

А. В. Писарук

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ КОНСТАНТА РУБНЕРА? (анализ современных данных)

Проанализирована связь максимальной продолжительности жизни (МПЖ) с массой тела, скоростью метаболизма и температурой тела у 349 видов млекопитающих (*The Animal Ageing & Longevity Database*). Установлено, что МПЖ высоко и достоверно коррелирует с массой тела ($r = 0,67$, $P < 0,00001$) и удельной скоростью метаболизма ($r = -0,65$, $P < 0,00001$) и не коррелирует с температурой тела ($r = 0,05$, $P > 0,39$). В свою очередь, удельная скорость метаболизма высоко коррелирует с массой тела ($r = -0,88$, $P < 0,00001$). Показано, что МПЖ зависит от массы тела как непосредственно, так и через изменения скорости метаболизма. Учитывая это, а также довольно высокую вариабельность (82 %) произведения удельной скорости метаболизма на МПЖ (константа Рубнера), считать это произведение константой нет достаточных оснований.

Ключевые слова: константа Рубнера, максимальная продолжительность жизни, температура, масса тела, скорость метаболизма, млекопитающие.

Известный немецкий физиолог М. Рубнер в 1908 г. первым обратил внимание на то, что крупные млекопитающие живут дольше, чем мелкие [14]. Так, максимальная продолжительность жизни (МПЖ) мыши составляет около 3-х, собаки — 20-ти, лошади — 46-ти, а слона — 70-ти лет. Рубнер предположил, что МПЖ определяется интенсивностью метаболизма, которую можно оценить по потреблению кислорода, отнесенному к единице массы тела животного. Интенсивность метаболизма по сравнению с мелкими животными, значительно ниже у крупных животных, что и определяет их долгую жизнь. Рубнер объясняет этот факт следующим образом. Известно, что объем тела возрастает пропорционально его линейным размерам, взятым в кубе, а площадь поверхности — в квадрате. Продукция энергии определяется объемом животного, а теплоотдача — поверхностью его тела. Поэтому слону для поддержания стабильной температуры тела требуется намного меньше

энергии, чем взятым такому же по массе количеству мышей. У мышей суммарная поверхность будет гораздо больше, чем у слона. Поэтому слон имеет более низкую интенсивность метаболизма, чем мышь, а небольшая масса тела и высокий обмен веществ у мыши обуславливают ее крайне короткую продолжительность жизни. По данным Рубнера, на 1 г массы тела всех видов млекопитающих приходится постоянное количество энергии (200 ккал/г), которое может быть израсходовано в течение жизни. Исчерпав это количество энергии, животное погибает. Средняя интенсивность потребления кислорода взрослым организмом умноженная на продолжительность его жизни является величиной постоянной:

$$Ru = L_{max} Q_{O_2},$$

где Ru — константа, которую Бауэр предложил называть константой Рубнера [3, 4, 11], L_{max} — максимальная продолжительность жизни животного, Q_{O_2} — средняя интенсивность потребления кислорода.

Рубнер, основываясь на обнаруженной им зависимости МПЖ от интенсивности метаболизма (потребления кислорода), предложил энергетическую теорию старения [14]. Образно говоря, суть этой теории можно выразить так: жизнь — это "горение", и чем оно интенсивнее, тем быстрее "сгорает" организм. Это была одна из первых теорий, рассматривающая старение, как "износ" организма. Позднее, когда появилась свободно-радикальная теория старения, износ организма стали связывать с образованием в процессе клеточного дыхания в митохондриях активных форм кислорода, повреждающих биомолекулы.

Расчет константы Рубнера имеет смысл только для теплокровных животных, так как у холоднокровных скорость метаболизма зависит от температуры окружающей среды.

Константа Рубнера у разных классов организмов значительно различается. Поэтому ее рассчитывают отдельно для млекопитающих и птиц [2, 6, 7]. Учитывая большие различия величины константы Рубнера даже внутри одного класса животных, некоторые авторы считают эту константу видовой характеристикой [1, 7, 8]. Кроме того, необходимо учитывать, что на протяжении онтогенеза скорость метаболизма закономерно изменяется [5, 9]. Поэтому для расчетов берется среднее значение этой величины.

