

ПРИЧИНЫ ДОЛГОЛЕТИЯ Tetrapoda: ЗАЩИЩЕННОСТЬ ВАЖНЕЕ УРОВНЯ МЕТАБОЛИЗМА

© 2024 Г.А. Шиловский^{1,2,3*}, Т.С. Путяткина², А.В. Марков²

¹ НИИ физико-химической биологии имени 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, 119991 Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 26.11.2023

После доработки 04.12.2023

Принята к публикации 29.12.2023

Различные экологические морфологические и поведенческие факторы могут быть определяющими в долголетию представителей различных таксонов. У долгоживущих видов развиваются системы, направленные на повышение устойчивости и защищенности организма, и в конечном счете увеличивающие продолжительность жизни. Кроме того, долгоживущие виды характеризуются различным уровнем проявления благоприятных для долголетия факторов (геронтологическим успехом): размер тела, уровень метаболизма, уровень активности репарационных систем организма и систем антиоксидантной защиты, устойчивость к токсическим веществам и опухолеобразованию, наличие неотенических признаков. В продолжение работы о млекопитающих, в настоящей работе мы провели сравнительный анализ признаков, отличающих долгоживущих эктотерм (крокодилов и черепах), в сравнении их как с таковыми у других представителей эктотерм (чешуйчатых и амфибий), так и эндотерм (птиц и млекопитающих). В статье рассматриваются также математические показатели, применяемые для оценки предрасположенности к долголетию у разных видов. Эти показатели включают в себя как стандартные (уровень смертности, максимальная продолжительность жизни (ПЖ), коэффициент вариации ПЖ), так и производные от них. Эволюционные закономерности старения дополнительно объясняются защитными фенотипами и стратегиями жизненного цикла. В работе оценивали сопряженность ПЖ и различных изучаемых факторов, включая размеры и температуру тела, энцефализацию, защищенность занимаемых экониш, наличие защитных структур (например, панциря и остеодерм), температуры среды обитания и др., а также влияние их на распределение ПЖ как статистической величины. Не подтвердилась гипотеза об уровне метаболизма и температуре, как наиболее определяющих факторах долголетия. Выяснилось, что животные, защищенные панцирем (черепахи с их исключительным долголетием) живут дольше видов, обладающих ядом или лишенных защитных приспособлений. Совершенствование способов защиты от внешних угроз у долгоживущих эктотермных животных согласуется с особенностями долгоживущих эндотерм (например, голых землекопов, обитающих в ходах под землей, или рукокрылых и птиц, способность которых к полету также представляет собой один из наилучших способов защиты).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эволюция, долголетие, старение, продолжительность жизни, рептилии, амфибии, феноптоз, программы антистарения, окислительный стресс, героуспех.

DOI: ___ EDN: ___

ВВЕДЕНИЕ

Старение проявляется как биологически (изнашивание организма и ухудшение двигательных, физиологических и когнитивных характеристик), так и демографически (математически), как уве-

личение смертности с возрастом [1–3]. Закономерности старения описывают такие эволюционные теории, как ослабление отбора с возрастом [4] и антагонистическая плейотропия [5]. Теория одно-разовой сомы [6] дополняет эти концепции и предполагает, что вредные мутации, влияющие на соматическую ткань, могут накапливаться, если отбор менее чувствителен к ним, чем к мутациям,

* Адресат для корреспонденции.

вредящим зародышевой линии. Вероятность смерти организма, однако, не всегда определяется только степенью нарастающего с возрастом износа, который включает накопление повреждений и ошибок [7], а иногда проходит крайне быстро: после размножения (в первую очередь у семельпарных животных) или для предотвращения распространения инфекции в популяции. На это указал академик В.П. Скулачев, предложив концепцию острого и хронического фенотоза [8]. Видовая продолжительность жизни (ПЖ) и выраженность процессов старения весьма разнообразны. В ходе эволюции в большинстве групп животных происходит усложнение организации, появление новых типов клеток и тканей, поведенческих реакций. На практике это будет означать, что с каждым витком эволюции по пути усложнения будут появляться новые виды дегенеративных расстройств и поломок, определяющих как максимальную ПЖ, так и структуру смертности в целом. С усложнением (и увеличением размеров) организмов увеличивается количество составляющих их клеток.

Признаки, способствующие долголетию у Metazoa (героуспех). В царстве многоклеточных животных (Metazoa), несмотря на явное отсутствие единого тренда ПЖ в целом, можно говорить о наличии локальных тенденций. Первая в том, что для целого ряда примитивных Metazoa характерно такое явление, как нестарение, или старение пренебрежимо медленное (*negligible senescence*) [9]. Jones et al. [10] определяют как нестареющий вид коралл *Paramuricea clavata* (вероятность смерти практически не растет с возрастом, а ПЖ составляет сотни лет) [10, 11]. Медуза *Turritopsis dohrnii* достигает потенциального бессмертия за счет способности перехода от стадии медузы обратно к полипу, закольцовывая свой жизненный цикл. *Hydra magnipapillata* считается потенциально практически бессмертной из-за близкой к нулю (и не растущей с возрастом) смертности в лаборатории [12], хотя в природе, согласно Comfort [1], она живет не более трех лет. В то же время ПЖ₉₅ (время, за которое при данном уровне смертности умрет 95% особей) для *H. magnipapillata* в лабораторных условиях составляет ни много ни мало 1400 лет [10]. Все вышперечисленные долгоживущие виды обитают в водной среде, однако с выходом на сушу перечень признаков, способствующих долголетию, становится гораздо более разнообразным [13–15]. Чем примитивнее вид, тем легче ему сохранить признаки долголетия от предшествующих ему на эволюционном древе таксонов. Были высказаны предположения, что бесполое размножение [16],

модульность, отсутствие отделения зародышевой линии от сомы [14, 16], отсутствие давления хищников и защищенность убежищ [17], способность к регенерации, а также малочисленность разных типов клеток [12] способствуют замедлению старения [10]. В то же время различие в размерах клеток одного типа у разных видов гораздо меньше, чем различие в размерах самих организмов. Это означает, что количество клеток больше у крупных животных и, поскольку теоретически опухоль может развиться даже из одной трансформировавшейся клетки, то важным аспектом предрасположенности к долгой жизни у крупных животных является устойчивость к онкогенезу (парадокс Пето) [18, 19]. Сохранение способности к росту и регенерации, а также медленный метаболизм и низкая температура тела, которые способствуют более медленному производству в организме окислительных радикалов, считаются одними из основных механизмов старения у животных. Эти признаки характерны для животных, являющихся абсолютными чемпионами по ПЖ среди Metazoa: небольшой двустворчатый моллюск *Arctica islandica* (507 лет), крупная очень медленная гренландская акула *Somniosus microcephalus* (392 года).

Ранее нами была опубликована статья об эволюции долголетия у млекопитающих [15]. Целью данной работы является рассмотрение механизмов формирования ПЖ как видового признака и эволюции долголетия у холоднокровных (эктотермных) Tetrapoda, а также геронтологического успеха как особого типа биологического успеха. В настоящей работе мы более подробно рассматриваем рептилий и амфибий, сравнивая их в конечном счете с млекопитающими. Мы анализируем **признаки, способствующие долголетию (героуспех), и сравниваем эффективность использования признаков, способствующих долголетию (эффективность героуспеха)** в различных кладах амфибий и особенно рептилий, которые включают в себя большое количество долгоживущих видов, в первую очередь среди черепах. В статье также рассматриваются математические показатели, применяемые для оценки предрасположенности к долголетию у разных видов. Эти показатели включают в себя как стандартные уровень смертности и базальный уровень смертности, так и их разброс (коэффициент вариации (КВ)), а также производные от них показатели. Текущая статья посвящена рассмотрению видов из эктотермных таксонов (с низким уровнем метаболизма, но сильно варьирующих в размерах). Разбираются, в частности, способы обеспечения безопасности вида и особенности занимаемых экониш. Все используемые в работе величины видовой ПЖ позвоночных взяты из крупнейшей базы данных Anage [20] (если не указано иное). Для построения

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; КВ – коэффициент вариации; ПЖ – продолжительность жизни.

дерева распределения ПЖ использовали классификацию позвоночных из базы данных Ensembl [21] и данные по ПЖ из базы AnAge. ПЖ, как длительность существования особи, в нашей работе характеризует максимальный возраст, известный для обсуждаемого вида.

ПРИЗНАКИ ГЕРОУСПЕХА И ДОЛГОЛЕТИЕ В РАЗЛИЧНЫХ ТАКСОНАХ ТЕТРАПОД

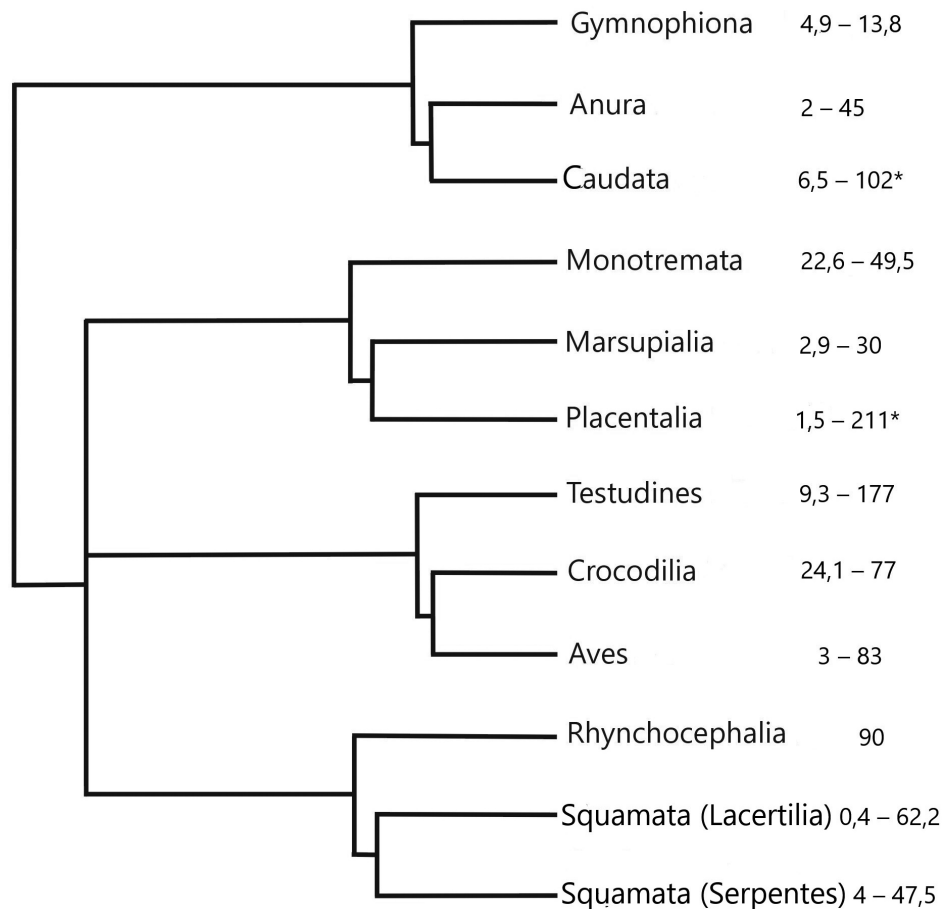
С точки зрения эволюции «главной задачей» живых организмов является максимизация приспособленности, как величины генетического вклада организма в последующие поколения. По этой причине при прочих равных условиях долгая жизнь предпочтительнее короткой. Однако в реальности ей мешают сопутствующие условия. На приспособленность влияет, помимо ПЖ, плодовитость, степень защищенности потомства, социальность, распределение репродуктивного усилия по возрастам, величина родительского вклада и т.д. Понятно, что в разных ситуациях оптимальными с эволюционной точки зрения будут разные значения ПЖ: иногда низкие, а иногда высокие. Поэтому мы не наблюдаем единой глобальной тенденции к росту ПЖ в ходе эволюции живых организмов – точно так же, как мы не наблюдаем глобальной тенденции, скажем, к росту плодовитости или родительского вклада в потомство (хотя и высокая плодовитость, и большой родительский вклад в потомство *при прочих равных условиях* являются полезными признаками, т.е. повышают приспособленность). Поэтому виды с высокими и низкими значениями ПЖ сложным образом распределены по филогенетическому дереву животных. Анализируя это распределение у позвоночных, можно попытаться выявить и понять основные факторы эволюции долголетия. Как уже отмечалось нами ранее, в целом, высокая ПЖ в природе встречается не очень часто, являясь, видимо, не самым значимым для адаптации признаком. Либо этот признак слишком «дорогой» с точки зрения отбора, если большинство мутаций, повышающих долголетие, попутно наносят ущерб другим компонентам приспособленности, таким как плодовитость или родительская забота. Не вполне однозначная связь наблюдается между скоростью старения и ПЖ. Хотя при высокой скорости старения жизнь не может быть долгой, в то же время при низкой скорости старения она может быть как долгой, так и короткой: это зависит от базовой смертности, в том числе от пресса хищников. Различными общепризнанными признаками, способствующими долголетию у позвоночных (признаками героуспеха), являются сохранение способности к росту и регенерации

