

## ЧТО МЫ МОЖЕМ УЗНАТЬ О СТАРЕНИИ И COVID-19, ИЗУЧАЯ СМЕРТНОСТЬ?

### Мини-обзор

© 2020 Л.А. Гаврилов<sup>1,2\*</sup>, Н.С. Гаврилова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Academic Research Centers, NORC at the University of Chicago, Chicago, IL, 60637, USA; E-mail: gavrilov@longevity-science.org*

<sup>2</sup> *Институт демографических исследований, ФНИСЦ РАН, 109028 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 09.07.2020

После доработки 22.08.2020

Принята к публикации 23.08.2020

Обсуждены перспективные идеи и направления дальнейших исследований биологии старения, используя анализ возрастной кинетики смертности организмов. Показано, что традиционная эволюционная теория, объясняющая старение снижающейся интенсивностью естественного отбора с возрастом, не согласуется с данными о возрастной кинетике смертности организмов. Рассмотрена гипотеза многостадийного разрушения организмов с возрастом, включающего лимитирующую стадию перехода в состояние неспецифической уязвимости («нежилец»). Обнаружено, что эффект коронавирусной инфекции COVID-19 на смертность людей является не аддитивным (как было в случае эпидемии испанки 1918 г.), а мультипликативным (пропорциональным) для возраста старше 65 лет.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** старение, смертность, COVID-19, нежилец, кинетика смертности.

**DOI:** 10.31857/S0320972520120039

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ кинетики биологических процессов широко используется в биохимии (кинетика ферментативного катализа) и других областях биологии, включая биологию старения и продолжительности жизни [1]. Цель данной работы – обсудить перспективные идеи и направления дальнейших исследований биологии старения, используя анализ возрастной кинетики смертности организмов.

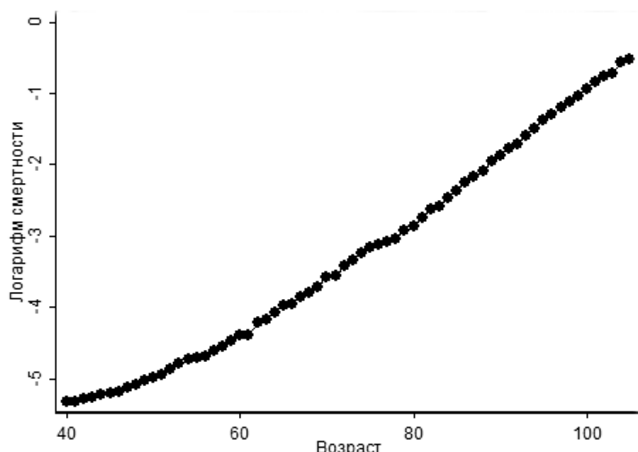
Фундаментальные биологические теории старения могут быть проверены с использованием данных о смертности и продолжительности жизни. Например, традиционная эволюционная теория объясняет старение снижающейся интенсивностью естественного отбора с возрастом. Согласно этой теории накопления мутаций, предложенной Питером Медавара, равновесная частота вредных мутаций выше для мутаций, действующих в более старших возрастах (МСВ), поскольку отбор против МСВ слабее, и баланс между появлением новых мутаций и их выбраковкой смещается в сторону более высоких уровней МСВ [2]. Одним из проверяемых предсказаний этой теории является пред-

сказание фундаментального изменения возрастной динамики смертности в очень старом пострепродуктивном возрасте, когда интенсивность естественного отбора становится ничтожной и нет возможности для ее дальнейшего снижения. Например, можно сделать прогноз, что динамика смертности в репродуктивном возрасте (20–40 лет у людей) должна принципиально отличаться от динамики смертности в экстремальном пострепродуктивном возрасте (90–105 лет).

### ПРОВЕРКА ПРЕДСКАЗАНИЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

Мы проверили эту гипотезу, используя данные U.S. Social Security Administration Death Master File (DMF). Исследование десяти однолетних (по году рождения) экстинктивных когорт, родившихся в 1886–1895 гг., показало, что темпы роста смертности с возрастом в старческом пострепродуктивном возрасте (до 105 лет) точно такие же, что и в более молодом репродуктивном возрасте и соответствуют закону Гомперца–Мейкема [3]. Этот вывод был дополнительно подтвержден исследованиями смертности в 22 одногодичных (по году рождения) когортах мужчин и женщин США, родившихся в

\* Адресат для корреспонденции.