Известно, что МПЖ разных видов млекопитающих зависит от массы тела [1, 4, 5, 8]:

$$L_{max} = l_m M^k,$$

где L_{max} — максимальная продолжительность жизни, M — масса тела, l_m и k — коэффициенты.

Эту зависимость можно объяснить тем, что крупные животные имеют больше шансов на выживание, а значит и доживания до более преклонного возраста [10]. Давление естественного отбора в этом случае будет направлено на увеличение МПЖ. Поэтому слоны живут дольше мышей. При этом различная скорость метаболизма у этих животных

может прямо не влиять на МПЖ, а быть обусловленной необходимостью поддержания температуры тела в нормальных пределах при различном соотношении поверхность/объем.

В настоящее время собраны данные о МПЖ, скорости метаболизма, температуре и массе тела сотен видов млекопитающих [12]. В настоящей работе проанализирована взаимосвязь между этими показателями. Ставилась задача проверки существования константы Рубнера для млекопитающих и выяснения причинно-следственных связей между скоростью метаболизма, массой тела и МПЖ.

Материал и методы. В работе использованы данные о МПЖ, скорости метаболизма, температуре и массе тела разных видов млекопитающих из сетевой базы данных *AnAge (The animal ageing & longevity database, <http://genomics.senescence.info/species>)*. В этой базе представлено более тысячи видов млекопитающих, однако данные о метаболизме есть только у 349 видов [12, 13]. Поэтому, для анализа были взяты именно эти виды.

Удельная скорость метаболизма рассчитывалась как отношение скорости метаболизма к массе тела, а константа Рубнера — как произведение удельной скорости метаболизма и МПЖ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов вариационной статистики, корреляционного и регрессионного анализа, реализованных в программе *Statistica 7.0 (StatSoft, США)*. Нормальность распределения значений рассмотренных показателей оценивали с помощью показателя асимметрии. Для получения нормальных распределений и близких к линейным зависимостей осуществляли *log*-преобразование значений показателей.

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены статистические параметры изученных показателей. Как видно из этих данных, диапазон изменения и вариация показателей (за исключением температуры тела) очень большие. Так, МПЖ варьирует от 2,2 лет у землеройки до 123 лет у человека, при среднем значении 14,9 лет (коэффициент вариации 77,9 %). Самым большим диапазоном вариации характеризуется масса тела животных, которая изменяется в миллион раз (от 2,1 г у землеройки до 3,18 т у слона). Коэффициент вариации этого показателя составляет 720 %. Скорость метаболизма у млекопитающих также варьирует в широком диапазоне, от 0,027 Вт у черного миотиса до 2336 Вт у слона (коэффициент вариации 684 %). Расчет удельной скорости метаболизма (отношение скорости метаболизма к массе тела) показал, что ее коэффициент вариации значительно меньше, чем у исходных показателей и составляет 103 %. Еще меньшую вариабельность имеет произведение удельной скорости метаболизма на МПЖ (константа Рубнера) — 81,9 %. Относительно невысокая вариабельность указанного произведения связана с тем, что между исходными величинами имеет место обратная зависимость: чем больше удельная скорость метаболизма, тем короче продолжительность жизни ($r = -0,63$).

Статистические параметры показателей 349 видов млекопитающих

Показатель	M (мин.–макс.)	Вариация, %	Асимметрия
МПЖ <i>ln</i>	14,9 (2,2 – 123) лет 2,44 (0,788 – 5,00)	77,9 28,7	3,09 –0,082
Масса тела <i>ln</i>	25243 (2,10 – 3,17·10 ⁶) г 6,26 (0,741 – 15,0)	720 44,7	15,4 0,481
Температура тела <i>ln</i>	309 (303 – 313) К 2,49 (2,48 – 2,50)	0,56 0,08	–0,62 –0,61
Скорость метаболизма <i>ln</i>	18,85 (0,027 – 2336) Вт 0,21 (–1,57 – 3,37)	684 410	16,7 0,64
Удельная скорость метаболизма <i>ln</i>	0,00476 (0,00011 – 0,0387) Вт·г ^{–1} –5,76 (–9,13 – –3,25)	103 16,5	3,17 –0,27
Константа Рубнера <i>ln</i>	0,0468 (0,00242 – 0,315) Вт·г ^{–1} ·лет –14,5 (–33,9 – 4,00)	81,9 42,4	2,82 –0,35

