

СТАРЕНИЕ – ЗАПРОГРАММИРОВАННЫЙ ИЛИ СТОХАСТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС: СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВОЗРАСТА СМЕРТИ, МЕНОПАУЗЫ И ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

© 2012 г. Н.С. Гаврилова^{1*}, Л.А. Гаврилов¹,
Ф.Ф. Северин², В.П. Скулачев²

¹Center on Aging, NORC at The University of Chicago,
1155 East 60th str., Chicago, IL 60637, USA; fax: 1-773-643-8608,
E-mail: nsgavril@alumni.uchicago.edu

²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского
и Институт митотехнологий МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва

Поступила в редакцию 27.03.2012

Один из аргументов противников теории запрограммированного старения – утверждение, что разброс во времени событий, связанных со старением, гораздо больше, чем событий, запрограммированных в онтогенезе. Основная задача настоящей работы – проверка правомерности этого аргумента. Проведено сравнение абсолютной (стандартное отклонение) и относительной (коэффициент вариации (CV)) изменчивостей параметров, определяемых программой развития организма (возраст начала полового созревания), и параметров, имеющих отношение к старению (возраст начала менопаузы и смерти). Использованы данные национального обследования взрослого населения США (MIDUS), а также опубликованные данные для других 14 стран. Обнаружено, что для возраста начала полового созревания CV = 8–13%, для возраста начала менопаузы CV = 7–11%, а для возраста смерти CV = 16–21%. Таким образом, относительная изменчивость возраста смерти лишь вдвое больше относительной изменчивости возраста полового созревания, а относительные изменчивости возраста начала менопаузы и возраста полового созревания примерно одинаковы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, изменчивость, половое созревание, менопауза, продолжительность жизни.

Вопрос о том, запрограммирован ли процесс старения, активно обсуждается геронтологами [1, 2]. Одни исследователи считают, что специальной генетической программы старения не существует [1, 3–6], тогда как другие признают возможность существования как запрограммированных, так и случайных компонент процесса старения [2, 7]. В последнее время все больше специалистов склонны рассматривать старение как запрограммированный процесс [8–24]. В настоящей работе проанализирована достоверность одного из аргументов оппонентов этой точки зрения, а именно того факта, что разброс индивидуальной продолжительности жизни и других событий, связанных со старением, значительно превышает разброс событий, связанных с программой онтогенеза [25]. Мы обнаружили, что относительная изменчивость возраста, когда происходит такое контролируемое онтогенезом событие, как по-

ловое созревание женщины, и относительная изменчивость возраста начала изменений, связанных со старением (менопауза и смерть), примерно одинаковы. Иными словами, относительные изменчивости параметров развития и старения человека похожи.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возраста полового созревания (менархе). Возраст полового созревания определяется как возраст появления первого менструального цикла у женской особи (менструальные кровотечения). В настоящей работе использованы сведения, приведенные в научной литературе [26–32], и результаты наших расчетов, основанные на данных обследования населения, проведенного в США [33]. В последнем случае мы имели возможность проанализировать не только дисперсию, но и асимметричность распределения возраста начала полового созревания.

* Адресат для корреспонденции.

Определение возраста репродуктивного старения (менопаузы). Возраст начала репродуктивного старения (менопаузы) определяется как возраст, когда менструальные циклы у женщины не возобновлялись в течение последовательных 12 месяцев. Мы использовали данные, приведенные в работах [34–40], и результаты собственных расчетов, основанные на данных обследования населения, проведенного в США [33]. В последнем случае мы имели возможность проанализировать не только дисперсию, но и асимметричность распределения возраста начала менопаузы. Мы использовали данные о возрасте начала естественной менопаузы у женщин, не подвергавшихся хирургическому удалению матки.

Определение возраста смерти, обусловленной старением. Для определения разброса значений продолжительности жизни были использованы современные демографические данные стран с низким уровнем смертности (Франция, Италия, Швеция, Великобритания, США). Сведения о продолжительности жизни женщин были взяты из базы данных Human Mortality Database [41]. Для каждой из стран использовались табличные данные о числе умерших (dx) в течение одного календарного года среди женщин определенного возраста в определенной стране (из официальных полных таблиц продолжительности жизни). Доступ к базе данных Human Mortality Database открыт для исследователей на сайте <http://www.mortality.org/>.

