

3. *Carey J. R.* How mediterranean fruit flies resist aging, live long and remain fertile. In: *Paradoxes of longevity* / Robine J.-M., Forette B., Franceschi C. and Allard M., Eds. — N.-Y., 1999. — P. 23–34.
4. *Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K.*, et. al. *Biodemographic Trajectories of Longevity* // *Science*. — 1998. — Vol. 280. — P. 855–860.
5. *Carey J. R.* *Insect biodemography* // *Ann. Rev. Entomol.* — 2001. — Vol. 46. — P. 79–110.
6. *Carnes B.A., Olshansky S.J., Grahn D.* Biological evidence for limits to the duration of life // *Biogerontology*. — 2003. — Vol. 4. — P. 31–45.
7. *Hayflick L.* “Anti-aging” is an oxymoron // *Journ. Geront. Biol.* — 2004. — Ser. 59a. — P. 573–578.
8. *Новосельцев В. Н.* Математическое моделирование организма // *Наука в России*. — 2003. — № 1. С. 52–58.
9. *Lutz W., O'Neill B.C., Scherbov S.* Europe's population at a turning point // *Science*. — 2003. — Vol. 299. — P. 1991–1992.
10. *Goldstein J., Lutz W., Testa M.R.* The emergence of sub-replacement family size ideals in Europe // *Pop. Res. Policy Review*. — 2003. — Vol. 22. — P. 479–496.
11. *Goldstein J., Lutz W., Scherbov S.* Long-term population decline in Europe: the relative importance of tempo effects and generation length // *Pop. Dev. Review*. — 2003. — Vol. 29. — P. 699–707.
12. *O'Kane C. J.* Modelling human diseases in *Drosophila* and *Caenorhabditis* // *Seminars in Cell & Dev. Biol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 3–10.
13. *Gavrilova N. S., Gavrilov L. A., Semyonova V. G., Evdokushkina G. N.* Does exceptional human longevity come with a high cost of infertility? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1019. — P. 513–517.

В. Н. Новосельцев

☎ (095) 334-88-91

E-mail: Novoselc@ipu.rssi.ru



УДК 577.71:519.95

НОВЫЕ ИДЕИ, МЕТОДЫ И ПРОБЛЕМЫ В МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СТАРЕНИЯ

А.И. Яшин, С.В. Украинцева

Университет Дьюка, г. Дюрам, США

Отмечено, что традиционные демографические методы анализа заболеваемости, смертности и других характеристик человеческих и других популяций в целях упрощения расчетов не принимают во внимание два важных свойства, определяющих связь любой популяции с внешней средой. Первое связано с различиями в шансах заболеть и умереть среди индивидуумов, составляющих популяцию, второе — с наличием зависимости между жизненно важными биологическими характеристиками (такими, как продолжительность жизни, возраст начала заболевания и т. п.) у генетических родственников и индивидуумов, имеющих общие культурные и другие жизненные стандарты. Рассмотрены подходы к моделированию старения и выживания с учетом указанных свойств в динамике популяций; а также сформулирован ряд нерешенных проблем в области моделирования и управления при наличии неполной информации. Обсуждены перспективные биологические гипотезы, которые могут быть исследованы с помощью новых моделей.

ВВЕДЕНИЕ

Каждая реальная популяция обладает определенной структурой и особенностями, которые часто имеют латентный характер и описываются скрытыми переменными и параметрами. Изучение таких структур и особенностей улучшает возможности предвидения реакций наблюдаемых популяционных характеристик (таких, как заболеваемость, инвалидность и смертность) на изменения внешних факторов. Одной из ненаблюдаемых

характеристик является индивидуальная предрасположенность к заболеваниям и гибели (уязвимость). Индивидуальные различия в уязвимости характеризуют неоднородность популяции и подчиняются определенным закономерностям, которые могут быть описаны вероятностными функциями распределения с неизвестными параметрами. Еще один необходимый элемент описания касается функции риска: она должна зависеть от уровня уязвимости (ненаблюдаемой) и наблюдаемых переменных. Возраст индивидуума может быть одной из



таких переменных. Индивидуальные риски могут быть зависимыми. Так, родственные связи могут определять наследственную предрасположенность к заболеваниям у близких родственников. Общие традиции, культурные и другие особенности, разделяемые членами этнических, социальных или профессиональных групп, также порождают зависимость между соответствующими рисками у индивидуумов, принадлежащих группе. В настоящей работе мы рассмотрим способы учета скрытой неоднородности и зависимости между соответствующими рисками в моделях популяционных характеристик, а также обсудим ряд эффектов, к которым приводит этот учет.

1. УЧЕТ СКРЫТОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ

Для учета скрытых различий в шансах гибели применяются модели неоднородности уязвимости. Различают модели с постоянной [1, 2] и переменной [3] уязвимостью. Интересные примеры применения моделей дискретной неоднородности для анализа генетических данных об индивидуумах, чей возраст перевалил за сто лет, рассмотрены в работах [4, 5].

1.1. Модели постоянной уязвимости

Суть моделей с постоянной уязвимостью сводится к введению случайной неотрицательной величины Z , называемой уязвимостью, подчиняющейся определенному закону распределения (например, гамма- или логнормальному), и выбору параметрического представления для “базового” риска $\mu_0(x)$ как функции возраста x . Риск $\mu(x, Z)$ для отдельного индивидуума, характеризующегося уязвимостью Z , представляется произведением:

$$\mu(x, Z) = Z\mu_0(x). \quad (1)$$

Фундаментальным для проведения статистических расчетов является соотношение между маргинальным $\bar{\mu}(x)$ и условным $\mu(x, Z)$ рисками

$$\bar{\mu}(x) = E(\mu(x, Z)|T > x) = \mu_0(x)T(Z|T > x). \quad (2)$$

Наличие скрытой неоднородности приводит к смещению регрессионных оценок Кокса от их истинных значений [6]. Отметим также, что модели постоянной уязвимости являются неидентифицируемыми: для любой (наблюдаемой) функции смертности $\bar{\mu}(x)$ всегда найдется бесчисленное множество функций $\mu_0(x)$ и функций распределения уязвимости, удовлетворяющих соотношению (2). Трудности этого подхода связаны с обоснованием представления (1) выбором параметрического описания $\mu_0(x)$ и распределения уязвимости, а также фактом, что многие факторы уязвимости не являются постоянными, а меняются с возрастом и поколениями индивидуумов. Замечательный результат теории зависимых рисков заключается в возможности избежать параметрического описания $\mu_0(x)$ при анализе мультивариантных данных о смертности среди зависимых индивидуумов. Изменение характеристик неоднородности с возрастом удастся учесть в моделях переменной уязвимости, играющих важную роль при анализе данных продольных исследований процессов старения и развития хронических заболеваний.

