**РАЗДЕЛ I.
ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ КАК КЛЮЧЕВОЙ ВЕКТОР
ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ**

УДК 613.6.02.

Глава 1.

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ
НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕГАТИВНЫХ ФАКТОРОВ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ
СТАРЕНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ**

Гладких Вадим Дмитриевич

д.м.н., профессор

Викторов Александр Александрович

д.т.н., доцент

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

Аннотация: В монографии рассмотрены основные положения и перспективы использования разрабатываемой авторами общей кинетической теории старения живых систем, отражающей представления о сущности жизни с позиций детерминационной теории медицины и позволяющей с большой степенью вероятности оценивать риски здоровью и жизни от воздействия негативных факторов окружающей среды. В качестве инструмента исследования предлагается общая математическая модель старения, описывающая кинетику процессов структуризации-деструктуризации биологических систем безотносительно к их иерархическому уровню на протяжении всей жизни и отражающая непрерывный процесс адаптивного реагирования организма на факторы окружающей среды. Представлена статистическая модель оценки риска перехода здоровья человека в донозологическое и патологическое состояние под воздействием неблагоприятных экологических факторов. Приведены практические примеры

оценок экологических рисков здоровью населения.

Ключевые слова: здоровье, загрязнение окружающей среды, математическая модель, оценка риска, старение

**METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING THE RISK
TO PUBLIC HEALTH UNDER THE INFLUENCE OF NEGATIVE
ENVIRONMENTAL FACTORS BASED ON THE KINETIC THEORY
OF AGING OF LIVING SYSTEMS**

**Gladkikh Vadim Dmitrievich
Viktorov Alexander Alexandrovich**

Abstract: The monograph considers the main provisions and prospects for the use of the general kinetic theory of aging of living systems developed by the authors, reflecting the ideas about the essence of life from the standpoint of the determinative theory of medicine and allowing to assess the risks to health and life from the impact of negative environmental factors with a high degree of probability. As a research tool, a general mathematical model of aging is proposed that describes the kinetics of the processes of structuring-destructurization of biological systems regardless of their hierarchical level throughout life and reflects the continuous process of adaptive response of the body to environmental factors. A statistical model for assessing the risk of transition of human health to a prenosological and pathological state under the influence of adverse environmental factors is presented. Practical examples of assessments of environmental risks to public health are given.

Key words: health, environmental pollution, mathematical model, risk assessment, aging

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние десятилетия происходит бурное развитие междисциплинарных направлений науки и практики, связанных с проблемами экологии человека, исследующих различные аспекты влияния среды обитания (природной и техногенной) на популяции, группы людей и здоровье отдельного человека.

Развиваемая авторами теория старения биологических систем [1-9] позволяет с большой степенью вероятности оценить риски здоровью и жизни от воздействия негативных факторов окружающей среды. В качестве инструмента исследования предлагается общая математическая модель старения, описывающая кинетику процессов структуризации-деструктуризации биологических систем безотносительно к их иерархическому уровню на протяжении всей жизни (от момента рождения до перехода в патологическое состояние и/или гибели) и отражающая непрерывный процесс адаптивного реагирования организма на факторы окружающей среды.

Рассмотренный кинетический подход базируется на философских аспектах методологии биологических исследований, разработанных академиком И.Т. Фроловым [10-11], исходит из понимания и интерпретации основных жизненных процессов и явлений с позиций теорий диссипативных структур Ильи Пригожина [12] и гиперциклов Манфреда Эйгена [13], отражает современные научные представления о биологической сущности жизни с позиций детерминационной (гомеостатического, эволюционного, экологического и адаптивного детерминизма) теории медицины и концепции адаптивного реагирования [14-15].

1. КОНЦЕПТУАЛЬНО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

В 1984 г. американским физиологическим обществом был выработан классификационный подход по части медико-биологического математического

моделирования, в соответствии с которым до настоящего времени выделяют аналитические модели (или модели данных) и системные модели.

Аналитические модели (или, точнее, модели данных) – это модели, которые не требуют, не используют и не отображают каких-либо гипотез о физических процессах (системах), при рассмотрении которых они были использованы. К этому классу моделей относятся статистические и эмпирические модели, представляющие результаты исследований в виде определенного вида математических зависимостей, адекватно отображающие описываемые процессы в их внешнем проявлении со всей возможной полнотой.