Исследуемая популяция. Она составляет часть крупномасштабного репрезентативного обследования здоровья взрослого населения США MIDUS (National Survey of Midlife Development in United States), в результате которого получены данные о возрастах начала полового созревания и менопаузы. Данные MIDUS за 1995–1996 гг. представляют собой общенациональные сведения о взрослом населении в возрасте от 25 до 74 лет. Респонденты, отобранные случайно из англоязычного населения 48 смежных штатов, интервьюировались по телефону и заполняли анкету, присланную по почте. В целом было получено и обработано 60,8% ответов; на вопросы ответили 3032 человека (1561 женщина и 1471 мужчина). Коррекция значимости данных с учетом дифференциальной вероятности селекции и отказа отвечать на вопросы позволила экстраполировать данные о возрасте, поле и образовании на все население США. Проект MIDUS, методы сбора информации и оценки достоверности данных были описаны ранее [33, 42, 43]. Статистический анализ проводился с использованием невзвешенных данных, касающихся женщин старше 59 лет. Данные MIDUS доступны для ис-

следователей на сайте National Archive of Computerized Data on Aging <http://www.icpsr.umich.edu/NACDA/>.

Меры изменчивости. В данной работе были использованы как абсолютные, так и относительные значения статистической дисперсии. Для описания изменчивости или дисперсии в научной литературе используют, как правило, такой параметр, как стандартное отклонение (SD). Стандартное отклонение ряда величин представляет собой квадратный корень их дисперсии.

Для оценки распределения продолжительности жизни демографы часто рассчитывают стандартное отклонение для 10-летнего возраста, т.е. SD10 [44], мотивируя это тем, что обусловленное старением увеличение смертности начитается в возрасте ~10 лет [3, 4]. В настоящей работе мы также вычисляли SD10.

Поскольку SD – абсолютная характеристика изменчивости, этот параметр не позволяет напрямую сравнивать изменчивости в группах данных с сильно отличающимся средним. В таком случае правомернее рассматривать относительную изменчивость.

Наиболее важный параметр всех относительных измерений дисперсии – коэффициент вариации (CV), известный также как «относительная изменчивость». Он равен отношению стандартного отклонения к среднему и, как правило, выражается в процентах. Коэффициент вариации также известен как «относительное стандартное отклонение» (RSD) и является мерой разброса значений относительно среднего.

Для оценки изменчивости часто рекомендуется использовать не SD, а CV по следующим причинам: *«Тот факт, что стандартное отклонение линейных размеров слонов, например, составляет 50 мм, а стандартное отклонение некоторых размеров землероек составляет 0,5 мм, не означает, что слоны более переменны, в зоологическом смысле, чем землеройки. Слоны превосходят землероек по размеру в сотни раз, и мы вправе ожидать, что абсолютная изменчивость также будет различаться в сотни раз без какого-либо достоверного различия функциональной изменчивости. Решение этой проблемы чрезвычайно просто: необходимо лишь соотнести измерение абсолютной изменчивости с измерениями абсолютного размера. Наилучшими параметрами для этой цели будут стандартное отклонение и среднее, а поскольку соотношение этих параметров есть всегда маленькое число, удобно умножить его на 100. Полученное в результате число представляет собой коэффициент вариации»* [45].

При расчете SD10 соответствующий CV10 рассчитывали как отношение SD10 к средней

продолжительности жизни (ожидаемая продолжительность жизни) в возрасте 10 лет.

наблюдали бы большую вариацию этих онтогенетических параметров, чем сейчас.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст начала полового созревания. Средний возраст начала полового созревания в исследованных популяциях равен 12–16 годам (табл. 1). Возраст начала полового созревания не сильно колеблется (SD = 1,1–2,1 года, а CV = 8,2–13,1%). В популяции с плохим питанием (беженцы из Северной Кореи) все параметры – средний возраст начала полового созревания (16 лет), SD (2,1 года) и CV (13,1%) – значительно выше аналогичных параметров других популяций [29]. Скорее всего, в доисторические времена мы

Помимо возраста менархе антропологи исследовали другие характеристики полового созревания. Так, исследования половой зрелости у мальчиков по данным американского обследования NHANES III показали, что разброс значений возраста полной зрелости гениталий аналогичен разбросу значений возраста полового созревания девочек (SD = 1,2–1,9 года) [46].