1.2. Стохастические модели переменной уязвимости

В таких моделях предполагается, что факторы неоднородности (например, показатели, характеризующие физиологическое состояние организма) Y_x , влияющие на риск $\mu(x, Y_x)$ гибели индивидуума, случайно меняются с возрастом. Аналог соотношения (2) имеет вид [3]:

$$\bar{\mu}(x) = E(\mu(x, Y_x)|T > x). \quad (3)$$

Соотношение (3) означает, что наблюдаемый риск (т. е. риск, подсчитанный по эмпирическим данным) является результатом условного усреднения индивидуальных рисков. Усреднение происходит среди тех, кто дожил до возраста x . Отметим, что средние значения и ковариационные матрицы значений физиологических или других показателей, измеренных у индивидуумов в когорте, также являются результатом условного усреднения. Это наблюдение оказывается важным для интерпретации результатов анализа. Оно свидетельствует о том, что средние возрастные траектории по когорте не являются “средними биологическими” траекториями. В них присутствует смещение, вызванное выбытием наиболее уязвимых индивидуумов из состава популяции, участвующей в усреднении. Для выделения “биологической” компоненты требуется более подробная математическая модель переменной уязвимости.

Предположим, что ненаблюдаемые (или частично наблюдаемые) значения физиологического индекса Y_t меняются с возрастом, подчиняясь стохастическому дифференциальному уравнению:

$$dY_t = a_1(f_1(t) - Y_t)dt + b(t)dW_t, Y_0,$$

где $f_1(t)$ — функция, характеризующая динамику гомеостатических механизмов, связанных с физиологическими процессами Y_t ; W_t — винеровский процесс; a_1 — коэффициент обратной связи; $b(t)$ — коэффициент диффузии; Y_0 — нормально распределенная случайная величина, а условный риск имеет вид:

$$\mu(t, Y_t) = \mu_0(t) + (Y_t - f(t))\mu_1(t),$$

здесь $f(t)$ — детерминированная функция, описывающая “идеальное” изменение физиологического показателя Y_t . Эта функция является эталоном возрастных изменений в организме для процесса Y_t , при котором смертность достигает минимума. Для простоты мы рассмотрим одномерный случай. Обобщение на многомерную ситуацию не представляет труда. Заметим, что, вообще говоря, функции $f_1(t)$ и $f(t)$ необязательно близки. Хотя нормальное функционирование по определению ассоциируется с минимальным риском, возможностей гомеостатических механизмов может не хватать для достижения этого минимума. В этом случае полезным может оказаться соотношение, описывающее динамику адаптации функции $f_1(t)$ к функции $f(t)$:

$$\frac{df_1(t)}{dt} = a_2(t)(f_1(t) - f(t)), \quad f_1(t) = f_{10}, \quad (4)$$

где $a_2(t)$ — коэффициент, характеризующий скорость адаптации. Заметим, что он убывает с возрастом. Для функции дожития в этом случае имеем:

$$P(T > t) = \exp \left\{ - \int_0^t \mu_0(u) du - \int_0^t (m_u - f(u))^2 \mu_1(u) du - \int_0^t \mu_1(u) \gamma_u du \right\}.$$

Соответствующая функция смертности имеет вид:

$$\bar{\mu}(t) = \mu_0(t) + (m(t) - f(t))^2 \mu_1(t) + \mu_1(t) \gamma(t),$$

где

$$\frac{dm(t)}{dt} = a_1(f_1(t) - m(t)) - 2\gamma(t)\mu_1(t)(m(t) - f(t)), \quad (5)$$

$$\frac{d\gamma(t)}{dt} = -2a_1(t)\gamma(t) + b^2(t) - 2\gamma^2(t)\mu_1(t). \quad (6)$$

Два последних уравнения описывают динамику условного среднего и условной дисперсии процесса Y_t . Заметим, что уравнение гомеостатической адаптации (4) может быть записано в более общем виде, включающем диффузионную (шумовую) компоненту в правую часть. В этом случае уравнения (5) и (6) должны быть дополнены соотношениями для оценок функции $f_1(t)$ и соответствующих элементов ковариационных матриц. В случае, когда значения процесса Y_t , скажем Y_1, Y_2, \dots, Y_n , наблюдаются в моменты t_1, t_2, \dots, t_n , эти уравнения должны решаться на возрастных интервалах $[t_0, t_1], \dots, [t_{n-1}, t_n], [t_n, t)$ с начальными условиями Y_0, Y_1, \dots, Y_n , соответственно [3]. Описанная модель оказывается чрезвычайно полезной при анализе данных продольных исследований.

2. УЧЕТ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ИНДИВИДУАМИ

Для изучения эффектов зависимости между продолжительностями жизни или другими интервалами (например, возрастами начала заболевания) у родственников необходимо сконструировать совместное распределение этих интервалов (например, двумерное, в случае близнецов), отражающее суть механизмов, порождающих соответствующие зависимости. Так, например, если зависимость между индивидуумами осуществляется через генетические и средовые факторы, определяющие предрасположенность к заболеваниям, то адекватными могут оказаться модели коррелированной уязвимости [7–10]. Существенными в этих моделях являются предположения о линейной зависимости функций риска зависимых индивидуумов от значения уязвимости (пропорциональный риск) и о совместном распределении этих величин (двух в случае близнецов) среди индивидуумов в популяции.

2.1. Модели коррелированной уязвимости

В этих моделях предполагается, что индивидуальные условные риски имеют вид: $\mu_i(x, Z_i) = Z_i \mu_{0i}(x)$, где, в случае двух индивидуумов, $i = 1, 2$, а уязвимости Z_1, Z_2 являются зависимыми случайными величинами с коэф-

фициентом корреляции ρ . Заметим, что в случае положительной корреляции

$$S(x_1, x_2) = P(T_1 > x_1, T_2 > x_2) > P(T_1 > x_1)P(T_2 > x_2) = S(x_1)S(x_2),$$

