические мутации и метилирование ДНК, не следуют этой закономерности и продолжают увеличиваться, начиная с рождения или даже до него [59]. Было высказано предположение, что старение начинается рано, но маскируется снижением смертности в раннем возрасте. Согласно этой идее, старение можно представить как рост суммы вредных изменений или делетериома [59, 60].

Концепция высокой первоначальной нагрузки повреждениями также предполагает, что события, происходящие в раннем возрасте, могут повлиять на выживание в более позднем взрослом возрасте за счёт уровня первоначальных повреждений. Этот прогноз был подтверждён на таких показателях раннего периода жизни, как возраст родителей на момент зачатия человека и месяц рождения человека [61–66]. Появляется всё больше данных, подтверждающих идею о внутриутробном происхождении дегенеративных заболеваний у взрослых [67, 68] и о программировании старения и долголетия в раннем возрасте [55, 69–71].

Потеря функциональных элементов в организме в течение его жизни. Старение характеризуется прогрессирующей потерей функциональных тканей под влиянием сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды, питания и образа жизни [72–74].

Накопление повреждений в различных клеточных структурах в сочетании с потерей полностью дифференцированных и незаменимых клеток, таких как нейроны и кардиомиоциты, следует рассматривать как необратимое. Если эти незаменимые компоненты организма стареют

и в конечном итоге погибают, то, следовательно, стареет и организм в целом. Это подчёркивает критическую роль повреждения клеток и потери жизненно важных компонентов в общем старении организмов [75].

Механизмы гибели клеток традиционно подразделяются на два типа: механизмы запрограммированной гибели клеток (ЗГК), которые требуют энергии, и механизмы некротической гибели клеток, которые не требуют энергии [73, 74]. Увеличение встречаемости ЗГК во время старения связано с ослаблением иммунной системы, атрофией скелетных мышц (саркопенией), потерей клеток сердца и нейродегенеративными заболеваниями. В процессе старения в некоторых тканях происходит потеря клеток, связанная либо с ЗГК, либо с ЗГК-подобными процессами. У млекопитающих наблюдается связанная со старением атрофия скелетных мышц, известная как саркопение, характеризующаяся уменьшением размера мышечных волокон и их потерей [73]. Некроптоз, регулируемая форма гибели клеток, играет роль в возникновении и прогрессировании различных опасных для жизни заболеваний, включая рак, неврологические расстройства, сердечную миопатию и диабет [73].

Исследования указывают на снижение количества специализированных клеток с возрастом, включая значительное сокращение нефронов в почках здорового человека. При сравнении самой молодой (18–29 лет) и самой старшей (70–75 лет) возрастных групп отмечено снижение с возрастом количества несклеротических клубочков на 48%, тогда как объём коры уменьшился лишь на 16% [76].

Несмотря на значительный объём знаний о конкретных молекулярных механизмах гибели клеток [74, 77], возрастная динамика снижения количества клеток представлена в ограниченном количестве публикаций [78–80]. Существующие исследования обнаружили возможность того, что некоторые клетки стареющего организма могут проявлять характеристики нестарения. Было показано, что для разнообразного спектра нейродегенеративных состояний, связанных со старением (18 различных примеров наследственной и приобретённой нейродегенерации, включая болезнь Паркинсона), скорость гибели нейронов не увеличивается с возрастом [79, 81, 82]. Нейроны в различных частях мозга когнитивно здоровых людей демонстрируют постоянную скорость атрофии с возрастом [83]. Эти результаты согласуются с наблюдением о том, что «впечатляющий диапазон клеточных функций в большинстве органов остаётся неизменным на протяжении всей жизни» [11] (стр. 425). Таким образом, современное понимание кинетики потери клеток с возрастом указывает

на то, что экспоненциальное распределение (с постоянной смертностью) является правдоподобным приближением механизма потери с возрастом жизненно важных элементов, таких как функциональные клетки или теломеры.

ОБЪЯСНЕНИЕ ЗАКОНОВ СМЕРТНОСТИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ТЕОРИИ НАДЁЖНОСТИ

В настоящее время существует целый спектр моделей, пытающихся объяснить наблюдаемые явления смертности. Модели гетерогенности были одними из первых моделей, пытавшихся объяснить старение и смертность человека, и стали популярными после публикации Beard в 1959 г. [84]. Эти модели предполагают экспоненциальное увеличение исходного риска смерти. Гетерогенность в этих моделях обычно вводится постулированием гамма-распределения индивидуальных рисков [85–87]. Модели гетерогенности известны тем, что объясняют замедление роста смертности в позднем возрасте и плато смертности как результат селекции. Однако в этих моделях заранее постулируется экспоненциальный рост риска смерти с возрастом. Поэтому было бы интереснее рассмотреть модель, которая может использовать информацию о структуре и свойствах организма для вывода наблюдаемых эмпирических закономерностей смертности.

Следует отметить, что увеличение смертности с возрастом и последующий выход смертности на плато по своей сути являются ожидаемыми свойствами надёжных моделей, которые концептуализируют старение как прогрессивное накопление повреждений или потерю жизненно важных элементов с возрастом [2, 9, 33]. Надёжные модели старения, более подробно описанные ранее [2, 33], рассматривают живой организм как систему с последовательно-параллельной структурой надёжности. В системе из n независимых компонентов, соединённых последовательно, вся система выйдет из строя, если выйдет из строя хотя бы один из компонентов. Это означает, что надёжность системы зависит от надёжности каждого отдельного последовательно соединённого компонента. Очевидно, что такие органы человека, как сердце, мозг или печень, можно рассматривать как жизненно важные компоненты, соединённые последовательно, поскольку отказ любого из этих органов приводит к гибели всего организма. С другой стороны, в параллельной системе из n независимых компонентов система выходит из строя только тогда, когда все компоненты выходят из строя одновременно. В этой конфигурации система остаётся работоспособной до тех пор, пока продолжает функционировать хотя бы

один из параллельных компонентов, обеспечивая резервирование, повышающее общую надёжность системы. Также очевидно, что функциональные клетки в каждом жизненно важном органе можно рассматривать как компоненты, соединённые параллельно, хотя в реальных органах порог нормального функционирования может быть больше одного элемента (клетки). Таким образом, модели надёжности в контексте живых организмов учитывают внутреннюю функциональную структуру и динамику биологических систем. Эти модели признают и включают наблюдаемые процессы, такие как потеря функциональных клеток с возрастом. Этот подход помогает понять сложные взаимосвязи между различными элементами биологических систем и их влияние на общую смертность.