**Рис. 1.** Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста женщин США, родившихся в 1898 г. Источник данных: Human Mortality Database

1890–1900 гг., из базы данных Human Mortality Database, а также анализом траекторий смертности в 8 когортах лабораторных мышей и 10 когортах лабораторных крыс [4].

Рисунок 1 иллюстрирует данный вывод. Следует заметить, что смертность женщин США в возрастах 100–105 лет продолжает расти экспоненциально в соответствии с траекторией, начатой в более раннем возрасте.

Это наблюдение представляет собой вызов для многих теорий старения, включая эволюционную теорию, которая объясняет старение снижением интенсивности естественного отбора с возрастом. Необходимы новые идеи, чтобы объяснить, почему точно такая же экспоненциальная динамика роста смертности наблюдается не только в репродуктивном возрасте, но и в очень старом пострепродуктивном возрасте (вплоть до 105 лет) уже после того, как интенсивность естественного отбора становится близкой к нулю (когда нет возможности для его дальнейшего снижения).

### ВОЗРАСТНАЯ И ИСТОРИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ

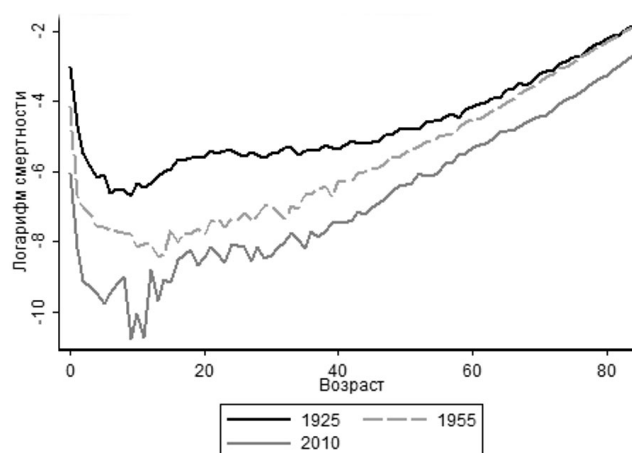
Следует отметить, что зависимость интенсивности смертности людей от возраста  $x$  после 30 лет достаточно хорошо описывается известной формулой Гомперца–Мейкема с тремя отрицательными параметрами  $A$ ,  $R$  и  $\alpha$  [1]:

$$\mu(x) = A + R \exp(\alpha x). \quad (1)$$

При этом фоновая смертность (параметр  $A$ ) не зависит от возраста и отражает смертность от внешних (экзогенных) причин смерти, в то вре-

мя возрастная смертность (слагаемое Гомперца) экспоненциально растет с возрастом и связана со старением организма. В некоторой степени эти два слагаемых соответствуют экзогенным (внешним) и эндогенным причинам смерти [1, 5]. До 1950-х гг. снижение смертности людей происходило главным образом за счет снижения фоновой смертности, в то время как возрастная смертность оставалась относительно стабильной [1] (см. также рис. 2: кривые смертности за 1925 и 1955 гг. практически совпадают для возрастов старше 80 лет). Это снижение смертности достигалось главным образом путем успешной борьбы с инфекционными заболеваниями. В 1960-е гг. фоновая смертность снизилась до предельно низкого уровня, близкого к нулю, и этот резерв дальнейшего снижения смертности был исчерпан. В результате в большинстве развитых стран произошла кратковременная стагнация продолжительности жизни в 1960-е гг. [6, 7].