Самую низкую вариабельность из всех рассматриваемых показателей имеет температура тела разных видов млекопитающих. Диапазон вариации этого показателя от 303 К у ехидны до 319 К у северо-американской пики. Коэффициент вариации этого показателя составляет менее 1 %. Такая низкая вариабельность температуры тела у разных видов млекопитающих обусловлена тем, что температура тела у теплокровных животных поддерживается на постоянном оптимальном для ферментативных реакций уровне. Поэтому температуру тела у млекопитающих можно считать биологической константой с большим основанием, чем т. н. константу Рубнера.

Чтобы использовать параметрические методы статистического анализа необходимо убедиться в нормальности распределения значений показателей. Нормальное распределение симметрично. Асимметрия распределения считается существенной при значении показателя асимметрии по абсолютной величине больше 0,5. Положительное значение этого показателя свидетельствует о левосторонней, а отрицательное — о правосторонней асимметрии. В таблице приведены значения коэффициента асимметрии распределения рассматриваемых показателей. Как видно из представленных данных, все показатели, за исключением температуры тела, имеют выраженную левостороннюю асимметрию (рис. 1–4). Левосторонняя асимметрия МПЖ и массы тела связана с тем, что подавляющее количество видов млекопитающих имеют небольшую массу тела и короткую жизнь. Однако у небольшой части видов животных МПЖ и масса тела значительно отличается от среднего в большую сторону. Они и составляют правый "хвост" распределения. Скорость метаболизма имеет такое же распределение, как и масса тела, так как тесно связана с массой тела. При логарифмическом преобразовании распределение всех показателей приближается к нормальному (см. рис. 1–4). Поэтому для корреляционно-регрессионного анализа нами были использованы логарифмы показателей.

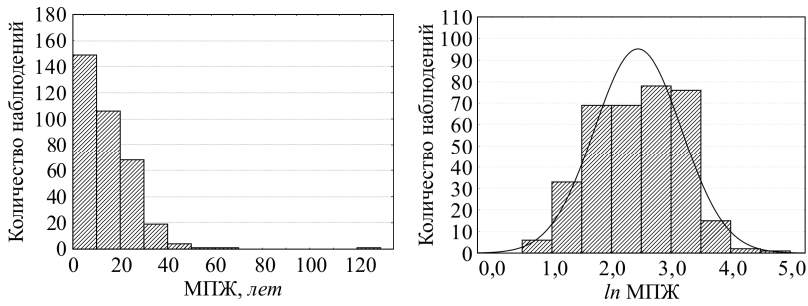


Рис. 1. Гистограммы распределения максимальной продолжительности жизни млекопитающих.

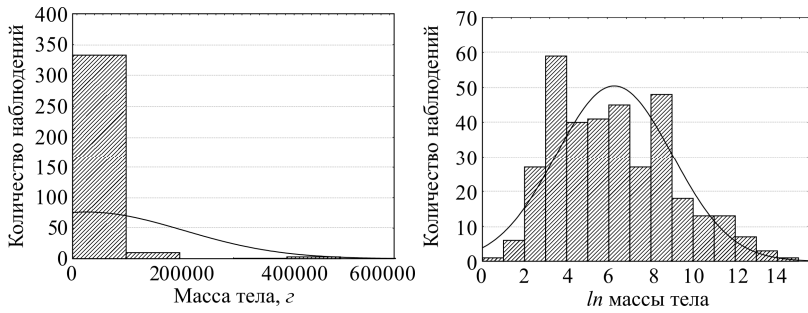


Рис. 2. Гистограммы распределения массы тела млекопитающих.