Возраст менархе является примером характеристики, запрограммированной онтогенезом, и используется как маркер половой зрелости. Согласно проведенным исследованиям этот показатель развития имеет значительную генетическую компоненту и коэффициент наследуемости составляет ~0,49 [47, 48]. В то же время

Таблица 1. Средний возраст начала полового созревания, а также стандартное отклонение и коэффициент вариации в популяции

Страна	Годы рождения	Средний возраст начала полового созревания (SD), годы	CV, %	Источник
Франция	1921–1956	12,84 (1,40)	10,9	[31]
Италия	1920–1962	12,54 (1,46)	11,6	[31]
Испания	1925–1961	12,91 (1,56)	12,1	[31]
Великобритания	1918–1963	12,89 (1,54)	12,0	[31]
Греция	1920–1964	13,19 (1,52)	11,5	[31]
Нидерланды	1924–1962	13,28 (1,56)	11,8	[31]
Германия	1926–1963	13,16 (1,48)	11,2	[31]
Швеция	1923–1950	13,59 (1,41)	10,4	[31]
Дания	1929–1947	13,56 (1,53)	11,3	[31]
Корея	1986–1995	13,10 (1,49)	11,4	[28]
Северная Корея (беженцы)	2004–2005	16,0 (2,1)	13,1	[29]
Колумбия	1998–2001	12,68 (1,31)	10,3	[27]
Израиль	2000–2003	12,9 (1,3)* 13,3 (1,4)** 13,5 (1,4)***	10,1 10,5 10,4	[30]
Камерун	1997–1998	13,18 (1,08)**** 14,27 (1,65)*****	8,2 11,6	[32]
Иран	2000–2001	12,91 (1,23)	9,5	[26]

* Полные женщины.
 ** Женщины нормальной комплекции.
 *** Худые женщины.
 **** Городские жители.
 ***** Сельские жители.

возраст полового созревания демонстрирует зависимость и от условий окружающей среды: за последние два столетия возраст начала полового созревания в ряде европейских популяций снизился [31]. Аналогичные изменения наблюдались и в других странах [28, 49, 50], хотя в последнее время дальнейшего снижения возраста начала полового созревания не происходит [51]. Возраст начала полового созревания находится в обратной зависимости от степени урбанизации, социоэкономического статуса и индекса массы тела [27, 30]. Более ранний возраст начала полового созревания связан с более высоким уровнем общей смертности, а также смертности от инфаркта и ишемической болезни сердца во взрослом возрасте [52].

Возраст естественной менопаузы. Средний возраст естественной менопаузы в исследованной популяции составил 45–50 лет (табл. 2). Значения SD для возраста менопаузы больше значений SD для возраста начала полового созревания: 3,6–5,5 лет. Однако значения относительной изменчивости (CV) практически идентичны: 7,3–11,1%. Таким образом, в исследованных популяциях значения относительной изменчивости возраста начала репродуктивного периода и возраста окончания репродуктивного периода одинаковы.

Возраст естественной менопаузы – отличительный признак окончания репродуктивного периода, связанный со старением репродуктивной системы [53]. Возраст естественной менопаузы имеет небольшую тенденцию к увеличе-

нию в истории. Так, например, в США средний возраст начала естественной менопаузы у женщин, родившихся в 1939 г., увеличился на 17 месяцев по сравнению с таковыми у женщин, родившихся в 1915 г. (50,5 против 49,1 года; $p = 0,001$) [50]. Наследуемость возраста начала менопаузы аналогична степени наследуемости возраста начала полового созревания и равна 0,49 [54]. Более ранний возраст менопаузы ассоциирован с более высокой общей смертностью [55–57] и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, рака и внешних причин [36, 57].

Исследование репрезентативной выборки населения США. Преимущество данных обследования MIDUS заключается в том, что они содержат информацию как о возрасте полового созревания, так и о возрасте менопаузы для одной и той же группы женщин. Выборка MIDUS состоит преимущественно из белых женщин (>85%). Мы использовали данные для подгруппы женщин 60 лет и старше, т.е. большая их часть находилась в состоянии менопаузы в момент обследования. Женщины, подвергшиеся хирургическому удалению матки, были исключены из анализа.

