

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/304012951>

Геронтология: становление новой дисциплины. [Gerontology: the emergence of a new discipline]

Chapter · May 2007

CITATIONS

0

READS

243

7 authors, including:



Anatoliy Yashin
Duke University

420 PUBLICATIONS 10,775 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Alexei Alexeevich Romanyukha
Russian Academy of Sciences

68 PUBLICATIONS 707 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Anatoli Michalski
Institute of Control Sciences

45 PUBLICATIONS 322 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Svetlana V Ukraintseva
Duke University

245 PUBLICATIONS 3,301 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Leveraging epidemiological information to uncover disease mechanisms [View project](#)



Genetic relationships among aging, health and longevity [View project](#)

ГЕРОНТОЛОГИЯ: СТАНОВЛЕНИЕ НОВОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

*А. И. Яшин, А. А. Романюха,
А. И. Михальский, В. Н. Новосельцев,
С. В. Украинцева, А. В. Халаявкин,
В. Н. Анисимов*

15.1. Неожиданные популяционные тренды	507
15.2. Утверждения о свершившемся эпидемическом переходе могут оказаться преждевременными	508
15.3. Механизмы пластичности кривой смертности неясны	509
15.4. Кривая смертности не всегда служит адекватной мерой индивидуального старения	510
15.5. Допущения, традиционно используемые при анализе популяционных данных, нуждаются в пересмотре	510
15.6. Старение сопровождается снижением устойчивости к стрессу	511
15.7. Стратегия защиты от стресса может влиять на скорость старения	511
15.8. Роль устойчивости к стрессам клеток в старении организма	512
15.9. Аллостатическая нагрузка и развитие заболеваний	513
15.10. Предупредить рак — ускорить старение?	513
15.11. Замедление старения может значительно увеличить продолжительность активной жизни	514
15.12. Гормезис и тренировка	515
15.13. Эффекты тренировки в формировании адаптивного иммунитета	516
15.14. Подвергается ли тренировке система обезвреживания чужеродных агентов?	516
15.15. Мера сложности биологических систем и здоровье организма	517
15.16. Что препятствует развитию междисциплинарного подхода к изучению старения?	518
15.17. Центральная роль геронтологии <i>in silico</i> в междисциплинарных исследованиях старения	518
15.18. Развитие и старение системы иммунитета: анализ механизмов и возможности управления	519
15.19. Модели позволяют объединить старые теории старения	521
15.20. Заключение	522

Целью применения моделей к анализу данных в биологии, медицине, демографии, здравоохранении, геронтологии, как и в других науках, является решение конкретных проблем, связанных с проверкой гипотез о механизмах соответствующих явлений, выявлением новых связей и эффектов и др. Формулировка таких проблем, которые, с одной стороны, имели бы научное или прикладное значение, а с другой допускали возможность эффективного решения средствами математического моделирования, является одним из важнейших этапов этой работы. На этом этапе необходим активный диалог

между экспериментаторами и специалистами по моделированию и математической обработке данных. Необходимость такого диалога начинают понимать организаторы науки. Ради этого иницируются междисциплинарные исследования и проекты, проводятся научные совещания и тематические конференции с участием представителей разных областей знаний. Эти меры отражают понимание необходимости выработки единой платформы, на основе которой можно было бы реализовать потенциал системных междисциплинарных исследований. Постепенно выкристаллизовываются и средства для объединения этих усилий: вычислительные системы, использующие базы данных и знаний для реализации математических моделей соответствующих явлений. Следует отметить, что даже при наличии необходимой базы и встречных интересов у представителей разных дисциплин реализация такого потенциала требует значительных усилий, времени и адекватной финансовой поддержки.

Старение живых организмов невозможно изучать, оставаясь в рамках одной дисциплины. Исследование этой важнейшей проблемы ведется в самых разных областях современной науки, начиная с биохимии, молекулярной биологии, генетики и заканчивая демографией и здравоохранением (Анисимов, 2003а, 2003б; Сидоренко и др., 2006; Яшин, Украинцева, 2004; Andrews et al., 2001, 2006). При этом возможности системных исследований проблемы старения только начинают проявлять себя и требуют дальнейшего развития. Междисциплинарные барьеры ограничивают возможность систематизации и адекватного использования накопленных данных и знаний о механизмах и факторах, влияющих на процесс старения. Неожиданные демографические тренды, необъяснимые эпидемиологические явления, загадочные, парадоксальные выводы из результатов экспериментальных исследований являются следствиями отсутствия системности в исследованиях. Ниже будет описан ряд ситуаций и проблем в демографии и биологии старения, а также результатов экспериментальных исследований, для решения которых могут быть полезными методы математического моделирования. Приводятся ссылки на работы, в которых методы математического моделирования были успешно применены к задачам обработки данных о старении с понятным биологам и врачам объяснением использованных методов и полученных результатов.

15.1. Неожиданные популяционные тренды

Несмотря на тот факт, что тренды состояния здоровья и долголетия человеческой популяции были в центре внимания многочисленных исследований в течение прошлого столетия и остаются важными объектами изучения в настоящее время, многие демографические тенденции оказались неожиданными для демографов. Так, несмотря на пессимистические прогнозы ряда специалистов (Olshansky et al., 1990), продолжает увеличиваться ожидаемая продолжительность жизни в большинстве развитых и развивающихся стран (Oerppen, Vaupel, 2002). Процесс «ректангуляризации» функции дожития (типичный тренд снижения смертности в первой половине прошлого столетия) неожиданно сменился на почти параллельный сдвиг всей кривой дожития вправо во второй половине XX века (Yashin et al., 2001), породив быстрый рост

доли столетних в популяциях развитых стран (Vaupel et al., 1979; Yashin et al., 2001). Примечательно, что эти изменения не только не были предсказаны, но и оставались незамеченными в течение десятков лет после их реализации.

Неожиданным оказался рост заболеваемости аллергическими и аутоиммунными болезнями населения развитых стран (Mascie-Taylor, Karim, 2003). Во второй половине прошлого века заболеваемость и распространенность астмы в развитых странах увеличилась в несколько раз (Akinbami, Schoendorf, 2002; Selnes et al., 2002; Senthilselvan et al., 2003; Soriano et al., 2003). Причины, порождающие подобные тренды, остаются пока неизвестными. Рост заболеваемости болезнью Альцгеймера напоминает эпидемию и остается необъясненным (Sadik, Wilcock, 2003; Ukraintseva et al., 2006). Несмотря на то, что начиная с 1990 г. в некоторых странах (США, Дания, Швеция) обозначилась тенденция к уменьшению общего риска заболеть злокачественными новообразованиями (IARC, 2003; Jemal et al., 2004; McKean-Cowdin et al., 2000; Ries et al., 2006; Ukraintseva, Yashin, 2005a), в большинстве других стран этот риск продолжает увеличиваться (Напалков, 2004; Рак у пожилых, 2004; IARC, 2003; Ukraintseva, Yashin, 2005a). Это происходит на фоне повсеместного уменьшения риска рака, связанного с инфекционными причинами (Howe et al., 2001; IARC, 2003; Ukraintseva, Yashin, 2005a, 2005b) и тенденции в снижении риска заболеть рядом распространенных форм рака (рак легких и рак простаты у мужчин, рак яичника у женщин, рак кишечника и лейкоemia у обоих полов) (IARC, 2003; Ries et al., 2006). Для целого ряда других форм рака (рак кожи, почек, печени, щитовидной железы) этот риск продолжает увеличиваться (IARC, 2003; Ries et al., 2006). Какие силы и механизмы стоят за этими изменениями? Насколько можно предвидеть такие изменения? Можно ли их контролировать, и если да, то до какой степени?