Рассмотрим параллельную систему, состоящую из n нестареющих элементов, каждый из которых характеризуется постоянной интенсивностью отказов, обозначаемой μ , и функцией надёжности (выживаемости), выраженной как $e^{-\mu x}$ [9]. При таком сценарии функцию надёжности для всей параллельной системы можно описать как:

$$S(x) = 1 - (1 - p)^n = 1 - (1 - e^{-\mu x})^n. \quad (6)$$

Это уравнение применимо к самому простому сценарию, когда отказы отдельных элементов статистически независимы. В результате интенсивность отказов всей системы, обозначаемая как $\mu_s(x)$, может быть выражена следующим образом:

$$\mu_s(x) = - \frac{dS(x)}{S(x)dx} = \frac{n\mu e^{-\mu x}(1 - e^{-\mu x})^{n-1}}{1 - (1 - e^{-\mu x})^n}, \quad (7)$$

$\approx n\mu^n x^{n-1}$ при $x \ll 1/\mu$ (приближение для начального периода, когда $1 - e^{-\mu x} \approx \mu x$);

$\approx \mu$ при $x \gg 1/\mu$ (приближение для позднего периода, когда $1 - e^{-\mu x} \approx 1$).

Следовательно, интенсивность отказов системы первоначально растёт с возрастом в соответствии со степенной функцией (согласно закону Вейбулла). Согласно этой модели, системы с различными начальными уровнями резервирования (параметр n) будут демонстрировать различную интенсивность отказов на ранних стадиях, но эти различия будут уменьшаться со временем, когда показатели приближаются к верхнему пределу, определяемому скоростью потери элементов (параметр μ). Следовательно, ожидаемый результат этой модели соответствует КЭС (в его слабой форме).

Интенсивность отказов простой параллельной системы, состоящей из нестареющих элементов, увеличивается с возрастом не по закону Гомперца, при этом начальная кинетика отказов соответствует закону Вейбулла. Это отклонение

от закона Гомперца возникает из-за предположения модели о том, что система построена с изначально идеальной структурой, где все элементы с самого начала функциональны. Это ограничение подчёркивает важность рассмотрения реальных сценариев, когда компоненты изначально не могут быть безупречными и могут со временем испытывать изменения в функциональности, влияя на общую кинетику отказов системы. Чтобы получить квази-гомперцевский рост смертности, нам необходимо рассмотреть модели с распределённой избыточностью.

Важно подчеркнуть, что надёжностные модели органично согласуются с эволюционными моделями, включая концепцию запрограммированной смерти. Накопление повреждений может следовать стохастическому процессу, тогда как параметры, управляющие этим накоплением, такие как начальный уровень избыточности и скорость повреждения, могут быть заранее запрограммированы. Эволюционные модели объясняют, почему организмы имеют различные свойства, а надёжностные модели конкретно объясняют сам процесс разрушения, который можно рассматривать как медленный или хронический фенотип [71, 88].

Надёжностная модель исходно однородной популяции. Модель, которая была опубликована ранее [33], рассматривает сценарий, в котором блоки (например, определённые органы) внутри каждого организма демонстрируют разную степень избыточности, в то время как сами организмы изначально считаются идентичными друг другу и имеют одинаковый риск смерти. Это предположение может быть оправдано в следующих случаях [2]:

1. Однородность популяции может возникнуть, когда жёсткая генетическая программа определяет начальную степень избыточности каждого блока (органа) в организме. Такая ситуация может возникнуть в ходе запрограммированной гибели клеток на ранних стадиях развития. В этом случае изменчивость избыточности блоков не является полностью случайной, а однородные модели применимы, поскольку генетически запрограммированное распределение блоков по их избыточности может быть аппроксимировано распределением Пуассона или биномиальным распределением.

2. Организмы могут иметь практически одинаковое распределение числа блоков с разным уровнем избыточности, даже если механизм формирования избыточности является случайным. Это происходит, когда количество незаменимых (жизненно важных) блоков очень велико. Следовательно, популяция практически однородна с точки зрения риска гибели каждого организма, несмотря на потенциальную неоднородность риска отказа отдельных блоков.

Простейшей моделью этого семейства надёжных моделей является модель последовательно-параллельной структуры с распределённой избыточностью внутри организма. Эта модель, изложенная в работе Gavrilov et al. [33], рассматривает распределение подсистем на основе изначально функциональных элементов, описываемых законом Пуассона из-за высокой начальной нагрузки повреждениями. В таких системах интенсивность отказов может быть первоначально аппроксимирована экспоненциальным законом (Гомперца) с последующим выходом смертности на плато [33]. В системах с меньшим уровнем повреждённости, где изначально функциональные элементы подчиняются биномиальному распределению, интенсивность отказов первоначально растёт согласно биномиальному закону смертности [2].

Следует отметить, что ранее высказывались утверждения об ошибках в этой простой модели [89]. Однако важно подчеркнуть, что авторы не поняли, что данная модель была разработана для исходно однородной популяции, и предлагали неверную рекомендацию использовать формулу, адаптированную для гетерогенной популяции [89].

Интересный вывод из модели исходно однородной популяции связан с возможностью оценки скорости потери жизненно важных элементов в организме человека или истинной скорости старения. Эта скорость примерно равна обратной величине видовой продолжительности жизни (1/V, V взято из уравнения 5). Установлено, что расчётная видовая продолжительность жизни стабильна во времени и равна 95–97 годам [2, 31]. Таким образом, расчётная скорость потери жизненно важных элементов примерно равна 1% в год. Интересно, что эта скорость согласуется с эмпирическими оценками ежегодной потери клеток в ряде нервных тканей – 0,6–1,6% [78]. Эмпирически оцененная скорость потери теломер в мононуклеарных клетках периферической крови у человека несколько ниже – 0,5% пар оснований в год [90], но всё же имеет сходный порядок величин. Установлено, что скорость потери теломер является видоспецифичным признаком и пропорциональна продолжительности жизни различных видов животных [90].