во взрослом состоянии [22], медленный метаболизм (рыбы, амфибии, рептилии) [23], сохранение ювенильных признаков у взрослых животных, неотения (амфибии) [24–26] и устойчивость к сильно повышенному (вследствие приобретенной способности к полету) уровню метаболизма (птицы) [27]. Высокая способность к транзиторной репаративной регенерации, вызванной повреждением или утратой части органа, сохраняется и у более близких родственников позвоночных – иглокожих [28, 29]. В дальнейшем в ходе эволюции позвоночных способность к такой регенерации снижается по мере повышения уровня организации. Так, в лаборатории ИППИ РАН был обнаружен ген *c-Answer*. Кодируемый им белок отвечает за регенерацию у амфибий. Но у млекопитающих этот ген не сохранился, что, видимо, способствует (за счет снижения активности Fgf8) развитию переднего мозга – отличительного признака высших позвоночных [30]. Скорость метаболизма у эктотермных позвоночных, включая рыб, рептилий и амфибий, меньше, по сравнению с эндотермными (птицами и млекопитающими), и, соответственно, ниже скорость образования окислительных радикалов митохондриями. Это может способствовать эволюции высокой ПЖ и замедленного старения у отдельных видов, в том числе появлению экстремально долгоживущих (некоторые акулы) [22], а также видов с пренебрежимым старением (некоторые представители семейства карповых) [31]. Reinke et al. [32] выяснили, что из 30 известных видов позвоночных, которые могут дожить до 100 лет, 26 являются эктотермами (животными, которые зависят от внешних источников тепла). На основе этих данных можно предположить, что фактором, вносящим наибольший вклад в долголетие у эктотермных позвоночных, может являться такой признак героуспеха, как медленный метаболизм. Следствием появления долгожителей в благоприятных местообитаниях являются адаптационные изменения, заключающиеся в возникновении способствующих долголетию признаков на молекулярном и клеточном уровнях (поддержание генетической стабильности и т.д.) или на уровне организмов (например, неотении) [33, 34].

ПРИЗНАКИ ГЕРОУСПЕХА У РЕПТИЛИЙ И АМФИБИЙ

У амфибий и рептилий есть свои характерные признаки героуспеха. Незначительное старение наблюдалось по крайней мере у одного вида в каждой группе эктотерм, включая лягушек, саламандр, ящериц, крокодилов и черепах [1, 32].

Старение и продолжительность жизни у рептилий и амфибий. Медленно стареющие дикие



Диапазон видовой продолжительности жизни (ПЖ) в различных таксонах Tetrapoda. Числовыми интервалами обозначен диапазон видовых ПЖ (в годах) в данном таксоне. В случае, если в базе данных Anage присутствует только один вид, то в схеме приведена величина его ПЖ. * Отмеченная звездочкой величина является расчетной

черепahi лидировали среди изученных тетрапод по степени сопряженности низкого метаболизма с замедлением старения и большой ПЖ. Так, самыми живучими оказались одни из крупнейших представителей сухопутных черепах (Testudinidae): слоновые черепахи с Галапагосских островов (достигают длины 2 м и веса в 500 кг) и сейшельские гигантские черепахи *Testudo gigantea* (*Aldabrachelys gigantea*), которые чуть мельче, зато являются рекордсменами по ПЖ среди рептилий [32]. Согласно базе данных Anage, ПЖ крупнейшего (до 7 м в длину и массой до 2000 кг) представителя отряда крокодилов, гребнистого крокодила *Crocodylus porosus*, превышает 100 лет, хотя эта информация и нуждается в дополнительном подтверждении («...might be true»). Факторами, благоприятно влияющими на ПЖ гребнистого крокодила, являются способность крайне эффективно противостоять инфекции (а значит, и острому феноптозу), в том числе за счет особенностей микробиома [18], способность переключать метаболизм и быстро впадать в спячку при необходимости, хорошо развитая осморегуляция (водно-солевой обмен), а также

забота о потомстве (охрана яиц) и почти полное отсутствие врагов [35]. У амфибий относительно высокая ПЖ характерна для хвостатых амфибий, с чемпионом в виде протей *Proteus anguinus*, ПЖ которого (правда, лишь расчетная) превышает 100 лет. Крупные саламандры также имеют большую ПЖ по сравнению с мелкими. Что касается бесхвостых амфибий, их максимальная ПЖ не превышает 30–45 лет (рисунок). Рекордсменом среди жаб (40 лет) является серая жаба *Bufo bufo*, а среди лягушек (45 лет) – очень крупная (весом до 1,4 кг и длиной тела более 24 см) роющая лягушка *Rhombophelus adspersus*.

Далее мы сосредоточимся на изучении способствующих долголетию признаков (героуспеха), отличающих долгоживущих эктотерм (крокодилов и черепах), и сравнению их как с таковыми у других представителей эктотерм (чешуйчатых и амфибий), так и эндотерм (птиц и млекопитающих). Кроме того, тенденции к изменению долголетия и скорости старения (pace and shape of aging), существующие в животном мире, требуют для своего выявления развитого математического аппарата.

Известны, например, расчеты рекордных максимальных видовых ПЖ у млекопитающих (211 лет – для гренландского кита) и свыше 100 лет – у амфибий (протей). Помимо физиологических, морфологических и поведенческих характеристик, существуют методы математического анализа данных, позволяющие, помимо ПЖ (т.е. величины, характеризующей *fast-slow continuum*), исследовать скорость старения (*pace of aging*, т.е. относительную скорость роста смертности с возрастом), а также сопряженность ПЖ и различных изучаемых факторов, включая размеры и температуру тела, энцефализацию, защищенность занимаемых экониш, наличие защитных структур (например, панциря и остеодерм), температуру среды обитания и др., и влияние их на распределение ПЖ как статистической величины.

Терморегуляция. Еще одним важным генетологическим фактором является температура [36]. С одной стороны, активная терморегуляция способствует адаптации, позволяя заселять более холодные территории и увеличивая подвижность [37]. У эктотермных животных (например, амфибий и рептилий) многие виды активны только при определенных температурах окружающей среды. С другой стороны, у эндотермных животных (птиц и млекопитающих) значительная энергия затрачивается на поддержание относительно постоянной температуры тела при различных температурах окружающей среды. Эволюция эндотермии связана с изменениями многих показателей, таких как скорость метаболизма, выносливость и аэробная способность. Высокая температура тела способствует увеличению уровня продукции свободных радикалов, что является важным компонентом путей старения [38–40].

Moreira et al. [36] обнаружили, что у эндотермных животных температура тела не значительно выше, чем у эктотермных. При этом скорость изменения температуры тела существенно различается в эволюции наземных тетрапод. Moreira et al. также определили предковые температуры тела для основных клад тетрапод с помощью дисперсионного анализа множественной регрессионной модели (*a multiple variance Brownian Motion model*). Предполагаемая температура тела предка тетрапод – 28,0 °C (95%; доверительный интервал 23,7–32,4). Предковые температуры тела у крокодилов ($\theta = 30,1$ °C [27,3–32,9]), лепидозавров (чешуйчатые и клювоголовые; $\theta = 28,5$ °C [24,0–32,9]) и черепах ($\theta = 27,5$ °C [23,6–31,3]) мало отличались от температуры предполагаемого предка тетрапод. У предков млекопитающих ($\theta = 32,3$ °C [28,8–35,6]) и птиц ($\theta = 39,4$ °C [37,5–41,4]) наблюдались более высокие температуры тела, тогда как предкам земноводных ($\theta = 24,0$ °C [20,2–27,9]) была присуща более низкая температура тела. Разброс значений темпе-

ратуры тела внутри каждой из упомянутых выше клад был значительно ниже у млекопитающих и птиц, чем у амфибий. Крокодилы, лепидозавры и черепахи показали промежуточные показатели, близкие к общим показателям по всему дереву. Обнаружено [36], что температура тела демонстрирует сильную филогенетическую связь и консерватизм. То есть температура тела обычно отражает эволюционную историю видов: более близкие виды имеют тенденцию иметь более схожую температуру тела, а некоторые группы сохраняют схожие температуры тела в течение удивительно длительных периодов времени, измеряемых сотнями млн лет. Температура тела тетрапод часто не связана с климатом, а вот связь с режимами дневной и ночной активности бывает различной. Используя филогенетический дисперсионный анализ, не обнаружили достоверных различий между средними температурами тела ночных и дневных видов ни у тетрапод в целом, ни у черепах, ни у земноводных. Тем не менее различия были существенными внутри клады птиц и лепидозавров, а у млекопитающих – близки к уровню значимости. Важно, что различия между ночными и дневными видами были статистически значимы для рассматриваемых по отдельности эктотерм и эндотерм. У эктотермных животных и, что удивительно, у эндотермных температура тела обычно выше у дневных видов, чем у ночных. Таким образом, температура тела в значительной степени связана с филогенией и моделями суточной активности внутри и между группами тетрапод, а не с климатом и делением эндотерм-эктотерм [36].

Физиологическое старение. В отличие от млекопитающих, черепахи и крокодилы продолжают расти на протяжении всей жизни и характеризуются крайне медленным демографическим и физиологическим старением [41]. Предполагается, что некоторые виды, такие как водные и сухопутные черепахи, могут проявлять пренебрежимое старение, без выраженного роста смертности [42] и ухудшения физиологического состояния организма с возрастом [43]; чешуйчатые занимают промежуточное положение [44]. В некоторых работах к видам с пренебрежимым старением относят, помимо черепах, и крокодилов [18, 41]. В то же время у чешуйчатых (*Squamata*) существуют данные как о физиологическом (накопление возрастных дегенеративных изменений, включая увеличение жесткости коллагена, накопление измененных молекул ферментов, снижение метаболизма и способности реагировать на стресс), так и репродуктивном старении (снижение способности к размножению с возрастом, снижение плодовитости с возрастом и увеличение репродуктивной продуктивности на грамм веса самки) [41, 45]. Данные о постепенном старении ящериц (например,

Calotes versicolor) и змей (например, *Natrix natrix*) подтверждают концепцию общности явлений старения у чешуйчатых и позвоночных в целом [41]. Увеличение сшивок коллагена, накопление возрастных пигментов (липофусцина и меланина), снижение метаболизма и потеря иммунокомпетентности – явления старения, общие как для амфибий, так и для млекопитающих. Тем не менее преимуществом чешуйчатых, по сравнению с млекопитающими, является меньшая выраженность возрастного увеличения смертности [10] и репродуктивного старения [41]. Кроме того, в отличие от млекопитающих, для амфибий характерны полифиодонтия, а также сохранение нейрогенеза и миогенеза и продолжение оогенеза в течение взрослой жизни [46]. Близкое по смыслу предположение, тоже основанное на идее о положительной связи между уровнем метаболизма и накоплением повреждений, состоит в том, что холоднокровные, живущие в теплом климате, должны стареть быстрее, чем их сородичи из более прохладных районов. Reinke et al. [32] проверили это, используя данные по средним, максимальным и минимальным температурам в районах обитания изученных популяций. Как выяснилось, у рептилий действительно есть слабая положительная связь между температурой окружающей среды и скоростью старения. У амфибий, однако, все наоборот: лягушки и саламандры, живущие в прохладном климате, стареют в среднем быстрее, чем их собратья из теплых районов. Рептилии при высоких температурах стареют быстрее, а амфибии – медленнее. У жабы Эндрю (*Bufo andrewsi*) обнаружили, что возраст половой зрелости, средний возраст и ПЖ увеличиваются с уменьшением среднегодовой температуры, тогда как возраст половой зрелости увеличивался с уменьшением сезонности температуры, подразумевая, что температура является важнейшей характеристикой среды обитания. При этом размер тела увеличивается с увеличением количества осадков в самый засушливый месяц и сезонностью интенсивности солнечной инсоляции, но не зависит от температуры, что не соответствует правилу Бергмана [47].