Во второй половине XX в. медицине удалось повлиять на возрастную компоненту смертности, и она начала снижаться главным образом за счет снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Однако эти успехи в ряде случаев сопровождались ростом смертности от других причин (например, от болезни Альцгеймера) [8, 9]. Благодаря успехам медицины в борьбе с хроническими болезнями старости, начиная с середины 1970-х гг. большинству развитых стран удалось добиться снижения возрастной смертности, связанной со старением (см. рис. 2, кривые смертности для старших возрастов за 1955 и 2000 гг.). Это снижение возрастной компоненты смертности в развитых странах наблюдается и в настоящее время, хотя в неко-



**Рис. 2.** Зависимость логарифма интенсивности смертности от возраста женщин Швеции в 1925, 1955 и 2010 гг. Источник данных: Human Mortality Database (HMD)

торых из них опять произошла стагнация смертности (например, в США). Из рис. 2 можно заметить, что снижение смертности за период с 1955 по 2000 г. выглядит как параллельный перенос смертности вниз в полулогарифмических координатах. Таким образом, при моделировании снижения смертности за последние годы можно использовать модель пропорциональных рисков с постоянным множителем  $a$ :

$$m_{x+t} = am_x, \text{ где } 0 < a < 1, \quad (2)$$

$m_{x+t}$  — смертность в возрасте  $x$ , спустя период времени  $t$ .

Это свойство пропорционального снижения смертности используется в настоящее время при прогнозировании смертности [10]. Интерпретировать это изменение смертности можно как сдвиг возраста назад в экспоненциальной функции на одинаковое число лет во всех возрастных группах, или как формальное «омоложение», происходящее во всех возрастных группах одинаково. Действительно, в недавнем исследовании было показано, что функциональный статус и маркеры старения пожилых жителей Японии в 2017 г. соответствовали показателям в более молодых возрастах (по сравнению с маркерами, измеренными десять лет назад у людей того же возраста) [11]. Похожий результат был получен при изучении функционального статуса европейцев. Показатели когнитивного и физического функционирования, измеренного в 2013 г., формально соответствовали более молодым возрастам по сравнению с когортами того же календарного возраста в 2004 г. [12]. Таким образом, в последние годы происходит постепенное функциональное «омоложение» поколений людей одинакового календарного возраста. Однако смертность 100-летних людей за последние 80 лет практически не изменилась [13]. Таким образом, модель пропорционального изменения смертности во времени оказывается неприменимой к предельно старшим возрастам.

### ТЕОРИЯ НАДЕЖНОСТИ И ГИПОТЕЗА «НЕЖИЛЬЦА»

Обсуждая возрастную динамику смертности, следует рассмотреть еще один актуальный вопрос в изучении старения: как это возможно, чтобы различные заболевания и причины смерти «договаривались» друг с другом, чтобы в сумме произвести простую экспоненциальную функцию для смертности от всех причин смерти (учитывая, что вклад различных причин смерти в общую смертность сильно изменяется с воз-

растом)? С этим вопросом связан и традиционный подход к продлению жизни, основанный на борьбе с отдельными причинами смерти. Действительно, хорошо известно, от каких причин снизилась смертность людей в первой половине XX в. Это, в первую очередь, пневмония, грипп, туберкулез, энтериты и другие инфекционные заболевания [14]. Известно также, что смертность от каждой из указанных причин меняется с возрастом. Поэтому их ликвидация должна была бы неизбежно изменить возрастную динамику общей смертности и величину ее возрастной компоненты. Однако смертность растет с возрастом в соответствии с достаточно простой формулой Гомперца (слагаемое Мейкема в последние десятилетия близко к нулю и мало влияет на динамику смертности). Единственный способ разрешить это противоречие состоит в том, чтобы признать, что причины смерти не являются независимыми друг от друга, а согласованы между собой так, что возрастная компонента смертности растет с возрастом экспоненциально, несмотря на резкое изменение структуры причин смерти. Однако тогда возникает следующий вопрос: каким же образом причины смерти «договариваются» между собой так, что возрастная компонента смертности растет в соответствии с достаточно простым законом Гомперца?

Приведенные факты можно попытаться объяснить с помощью гипотезы ограниченной надежности организма. Согласно этой гипотезе, организм представляет собой многократно резервированную систему с высокой, но не бесконечно большой надежностью [1, 15]. Поэтому всегда существует некоторая вероятность того, что помехи в работе отдельных элементов организма случайным образом совпадут во времени, и организм перейдет в состояние неспецифической уязвимости. Такой отказ вызывает целый каскад зависимых отказов других систем в организме, поэтому непосредственных причин смерти существует много. На рисунке 3 приведена простейшая схема, иллюстрирующая смысл данной гипотезы. Согласно этой схеме, организм, находящийся в нормальном состоянии, может погибнуть лишь в экстремальных ситуациях, безусловно летальных для любого, даже самого здорового организма (что соответствует фоновой компоненте смертности, которая в развитых странах уже близка к нулю). Кроме того, в результате отказа одной из систем организма он может также перейти в состояние неспецифической уязвимости, получившее название «нежилец» [1]. Следует отметить, что это состояние имеет вполне ясный биологический смысл. Например, отказы в системе иммуните-