Надёжная модель гетерогенной популяции. Учёт гетерогенности популяции приводит нас к другой модели, которая даёт объяснение основным законам смертности даже в простейшем случае, когда организм представляет собой единый жизненный блок из n элементов.

Модель рассматривает простейший случай, когда организм состоит из одного жизненно важного блока с n элементами, соединёнными параллельно, где q – вероятность того, что элемент

изначально работоспособен. Тогда вероятность встретить организм с i исходно функциональными элементами из общего числа n элементов определяется биномиальным законом распределения.

Окончательная формула интенсивности отказов в гетерогенной популяции, $\mu_p(x)$, даётся формулой (см. работу Gavrilov et al. [2] для более подробной информации):

$$\mu_p(x) = - \frac{F'(x)}{1 - F(x)} = \frac{nq\mu e^{-\mu x}(1 - qe^{-\mu x})^{n-1}}{1 - (1 - qe^{-\mu x})^n}, \quad (8)$$

$\approx Cnq\mu(1 - q + q\mu x)^{n-1}$ при $x \ll 1/\mu$;

$\approx \mu$ при $x \gg 1/\mu$, где C является нормирующим множителем.

Таким образом, смертность в гетерогенной популяции сначала растёт с возрастом согласно биномиальному закону смертности, а затем асимптотически приближается к верхнему пределу μ :

$$\mu_p(x) \approx Cn(q\mu)^n \left[\frac{1 - q}{q\mu} + x \right]^{n-1} = Cn(q\mu)^n (x_0 + x)^{n-1} \quad (9)$$

при $x \ll 1/\mu$;

$\mu_p(x) \approx \mu$ при $x \gg 1/\mu$, где $x_0 = (1 - q)/q\mu$, параметр, названный начальным виртуальным возрастом популяции.

Этот параметр имеет размерность времени и соответствует возрасту, к которому первоначально однородная популяция накопила бы столько же повреждений, сколько имеет реальная популяция в начальный момент времени (при $x = 0$). В частном случае, когда $q = 1$, т. е. когда все элементы в каждом организме изначально функциональны, начальный виртуальный возраст популяции равен нулю, а смертность популяции растёт как степенная функция возраста (закон Вейбулла). Однако, когда популяция изначально гетерогенна ($q < 1$), мы приходим к уже упомянутому биномиальному закону смертности. Таким образом, описанная здесь гетерогенная популяционная модель может также дать теоретическое обоснование биномиального закона смертности.

Модель гетерогенности также объясняет КЭС. КЭС очевиден, когда различия в смертности обусловлены различиями в числе элементов в организме (n) между популяциями, в то время как другие параметры, в том числе истинная скорость старения (μ), остаются практически одинаковыми для всех популяций данного вида [2, 9].

На рис. 4 показаны модель Гомперца, биномиальная модель и модель Вейбулла, описывающие смертность женщин Норвегии, родившихся в 1920 г. В случае биномиальной модели предполагается, что каждый блок (например, жизненно важный орган) имеет в среднем 50 жизненно важных элементов, а начальный виртуальный возраст

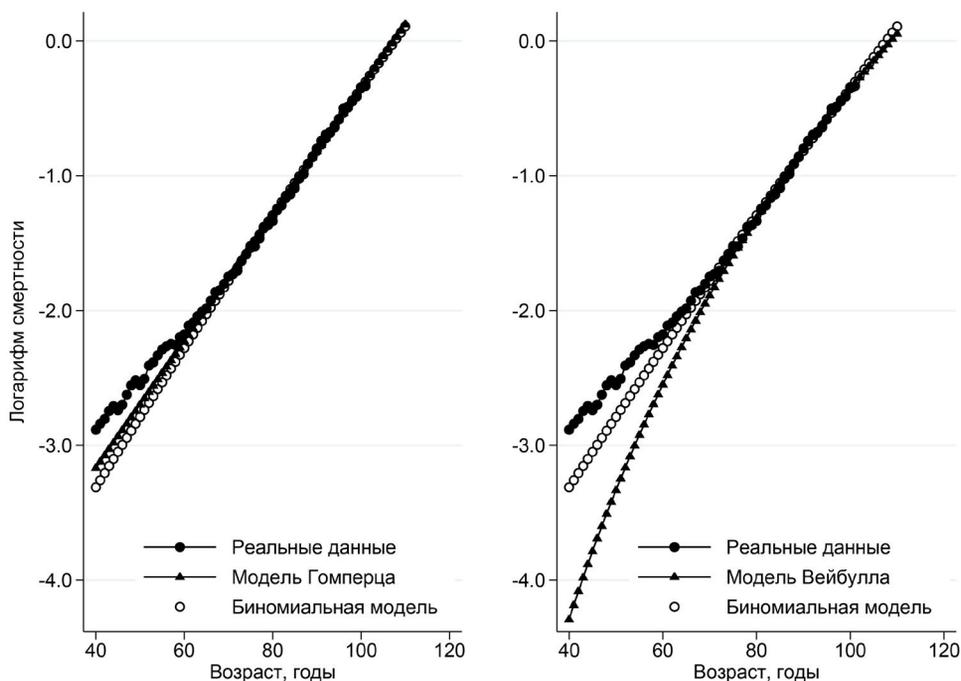


Рис. 4. Описание смертности женщин Норвегии, родившихся в 1920 г., с помощью биномиального закона и конкурирующих законов Гомперца (слева) и Вейбулла (справа). Источник данных: Human Mortality Database (<https://www.mortality.org>)

(показатель начальной нагрузки повреждениями), рассчитанный методом нелинейной регрессии, равен 370 годам. Можно заметить, что биномиальная модель описывает смертность почти так же хорошо, как модель Гомперца с близкими значениями информационного критерия Акаике (–466 и –462 соответственно), тогда как модель Вейбулла значительно недооценивает смертность в более молодом возрасте (см. рис. 4). Важно отметить, что внешняя смертность в возрасте до 60 лет значительна. Однако поправка на внешнюю смертность с использованием модели Гомперца–Мейкема становится сложной задачей из-за изменения слагаемого Мейкема с течением времени в когортных данных. Таким образом, даже эта упрощённая модель гетерогенности способна описать смертность людей, связанную со старением.