На рис. 1, а приведено распределение возрастов начала полового созревания у группы женщин по данным проекта MIDUS. Это распределение имеет положительную асимметрию, равную +0,56, лишь с несколькими случаями начала полового созревания раньше 10 лет. Положительная асимметрия означает, что хвост правой стороны распределения длиннее хвоста

Таблица 2. Среднее значение, стандартное отклонение и коэффициент вариации возраста начала естественной менопаузы в популяциях женщин

Местонахождение популяции	Средний возраст естественной менопаузы (SD), лет	CV, %	Источник
Южная Корея	46,9 (4,9)	10,4	[36]
Вена (возраст 47–68)	49,2 (3,6)	7,3	[38]
Мексика			
Пуэбла	46,7 (4,77)	10,2	[39]
Мехико	46,5 (5,00)	10,8	
Южная Африка*			
сельские области	49,5 (4,7)	9,5	[40]
городские районы	48,9 (4,2)	8,6	
Латинская Америка, городские районы	49,4 (5,5)	11,1	[34]
Иран	47,39 (5,09)	10,7	[35]
Индия	45,02 (4,35)	9,7	[37]

* Темнокожие женщины.

левой, а основная масса данных находится слева от среднего значения 12,9 года. Это может указывать на существование большого числа генетических факторов и факторов окружающей среды, задерживающих половое созревание, в то время как ускорение этого процесса затруднено.

Напротив, распределение возрастов начала естественной менопаузы имеет отрицательную асимметрию, равную $-0,72$, лишь с несколькими случаями начала менопаузы в возрасте старше 60 лет (рис. 1, б). Отрицательная асимметрия означает, что хвост левой стороны распределения длиннее хвоста правой, а основная масса данных (включая пик наиболее вероятного возраста) располагается справа от среднего значения 49,7 года. Это может указывать на существование множества генетических факторов и фак-

торов окружающей среды, ускоряющих начало репродуктивного старения, тогда как отсрочить этот процесс гораздо труднее.

Распределение возрастов смерти (рис. 1, в) также демонстрирует отрицательную асимметрию, аналогичную распределению возрастов естественной менопаузы. В данном случае асимметрия $-1,81$ ($-1,26$ для смертности в возрасте старше 10 лет).

В табл. 3 приведено сравнение значений разброса распределения возрастов полового созревания, менопаузы и смерти у женщин в США. Следует отметить, что значения CV для возраста полового созревания и возраста менопаузы достаточно близки. Коэффициент вариации для возраста смерти в 2 раза выше коэффициента вариации для возраста полового созревания (табл. 3).