Системные модели (или модели систем) – это модели, которые строятся в основном на базе физических законов и гипотез о том, как система структурирована и как она функционирует. В подобных моделях используется описание структуры системы, а происходящие в ней процессы описываются уравнениями, отражающими механизмы взаимодействия внутренних процессов системы.

Общепринятым интегральным показателем здоровья человека является продолжительность жизни, изучение механизмов которой связано с исследованием процессов старения организма, и которая находится из решения общего уравнения $\int_0^{t_m} (dD/dt) dt = 1$, где верхний предел интегрирования t_m и является продолжительностью жизни, так как при условии $D = 1$ все гибнут. При поиске t_m , используют функциональную зависимость $dD(t)/dt$, значение интеграла может быть принято близким к единице ($0,95 \div 0,99$).

В геронтологии при моделировании процессов принята следующая терминология.

Риск смерти или кумулятивная функция распределения смертности $D(t)$ – вероятность смерти в возрасте не старше t . Вероятность смерти изменяется в пределах от 0 до 1; при возрастании возраста t функция D стремится к 1, а при уменьшении t функция D принимает значения меньше 1 (при $t=0$ функция $D=0$).

Кумулятивная функция дожития – функция $S(t)$, связанная с функцией $D(t)$ соотношением $S(t) = 1 - D(t)$, представляющим собой вероятность того, что время жизни не меньше t , т.е. превышает t .

Функция плотности вероятности смерти (риска смерти) $dD/$ — предельное значение отношения вероятности гибели в возрастном интервале $[t, t + \Delta t]$ к ширине этого интервала Δt , когда его ширина стремится к нулю.

Функция интенсивности смертности (сила смертности, удельная смертность) – предельное значение отношения вероятности гибели в возрастном интервале $[t, t + \Delta t]$ к функции дожития $S(t)$ при условии, что ширина интервала Δt стремится к 0: $(dD/dt)/S(t) = dD/dt/(1 - D(t)) = \mu(t)$.

К настоящему времени разработано множество моделей старения и смертности [16-22]. Одним из основателей современного метода построения таблиц продолжительности жизни является бельгийский ученый А. Кетле [23].

При рассмотрении когорт биологических организмов, численность которых измеряется через равные промежутки времени n , в когортные таблицы смертности включают следующие величины:

- lt – число доживших до возраста t ;
- dt – число умерших в интервале $(t, t + n)$;
- $qt = \frac{dt}{lt}$ – вероятность смерти в возрастном интервале $(t, t + n)$;
- $Lt = n \cdot lt + n + \left(\frac{n}{2}\right) dt$ – суммарное время жизни в возрастном интервале $(t, t + n)$;
- $t = Lt + \dots + Lw$ – суммарное время жизни всех членов когорты в возрасте t и выше;
- w – значение возраста, соответствующего началу последнего интервала;
- $et = Tt/lt$ – ожидаемая продолжительность жизни для индивидуума, дожившего до возраста t ;

– $\mu(t) = -dl(t)/l(t)dt$ – интенсивность смертности.

Существующие теории старения сводятся к двум группам: стохастической (старение как сумма последствий неблагоприятных случайных событий в результате накопления функционально-морфологических повреждений) и программируемой (старение как заложенный природой эволюционный процесс) [24].

Наблюдаемый с определенного возраста (30-40 лет), стохастический процесс устойчивого возрастания смертности населения описывается экспоненциальной функцией (закон Гомпертца). Математическая модель интенсивности смертности (уравн. 1.1), предложенная Б. Гомпертцем (1820), представляет собой аппроксимацию функции интенсивности смертности экспоненциальной зависимостью в определенном возрастном интервале внутри общего интервала изменения времени $[0, t_{mb}]$, где t_{mb} соответствует значению $D = 1$:

$$(dD/dt)/(1 - D) = R \exp(\alpha t) \quad (\text{уравн. 1.1})$$

где R и α – положительные параметры, причем параметр $\alpha > 0$.