Специального анализа и обсуждения требует демографическая ситуация в России. Кризис смертности, проявившийся в последние десятилетия существования СССР, продолжается до настоящего времени. Смертность в РФ достигла пика в 1994 г., и ее относительное снижение пока не привело к кардинальному улучшению ситуации. В результате ожидаемая продолжительность жизни при рождении в России составила в 2003 г. 58.5 лет у мужчин и 71.8 лет у женщин. В 1965 году эти цифры составляли 64.5 и 73.3 года (Демографическая модернизация России, 2006; Пирожков, Сафарова, 2000; Пожилые люди в Российской Федерации, 2002; Сафарова и др., 2005). В сочетании с постоянно снижающейся рождаемостью это ведет к уменьшению населения России, в которой уже сейчас число смертей превышает число рождений.

15.2. Утверждения о свершившемся эпидемическом переходе могут оказаться преждевременными

Возврат многих «побежденных» инфекционных заболеваний и появление новых подвергают сомнению необратимость перехода от эпохи инфекционных патологий к эпохе дегенеративных хронических заболеваний и «болезней цивилизации» (Omran, 2001). Недавний анализ показал рост заболеваемости, вызванной более 175 уже «побежденными» патогенами (более 12% известных),

и что с 1973 г. зарегистрировано 37 новых болезней (Ukrainitseva, Yashin, 2003). В настоящее время отсутствуют надежные инструменты для предсказания будущих изменений спектра инфекционной заболеваемости и оценки возможности новых эпидемий, вызванных мутантными бактериями и вирусами, адаптированными к имеющимся антибиотикам и другим лекарствам. Стала осознаваться необходимость экспозиции организма к патогенам для стимуляции развития инфраструктуры системы иммунной защиты. Однако деликатные динамические соотношения между качественным составом и уровнями антигенной нагрузки и адекватным развитием иммунной системы еще недостаточно изучены (Романюха и др., 2007; Санникова и др., 2003, 2004). Большой потенциал для решения подобных задач имеет изучение новых компонент антигенной нагрузки, в частности эпидемии СПИД/ВИЧ (Михальский, 2005), эффектов воздействия малых доз радиации на население и специальные контингенты (Иванов и др., 2005, 2006). Для решения описанных проблем могут успешно применяться принципы, методы и модели, развитые в теории и практике автоматического управления (Михальский, Новосельцев, 2005; Михальский, Яшин, 2003, 2004).

15.3. Механизмы пластичности кривой смертности неясны

Экспериментальные и демографические данные обнаруживают высокую пластичность кривой смертности в популяциях лабораторных животных и человека (т. е. широкий диапазон ее изменений в зависимости от факторов внешней среды или генетических манипуляций) (Голубев, 2004; Халявкин, Яшин, 2003, 2004; Finch, 1997; Khalyavkin, Yashin, 2006). Возможно, что изменения темпа старения организма под влиянием внешних факторов (Халявкин, 1998; Finch, 1997; Khalyavkin, 2001; Khalyavkin, Yashin, 2006) или генетических изменений — одна из причин этого явления (Finch, 1997; Khalyavkin, Yashin, 2003, 2006). Однако ни диапазон, ни биологические механизмы таких изменений не изучены в той степени, которая позволила бы определить причину. Известно также, что в ряде случаев старение оказывается ни при чем. Например, существенный вклад в изменение формы кривых смертности без изменения темпа индивидуального старения могут внести модификации распределения индивидуальной уязвимости к факторам риска, а также изменение характера стрессовых воздействий на организм (Vaupel et al., 1997; Vaupel, Yashin, 1985; Yashin et al., 2002). Как надо правильно поставить популяционный эксперимент и провести обработку полученных данных, чтобы выявить факторы, влияющие на скорость старения организма? Математическое моделирование может помочь в поисках ответов на подобные вопросы (Михальский, Яшин, 2004; Новосельцев, 2002, 2004; Новосельцев и др., 2004; Michalski, Yashin, 2002).

15.4. Кривая смертности не всегда служит адекватной мерой индивидуального старения

Многие исследователи, изучающие старение живых организмов, ассоциируют наклон логарифма кривой смертности со скоростью индивидуального старения. В работе (Yashin et al., 2002) 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, а изменение формы кривой смертности (или кривой дожития) полностью определяться изменениями факторов внешней среды (Yashin et al., 2002) либо изменением состава популяции вследствие естественной селекции и выбывания из популяции в первую очередь наиболее слабых ее представителей (Михальский, 2002; Михальский и др., 1989).

15.5. Допущения, традиционно используемые при анализе популяционных данных, нуждаются в пересмотре

Традиционные демографические и эпидемиологические методы анализа данных о старении и продолжительности жизни населения основаны на допущении о независимости показателей, характеризующих состояние отдельных индивидуумов. В то же время хорошо известно, что индивидуальные времена жизни, возрастные характеристики начала заболеваний, а также многие другие показатели индивидуальных историй жизни людей в семьях и других группах индивидуумов, объединенных по разным признакам общности, оказываются коррелированными. Учет такой корреляции открывает широкие возможности для генетического анализа демографических данных (Yashin, Iachine, 1997, 1999; Yashin et al., 1999) методами статистического моделирования. При таком подходе идеи, принципы и методы, разработанные в таких дисциплинах, как генетическая эпидемиология, генетика поведения, биостатистика и демография, взаимно обогащают друг друга, что повышает эффективность исследований и позволяет получить новые интересные результаты (Yashin, Iachine, 1995, 1999).

Моделирование является основой совместного анализа данных, собранных в разных исследованиях и традиционно изучаемых отдельно друг от друга. Такой подход позволяет получить ответы на вопросы, которые невозможно было исследовать, анализируя эти данные по отдельности. Так, например, совместный анализ генетических и демографических данных позволяет получить оценки кривых смертности для групп индивидуумов, являющихся носителями выделенных генетических аллелей или генотипов (Yashin et al., 1999, 2000). Статистическое моделирование становится также основой обработки данных, собранных в продольных исследованиях (Yashin, Manton, 1997).

15.6. Старение сопровождается снижением устойчивости к стрессу

Индивидуальное старение организма может пониматься как возрастное снижение его устойчивости к стрессовым воздействиям, 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. Можно выделить три главные стратегии защиты организма от стресса (Яшин, Украинцева, 2004; Ukrainitseva, Yashin, 2003a):

(i) Первая несет ответственность за восприимчивость организма к стрессу (обеспечивает робастность, т. е. устойчивость).

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

(iii) Третья 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 стрессовых воздействий, так и в результате изменения стратегий защиты от стресса. Кроме того, этот наклон зависит от распределения индивидуальных характеристик уязвимости индивидуумов по отношению к факторам внешней среды (Semenchenko et al., 2004; Yashin et al., 2002).