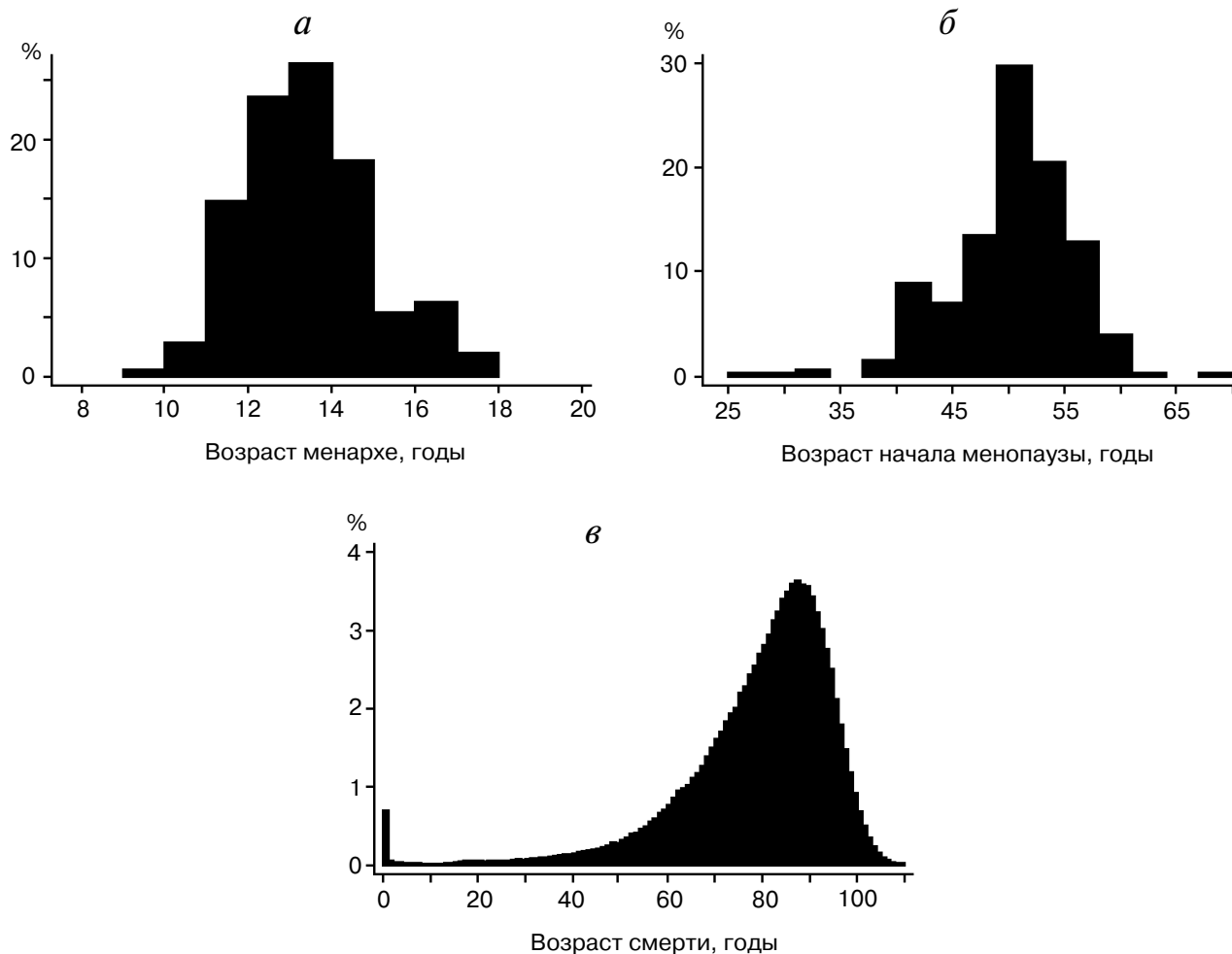


Рис. 1. а – Распределение возрастов начала полового созревания у женщин, принявших участие в проекте MIDUS (США). б – Распределение возрастов начала естественной менопаузы у женщин, принявших участие в проекте MIDUS (США). в – Распределение возрастов смерти женщин в США в 1995 г. (источник – таблица продолжительности жизни женщин в США за 1995 г., база данных Human Mortality Database)

В табл. 4 представлены результаты сравнения возрастов полового созревания и смерти у женщин в Европе и США. Следует отметить, что стандартные отклонения для возраста полового созревания примерно в 10 раз ниже стандартного отклонения для возраста смерти. Однако значения CV для возраста начала полового созревания и для возраста смерти для современных популяций примерно одного порядка (табл. 4).

На рис. 2 сравниваются средние значения (горизонтальная ось) и стандартные отклонения (вертикальная ось) для трех исследованных параметров: возраста начала полового созревания, менопаузы и смерти. Это удобный способ рассмотреть все данные на одном графике и вычислить CV по наклону прямой, соединяющей отложенные данные с точкой пересечения осей координат. Следует отметить, что значения CV для параметров, характеризующих как развитие, так и старение репродуктивной системы, удивительно похожи (обе группы данных находятся на одной гипотетической прямой, исходящей из начала координат; наклон этой прямой равен CV). Относительная изменчивость общей про-

должительности жизни (коэффициент вариации) примерно в 1,5–2,0 раза выше (эти данные гораздо выше прямой). Однако не следует забывать, что данные об общей смертности включают в себя и так называемую неестественную смертность от внешних причин (несчастные случаи, суицид и т.д.). Изменчивость также увеличивается, если принимать во внимание детскую смертность. В настоящее время для оценки распределения продолжительности жизни демографы используют стандартное отклонение в возрасте 10 лет. 10 лет – это возраст, когда смертность начинает увеличиваться. Следовательно, этот возраст можно считать возрастом начала проявления процессов старения. Соответственно, если рассмотреть стандартное отклонение в возрасте 10 лет (SD10), то получим более низкие значения SD, однако значение CV не изменится (табл. 4).

Таким образом, коэффициенты вариации (оценка относительной дисперсии) параметров онтогенеза (половое созревание) и параметров старения (менопауза и смерть) довольно близки. Особенно это касается параметров, связанных с

Таблица 3. Изменчивость характеристик онтогенеза и старения человека (женщины в США)

Характеристика	Средний возраст (SD), год	CV, %	Источник
Возраст менархе	12,9 (1,6)	12,4	MIDUS
Возраст естественной менопаузы	49,7 (5,2)	10,5	MIDUS
Возраст смерти	78,7 (16,1)	20,5	таблицы продолжительности жизни в США за 1995 г.