Таким образом, модель гетерогенной популяции даёт объяснение закономерностям смертности организма: первоначальному квази-экспоненциальному росту смертности с последующим замедлением роста смертности, а также КЭС, что следует из формул модели [2].

Модель гетерогенной популяции разделяет основные выводы с исходно однородной моделью последовательно соединённых блоков с различной степенью избыточности [33]. Однако это две разные модели. В первой модели индивидуальный риск смертности одинаков для всех организмов и экспоненциально растёт с возрастом. Во второй модели изначально существует n субпопуляций

живых организмов с разным риском смерти, который увеличивается с возрастом как степенная функция, а не экспоненциально.

Тот факт, что эти две разные модели дают почти идентичную интерпретацию некоторых явлений смертности, даёт некоторый повод для оптимизма. Например, КЭС – общая черта всех этих моделей, возникающая только тогда, когда скорость необратимых возрастных изменений (истинная скорость старения) остаётся постоянной внутри вида. Такая трактовка КЭС не уникальна для обсуждаемых здесь моделей, поскольку она согласуется и с другими моделями [34, 35, 91, 92]. Существование различных конкурирующих моделей не препятствует надёжной и значимой интерпретации многих явлений смертности, поскольку несколько моделей могут прийти к согласию по нескольким аспектам.

Дальнейшее развитие надёжных моделей. Мы хотели бы упомянуть здесь несколько исследований, направленных на дальнейшее развитие надёжных моделей старения. Одна из первых надёжных моделей старения была предложена в 1978 г. и основана на явлении линейного снижения функции клеток с течением времени [91]. Эта простая модель объясняла закон Гомперца, КЭС и плато смертности в позднем возрасте. Этот подход был развит далее Milne, который предложил «вложенную биномиальную» модель, также объясняющую существующие закономерности смертности [93]. Данные модели

объясняли смертность в терминах вероятности смерти и не учитывали структуру организма.

Laird и Sherrat расширили описанный выше подход применения теории надёжности к старению биологических систем, рассмотрев три альтернативных типа элементной/генетической архитектуры [94]. Помимо «параллельной» модели, они также представили «последовательную» и третий тип модели – «каскадную», аналогичную многостадийной модели развития заболевания, при которой непоправимые повреждения происходят в строгой последовательности. Они показали, что избыточность приводит к актуарному старению в параллельных и каскадных моделях, но не в последовательной модели. Наконец, авторы попытались добавить эволюционную динамику в свою модель надёжности и обнаружили, что равновесная избыточность популяции чувствительна к условиям окружающей среды, преобладавшим во время её эволюции, таким как уровень внешней смертности [94]. Почему-то авторы не рассматривали последовательно-параллельную модель надёжности, хотя только эта модель близка к структуре реального организма, где жизненно важные органы соединены последовательно, а специализированные клетки в каждом органе соединены параллельно. Авторы не пытались описывать реальные данные с помощью своих моделей, поэтому проверить значимость моделей сложно.

Другая модель оказалась способна объяснить все три упомянутые выше закономерности смертности. Это простая математическая модель, сочетающая гетерогенность популяций с предположением, что смертность в каждой субпопуляции растёт экспоненциально с возрастом [95]. Доказано, что эта модель способна воспроизвести всю картину смертности в популяции человека, включая наблюдаемые особенности на ранних и поздних этапах жизни. Авторы обнаружили, что эволюция параметров модели подтверждает применимость КЭС к каждой субпопуляции в отдельности. Это исследование показало, что структура популяции меняется так, что популяция имеет тенденцию становиться более однородной с течением времени [95].

Ещё в одном исследовании авторы систематически анализировали практическую полезность моделей избыточности для количественного изучения механизмов старения [96]. Авторы проанализировали предсказания надёжностной модели исходно однородной популяции, описанной в предыдущем разделе [33]. Они показали, что модели избыточности хорошо соответствуют реальным данным, и утверждают, что в этом состоит преимущество моделей избыточности по сравнению с немеханистическими моделями, поскольку: (1) когда контрастирующие модели старения можно понять

в рамках единой механистической модели, это указывает на то, что модель может отражать сущность процесса старения, и (2) результат изучения параметров избыточности может рассказать нам о лежащих в основе механизмах и как таковой может быть использован для разработки новых гипотез [96].

Подводя итоги, можно сделать вывод, что надёжностные модели старения продолжают развиваться и способны объяснить существующие закономерности смертности, описанные ранее.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

В этой статье мы рассмотрели различные эмпирические закономерности, связанные с процессом старения, и представили некоторые новые идеи в описании моделей смертности с использованием концепции теории надёжности.

Значительный объём исследований старения привёл к множеству важных и разнообразных открытий, что вызвало необходимость создания единой теоретической основы для консолидации этих знаний. Эволюционные теории старения, основанные на концепции уменьшения интенсивности естественного отбора с возрастом, демонстрируют практическую применимость различных теоретических принципов в области исследований старения [97–99]. Академик В.П. Скулачёв сыграл значительную роль в развитии эволюционных концепций. Его вклад сыграл важную роль в формировании современных взглядов на старение, предполагая наличие определённой программы или механизма, влияющего на процесс старения. Работы В.П. Скулачёва углубили изучение эволюционных теорий, бросив вызов традиционным взглядам и открыв путь для дальнейших исследований молекулярных и генетических аспектов старения. Он предположил, что если старение действительно запрограммировано, его можно задержать, предотвратить или даже потенциально обратить вспять с помощью вмешательств, которые нарушают выполнение этой программы, аналогично нашей способности вмешиваться в программы гибели клеток [5, 100]. Его взгляды породили множество гипотез, характеризующих старение как запрограммированный процесс.