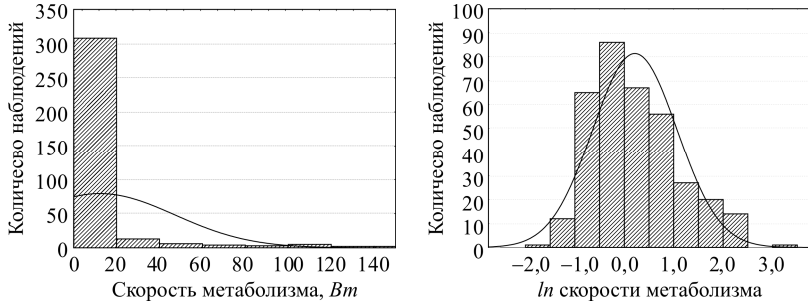


Рис. 3. Гистограммы распределения скорости метаболизма млекопитающих.

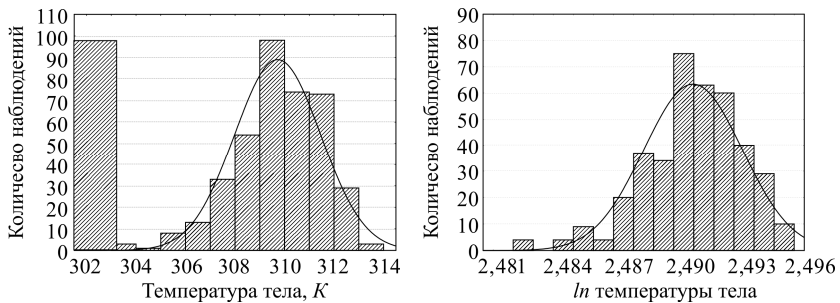
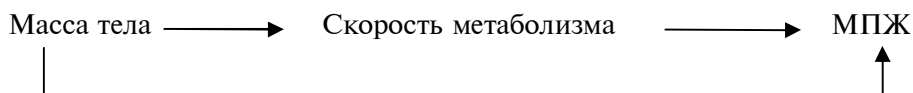


Рис. 4. Гистограммы распределения температуры тела млекопитающих.

На рисунках 5–7 приведена зависимость МПЖ от других рассматриваемых показателей. Видно, что МПЖ высоко и достоверно коррелирует с массой тела ($r = 0,67$, $P < 0,00001$) и удельной скоростью метаболизма ($r = -0,65$, $P < 0,00001$) и не коррелирует с температурой тела ($r = 0,049$; $P > 0,39$). При этом коэффициенты корреляции между МПЖ, массой тела и удельной скоростью метаболизма по абсолютной величине примерно одинаковы, а по знаку — противоположны. Чем выше масса тела и чем меньше скорость метаболизма — тем больше МПЖ. Между логарифмами удельной скорости метаболизма и массой тела имеет место очень высокая отрицательная корреляция ($r = -0,88$, $P < 0,00001$) (рис. 8). Это связано с тем, что более массивные животные имеют меньшее соотношение поверхность/объем, а значит им для поддержания постоянной температуры тела достаточно меньшей скорости метаболизма. Таким образом, цепочка причинно-следственных связей, вероятнее всего, следующая: масса тела → скорость метаболизма → МПЖ. Однако возможно и прямое влияние массы тела на МПЖ, связанное с тем, что крупные животные в природе имеют меньше врагов и поэтому больше шансов дожить до старости. При этом отбор должен отодвигать время наступления старости, удлиняя МПЖ. Чтобы проверить наличие прямого влияния массы тела на МПЖ был рассчитан коэффициент парциальной корреляции между МПЖ и массой тела, при условии постоянства удельной скорости метаболизма. Этот коэффициент оказался небольшим, но достоверным ($r = 0,24$, $P < 0,01$), что свидетельствует и о прямом влиянии массы тела на продолжительность жизни. Множественный регрессионный анализ (методом исключения) подтверждает, что МПЖ связана с двумя показателями — удельной скоростью метаболизма и массой тела ($r^2 = 0,47$, $P < 0,00001$):

$$\ln(\text{МПЖ}) = 0,491 + 0,111\ln(\text{Масса тела}) - 0,219\ln(\text{Удельная скорость метаболизма})$$