Рис. 3. Простейшая схема, иллюстрирующая гипотезу о существовании промежуточного состояния неспецифической уязвимости («нежилец»)

та, частота которых резко растет с возрастом, создают именно неспецифическую уязвимость к самому широкому спектру заболеваний как эндогенных, так и экзогенных [16, 17]. Попав в состояние неспецифической уязвимости, организм быстро погибает от любой первой попавшейся причины. Приведенная концепция в определенной степени перекликается с новой концепцией феноптоза, когда организм элиминируется из популяции в результате отказа множественных систем [18].

Как видно из данной схемы, возрастная компонента смертности определяется скоростью первой лимитирующей стадии перехода организма из нормального состояния в состояние неспецифической уязвимости («нежилец»). Это означает, что возрастная компонента смертности не складывается из отдельных причин смерти, а, наоборот, распределяется по ним. Иначе говоря, скорость первой лимитирующей стадии определяет величину «квоты на смерть», которая затем распределяется между ее различными конкретными проявлениями, получившими название «причин» смерти. Предложенная схема позволяет объяснить, почему ликвидация отдельных возраст-зависимых причин смерти не всегда способна изменить величину возрастной компоненты смертности. В самом деле, всякое уменьшение скорости гибели организмов, находящихся в состоянии неспецифической уязвимости, неизбежно ведет к увеличению доли организмов, находящихся в этом состоянии, и к восстановлению прежнего уровня смертности за счет повышения смертности от других причин. Однако при снижении скорости лимитирующей стадии переход в состояние неспецифической

уязвимости замедляется, и общая смертность снижается.

Гипотеза ограниченной надежности организма объясняет явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности до начала 1950-х гг., а также факты «самостоятельного» поведения общей смертности относительно составляющих ее причин. Более того, данная гипотеза позволяет обосновать справедливость формулы Гомперца–Мейкема, исходя из таких простейших представлений о природе старения, как уменьшение кратности резервирования систем организма с возрастом [1]. Поэтому представление об ограниченной надежности организма является достаточно обоснованным и естественным, чтобы использовать его в качестве рабочей гипотезы для определения путей и перспектив продления человеческой жизни.

Данная гипотеза утверждает, что проблема продления человеческой жизни не сводится к борьбе с отдельными причинами смерти. Более того, гипотеза ограниченной надежности предсказывает, что снижение смертности от отдельных причин лишь тогда приведет к существенному снижению общей смертности, когда начальный этап разрушения организма (переход в состояние неспецифической уязвимости) перестанет быть лимитирующей стадией всего процесса. По-видимому, будущее принадлежит другой стратегии, основанной на выяснении механизмов обеспечения надежности организма, лежащей в основе его неспецифической резистентности к широкому спектру повреждающих факторов. В случае успеха в этом направлении можно рассчитывать на одновременное

снижение смертности от самых разных заболеваний. Эти идеи концептуально близки к развиваемому в настоящее время в геронтологии направлению под названием «геронаука» или geroscience [19]. В основе этого направления лежит хорошо известная идея о том, что для увеличения продолжительности жизни и продолжительности здоровой жизни, в частности, необходимо перейти от борьбы с отдельными болезнями старости к замедлению патологических процессов, приводящих к старению (например, к снижению системного стерильного воспаления). По-видимому, дальнейшие успехи геронтологии следует ждать именно в развитии этого направления.

### ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ПРИ COVID-19

Несмотря на успешную борьбу с инфекционными заболеваниями, нынешняя эпидемия коронавируса показывает, что до окончательной победы в этой борьбе еще далеко. Ученые уже заметили, что COVID-19 поражает главным образом людей пожилого и старческого возраста [20]. В этом отношении полезно проверить, как COVID-19 влияет на возрастной профиль смертности и скорость старения. Инфекционные болезни в прошлом, как правило, повышали фоновую смертность, т.е. смертность во всех возрастных группах получала дополнительную и примерно одинаковую для всех возрастов аддитивную добавку  $a$ :

$$m_{x+1} = A + a + m_x, \quad (3)$$

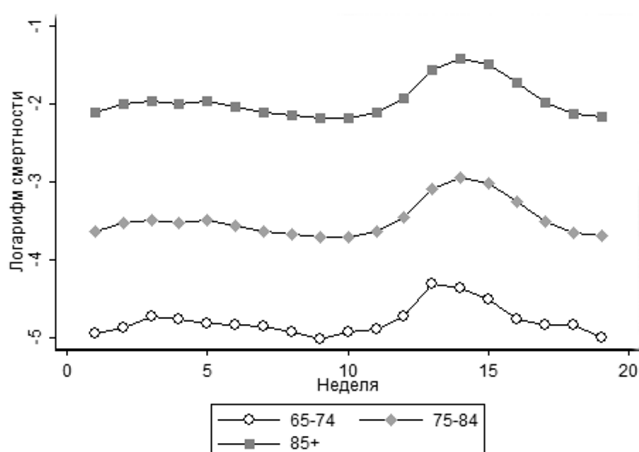


Рис. 4. Изменение логарифма смертности женщин Испании в 2020 г. по неделям для трех возрастных групп, 65–74, 75–84 и 85+ лет. Источник данных: Human Mortality Database (HMD)

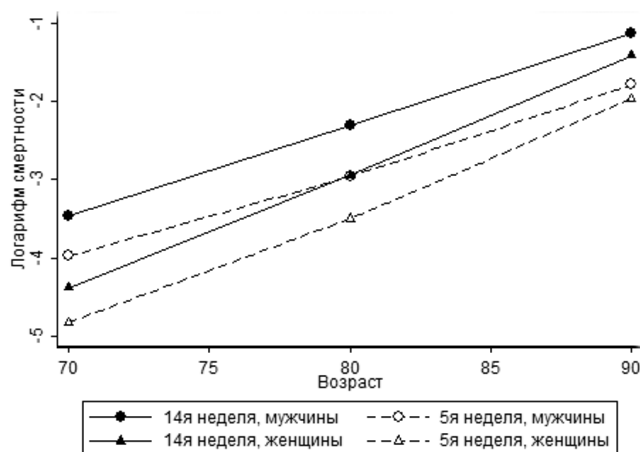


Рис. 5. Зависимость логарифма смертности от возраста до эпидемии коронавируса (пятая неделя 2020 г., светлые точки) и во время эпидемии коронавируса (14-я неделя 2020 г., темные точки) для мужчин и женщин Испании. Источник данных: Human Mortality Database

где  $A$  — базовая фоновая смертность,  $a$  — добавочная смертность в результате эпидемии,  $m_x$  — возрастная смертность до эпидемии в возрасте  $x$ . Именно по такому механизму выросла смертность во время пандемии испанки в 1918 г. [21]. Из-за этого смертность людей в молодом и среднем возрасте выросла  $\sim$  в 3,3 раза, в то время как в пожилом возрасте — всего в 1,3 раза (рассчитано на примере данных НМД по женщинам Италии). Это был результат аддитивного, а не мультипликативного механизма роста смертности во время пандемии испанки [21].

Теперь рассмотрим современную пандемию COVID-19. Данные Human Mortality Database содержат информацию об еженедельной смертности в ряде стран [22]. Данные по Испании дают возможность сравнить смертность на пике эпидемии со смертностью до эпидемии. На рис. 4 показано изменение логарифма смертности женщин Испании в 2020 г. для трех возрастных групп: 65–74, 75–84 и 85+ лет. Можно заметить, что для всех трех возрастных групп пик смертности пришелся примерно на 14-ю неделю 2020 г.

Эффект коронавируса на повозрастную смертность можно проследить, если сравнить смертность на 14-й неделе (пик эпидемии) со смертностью на пятой неделе (до начала эпидемии). Повозрастные коэффициенты смертности в НМД приведены для широких возрастных интервалов, но тем не менее позволяют оценить изменение возрастной динамики смертности до и во время эпидемии COVID-19 для возрастов старше 65 лет.