Среди медиков и геронтологов растет понимание того, что снижение сопротивляемости организма стрессовым воздействиям является универсальным и наиболее важным с точки зрения заболеваемости и смертности проявлением старения. Это снижение имеет три главных фенотипических проявления согласно перечисленным выше стратегиям защиты от стресса в организме: (а) организм становится более уязвим к малым стрессам (например, повреждается от воздействий, ранее не оказывавших эффекта, таких как изменения в питании); (б) организм после той же самой нагрузки медленнее восстанавливается до функциональной нормы; (в) 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 фатальными (Яшин, Украинцева, 2004; Ukrainitseva, Yashin, 2003a, 2003b). Количественный анализ механизмов устойчивости к стрессам и ее снижения с возрастом может быть проведен методами математического моделирования.

15.7. Стратегия защиты от стресса может влиять на скорость старения

Чтобы избежать разрушительных последствий воздействия стресса, организм может проявлять гибкость, используя различные стратегии и комбинируя методы защиты. Одна из них связана с изменением робастности (устойчивости) организма. При высокой робастности только стрессовые воздействия большой амплитуды могут проникнуть в организм и произвести разрушения. Дру-

гая компонента связана с полнотой ликвидации и компенсации последствий стресса. Качество систем обезвреживания чужеродных агентов, проведения репарации и компенсации неустраняемых дефектов в клетке играют важную роль в предотвращении последующего развития хронической патологии. Наконец, способность к быстрому восстановлению (т. е. скорость защитных реакций) может быть определяющей в способности организма выжить сразу после воздействия стресса. В зависимости от природы стресса, та или иная комбинация этих стратегий защиты оказывается наиболее предпочтительной (Яшин, Украинцева, 2004; Yashin et al., 2001).

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, функционирования иммунной системы, а также химически активных молекул, играющих важную роль в сигнальной системе организма (Кольтовер, 2004; Скулачев, 1997, 2005). Свободные радикалы способны повреждать белки, ДНК и другие важные биомолекулы организма. Наличие потенциала регенерации, адекватного этим повреждениям, поддерживает всю систему в работающем состоянии (Кольтовер, 2004). Недостаточная компенсация и неполное устранение таких повреждений приводят к ускоренному старению организма (Анисимов, 2003а; Бутов и др., 2001; Terman, Brunk, 2006). 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 соответствует 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.

15.8. Роль устойчивости к стрессам клеток в старении организма

Реакция организма на стресс может сопровождаться неблагоприятными изменениями межклеточной среды, например недостаточным питанием и потреблением кислорода. 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 увеличивается пропорция молодых, нормально функционирующих клеток. В этом случае стресс способствует обновлению органов и тканей. «Гормезис долголетия» может быть результатом такой реакции. То есть в пролиферирующей ткани решающую роль для старения всего организма, скорее всего, играет не накопление повреждений в отдельных клетках, а адекватность механизма замены поврежденных клеток на новые,

которая в значительной мере определяется балансом между скоростями апоптоза и производства новых клеток.

В то же время апоптоз клеток в тканях, в которых 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 (Terman, Brunk, 2006).

15.9. Аллостатическая нагрузка и развитие заболеваний

При повышенной уязвимости или длительном повышении стрессовой нагрузки функционирование организма в новых условиях обеспечивается напряженной работой адаптивных механизмов. Такая нагрузка приводит к систематическому отклонению показателей, характеризующих функционирование физиологических систем от их нормальных 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. Таким образом, один из механизмов, связывающий старение и здоровье, связан с действием стрессовых факторов на организм. В частности, последние исследования (Михальский, Яшин, 2003) показали, что среди пожилых женщин старше 65 лет процент лиц с ослабленным здоровьем выше, чем среди мужчин того же возраста. Так как женщины живут дольше мужчин, это свидетельствует о разных адаптационных стратегиях защиты организма. Стратегия женского организма заключается в защите жизни ценой частичной потери здоровья, а стратегия мужского организма заключается в защите здоровья даже ценой потери жизни. Количественные аспекты связи старения и здоровья требуют дополнительного исследования с помощью соответствующих математических и компьютерных моделей. Выяснение биологических механизмов реализации этих стратегий позволит повысить эффективность мер по сохранению здоровья в пожилом возрасте, увеличивая продолжительность здоровой и активной жизни человека.

15.10. Предупредить рак — ускорить старение?

Исследования последних лет показали, что в регуляции старения и рака участвуют одни и те же гены (Анисимов, 2003а; Anisimov, 2003а, 2003с, 2005а). Продукты определенных генов (например, гена *p53*) предохраняют организм от развития раковой опухоли. Эта защита, однако, имеет побочные эффекты, приводящие к ускорению процессов старения организма. Мутантные мыши с более высокой активностью *p53* характеризуются повышенной устойчивостью к раку и одновременно признаками раннего старения (Donehower, 2002). В противоположность этому, носителям мутаций, уменьшающих экспрессию гена *p53*, свойственна повышенная заболеваемость и смертность от рака. Однако максимальная продолжительность жизни среди носителей

таких генотипов может быть существенно выше, чем среди тех, кто имеет генотип, соответствующий нормальному уровню продукции белка P53 (van Heemst et al., 2005). Возможной причиной является неоднозначное влияние апоптоза на риск смертности от распространенных заболеваний. Так, при более активном апоптозе можно ожидать снижения шансов умереть от онкологического заболевания, но повышения шансов смерти в результате перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, а при менее активном апоптозе — наоборот. В последнем случае позитивное влияние на смертность от инсульта или инфаркта может быть связано с тем, что пониженная активность апоптоза в постмитотических тканях (например, мозга или сердца) способствует лучшей выживаемости клеток в поврежденных ишемией тканях, благодаря повышенной устойчивости таких клеток к апоптозу, индуцируемому острой ишемией при инсульте или инфаркте. Это, в свою очередь, будет способствовать лучшей выживаемости больных, что, при высокой частоте инсультов и инфарктов среди пожилых, может обеспечивать преимущество в общей выживаемости носителям таких генотипов, даже с учетом их увеличенных шансов смерти от рака (Ukrainitseva, Yashin, 2003c, 2005a).

15.11. 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 (Анисимов, 2003a), могут внести существенный вклад в понимание происходящих процессов.

Эксперименты с популяциями мутантных круглых червей *C. elegans* позволили более чем в пять раз увеличить среднюю продолжительность жизни этих животных (Gems et al., 1998; Lakowski, Hekimi, 1996; Larsen et al., 1995; Partridge, Gems, 2002). Два недавних исследования зафиксировали среднюю продолжительность жизни мутантов, в шесть раз превышающую этот показатель у аналогичных животных дикого типа (Houthoofd, 2003). В данных экспериментах отмечено сохранение до глубокой старости высокой активности и функционального статуса у представителей долгоживущей популяции, при том что продолжительность их жизни возрастала в шесть раз (Arantes-Oliveira, 2003). Это важное наблюдение показывает, что увеличение продолжительности жизни может сопровождаться увеличением продолжительности активной жизни. Сводки генов, мутация или изменение экспрессии которых сказываются заметным увеличением продолжительности жизни лабораторных животных, приведены в обзорах (Анисимов, 2003a; Khalyavkin, Yashin, 2003a, 2003b). В экспериментах на мышах и крысах при применении миметиков ограниченной по калорийности диеты, например антидиабетических средств (фенформина, метформина, диабенола), а также пептидных пре-

паратом эпифиза (эпителина и эпителина), наблюдали не только увеличение продолжительности жизни животных, но и замедление старения репродуктивной системы и уменьшение частоты развития спонтанных новообразований (Анисимов, 2003а; Хавинсон, Анисимов, 2003; Хавинсон и др., 2003; Anisimov, 2003b; Anisimov et al., 2003, 2005; Popovich et al., 2005).