Изменение уровня смертности с возрастом (актуарное старение). В обширном сравнительном исследовании на черепахах, живущих в природе, и черепахах, живущих в зоопарках и аквариумах, было показано, что около 75% из 52 видов демонстрируют медленное или незначительное старение. Обнаружили, что масса тела положительно связана с продолжительностью взрослой жизни. Примерно для 80% видов черепахах темпы старения ниже, чем у современного человека [43]. Следует отметить, что, хотя черепахи в частности, как и рептилии в целом, считались «иконой» долгожительства и недрасположенности к

старению [23, 48], в настоящее время появились работы, опровергающие эту точку зрения [49, 50]. Правда, пока эта дискуссия затрагивает не крупных черепах с неограниченным ростом, а несколько мелких, считающихся нестареющими, несмотря на ограниченность роста, представителей семейства американских пресноводных черепах (Emydidae): каролинскую коробчатую черепаху *Terrapene carolina* (138 лет), болотную черепаху *Emys orbicularis* (120 лет), черепаху Блэндинга (*Emydoidea blandingii*, 77 лет) и расписную черепаху *Chrysemys picta* (61 год). Сходный медленный рост смертности с возрастом, аналогично описанному Warner et al. [49] для пресноводной черепахи *Chrysemys picta* (Emydidae), был показан для небольших (размер карапакса – 23–35 см) сухопутных африканских черепах: зубчатой киниксы *Kinixys erosa* (ПЖ 24,8 года), лесной киниксы *Kinixys homeana* и гладкой киниксы *Kinixys belliana nogueyi* (ПЖ 26,5 лет), относящихся к семейству Testudinidae, т.е. тому же, что и гофер, для которого в работе Jones et al. [10] показано отрицательное старение. Связь между уровнем смертности и возрастом в природе была почти линейной и достигала 100% к 17 годам [51]. В связи с этим измерение устойчивости смертности (времени, в течение которого смертность практически не растет – плато на кривой выживания) и характеристик распределения ПЖ приобретает еще большую важность.

Jones et al. [10] анализировали смертность животных и растений от наступления половой зрелости до возраста, соответствующего 95%-ному вымиранию исходной половозрелой когорты, используя в качестве критерия наличия/отсутствия старения (*отношение смертности в возрасте, соответствующем 95%-ному вымиранию когорты, к средней за весь исследованный период*). Хотя черепаха-гофер (*Gopherus agassizii*) была объявлена самым нестареющим животным, крокодил *Crocodylus johnstoni* попал в середину списка, но люди-долгожители (японки) и животные, демонстрирующие долгое время околонулевого смертности (глупыши *Fulmarus glacialisoides*), были отнесены к наиболее стареющим видам. Из-за высокой фоновой смертности в ранних возрастах ПЖ₉₅ для крайне долгоживущей сосны *Pinus sylvestris* составила 30 лет. Что же касается долгоживущих видов с менее выраженным увеличением смертности с возрастом (например, для крокодила Джонстона *Crocodylus johnstoni*, рака-отшельника *Pagurus longicarpus* или сосны *Pinus sylvestris*, а также животных со средней ПЖ, которые достигают барьера 5%-ного выживания раньше, чем успевают постареть физиологически, то для них метод Джонса позволяет охарактеризовать лишь малую часть жизненного цикла, не позволяя судить о том, как проявляется старение на его поздних стадиях.

Например, к нестареющим видам была отнесена большая синица *Parus major*, хотя она просто не успевает постареть (влияние смертности, вызванной внутренними причинами, здесь будет невелико) из-за высокой внешней смертности, вызванной прессом хищников. Ее популяция заканчивается даже до достижения 50% от видовой ПЖ.

Кроме того, с точки зрения героуспеха можно отметить, что синица, хотя и является видом биологически успешным, но не имеет каких-либо способствующих долголетию признаков, выделяющих ее среди других птиц. Также и ее ПЖ (15,4 года) не является в целом для птиц значительной. В то же время человек и глупыши, хоть и подвержены старению (их смертность растет, начиная с определенного возраста), тем не менее такими признаками героуспеха обладают (признаки человека (и голого землекопа) приведены в статье Skulachev et al. [33]). Аналогично, в работе Saucela et al. [51] сравнивали возрастную динамику смертности трех видов сухопутных черепах семейства Testudinidae (зубчатой киниксы *K. erosa* (ПЖ 24,8 года), лесной киниксы *K. homeana* и гладкой киниксы *K. belliana noguey* (ПЖ 26,5 лет)) и трех видов змей (габонской гадюки *Bitis gabonica*, гадюки-носорога *Bitis nasicornis* и пятнистой жабьей гадюки *Causus maculatus* (ПЖ 6,6 лет)). У *Kinixys* связь между уровнем смертности и возрастом была положительной и линейной, что предполагает постепенный медленный рост смертности на протяжении всей жизни черепах. Напротив, у змей *Bitis* и *Causus* связь между уровнем смертности и возрастом была резко отрицательной, предполагая, таким образом, наличие положительного старения у черепах и отрицательного старения – у змей [51]. Иными словами, по Гомпертцу, для амфибий и рептилий, не говоря уже о долгоживущих стрекающих или, тем более, древесных растениях, в отличие от людей, гораздо сложнее предсказать, какой процент особей проживет среднюю ПЖ, сколько проживет 25% от максимальной видовой ПЖ, сколько – 75%, сколько будет долгожителей (90%) и сверхдолгожителей (95%). Мы пришли к выводу, что классификация, предложенная Jones et al. [10], дает возможность приблизительно разделить животных и растения только по степени увеличения вероятности смерти с возрастом, тогда как для оценки подверженности физиологическому старению необходимо построение более сложных моделей и показателей [34, 52, 53].

Коэффициент вариации продолжительности жизни (КВПЖ). Мы изучали КВПЖ (как меру выраженного в процентах разброса величины относительно среднего), а также коэффициентов асимметрии и эксцесса у различных представителей животного царства [52, 53], используя данные, приведенные Институтом демографических

исследований [10]. Мы выяснили, что, в отличие от человека и лабораторных животных, у подавляющего числа рассмотренных видов полученные величины гетерогенны ввиду большого влияния фоновой смертности, а также немонотонности общей смертности в дикой природе, особенно в самых ранних возрастах. У рептилий, согласно нашему анализу [52, 53] исходных данных работы Jones et al. [10], у крокодила Джонсона (*Crocodylus johnstoni*) величина КВПЖ для полной когорты равна 195%, т.е. выборка чрезвычайно неоднородна (таблица). Для преодоления проблемы влияния аномально высокой (например, детской и младенческой) смертности используется и усечение поздних возрастных интервалов до 95%-ной смертности либо время в годах, начиная от полового созревания до смерти 95% половозрелых особей в популяции (ПЖ₉₅) [10, 32]. Как уже упоминалось выше, эта мера не идеальна, но все же она надежнее для тестирования моделей (проверки сопряженности эффекта различных экологических факторов с длительностью жизни), чем максимальная (рекордная) ПЖ, которая слишком сильно зависит от размера выборки. Если животное может умереть с вероятностью 1 к 100 в возрасте 10 лет и 1 к 100 – в 90 лет, то это незначительное старение. При использовании «усеченных» наборов данных обсчитывать параметры распределения ПЖ человека начинают с 10-летнего возраста, считая его возрастом начала подъема зависимой от возраста смертности [54], либо с 12–15 лет – возраста половой зрелости [10]. Так, уменьшение эффекта возраст-независимой компоненты давало снижение КВПЖ с 60% до 15–20% (таблица). Сходное значение имеет КВПЖ, характерный для близнецов (т.е. с близким к нулю различием в действии генетической составляющей) [55].

Для иллюстрации, насколько величина КВПЖ в 100% свидетельствует о неупорядоченности (разбросе) ПЖ, рассмотрим разброс ПЖ в когорте, где величина ПЖ определяется подкидыванием монеты: решка – 0 лет, орел – 100 лет. Таким образом, помимо максимальной ПЖ, имеется еще одна область концентрации значений, к тому же максимально удаленная от наибольшей ПЖ (ситуация, максимально увеличивающая КВПЖ). Средняя ПЖ в таком случае будет равна 50, среднеквадратичное отклонение – также 50, а их отношение (КВПЖ) будет соответственно равно единице (или 100%). Соответственно, при еще большей неупорядоченности, когда меньших значений ПЖ будет больше (преобладание внешней смертности, не дающей особям достигнуть их видовой ПЖ в 100 лет) КВПЖ может еще возрасти.

В когорте при исключении из рассмотрения первого года жизни (КВПЖ = 92%) неоднородность снижается за счет удаления детской смертности.

Сравнение параметров распределения ПЖ рептилий и человека

Вид (латинское название)	Отряд	ПЖ	Число лет (от рождения), исключенных из рассмотрения	КВПЖ, %	As	Es
Рептилии						
Живородящая ящерица (<i>Lacerta vivipara</i>)	Чешуйчатые (Squamata)	11	0	69	2,41	5,3
			1	56	0,84	-0,29
Гофер (<i>Gopherus agassizii</i>)	черепахи (Testudines)	64	0	160	5,59	44,9
			1	135	4,42	26,51
			11	117	1,89	3,3
Крокодил Джонсона (<i>Crocodylus johnsoni</i>)	Крокодилы (Crocodylia)	55	0	195	3,46	12,44
			1	92	1,08	0,38
			2	60	0,79	-0,01
			11	34	0,86	0,38
Человек (<i>Homo sapiens</i>)						
Японки в 2009 г.			0	16	-2,23	8,28
			10	16	-1,73	4,63
Шведки 1881 г.р.	Приматы (Primates)	122	0	58	-0,6	-1,12
			1	47	-0,85	-0,51
			10	37	-0,91	-0,08
Индейцы-аче			0	101	0,54	-1,25
			2	61	-0,1	-1,29
			10	55	-0,17	-1,2

Примечание. Коэффициенты вариации (КВПЖ), асимметрии (As) и эксцесса (Es) продолжительности жизни (ПЖ) у рептилий по сравнению с человеком (из развитых стран: японками, шведками, и живущими в дикой природе индейцами-аче). Значения для полной когорты выделены жирным шрифтом. Внутри вида значения сгруппированы по размеру отсечки (увеличению количества лет [от рождения], исключенных из рассмотрения).

В когорте при исключении из рассмотрения первых двух лет жизни КВПЖ снижается до 60%, а при исключении из рассмотрения первых 11 лет жизни (усечение по Джонсу до возраста полового созревания) – до КВПЖ = 34% (таблица). Асимметрия и эксцесс при этом существенно не меняются. Таким образом, отсечения двух лет достаточно для устранения влияния чрезвычайно высокой детской смертности, отсечение же до возраста полового созревания снижает КВПЖ более чем втрое. Во всех случаях наблюдается существенная правосторонняя асимметрия, показывающая высокий уровень смертности в раннем возрасте, который далее снижается. Значение эксцесса для полной когорты неприемлемо высоко, в остальных случаях эксцесс близок к нулю. У ящерицы *Lacerta*

vivipara для полной когорты КВПЖ = 69% за счет высокой смертности в первый год. В когорте за вычетом особей, погибших в первый год жизни, КВПЖ = 56%, что говорит о сохранении неоднородности популяции. У гофера *G. agassizii* (черепахи) самая неоднородная выборка: в полной когорте КВПЖ = 160%, что является чрезмерно высоким значением. При таких значениях можно предположить, что ни КВПЖ, ни среднее не характеризуют ход старения исследуемой популяции. Видимо, несмотря на большую ПЖ и устойчивость к старению, влияние детской смертности чересчур велико. В когорте за вычетом особей, погибших в первый год жизни (детская смертность) КВПЖ = 98%. В когорте при удалении первых 11 лет жизни КВПЖ = 56%. Хотя с вычетом 11 лет КВПЖ

понизился (за счет удаления детской смертности, а также за счет снижения численности), в итоге он все равно остался очень высоким. Высокая смертность наблюдается лишь в ранних возрастах, а далее – низка и не растет с возрастом. В дальнейших расчетах мы показали, что для достижения гомогенности когорты по ПЖ (КВПЖ = 33%) у черепаха необходимо отсечь ни много ни мало первые 25 лет жизни. До этого ПЖ черепаха в большей степени зависит от фоновой смертности. Возможно, именно этим объясняется разгоревшаяся в последние годы дискуссия о том, стареют ли черепахи (растет ли вероятность их смерти с возрастом).

Поддержание способности к росту и размножению. Уникальная физиология рептилий, недетерминированный рост и возрастающая плодовитость на протяжении всей жизни у взрослых самок мотивируют изучение того, как физиология на механистическом уровне, история жизни на уровне организма и естественный отбор на эволюционной временной шкале регулируют ПЖ в этой разнообразной таксономической группе [56–60]. С точки зрения героуспеха невыгодным представляется как быстрый рост (с повышенным уровнем метаболизма), так и быстрое его прекращение по достижении видовых размеров. Наиболее выгодной с точки зрения долголетия стратегией является сохранение способности к медленному росту в течение всей жизни [18]. Примеры этого мы можем видеть на всем эволюционном древе: от гидр, кораллов и губок до усатых китов. У современных архозавров сохраняются все вышеупомянутые стратегии роста [61]. В каждом таксоне есть идиоадаптации, обеспечивающие его представителям биологический успех, и, соответственно, ПЖ разной величины. Так, малая ПЖ крупного животного делала бы его неконкурентоспособным, поэтому (в общем же случае) чем крупнее животное, тем больше оно должно жить. С другой стороны, сильное увеличение размеров делает животное более уязвимым к резкому изменению условий существования (ибо его потребность в ресурсах и чувствительность к изменению условий существования велики) [62, 63]. Практически во всех отрядах позвоночных гигантские виды вымерли, несмотря на то что их размеры делали их практически неуязвимыми (гигантские черепахи и крокодилы, гигантские ленивцы, олени, носороги и т.д.). Крупные амфибии ринезухи (*Rhinesuchus whaitsi*), размерами и общим обликом похожие на крокодилов («gasp crocodile»), не пережили пермь-триасового вымирания 250 млн лет назад.

