

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СМЕРТНОСТИ:
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ХОДЕ КРИВЫХ
ВЫЖИВАНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ
(комментарий к статье А.Г. Малыгина, *Биохимия*, 86, вып. 12, с. 1798–1807)**

© 2022 Г.А. Шиловский^{1,2,3}

¹ НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия; электронная почта: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com

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

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

Поступила в редакцию 27.01.2022

После доработки 23.02.2022

Принята к публикации 23.02.2022

Анализ демографических данных свидетельствует о неравномерном распределении смертности в течение года, месяца и даже в течение недели. Это имеет важное прикладное значение, например для работы медицинских учреждений, в том числе отделений реанимации, и позволяет рассчитывать экономическую и трудовую нагрузку на медучреждения соответствующего профиля, что особенно актуально в эпоху пандемии COVID-19. Малыгин показал наличие колебаний смертности у мужчин при диабете 2-го типа, имеющих периодичность около одного-двух в неделю. Высота максимумов таких колебаний определяется, как предполагается, двумя параметрами: закономерным – указывающим их положение на оси продолжительности жизни, и случайным – высотой, отражающей степень неблагоприятного воздействия на организм внешней среды и степень периодически возникающего резкого снижения неспецифической резистентности организма. В комментарии рассматриваются результаты последних исследований в области малых (полунедельных, недельных, месячных и сезонных) колебаний смертности. На основе большого массива накопленных данных можно сказать, что снижение сезонной вариабельности смертности сопутствует увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Изучение особенностей колебаний смертности позволяет перейти от воздействия биоритмов (Большие биологические часы) на развитие процессов острого и хронического феноптоза непосредственно к изучению паттернов самих ритмов детерминированной смертности (ритмов феноптоза).

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

DOI: 10.31857/S0320972522030101

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что еженедельные показатели смертности предоставляют возможность детализированной оценки масштабов краткосрочных пиков смертности во времени и пространстве [1]. О происхождении, функциональной значимости, адаптивном значении, синхронизации и потенциальной клинической значимости недельных и полунедельных биоритмов известно гораздо меньше, чем о циркадных и годовых ритмах. Тем не менее эти биоритмы обнаружива-

ются на разных уровнях организации у разных видов – от одноклеточных морских водорослей до растений, насекомых, рыб, птиц и млекопитающих как в естественных, так и в искусственных условиях [1]. Цель таких исследований заключается в том, чтобы на основе статистики смертности, учитывая причины, оценить неравномерность распределения смертности.

В связи с этим большой интерес и оживлённую дискуссию вызвала работа А.Г. Малыгина «Запрограммированные риски смерти у мужчин, больных сахарным диабетом» [2], в которой он рассматривает количество и местонахождение локальных максимумов на кривой смертности мужчин 53–79 лет, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Верификация полученных данных о наличии пиков смертности проводилась за счёт сопоставления результатов, полученных при различных способах разбиения изучаемой группы пациентов. Эта работа [2] является про-

Принятые сокращения: АД – артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ПЖ – продолжительность жизни; ЧСС – частота сердечных сокращений; IRR – коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio); МСЕ – затраты на медицинское обслуживание (medical care expenditure); MINOCA – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries).

должением серии публикаций (см. список литературы), посвящённых немонотонности кривой смертности. Работы автора неоднократно публиковались в журнале *Biochemistry (Moscow)* [2–5] и в других журналах, докладывались на конференциях; их важная научная и потенциальная прикладная значимость не подвергается сомнению, а новые работы из этой серии, в свою очередь, открывают новые области и возможности применения разрабатываемой автором теории.

В настоящем комментарии описаны некоторые (не указанные в статье [2]) инструменты, применяемые для исследования краткосрочных колебаний смертности. Также приведены результаты ряда международных исследований в этой области, полученные с использованием баз данных с большими объёмами выборки (таблица).