а следовательно, и

$$P(T_1 > x_1 | T_2 > x_2) > P(T_1 > x_1).$$

Здесь $S(x_1, x_2) = P(T_1 > x_1, T_2 > x_2)$ — бивариантная функция дожития для двух зависимых индивидуумов с продолжительностями жизни T_1 и T_2 , $S(x_i) = P(T_i > x_i)$, $i = 1, 2$ — маргинальные функции дожития. Одно из достаточных общих представлений двумерной функции дожития в моделях коррелированной уязвимости получено в работе [11]:

$$S(x_1, x_2) = S(x_1)^{1-\rho} S(x_2)^{1-\rho} \times \exp \left\{ \frac{\rho(1-\alpha)}{\alpha\sigma^2} \left[1 - \left(\left(1 - \frac{\alpha\sigma^2}{1-\alpha} \ln S(x_1) \right)^{\frac{1}{\alpha}} + \left(1 - \frac{\alpha\sigma^2}{1-\alpha} \ln S(x_2) \right)^{\frac{1}{\alpha}} - 1 \right)^\alpha \right] \right\}, \quad (7)$$

где σ^2 — дисперсия уязвимости, параметр α характеризует дополнительные свойства распределения. Остальные обозначения введены ранее. Ряд известных распределений являются частными случаями представления (7). Так, широко применяемая модель гамма-распределенной коррелированной уязвимости соответствует случаю $\alpha = 0$ [7]. Обратное гауссовское распределение получается при $\alpha = 0,5$. Версии этой модели были использованы при изучении генетического влияния на продолжительность жизни, продолжительность активного периода жизни или момент начала хронического заболевания [12]. Зависимость между продолжительностями жизни у индивидуумов может также оказаться существенной при расчете стратегий страхования жизни или здоровья. Поясним сказанное на примере.

2.2. Стратегии страховой компании

Предположим, что некая страховая компания продает пожизненную ренту индивидуумам из некоторой популяции. Пожизненная рента — это контракт, по которому покупающий (клиент) (обычно человек предпенсионного возраста x) одноmomentно выплачивает компании сумму денег $P(x)$, а компания за это обязуется в течение всей оставшейся жизни клиента ежегодно выплачивать ему сумму денег c . Ясно, что сделка будет выгодна для компании при условии

$$P(x) > cE(T - x | T > x), \quad (8)$$

т. е. если цена ренты в момент сделки превышает среднюю выплату клиенту возраста x в течение его оставшейся жизни. (Правильная запись соотношения (8) должна содержать дисконтирование, т. е. учитывать обесценивание денег со временем. Мы не вводим этой зависимости, чтобы не усложнять пример, поскольку для пояснения сути эффекта зависимости между рисками на стратегию страховой компании это несущественно.) Для расчета математического ожидания в правой части неравенства (8) обычно достаточно воспользоваться таблицами дожития, которые изначально и были придуманы для этих целей. Такая стратегия полностью оправдана, если популяция клиентов является репрезентативной вы-



боркой из всей популяции, по которой строились таблицы дожития.

Часто решение клиента застраховать свою жизнь и здоровье в конкретной компании определяется семейными традициями, например, он или она выбирают компанию, услугами которой пользовались их долго живущие родители или другие родственники. Клиенты, родители которых жили недолго, могли не успеть получить соответствующий совет от родителей или родители вообще не успели воспользоваться услугами компании. Предположим для простоты, что клиенты компании представляют собой группы таких родственников, и информация о родственных связях известна компании. Поскольку продолжительности жизни родственников зависимы, расчет ожидаемой продолжительности оставшейся жизни для вновь прибывшего клиента может быть сделан с учетом информации о продолжительности жизни его родственников. Так, если известно, что один из родителей (с продолжительностью жизни T_2) пережил возраст y , то соотношение (8) приобретает вид:

$$P(x, y) > cE(T_1 - x | T_1 > x, T_2 > y) > cE(T_1 - x | T_1 > x).$$

Здесь T_1 — продолжительность жизни клиента, а $P(x, y)$ — предполагаемая цена ренты. Даже в случае $y = x$, т. е. если клиент прибегает к услугам компании в том же возрасте, что и его родитель,

$$P(x, x) > cE(T_1 - x | T_1 > x, T_2 > x) > cE(T_1 - x | T_1 > x).$$

Следовательно, при таком наборе клиентов компания может разориться, если она не увеличит значения цен на ренту или не уменьшит размер последующих выплат. Заметим, что процедуры расчета цен и выплат — внутреннее дело каждой компании. Клиент принимает решение о покупке ренты на основании выставленных цен. Важный вывод из этого примера для страховых компаний заключается в необходимости изучения популяции своих клиентов, не полагаясь на официальные демографические данные. Для клиента, как показывает этот пример, важно понимание, что слишком низкая цена контракта при наличии родственных связей у клиентов грозит компании банкротством, а, следовательно, и потерей последующих выплат клиентам.

3. НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ГИПОТЕЗЫ В ОБЛАСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

Изложенные подходы к математическому моделированию популяционных характеристик являются лишь примерами направлений исследования, в которых моделирование может сыграть существенную роль. Ясно, что возможности моделирования процессов старения и развития заболеваний не ограничиваются указанными случаями. Наиболее перспективным представляется применение математических моделей для исследования механизмов старения и развития заболеваний, изучения факторов и связей, определяющих общественное здоровье и тенденции его изменения.

Опыт работы в области моделирования процессов в биологии, медицине, демографии, здравоохранении и других областях показывает, что один из наиболее трудных этапов в построении моделей заключается в формулировке проблем, имеющих биологическую, медицин-

скую, эпидемиологическую или иную прикладную значимость, допускающих описание и исследование средствами моделирования. Для преодоления этого этапа стимулируются междисциплинарные исследования и проекты, проводятся научные совещания и тематические конференции с участием представителей разных областей исследований. Указанные меры вносят существенный вклад в создание математической и вычислительной платформы для объединения биологических, медицинских и других знаний. Однако в области, занимающейся изучением закономерностей старения организма возможности междисциплинарных исследований оказываются ещё далеко не исчерпанными. Наиболее продуктивным остается подход, обеспечивающий доступ к данным и результатам исследований процессов старения, полученным в исследовательских группах, изучающих разные биологические объекты, возможность регулярных контактов с экспертами в соответствующих областях и желание разобраться в ситуации. Даже при наличии встречных интересов для реализации перечисленных возможностей требуется значительное время совместной работы представителей разных научных дисциплин. Поскольку опыт такой работы у нас имеется, мы решили не ограничиться обсуждением двух подходов к обработке данных в области старения и выживания, но и привести описание ряда ситуаций и проблем в демографии и биологии старения, а также результатов экспериментальных исследований, в которых создание и развитие новых математических и компьютерных моделей может существенно продвинуть понимание существа вопроса.