Скорость эволюции рептилий обычно низкая, но иногда они развиваются быстро, реагируя на изменение среды (например, с потеплением климата их размеры увеличиваются [64]). Для предковых форм архозавров был характерен более

быстрый рост и более высокий уровень метаболизма, чем у их потомков [65, 66]. Переход к замедленному росту произошел при появлении ранних крокодиломорф в позднем триасе. В кладе архозавров известны быстро растущие виды псевдозухий (*Pseudosuchia*), также не пережившие массового вымирания в конце триаса [61]. Характерным примером действия стабилизирующего отбора [67] являются крокодилы, практически не менявшие ни внешний вид, ни эконишу (влажные тропические болота), и, найдя, таким образом, оптимальное для себя состояние, поддерживают его, пока окружающая среда не заставит их адаптироваться к новым условиям [64].

Хотя многие представители отряда крокодилов продолжают расти на протяжении всей жизни [41], сообщалось, что у американских аллигаторов (*Alligator mississippiensis*; Alligatoridae) рост прекращается через некоторое время после созревания. Два типа роста сохранилось и у черепаха: известны как нестареющие виды у сухопутных черепаха (*Testudinidae*) с неограниченным ростом в течение всей жизни (например, исполинская черепаха *Testudo gigantea* (= *Aldabrachelys gigantea*) или гофер *G. agassizii*), так и небольшие черепахи, чей рост заканчивается к 30–40 годам. Это в первую очередь касается мелких представителей семейства американских пресноводных черепаха (*Emydidae*): каролинской коробчатой черепахи *T. carolina* (ПЖ 138 лет), болотной черепахи *E. orbicularis* (120 лет), черепахи Блэндинга (*Emydoidea blandingii*; 77 лет) и расписной черепахи *Chrysemys picta* (61 год). Однако и среди них есть виды, которые относят к видам с пренебрежимым старением (*T. carolina* и *E. orbicularis*) [1, 48, 68]. Аналогично, предположили детерминированный рост у морских черепаха [69]. Однако даже если рост является детерминированным, продолжение роста после полового созревания является нормой для рептилий и отличает их от млекопитающих и птиц [70]. Так, соотношение между длиной в возрасте половой зрелости и максимальной длиной тела взрослой особи составляет 0,95 для слонов (*Elephas maximus*), 0,9 – для морских котиков (*Arctocephalus forsteri*) и 0,97 – для белого медведя (*Ursus maritimus*) [71–73]. Напротив, доля оставшегося роста после размножения у змей, черепаха и ящериц составляет в среднем 0,68, 0,70 и 0,74 соответственно [74, 75].

Обеспечение безопасности. Как мы уже обсуждали ранее [15], эволюции долголетия способствует развитие и совершенствование способов защиты и освоение защищенных экониш. Большие адаптационные ограничения существуют у амфибий: привязанность к влажным местам, неспособность (из-за отсутствия тазовых почек) жить в морской воде, примитивность систем

защиты (в основном яды), относительно малые размеры (масса ни одного представителя амфибий не дотягивает даже до 100 кг), отсутствие амниотической оболочки у яиц, отсутствие развитых систем активной защиты. В случае рептилий таковыми могут быть панцири черепах и непробиваемая шкура крокодилов, тогда как у амфибий таких защитных приспособлений нет. Более «активной» защитой у части тетрапод является наличие ядов, выделяемых кожными железами, или появление специальных структур (в том числе ядовитых зубов). В ходе филогенетических исследований обнаружили, что каждый отряд в отношении ядовитости имеет свою модель эволюции. В частности, эволюция биосинтеза гораздо менее динамична, чем эволюция получения токсинов из рациона. Наконец, в отличие от амфибий, у рептилий наблюдается положительная связь между эволюцией синтеза и применения ядов и более высоким видовым разнообразием [76]. Если животное защищено от хищников, например, прочным панцирем или непригодностью в пищу/токсичностью/ядовитостью, то следует ожидать, что оно будет, при прочих равных условиях, стареть медленнее, чем его незащищенные родственники. Reinke et al. [32] рассмотрели два вида защитных адаптаций: физические (панцири черепах, прочная чешуя крокодилов и некоторых чешуйчатых) и химические (всевозможные яды), и показали, что защищенные виды действительно стареют в среднем медленнее, чем незащищенные. У видов с физической защитой среднее значение коэффициента уравнения Гомпертца, характеризующего скорость старения (β_1), составляет 0,05, с химической – 0,28, у беззащитных – 0,47, показывая десятикратное преимущество защищенных видов по данному показателю.

Энцефализация (повышение размеров мозга относительно размеров тела), бесспорно, положительно связанная с долголетием у млекопитающих, для других позвоночных может иметь связь с обратным знаком (вследствие чрезвычайной энергозатратности мозга, превышающей пользу от когнитивных преимуществ более развитого крупного мозга). Так, у хрящевых рыб энцефализация отрицательно связана с видовой ПЖ, в то время как у костных рыб такой связи не выявлено [77]. Исследуя компромисс (trade-off) между изменением размера мозга и долголетием у 265 видов, выявили отрицательную связь между размером мозга и ПЖ у рептилий (как и ранее у хрящевых рыб [77]), тогда как у амфибий такой связи выявлено не было [78]. Тем не менее в работе, в которой анализировали такую взаимосвязь у 40 видов лягушек (с учетом влияния общего филогенетического происхождения и размера тела), обнаружили положительную корреляцию между размером моз-

га, возрастом полового созревания и ПЖ (несмотря на то что в целом бесхвостые амфибии не характеризуются высокой ПЖ по сравнению с другими амфибиями) [79]. Более того, у лягушек с большей ПЖ более развиты вентральные области мозга, включая обонятельные луковицы [79].

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание эволюционного успеха и долголетия (эволюционные стратегии). Эволюционный успех в развитии таксономической группы определяется ее биологическим прогрессом. Как известно, критериями биологического прогресса являются: увеличение численности особей, расширение ареала и прогрессивная дифференциация – увеличение числа систематических групп, составляющих данный таксон. Само по себе длительное присутствие той или иной группы в истории по отношению к быстрому вымиранию таксона также рассматривается как эволюционный успех. Высокую численность особей в популяции можно удерживать за счет большого числа потомков (рожденных одновременно или за N поколений) и небольшой ПЖ (стратегия 1) или за счет малого числа потомков (рожденных одновременно или за N поколений) и большой ПЖ (стратегия 2). Сочетание высокой плодовитости и долгой ПЖ (стратегия 3) встречается относительно редко и, как правило, сопряжено с высокой ранней смертностью (черепахи, рыбы). Виды, которые обладают и небольшой ПЖ и небольшим числом потомков (стратегия 4), как правило, не могут удерживать высокую численность и вымирают. В отличие от млекопитающих, чемпионы по долголетию среди рассматриваемых в этой статье амфибий и рептилий, а именно черепахи и крокодилы, следуют стратегии 3, сочетающей высокую плодовитость и высокую ПЖ. Это предполагаемое смешение элементов r- и K-стратегий, на наш взгляд, может объясняться большим процентом гибели потомства на ранних стадиях роста. Таким образом, уже в начале жизни когорты остается малое число потомков, что как раз и характерно для K-стратегов. Механизмы и особенности формирования долголетия в ходе эволюции были сформулированы нами в прошлой статье [15]. Кратко: 1) *прямой отбор на замедление старения*, суть которого в том, что при прочих равных условиях долгая жизнь всегда лучше короткой (больше времени на размножение, значит выше приспособленность, она же – генетический вклад в следующие поколения), именно поэтому нас и удивляет, почему в ходе эволюции сохраняется такой, казалось бы, очевидно вредный признак, как старение; 2) *косвенный отбор на замедление старения*; ведет к развитию адаптаций,

повышающих защищенность организма от тех или иных опасностей; такие адаптации могут в качестве побочного эффекта приводить к продлению жизни; например, хорошая способность к регенерации, защищая от травм, может попутно и замедлить старение; 3) *прямой отбор на ускорение старения* (гипотеза фенотоза): старение либо ускоряет эволюцию каких-то полезных признаков, либо имеет место наследование ресурсов и родственный отбор, как показано для *Caenorhabditis elegans* и некоторых лососей [15, 80, 81]. У рептилий наличие острого фенотоза, приводящего к быстрому старению и гибели (подобной гибели у сумчатых мышей после спаривания и лососевых рыб после нереста), показано у африканского сцинка *Mabuia buettneri* [41]. 4) *Косвенный отбор на ускорение старения* (гипотеза антагонистической плеiotропии [5]); основан на том, что многие аллели, повышающие приспособленность в раннем возрасте (например, раннюю плодовитость), делают это ценой ускоренного снижения приспособленности в старших возрастах; отбор поддерживает такие аллели, потому что до старших возрастов всегда доживает меньше особей, чем до ранних, даже при отсутствии старения, а значит общий ущерб для приспособленности от поздно проявляющихся вредных признаков всегда меньше, чем от рано проявляющихся («для отбора ранние признаки важнее поздних»); чем выше внешняя неизбирательная смертность, тем важнее для отбора ранние признаки по сравнению с поздними; поэтому защищенность способствует эволюции долголетия. 5) «Порог дрейфа»: с возрастом вероятность дожить до данного возраста снижается даже у нестаряющихся, поскольку не бывает нулевой смертности [4], поэтому чем позднее проявляется вредный эффект аллеля, тем слабее отбор против него; рано или поздно обязательно наступает такой возраст, что отбор, отбраковывающий мутации, приносящие вред в этом возрасте и позже, уже не может противостоять дрейфу; такие мутации свободно накапливаются. Medawar называл это «selection shadow» (имея в виду возраст, до которого не достигает «свет» очищающего отбора); более общее название – «drift limit» (порог дрейфа); чем сильнее внешняя неизбирательная смертность, тем в более раннем возрасте находится порог дрейфа для вредных мутаций фиксированного уровня вредности; поэтому защищенность организма способствует эволюции долголетия.

Эффективность героуспеха рептилий и амфибий. Далее, мы подытожим, какие из факторов героуспеха являются определяющими для долголетия рептилий и амфибий, а какие являются менее значимыми. Первой из предполагаемых причин долголетия является холоднокровность, а второй – размер тела (согласно общему закону,

чем больше размер, тем больше ПЖ). Однако у рептилий и амфибий мы видим, что их более низкий, по сравнению с млекопитающими, уровень метаболизма и эктотермность не обязательно приводят к высокой ПЖ (рисунок). Так, долгожители встречаются среди черепах (в отличие от млекопитающих, долгожители обнаруживаются у сухопутных, а не у морских видов) и крупных крокодилов. Присутствует также отмеченная нами для млекопитающих тенденция на увеличение ПЖ в таксоне у наиболее массивных видов, ввиду сопряженности этих показателей в ходе эволюции. У млекопитающих это справедливо для усатых и зубатых китов, моржей и тюленей, приматов, непарнокопытных и других групп. Исключением являются таксоны, где в ходе эволюции размеры животных не увеличиваются, а, скорее, уменьшаются (летучие мыши), либо животные, рано отколовшиеся от данной ветви эволюционного древа (как семейство Bathyergidae от других грызунов). Гаттерия (*Sphenodon punctatus*) также отличается большой ПЖ (90 лет), но, к сожалению, является единственным представителем клювоголовых. В то же время для чешуйчатых (Squamata) наличие долгоживущих видов не характерно [82]. Тем не менее изучение старения змей позволяет подтвердить гипотезу, связывающую большую ПЖ с механизмами производства свободных радикалов и репарации [56].

Судя по филогенетическому дисперсионному анализу температуры тела на уровне клад, показатели у эктотермных и эндотермных животных значительно различаются. Разница была сильнее после исключения земноводных, когда сравнивали только клады амниот. У эндотермных животных темпы эволюционного изменения температуры тела ниже, чем у эктотермных. Земноводные сильно отличались друг от друга по этому показателю по сравнению с другими тетраподами: у них были более низкие средние температуры тела и более высокие темпы изменения температуры тела в эволюции. Таким образом, основное различие в эволюции температуры тела у тетрапод существует между амфибиями и амниотами. Что касается ПЖ, то она не коррелирует с температурой ни у рептилий, ни у амфибий. Зависимость от внешних температур, как и низкий метаболизм, не являются гарантией долголетия у холоднокровных [32].