ВРЕМЕННЫЕ КОЛЕБАНИЯ СМЕРТНОСТИ

Немонотонность тренда смертности. Для геронтологов важно наличие тренда повышения риска смерти с возрастом. Известно, что модель Гомпертца не всегда адекватно описывает поведение кривых выживания в начальном и конечном участках [6]. Важным её недостатком является учёт смертности лишь на уровне популяции. Для всех людей в одном возрастном интервале вероятность гибели считается одинаковой. Действительно, все исследования дополнительных демографических показателей, в том числе и рассматриваемых, например, Баудиш, Вепелем и Кольхеро (см. обзор Skulachev et al. [7]), начались с осознания того, что существуют иные методы, позволяющие получить новую информацию о ходе смертности.

Ещё одним недостатком метода Гомпертца является усреднение по годовым интервалам. Есть основания предполагать, что краткосрочные колебания смертности несут дополнительную информацию о мере неупорядоченности смертности в самых разных масштабах (недельной, месячной, квартальной смертности). Достаточно подчеркнуть то обстоятельство, что, в отличие от любого типа гладкого тренда, реальная зависимость риска смерти характеризуется неслучайными скачками. Видимо, это связано с тем, что в онтогенезе периоды повышенной резистентности закономерным образом сменяются упадком сопротивляемости [7].

В обсуждаемой работе Малыгина изучается именно гладкость тренда, независимо от того, гомпертцев он или нет, и наложенные на него пики смертности [2]. Проведённое исследование не обсуждает корреляцию с общим трендом. В отличие от силы смертности, являющейся от-

носительной скоростью вымирания, Малыгин исследует характер изменения абсолютной скорости вымирания мужчин с сахарным диабетом [2]. Группы представлены условными когортами со всеми вытекающими из этого плюсами и минусами. Дело в том, что полученные ритмические колебания, характеризуются не только пиками (т.е. максимумами). Важнейшими характеристиками колебания являются также его период и амплитуда. Например, изучая такую периодическую функцию, сначала следует провести верификацию, аналогично проведённой в статье [2], а именно: убрав нечётные максимумы, убедиться, что чётные сохраняются; и убрав левую половину значений, убедиться, что сохраняются пики справа. Однако, если ограничиться вычислением лишь числа пиков, то можно столкнуться с ситуацией, когда (например, в результате применения какой-либо терапевтической процедуры) мощность числа пиков останется прежней (каждому пику из исходного графика будет соответствовать ровно один пик из нового графика, однако из-за того, что интервал наблюдения ограничен (53–79 лет – в обсуждаемой работе), может быть сделан неточный вывод об уменьшении числа пиков (т.е. интервалов уязвимости жизнеспособности, хрупкости (frailty) организма). Вследствие временного масштабирования (растяжения графика) число отображаемых пиков уменьшится (по причине замедления смертности, а не из-за уменьшения в онтогенезе числа интервалов с повышенной уязвимостью). Аналогично, без проверки амплитуды колебания (а лишь числа максимумов) существует риск либо опять-таки «потерять» часть пиков (т.е. сделать вывод об их отсутствии, когда они на самом деле есть) при слишком высоком пороге, либо (в случае порога слишком низкого) определить как пики некие выбросы «белого шума». Ещё одной важной характеристикой является наличие наклона существующего тренда. Действительно, сравнивая, например уровень смертности весной и осенью, следует учитывать, что даже при отсутствии межсезонных колебаний осенью люди в любом случае стали на полгода старше (и вероятность их гибели, соответственно, выше). Ввиду относительно небольших выборок, наложения стохастических «шумов» и дискретности событий смерти абсолютная скорость вымирания в обсуждаемой работе [2] испытывает значительные колебания из-за особенностей численного дифференцирования подобного рода зависимостей. Вероятно, наибольшим недостатком метода служит игнорирование того, что с увеличением возраста уменьшается доля доживших до этого возраста. Это приводит к дополнительно-