Таблица 4. Изменчивость характеристики онтогенеза (возраст менархе), связанной со старением, у женщин в Европе и США

Страна	Год	Возраст менархе		Возраст смерти (продолжительность жизни)		Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 10 лет	
		средний возраст (SD), год	CV, %	средний возраст (SD), год	CV, %	средняя продолжительность жизни (SD10), год	CV10, %
Франция	2005	12,84 (1,40)	10,9	83,3 (13,8)	16,6	73,7 (12,7)	17,3
Италия	2004	12,54 (1,46)	11,6	83,3 (13,1)	15,7	73,7 (11,9)	16,2
Швеция	2005	13,59 (1,41)	10,4	82,3 (12,9)	15,7	72,5 (12,0)	16,6
Великобритания	2005	12,89 (1,54)	12,0	80,2 (14,0)	17,5	71,2 (12,6)	17,7
США	1995	12,9 (1,60)	12,4	78,7 (16,1)	20,5	69,4 (14,3)	20,6

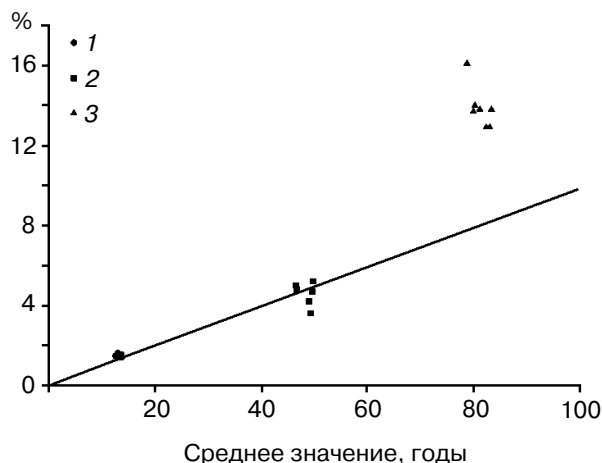


Рис. 2. Сравнение средних возрастов начала полового созревания, менопаузы и смерти, а также стандартного отклонения этих параметров в исследованной популяции. Средние значения (табл. 1–4) представлены на оси абсцисс, а стандартное отклонение – на оси ординат. 1–3 – Возраст менархе, менопаузы и смертности соответственно

половым созреванием и старением репродуктивной системы: значения относительной изменчивости возраста начала полового созревания

и возраста начала менопаузы удивительно близки. Некоторые геронтологи считают, что запрограммированные процессы должны включать в себя стереотипные этапы [1]. Интересно, что и онтогенез, и старение женской репродуктивной системы человека могут считаться примерами такого стереотипного поведения.

В заключение надо отметить, что данное исследование выявило удивительную точность «несуществующей» программы старения [7, 25]: относительная изменчивость репродуктивного старения (менопаузы) идентична относительной изменчивости «запрограммированного» полового созревания (менархе).

Авторы благодарят Rostok Group (А.В. Чикунова, основателя и президента) и Институт митотехнологий МГУ им. М.В. Ломоносова за финансовую поддержку, участников международного конгресса «*From Homo sapiens to Homo sapiens liberatus*» (Май 2010, МГУ им. М.В. Ломоносова) за конструктивные комментарии представленных на конгрессе данных.