Как и у эктотерм, у эндотерм более низкий уровень метаболизма не означает увеличения видовой ПЖ. Например, птицы обычно стареют медленнее, чем млекопитающие сходного размера, хотя температура тела у них, как правило, выше. Ранее [15] мы обсуждали тот факт, что млекопитающие практически в полном составе сделали выбор в пользу большей подвижности и меньшей зависимости от низких температур, при этом

проиграв (в качестве trade-off) в потенциальном долголетии: млекопитающие живут меньше, чем птицы, рептилии и амфибии той же массы. Что же касается абсолютных рекордсменов по ПЖ, то лишь усатые киты обгоняют гигантских сухопутных черепах приблизительно на 20%, при более чем 100-кратной разнице в массе. Тем не менее ПЖ неравномерно распределена на эволюционном древе как млекопитающих, так и амфибий и рептилий. Как уже говорилось, столь универсальный метод достижения долголетия (longevity assurance), как снижение уровня метаболизма, не характерен для млекопитающих в целом. Он наблюдается у рано отделившихся от общего древа групп, например у грызунов Bathyergidae (землекоповые). Представители семейства Bathyergidae живут долго (особенно с учетом массы тела) [83], по сравнению с другими грызунами, эволюционно успешными [84], но в целом короткоживущими. У млекопитающих Austad [2] установил тот факт, что сумчатые, представители сестринской к плацентарным клады, обладая пониженным уровнем метаболизма (по сравнению с плацентарными), не имеют долгоживущих видов, т.е. не выиграли взамен в долголетии (рисунок). При сравнимой массе тела плацентарное будет жить дольше, чем сумчатое той же массы. Кроме того, они практически проиграли эволюционную гонку на всех континентах, кроме Австралии, и, отчасти, Южной Америки (и одного вида в Северной Америке).

Поскольку важная составляющая процесса старения состоит в накоплении разнообразных молекулярных повреждений, в том числе из-за окислительного стресса, можно предположить, что у эндотермных (теплокровных) животных повреждения должны накапливаться быстрее, чем у эктотермных, потому что у них выше уровень метаболизма. В таком случае теплокровные и стареть должны быстрее, чем амфибии и рептилии. Однако данные, проанализированные в этой работе, не подтвердили этого. После внесения необходимых поправок на массу тела и эволюционное родство оказалось, что скорость старения у холоднокровных значимо не отличается от таковой у теплокровных. При этом она сильнее варьирует от вида к виду [32, 36]. Кроме того, выяснилось, что амфибии и рептилии, защищенные панцирем, остеодермами или ядом, стареют медленнее, причем виды с панцирем или остеодермами живут дольше видов, обладающих ядом или лишенных защитных приспособлений [32]. Данные по теплокровным тоже не всегда подтверждают «метаболическую гипотезу». Она неплохо работает на уровне внутривидовой изменчивости (особи с более высокой температурой тела стареют быстрее), но при межвидовых сравнениях все не так очевидно. Например, птицы обычно стареют медленнее, чем

млекопитающие сходного размера, хотя температура тела у них, как правило, выше. Что касается ПЖ, то она не коррелирует с температурой ни у рептилий, ни у амфибий. Зависимость от внешних температур, как и низкий метаболизм, не являются гарантией долголетия у холоднокровных [32].

Эволюционные теории старения и долголетие. Теория, впервые изложенная Medawar [4], основана на классической эволюционной теории старения, согласно которой главной его причиной является недостаточно сильное действие очищающего отбора на поздно проявляющиеся вредные мутации. Даже если животное не стареет, оно не бессмертно: рано или поздно оно умрет от каких-то внешних причин (будь то неблагоприятная температура/влажность окружающей среды, недостаток корма или пресс хищников). Если вероятность смерти постоянна (не растет с возрастом), то вероятность дожить до возраста X экспоненциально убывает с ростом X . Если какая-либо мутация снизит жизнеспособность организма в возрасте, до которого мало кто доживает, то отбор не сможет ее отбраковать. Поэтому с течением времени в популяции должны накапливаться вредные мутации с поздно проявляющимися эффектами. Они-то и являются причиной старения [32, 85]. Из этого следует, что итоговая скорость старения, определяемая балансом мутаций и отбора, должна зависеть от уровня внешней, не зависящей от возраста смертности. Например, если пресс хищников настолько велик, что у жертв почти нет шансов прожить больше двух-трех лет, то отбор не будет эффективно отбраковывать мутации, снижающие жизнеспособность после этого возраста. В результате жертвы будут эволюционировать в сторону быстрого старения (и раннего размножения). И наоборот, если внешние угрозы минимальны, отбор будет способствовать эволюции медленного старения. Роль защитных адаптаций заключается в том, что при их наличии (например, прочный панцирь или непригодность в пищу/ядовитость и т.д.) следует ожидать, что представители данного вида будут, при прочих равных условиях, стареть медленнее, чем незащищенные представители родственных таксонов. Reinke et al. [32] рассмотрели два вида защитных адаптаций: физические (панцири черепах, прочная чешуя крокодилов и некоторых чешуйчатых) и химические (всевозможные яды), и показали, что защищенные виды действительно стареют в среднем медленнее, чем незащищенные. К слову заметим, что медленное старение птиц по сравнению с млекопитающими тоже хорошо объясняется «гипотезой защитных адаптаций». Ведь у птиц (помимо повышенной устойчивости к окислительному стрессу на клеточном уровне) есть одна из лучших защитных адаптаций, придуманных природой – способность к полету.

Более того, птицам противостоят только хищники, относящихся к тому же таксону птиц, в то время как число видов наземных хищников гораздо выше и более разнообразно по таксономическому составу. Кроме того, и в самой кладе птиц хищные виды появляются относительно поздно, эволюция долгое время шла при отсутствии хищных птиц (не относящихся к таксону новонебных (Neoaves) [86]. То же относится и к летучим мышам (у которых хищные виды не появились вовсе), которые живут в среднем намного дольше, чем нелетающие звери того же размера. Ну а у млекопитающих, включая голых землекопов и людей, в роли защитной адаптации, способствовавшей эволюции медленного старения и долгой жизни, вероятно, выступала высокоразвитая социальность и наличие защищенных убежищ [33, 34, 87].

Помимо идеи об ослаблении отбора с возрастом, классическая эволюционная теория старения включает идею о балансе между ранней приспособленностью (т.е. эффективностью размножения в раннем возрасте) и сохранением жизнеспособности в течение долгого времени. При прочих равных то, что происходит в раннем репродуктивном возрасте, для отбора важнее происходящего позже, потому что еще неизвестно, доживет особь до позднего возраста или нет. Поэтому если возникнет мутация, повышающая раннюю приспособленность ценой сопоставимого снижения поздней, отбор ее, скорее всего, поддержит, даже если до проявления негативных эффектов этой мутации у многих особей есть шанс дожить [5]. По-видимому, мутации, повышающие эффективность размножения в молодости, действительно часто делают это ценой ускоренного износа организма или имеют другие негативные поздние эффекты (антагонистическая плейотропия). Следовательно, можно ожидать, что между компонентами ранней приспособленности (скорость полового созревания, плодовитость) и долголетия (высокая ПЖ, медленное старение) будет существовать отрицательная корреляция. В зависимости от условий (например, от того же пресса хищников) одни виды будут выбирать стратегию быстрой жизни («живи быстро, умри молодым»), а другие последуют максиме «тише едешь – дальше будешь». Данные по рептилиям и амфибиям хорошо согласуются с этой гипотезой. Рептилии, позднее достигающие половой зрелости, стареют медленнее и живут дольше созревающих рано. У амфибий есть значимая положительная связь между плодовитостью (количеством икры, выметываемой в год) и скоростью старения. Как и у рептилий, скорость полового созревания у них отрицательно коррелирует с ПЖ. В свете этих данных становится понятнее исключительное долголетие черепах: у них на высоте

и защита, и медленный образ жизни (хотя более развитые когнитивные функции с большей ПЖ не связаны). Таким образом, важнейшими факторами, влияющими на скорость старения и ПЖ тетрапод, являются температура окружающей среды, наличие защитных приспособлений, возраст начала размножения и плодовитость. А удивительное долголетие черепах, судя по всему, связано с тем, что они обладают еще и панцирем, который обеспечивает им защиту от хищников. Следует отметить также, что величина ПЖ крупных крокодилов, видимо, является сильно заниженной и на самом деле у наиболее крупных видов превышает 100 лет (см. ранее). Что касается развитости мозга (энцефализации), то когнитивные преимущества более крупного мозга (например, лучшее восприятие сенсорной информация, когнитивная обработка и поведенческая гибкость) позволяют более эффективно противостоять действию внешних факторов смертности, и, соответственно, косвенно способствовать замедлению старения, продлевающему ПЖ («гипотеза когнитивного буфера») [77, 88]. Однако, согласно теории одноразовой сомы [6], значительные энергетические затраты, связанные с поддержанием нервной ткани, поставят под угрозу энергетический бюджет организмов с большим мозгом и их инвестиции в поддержание и восстановление соматических клеток, тем самым ускоряя старение и сокращая ПЖ. Среди эктотермных животных высокие метаболические затраты на производство нервной ткани, по-видимому, превосходят когнитивные преимущества развития более крупного мозга. Следовательно, естественный отбор благоприятствует оптимизации энергетической экономики, а не преимуществам, обеспечиваемым развитыми когнитивными функциями. Также не получили подтверждения и другие популярные гипотезы, что теплокровные из-за более активного метаболизма должны стареть быстрее, чем холоднокровные, и о том, что эктотермы, обитающие в районах с теплым климатом, должны стареть быстрее обитателей прохладных мест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгоживущие виды у позвоночных в целом могут появляться: 1) среди представителей эволюционно успешных таксонов; 2) среди видов, рано отделившихся от эволюционно успешных таксонов с r-стратегией. Для таких таксонов характерно появление какого-либо признака, дающего им преимущество (например, эусоциальность, способность к полету, нахождение на вершине пищевой цепи и т.д.). Некоторые из них часто встречаются вместе (положительная ковариация).

Таким образом, предполагается, что видо-вая ПЖ имеет тесную функциональную связь с другими анатомическими и физиологическими видовыми признаками, сходную по своему характеру с аллометрическими соотношениями между размерами тела или скорости обмена веществ с массой тела [89].

Разные признаки с разной силой влияют на ПЖ. Таким образом, представляется важным различать две категории факторов старения/долголетия.

1) Факторы физиологические/биохимические/молекулярные, непосредственно влияющие на скорость старения (темпы производства активных форм кислорода (АФК), эффективность борьбы с АФК, активность конкретных биохимических путей, ферментов репарации и т.д.). Это – непосредственные причины более быстрого или медленного старения; это – **результаты отбора на долголетие, действовавшего ранее**, который мог быть более или менее интенсивным в зависимости от факторов категории 2.

2) Факторы эволюционные (социальность, защищенность, низкий уровень внешней безвыборочной (независимой от возраста) смертности; скорее всего, сюда относится и размер, так как крупный размер не делает животное автоматически долгоживущим, а лишь создает предпосылки для более сильного отбора на долголетие). Эти факторы определяют, насколько интенсивным будет отбор на долголетие (или, наоборот, на короткую жизнь). Оценку этого процесса можно проводить с использованием методов анализа разброса ПЖ как меры неупорядоченности (неравенства длительности жизни, коэффициента Джини, энтропии Кейфитца и т.д.) [34].

Возможно наличие большого набора способствующих долголетию признаков, но его эффект будет мал. Относительная скорость прироста ПЖ на единицу увеличения какого-либо развивающегося в данном таксоне признака (например, на единицу прироста массы) и будет говорить об эффективности данного признака с точки зрения долголетия (т.е. героуспеха). То же самое можно сказать и о скорости эволюции ответственных за эти признаки генов. Наличие генов, ответственных за долголетие в данном таксоне (генов репарации, онкоустойчивости, антиоксидантной защиты и т.д.) зачастую сопряжено с появлением изоформ продуктов этих генов, характерных именно для долгоживущих видов данного таксона. Сами по себе панцирь черепахи или социальность голых землекопов не замедляют старение. Но эти факторы повышают вероятность того, что на популяцию будет действовать более сильный отбор на долголетие. И в результате изменятся какие-нибудь признаки из категории 1 факторов старе-

ния/долголетия, что и приведет к увеличению или уменьшению долголетия.