му увеличению «дробового эффекта», когда в малой выборке даже малое изменение приводит к заметному скачку производной. Поэтому из общих соображений, никак не связанных с феноптозом, надо ожидать увеличения числа пиков с увеличением возраста. Можно предложить проводить расчёты, вычисляя пики (т.е. локальные максимумы производной) силы смертности (с учётом уменьшения доли доживших), тогда как автором используются абсолютные показатели смертности [2]. Абсолютные показатели не позволяют, например сравнивать значения, полученные в разных работах. Также важен учёт масштаба колебаний смертности (во-первых, гибель нескольких особей из тысячи или из 10 млн будет иметь разную значимость (например, для оценки силы эпидемии)). Во-вторых, при не очень большой выборке (менее 3000) нужно усреднять (сглаживать) данные, начиная с достаточно большого интервала, а не с минимального (как делал автор [2]). Величину этого интервала можно определить экспериментально, постепенно увеличивая ширину интервала и наблюдая за стабильностью полученных результатов. Когда наступит стабилизация, можно остановиться. Если же стабилизация не наступит, то полученный результат недостаточно достоверен, и нужно увеличивать объём рассматриваемой выборки. В-третьих, чтобы проверить то, что уже сделано автором, можно провести моделирование на случайных данных. Весьма возможно, что если на случайных данных повторять действия автора (без предлагаемых улучшений), то картина получится приблизительно такая же, как на рисунках в данной статье [2].

В целом, методы моделирования удобно использовать для симуляции будущего поведения демографических процессов на основе имеющихся данных с целью выявления постоянных и дополнительных ритмов. Так, например построение вейвлет-спектрограммы даёт возможность расчёта матрицы синхронизации исследуемых параметров, расчёта величины и синхронности (одновременности), синфазности (совпадения по фазе) и когерентности (взаимосвязи) исследуемых параметров изучаемых биоритмов. Статистическую значимость ритмов оценивают путём многократной случайной перестановки уровней исходного временного ряда [8]. Разложение по сезонам и трендам с использованием метода Лоесса (Seasonal and Trend decomposition using Loess, STL) используется для анализа сезонных колебаний риска смертности, затрат на медицинское обслуживание (medical care expenditure, MCE) и даже уровня госпитализации. Метод STL разлагает данные по выживанию на долгосрочный тренд, сезонную вариацию и остав-

шуюся вариацию, которая не связана с долгосрочным трендом или сезонными вариациями [9]. Долгосрочная тенденция метода STL отражает ряд возможных внешних факторов, которые постепенно меняются с течением времени, таких как увеличение среднего возраста популяции, повышение риска вдовства, изменения в политике здравоохранения и инфляция [10].

Результаты некоторых исследований ритмов заболеваемости и смертности. Известно, что уровень смертности пожилых людей меняется в зависимости от сезона [10]. В умеренном климате он наиболее высок зимой (на 21% выше, чем летом) [11]. Сезонные колебания смертности более выражены у мужчин и людей, проживающих в учреждениях интернатного типа [10]. Даже расходы на медицинское обслуживание демонстрируют сезонные колебания [10]. Кроме этого, существует и глобальный тренд: размах сезонных колебаний смертности существенно снизился во многих странах в течение XX века. Тем не менее уменьшение «энтропии смертности», способствующее повышению ожидаемой продолжительности жизни (ПЖ), существенно варьирует в разных странах и популяциях (таблица). Так, сезонность смертности от всех причин у людей в возрасте 60 лет и старше изменилась в Швеции в период с 1860 по 1995 г. Для шведов, достигших возраста ≥ 59 лет, рождённых в 1800 г., риск умереть в зимний период был почти вдвое выше, чем риск смерти летом. Для когорт 1900-х гг. рождения относительное увеличение зимней смертности составило лишь около 10% [11].