Экспериментальные исследования связи между процессами старения и развития злокачественных новообразований в популяции трансгенных HER-2/neu мышей (предрасположенных к развитию рака молочной железы) позволили установить, что введение умеренных доз мелатонина (гормона шишковидной железы) или метформина увеличивает среднюю продолжительность жизни этих мышей (Anisimov et al., 2003, 2005). При этом 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. Это наблюдение открывает перспективы для разработки и исследования методов одновременной профилактики рака (а также других заболеваний) и старения.

15.12. Гормезис и тренировка

Малые дозы стрессовых нагрузок могут приводить к малым повреждениям в организме или не создавать их вовсе. В то же время такие нагрузки могут играть важную сигнальную роль. Так в экспериментах с червями *C. elegans* непродолжительное нагревание в начале жизни увеличивает среднюю продолжительность жизни на 10%, не причиняя организму вреда (Michalski et al., 2001; Yashin et al., 2002). Такие малые дозы могут играть роль сигналов, активируя резервы организма в масштабах, превышающих возникшие повреждения, и увеличивая 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 большему стрессу в результате малого стимула. Яркий пример «поставленного на поток» гормезиса в человеческом обществе — это 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.

15.13. 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 (Romanuyukha, Yashin, 2002)). 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 шванновских клеток, улучшающих изоляционные свойства материала, покрывающего нейронные волокна, тем самым замедляя нейродегенеративные процессы в ходе старения организма. Определение количественной меры такой стимуляции требует разработки математической модели, описывающей динамические взаимодействия между соответствующими переменными.

15.14. Подвергается ли тренировке система обезвреживания чужеродных агентов?

Проникновение в организм чужеродных химических агентов, включая лекарства и пищевые добавки, индуцирует в клетках стрессовый отклик системы 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 метаболитов. На втором этапе эти метаболиты реагируют со специальными детоксицирующими ферментами, синтезируемыми клетками организма, после чего конечные продукты выводятся из системы. Некоторые промежуточные продукты, характерные для первой фазы, могут оказаться токсичными и повреждать окружающие макромолекулы (ДНК, РНК, белки). 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 (Анисимов, 2003а; Рак у пожилых, 2004). Другие могут влиять на скорость старения организма и развития хронических заболеваний.

Исследователи отмечают эффекты гормезиса малых доз токсических веществ (Anisimov et al., 2003). Можно предположить, что молекулярный механизм обезвреживания, так же как и механизм иммунной защиты, может под влиянием соответствующих стимулов наращивать свою «инфраструктуру», т. е. проявлять способность к адаптации. Исследования указывают на наличие у людей значительных наследуемых различий в чувствительности к химическим агентам. Изучение указанных явлений может оказать существенную помощь в расчетах адекватных стандартов качества окружающей

среды, регулирующих допустимые уровни ее загрязнения. Количественные аспекты описанных явлений требуют детального анализа имеющихся данных, использующих модели соответствующих явлений.

15.15. Мера сложности биологических систем и здоровье организма

Закономерности функционирования живого организма отражаются в сложном динамическом поведении его физиологических индексов. Изменения многих переменных содержат регулярные 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 и могут быть использованы для диагностики заболеваний и преждевременного старения. С другой стороны, некоторые факторы окружающей среды, например экспозиция к постоянному освещению или химическим канцерогенам, могут нарушать биологические ритмы и сопровождаться ускоренным старением организма (Anisimov, 2005b, 2006; Anisimov et al., 2005).

Кроме биологических ритмов изменения многих физиологических переменных содержат хаотические компоненты, часто интерпретируемые как побочные эффекты взаимодействия факторов и не содержащие полезной информации. Недавние исследования показали, что «хаотическая» составляющая может быть результатом функционирования фундаментальных нелинейных (например, пороговых) 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 заболеваний, разработки и применения новых лекарственных препаратов и процедур лечения хронических патологий путем изменения соответствующих характеристик организма. Изучение роли нелинейных зависимостей в процессах старения и развития хронических заболеваний требует разработки соответствующих математических моделей, вычислительных методов и статистических процедур анализа данных. Некоторые результаты исследований в этом направлении представлены в работах (Бутов и др., 2003; Кременцова, 2004; Крутько и др., 2002; Новосельцев и др., 2003; Овсянников, 1992; Терехин, Будилова, 2001; Bagdonavicius et al., 2004; Gillespie, 2004; Kirkwood, 2003, 2006; Koltover, 1997; Novoseltsev et al., 2000; Pompei, Wilson, 2002; Yakovlev et al., 1995).

15.16. Что препятствует развитию междисциплинарного подхода к изучению старения?

Индивидуальное здоровье людей ухудшается с возрастом. Этот факт частично отражен в росте возрастных рисков заболеваемости и смертности населения, которые являются результатом влияния внешних и внутренних факторов, меняющихся со временем и возрастом. Многие дисциплины, включая медицину, генетику, эпидемиологию, демографию, биостатистику и др., 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 (не вооруженного средствами современной биоинформатики) систематизировать и использовать эту информацию. Междисциплинарные барьеры создают дополнительные трудности для анализа и синтеза результатов многочисленных исследований, возникновения новых идей, и теоретических концепций, способствующих формированию представлений о реальных механизмах, действующих *in vivo*. Эти обстоятельства препятствуют эффективному 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. 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.

15.17. Центральная роль геронтологии *in silico* в междисциплинарных исследованиях старения

Поддержание высоких стандартов здоровья населения в меняющихся условиях внешней среды, так же как и их дальнейшее улучшение, требует 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 опыты с лабораторными животными, физиологическими органами и тканями, клеточными культурами, 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 (см., например, (Анисимов, 2003а; Дильман, 1987; Скулачев, 1997, 2005; Sapolsky, 2004)). Следует отметить, что знания, опыт и интуиция этих людей вносят существенный вклад в решение текущих проблем медицины и практики здравоохранения. В то же время аналитические способности любых специалистов ограничены и не позволяют в полной мере использовать имеющиеся данные и теоретические концепции. Такая экспертиза позволяет получить в основном качественные, субъективные оценки. Для обоснования решений о направлении ресурсов в здравоохранение или исследовательские проекты, для разработки и оценки эффективности новых лекарств, процедур лечения и профилактических мер желательны количественные оценки реальных ситуаций, тенденций и фундаментальных механизмов. Таким образом, для проверки гипотез о механизмах, порождающих наблюдаемые тренды, оценки объективных тенденций в изменениях эпидемиологических и демографических показателей, а также для выбора направлений исследований в области старения и развития хронических и острых патологий в человеческом организме требуются качественно новые подходы к организации мультидисциплинарных исследований. Указанные проблемы могут быть решены путем построения и использования систем взаимосвязанных математических и компьютерных моделей, способных 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 используется для выяснения механизмов наблюдаемых явлений, прогнозирования тенденций, объяснения результатов экспериментов, определения приоритетных направлений исследований и пр. (Анисимов, 2003а, 2003б; Михальский, Яшин, 2003; Новосельцев, 1992; Хавинсон и др., 2003). Однако эти модели и разработки мало используют имеющуюся междисциплинарную информацию и не имеют целью создание объединяющей методологической и компьютерной платформы для реализации синергетического потенциала междисциплинарных исследований. Создание такого 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 на популяционном уровне.