Область применимости закона Гомпертца довольно ограничена и находится в пределах 35–75 лет. Б. Гомпертц предположил, что аналитическое выражение его модели может включать и компоненту, обусловленную внешними причинами, не связанными с растущей с возрастом степенью износа организма. Это предположение математически сформулировано У. Мейкхемом (уравн. 1.2), и в дальнейшем получило название *закона (модели) Гомпертца–Мейкхема*:

$$(dD/dt)/(1 - D) = A + R \exp(\alpha t), \quad (\text{уравн. 1.2})$$

где A называется фоновой компонентой смертности.

Дополнение Мейкхема, помимо того, что уменьшает несоответствие между реальностью и аппроксимацией Гомпертца в области малых возрастов, вносит в идеологию причины смертности помимо биологически обусловленной компоненты износа организма – независимую от возраста фоновую компоненту

(фактор воздействия окружающей среды) [19,23]. Модель Гомпертца–Мейкхема основана на экспоненциальном росте смертности, что не соответствует изменению смертности в детском возрасте (для которого характерно уменьшение смертности с больших значений сразу после рождения в первый год жизни и в дальнейшем до 10–15 лет), а также для долгожителей (начиная с 80–85 лет интенсивность смертности начинает заметно уменьшаться).

Биологическое обоснование модели Гомпертца–Мейкхема впервые было предпринято Вильямсом и в дальнейшем развито Т. Киквурдом и соавт. [26]. Согласно их теории ресурсы организма распределяются между его подсистемами, обеспечивающими воспроизводство и репарацию (восстановление) повреждений. Недостаточное восстановление повреждений приводит к увеличению интенсивности смертности.

До настоящего времени вопрос о необходимости включения в модель интенсивности смертности фоновой компоненты является дискуссионным. Некоторые авторы полагают, что вклад влияния внешней среды в величину смертности хорошо отражает параметр R модели Гомпертца, в то время как параметр α описывает возрастную компоненту смертности, обусловленную возрастными изменениями организма.

Изменение продолжительности жизни является косвенным показателем влияния окружающей среды на здоровье человека.

Общий коэффициент смертности, в частности, используемый в России как показатель продолжительности жизни в системе социально-гигиенического мониторинга, определяется как отношение числа умерших за год к среднегодовой численности населения и рассчитывается на Q человек, чаще всего на 1000, по уравнению 1.3:

$$m = (M \cdot Q) / S, \quad (\text{уравн. 1.3})$$

где m – общий коэффициент смертности; M – число умерших людей за год; S – среднегодовая численность населения.

Подход к оценке качества управления здоровьем по критерию общей смертности правомерен при условии, когда все факторы, определяющие здоровье, действуют одинаково на все население. Однако таких случаев практически не существует, за исключением чрезвычайных ситуаций безотносительно к их генезу. Поэтому при решении подобных задач необходимо учитывать показатели смертности в зависимости от возрастного распределения населения.

В «нагрузочных» моделях интенсивности смертности воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды представлено в виде нагрузочной функции. Понятие нагрузки на организм, отражающее воздействие внешней и внутренней среды на организм, приводящей постепенно к его смерти, введено А.Т. Губиным [25].

При этом состояние организма характеризуется накоплением повреждений (дефектов), которые уменьшают жизнеспособность организма. В подобных моделях интенсивность смертности $\mu(t, P)$ описывается произведением функции, характеризующей состояние организма – $\beta(t, P)$, и функцией интенсивности нагрузки – $h(t, P)$:

$$\mu(t, P) = h(t, P) \cdot \beta(t, P), \quad (\text{уравн. 1.4})$$

где P – параметр, характеризующий вредное воздействие окружающей среды.

Для интенсивности нагрузки $h(t, P)$ принимается следующее выражение:

$$h(t, P) = h(t) + \Delta h(t, P), \quad (\text{уравн. 1.5})$$

где $h(t) = h(t, 0)$; а $\Delta h(t, P)$ – дополнительный компонент нагрузки, обусловленный действием негативного фактора.

После определенных преобразований приближенное выражение интенсивности смертности записывается как произведение функции интенсивности смертности при отсутствии негативного воздействия факторов окружающей среды – $\mu(t)$, функции, учитывающей дополнительный компонент внешней нагрузки — $(1 + \Delta h(t, P)/h(t))$ и функции накопления повреждений за время t_0 от начала негативного влияния в виде экспоненты:

$$\mu(t, t_0, P) = \mu(t) \left(1 + \frac{\Delta h(t, P)}{h(t)}\right) \exp\left(\alpha \int_{t_0}^t \frac{h}{h_1} dt\right), \quad (\text{уравн. 1.6})$$

где при постоянной нагрузке α и h_1 являются константами.