В этой статье наша цель состояла в том, чтобы предложить более полное объяснение старения как процесса разрушения, выходящего за рамки репродуцирующих биологических видов, посредством применения общей теории отказа систем, известной как теория надёжности. Этот подход органично согласуется с эволюционными теориями, в том числе связанными с запрограммированным старением, когда старение рассматривается

как хронический феноптоз. Стало очевидным, что избыточность играет центральную роль в понимании старения, особенно в системных рамках. Системы, в которых имеется резервирование основных компонентов, со временем неизбежно подвергаются деградации (т.е. старению), даже если они построены из элементов, которые не стареют. Избыточность имеет двойное воздействие: повышает устойчивость к повреждениям, снижает смертность и продлевает продолжительность жизни, но также способствует накоплению повреждений, вызывая тем самым явление старения.

Системы с более высоким уровнем избыточности демонстрируют более высокую видимую (актуарную) скорость старения или проявление старения при прочих равных условиях. Это понимание даёт ценную информацию о наблюдении незначительного старения в определённых условиях, показывая, что некоторые случаи незначительного старения могут быть связаны с отсутствием резервирования системы. Например, птицы демонстрируют более высокую продолжительность жизни относительно их веса и низкую скорость актуарного старения (незначительное старение). Но при этом у них наблюдается относительно высокая смертность в более молодом возрасте, что позволяет предположить низкий уровень избыточности (клеточных резервов) [9]. С другой стороны, сложные, резервируемые системы, рассчитанные на большую долговечность, могут демонстрировать более выраженные проявления старения.

На протяжении всей своей жизни организмы теряют свои клетки и резервные возможности, что потенциально объясняет такие явления, как КЭС (конвергенция смертности в старшем возрасте), замедление роста смертности в позднем возрасте и плато смертности. Организмы, по-видимому, начинают свою жизнь с высоким уровнем исходной нагрузки повреждениями [55, 59], а особенности их продолжительности жизни и старения могут быть чувствительны к ранним условиям жизни,

которые определяют эту первоначальную нагрузку повреждениями во время развития. Эта концепция программы раннего развития имеет потенциальные последствия для мер, направленных на укрепление здоровья и долголетия.

Старение – сложное явление, и использование целостного подхода, включающего теорию надёжности, может помочь в его изучении, понимании и потенциальном управлении им. В настоящее время геронтологи осознают, что для полного понимания и объяснения феномена старения необходим системный подход [1].

Благодарности. Мы выражаем глубочайшую благодарность профессору Владимиру Петровичу Скулачёву (1935–2023), выдающемуся российскому учёному, который с 1970-х годов был нашим бесценным научным наставником и советником. Данная статья является частью специального выпуска журнала, посвящённого его памяти. Академик В.П. Скулачёв сыграл ключевую роль в написании нашей книги «Биология продолжительности жизни», которая упоминается в этой статье, научным редактором которой он был [2]. Более того, его поддержка привела к важному совместному с ним исследованию изменчивости характеристик жизненного цикла человека [101].

Вклад авторов. Л.Г. разрабатывал план статьи, подготавливал и редактировал рукопись. Н.Г. проводила статистический анализ данных и подготавливала рукопись.

Финансирование. Работа частично поддержана грантом Национального института здоровья (NIH R21AG054849).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или иной сфере.

Соблюдение этических норм. Данная статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen, A. A., Ferrucci, L., Fulop, T., Gravel, D., Hao, N., Kriete, A., Levine, M. E., Lipsitz, L. A., Rikkert, M., Rutenberg, A., Stroustrup, N., and Varadhan, R. (2022) A complex systems approach to aging biology, *Nat. Aging*, **2**, 580-591, <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00252-6>.
2. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (1991) *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*, Harwood Academic Publisher, New York.
3. Kirkwood, T. B. L. (1999) *Time of Our Lives: The Science of Human Aging*, Weidenfeld & Nicolson, London, p. 40.
4. Kowald, A., and Kirkwood, T. B. L. (2016) Can aging be programmed? A critical literature review, *Aging Cell*, **15**, 986-998, <https://doi.org/10.1111/ace1.12510>.
5. Skulachev, M. V., and Skulachev, V. P. (2017) Programmed aging of mammals: Proof of concept and prospects of biochemical approaches for anti-aging therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1403-1422, <https://doi.org/10.1134/s000629791712001x>.
6. Skulachev, V. P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418-1426.