15.18. Развитие и старение системы иммунитета: анализ механизмов и возможности управления

Клинические данные показывают, что старение системы иммунитета является одним из ключевых процессов, определяющих продолжительность жизни современного человека. Согласно современным данным, старение иммунитета определяется двумя основными процессами: сокращением длины тело-

мер в лимфоцитах, что приводит к потере ими способности делиться при антигенной стимуляции, и значительным уменьшением количества наивных лимфоцитов, способных распознавать и элиминировать новые патогены, особенно вирусы. Оба этих процесса приводят к тому, что в старших возрастах увеличивается частота и тяжесть инфекционных заболеваний (Анисимов, 2003а; Анисимов, Соловьев, 1999; Сапин, Этинген, 1996; Aspinall, 2002). Это повышает общую активность воспалительных процессов, что, в свою очередь, ускоряет старение сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Приведенную схему подтверждают результаты анализа клинических данных. Показано, что у 50–60 летних пациентов с более короткими теломерами в лимфоцитах вероятность погибнуть от сердечно-сосудистых или инфекционных заболеваний в течение следующих 5 лет достоверно выше, чем у пациентов с нормальной или увеличенной длиной теломер в лимфоцитах (Zhu et al., 2000, 2001).

Следовательно, можно предположить, что замедление старения иммунной системы позволит увеличить продолжительность жизни, в том числе за счет снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Для исследования возможных методов замедления старения иммунитета и их последствий была разработана математическая модель старения иммунитета (Романюха и др., 2007). Вычислительные эксперименты с этой моделью показали неоднозначные последствия для большинства возможных методов замедления старения иммунитета. Так, замедление старения тимуса и сохранение его функции улучшает защиту в старших возрастах, но вызывает снижение иммунной защиты в среднем возрасте. Кроме этого, нельзя исключить, что высокая активность тимуса может снизить репродуктивный потенциал и понизить рождаемость. Снижение антигенной нагрузки благоприятно в юношеском возрасте, однако может повысить уязвимость индивида в среднем и старшем возрасте из-за недостаточного спектра клеток памяти (Санникова и др., 2003, 2004). Например, низкая вирусная нагрузка в детском возрасте приведет к тому, что иммунное пространство (лимфатические узлы) будут заполняться клетками памяти, реагирующими на бактериальные и пищевые антигены. Следствием этого является рост частоты аллергических заболеваний.

Эффективным методом омоложения иммунитета может быть пересадка в старшем возрасте собственных молодых и размноженных стволовых клеток. Однако из-за необходимости сформировать новые клетки памяти такое воздействие приведет к росту частоты инфекционных заболеваний, что в старших возрастах опасно из-за снижения устойчивости к стрессам. Альтернативой инфекционным болезням может быть сложная и длительная программа вакцинаций в условиях стационара.

Реалистичным решением проблемы управления старением иммунитета является разработка схем периодических воздействий, учитывающая естественные ритмы активности различных физиологических систем и процессов организма, периоды перестроек гормональной и метаболической регуляции. Очевидно, что такие воздействия должны включать периодическое изменение режима питания, физической активности, при необходимости воздействия на

гормональный статус индивида. Развитие математических моделей, учитывающих такие процессы, является задачей исследований.

Не менее интересным и перспективным является исследование методами математического моделирования влияния антигенной нагрузки на развитие как иммунной системы, так и организма в целом. В работе (Rudnev et al., в печати) приводятся результаты моделирования динамики роста массы тела ребенка и его иммунной системы в зависимости от величины и сроков антигенной нагрузки. Эти результаты подтверждают необходимость тщательного учета всех последствий изменений окружающей среды для здоровья и продолжительности жизни индивида. В частности, видно, что и избыточная, и пониженная антигенная нагрузка в детстве, и особенно в младенчестве, могут существенно снижать или увеличивать массу взрослого индивида и уровень его иммунной защиты. Эпидемиологические данные показывают, что такие отклонения снижают продолжительность жизни.

Как уже отмечалось, скорость снижения иммунной защиты с возрастом зависит от нескольких внутренних и внешних факторов. В частности, уровень антигенной нагрузки зависит от качества воды, пищи. На скорость уменьшения размеров тимуса влияет качество питания матери во время развития плода и вскармливания (McDade, 2003). Математическое моделирование позволяет оценить вклад этих процессов в старение иммунитета. В качестве популяционной характеристики старения иммунитета может быть использована смертность от пневмонии, так как причиной этого заболевания, и тем более летального исхода, является значительное ослабление иммунной защиты. В работе (Романюха и др., 2007) приведены результаты описания трендов когортных и поперечных данных по смертности от пневмонии в Италии на протяжении нескольких десятков лет. В частности, показано, что эти тренды могут быть описаны только одновременным снижением скорости сокращения длины теломер в стволовой клетке и внешней антигенной нагрузки. Выявленные различия в трендах у мужчин и женщин также допускают биологическую интерпретацию (McDade, 2003). Результатом такого анализа демографических данных являются гипотезы о биологической природе наблюдаемых демографических трендов. Настроенная на данные модель позволяет построить прогноз изменения скорости старения иммунитета при различных изменениях в окружающей среде, образе жизни и возможных терапевтических вмешательствах.

15.19. Модели позволяют объединить старые теории старения

Вплоть до настоящего времени среди теорий старения называются теория темпа жизни и пороговая теория. В обеих теориях суждение о старении делается на основании витальности — «наиболее интегрированной физиологической функции» (Rose, 1991). Поскольку для витальности так и не было найдено физиологического эквивалента, был предложен вполне реалистический ее аналог, а именно гомеостатическая способность (Новосельцев и др., 2000;

Рак у пожилых, 2004). Под этим понимается способность организма превращать внешние источники топлива и окислителя во внутриклеточные потоки энергии (Новосельцев, 2003; Новосельцев, Яшин, 2002). Гомеостатическую способность, в отличие от витальности, легко оценить по экспериментальным данным.

Снижение витальности с возрастом, согласно теории темпа жизни, зависит от условий среды. Смерть наступает, когда витальность опускается ниже постоянного порога. Пороговая теория предполагает, что темп снижения витальности с возрастом не зависит от условий среды, но в зависимости от этих условий меняется порог. Как в теории темпа жизни, так и в пороговой теории снижение витальности предполагается линейным. В гомеостатической модели снижение гомеостатической способности (витальности) в каждый момент времени зависит от накопленного оксидативного ущерба. Но и порог также зависит от условий среды (Новосельцев и др., 2001; Novoseltsev et al., 2001). На примере анализа жизненных циклов самца дрозофилы *D. subobscura* в условиях эксперимента (Maynard Smith, 1963) было показано, что гомеостатическая модель, основанная на свободнорадикальной теории старения, позволяет обобщить и объединить обе ранние теории старения, теорию темпа жизни и пороговую теорию (Novoseltsev et al., 2003, 2004, 2005).