Сердечно-сосудистая система. Показано, что изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также многие острые сердечно-сосудистые состояния, такие как инфаркт миокарда (ИМ), описываются недельными (циркасептантными) и полунедельными (циркасемисептантными) ритмами, включая скачок АД по понедельникам [12, 13]. Амбулаторный мониторинг систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) является важным инструментом диагностики и лечения гипертонии [12]. Так, средние значения АД повышены у пациентов с депрессией (САД: 129,2 против 124,5 мм рт. ст.; $p = 0,034$; ДАД: 79,0 против 76,5 мм рт. ст.; $p = 0,041$). Среднее значение ЧСС за 7 дней не отличалось у пациентов с депрессией и без таковой. Суточные замеры АД также показывают наличие всплеска по понедельникам. В группе пациентов с депрессией АД характеризуется явно выраженным недельным ритмом [12]. Также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, в дополнение к значительному относительному увеличению смертности в зимний период, наблюдаются

Колебания смертности при хронических возрастных заболеваниях

Объект исследования	Ритмы смертности и заболеваемости	Ссылки
Нидерландцы 65 лет и старше (2007–2010 гг.) ($n = 61495$)	показатели смертности пожилых людей значительно различаются в зависимости от сезона и на 21% выше зимой, чем летом; МСЕ увеличивается с лета до зимы на 13%; эта сезонная разница выше для не умерших, чем для умерших (14% против 6%); сезонные колебания смертности более выражены у людей, проживающих в учреждениях интернатного типа, и у мужчин по сравнению с женщинами; сезонная изменчивость МСЕ более выражена у женщин; зимой темпы госпитализации значительно выше, в другие сезоны значительных всплесков не наблюдается	[10]
Шведы (1800–1901 г. р., старше 59 лет)	масштабы сезонных колебаний уровня смертности существенно снизились в период с 1860 по 1995 г.; для когорты рождённых в 1800 г. риск умереть в зимний период был почти вдвое выше, чем риск смерти летом; для когорты рождённых в 1900 г. относительное увеличение зимней смертности составило лишь 10%.; ожидаемая ПЖ когорты в возрасте 60 лет увеличилась за этот век на 4,3 г., что составило примерно 40% от этого увеличения средней ПЖ	[11]
Шведы (2003–2013 гг.) (9092 чел. с MINOCA из 19 9163 госпитализированных с ИМ); средний возраст = 65,5 лет	средний возраст = 65,5 лет, 62,0% составляли женщины; риск MINOCA оказался наиболее высок утром (IRR = 1,70; 95% ДИ: 1,63–1,84) с пиком в 08:00 (IRR = 2,25; 95% ДИ: 1,96–2,59) и по понедельникам (IRR = 1,28; 95% ДИ: 1,18–1,38); не обнаружили изменения риска в разные сезоны, в рождественские и новогодние праздники или во время празднования шведского летнего солнцестояния; не было связи между временем начала MINOCA и краткосрочным или долгосрочным прогнозом	[13]
Японцы (~50 000) (1988–2003 гг. зарегистрировано 169 случаев САК)	летальность в течение 28 дней для САК выше в будние дни (51,7%), чем в выходные (32,6%; отношение шансов 2,19; 95% ДИ: 1,10–4,49); различия в уровне летальности сохранялись после введения поправки на возраст, пол, тяжесть, семейный анамнез инсульта и анамнез пациентов с гипертонией, сахарным диабетом, дислипидемией, употреблением алкоголя и курением; наблюдали суточные колебания смертности от САК с более высокими показателями смертности в будние дни в исследуемой популяции	[15]
Японцы (2001–2003 гг. 217 чел.; средний возраст: $56,8 \pm 11,3$ г.)	шкалы оценки депрессии были получены для 192 из 217 человек, участвовавших в этом исследовании; баллы депрессии были выше пяти у 72 испытуемых; средние значения систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) были статистически значимо выше у пациентов с депрессией (САД: 129,2 против 124,5 мм рт. ст.; $p = 0,034$; ДАД: 79,0 против 76,5 мм рт. ст.; $p = 0,041$); среднее значение ЧСС за 7 дней не отличалось между субъектами с оценкой депрессии < 5 (нет депрессии) или > 5 (есть депрессия); в группе с депрессией вариабельность ЧСС (оцениваемая по SD ЧСС) была выше во время каникул и ниже по понедельникам; суточные замеры АД показали эффект новизны и всплеск по понедельникам; в группе с депрессией выявлен явный циркасептанный ритм АД	[12]
Пациенты с хронической стадией почечной недостаточности (обзор)	в отличие от физиологической изменчивости, характеризующейся постоянной структурой, увеличение случайной изменчивости таких параметров, как АД, также связано с более высоким риском смертности; получение постоянных траекторий факторов риска обладает прогностической силой, превосходящей таковую при регулярных однократных измерениях; это может улучшить расчёт профиля риска и предоставить «окно возможностей» для более своевременных вмешательств	[14]
Метаанализ данных медицинских центров США, Англии и Канады	более высокая смертность («эффект выходных») может быть объяснена более высоким уровнем тяжести заболевания у пациентов, госпитализированных в выходные дни, и/или более низким качеством медицинской помощи, связанным с нехваткой персонала, меньшим опытом персонала и ограниченной доступностью терапевтических и диагностических процедур	[19]