7. Skulachev, V. P. (2001) The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology, *Exp. Gerontol.*, **36**, 995-1024, [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(01\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00109-7).
8. Lidsky, P. V., and Andino, R. (2022) Could aging evolve as a pathogen control strategy? *Trends Ecol. Evol.*, **37**, 1046-1057, <https://doi.org/10.1016/j.tree.2022.08.003>.
9. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2006) *Reliability Theory of Aging and Longevity in Handbook of the Biology of Aging* (Masoro, E. J., and Austad, S. N., eds.), 6 Ed., Academic Press, San Diego, pp. 3-42.
10. Gaillard, J. M., and Lemaitre, J. F. (2017) The Williams' legacy: A critical reappraisal of his nine predictions about the evolution of senescence, *Evolution*, **71**, 2768-2785, <https://doi.org/10.1111/evo.13379>.
11. Finch, C. E. (1990) *Longevity, Senescence, and the Genome*, The University of Chicago Press, Chicago.
12. Olshansky, S. J., and Carnes, B. A. (1997) Ever since Gompertz, *Demography*, **34**, 1-15, <https://doi.org/10.2307/2061656>.
13. Strehler, B. L. (1978) *Time, Cells, and Aging*, 2nd edition, Academic Press, New York and London.
14. Greenwood, M. (1928) "Laws" of mortality from the biological point of view, *J. Hyg.*, **28**, 267-294.
15. Kunstyr, I., and Leuenberger, H.-G. W. (1975) Gerontological data of C57BL/6J mice. I. Sex differences in survival curves, *J. Gerontol.*, **30**, 157-162, <https://doi.org/10.1093/geronj/30.2.157>.
16. Bronikowski, A. M., Alberts, S. C., Altmann, J., Packer, C., Carey, K. D., and Tatar, M. (2002) The aging baboon: comparative demography in a non-human primate, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 9591-9595.
17. Bronikowski, A. M., Altmann, J., Brockman, D. K., Cords, M., Fedigan, L. M., Pusey, A., Stoinski, T., Morris, W. F., Strier, K. B., and Alberts, S. C. (2011) Aging in the natural world: comparative data reveal similar mortality patterns across primates, *Science*, **331**, 1325-1328, <https://doi.org/10.1126/science.1201571>.
18. Gompertz, B. (1825) On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. A*, **115**, 513-585.
19. Makeham, W. M. (1860) On the law of mortality and the construction of annuity tables, *J. Inst. Actuaries*, **8**, 301-310.
20. Golubev, A. (2004) Does Makeham make sense? *Biogerontology*, **5**, 159-167, <https://doi.org/10.1023/b:ngen.0000031153.63563.58>.
21. Horiuchi, S., and Wilmoth, J. R. (1998) Deceleration in the age pattern of mortality at older ages, *Demography*, **35**, 391-412.
22. Carnes, B. A., and Olshansky, S. J. (1997) A biologically motivated partitioning of mortality, *Exp. Gerontol.*, **32**, 615-631, [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(97\)00056-9](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(97)00056-9).
23. Golubev, A. (2009) How could the Gompertz-Makeham law evolve, *J. Theor. Biol.*, **258**, 1-17, <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.01.009>.
24. Ricklefs, R. E., and Scheuerlein, A. (2002) Biological implications of the Weibull and Gompertz models of aging, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **57**, B69-B76.
25. Vanfleteren, J. R., De Vreese, A., and Braeckman, B. P. (1998) Two-parameter logistic and Weibull equations provide better fits to survival data from isogenic populations of *Caenorhabditis elegans* in axenic culture than does the Gompertz model, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **53**, B393-B403.
26. Stroustrup, N., Anthony, W. E., Nash, Z. M., Gowda, V., Gomez, A., Lopez-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. Pakin, Y. V., and Hrisanov, S. M. (1984) Critical analysis of the applicability of the Gompertz-Makeham law in human populations, *Gerontology*, **30**, 8-12, <https://doi.org/10.1159/000212600>.
28. Horiuchi, S., and Wilmoth, J. R. (1997) Age patterns of the life table aging rate for major causes of death in Japan, 1951-1990, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **52**, B67-B77.
29. Li, T., Yang, Y. C., and Anderson, J. J. (2013) Mortality increase in late-middle and early-old age: heterogeneity in death processes as a new explanation, *Demography*, **50**, 1563-1591, <https://doi.org/10.1007/s13524-013-0222-4>.
30. Golubev, A. (2023) An underappreciated peculiarity of late-life human mortality kinetics assessed through the lens of a generalization of the Gompertz-Makeham law, *Biogerontology*, <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10079-2>.
31. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2022) Trends in human species-specific lifespan and actuarial aging rate, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1998-2011, <https://doi.org/10.1134/S0006297922120173>.
32. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2023) Actuarial aging rates in human cohorts, *Biochemistry (Moscow)*, **88**, 1778-1785, <https://doi.org/10.1134/S0006297923110093>.
33. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2001) The reliability theory of aging and longevity, *J. Theor. Biol.*, **213**, 527-545, <https://doi.org/10.1006/jtbi.2001.2430>.
34. Strehler, B. L., and Mildvan, A. S. (1960) General theory of mortality and aging, *Science*, **132**, 14-21, <https://doi.org/10.1126/science.132.3418.14>.
35. Gavrilov, L. A., Gavrilova, N. S., and Yaguzhinsky, L. S. (1978) Main regularities of animal aging and death viewed in terms of reliability theory [In Russian], *Zhurn. Obshch. Biol.*, **39**, 734-742.