15.20. Заключение

Таким образом, одним из центральных направлений исследований в современной геронтологии, интенсивно развивающимся параллельно с использованием модельных организмов, является математическое моделирование процессов старения и разработка вычислительных методов анализа индивидуального и популяционного старения. Для описания этого направления оказалось удобным применить термин «*in silico*» — изучение процессов «в кремнии», т. е. на компьютерных моделях. Существовавший до недавнего времени известный скептицизм в экспериментальной биологии старения в отношении математических и компьютерных моделей заменяется растущим интересом экспериментаторов-геронтологов к возможностям новых методов и перспективам проведения комплексных биологических и вычислительных экспериментов. Есть все основания полагать, что математическое моделирование может и должно стать рутинным и удобным для биологов средством формулирования биологически обоснованных и математически корректных гипотез относительно различных аспектов старения и их экспериментальной проверки. Об этом свидетельствует устойчивая тенденция к совместному проведению лабораторных и вычислительных экспериментальных исследований.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003а.
2. Анисимов В. Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол. 2003b. Т. 12. С. 9–27.

3. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999.
4. Бутов А. А., Волков М. А., Анисимов В. Н. Математическая имитационная модель ускоренного старения, индуцированного 5-бромо-2'-дезоксисуридином // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 70–76.
5. Бутов А. А., Johnson T., Хрусталева С. А., Яшин А. И. Вопросы применения методов анализа экспрессии генов при изучении процессов старения // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 54–66.
6. Голубев А. Г. Численное моделирование идеальных когорт стареющих организмов при соблюдении закона Гомпертца—Мэйкхэма и корреляции Стрелера—Милдвана // Успехи геронтол. 2004. Т. 15. С. 36–50.
7. Демографическая модернизация России, 1900–2000. Под ред. А. Г. Вишневского. М.: Новое издательство, 2006.
8. Демьянов В. Ф. Математическая модель развития и старения // Успехи геронтол. 2005. Т. 17. С. 18–28.
9. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
10. Иванов В. К., Цыб А. Ф., Максютков М. А. и др. Оценка медицинских последствий Чернобыля // Радиация и риск. 2005. Спецвыпуск 3.
11. Иванов В. К., Цыб А. Ф., Панфилов А. П. и др. Оптимизация радиационной защиты: «Дозовая матрица» М.: Издательство «Медицина», 2006.
12. Кольтовер В. К. Надежность электронного транспорта в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 40–45.
13. Кременцова А. В. Сходство и различие в закономерности смертности людей и животных // Успехи геронтол. 2004. Т. 15. С. 7–13.
14. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основы геронтологии // Под ред. В. Н. Крутько (Пробл. геронтол.; Вып. 4). М.: Едиториал УРСС, 2002.
15. Михальский А. И. Методы анализа гетерогенных структур в популяции. М.: Институт проблем управления им. В. А. Трапезникова РАН, 2002.
16. Михальский А. И. Оценка числа ВИЧ-инфицированных лиц в населении по наблюдаемой динамике числа выявленных случаев СПИД. // В кн.: Население и кризисы (Демография ВИЧ) Под ред. Б. П. Денисова. М.: МГУ, 2005. № 11. С. 75–99.
17. Михальский А. И., Новосельцев В. Н. Количественный анализ и моделирование старения, заболеваемости и смертности // Успехи геронтол. 2005. Т. 17. С. 117–129.
18. Михальский А. И., Яшин А. И. Биологическая регуляция и продолжительность жизни // Пробл. управл. 2003. № 3. С. 61–65.
19. Михальский А. И., Яшин А. И. Управление старением и продолжительностью жизни // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 46–53.
20. Михальский А. И., Петровский А. И., Яшин А. И. Теория оценивания неоднородных популяций. М.: Наука, 1989.
21. Напалков Н. П. Рак и демографический переход // Вопр. онкол. 2004. Т. 50. С. 127–144.

22. Новосельцев В. Н. Моделирование естественных технологий организма для исследования процессов управления его жизнедеятельностью // Автоматика и телемеханика. 1992. № 12. С. 96–105.
23. Новосельцев В. Н. Математическое моделирование организма // Наука в России. 2003. № 1. С. 52–58.
24. Новосельцев В. Н. Механизмы управления процессами старения и продолжительности жизни // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 16–18.
25. Новосельцев В. Н., Яшин А. И. Почему мы стареем: математические модели истории жизни // Инф. технол. в здравоохран. 2002. № 5–7. С. 2–11.
26. Новосельцев В. Н., Аркин Р., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 27–40.
27. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математические модели истории жизни и баланса ресурсов // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 52–64.
28. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 149–165.
29. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 132–140.
30. Овсянников Л. Л. Эволюционно оптимальный темп развития организма. Возраст наступления половой зрелости и видоспецифическая продолжительность жизни как параметры, оптимизируемые в эволюции // Ж. общей биол. 1992. Т. 53. С. 92–107.
31. Пирожков С. И., Сафарова Г. Л. Тенденции старения населения России и Украины // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 14–20.
32. Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы. Национальный доклад. М.: Права человека, 2002.
33. Рак у пожилых. Под ред. Анисимова В. Н., Моисеенко В. М., Хансона К. П. СПб.: Издательство Н-Л, 2004.
34. Романюха А. А., Марчук Г. И., Яшин А. И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов. Анализ данных и математическое моделирование. // Настоящее издание. Разд. 13.1, с. 397.
35. Санникова Т. Е., Марчук Г. И., Романюха А. А., Яшин А. И. Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной нагрузки // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 91–98.
36. Санникова Т. Е., Романюха А. А., Яшин А. И. Старение иммунитета и смертность от респираторных инфекций // Труды междунар. конф. «Продолжительность жизни, старение и модели надежности в здравоохранении, медицине и биологии». СПб, 2004. С. 256–262.
37. Сафарова Г. Л., Косолапенко Н. Г., Арутюнов В. А. Региональная дифференциация показателей старения населения России // Успехи геронтол. 2005. Т. 16. С. 7–13.
38. Сапин М. Р., Эттинген Л. Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996.
39. Сидоренко А. В., Михайлова О. Н., Анисимов В. Н. Осуществление Мадридского международного плана действий по вопросам старения: роль научных исследований // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 15–20.