Данное исследование проводилось при частичной финансовой поддержке National Institute on Aging (grant R01 AG028620 for L.G.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Austad, S.N. (2004) *Aging Cell*, **3**, 249–251.
- Bredesen, D.E. (2004) *Aging Cell*, **3**, 261–262.
- Gavrilov, L.A., and Gavrilova, N.S. (1991) *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*, Harwood Academic Publisher, N.Y.
- Gavrilov, L.A., and Gavrilova, N.S. (2006) in *Handbook of the Biology of Aging* (Masoro, E.J., and Austad, S.N., eds), Academic Press, San Diego, pp. 1–40.
- Kirkwood, T.B.L., Feder, M., Finch, C.E., Franceschi, C., Globerson, A., Klingenberg, C.P., LaMarco, K., Omholt, S., and Westendorp, R.G.J. (2005) *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 439–443.
- Gavrilov, L.A., and Gavrilova, N.S. (2002) *Sci. World J.*, **2**, 339–356.
- Bredesen, D.E. (2004) *Aging Cell*, **3**, 255–259.
- Mitteldorf, J. (2010) *Rejuvenation Res.*, **13**, 322–326.
- Blagosklonny, M.V. (2007) *J. Cell. Bioch.*, **102**, 1389–1399.
- Bowles, J. (2000) *Med. Hypotheses*, **54**, 326–339.
- Bowles, J.T. (1998) *Med. Hypotheses*, **51**, 179–221.
- de Magalhaes, J.P., and Church, G.M. (2005) *Physiology*, **20**, 252–259.
- Goldsmith, T.C. (2003) *Aging as an Evolved Characteristic – Weismann’s Theory Reconsidered. The Evolution of Aging*, Universe Publishers, N.Y.
- Goldsmith, T.C. (2008) *J. Theor. Biol.*, **252**, 764–768.
- Libertini, G. (2008) *Sci. World J.*, **8**, 182–193.
- Longo, V.D. Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) *Nat. Rev. Gen.*, **6**, 866–872.
- Pierpaoli, W., and Bulian, D. (2001) *J. Anti-Aging Med.*, **4**, 31–37.
- Skulachev, V.P. (1997) *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191–1195.
- Skulachev, V.P. (1999) *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418–1426.
- Skulachev, V.P. (1999) *Mol. Asp. Med.*, **20**, 139–184.
- Skulachev, V.P. (2001) *Exp. Gerontol.*, **36**, 995–1024.
- Skulachev, V.P. (2003) in *Topics in Current Genetics Model Systems in Ageing* (Nystrom, T., and Osiewacz, H.D., eds), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 191–238.
- Skulachev, V.P. (2009) *Biochim. Biophys. Acta-Bioenerg.*, **1777**, S6.
- Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) *Reversal of Aging: Resetting the Pineal Clock*, **1057**, 145–164.
- Austad, S.N. (2004) *Aging Cell*, **3**, 253–254.
- Ayatollahi, S.M.T., Dowlatabadi, E., and Ayatollahi, S.A.R. (2002) *Ann. Human Biol.*, **29**, 355–362.
- Chavarro, J., Villamor, E., Narvaez, J., and Hoyos, A. (2004) *Ann. Human Biol.*, **31**, 245–257.
- Cho, G.J., Park, H.T., Shin, J.H., Hur, J.Y., Kim, Y.T., Kim, S.H., Lee, K.W., and Kim, T. (2010) *Eur. J. Pediatr.*, **169**, 89–94.
- Ku, S.Y., Kang, J.W., Kim, H., Kim, Y.D., Jee, B.C., Suh, C.S., Choi, Y.M., Kim, J.G., Moon, S.Y., and Kim, S.H. (2006) *Human Reproduction*, **21**, 833–836.
- Mandel, D., Zimlichman, E., Mimouni, F.B., Grotto, I., and Kreiss, Y. (2004) *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **17**, 1507–1510.
- Onland-Moret, N.C., Peeters, P.H.M., van Gils, C.H., Clavel-Chapelon, F., Key, T., Tjonneland, A., Tricho-