Примечание: АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, ЧСС – частота сердечных сокращений; САК – субарахноидальное кровоизлияние; IRR – коэффициенты заболеваемости (incidence rate ratio); МСЕ – затраты на медицинское обслуживание (medical care expenditure); SD – стандартное отклонение.

сезонные колебания АД. Кроме того, показано, что прогностическим значением обладают недельные колебания и других клинических и лабораторных параметров, таких как температура тела и уровень сывороточного альбумина [14].

Инфаркт. Наступление инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA) демонстрирует недельные и полунедельные ритмы с повышенным риском рано утром и в понедельник, что позволяет предположить, что его пусковые механизмы связаны со стрессом [13]. Средний возраст 9092 пациентов, участвовавших в исследовании, составлял 65,5 лет (62,0% из них составляли женщины; у 16,6% из них диагностировали MINOCA). Не было обнаружено связи между временем начала MINOCA и прогнозом клинического исхода, что указывает на то, что основные патологические механизмы MINOCA и результат лечения схожи при разном времени наступления инфаркта, но пусковой механизм может быть более активным рано утром и в понедельник [13]. Риск MINOCA оказался наибольшим утром (IRR = 1,70; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,63–1,84) с пиком в 08:00 (IRR = 2,25; 95% ДИ: 1,96–2,59) и по понедельникам (IRR = 1,28; 95% ДИ: 1,18–1,38). Никакого изменения риска не было обнаружено в разные сезоны, в рождественские и новогодние праздники или во время празднования шведского летнего солнцестояния. Не было выявлено связи между временем начала MINOCA и краткосрочным или долгосрочным прогнозом клинического исхода [13]. Тем не менее в праздничные дни имело место традиционное повышение числа инфарктов миокарда, но по MINOCA никакого увеличения не наблюдали.

Исульт. Исследовали недельные колебания числа летальных исходов с помощью 4-недельных (28-дневных) интервалов у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) в разные дни недели (по данным реестра инсультов Такашима) с 1988 по 2003 г. [15]. На ~50 000 японцев зарегистрировано 169 (имевших место впервые) случаев САК, которые были разделены на две группы в зависимости от того, произошло ли САК в выходные или в будние дни [15]. Летальность в течение 28 дней при САК была выше в будние дни (51,7%), чем в выходные (32,6%; отношение шансов 2,19; 95% ДИ: 1,10–4,49). Различия в уровне летальности сохранялись после поправки на возраст, пол, тяжесть, семейный анамнез инсульта и анамнез пациентов с гипертонией, сахарным диабетом, дислипидемией, употреблением алкоголя и курением [15].

Ритмы смертности, выявленные Малыгиным у мужчин при диабете 2-го типа, имеют пе-

риодичность около одного-двух в неделю [2], т.е. относятся либо к циркасептаным, либо к циркасемеисептаным колебаниям. Для более точной дифференциации необходимы дополнительные исследования.