3.1. Механизмы старения интересны, но не совсем понятны

Принципиальная особенность рассматриваемых систем и процессов заключается в том, что их исследование требует междисциплинарных усилий. Ограниченная возможность систематизировать и адекватно использовать накопленные данные и знания о механизмах старения и развития заболеваний, полученные в разных областях исследований, является одним из наиболее серьезных препятствий на пути осмысления и систематизации результатов и выработки понимания соответствующих механизмов. Неожиданные демографические тренды, необъяснимые эпидемиологические явления, загадочные, парадоксальные результаты экспериментальных исследований неизбежны в таких ситуациях. Приведенные далее примеры иллюстрируют сложившуюся ситуацию.

Популяционные тренды продолжают удивлять демографов. Несмотря на тот факт, что тренды состояния здоровья и долголетия человеческой популяции были объектами многочисленных исследований в течение прошлого столетия, многие современные демографические тенденции продолжают удивлять демографов. Ожидаемая продолжительность жизни продолжает увеличиваться [13], несмотря на пессимистические прогнозы ряда специалистов [14]. Процесс “ректангуляризации” функции дожития (тренд, в снижении смертности типичный для первой половины прошлого столетия), неожиданно сменился на параллельный сдвиг всей кривой дожития вправо [15], породив беспрецедентный рост пропорции столетних в популяциях развитых стран [16]. Эти изменения не только не были предсказаны, но и оставались незамеченными в течение нескольких декад.

Неожиданным также оказался рост заболеваемости аллергическими и аутоиммунными болезнями населения развитых стран. Заболеваемость астмой увеличилась втрое в течение двух деkad [17, 18]. Этот рост замедлился только недавно [19]. Причины, порождающие подобные тренды, остаются пока неизвестными. Рост заболеваемости болезнью Альцгеймера напоминает эпидемию и остается необъясненным [20]. Несмотря на то, что начиная с 1990 г. в некоторых странах (США, Дания, Швеция) обозначилась тенденция к уменьшению риска заболеть онкологическими болезнями [21–23], в большинстве других стран этот риск продолжает увеличиваться. Это происходит на фоне повсеместного уменьшения риска рака, связанного с инфекционными причинами [23, 24] и общей тенденции в снижении риска заболеть рядом наиболее распространенных форм рака (рак легких и рак простаты у мужчин, рак матки у женщин и рак желудка у обоих полов). Для ряда других распространенных форм рака этот риск продолжает увеличиваться (рак кожи, рак груди у женщин) [25]. По непонятным пока причинам наблюдается быстрый рост риска заболеть раком крови и лимфатических узлов, раком почек и гипопфиза [21, 24, 26].

Утверждения о свершившемся эпидемиологическом переходе могут оказаться преждевременными. Возврат многих “побежденных” инфекционных заболеваний и появление новых подвергают сомнению простой однонаправленный эпидемиологический переход от эры инфекционных патологий к эпохе дегенеративных хронических заболеваний и “болезней цивилизации” [27]. Недавний анализ показал, что более 175 человеческих патогенов (более 12% известных) появляются вновь, и что 37 новых болезней зарегистрировано с 1973 г. [28]. В настоящий момент человечество не располагает надежным инструментом для предсказания будущих изменений спектра человеческой заболеваемости, и оценки опасности, связанной с возможностью новых эпидемий, иницированных мутантными бактериями и вирусами, адаптированными к имеющемуся арсеналу антибиотиков и других лекарств. Стала осознаваться необходимость экспозиции организма к патогенам для стимуляции развития инфраструктуры системы иммунной защиты. Однако delicate динамические соотношения между частотой и уровнями антигенной нагрузки и адекватным развитием иммунной системы еще до конца не изучены. Влияние антигенной стимуляции на процессы старения иммунной системы и всего организма недостаточно изучено.

Механизмы пластичности кривой смертности неясны. Экспериментальные и демографические данные обнаруживают высокую пластичность характеристик смертности в популяциях лабораторных животных и человека (т. е. широкий диапазон ее изменений в зависимости от влияющих факторов). Способность характеристик индивидуального старения организма подвергаться изменениям под влиянием внешних факторов или генетических преобразований — одна из возможных причин. Ни диапазон, ни механизмы таких изменений не изучены. Модификация распределения факторов неоднородности в популяции также может внести существенный вклад в изменения кривых смертности. Однако многие факторы, определяющие индивидуальные различия в предрасположенности к заболеваниям, также как и их зависимость от других факторов, остаются неизвестными.

Кривая смертности является неадекватной мерой индивидуального старения. Многие исследователи, изучающие старение живых организмов, ассоциируют на-

клон логарифма кривой смертности со скоростью старения. В работе [29] показано, что такая интерпретация не всегда уместна. Она может приводить к парадоксальным выводам, например, о том, что увеличение средней продолжительности жизни, без соответствующего увеличения максимальной (случай ректангуляризации кривой дожития в популяции), соответствует увеличению скорости индивидуального старения. В действительности эта скорость может не меняться вообще при данных изменениях смертности [29].

Индивидуальное старение организма может пониматься как возрастное снижение его устойчивости к стрессовым воздействиям (см. далее о стрессоустойчивости), в то время как смертность характеризует шансы его гибели. Чтобы понять, как связаны между собой старение и смертность, нужно, в первую очередь, понять наиболее вероятные механизмы индивидуальной устойчивости к стрессовым воздействиям. В организме существует три главных эшелона защиты от стресса [30]:

(i) первый несет ответственность за восприимчивость организма к стрессу (т. е. обеспечивает робастность);

(ii) второй характеризует его способность быстро восстанавливать минимально необходимые функции (т. е. отвечает за скорость восстановления);

(iii) третий обеспечивает полноту и качество восстановления до исходного, дострессового, состояния путем ремонта поврежденных систем и молекул, а также компенсации их функций.

Наклон логарифма кривой смертности может меняться как в результате изменения характеристик стрессовых воздействий, так и в результате изменения каждой из различных стратегий защиты от стресса.

Старение сопровождается снижением стрессоустойчивости. Среди медиков и геронтологов растет понимание того, что наиболее важное, с точки зрения заболеваемости и смертности, универсальное проявление старения заключается в снижении сопротивляемости организма стрессовым воздействиям. Это снижение имеет три главных фенотипических проявления согласно трем, перечисленным ранее, стратегиям защиты от стресса в организме: (i) организм становится более уязвим к малым стрессам или менее робастным (например, повреждается от воздействий, ранее не оказывавших эффекта, таких как, например, изменение в питании); (ii) организм медленнее восстанавливается до первоначального состояния (нормы), в котором он находился до воздействия стресса; (iii) некоторые из воздействий, после которых молодой организм полностью восстанавливается, в старости не компенсируются даже по прошествии долгого времени и могут привести к возникновению хронической патологии или даже оказаться летальными. Количественный анализ механизмов старения может быть проведен методами математического моделирования [31–33].