Развитие *системных математических моделей старения* требует учета представлений об объекте моделирования с биологических и физиологических позиций, что представляет собой до настоящего времени неразрешенную задачу, так как отсутствует общая концептуальная модель старения.

В настоящее время насчитывается более ста концепций механизмов старения живых систем, лежащих в основе частных математических моделей механизмов старения [16,23-24]. При этом выделяют различные типы биологического проявления и старения живых систем.

а) *Старение как результат загрязнения биологических систем (БС), с нарастанием «зашлакованности» клеток, тканей, органов с последующим снижением адаптационных возможностей организма.* Подобный механизм старения обусловлен растущими ограничениями возможностей выведения из организма продуктов метаболизма. Механизмами противодействия этому процессу являются активирование естественных механизмов самоочищения организма и использование искусственных методов, стимулирующих этот процесс. Проявления старения по данному типу заключаются в повышении сухого (зольного) остатка и снижении количества воды в тканях; в образовании нерастворимых «неживых» включений (камни почек и желчных протоков), накоплении декомпенсаторных физических (субклинический радикулит и пр.) и психических (старческие деменции и пр.) отклонений, формирующих клинический симптомокомплекс стареющего организма, отражающий проявление общего закона возрастания энтропии.

в) *Старение как «недостаточность сил эволюционного отбора».* Главным механизмом старения в данном случае является накопление многообразия изначально однородных структур, распад на подсистемы и дезинтеграция организма как целого. Проявляется данный тип старения

увеличением разнообразия молекул, субклеточных структур, клеток и снижением координирующих функций между различными структурами. Конкретные симптомы и синдромы в принципе те же, что и при иных типах старения, хотя и формируются они в ином порядке.

с) *Старение как «исчерпание необновляемого».* Внутреннее самообновление не обеспечивает существование во времени несамокопирующихся на своем уровне организации морфологических (например, гибель нервных клеток, альвеол и пр.) и биохимических (например, развивающиеся в процессе старения: дофаминергическая недостаточность, влекущая нарушение когнитивных, двигательных функций; серотониновая недостаточность, ведущая к дисфункции миоцитов гладкой мускулатуры, нарушению микроциркуляции, возникновению тканевой гипоксии и нарушению преобразования энергии в тканях различных органов, с последующей моно- и полиорганной недостаточностью) структур организма. Вторичными последствиями данного процесса являются: снижение объема и нарушение функций органов и систем, а также отдельных клеток; общее снижение энергетики организма, органов, клеток и пр.

d) *Старение как дезрегуляция клеточного роста и самообновления,* обусловленное запуском апоптоза (запрограммированной гибели клетки), изменениями Т-лимфоидной системы и пр.

e) *Старение как снижение адаптационных возможностей организма* вследствие нарушения гомеостатического регулирования. Гомеостатический подход к старению предполагает «смерть от старости» как процесс, обусловленный законом возрастания энтропии.

С позиции термодинамики БС рассматривается как система, эволюционирующая во времени, что затрудняет анализ биологической эволюции на основе молекулярных процессов, для которых время не имеет направленности и не может быть эволюционным фактором.

Состояние неживой системы характеризуется функцией энтропии, которая, согласно закону Больцмана, определяется следующим уравнением:

$$S = k \ln W, \quad (\text{уравн. 1.7})$$

где k – постоянная Больцмана, W – термодинамическая вероятность существования неживой системы. Термодинамическая вероятность W имеет тенденцию возрастать со временем до некоторой максимальной величины.

Состояние живой системы характеризуют функцией негэнтропии, которая по своему содержанию имеет противоположный функции энтропии смысл, указывая на степень упорядоченности живой системы. Функцию негэнтропии определяют уравнением 1.8, которое формально подобно уравнению Больцмана, но по своему физическому содержанию указывает на противоположную тенденцию развития живой системы по сравнению с развитием неживой системы:

$$S_{\text{уд.нег}} = -k \ln W_{\text{биол}} = k \ln \frac{1}{W_{\text{биол}}}, \quad (\text{уравн. 1.8})$$

где $S_{\text{уд.нег}}$ – удельная негэнтропия живой системы, $W_{\text{биол}}$ – термодинамическая вероятность живой системы.