COVID-19. Затянувшаяся пандемия COVID-19 стимулировала интерес учёных, лиц, принимающих решения, и широкой общественности к краткосрочным колебаниям смертности, вызванным эпидемиями и другими природными или техногенными катастрофами. Опубликованы еженедельные подсчёты и коэффициенты смертности в разбивке по возрасту и полу для 38 стран и регионов [16]. Самый надёжный подход к количественной оценке времени смертности от краткосрочных факторов риска основан на оценке еженедельных дополнительных смертей. Этот подход более надёжен, чем мониторинг смертей с помощью диагностики COVID-19 или расчёта показателей заболеваемости или летальности, несущих многочисленные методологические проблемы, такие как охват тестированием и сопоставимость диагностических подходов [17]. Кроме того, новый метод позволяет пользователям просматривать данные о еженедельной смертности и избыточной смертности по годам и странам. В настоящее время для более оперативной разработки стратегий быстрого и экстренного реагирования создана первая международная база данных, предоставляющая в открытом доступе согласованные, унифицированные и полностью задокументированные данные о еженедельной смертности от всех причин. База данных «Краткосрочные колебания смертности» (Short-Term Mortality Fluctuations Data series, STMF, доступна на www.mortality.org) содержит еженедельные подсчёты и коэффициенты смертности в разбивке по возрасту и полу для 38 стран и регионов [16, 17].

Недельные (~7 сут.), месячные (~30 сут.) и сезонные (~3 мес.) ритмы рассматриваются как генетически детерминированные особенности организмов, давшие в ходе эволюции функциональные преимущества отдельным организмам и имеющие ценность для выживания вида в целом [1]. Предполагается, что структура биоритмов у человека имеет эндогенное происхождение и синхронизирована с социокультурными факторами, связанными с субботным или воскресным днём отдыха. Также предполагается, что такие ритмы отражают, по крайней мере частично, биологическую потребность в отдыхе и восстановлении в течение одного дня каждые 7 дней точно так же, как циркадные ритмы частично отражают биологическую потребность в отдыхе и восстановлении каждые 24 часа [1]. Более того, исследования на людях и даже на насе-

комых, проводимые в контролируемых постоянных условиях, лишённых экологических, социальных и других временных ориентиров, сообщают о сохранении семидневных ритмов, но с немного другим (свободным) периодом (τ), что также указывает на то, что источник их формирования является эндогенным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение колебаний смертности позволяет решать следующие задачи: оценивать качество и сопоставимость статистических данных о смертности (в целом и по причинам смерти); сопоставлять изменения ПЖ на национальном уровне с изменениями на уровне отдельных регионов; определять, в каких регионах изменение ПЖ достоверно выше или ниже общенационального; анализировать динамику изменений регионального «неравенства» (inequality) в ПЖ и её связь с динамикой ПЖ в стране в целом; оценивать вклад отдельных возрастных групп и причин смерти в межрегиональное «неравенство» в ПЖ в различных регионах и изменение этого вклада со временем; выявлять характеристики смертности для отдельных групп и причин смерти и оценить степень «неравенства» в ПЖ в различных регионах [7, 17]. Пандемия COVID-19 выявила существенные пробелы в охвате и качестве в существующих международных и национальных системах статистического мониторинга. Получение своевременных, точных и сопоставимых данных по странам для адекватного реагирования на неожиданные эпидемиологические угрозы является очень сложной задачей. Возобновился интерес к изучению связи колебаний смертности и здоровья с колебаниями экономических условий. Традиционная точка зрения, согласно которой экономический спад снижает здоровье и повышает смертность, сменилась представлением, что смертность характеризуется периодическими колебаниями [18]. Даже возникновение инфарктов и инсультов неравномерно в течение недели. Пик, наблюдаемый в понедельник, возможно, связан с ролью стресса, вызванного началом рабочей недели. Кроме того, повышенный уровень смертности в понедельник наблюдается у пациентов, госпитализированных с обострением сердечно-сосудистых и других заболеваний по выходным. Этот эффект, известный также как «эффект выходных», может быть объяснён более вы-