Аллостатическая нагрузка и развитие заболеваний. Как сказано выше, эффекты постоянно действующих стрессовых факторов на живой организм зависят от его уязвимости к соответствующим воздействиям (робастности). При пониженной робастности или повышенной стрессовой нагрузке, действующей достаточно длительное время, такой стресс вызывает напряженную работу адаптивных механизмов, стремящихся обеспечить функционирование организма в новых условиях, ликвидировать отклонение показателей системы от их значений, наблюдаемых при отсутствии стресса. В результате накапливаются побочные эффекты такой хронической



адаптации, которые называют “аллостатической нагрузкой”. Накопление побочных эффектов может привести к развитию патологии. Снижение стрессоустойчивости организма в результате старения, при той же самой стрессовой нагрузке, рано или поздно приводит к перенапряжению адаптивных механизмов, накоплению побочных эффектов адаптации и возникновению хронических заболеваний. Таким образом, один из механизмов, связывающий старение и здоровье, связан с действием стрессовых факторов на организм. Количественные аспекты этой связи требуют дополнительного исследования с помощью соответствующих математических и компьютерных моделей.

Роль стрессоустойчивости отдельных клеток в старении организма. Реакция организма на стресс может сопровождаться изменениями среды, окружающей клетку в соответствующем органе или ткани, которые могут оказаться неблагоприятными для ее функционирования (например, ограничение питания, потребление кислорода) и восприниматься клеткой как стрессовое воздействие или нести сигнал о “неблагополучии” в окружающей клетку среде. Нехватка питания или кислорода может повредить клетку и даже дать сигнал к ее самоуничтожению (апоптозу). Уменьшение числа соматических клеток стимулирует деление и последующую дифференцировку стволовых клеток (при наличии таковых), с целью замещения утраченных. В результате в соответствующей ткани увеличивается пропорция молодых прекрасно функционирующих клеток. В этом случае стресс способствует обновлению органов и тканей. “Гормезис долголетия” может быть результатом такой реакции. В то же время гибель клеток от апоптоза в тканях, где функционирование стволовых клеток ослаблено (или они отсутствуют вовсе) приводит к снижению возможности ткани выполнять свои функции, а следовательно, к патологии органа или системы, а затем и к гибели организма. Отметим амбивалентную роль клеточного апоптоза в развитии хронических заболеваний. Так, при повышенном апоптозе можно ожидать снижения шансов заболеть онкологическими болезнями, но повышения шансов смерти от инсульта или инфаркта миокарда, а при пониженном, наоборот.

Стратегия защиты от стресса может влиять на скорость старения. Чтобы избежать разрушительных последствий воздействия стресса, организм может проявлять гибкость, комбинируя все три стратегии защиты. Одна из них связана с изменением робастности (уязвимости) организма. При высокой робастности только стрессовые воздействия достаточно большой амплитуды могут проникнуть в организм и произвести разрушения. Другая компонента связана с ликвидацией и компенсацией последствий стресса. Качество систем обезвреживания чужеродных агентов, проведения ремонта и временной компенсации дефектов в клетке играют здесь главную роль. Наконец, способность к *быстрому* восстановлению (т. е. скорости защитных реакций) может быть определяющей в долговременной способности организма выжить после воздействия стресса. В зависимости от природы стресса та или иная комбинация этих стратегий защиты оказывается наиболее предпочтительной.

В добавление к внешним стрессовым воздействиям, некоторые собственные молекулы организма постоянно производят внутренние стрессы, например, вследствие окислительных процессов. Они связаны с постоянным присутствием в организме свободных радикалов — побочных продуктов производства энергии, функциониро-

вания иммунной системы, а также химически активных молекул, играющих важную роль в сигнальной системе организма. Свободные радикалы способны повреждать белки, молекулы ДНК и другие важные биомолекулы организма. Наличие ремонтного потенциала, адекватного этим повреждениям, поддерживает всю систему в работающем состоянии. Недостаточная их компенсация и неполное устранение приводят к ускоренному старению организма. Ресурс, распределяемый на адаптивную компоненту защиты от внешнего стресса, может быть частично использован для устранения окислительных повреждений, а следовательно, для замедления процесса старения. Таким образом, внешний стресс способен как ускорять, так и замедлять старение. Все зависит от того, какая комбинация стратегий защиты, соответствующих природе конкретного стресса. Математическая модель распределения ресурсов, минимизирующая последствия стрессовых воздействий на организм выбором подходящей комбинации стратегий, позволила бы лучше понять роль стресса в старении и развитии хронических заболеваний.

3.2. Предупредить рак — ускорить старение?

Недавние исследования показали, что в регуляции старения и рака участвуют одни и те же гены [34]. Биохимические вещества (белки), производимые определенными генами (например, *p53*) предохраняют организм от развития раковой опухоли. Такая защита, однако, имеет побочные эффекты, приводящие к ускорению процессов старения организма и снижению потенциала долголетия. Попытки уменьшить производство таких белков в тканях организма подопытных животных (лабораторных мышей) часто приводят к увеличению заболеваемости и смертности от рака [34]. Однако максимальная продолжительность жизни тех, кому удалось избежать болезни, может существенно увеличиться. На популяционном уровне этот эффект проявляется в пересечении кривых смертности (дожития) экспериментальной и контрольной групп. Механизм этих парадоксальных эффектов до конца не изучен.

Замедление старения может значительно увеличить продолжительность активной жизни. Заметим, что механизмы, связывающие старение с возникновением и развитием хронических заболеваний человека, с количественной точки зрения еще совершенно не изучены. Даже гипотетические проработки этого вопроса с учетом имеющихся экспериментальных данных, полученных на лабораторных животных, могут внести существенный вклад в понимание происходящих здесь процессов.

Эксперименты с популяциями мутантов круглых червей *C. elegans* позволили более чем в пять раз увеличить среднюю продолжительность жизни этих животных [35–38]. Два недавних исследования зафиксировали среднюю продолжительность жизни мутантов, в шесть раз превышающую этот показатель у популяций аналогичных животных диконого типа [39, 40]. Исследователи отмечали сохранение высокой активности и функционального статуса у представителей долгоживущей популяции до глубокой старости [40]. В отличие от червей в экспериментах [39], которые развивались медленно и были “худыми” вследствие ограничений калорийности в питании или аналогичных животных в экспериментах [35–38], животные в экспериментах [40] имели нормальную скорость роста, оставались в меру упитанными и были активными в течение почти всего периода жиз-

ни. Это важное наблюдение показывает, что увеличение продолжительности жизни может сопровождаться увеличением продолжительности активной жизни.