40. *Скулачев В. П.* Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана // *Биохимия*. 1997. Т. 62. С. 1369–1399.
41. *Скулачев В. П.* Старение как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить // *Вестник РАН*. 2005. Т. 75. С. 831–843.
42. *Терехин А. Т., Будилова Е. В.* Эволюция жизненного цикла: модели, основанные на оптимизации распределения энергии // *Ж. общей биол.* 2001. Т. 62. С. 286–295.
43. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
44. *Хавинсон В. Х., Шатаева Л. К., Бондарев И. Э.* Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК // *Успехи соврем. биол.* 2003. Т. 123. С. 467–474.
45. *Халаявкин А. В.* Взаимодействие «организм—среда» и причины старения // *Успехи геронтол.* 1998. Т. 2. С. 43–48.
46. *Халаявкин А. В., Яшин А. И.* Средовая и генетическая модификация картины старения. Границы пластичности // *Пробл. старения и долголетия*. 2003. № 4. С. 422–425.
47. *Халаявкин А. В., Яшин А. И.* Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. I. Биологические предпосылки // *Пробл. управл.* 2004. № 4. С. 57–61.
48. *Яшин А. И., Украинцева С. В.* Новые идеи, методы, проблемы в моделировании демографических и эпидемиологических проявления старения // *Пробл. управл.* 2004. № 4. С. 18–26.
49. *Andrews G. R., Sidorenko A., Ansdrianova L. F., Anisimov V. N. et al.* The United Nation Research Agenda on Ageing for the 21st century // *Успехи геронтол.* 2001. Т. 7. С. 7–25.
50. *Andrews G. R., Sidorenko A. V., Gutman G. et al.* Research on ageing: priorities for the European region // *Успехи геронтол.* 2006. Т. 18. С. 7–14.
51. *Akinbami L. J., Schoendorf K. C.* Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality // *Pediatrics*. 2002. V. 110. P. 315–322.
52. *Anisimov V. N.* Aging and cancer in transgenic and mutant mice // *Front. Biosci.* 2003a. V. 8. P. S883–902.
53. *Anisimov V. N.* Insulin/IGF-1 signaling pathway driving aging and cancer as a target for pharmacological intervention // *Exp. Gerontol.* 2003b. V. 38. P. 1041–1049.
54. *Anisimov V. N.* The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003c. V. 45. P. 277–304.
55. *Anisimov V. N.* Biological interactions of aging and carcinogenesis // *Cancer Treat. Res.* 2005a. V. 124. P. 17–50.
56. *Anisimov V. N.* Carcinogenic aging. In: *Hormones, Age and Cancer*. Ed. by L. M. Berstein. St. Petersburg: Nauka, 2005b. P. 112–140.
57. *Anisimov V. N.* Light pollution, reproductive function and cancer risk // *Neuroendocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27. P. 35–52.

58. *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. V. 103. P. 300–305.
59. *Anisimov V. N., Berstein L. M., Egormin P. A. et al.* Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Exp. Gerontol.* 2005. V. 40. P. 685–693.
60. *Anisimov V. N., Berstein L. M., Popovich I. G. et al.* Central and peripheral effects of insuling/IGF-1 signaling in aging and cancer. Antidiabetic drugs as geroprotectors and anticarcinogens // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. V. 1057. P. 220–234.
61. *Anisimov V. N., Semenchenko A. V., Yashin A. I.* Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors // *Biogerontology*. 2003. V. 4. P. 297–307.
62. *Anisimov V. N., Ukraintseva S. V., Yashin A. I.* Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? // *Nature Rev. Cancer*. 2005. V. 5. P. 807–819.
63. *Arantes-Oliveira N., Berman J. R., Kenyon C.* Healthy animals with extreme longevity // *Science*. 2003. V. 302. P. 611.
64. *Aspinall R.* Longevity and the immune response // *Biogerontology*. 2000. V. 1. P. 273–278.
65. *Bagdonavicius V., Hafdi M. A., Nikulin M.* Analysis of survival data with cross-effects of survival function // *Biostatistics*. 2004. V. 5. P. 415–425.
66. *Calabrese E. J., Baldwin L. A.* Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis. // *Crit. Rev. Toxicol.* 2001. V. 4–5. P. 353–424.
67. *Donehower L.* Does p53 affect organismal aging? // *J. Cellular Physiol.* 2002. V. 192. P. 23–33.
68. *Finch C. E.* Comparative perspectives on plasticity in human aging and life spans. In: *Between Zeus and the Salmon. The Biodemography of Aging*. Ed. by K. W. Wachter and C. E. Finch. Washington: Natl. Acad. Press, 1997. P. 245–268.
69. *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. V. 150. P. 129–155.
70. *Gillespie C. S., Proctor C. J., Boys R. J. et al.* Mathematical model of ageing in yeast // *J. Theor. Biol.* 2004. V. 229. P. 189–196.
71. *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. V. 38. P. 947–954.
72. *Howe H. L., Wingo P. A., Thun M. J. et al.* Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. V. 93. P. 824–842.
73. *IARC (The International Agency for Research on Cancer).* (1965–2003) *Cancer Incidence in Five Continents*. Volumes I–VIII. IARC Sci. Publ. Lyon: IARC Press, 2003.
74. *Jemal A., Clegg L. X., Ward E. et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // *Cancer*. 2004. V. 101. P. 3–27.
75. *Khalyavkin A. V.* Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations // *Успехи геронтол.* 2001. Т. 7. С. 46–49.

76. Khalyavkin A. V., Yashin A. I. How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? I. Life-extending genetic modifications in round worm *C. elegans* // Успехи геронтол. 2003а. Т. 11. Р. 34–42.
77. Khalyavkin A. V., Yashin A. I. How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? II. Life-extending genetic modifications in budding yeast *S. cerevisiae*, fruit fly *D. melanogaster* and laboratory mice *M. musculus* // Успехи геронтол. 2003b. Т. 12. С. 45–54.
78. Khalyavkin A. V., Yashin A. I. Inadequate intensity of various components of total environmental signals can lead to natural aging // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. V. 1067. P. 45–46.
79. Kirkwood T. B., Proctor C. J. Somatic mutations and ageing *in silico* // Mech. Ageing Dev. 2003. V. 124. P. 85–92.
80. Kirkwood T. B. L., Boys R. J., Gillespie C. S. et al. Computer modeling in the study of aging. In: Handbook of The Biology of Aging, 6th ed. Ed. by Masoro E. J., Austad S. N. Amsterdam: Elsevier Inc., 2006. P. 334–357.
81. Koltover V. K. Reliability concept as a trend in biophysics of aging // J. Theor. Biol. 1997. V. 184. P. 157–163.
82. Lakowski B., Hekimi S. Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes // Science. 1996. V. 272. P. 1010–1013.
83. Larsen P. L., Albert P. S., Riddle D. L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 1995. V. 139. P. 1567–1583.
84. Longevity, Aging and Degradation Models in Reliability, Public Health, Medicine and Biology. LAD'2004. Vols. 1 and 2. Ed. by Antonov V., Huber C., Nikulin M., Polischook V. St. Petersburg: State Polytechnical Univ., 2004.
85. Mascie-Taylor N., Karim E. The burden of chronic diseases // Science. 2003. V. 302. P. 1567–1570.
86. Maynard Smith J. Temperature and the rate of aging in poikilotherms // Nature. 1963. V. 4891. P. 400–402.
87. McDade T. W. Life history theory and the immune system: steps toward a human ecological immunology // Am. J. Phys. Anthropol. 2003. V. 46. P. 100–125.
88. McKean-Cowdin R., Feigelson H. S., Ross R. K., Pike M. C., Henderson B. E. Declining cancer rates in the 1990s // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18. P. 2258–2268.
89. Michalski A. I., Johnson T. E., Cypser J. R., Yashin A. I. Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship // Biogerontology. 2001. V. 2. P. 35–44.
90. Michalski A. I., Yashin A. I. Detection of hormesis effect in longevity: simulation approach for heterogeneous population // Math. Biosci. 2002. V. 175. P. 57–66.
91. Novoseltsev V. N., Arking R., Carey J. R. et al. How an individual fecundity pattern looks in *Drosophila* and medflies // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. V. 1019. P. 577–580.
92. Novoseltsev V. N., Arking R., Carey J. R. et al. Individual fecundity and senescence in *Drosophila* and medfly // J. Gerontol. Biol. Sci. 2005. V. 60. P. 953–962.
93. Novoseltsev V. N., Carey J., Liedo P. et al. Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested by statistical modeling // Exp. Gerontol. 2000. V. 35. P. 971–987.
94. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging // Biogerontology. 2001. V. 2. P. 127–138.

95. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Boyko S. I., Yashin A. I. What fecundity patterns indicate about aging and longevity: Insights from *Drosophila* studies // J. Gerontol. Biol. Sci. 2003. V. 58A. P. 484–494.
96. Oeppen J., Vaupel J. W. Broken limits to life expectancy // Science. 2002. V. 296. P. 1029–1031.
97. Olshansky S. J., Carnes B. A., Cassel C. In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity // Science. 1990. V. 250. P. 634–640.
98. Omran A. R. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. // Bull. World Health Organ. 2001. V. 79. P. 161–170.
99. Partridge L., Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? // Nat. Rev. Genet. 2002. V. 3. P. 165–175.
100. Pompei F., Wilson R. A quantitative model of cellular senescence influence on cancer and longevity // Toxicol. Ind. Health. 2002. V. 18. P. 365–376.
101. Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Egormin P. A. et al. Insulin in aging and cancer: new antidiabetic drug Diabenol as geroprotector and anticarcinogen // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. V. 37. P. 1117–1129.
102. Ries L. A. G., Harkins D., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2006.
103. Romanyukha A. A., Yashin A. I. Age related changes in population of peripheral T-cells: Towards a model of immunosenescence // Mech. Ageing Dev. 2002. V. 124. P. 433–445.
104. Rose M. R. Evolutionary Biology of Aging. Oxford: Oxford Univ. Press, 1991.
105. Rudnev S. G., Romanyukha A. A., Yashin A. I. Linking immune life history, ontogenesis and infection burden: A modeling approach // В печати.
106. Sadik K., Wilcock G. The increasing burden of Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2003. V. 17. P. S75–S79.
107. Sapolsky R. M. Organismal stress and telomeric aging: an unexpected connection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 17323–17324.
108. 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. V. 3. P. 58–63.
109. Semenchenko A. V., Anisimov V. N., Yashin A. I. Stressors and antistressors: How do they influence life span in HER-2/neu transgenic mice? // Exp. Gerontol. 2004. V. 39. P. 1499–1511.
110. 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. V. 124. P. 438–448.
111. 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. V. 7. P. 415–421.
112. Terman A., Brunk U. T. Oxidative stress, accumulation of biological 'garbage', and aging // Antioxid. Redox Signal. 2006. V. 8. P. 197–204.
113. Ukraintseva S. V., Yashin A. I. Economic progress as cancer risk factor. In: Proceedings of the 12 AEK Cancer Congress, March 25–28, 2003, Würzburg, Germany, 2003a.

114. *Ukrainitseva S. V., Yashin A. I.* Individual aging and cancer risk: How are they related? // *Demogr. Res.* 2003b. V. 9–8. P. 163–196.
115. *Ukrainitseva S. V., Yashin A. I.* Opposite phenotypes of cancer and aging arise from alternative regulation of common signaling pathways // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003c. V. 1010. P. 489–492.
116. *Ukrainitseva S. V., Yashin A. I.* Economic progress as cancer risk factor: Part I. Puzzling facts of cancer epidemiology // WP-2005-021 (2005a). <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2005-021.pdf>
117. *Ukrainitseva S. V., Yashin A. I.* Economic progress as cancer risk factor: Part II. Why is overall cancer risk higher in more developed countries? // WP-2005-022 (2005b). <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2005-022.pdf>
118. *Ukrainitseva S., Sloan F., Arbeeve K., Yashin A.* Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke // *Stroke.* 2006. V. 37. P. 1155–1159.
119. *van Heemst D., Mooijaart S. P., Beekman M. et al.* Long Life study group. Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality // *Exp. Gerontol.* 2005. V. 40. P. 11–15.
120. *Vaupel J. W., Jeune B.* The emergence and proliferation of centenarians. In: *Experimental Longevity: from Prehistory to the Present.* Ed. by Jeune B., Vaupel J. W. Odense, Denmark: Odense University Press, 1995. P. 109–116.
121. *Vaupel J. W., Manton K. G., Stallard E.* The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography.* 1979. V. 16. P. 439–454.
122. *Vaupel J. W., Yashin A. I.* Heterogeneity's ruses: some surprising effects of selection on population dynamics // *American Statistician.* 1985. V. 39. P. 176–185.
123. *Yakovlev A. Yu., Tsodikov A. D., Anisimov V. N.* A new model of aging: specific versions and their application // *Biometrical J.* 1995. V. 37. P. 435–448.
124. *Yashin A. I., Iachine I. A.* Genetic analysis of durations: correlated frailty model applied to survival of Danish twins // *Genetic Epidemiology.* 1995. V. 12. P. 529–538.
125. *Yashin A. I., Iachine I. A.* How frailty models can be used for evaluating of mortality and longevity limits: taking advantage of an interdisciplinary approach // *Demography.* 1997. V. 34. P. 1–18.
126. *Yashin A. I., Iachine I. A.* Dependent hazards in the problem of multivariate survival // *J. Multivariate Analysis.* 1999. V. 71. P. 241–261.
127. *Yashin A. I., Iachine I. A.* What difference does the dependence between durations make? // *Life Time Data Analysis.* 1999. V. 5. P. 5–22.
128. *Yashin A. I., Manton K. G.* Effects of unobserved and partially observed covariate processes on system failure: a review of models and estimation strategies // *Statistical Sci.* 1997. V. 12. P. 20–34.
129. *Yashin A. I., Begun A. S., Boiko S. I. et al.* The new trends in survival improvement require a revision of traditional gerontological concepts // *Exp. Gerontol.* 2001. V. 37. P. 157–167.
130. *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? // *Mech. Aging Dev.* 2002. V. 123. P. 637–647.
131. *Yashin A. I., Begun A. Z., Iachine I. A.* Genetic factors in susceptibility to death: comparative analysis of bivariate survival models // *J. Epidemiol. Biostatistics.* 1999. V. 4. P. 53–60.

132. Yashin A. I., Cypser J. W., Johnson T. E., Michalski A. I. et al. Heat shock changes the heterogeneity distribution in populations of *Caenorhabditis elegans*: Does it tell us anything about the biological mechanism of stress response? // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2002. V. 57. P. B83–B92.
133. 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. V. 5. P. 1178–1193.
134. Yashin A. I., De Benedictis G., Vaupel J. W., et al. Genes and longevity: lessons from studies of centenarians // J. Gerontol. Biol. Sci. 2000. V. 55. P. B319–B328.
135. Yashin A. I., Ukraintseva S. V., Boiko S. I., Arbeev K. G. Individual aging and mortality rate: How are they related? // Social Biology. 2002. V. 49. P. 206–217.
136. Yashin A. I., Ukraintseva S. V., De Benedictis G. et al. Have the oldest old adults ever been frail in the past? A hypothesis that explains modern trends in survival // J. Gerontol. Biol. Sci. 2001. V. 56A. P. B432–B442.
137. Yashin A. I., Vaupel J. W., Iachine I. A. Correlated individual frailty: An advantageous approach to survival analysis of bivariate data // Mathematical Population Stud. 1995. V. 5. P. 145–159.
138. Zhu J., Quyyumi A. A., Norman J. E. et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // Am. J. Cardiol. 2000. V. 85. P. 140–146.
139. Zhu J., Nieto F. J., Horne B. D. et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death // Circulation. 2001. V. 103. P. 45–51.