соким уровнем тяжести заболевания среди пациентов, госпитализированных в выходные дни, и/или более низким качеством медицинской помощи, связанным с нехваткой или меньшим опытом персонала и ограниченной доступностью терапевтических и диагностических процедур [19]. Результаты исследования Otsuka et al. [12] указывают на клиническую важность наблюдений за пациентами с депрессией, особенно с точки зрения мониторинга вариабельности АД и ЧСС (т.е. аномального «хронома» АД и ЧСС). Нарушения физиологической изменчивости, например частоты сердечных сокращений, характеризующиеся потерей фрактальных (повторяющихся во времени) структур, также связаны с повышенной смертностью [14]. Анализ изменений различных сердечно-сосудистых, пищевых и воспалительных показателей до того, как возникнет необходимость в госпитализации или наступит летальный исход, показал, что изменения могут иметь место уже в течение нескольких месяцев или даже 1–2 лет до события, что, вероятно, даёт возможность для более ранних вмешательств [12].

В целом можно сказать, что снижение сезонных колебаний смертности сопровождало увеличению ожидаемой ПЖ в течение последних 150 лет [11]. Новые методы, основанные на зависящем от времени анализе изменчивости, тенденций и взаимодействий множества физиологических и лабораторных параметров, для которых может потребоваться машинное обучение, вероятно, помогут клиницистам в будущем. Также в предстоящих исследованиях необходимо оценить, имеют ли динамические закономерности, наблюдаемые в крупных эпидемиологических исследованиях, значение для индивидуального профиля риска пациента [14]. С точки зрения геронтологии, изучение особенностей колебаний смертности позволяет от изучения воздействия биоритмов (Большие биологические часы) на развитие процессов острого и хронического фенотоза [7] переходить непосредственно к изучению паттернов самих ритмов детерминированной смертности (ритмов фенотоза).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reinberg, A. E., Dejjardin, L., Smolensky, M. H., and Touitou, Y. (2017) Seven-day human biological rhythms: An expedition in search of their origin, synchronization, functional advantage, adaptive value and clinical relevance, *Chronobiol. Int.*, **34**, 162-191, doi: 10.1080/07420528.2016.1236807.