Рисунок 5 показывает возрастной профиль логарифма смертности пожилого населения Ис-

пании до и во время эпидемии для мужчин и женщин. Можно заметить, что в данном случае наблюдается достаточно четкий параллельный сдвиг смертности вверх как для женщин, так и для мужчин. Таким образом, к описанию смертности во время эпидемии COVID-19 можно применить модель пропорциональных рисков с постоянным множителем  $a$ :

$$m_{x+t} = am_x, \text{ где } a > 1. \quad (4)$$

Смертность пожилого населения Испании (старше 75 лет) в момент эпидемии была пропорционально повышена в старших возрастах в 1,9 раза у мужчин и 1,7 раза у женщин (см. рис. 4 и 5). Интересно отметить, что в более молодых возрастах (до 50 лет) пандемия коронавируса практически не повлияла на уровень общей смертности в этой стране (как следует из нашего анализа более детальных данных по пятилетним возрастным группам, приведенных в Human Mortality Database).

В отличие от модели пропорционального уменьшения смертности в истории, здесь наблюдается не формальное «омоложение», а одномоментное и временное «состаривание» популяции в период эпидемии. В рамках обсуждаемой гипотезы возможно, что переход в состояние неспецифической уязвимости («нежилец») происходит быстрее под действием коронавирусной инфекции, либо, что эта инфекция быстрее «добывает» нежилцов («harvesting effect»). Мультипликативный характер роста смертности во время эпидемии COVID-19 является существенным отличием этой эпидемии от

пандемии испанки 1918 г. [21]. Этот механизм также объясняет преимущественное поражение пожилой части населения по сравнению с испанкой 1918 г. При этом, как и в случае с испанкой, актуарная скорость старения популяции (относительные темпы роста смертности с возрастом) не меняется в старших возрастах (65+ лет). Однако т.н. «компенсационный эффект смертности» (уменьшение относительных различий в смертности с возрастом [1]) четко наблюдается при сравнении смертности мужчин и женщин как до, так и во время эпидемии (рис. 5).

Таким образом, анализ возрастной динамики смертности позволяет исследовать возможные механизмы её изменения при старении и стрессовых инфекционных нагрузках.

**Благодарности.** Авторы благодарят участников Международной конференции МГУ «Homo Sapiens Liberatus» (Москва, февраль 2020 г.) и академика Владимира Петровича Скулачева за полезное обсуждение результатов этого исследования [23].

**Финансирование.** Работа частично поддержана грантом НИИ R21AG054849.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов изучения. В статье использованы данные, опубликованные в открытых источниках.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (1991) *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*, Harwood Academic Publisher, New York.
- Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2002) Evolutionary theories of aging and longevity, *ScientificWorldJournal*, **2**, 339-356, doi: 10.1100/tsw.2002.96.
- Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2011) Mortality measurement at advanced ages: a study of the Social Security Administration Death Master File, *N. Amer. Actuarial J.*, **15**, 432-447, doi: 10.1080/10920277.2011.10597629.
- Gavrilova, N. S., and Gavrilov, L. A. (2015) Biodemography of old-age mortality in humans and rodents, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **70**, 1-9, doi: 10.1093/gerona/glu009.
- Carnes, B. A., Holden, L. R., Olshansky, S. J., Witten, T. M., and Siegel, J. S. (2006) Mortality partitions and their relevance to research on senescence, *Biogerontology*, **7**, 183-198, doi: 10.1007/s10522-006-9020-3.
- Gavrilov, L. A., Gavrilova, N. S., and Nosov, V. N. (1983) Human life span stopped increasing: why? *Gerontology*, **29**, 176-180, doi: 10.1159/000213111.
- Ouellette, N., Barbieri, M., and Wilmoth, J. R. (2014) Period-based mortality change: turning points in trends since 1950, *Popul. Dev. Rev.*, **40**, 77-106, doi: 10.1111/j.1728-4457.2014.00651.x.
- Mesle, F., and Vallin, J. (2006) Diverging trends in female old-age mortality: The United States and the Netherlands versus France and Japan, *Popul. Dev. Rev.*, **32**, 123-145, doi: 10.1111/j.1728-4457.2006.00108.x.
- Mesle, F., and Vallin, J. (2011) *Historical Trends in Mortality*. in *International Handbook of Adult Mortality* (Rogers, R., and Crimmins, E., eds) Springer, New York, pp. 9-47.
- Lee, R. (2013) The Lee-Carter method for forecasting mortality, with various extensions and applications, *N. Amer. Actuarial J.*, **4**, 80-91, doi: 10.1080/10920277.2000.10595882.
- Suzuki, T., Nishita, Y., Jeong, S., Shimada, H., Otsuka, R., et al. (2020) Are Japanese older adults rejuvenating? Changes in health-related measures among older community dwellers in the last decade, *Rejuven. Res.*, doi: 10.1089/rej.2019.2229.
- Ahrenfeldt, L., Lindahl-Jacobsen, R., Rizzi, S., Thinggaard, M., Christensen, K., and Vaupel, J. (2018) Comparison of cognitive and physical functioning of Europeans in 2004-05 and 2013, *Int. J. Epidemiol.*, **47**, 1518-1528, doi: 10.1093/ije/dyy094.