Поэтому цепочку причинно-следственных связей следует представить следующим образом:



Таким образом, проведенный анализ показал, что МПЖ зависит от массы тела как непосредственно, так и через изменения скорости метаболизма. Учитывая это, а также достаточно высокую вариабельность произведения скорости метаболизма на МПЖ, считать это произведение константой нет достаточных оснований.

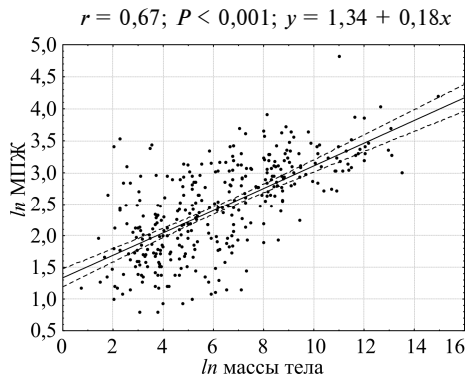


Рис. 5. Зависимость максимальной продолжительности жизни от массы тела у млекопитающих.

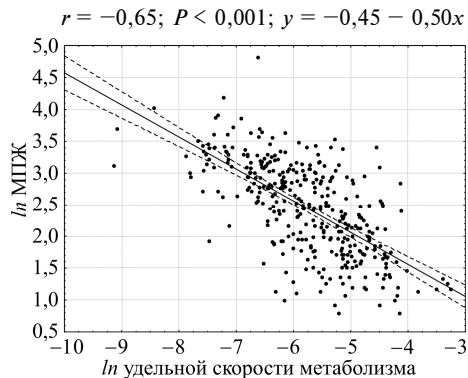


Рис. 6. Зависимость максимальной продолжительности жизни от удельной скорости метаболизма у млекопитающих.

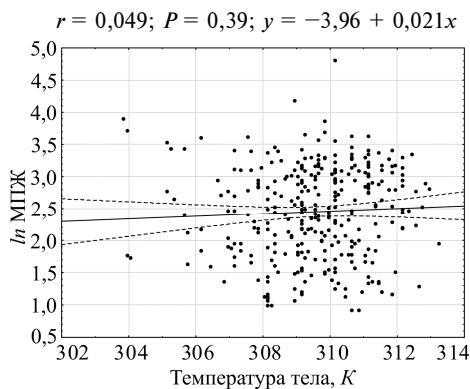


Рис. 7. Зависимость максимальной продолжительности жизни от температуры тела у млекопитающих.

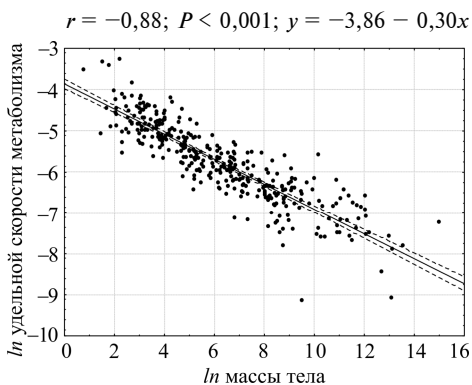


Рис. 8. Зависимость удельной скорости метаболизма от массы тела у млекопитающих.

Список использованной литературы

1. Алимов А. Ф., Казанцева Т. И. Определение единицы внутреннего (физиологического) времени организма // Известия Российской академии наук. — 2007. — № 3. — С. 347–353.
2. Алимов А. Ф., Казанцева Т. И. Удельный метаболизм, продолжительность жизни и константа Рубнера для птиц // Журн. общ. биол. — 2008. — 69, № 5. — С. 355–363.
3. Бауэр Э. С. Физические основы биологии. — М.: Мособлздрав, 1930. — 206 с.
4. Бауэр Э. С. Теоретическая биология. — М.-Л.: ВИЭМ, 1935. — 206 с.
5. Зотин А. И. Термодинамика старения // Биология старения. — Л.: Наука, 1982. — С. 116–129.
6. Зотин А. И. Прогрессивная эволюция животных. I. Константа Рубнера в классе млекопитающих. — Деп. ВИНТИ. — 1993. — № 762-В93. — 32 с.