2. Malygin, A. G. (2021) The programmed risks of dying at men of patients with the diabetes, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 1798-1807, doi: 10.31857/s0320972521120046.
3. Malygin, A. G. (2013) Age fluctuations in mortality of mice with mutation causing growth retardation, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1033-1042, doi: 10.1134/S0006297913090095.
4. Malygin, A. G. (2017) New data on programmed risks of death in normal mice and mutants with growth delay, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 834-843, doi: 10.1134/S0006297917070094.
5. Malygin, A. G. (2018) Reproducible peak clusters on differential mouse mortality curves and their relation to the Gompertz model, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 836-845.
6. Vaupel, J. W., Carey, J. R., Christensen, K., Johnson, T. E., Yashin, A. I., et al. (1998) Biodemographic trajectories of longevity, *Science*, **280**, 855-860, doi: 10.1126/science.280.5365.855.
7. Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., et al. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: Focus on external or internal resources? *Aging (Albany NY)*, **12**, 55665584, doi: 10.18632/aging.102981.
8. Hainaut, D., and Denuit, M. (2020) Wavelet-based feature extraction for mortality projection, *ASTIN Bull.*, **50**, 675-707, doi: 10.1017/asb.2020.18.
9. Ebmeier, S., Thayabaran, D., Braithwaite, I., Bénamara, C., Weatherall, M., et al. (2017) Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012), *Lancet*, **390**, 935-945, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
10. Rolden, H. J., Rohling, J. H., van Bodegom, D., and Westendorp, R. G. (2015) Seasonal variation in mortality, medical care expenditure and institutionalization in older people: evidence from a Dutch cohort of older health insurance clients, *PLoS One*, **10**, e0143154, doi: 10.1371/journal.pone.0143154.
11. Ledberg, A. (2020) A large decrease in the magnitude of seasonal fluctuations in mortality among elderly explains part of the increase in longevity in Sweden during 20th century, *BMC Public Health*, **20**, 1674, doi: 10.1186/s12889-020-09749-4.
12. Otsuka, K., Yamanaka, G., Shinagawa, M., Murakami, S., Yamanaka, T., et al. (2004) Chronomic community screening reveals about 31% depression, elevated blood pressure and infradian vascular rhythm alteration, *Biomed. Pharmacother.*, **58 Suppl. 1**, 48-55, doi: 10.1016/s0753-3322(04)80010-6.
13. Nordenskjöld, A. M., Eggers, K. M., Jernberg, T., Mohammad, M. A., Erlinge, D., et al. (2019) Circadian onset and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA), *PLoS One*, **14**, e0216073, doi: 10.1371/journal.pone.0216073.
14. Kooman, J. P., Usvyat, L. A., Dekker, M. J. E., Maddux, D. W., et al. (2019) Cycles, arrows and turbulence: Time patterns in renal disease, a path from epidemiology to personalized medicine? *Blood Purif.*, **47**, 171-184, doi: 10.1159/000494827.
15. Turin, T. C., Kita, Y., Rumana, N., Takashima, N., Ichikawa, M., et al. (2010) Circaseptan variation in case-fatality rate for patients with acute subarachnoid hemorrhage (Takashima Stroke Registry 1988-2003), *J. Clin. Neurosci.*, **17**, 869-873, doi: 10.1016/j.jocn.2009.11.004.
16. Németh, L., Jdanov, D. A., and Shkolnikov, V. M. (2021) An open-sourced, web-based application to analyze weekly excess mortality based on the Short-term Mortality Fluctuations data series, *PLoS One*, **16**, e0246663, doi: 10.1371/journal.pone.0246663.
17. Jdanov, D. A., Galarza, A. A., Shkolnikov, V. M., Jasilionis, D., Németh, L., et al. (2021) The short-term mortality fluctuation data series, monitoring mortality shocks across time and space, *Sci. Data*, **8**, 235, doi: 10.1038/s41597-021-01019-1.
18. Edwards, R. (2008) Who is hurt by procyclical mortality? *Soc. Sci. Med.*, **67**, 2051-2058, doi: 10.1016/j.socscimed.2008.09.032.
19. Gallerani, M., Pala, M., and Fedeli, U. (2017) Circaseptan periodicity of cardiovascular diseases, *Heart Fail. Clin.*, **13**, 703-717, doi: 10.1016/j.hfc.2017.05.007.

VARIABILITY OF MORTALITY: ADDITIONAL INFORMATION ON THE COURSE OF MORTALITY AND MORBIDITY CURVES

**[Commentary on the article by A. G. Malygin entitled
“Programmed Risks of Death in Male Patients with Diabetes”
published in *Biokhimiya*, vol. 86, no. 12, pp. 1798-1807 (2021)]**

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

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia; E-mail: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com*

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

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

An analysis of demographic data indicates an uneven distribution of mortality throughout the year, month, and even within a week. This is of great practical importance, for example, for the operation of medical institutions, including intensive care units, and makes it possible to calculate the economic and labor load on medical institutions of the corresponding profile. All of the above is especially relevant in modern conditions in the era of the COVID-19 pandemic. Malygin showed the presence of fluctuations in mortality in men with type 2 diabetes, with a frequency of about one to two per week. The height of peaks of such fluctuations is determined, as expected, by two parameters: regular – indicating their position on the axis of life expectancy and random – height, reflecting the degree of adverse effects on the body of the external environment and the degree of a sharp decrease in the nonspecific resistance of the body that occurs periodically. The commentary discusses the results of recent research in the field of small (semi-weekly, weekly, monthly and seasonal) fluctuations of mortality. Based on a large array of accumulated data, it can be said that a decrease in seasonal variability of mortality accompanies an increase in life expectancy. The study of the characteristics of mortality fluctuations makes it possible to move from the impact of biorhythms (Master clock) on the development of acute and chronic phenoptosis processes, directly to the study of the patterns of the mortality rhythms themselves (rhythms of phenoptosis).

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