36. Golubev, A. (2019) A 2D analysis of correlations between the parameters of the Gompertz-Makeham model (or law?) of relationships between aging, mortality, and longevity, *Biogerontology*, **20**, 799-821, <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09828-z>.
37. Shen, J., Landis, G. N., and Tower, J. (2017) Multiple metazoan life-span interventions exhibit a sex-specific Strehler-Mildvan inverse relationship between initial mortality rate and age-dependent mortality rate acceleration, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **72**, 44-53, <https://doi.org/10.1093/gerona/glw005>.
38. 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, <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.01.017>.
39. Economos, A. C. (1980) Kinetics of metazoan mortality, *J. Soc. Biol. Struct.*, **3**, 317-329, [https://doi.org/10.1016/0140-1750\(80\)90039-1](https://doi.org/10.1016/0140-1750(80)90039-1).
40. Vaupel, J. W., Carey, J. R., Christensen, K., Johnson, T. E., Yashin, A. I., Holm, N. V., Iachine, I. A., Kannisto, V., Khazaeli, A. A., Liedo, P., Longo, V. D., Zeng, Y., Manton, K. G., and Curtsinger, J. W. (1998) Biodemographic trajectories of longevity, *Science*, **280**, 855-860, <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.855>.
41. Greenwood, M., and Irwin, J. O. (1939) The biostatistics of senility, *Hum. Biol.*, **11**, 1-23.
42. Rose, M. R., Rauser, C. L., Mueller, L. D., and Benford, G. (2006) A revolution for aging research, *Biogerontology*, **7**, 269-277, <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9001-6>.
43. Curtsinger, J. W., Fukui, H., Townsend, D., and Vaupel, J. W. (1992) Demography of genotypes: failure of the limited life-span paradigm in *Drosophila melanogaster*, *Science*, **258**, 461-463, <https://doi.org/10.1126/science.1411541>.
44. Economos, A. C. (1983) Rate of aging, rate of dying and the mechanism of mortality, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **1**, 3-27, [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(82\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0167-4943(82)90003-6).
45. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2011) Mortality measurement at advanced ages: a study of the social security administration death master file, *North Am. Actuar. J.*, **15**, 432-447, <https://doi.org/10.1080/10920277.10922011.10597629>.
46. Gavrilova, N. S., and Gavrilov, L. A. (2015) Biodemography of old-age mortality in humans and rodents, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **70**, 1-9, <https://doi.org/10.1093/gerona/glu009>.
47. Dang, L., Camarda, C., Ouellette, N., Mesle, F., Robine, J.-M., and Vallin, J. (2023) The question of the human mortality plateau: Contrasting insights by longevity pioneers, *Demograph. Res.*, **48**, 321-338, <https://doi.org/10.4054/DemRes.2023.4048.4011>.
48. Bebbington, M., Green, R., Lai, C. D., and Zitikis, R. (2014) Beyond the Gompertz law: exploring the late-life mortality deceleration phenomenon, *Scand. Actuar. J.*, **3**, 189-207, <https://doi.org/10.1080/03461238.2012.676562>.
49. Feehan, D. M. (2018) Separating the signal from the noise: evidence for deceleration in old-age death rates, *Demography*, **55**, 2025-2044, <https://doi.org/10.1007/s13524-018-0728-x>.
50. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2019) New trend in old-age mortality: Gompertzialization of mortality trajectory, *Gerontology*, **65**, 451-457, <https://doi.org/10.1159/000500141>.
51. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2023) Living to 100 in the time of COVID-19: A study of late-life mortality trajectories, in *2023 Living to 100 Compendium*, Society of Actuaries, Schaumburg, IL, p. 26.
52. Economos, A. C. (1979) A non-gompertzian paradigm for mortality kinetics of metazoan animals and failure kinetics of manufactured products, *Age*, **2**, 74-76.
53. Siler, W. (1979) Competing-risk model for animal mortality, *Ecology*, **60**, 750-757, <https://doi.org/10.2307/1936612>.
54. Engelman, M., Seplaki, C. L., and Varadhan, R. (2017) A quiescent phase in human mortality? Exploring the ages of least vulnerability, *Demography*, **54**, 1097-1118, <https://doi.org/10.1007/s13524-017-0569-z>.
55. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2004) Early-life programming of aging and longevity – The idea of high initial damage load (the HIDL hypothesis), in *Strategies for Engineered Negligible Senescence: Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable* (DeGrey, A. D. N., ed.) New York Acad. Sci., New York, pp. 496-501.
56. Finch, C. E., and Kirkwood, T. B. L. (2000) *Chance, Development, and Aging*, Oxford University Press, New York, Oxford.
57. Roy, S., and Majumdar, S. (2022) Developmental noise and stability, in *Noise and Randomness in Living System*, Springer Singapore, Singapore, pp. 119-124.
58. Vaux, D. L., and Korsmeyer, S. J. (1999) Cell death in development, *Cell*, **96**, 245-254, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80564-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80564-4).
59. Kinzina, E. D., Podolskiy, D. I., Dmitriev, S. E., and Gladyshev, V. N. (2019) Patterns of Aging Biomarkers, Mortality, and Damaging Mutations Illuminate the Beginning of Aging and Causes of Early-Life Mortality, *Cell Reports*, **29**, 4276-4284, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.091>.
60. Gladyshev, V. N. (2016) Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes, *Aging Cell*, **15**, 594-602, <https://doi.org/10.1111/acel.12480>.
61. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (1997) Parental age at conception and offspring longevity, *Rev. Clin. Gerontol.*, **7**, 5-12, <https://doi.org/10.1017/S0959259897000026>.

62. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2015) Predictors of exceptional longevity: Effects of early-life and midlife conditions, and familial longevity, *North Am. Actuar. J.*, **19**, 174-186, <https://doi.org/10.1080/10920277.2015.1018390>.
63. Gavrilov, L. A., Gavrilova, N. S., Kroutko, V. N., Evdokushkina, G. N., Semyonova, V. G., Gavrilova, A. L., Lapshin, E. V., Evdokushkina, N. N., and Kushnareva, Y. E. (1997) Mutation load and human longevity, *Mutat. Res.*, **377**, 61-62, [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(97\)00058-4](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(97)00058-4).
64. Doblhammer, G., and Vaupel, J. (2001) Lifespan depends on month of birth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 2934-2939, <https://doi.org/2910.1073/pnas.041431898>.
65. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2011) Season of birth and exceptional longevity: comparative study of american centenarians, their siblings, and spouses, *J. Aging Res.*, 104616, <https://doi.org/10.4061/2011/104616>.
66. Jarry, V., Gagnon, A., and Bourbeau, R. (2013) Maternal age, birth order and other early-life factors: a family-level approach to exploring exceptional survival, *Vienna Yearbook Populat. Res.*, **11**, 263-284.
67. Barker, D. J. P. (1998) *Mothers, Babies, and Disease in Later Life* (2nd Edn), Churchill Livingstone, London.
68. Kuh, D., and Ben-Shlomo, B. (1997) *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*, Oxford University Press, Oxford.
69. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2003) Early-life factors modulating lifespan, in *Modulating Aging and Longevity* (Rattan, S. I. S. ed.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp. 27-50.
70. Vaiserman, A. M. (2019) *Early Life Origins of Ageing and Longevity*, Springer Cham.
71. Leake, D. W. (2022) Tracing slow phenoptosis to the prenatal stage in social vertebrates, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1512-1527, <https://doi.org/1510.1134/S0006297922120094>.
72. Richardson, R. B., Allan, D. S., and Le, Y. (2014) Greater organ involution in highly proliferative tissues associated with the early onset and acceleration of ageing in humans, *Exp. Gerontol.*, **55**, 80-91, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.015>.
73. Tower, J. (2015) Programmed cell death in aging, *Ageing Res. Rev.*, **23**, 90-100, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.002>.
74. Galkin, F., Zhang, B. H., Dmitriev, S. E., and Gladyshev, V. N. (2019) Reversibility of irreversible aging, *Ageing Res. Rev.*, **49**, 104-114, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.11.008>.
75. Wu, H. E. (2014) *Cell Death. Mechanism and Disease*, Springer New York, <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9302-0>.
76. Denic, A., Lieske, J. C., Chakker, H. A., Poggio, E. D., Alexander, M. P., Singh, P., Kremers, W. K., Lerman, L. O., and Rule, A. D. (2016) The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **28**, 313-320, <https://doi.org/10.1681/asn.2016020154>.
77. Fricker, M., Tolkovsky, A. M., Borutaite, V., Coleman, M., and Brown, G. C. (2018) Neuronal cell death, *Physiol. Rev.*, **98**, 813-880, <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>.
78. Buetow, D. E. (1971) Cellular content and cellular proliferation changes in the tissues and organs of the aging mammal, in *Cellular and Molecular Renewal in the Mammalian Body* (Cameron, I. L., and Thrasher, J. D., eds.), Academic Press, New York, pp. 87-107.
79. Clarke, G., Collins, R. A., Leavitt, B. R., Andrews, D. F., Hayden, M. R., Lumsden, C. J., and McInnes, R. R. (2000) A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations, *Nature*, **406**, 195-199, <https://doi.org/10.1038/35018098>.
80. Clarke, G., and Lumsden, C. J. (2005) Scale-free neurodegeneration: cellular heterogeneity and the stretched exponential kinetics of cell death, *J. Theor. Biol.*, **233**, 515-525, <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.10.028>.
81. Heintz, N. (2000) One-hit neuronal death, *Nature*, **406**, 137-138, <https://doi.org/10.1038/35018196>.
82. Clarke, G., Lumsden, C. J., and McInnes, R. R. (2001) Inherited neurodegenerative diseases: the one-hit model of neurodegeneration, *Hum. Mol. Genet.*, **10**, 2269-2275, <https://doi.org/10.1093/hmg/10.20.2269>.
83. Holland, D., Desikan, R. S., Dale, A. M., and McEvoy, L. K. (2012) Rates of decline in Alzheimer's disease decrease with age, *PLoS One*, **7**, 12, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042325>.
84. Beard, R. E. (1959) Note on some mathematical mortality models, in *The lifespan of Animals* (Wolstenholme, E. W., and O'Connor, M. O., eds), Little, Brown and Company, Boston, pp. 302-311.
85. Beard, R. E. (1971) Some aspects of theories of mortality, cause of death analysis, forecasting and stochastic processes, in *Biological Aspects of Demography* (Brass, W., ed.), Taylor and Francis, London, pp. 57-68.
86. Vaupel, J. W., Manton, K. G., and Stallard, E. (1979) Impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality, *Demography*, **16**, 439-454.
87. Yashin, A. I., Vaupel, J. W., and Iachine, I. A. (1994) A duality in aging – the equivalence of mortality models based on radically different concepts, *Mech. Ageing Dev.*, **74**, 1-14, [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(94\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0047-6374(94)90094-9).
88. Skulachev, M. V., and Skulachev, V. P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977-993, <https://doi.org/10.1134/s0006297914100010>.
89. Steinsaltz, D., and Evans, S. N. (2004) Markov mortality models: implications of quasistationarity and varying initial distributions, *Theor. Popul. Biol.*, **65**, 319-337, <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2003.10.007>.
90. Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C., and Blasco, M. A. (2019) Telomere shortening rate predicts species life span, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 15122-15127, <https://doi.org/10.1073/pnas.1902452116>.