13. Gavrilov, L. A., Gavrilova, N. S., and Krut'ko, V. N. (2017) The future of human longevity, *Gerontology*, **63**, 524-526, doi: 510.1159/000477965.
14. Bourgeois-Pichat, J. (1979) Future outlook for mortality decline in the world, in *Prospects of Population: Methodology and Assumptions*, United Nations, NY, pp. 227-266.
15. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2006) Reliability Theory of Aging and Longevity, in *Handbook of the Biology of Aging* (Masoro, E. J., and Austad, S. N., eds) 6 Edn., Academic Press, San Diego, pp. 3-42.
16. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., and Santoro, A. (2018) Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **14**, 576-590, doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
17. Naumova, E., Ivanova, M., and Pawelec, G. (2011) Immunogenetics of ageing, *Int. J. Immunogenet.*, **14**, 576-590, doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01022.x.
18. 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*, **12**, 5566-5584, doi: 10.18632/aging.102981.
19. Burch, J., Augustine, A., Frieden, L., Hadley, E., Howcroft, T., et al. (2014) Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **69**, S1-S3, doi: 10.1093/gerona/glu041.
20. Blagosklonny, M. (2020) From causes of aging to death from COVID-19, *Aging*, **12**, 10004-10021, doi: 10.18632/aging.103493.
21. Gavrilova, N. S., and Gavrilov, L. A. (2020) Patterns of mortality during pandemic: an example of Spanish flu pandemic of 1918, *Population Economics*, **4**, 56-64, doi: 10.3897/popecon.4.e53492.
22. Human Mortality Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available at www.mortality.org or www.humanmortality.de (retrieved on 6.5.2020)
23. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2020) Matters of life and death: what can we learn about aging from mortality and longevity studies? In *Homo Sapience Liberatus. Proceedings of the 3rd International Conference in Celebration of the 85th Birthday of Professor V. P. Skulachev. Abstract Book*, Torus Press, Moscow, pp. 27-28, doi: 10.30826/HomoSapiens-2020-16.

## WHAT CAN WE LEARN ABOUT AGING AND COVID-19 BY STUDYING MORTALITY?

### Mini-Review

**L. A. Gavrilov<sup>1,2\*</sup> and N.S. Gavrilova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Academic Research Centers, NORC at the University of Chicago, 60637 Chicago, IL, USA; e-mail: gavrilov@longevity-science.org*

<sup>2</sup> *Institute for Demographic Research, Federal Center of Theoretical and Applied Sociology, Russian Academy of Sciences, 109028 Moscow, Russia*

Received July 9, 2020  
Revised August 22, 2020  
Accepted August 23, 2020

Promising ideas and directions for further research into biology of aging are discussed using analysis of the age-related kinetics of organisms' mortality. It is shown that the traditional evolutionary theory explaining aging by decreasing force of natural selection with age is not consistent with the data on age-related mortality kinetics. The hypothesis of multistage destruction of organisms with age, including the rate-limiting stage of transition to a state of non-specific vulnerability ("non-survivor"), is discussed. It is found that the effect of the COVID-19 coronavirus infection on mortality is not additive (as it was the case with the Spanish flu epidemic in 1918), but multiplicative (proportional) for ages over 65 years.

*Keywords:* aging, mortality, COVID-19, non-survivor, mortality kinetics