Данное определение функции негэнтропии означает, что элементы, составляющие живую систему, не стремятся к достижению хаотического, наиболее вероятного распределения, а наоборот, стремятся к такому распределению, которое соответствует все более упорядоченному состоянию структуры живой системы.

Производство энтропии в окружающей живую систему среде равно в количественном отношении производству негэнтропии внутри живой системы. Организм создает внутри себя негэнтропию, потребляя энергию, а вне себя – энтропию, выделяя тепло. Состояние, когда поступающая в живую систему энергия полностью тратится на поддержание структуры живой системы и в том же количестве непрерывно выделяется в виде тепла, соответствует следующему равенству:

$$\left| \frac{dS_{уд}}{dt} \right| = \left| \frac{dS_{уд,нег}}{dt} \right| \quad (\text{уравн. 1.9})$$

Производство негэнтропии выражается, исходя из уравнения 1.8, следующим образом:

$$\left| \frac{dS_{уд,нег}}{dt} \right| = -k \frac{d \ln W_{биол}}{dt} \quad (\text{уравн. 1.10})$$

Скорость возникновения удельной энтропии как функции от времени может быть выражена в виде уравнения 1.11:

$$\frac{dS_{уд}}{dt} = \left(\frac{dS_{уд}}{dt} \right)_{max} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right), \quad (\text{уравн. 1.11})$$

где τ – индивидуальная продолжительность цикла клеточного деления для определенной клетки.

Результат, выраженный в уравн. 1.11. может быть сформулирован как *термодинамическая теорема биологической эволюции*: биологическая эволюция стремится к уменьшению энтропии первоначального состояния системы в добиологической эре, т.е. биологическая эволюция, протекающая во времени, стремится к состоянию минимальной термодинамической вероятности, когда время стремится к бесконечности. Эти рассуждения справедливы и для отдельного организма, и для популяции.

После сопоставления уравнений 1.10 и 1.11 на основе равенства 1.9 получаем уравнения следующего вида:

$$-k \frac{d \ln W_{биол}}{dt} = \left(\frac{dS_{уд}}{dt} \right)_{max} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right), \quad (\text{уравн. 1.12})$$

или

$$-\ln W_{биол} = K \int_{t_0}^t \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) dt \simeq K(t - t_0), \quad (\text{уравн. 1.13})$$

т.к. величина $K \text{textr}(-t/\tau)$ быстро становится значительно меньше, чем Kt , из-за того, что

$$\tau \ll t, \text{ где } K = \frac{1}{k} \left(\frac{dS_{уд}}{dt} \right)_{max}. \quad (\text{уравн. 1.14})$$

Из уравнения 1.13 следует:

$$W_{биол} \simeq W_0 e^{-K(t-t_0)}, \quad (\text{уравн. 1.15})$$

где W_0 – биологическая вероятность существования системы к начальному моменту времени биологической эволюции (или существования организма), когда $t = t_0$. Т.е. термодинамическая вероятность системы W_0 в момент времени t_0 может быть определена на основе закона Больцмана (уравн. 1.16):

$$W_0 = W = e^{\frac{S}{k}} \quad (\text{уравн. 1.16})$$

Подставляя уравнения 1.16 в 1.15 и учитывая уравн. 1.14, получим уравн. 1.17:

$$W_{\text{биол}}(t) \simeq e^{\frac{S}{k} - \frac{1}{k} \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} \right)_{\text{max}} (t - t_0)} \quad (\text{уравн. 1.17})$$

Сущность старения как общего для живой и неживой материи явления, как показано выше, объясняется вторым законом термодинамики: во всякой обособленной системе все процессы имеют такой характер, что общая энтропия системы со временем только увеличивается. Следовательно «старение» можно рассматривать как процесс ухудшения функционирования сложных систем во времени вследствие общего накопления энтропии (хаоса) на всех их структурных уровнях.

Старение определяется как внутренними причинами (второй закон термодинамики), так и внешними (внешние факторы недостаточно компенсируют внутренние изменения), что может быть преодолено только внешними влияниями.