7. *Зотин А. И., Алексеева Т. А.* Константа Рубнера как критерий видовой продолжительности жизни // Физиол. журн. — 1984. — **30**, № 1. — С. 59–64.
8. *Зотин А. И., Зотина Р. С.* Феноменологическая теория развития, роста и старения организма. — М.: Наука, 1993. — 364 с.
9. *Озернюк Н. Д.* Биоэнергетика онтогенеза. — М.: Изд-во МГУ, 2000. — 264 с.
10. *Шмидт-Нильсен К.* Размеры животных: почему они так важны? — М.: Мир, 1987. — 159 с.
11. *Bauer E.* Lebensdauer, Assimilationsgrenze, Rubnerische Konstante und Evolution // Biol. Zentralblatt. — 1931. — **5**, Н. 1/2. — S. 74–80.
12. *De Magalhães J. P., Costa J.* A database of vertebrate longevity records and their relation to other life-history traits // J. Evol. Biol. — 2009. — **22**, № 8. — P. 1770–1774.
13. *De Magalhães J. P., Costa J., Church G. M.* An analysis of the relationship between metabolism, developmental schedules, and longevity using phylogenetic independent contrasts // J. Gerontol. — 2007. — **62**, № 2. — P. 149–160.
14. *Rubner M.* Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung. — München: Oldenburg, 1908. — 208 S.

Поступила 14.04.2017

ЧИ ІСНУЄ КОНСТАНТА РУБНЕРА? (аналіз сучасних даних)

А. В. Писарук

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Проаналізовано зв'язок максимальної тривалості життя (МТЖ) з масою тіла, швидкістю метаболізму і температурою тіла у 349 видів ссавців (*The Animal Ageing & Longevity Database*). Встановлено, що МТЖ високо і достовірно корелює з масою тіла ($r=0,67$, $P<0,00001$) і питомою швидкістю метаболізму ($r=-0,65$, $P<0,00001$) і не корелює з температурою тіла ($r=0,049$; $P>0,39$). У свою чергу, питома швидкість метаболізму сильно корелює з масою тіла ($r=-0,88$, $P<0,00001$). Показано, що МТЖ залежить від маси тіла як безпосередньо, так і через зміни швидкості метаболізму. З огляду на це, а також досить високу варіабельність (82 %) добутку швидкості метаболізму на МТЖ (константа Рубнера), вважати цей добуток константою нема достатніх підстав.

**IS THERE A RUBNER CONSTANT?
(analysis of modern data)**

A. V. Pisaruk

State institution "D. F. Chebotaryov Institute of Gerontology
NAMS of Ukraine", 04114 Kyiv

The relationship between the maximum life span (MLS) and body weight, metabolic rate and body temperature in 349 mammalian species (The Animal Ageing & Longevity Database) were analysed. It was established that the MLS is highly and reliably correlated with the body weight ($r = 0.67$, $P < 0.00001$) and the specific metabolic rate ($r = -0.65$, $P < 0.00001$) and does not correlate with body temperature ($r = 0.049$, $P > 0.39$). In turn, the specific metabolic rate strongly correlates with the body mass ($r = -0.88$, $P < 0.00001$). It was shown that the MLS depends on the body weight both directly and through changes in metabolic rate. Taking this into account, as well as the rather high variability (82 %) of the product of the specific metabolic rate on the MLS (Rubner's constant), it is not sufficient to consider this product as a constant.

Сведения об авторе

А. В. Писарук — зав. лабораторией математического моделирования процессов старения,
д.м.н. (avpisaruk@ukr.net)