Признаки, дающие преимущество тому или иному таксону (например, цефализация у приматов), будут развиваться у них быстрее или в большей степени, чем у других таксонов. В героуспешных таксонах часто появляются виды, успешные даже на их фоне (голый землекоп среди *Bathyergidae* и человек среди *Hominidae*). Кроме того, часто героуспешными (за счет долгого стабилизирующего отбора) являются реликтовые виды, такие как ехидна *Tachyglossus aculeatus*, утконос *Ornithorhynchus anatinus*, гаттерия *Sphenodon punctatus*, крокодилы, в том числе и долгоживущие *Crocodylus porosus*, *Crocodylus niloticus* и *Osteolaemus tetraspis*, протей *P. anguinus*, латимерия *Latimeria chalumnae* и т.д. Усложнение строения тела и ускорение метаболизма может способствовать захвату новых экониш и вытеснению других групп животных из старых [90]. Однако с точки зрения героуспеха это может создавать новые потенциально уязвимые сложные системы, вероятность отказа которых будет увеличиваться с возрастом (процесс биологического старения, «медленного фенотоза»). Противодействием ему будет совершенствование защитных систем организма (программ антистарения по Skulachev et al. [34]), что будет отражаться в эволюционных изменениях в соответствующих генах. Скорость эволюции таких генов, ответственных за развитие признака, выгодного для изучаемого таксона (большого мозга, социальности, панциря, ферментов пути синтеза яда и т.д.) можно сопоставить со скоростью эволюции генов антивозрастных программ (в первую очередь репарационной и антиоксидантной систем организма) [60, 91–95]. Кроме того, у долгоживущих видов зачастую тем или иным способом решается проблема снижения ущерба продуцируемых митохондриями АФК (один из самых известных факторов старения) [34, 39, 40, 59, 96, 97]. Данные по амфибиям и рептилиям позволяют выявлять отличия в закономерностях эволюции ПЖ и скорости старения у эктотермных тетрапод по сравнению с эндотермными. Как выяснилось, амфибии и рептилии более разнообразны по этим показателям, чем млекопитающие и птицы. В каждом отряде амфибий и рептилий есть нестареющие виды, у которых вероятность смерти практически не растет с возрастом (среди теплокровных видами с похожей терморегуляцией (мезотермами) являются голый землекоп и утконос). Виды, имеющие хорошую физическую или химическую защиту (прочная чешуя, костяной панцирь, ядовитые железы), как правило, живут дольше и стареют медленнее, чем незащищенные. Это подтверждает классическую эволюционную гипотезу, согласно которой высокая независимая от возраста смертность

способствует эволюции быстрого старения и долгой жизни (стратегия 1 – см. выше подраздел «Эволюционные стратегии»). Например, дрозофила или нематода живут мало, но тем не менее старение у них очень выражено. Кроме того, опыты группы А.В. Маркова [98] показывают, что можно проводить отбор как на уменьшение, так и на увеличение ПЖ (замедление старения). Кроме того, возможны ситуации, когда короткая ПЖ связана не с быстрым старением, а с высоким уровнем смертности, достаточным, однако, для того чтобы часть особей смогла бы дожить до зрелости и оставить достаточное для воспроизводства популяции количество потомства (например, синица *Parus major* в работе Jones et al. [10]). Подтвердилась и гипотеза об «эволюционном компромиссе» между ранним размножением и долголетием: виды, рано достигающие половой зрелости и производящие каждый год многочисленное потомство, живут меньше и стареют быстрее.

Таким образом, сложившаяся в ходе эволюции видовая ПЖ является результатом баланса нескольких разнонаправленных эволюционных сил. Для нас интересны признаки, способствующие большой видовой ПЖ тетрапод (признаки героуспеха) и эффективность их использования. Успех млекопитающих как таксона, как мы разбирали ранее [15], произошел благодаря теплокровности, энцефализации, увеличению размеров, а главное – социальности, но, в целом, для тетрапод такие тенденции не наблюдаются.

Для высокой ПЖ необходим не только **героуспех** (наличие признаков, способствующих долголетию), но и эффективное использование этих признаков, т.е. как тот или иной вид работает с программами старения и антистарения. Skulachev et al. [34] сформулировали этот принцип как «множественность путей старения [и антистарения]». До этого в геронтологической литературе преобладали две крайности. Первая – теория, связанная с обычным накоплением повреждений, т.е. старение и его скорость (fast-slow aging continuum) будут зависеть лишь от скорости продукции повреждений в организме и скорости их репарации. Другой крайностью являются эволюционные теории, в первую очередь теория антагонистической плейотропии (см. выше), где гены, ответственные за рост/развитие/размножение в первой части жизни, дают столь большую выгоду, что она перевешивает их негативные эффекты во второй. На наш взгляд, эти подходы не противоречат друг другу и могут быть верными одновременно. Например, возникает мутация, повышающая раннюю плодовитость ценой ускоренного накопления повреждений с возрастом. Теоретически отбор может поддержать эту мутацию, например, потому что ранняя плодовитость у данного

вида оказалась важнее для общей приспособленности, чем ускоренное накопление повреждений. Это будет одновременно и типичный пример антагонистической плейотропии, и иллюстрация того, что старение «зависит от скорости накопления повреждений и репарации». Как представляется, обе эти теории совместимы друг с другом. Однозначно идентифицировать такие системы и сигнальные каскады довольно сложно, пожалуй, кроме ответственных за рост, пролиферацию и регенерацию.

В продолжение работы о млекопитающих, в настоящей работе мы провели сравнительный анализ признаков, способствующих долголетию в сестринских кладах амфибий и в первую очередь рептилий, включающих в себя большое количество долгоживущих видов, особенно черепах. Математические показатели, применяемые для оценки предрасположенности к долголетию у разных видов, включают в себя как стандартные (уровень смертности и базальный уровень смертности и ее разброс (коэффициент вариации ПЖ)), так и производные от них. Защитные фенотипы и стратегии жизненного цикла дополнительно объясняют макроэволюционные закономерности старения. Анализ эктотермных тетрапод в сравнительном контексте расширяет наше понимание эволюции старения.

Эволюция долголетия идет сопряженно с основными трендами эволюции, критерием которых является биологический прогресс. Само по себе долголетие очень редко является актуальным для эволюционного успеха признаком, поэтому мы не наблюдаем ни одного таксона высокого ранга, для которого причиной успеха являлся именно тренд на долголетие. Действительно, большая ПЖ редко дает преимущества как в межиндивидуальном, так и в групповом отборе. Так, совершенствуясь в ходе эволюции и обеспечивая себе эволюционный успех, таксоны могут обретать одни, способствующие долголетию, признаки, теряя при этом другие. Эволюцию этих процессов можно объяснить в рамках теории Skulachev et al. [34, 81] о многообразии онтогенетических программ старения и антистарения у животных в целом и у рептилий и амфибий в частности. Таким образом, уровень внешней смертности, определяющий давление отбора на вредные мутации с поздним эффектом, и компромисс между быстрой и долгой жизнью, два фактора, предсказываемые эволюционной теорией старения, судя по всему, сильнее влияют на эволюцию долголетия у наземных позвоночных, чем интенсивность метаболизма. Что же касается энцефализации, то среди эктотермных животных высокие метаболические затраты на производство нервной ткани, по-видимому, превосходят когнитивные преимущества развития более крупного мозга. В результате это приводит к оптимизации

энергетической экономики в ходе естественного отбора, а не к развитию и совершенствованию когнитивных функций. Две другие популярные гипотезы не получили подтверждения: о том, что теплокровные из-за более активного метаболизма должны стареть быстрее, чем холоднокровные, и о том, что холоднокровные, обитающие в районах с теплым климатом, должны стареть быстрее обитателей прохладных мест. По-видимому, это значит, что интенсивность метаболизма, ведущая к ускоренному накоплению молекулярных повреждений, – менее значимый фактор эволюции старения, чем отбор на способность с этими повреждениями справляться. С излагаемой нами теорией героуспеха согласуется замечание Sacher [89], что важен не уровень метаболизма, а его качество (степень его оптимальности). По-видимому, нужно признать, что уровень метаболизма не является решающим фактором в эволюции старения.

Молекулярные повреждения любой природы (будь то производство свободных радикалов, утрата теломер, производство цитокинов стареющими клетками или повреждения ДНК) должны накапливаться быстрее при интенсивном метаболизме. Но эволюционная судьба вида, т.е. то, с какой скоростью он в итоге будет стареть, по-видимому, определяется не столько темпом накопления повреждений, сколько силой отбора на способность с этими повреждениями бороться, включающей, помимо систем репарации и антиоксидантной защиты [91, 60, 97, 92, 93, 99, 100], контроля производства АФК митохондриями [39, 96], наличие чрезвычайно разнообразных (начиная уже с одно-клеточных) путей клеточной гибели, позволяющих выбраковывать сенесцентные и склонные к трансформации клетки [34, 101, 102]. В этом смысле эволюция сильнее биохимии. Так, факторами, влияющими на скорость старения и ПЖ тетрапод, являются температура окружающей среды, наличие защитных приспособлений, возраст начала размножения и плодовитость; но исключительное долголетие черепах (в отличие от млекопитающих), судя по всему, связано с первую очередь

не с низким уровнем метаболизма, развитым мозгом или социальностью, а с наличием защитных структур (панцирем), которые обеспечивают им защиту от хищников. Следует, однако, еще раз отметить представление об эффективности героуспеха: факторы, чрезвычайно благоприятные для ПЖ одних тетрапод, не обязательно будут столь же благоприятны для других. Так, у снабженных панцирями броненосцев (Mammalia, Cingulata) один из простейших показателей эффективности героуспеха, коэффициент долголетия (ПЖ с поправкой на массу тела) колеблется в интервале от 1,12 до 1,5. Лишь у одного вида, шаровидного броненосца *Tolypeutes matacus*, коэффициент долголетия достигает относительно высокого значения (2,46), приблизительно равного таковому для шимпанзе *Pan troglodytes* (2,70). Чемпионами же по данному показателю (рассчитываемому для млекопитающих) являются голый землекоп (3,68), человек (4,63) и несколько видов ночниц, с наивысшим показателем у ночницы Брандта *Myotis brandtii* (6,43). Совершенствование в первую очередь путей обеспечения безопасности согласуется с защитным путем голых землекопов (обитание в ходах под землей) и рукокрылых (способность к полету также представляет собой один из наилучших способов защиты).

Вклад авторов. Г.А. Шиловский – концепция работы, написание и редактирование текста статьи, подготовка таблиц и рисунков; Т.С. Путяткина и А.В. Марков – написание и редактирование текста статьи, подготовка таблиц и рисунков.

Благодарности. Авторы благодарят доцента кафедры зоологии позвоночных С.В. Огурцова, А.В. Селиверстова и О.С. Лучкину за ценные советы в процессе написания статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comfort, A. (1979) *The Biology of Senescence*, Churchill Livingstone, Edinburgh and London.
2. Austad, S. N. (1997) *Why We Age*, John Wiley and Sons, New York.
3. Finch, C. E. (2009) Update on slow aging and negligible senescence – a mini-review, *Gerontology*, **55**, 307-313, <https://doi.org/10.1159/000215589>.
4. Medawar, P. B. (1952) *An Unsolved Problem of Biology*, H. C. Lewis & Co LTD, London.
5. Williams, G. C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398-411, <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1957.tb02911.x>.
6. Kirkwood, T. B. L. (1977) Evolution of ageing, *Nature*, **270**, 301-304, <https://doi.org/10.1038/270301a0>.
7. Rando, T. A., and Chang, H. Y. (2012) Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock, *Cell*, **148**, 46-57, doi 10.1016/j.cell.2012.01.003.