Экспериментальные исследования связи между процессами старения и развития онкологических заболеваний в популяции HER-2 мышей (генетически высоко подверженных раку молочной железы) позволили установить, что потребление умеренных доз эпиталамина (препарата шишковидной железы) увеличивает среднюю продолжительность жизни этих мышей [41, 42]. Оказалось, что возрастная кривая смертности от рака молочной железы сдвигается вправо вместе с ростом средней продолжительности жизни. Поскольку практически все животные этой линии заболевают раком молочной железы, данный результат предполагает более медленное прогрессирование опухоли в организме с замедленным старением. Данный факт открывает перспективы для разработки и исследования методов одновременной профилактики рака (а также других заболеваний) и старения.

Гормезис и тренировка. Небольшие дозы стресса приводят к небольшим повреждениям в организме. Однако они могут играть важную сигнальную роль. Эти сигналы могут активировать резервы организма в масштабах, превышающих возникшие повреждения и увеличить его устойчивость к последующим стрессам. В результате организм, с активированными таким образом механизмами защиты, оказывается способным сформировать более адекватный отклик на сильный стресс, чем организм без предварительной активации. Это приводит к эффекту гормезиса, характеризующегося относительным увеличением индивидуальной сопротивляемости большому стрессу в результате малого стимула. Яркий пример “поставленного на поток” гормезиса в человеческом обществе — вакцинации против опасных инфекций, когда малая доза антигена формирует защитную реакцию против опасного уровня экспозиции к тому же антигену в организме. Частые (но не чрезмерные) стрессовые воздействия могут стимулировать развитие “инфраструктуры”, обеспечивающей надежную защиту путем формирования более мощного отклика на стрессовый сигнал. Детали биологических механизмов, вовлеченных в указанные процессы, требуют дополнительного изучения.

Эффекты тренировки в формировании адаптивного иммунитета. Антигенные факторы, такие как бактерии и вирусы, индуцируют иммунный отклик, который, в свою очередь, стимулирует развитие “иммунологического пространства” (например, объема лимфоидной ткани в организме [43]). Этот объем определяет общее число лимфоцитов в организме. Из этих соображений регулярное стимулирование иммунной системы, особенно в ходе развития организма, может иметь последствия, благоприятные для функционирования иммунной системы в будущем. Аналогично, регулярная творческая деятельность сопровождается прохождением через нейроны интенсивных электрических сигналов, необходимых для записи мозгом новой информации. Этот процесс может стимулировать пролиферацию швановских клеток, улучшающих изоляционные свойства материала, покрывающего нейронные волокна, тем самым замедляя нейродегенерационные процессы в ходе старения организма. Определение количественной меры такой стимуляции требует разработки математической модели, описывающей динамические взаимодействия между соответствующими переменными.

Подвергается ли тренировке система обезвреживания чужеродных агентов? Проникновение в организм чужеродных химических агентов, включая лекарства и пищевые добавки, индуцирует в клетках стрессовый отклик системы детоксификации (обезвреживания), регулируемый семейством генов, принадлежащих семейству цитохромов P450. Удаление нежелательных химических веществ обычно происходит в два этапа. На первом химический агент (который сам по себе не обязательно токсичен) расщепляется до нескольких компонентов. На втором этапе эти компоненты реагируют со специальными детоксифицирующими ферментами, выделяемыми клетками организма, после чего результирующие продукты выделяются из системы. Некоторые промежуточные продукты, характерные для первой фазы, могут оказаться токсичными и повреждать окружающие биомолекулы, клетки, ткани и органы. Размер повреждений определяется концентрацией промежуточного продукта, степенью его агрессивности, а также скоростью, с которой он выводится из организма. Некоторые из таких продуктов могут быть канцерогенными и увеличивать риск возникновения рака. Другие могут влиять на скорость старения организма и развитие других хронических заболеваний.

Исследователи отмечают присутствие горметических эффектов малых доз токсических веществ [44]. Весьма вероятно, что молекулярно-биологический механизм детоксификации, также как и механизм иммунной защиты, может наращивать “инфраструктуру” систем обезвреживания под влиянием соответствующих стимулов, т. е. проявлять адаптивные свойства. Некоторые исследования указывают на наличие у людей генетических различий в чувствительности к химическим агентам, проявляющимся в окружающей среде. Изучение указанных явлений поможет в расчетах государственных стандартов окружающей среды, регулирующих допустимые уровни ее загрязнения. Количественные аспекты описанных явлений требуют развития соответствующих математических и компьютерных моделей.

3.3. Хаос на службе здоровья

Закономерности функционирования живого организма отражаются в сложном динамическом поведении его физиологических индексов. Изменения многих переменных содержат гармоничные колебания — биологические ритмы. Эти колебания происходят в результате биохимических и биофизических процессов, лежащих в основе жизни многоклеточных организмов. Спектр таких колебаний отражает фундаментальные свойства биологической организации организма. Старение и изменения состояния здоровья сопровождаются изменениями этого спектра, которые могут быть полезны для диагностики заболеваний и преждевременного старения.

Кроме биологических ритмов, изменения многих физиологических переменных содержат хаотические компоненты, часто интерпретируемые в качестве побочных эффектов взаимодействия многих влияющих факторов, не содержащих полезной информации. Недавние исследования показали, что “хаотическая” составляющая может быть результатом функционирования фундаментальных нелинейных механизмов, регулирующих метаболические и информационные процессы в живом организме. Более того, характеристики таких процессов могут содержать информацию о состоянии организма. Медицинские воздействия, стиль жизни, внешние и



внутренние факторы могут влиять на состояние организма, меняя свойства этих нелинейностей. Этот факт открывает новые возможности для лучшего понимания этиологии многих хронических болезней, разработки и применения новых лекарственных препаратов и процедур лечения хронических патологий путем изменения нелинейных характеристик соответствующих механизмов. Изучение роли нелинейных зависимостей в процессах старения и развития хронических заболеваний требует разработки соответствующих математических и компьютерных моделей [45].