- poulou, A., Kaaks, R., Manjer, J., Panico, S., et al. (2005) *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 623–632.
32. Pasquet, P., Biyong, A.M.D., Rikong-Adie, H., Befidi-Mengue, R., Garba, M.T., and Froment, A. (1999) *Ann. Human Biol.*, **26**, 89–97.
33. Brim, O.G., Ryff, C.D., and Kessler, R.C. (2004) in *How Healthy Are We?: A National Study of Well-Being at Midlife*, University of Chicago Press, Chicago, pp. 1–34.
34. Blumel, J.E., Chedraui, P., Calle, A., Bocanera, R., Depiano, E., Figueroa-Casas, P., Gonzalez, C., Martino, M., Royer, M., Zuniga, C., et al. (2006) *Menopause-the J. North Am. Menopause Soc.*, **13**, 706–712.
35. Fallahzadeh, H. (2007) *Menopause-the J. North Am. Menopause Soc.*, **14**, 900–904.
36. Hong, J.S., Yi, S.W., Kang, H.C., Jee, S.H., Kang, H.G., Bayasgalan, G., and Ohrr, H. (2007) *Maturitas*, **56**, 411–419.
37. Kapur, P., Sinha, B., and Pereira, B.M.J. (2009) *Menopause-the J. North Am. Menopause Soc.*, **16**, 378–384.
38. Kirchengast, S. (1994) *Homo*, **44**, 263–277.
39. Sievert, L.L., and Hautaniemi, S.I. (2003) *Human Biol.*, **75**, 205–226.
40. Walker, A.R.P., Walker, B.F., Ncongwane, J., and Tsha-balala, E.N. (1984) *Br. J. Obstetrics Gynaecol.*, **91**, 797–801.
41. Human Mortality Database (2010) <http://www.mortality.org>. Accessed 02/14/10. University of California, Berkeley, Max Planck Institute for Demographic Research.
42. Kessler, R.C., DuPont, R.L., Berglund, P., and Wittchen, H.U. (1999) *Am. J. Psychiatry*, **156**, 1915–1923.
43. Kessler, R.C., Mickelson, K., and Zahao, S. (1997) *Social Policy*, **27**, 27–46.
44. Edwards, R.D., and Tuljapurkar, S. (2005) *Population Dev. Rev.*, **31**, 645–674.
45. Simpson, G.G., Roe, A., and Lewontin, R.G. (2003) *Quantitative Zoology: Revised Edition*, Dover Publications, Inc., N.Y.
46. Sun, S.M.S., Schubert, C.M., Chumlea, W.C., Roche, A.F., Kulin, H.E., Lee, P.A., Himes, J.H., and Ryan, A.S. (2002) *Pediatrics*, **110**, 911–919.
47. Hwang, J.Y., Shin, C., Frongillo, E.A., Shin, K.R., and Jo, I. (2003) *Ann. Human Biol.*, **30**, 434–442.
50. Nichols, H.B., Trentham-Dietz, A., Hampton, J.M., Titus-Ernstoff, L., Egan, K.M., Willett, W.C., and Newcomb, P.A. (2006) *Am. J. Epidemiol.*, **164**, 1003–1011.
51. Helm, P., and Gronlund, L. (1998) *Acta Obstetrica Gynecol. Scand.*, **77**, 198–200.
52. Jacobsen, B.K., Oda, K., Knutsen, S.F., and Fraser, G.E. (2009) *Intern. J. Epidemiol.*, **38**, 245–252.
53. Velde, E.R.T., Dorland, M., and Broekmans, F.J. (1998) *Maturitas*, **30**, 119–125.
54. Murabito, J.M., Yang, Q., Fox, C., Wilson, P.W.F., and Cupples, L.A. (2005) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 3427–3430.
55. Amagai, Y., Ishikawa, S., Gotoh, T., Kayaba, K., Nakamura, Y., and Kajii, E. (2006) *J. Epidemiol.*, **16**, 161–166.
56. Jacobsen, B.K., Heuch, I., and Kvale, G. (2003) *Am. J. Epidemiol.*, **157**, 923–929.
57. Mondul, A.M., Rodriguez, C., Jacobs, E.J., and Calle, E.E. (2005) *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 1089–1097.

TESTING PREDICTIONS OF THE PROGRAMMED AND STOCHASTIC THEORIES OF AGING: COMPARISON OF VARIATION IN AGE AT DEATH, MENOPAUSE, AND SEXUAL MATURATION

N. S. Gavrilova^{1*}, L. A. Gavrilov¹, F. F. Severin²,
V. P. Skulachev²

¹Center on Aging, National Opinion Research Center at The University of Chicago,
1155 East 60th str., Chicago, IL 60637, USA; fax: 1-773-643-8608,
E-mail: nsgavril@alumni.uchicago.edu

²A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology and Institute
of Mitoengineering, M. V. Lomonosov Moscow State University,
Moscow 119991, Russia

Received March 27, 2012

One of the arguments against aging being programmed is an assumption that variation in the timing of aging-related outcomes is much higher compared to variation in timing of the events programmed by ontogenesis. The main objective of this study was to test the validity of this argument. To this aim, we compared absolute variability (standard deviation) and relative variability (coefficient of variation) for parameters, which are known to be determined by the developmental program (age at sexual maturity), with variability of characteristics related to aging (ages at menopause and death). We used information on the ages at sexual maturation (menarche) and menopause from the nationally representative survey of adult population of the United States (MIDUS) as well as from published data for 14 countries. We have found that coefficients of variation are in the range of 8–13% for age at menarche, 7–11% for age at menopause, and 16–21% for the age at death. Thus, the relative variability for the age at death is only twice higher than for the age at menarche, while the relative variability for the age at menopause is almost the same as for the age at menarche.

Key words: aging, variability, menarche, menopause, lifespan