91. Gavrilov, L. A. (1978) Mathematical model of aging of animals, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **238**, 490-492.
92. Avraam, D., de Magalhaes, J. P., and Vasiev, B. (2013) A mathematical model of mortality dynamics across the lifespan combining heterogeneity and stochastic effects, *Exp. Gerontol.*, **48**, 801-811, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.05.054>.
93. Milne, E. M. G. (2008) The natural distribution of survival, *J. Theor. Biol.*, **255**, 223-236, <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.07.021>.
94. Laird, R. A., and Sherratt, T. N. (2010) The evolution of senescence in multi-component systems, *Biosystems*, **99**, 130-139, <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2009.10.008>.
95. Avraam, D., Arnold, S., Jones, D., and Vasiev, B. (2014) Time-evolution of age-dependent mortality patterns in mathematical model of heterogeneous human population, *Exp. Gerontol.*, **60**, 18-30, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.09.006>.
96. Boonekamp, J. J., Briga, M., and Verhulst, S. (2015) The heuristic value of redundancy models of aging, *Exp. Gerontol.*, **71**, 95-102, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.09.005>.
97. Charlesworth, B. (1994) *Evolution in Age-structured Populations*, 2nd Edn., Cambridge University Press, Cambridge.
98. Charlesworth, B. (2000) Fisher, Medawar, Hamilton and the evolution of aging, *Genetics*, **156**, 927-931, <https://doi.org/10.1093/genetics/156.3.927>.
99. Flatt, T., and Partridge, L. (2018) Horizons in the evolution of aging, *BMC Biol.*, **16**, 13, <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0562-z>.
100. Skulachev, V. P. (2011) Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (A response to Kirkwood and Melov "On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history"), *Aging*, **3**, 1120-1123, <https://doi.org/10.18632/aging.100403>.
101. 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, <https://doi.org/10.1134/S0006297912070085>.

EXPLORING PATTERNS OF HUMAN MORTALITY AND AGING: A RELIABILITY THEORY VIEWPOINT

Review

L. A. Gavrilov^{1,2*} and N. S. Gavrilova^{1,2}

¹ NORC at the University of Chicago, 60637 Chicago, IL, USA

² Institute for Demographic Research, Federal Center of Theoretical and Applied Sociology,
Russian Academy of Sciences, 109028 Moscow, Russia; e-mail: lagavril@yahoo.com

The most important manifestation of aging is an increased risk of death with advancing age, a mortality pattern characterized by empirical regularities known as mortality laws. We highlight three significant ones: the Gompertz law, compensation effect of mortality (CEM), and late-life mortality deceleration and describe new developments in this area. It is predicted that CEM should result in declining relative variability of mortality at older ages. The quiescent phase hypothesis of negligible actuarial aging at younger adult ages is tested and refuted by analyzing mortality of the most recent birth cohorts. To comprehend the aging mechanisms, it is crucial to explain the observed empirical mortality patterns. As an illustrative example of data-directed modeling and the insights it provides, we briefly describe two different reliability models applied to human mortality patterns. The explanation of aging using a reliability theory approach aligns with evolutionary theories of aging, including idea of chronic phenoptosis. This alignment stems from their focus on elucidating the process of organismal deterioration itself, rather than addressing the reasons why organisms are not designed for perpetual existence. This article is a part of a special issue of the journal that commemorates the legacy of the eminent Russian scientist Vladimir Petrovich Skulachev (1935-2023) and his bold ideas about evolution of biological aging and phenoptosis.

Keywords: aging, mortality, Gompertz model, compensation effect of mortality, mortality deceleration, reliability theory of aging, evolutionary models of aging