8. 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>.
9. Vaupel, J. W., Baudisch, A., Dölling, M., Roach, D. A., and Gampe, J. (2004) The case for negative senescence, *Theor. Popul. Biol.*, **65**, 339-351, <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2003.12.003>.
10. Jones, O. R., Scheuerlein, A., Salguero-Gómez, R., Camarda, C. G., Schaible, R., Schaible, R., Casper, B. B., Dahlgren, J. P., Ehrlén, J., García, M. B., Menges, E., Quintana-Ascencio, P. F., Caswell, H., Baudisch, A., and Vaupel, J. W. (2014) Diversity of ageing across the tree of life, *Nature*, **505**, 169-173, <https://doi.org/10.1038/nature12789>.
11. Lemoine, M. (2021) The evolution of the hallmarks of aging, *Front. Genet.*, **12**, 693071, <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693071>.
12. Martínez, D. E. (1998) Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra, *Exp. Gerontol.*, **33**, 217-225, [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(97\)00113-7](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(97)00113-7).
13. Bilinski, T., Bylak, A., and Zdrag-Tecza, R. (2016) Principles of alternative gerontology, *Aging (Albany NY)*, **8**, 589-602, <https://doi.org/10.18632/aging.100931>.
14. Bilinski, T., Bylak, A., Kukuła, K., and Zdrag-Tecza, R. (2021) Senescence as a trade-off between successful land colonisation and longevity: critical review and analysis of a hypothesis, *PeerJ*, **9**, e12286, <https://doi.org/10.7717/peerj.12286>.
15. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., and Markov, A. V. (2022) Evolution of longevity as a species-specific trait in mammals, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1579-1599, <https://doi.org/10.1134/S0006297922120148>.
16. Martinez, D. E., and Levinton, J. S. (1992) Asexual metazoans undergo senescence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9920-9923, <https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9920>.
17. Healy, K., Ezard, T. H. G., Jones, O. R., Salguero-Gómez, R., and Buckley, Y. M. (2019) Animal life history is shaped by the pace of life and the distribution of age-specific mortality and reproduction, *Nat. Ecol. Evol.*, **3**, 1217-1224, <https://doi.org/10.1038/s41559-019-0938-7>.
18. Hoekstra, L. A., Schwartz, T. S., Sparkman, A. M., Miller, D. A. W., and Bronikowski, A. M. (2020) The untapped potential of reptile biodiversity for understanding how and why animals age, *Funct. Ecol.*, **34**, 38-54, <https://doi.org/10.1111/1365-2435.13450>.
19. Dart, A. (2022) Peto's paradox put to the test, *Nat. Rev. Cancer*, **22**, 129, <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00447-4>.
20. De Magalhães, J. P., and Costa, J. (2009) A database of vertebrate longevity records and their relation to other life-history traits, *J. Evol. Biol.*, **22**, 1770-1774, <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2009.01783.x>.
21. Martin, F. J., Amode, M. R., Aneja, A., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Azov, A. G., Barnes, I., Becker, A., Bennett, R., Berry, A., Bhai, J., Bhurji, S. K., Bignell, A., Boddu, S., Branco Lins, P. R., Brooks, L., Ramaraju, S. B., Charkhchi, M., Cockburn, A., Da Rin Fiorretto, L., Davidson, C., Dodiya, K., Donaldson, S., El Houdaigui, B., El Naboulsi, T., et al. (2023) Ensembl 2023, *Nucleic Acids Res.*, **51**, 933-941, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac958>.
22. Nielsen, J., Hedeholm R. B., Heinemeier J., Bushnell P. G., Christiansen J. S., Olsen J., Ramsey C. B., Brill R. W., Simon M., Steffensen K. F., and Steffensen J. F. (2016) Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*), *Science*, **353**, 702-704, <https://doi.org/10.1126/science.aaf1703>.
23. Congdon, J. D., Nagle, R. D., Kinney, O. M., van Loben Sels, R. C., Quinter, T., and Tinkle, D. W. (2003) Testing hypotheses of aging in long-lived painted turtles (*Chrysemys picta*), *Exp. Gerontol.*, **38**, 765772, [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00106-2](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00106-2).
24. Voituron, Y., De Fraipont, M., Issartel, J., Guillaume, O., and Clobert, J. (2011) Extreme lifespan of the human fish (*Proteus anguinus*): a challenge for ageing mechanisms, *Biol. Lett.*, **7**, 105107, <https://doi.org/10.1098/rsbl.2010.0539>.
25. Kostanjšek, R., Diderichsen, B., Recknagel, H., Gunde-Cimerman, N., Gostinčar, C., Fan, G., Kordiš, D., Trontelj, P., Jiang, H., Bolund, L., and Luo, Y. (2022) Toward the massive genome of *Proteus anguinus*-illuminating longevity, regeneration, convergent evolution, and metabolic disorders, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1507**, 5-11, <https://doi.org/10.1111/nyas.14686>.
26. Voituron, Y., Guillaume, O., Dumet, A., Zahn, S., Criscuolo, F. (2023) Temperature-independent telomere lengthening with age in the long-lived human fish (*Proteus anguinus*), *Proc. Biol. Sci.*, **290**, 20230503, <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.0503>.
27. Delhaye, J., Salamin, N., Roulin, A., Criscuolo, F., Bize, P., and Christe, P. (2016) Interspecific correlation between red blood cell mitochondrial ROS production, cardiolipin content and longevity in birds, *Age (Dordr)*, **38**, 433-443, <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9940-z>.
28. Amir, Y., Insler, M., Giller, A., Gutman, D., and Atzmon, G. (2020) Senescence and longevity of sea urchins, *Genes (Base)*, **11**, 573, <https://doi.org/10.3390/genes11050573>.
29. Medina-Feliciano, J. G., and García-Arrarás, J. E. (2021) Regeneration in echinoderms: molecular advancements, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 768641, <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.768641>.
30. Korotkova, D. D., Lyubetsky, V. A., Ivanova, A. S., Rubanov, L. I., Seliverstov, A. V., Zverkov, O. A., Martynova, N. Y., Nesterenko, A. M., Tereshina, M. B., Peshkin, L., and Zaraisky, A. G. (2019) Bioinformatics screening of genes specific

- for well-regenerating vertebrates reveals c-answer, a regulator of brain development and regeneration, *Cell Rep.*, **29**, 1027-1040.e6, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.038>.
31. Kolora, S. R. R., Owens, G. L., Vazquez, J. M., Stubbs, A., Chatla, K., Jainese, C., Seeto, K., McCrea, M., Sandel, M. W., Vianna, J. A., Maslenikov, K., Bachtrog, D., Orr, J. W., Love, M., and Sudmant, P. H. (2021) Origins and evolution of extreme life span in Pacific Ocean rockfishes, *Science*, **374**, 842-847, <https://doi.org/10.1126/science.abg5332>.
 32. Reinke, B. A., Cayuela, H., Janzen, F. J., Lemaître, J. F., Gaillard, J. M., Lawing, A. M., Iverson, J. B., Christiansen, D. G., Martínez-Solano, I., Sánchez-Montes, G., Gutiérrez-Rodríguez, J., Rose, F. L., Nelson, N., Keall, S., Crivelli, A. J., Nazirides, T., Grimm-Seyfarth, A., Henle, K., et al. (2022) Diverse aging rates in ectothermic tetrapods provide insights for the evolution of aging and longevity, *Science*, **376**, 1459-1466, <https://doi.org/10.1126/science.abm0151>.
 33. Skulachev, V. P., Holtze, S., Vyssokikh, M. Y., Bakeeva, L. E., Skulachev, M. V., Markov, A. V., Hildebrandt, T. B., and Sadovnichii, V. A. (2017) Neoteny, prolongation of youth: From naked mole rats to “naked apes” (humans), *Physiol. Rev.*, **97**, 699-720, <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2015>.
 34. Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., Skulachev, M. V., and Sadovnichii, V. A. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: focus on external or internal resources? *Aging (Albany NY)*, **12**, 5566-5584, <https://doi.org/10.18632/aging.102981>.
 35. Wilkinson, P. M., Rainwater, T. R., Woodward, A. R., Leone, E. H., and Carter, C. (2016) Determinate growth and reproductive lifespan in the American alligator (*Alligator mississippiensis*): evidence from long-term recaptures, *Copeia*, **104**, 843-852, <https://doi.org/10.1643/CH-16-430>.
 36. Moreira, M. O., Qu, Y. F., and Wiens, J. J. (2021) Large-scale evolution of body temperatures in land vertebrates, *Evol. Lett.*, **5**, 484-494, <https://doi.org/10.1002/evl3.249>.
 37. Clarke, A., and Pörtner, H. O. (2010) Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy, *Biol. Rev.*, **85**, 703-727, <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00122.x>.
 38. Skulachev, M. V., Severin, F. F., and Skulachev, V. P. (2015) Aging as an evolvability-increasing program which can be switched off by organism to mobilize additional resources for survival, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 95-109, <https://doi.org/10.2174/1874609808666150422122401>.
 39. Skulachev, V. P., Vyssokikh, M. Y., Chernyak, B. V., Averina, O. A., Andreev-Andrievskiy, A. A., Zinovkin, R. A., Lyamzaev, K. G., Marey, M. V., Egorov, M. V., Frolova, O. J., Zorov, D. B., Skulachev, M. V., and Sadovnichii, V. A. (2023) Mitochondrion-targeted antioxidant SkQ1 prevents rapid animal death caused by highly diverse shocks, *Sci. Rep.*, **13**, 4326, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31281-31289>.
 40. Skulachev, V. P., Vyssokikh, M. Y., Chernyak, B. V., Mulikidjanian, A. Y., Skulachev, M. V., Shilovsky, G. A., Lyamzaev, K. G., Borisov, V. B., Severin, F. F., and Sadovnichii, V. A. (2023) Six functions of respiration: isn't it time to take control over ROS production in mitochondria, and aging along with it? *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 12540, <https://doi.org/10.3390/ijms241612540>.
 41. Patnaik, B. K. (1994) Ageing in reptiles, *Gerontology*, **40**, 200-220, <https://doi.org/10.1159/000213588>.
 42. Alvarez, J. A., and Vaupel, J. W. (2023) Mortality as a function of survival, *Demography*, **60**, 327-342, <https://doi.org/10.1215/00703370-10429097>.
 43. da Silva, R., Conde, D. A., Baudisch, A., and Colchero, F. (2022) Slow and negligible senescence among testudines challenges evolutionary theories of senescence, *Science*, **376**, 1466-1470, <https://doi.org/10.1126/science.abl7811>.
 44. Frýdlová, P., Mrzilková, J., Šeremeta, M., Křemen, J., Dudák, J., Žemlička, J., Minnich, B., Kverková, K., Němec, P., Zach, P., and Frynta, D. (2020) Determinate growth is predominant and likely ancestral in squamate reptiles, *Proc. Biol. Sci.*, **287**, 20202737, <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.2737>.
 45. Sparkman, A. M., Arnold, S. J., and Bronikowski, A. M. (2007) An empirical test of evolutionary theories for reproductive senescence and reproductive effort in the garter snake *Thamnophis elegans*, *Proc. Biol. Sci.*, **274**, 943-950, <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.0072>.
 46. Kara, T. C. (1994) Ageing in amphibians, *Gerontology*, **40**, 161-173, <https://doi.org/10.1159/000213585>.
 47. Jiang, Y., Zhao, L., Luan, X., and Liao, W. (2022) Geographical variation in body size and the Bergmann's rule in Andrew's toad (*Bufo andrewsi*), *Biology (Basel)*, **11**, 1766, <https://doi.org/10.3390/biology11121766>.
 48. Miller, J. K. (2001) Escaping senescence: demographic data from the threetoed box turtle (*Terrapene carolina triunguis*), *Exp. Gerontol.*, **36**, 829-832.
 49. Warner, D. A., Miller, D. A., Bronikowski, A. M., and Janzen, F. J. (2016) Decades of field data reveal that turtles senesce in the wild, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 6502-6507, <https://doi.org/10.1073/pnas.1600035113>.
 50. Bronikowski, A. M., Hedrick, A. R., Kutz, G. A., Holden, K. G., Reinke, B., and Iverson, J. B. (2023) Sex-specific innate immunity and ageing in long-lived fresh water turtles (*Kinosternon flavescens*: Kinosternidae), *Immun. Ageing*, **20**, 11, <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00335-x>.
 51. Cayuela, H., Akani, G. C., Hema, E. M., Eniang, E. A., Amadi, N., Ajong, S. N., Dendi, D., Petrozzi, F., and Luiselli, L. (2019) Life history and age-dependent mortality processes in tropical reptiles, *Biol. J. Linn. Soc. Lond.*, **128**, 251-262, <https://doi.org/10.1093/biolinnean/blz103>.

52. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Markov, A. V., and Skulachev, V. P. (2015) Contribution of quantitative methods of estimating mortality dynamics to explaining mechanisms of aging, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1547-1559, <https://doi.org/10.1134/S0006297915120020>.
53. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Ashapkin, V. V., Luchkina, O. S., and Markov, A. V. (2017) Coefficient of variation of lifespan across the tree of life: is it a signature of programmed aging? *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1480-1492, <https://doi.org/10.1134/S0006297917120070>.
54. 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>.
55. Finch, C. E., and Tanzi, R. E. (1997) Genetics of aging, *Science*, **278**, 407-411, <https://doi.org/10.1126/science.278.5337.407>.
56. Bronikowski, A. M. (2008) The evolution of aging phenotypes in snakes: a review and synthesis with new data, *Age (Dordr)*, **30**, 169-176, <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9060-5>.
57. Robert, K. A., and Bronikowski, A. M. (2010) Evolution of senescence in nature: physiological evolution in populations of garter snake with divergent life histories, *Am. Nat.*, **175**, 147-159, <https://doi.org/10.1086/649595>.
58. Olsson, M., Wapstra, E., and Friesen, C. (2018) Ectothermic telomeres: it's time they came in from the cold, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **373**, 20160449, <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0449>.
59. Holtze, S., Gorshkova, E., Braude, S., Cellerino, A., Dammann, P., Hildebrandt, T. B., Hoeflich, A., Hoffmann, S., Koch, P., Terzibas Tozzini, E., Skulachev, M., Skulachev, V. P., and Sahn, A. (2021) Alternative animal models of aging research, *Front. Mol. Biosci.*, **8**, 660959, <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.660959>.
60. Omotoso, O., Gladyshev, V. N., and Zhou, X. (2021) Lifespan extension in long-lived vertebrates rooted in ecological adaptation, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 704966, <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.704966>.
61. Botha, J., Weiss, B. M., Dollman, K., Barrett, P. M., Benson, R. B. J., and Choiniere, J. N. (2023) Origins of slow growth on the crocodylian stem lineage, *Curr. Biol.*, **8**, S0960-9822(23)01137-5, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.08.057>.
62. Ripple, W. J., Newsome, T. M., Wolf, C., Dirzo, R., Everatt, K. T., Galetti, M., Hayward, M. W., Kerley, G. I., Levi, T., Lindsey, P. A., Macdonald, D. W., Malhi, Y., Painter, L. E., Sandom, C. J., Terborgh, J., and Van Valkenburgh, B. (2015) Collapse of the world's largest herbivores, *Sci. Adv.*, **1**, e1400103, <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400103>.
63. Fraser, D., Villasenor, A., Toth, A. B., Balk, M. A., Eronen, J. T., Andrew Barr, W., Behrensmeyer, A. K., Davis, M., Du, A., Tyler Faith, J., Graves, G. R., Gotelli, N. J., Jukar, A. M., Looy, C. V., McGill, B. J., Miller, J. H., Pineda-Munoz, S., Potts, R., Shupinski, A. B., Soul, L. C., and Kathleen Lyons, S. (2022) Late quaternary biotic homogenization of North American mammalian faunas, *Nat. Commun.*, **13**, 3940, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31595-8>.
64. Stockdale, M. T., Benton, M. J. (2021) Environmental drivers of body size evolution in crocodile-line archosaurs, *Commun. Biol.*, **4**, 38, <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01561-5>.
65. Legendre, L. J., Guénard, G., Botha-Brink, J., and Cubo, J. (2016) Palaeohistological evidence for ancestral high metabolic rate in archosaurs, *Syst. Biol.*, **65**, 989-996, <https://doi.org/10.1093/sysbio/syw033>.
66. Wiemann, J., Menéndez, I., Crawford, J. M., Fabbri, M., Gauthier, J.A., Hull, P. M., Norell, M. A., and Briggs, D. E. G. (2022) Fossil biomolecules reveal an avian metabolism in the ancestral dinosaur, *Nature*, **606**, 522-526, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04770-6>.
67. Шмальгаузен И. И. (1982) Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии, *Избранные труды*, Наука, Москва.
68. Edmonds, D., Dreslik, M. J., Lovich, J. E., Wilson, T. P., and Ernst, C. H. (2021) Growing as slow as a turtle: Unexpected maturational differences in a small, long-lived species, *PLoS One*, **16**, e0259978, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259978>.
69. Omeyer, L. C. M., Fuller, W. J., Godley, B. J., Snape, R. T. E., and Broderick, A. C. (2018) Determinate or indeterminate growth? Revisiting the growth strategy of sea turtles, *Marine Ecology Progress Series*, **596**, 199-211, <https://doi.org/10.3354/meps12570>.
70. Hariharan, I. K., Wake D. B., and Wake, M. H. (2015) Indeterminate growth: could it represent the ancestral condition? *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **8**, a019174, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019174>.
71. Derocher, A. E., and Wiig, O. (2002) Postnatal growth in body length and mass of polar bears (*Ursus maritimus*) at Svalbard, *J. Zool.*, **256**, 343-349, <https://doi.org/10.1017/S0952836902000377>.
72. McKenzie, J., Page, B., Goldsworthy, S. D. and Hindell, M. A. (2007) Growth strategies of New Zealand fur seals in southern Australia, *J. Zool.*, **272**, 377-389, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.2006.00278.x>.
73. Mumby, H. S., Chapman, S. N., Crawley, J. A. H., Mar, K. U., Htut, W., Soe, A. T., Aung, H. H. and Lummaa, V. (2015) Distinguishing between determinate and indeterminate growth in a long-lived mammal, *BMC Evol. Biol.*, **15**, 214, <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0487-x>.
74. Shine, R. and Charnov, E. L. (1992) Patterns of survival, growth, and maturation in snakes and lizards, *Am. Naturalist*, **139**, 1257-1269, <https://doi.org/10.1086/285385>.

75. Shine, R., and Iverson, J. B. (1995) Patterns of survival, growth and maturation in turtles, *Oikos*, **72**, 343-348, <https://doi.org/10.2307/3546119>.
76. Harris, R. J., and Arbuckle, K. (2016) Tempo and mode of the evolution of venom and poison in tetrapods, *Toxins (Basel)*, **8**, 193, <https://doi.org/10.3390/toxins8070193>.
77. Stark, G. (2022) Large and expensive brain comes with a short lifespan: the relationship between brain size and longevity among fish taxa, *J. Fish. Biol.*, **101**, 92-99, <https://doi.org/10.1111/jfb.15074>.
78. Stark, G., and Pincheira-Donoso, D. (2022) The evolution of brain size in ectothermic tetrapods: large brain mass trades-off with lifespan in reptiles, *Evol. Biol.*, **49**, 180-188, <https://doi.org/10.1007/s11692-022-09562-4>.
79. Yu, X., Zhong, M. J., Li, D. Y., Jin, L., Liao, W. B., and Kotrschal, A. (2018) Large-brained frogs mature later and live longer, *Evolution*, **72**, 1174-1183, <https://doi.org/10.1111/evo.13478>.
80. Skulachev, V. P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191-1195.
81. Lidsky, P. V., Yuan, J., Rulison, J. M., and Andino-Pavlovsky, R. (2022) Is aging an inevitable characteristic of organic life or an evolutionary adaptation? *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1413-1445, <https://doi.org/10.1134/S0006297922120021>.
82. Bronikowski, A., and Vleck, D. (2010) Metabolism, body size and life span: a case study in evolutionarily divergent populations of the garter snake (*Thamnophis elegans*), *Integr. Comp. Biol.*, **50**, 880-887, <https://doi.org/10.1093/icb/icq132>.
83. Dammann, P., Šaffa, G., and Šumbera, R. (2022) Longevity of a solitary mole-rat species and its implications for the assumed link between sociality and longevity in African mole-rats (Bathyergidae), *Biol. Lett.*, **18**, 20220243, <https://doi.org/10.1098/rsbl.2022.0243>.
84. Burgin, C. J., Colella, J. P., Kahn, P. L., and Upham, N. S. (2018) How many species of mammals are there? *J. Mammal.*, **99**, 1-14, <https://doi.org/10.1093/jmammal/gyx147>.
85. Giaimo, S., and Traulsen, A. (2022) The selection force weakens with age because ageing evolves and not vice versa, *Nat. Commun.*, **13**, 686, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28254-3>.
86. Prum, R. O., Berv, J. S., Dornburg, A., Field, D. J., Townsend, J. P., Lemmon, E. M., and Lemmon, A. R. (2015) A comprehensive phylogeny of birds (Aves) using targeted next-generation DNA sequencing, *Nature*, **526**, 569-573, <https://doi.org/10.1038/nature15697>.
87. Rotger, A., Tenan, S., Igual, J. M., Bonner, S., and Tavecchia, G. (2023) Life span, growth, senescence and island syndrome: Accounting for imperfect detection and continuous growth, *J. Anim. Ecol.*, **9**, 183-194, <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13842>.
88. Van Schaik, C. P., Song, Z., Schuppli, C., Drobnik, S. M., Heldstab, S. A., Griesser, M. (2023) Extended parental provisioning and variation in vertebrate brain sizes, *PLoS Biol.*, **21**, e3002016, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002016>.
89. Sacher, G. A. (1968) Molecular versus systemic theories on the genesis of ageing, *Exp. Gerontol.*, **3**, 265-271, [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(68\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0531-5565(68)90011-9).
90. Knope, M. L., Bush, A. M., Frishkoff, L. O., Heim, N. A., and Payne, J. L. (2020) Ecologically diverse clades dominate the oceans via extinction resistance, *Science*, **367**, 1035-1038, <https://doi.org/10.1126/science.aax6398>.
91. Lewis, K. N., Wason, E., Edrey, Y. H., Kristan, D. M., Nevo, E., and Buffenstein, R. (2015) Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 3722-3727, <https://doi.org/10.1073/pnas.1417566112>.
92. Shilovsky, G. A., Shram, S. I., Morgunova, G. V., and Khokhlov, A. N. (2017) Protein poly(ADP-ribosyl)ation system: Changes in development and aging as well as due to restriction of cell proliferation, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1391-1401, <https://doi.org/10.1134/S0006297917110177>.
93. Shilovsky, G. A. (2022) Lability of the Nrf2/Keap/ARE cell defense system in different models of cell aging and age-related pathologies, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 70-85, <https://doi.org/10.1134/S0006297922010060>.
94. Jové, M., Mota-Martorell, N., Fernández-Bernal, A., Portero-Otin, M., Barja, G., and Pamplona R. (2023) Phenotypic molecular features of long-lived animal species, *Free Radic. Biol. Med.*, **208**, 728-747, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.023>.
95. Rafikova, E., Nemirovich-Danchenko, N., Ogmen, A., Parfenenkova, A., Velikanova, A., Tikhonov, S., Peshkin, L., Rafikov, K., Spiridonova, O., Belova, Y., Glinin, T., Egorova, A., and Batin, M. (2023) Open Genes – a new comprehensive database of human genes associated with aging and longevity, *Nucleic Acids Res.*, **gkad712**, <https://doi.org/10.1093/nar/gkad712>.
96. Vyssokikh, M. Y., Holtze, S., Averina, O. A., Lyamzaev, K. G., Panteleeva, A. A., Marey, M. V., Zinovkin, R. A., Severin, F. F., Skulachev, M. V., Fasel, N., Hildebrandt, T. B., and Skulachev, V. P. (2020) Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an antiaging program, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 64916501, <https://doi.org/10.1073/pnas.1916414117>.

97. Odeh, A., Eddini, H., Shawasha, L., Chaban, A., Avivi, A., Shams, I., and Manov, I. (2023) Senescent secretome of blind mole rat *Spalax* inhibits malignant behavior of human breast cancer cells triggering bystander senescence and targeting inflammatory response, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 5132, <https://doi.org/10.3390/ijms24065132>.
98. Yakovleva, E. U., Naimark, E. B., and Markov, A. V. (2016) Adaptation of *Drosophila melanogaster* to unfavorable growth medium affects lifespan and age-related fecundity, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1445-1460, <https://doi.org/10.1134/S0006297916120063>.
99. Jacobs, P. J., Hart, D. W., Merchant, H. N., Voigt, C. and Bennett, N. C. (2023) The evolution and ecology of oxidative and antioxidant status: a comparative approach in African mole-rats, *Antioxidants (Basel)*, **12**, 1486, <https://doi.org/10.3390/antiox12081486>.
100. Tyshkovskiy, A., Ma, S., Shindyapina, A. V., Tikhonov, S., Lee, S. G., Bozaykut, P., Castro, J. P., Seluanov, A., Schork, N. J., Gorbunova, V., Dmitriev, S. E., Miller, R. A., and Gladyshev, V. N. (2023) Distinct longevity mechanisms across and within species and their association with aging, *Cell*, **186**, 2929-2949.e20, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.002>.
101. Grosfeld, E. V., Bidiuk, V. A., Mitkevich, O. V., Ghazy, E. S. M. O., Kushnirov, V. V., and Alexandrov, A. I. (2021) A systematic survey of characteristic features of yeast cell death triggered by external factors, *J. Fungi (Basel)*, **7**, 886, <https://doi.org/10.3390/jof7110886>.
102. Khan, I., Yousif, A., Chesnokov, M., Hong, L., and Chefetz, I. (2021) A decade of cell death studies: breathing new life into necroptosis, *Pharmacol. Ther.*, **220**, 107717, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107717>.

EVOLUTION OF LONGEVITY IN TETRAPODA: SAFETY IS MORE IMPORTANT THAN METABOLISM LEVEL

G. A. Shilovsky^{1,2,3*}, T. S. Putyatina², and A. V. Markov²

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 (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences, 127051 Moscow, Russia

Various environmental morphological and behavioral factors may be decisive in the longevity of representatives of various taxa. Long-lived species develop systems aimed at increasing the body's stability and defense, and ultimately increasing life expectancy. In addition, long-living species are characterized by different levels of manifestation of factors favorable to longevity (gerontological success): body size, slow metabolism, level of activity of the body's repair systems and antioxidant defense systems, resistance to toxic substances and tumor formation, and the presence of neotenic characteristics. Continuing the work on mammals, in this work we studied the characteristics that distinguish long-lived ectotherms (crocodiles and turtles) and compared them with those of other representatives of ectotherms (squamates and amphibians) and endotherms (birds and mammals). The article also discusses mathematical indicators used to assess the predisposition to longevity in different species. These indicators include both standard ones (mortality rate, maximum lifespan, coefficient of variation of lifespan) and derivatives from them. Evolutionary patterns of aging are further explained by protective phenotypes and life history strategies. The work assessed the relationship between lifespan and various studied factors, including body size and temperature, encephalization, protection of occupied niches, the presence of protective structures (for example, shell and osteoderms), environmental temperature, etc.), and their influence on the distribution of lifespan as a statistical quantities. The hypothesis about the level of metabolism and temperature as the most determining factors of longevity was not confirmed. It turned out that animals protected by shells (turtles with their exceptional longevity) live longer than species that have poison or lack protective devices. The improvement of methods of defense against external threats in long-lived ectotherms is consistent with the characteristics of long-lived endotherms (for example, naked mole rats that live in tunnels underground, or bats and birds, whose ability to fly is also one of the best methods of defense).

Keywords: evolution, longevity, aging, lifespan, reptiles, amphibians, phenoptosis, anti-aging programs, oxidative stress, gerosuccess