3.4. Будущее за междисциплинарным подходом к изучению старения

Индивидуальное здоровье людей ухудшается с возрастом. Этот факт частично отражен в росте повозрастных характеристик заболеваемости и смертности населения, которые являются результатом влияния тысяч внешних и внутренних факторов, меняющихся со временем и возрастом. Многие дисциплины, включая медицину, генетику, эпидемиологию, демографию, биостатистику и другие, изучают разнообразные аспекты биологических, физиологических, и популяционных механизмов, формирующих отклик организма на такие воздействия. Быстро накапливающиеся данные и знания в указанных областях уже превышают возможности человеческого мозга абсорбировать, систематизировать и использовать эту информацию. Междисциплинарные барьеры создают дополнительные трудности для сопоставления и аналитического синтеза результатов многочисленных исследований, возникновения новых идей, и теоретических концепций, способствующих формированию представлений о механизмах, порождающих реальные данные. Эти обстоятельства препятствуют полному использованию имеющейся информации о старении организма и его подсистем для создания новых лекарств, развития адекватных стратегий профилактики и лечения, а также разработки адекватных рекомендаций для режима питания и стиля жизни. В результате возможности человека предвидеть последствия индустриального развития, климатических и других изменений окружающей среды для общественного здоровья остаются недоиспользованными и увеличиваются медленнее, чем могли бы. Эти проблемы могут быть решены, если междисциплинарные исследования биологических и физиологических механизмов старения и развития заболеваний будут объединены на основе общей методологической платформы, основанной на развитии взаимосвязанных систем проблемно ориентированных математических и компьютерных моделей и статистических методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддержание высоких стандартов здоровья населения в меняющихся условиях внешней среды, также как и их дальнейшее улучшение требуют детальной информации о биологических и физиологических механизмах, регулирующих индивидуальное старение и развитие хронических патологий. Для получения этой информации продолжается сбор и анализ продольных и других данных о динамике индивидуальных изменений состояния здоровья, старении и факторах, оказывающих влияние на эти процессы. Чтобы прояснить детали механизмов старения и развития заболеваний, проводятся опы-

ты с лабораторными животными, физиологическими органами и тканями, клеточными культурами "in vitro" и "in vivo", изучаются свойства генов, механизмы их экспрессии и свойства производимых белков.

Важнейшие компоненты этого процесса — систематизация результатов исследований, установление зависимостей между физиологическими переменными и индикаторами здоровья, выяснение подробностей функционирования соответствующих биологических и физиологических механизмов — остаются в значительной степени прерогативой эпидемиологов-аналитиков и экспертов в области специфических патологий. Отметим, что знания, опыт и интуиция этих людей вносят существенный вклад в решение текущих проблем медицинской и здравоохранной практики. В то же время аналитические способности любых специалистов ограничены и не позволяют (без дополнительных инструментов), в полной мере реализовать потенциал имеющихся данных, накопленных знаний и теоретических концепций. Человеческая экспертиза позволяет получить в основном качественные, субъективные оценки. Для обоснования решений о вложении ресурсов в программы здравоохранения или исследовательские проекты, для разработки и оценки эффективности новых лекарств, процедур лечения и профилактических мер желательны количественные оценки реальных ситуаций, тенденций и соответствующих механизмов. Таким образом, для формулировки и проверки гипотез о механизмах, порождающих наблюдаемые тренды, оценки объективных тенденций в изменениях эпидемиологических и демографических показателей, а также для формулировки направлений развития исследований в области старения и развития хронических и острых патологий в человеческом организме требуются качественно новые подходы к организации и использованию результатов междисциплинарных исследований.

Перечисленные проблемы могут быть решены путем построения и применения систем взаимосвязанных математических и компьютерных моделей, позволяющих вычислять количественные оценки процессов старения и развития заболеваний на основе информации, полученной в разных областях исследований. Заметим, что моделирование специфических явлений в биологии, медицине и здравоохранении уже активно применяется для выяснения механизмов наблюдаемых явлений, прогнозирования тенденций процессов, объяснения результатов экспериментов, определения приоритетных направлений исследований и пр. Однако эти модели и разработки недоиспользуют имеющуюся междисциплинарную информацию и не имеют целью создание объединяющей методологической и компьютерной платформы для проведения междисциплинарных исследований. Создание нового инструмента требует объединения усилий математиков, биостатистиков, специалистов в области вычислительной математики и других исследователей, стремящихся осмыслить и систематизировать имеющиеся знания в области старения и связанных с ним процессов с усилиями эпидемиологов, генетиков, биологов, физиологов и других специалистов, изучающих механизмы старения и развития патологических процессов в человеческом организме, организмах животных, а также в популяционных сообществах. Описание организационных механизмов, обеспечивающих высокую эффективность междисциплинарных исследований, выходит за рамки настоящей работы и является темой специального исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vaupel J.W., Manton K.G. and Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography*. — 1979. — Vol. 16. — P. 439–454.
2. Vaupel J.W. and Yashin A.I. Heterogeneity's ruses: some surprising effects of selection on population dynamics // *American Statistician*. — 1985. — Vol. 39. — P. 176–185.
3. Yashin Anatoli I. and Kenneth G. Manton. Effects of Unobserved and Partially Observed Covariate Processes on System Failure: A Review of Models and Estimation Strategies // *Statistical Science*. — 1997. — 12 (1). — P. 20–34.
4. Yashin A.I., De Benedictis G., Vaupel J.W., et al. Genes, Demography, and Life Span: The Contribution of Demographic Data in Genetic Studies on Aging and Longevity // *Am. J. Hum Genet.* — 1999. — Vol. 5. — P. 1178–1193.
5. Yashin A.I., De Benedictis G., Vaupel J.W., et al. Genes and Longevity: Lessons from Studies of Centenarians // *J. Gerontol. Biol. Sci.* — 2000. — Vol. 55. — P. B319–328.
6. Chamberlain G. Heterogeneity, Omitted Variable Bias and Duration Dependence / *Longitudinal Analysis of Labour Market Data*. Eds. J. Heckman and B. Singer-Cambridge University Press, — 1985. — P. 3–38.
7. Yashin A.I. and Iachine I.A. Genetic Analysis of Durations: Correlated Frailty Model Applied to Survival of Danish Twins // *Genetic Epidemiology*. — 1995. — Vol. 12. — P. 529–538.
8. Yashin A.I., Vaupel J.W. and Iachine I.A. Correlated Individual Frailty: An Advantageous Approach to Survival Analysis of Bivariate Data // *Mathematical Population Studies*. — 1995. — Vol. 5. — P. 145–159.
9. Yashin A.I. and Iachine I.A. What Difference Does the Dependence Between Durations Make? // *Life Time Data Analysis*, — 1999. — Vol. 5. — P. 5–22.
10. Yashin Anatoli I. and Iachine Ivan A. Dependent Hazards in the Problem of Multivariate Survival. // *Journal of Multivariate Analysis*. — 1999. — Vol. 71. — P. 241–261.
11. Yashin A.I., Begun A.Z. and Iachine I.A. Genetic Factors in Susceptibility to Death: Comparative Analysis of Bivariate Survival Models // *Journal of Epidemiology and Biostatistics*. — 1999. — Vol. 4. — P. 53–60.
12. Yashin A.I. and Iachine I.A. How Frailty Models Can Be Used for Evaluating of Mortality And Longevity Limits: Taking Advantage of an Interdisciplinary Approach // *Demography*. — 1997. — Vol. 34. — P. 1–18.
13. Oeppen J., Vaupel J.W. Demography. Broken limits to life expectancy // *Science*. — 2002. — Vol. 296(5570). — P. 1029–1031.
14. Olshanski S.J., Carnes B.A., Cassel C. In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity // *Science*. — 1990. — Vol. 250. — P. 634–640.
15. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I., et al. New age pattern of survival improvement in Sweden: Does it characterize changes in individual aging? // *Mechanisms of Aging and Development*. — 2002. — Vol. 123. — P. 637–647.
16. Vaupel J.W., Jeune B. The Emergence and Proliferation of Centenarians. In: Jeune B. and Vaupel JW, ed. *Experimental Longevity: from Prehistory to the Present*. — Odense, Denmark: Odense University Press, 1995. — P. 109–116.
17. Selnes A., Bolle R., Holt J., Lund E. Cumulative incidence of asthma and allergy in north-Norwegian schoolchildren in 1985 and 1995 // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 3(1). — P. 58–63.
18. Soriano J.B., Kiri V.A., Maier W.C., Strachan D. Increasing prevalence of asthma in UK primary care during the 1990s // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2003. — Vol. 7(5). — P. 415–421.
19. Senthilselvan A., Lawson J., Rennie D.C., Dosman J.A. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998 // *Chest*. — 2003. — Vol. 124(2). — P. 438–448.
20. Sadik K., Wilcock G. The increasing burden of Alzheimer disease // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* — 2003. — Vol. 17. — P. S75–79.
21. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurnry J.G., et al. (eds): *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program, 1975–1995*. — The National Cancer Institute (NCI) monograph., NIH pub. Bethesda, MD, 1999.
22. McKean-Cowdin R., Feigelson H.S., Ross R.K., et al. Declining Cancer Rates in the 1990s // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2258–2268.
23. *Health for all. Data Base*. — WHO Regional Office for Europe, 2000.
24. IARC. *Cancer Incidence in Five Continents. V. I-VIII*. IARC Sci. Publications. Lyon. France, 2003.
25. Holly L. Howe, Phyllis A. Wingo, Michael J. Thun, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer (1973 Through 1998). Featuring Cancers With Recent Increasing Trends // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2001. — Vol. 93. — P. 824–842.
26. Ukraintseva S.V. and Yashin A.I. Economic progress as cancer risk factor. In: *Proceedings of the 12 AEK Cancer Congress*, March 25–28, 2003, Würzburg, Germany, 2003.
27. Omran A.R. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. 1971 // *Bull World Health Organ.* — 2001. — Vol. 79(2). — P. 161–170.
28. Masci-Teilor N. and E. Karim. The burden of chronic diseases // *Science*. — 2003. — Vol. 302. — P. 1567–1570.
29. Yashin A.I., Ukraintseva, S.V., Boiko S.I. and Arbeev K.G. Individual aging and mortality rate: How are they related? // *Social Biology*. — 2002. — Vol. 49. — P. 206–217.
30. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Individual aging and cancer risk: How are they related? // *Demographic Research*. — 2003. — Vol. 98. — P. 163–196.
31. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Opposite Phenotypes of Cancer and Aging Arise from Alternative Regulation of Common Signaling Pathways // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 1010. — P. 1–4.
32. Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R. and Yashin A.I. Heating Stress Patterns in *Caenorhabditis elegans* Longevity and Survivorship // *Biogerontology*. — 2002. — Vol. 2. — P. 35–44.
33. Yashin A.I., Cypser J.W., Johnson T.E., et al. Ageing and survival after different doses of heat shock: the results of analysis of data from stress experiments with the nematode worm *Caenorhabditis elegans* // *Mechanisms of Aging and Development*. — 2001. — Vol. 122. — P. 1477–1495.
34. Michalski A.I. and Yashin A.I. Detection of Hormesis in Longevity Simulation Approach for Heterogeneous Population // *Mathematical Biosciences*. — 2001. — Vol. 175. — P. 57–66.
35. Donehower L. Does p53 affect organismal aging? // *J. Cellular Physiol.* — 2002. — Vol. 192 — P. 23–33.
36. Gems D., Sutton A.J., Sundermeyer M.L., et al. Two pleiotropic classes of daf-2 mutation affect larval arrest, adult behavior, reproduction and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. — 1998. — Vol. 150(1). — P. 129–155.
37. Partridge L., Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? // *Nat. Rev. Genet.* — 2002. — Mar.; 3(3). — P. 165–175.
38. Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. — 1995. — Vol. 139(4). — P. 1567–1583.
39. Lakowski B., Hekimi S. Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes // *Science*. — 1996. — Vol. 272. — P. 1010–1013.
40. Houthoofd K., Braeckman B.P., Johnson T.E., Vanfleteren J.R. Life extension via dietary restriction is independent of the Ins/IGF-1 signalling pathway in *Caenorhabditis elegans* // *Exp. Gerontol.* — 2003. — Vol. 38(9). — P. 947–954.
41. Ao-Lin Hsu, Coleen T. Murphy and Cynthia Kenyon. Regulation of Aging and Age-Related Disease by DAF-16 and Heat-Shock Factor // *Science*. — 2003. — Vol. 300. — P. 1142–1145.
42. Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A., et al. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 103. — P. 300–305.
43. Romanyukha A.A. and Yashin A.I. Age related changes in population of peripheral T-cells: Towards a model of immunosenescence // *Mech. Ageing and Dev.* — 2002. — Vol. 124. — P. 433–445.
44. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis // *Crit. Rev. Toxicol.* — 2001. — Vol. (4-5). — P. 353–424.
45. Vaillancourt D.E., Newell K.M. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease // *Neurobiol. Aging*. — 2002. — Vol. 23. — P. 1–11.

E-mail: yashin@cds.duke.edu