Главной особенностью, отличающей жизнь от чисто химического процесса, является самовоспроизведение, аналогом чего в химии является *аутокатализ* – способность молекул стимулировать возникновение аналогичных молекул в ходе химических реакций. Требование увеличения энтропии должно выполняться и здесь, т.е. параллельно с аутокатализом и синтезом компонентов должен идти процесс ускоренного распада других компонентов среды.

При неменяющихся условиях среды самовоспроизведение любой единицы A выражается уравнением 1.18:

$$\frac{dA}{dt} = cA, \quad (\text{уравн. 1.18})$$

где c – постоянная.

Самовоспроизведение, зависящее только от самого себя и не ограниченное другими условиями, развивается по экспоненциальному закону. Следующая формула (уравн. 1.19) описывает динамику некоторой самовоспроизводящейся и самоограничивающейся единицы A :

$$\frac{dA}{dt} = \frac{cA}{(c_1A + c_2)}, \quad (\text{уравн. 1.19})$$

где c , c_1 , c_2 – постоянные.

В реальном живом организме такие взаимосвязи весьма разнообразны и сами находятся в постоянной «подстройке», формируя организм и приспособлявая его жизнедеятельность к условиям окружающей среды в каждый данный момент. Имеет место динамическое равновесие всех факторов, любое отклонение автоматически выправляется. Для не слишком сильно меняющихся внешних условий имеет место в первом приближении колебательный процесс относительно общего стационарного состояния.

В такой системе жизнь возможна только как постоянное самовоспроизведение всех компонентов, а старение является результатом ограничения самообновления. Очевидным механизмом старения системы как ограниченной от окружающей среды единицы является накопление внутри нее некоторого вещества M , которое не участвует в самообновлении продукта реакции.

Встает вопрос о мутации самовоспроизводящихся единиц. В случае изменения, сохраняющего их в структуре системы, возможны два варианта:

- 1) мутантная единица не изменяет своей способности к самовоспроизведению или увеличивает ее;
- 2) мутантная единица снижает скорость самовоспроизведения, что со временем приводит к ее элиминации из системы.

Для моделирования таких процессов используют уравнение 1.19, вводя в него обозначения мутантных единиц mA и коэффициенты гибели и мутации нормальных и мутантных единиц k_1, k_2, k_3 , учитывая, что убыль за счет мутации нормальных клеток пополняет число мутировавших, а мутации мутировавших пополняют их самих и могут в первом приближении не учитываться:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{cA}{(c_1A+c_2A)} - k_1A - k_2A, \quad (\text{уравн. 1.20})$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{c_3mA}{(c_4mA+c_5A)} - k_3mA + k_2A, \quad (\text{уравн. 1.21})$$

где c, c_1, c_2, c_4, c_5 – постоянные.

При описании процессов, протекающих в биосистеме, следует учитывать два аспекта. Первый связан с тем, что живая система является открытой; в ней протекают процессы получения, накопления, передачи и использования энергии, обеспечивающие специфические функции биосистемы. Второй аспект связан с управлением возможностью сохранения структуры, ее роста; для его описания вводят понятия пассивного (внутреннего) и активного (внешнего) управления.

Эти управляющие процессы в совокупности образуют единую систему замкнутых контуров управления, комплекс прямых и обратных связей в системе.

Под управлением в данном контексте понимаем такое воздействие одних элементов системы на другие, которое приводит систему к заданному состоянию, позволяя достичь определенных целей или нужных результатов.

Процессы управления – динамические процессы, протекающие в системах, в которых потоки информации, а также решения и действия для достижения цели управления структурно реализуются в виде замкнутых контуров, систем с обратной связью. Элементы, осуществляющие управление, относятся к управляющей части системы, а элементы, испытывающие на себе управленческое воздействие, к объектам управления.

Выделяют две большие группы целей управления в биосистемах:

- сохранение вида, к которому принадлежит организм (с этим связаны способность клеток к делению, способность организмов к размножению, половые рефлексы, забота о потомстве);
- сохранение жизнедеятельности отдельной особи в течение биологически обусловленного периода.

В зависимости от положения устройства управления по отношению к управляемому объекту в структурной цепи в теории управления различают каналы прямой и обратной связи. Главным отличием является то, что прямая связь не учитывает степень изменения состояния объекта после получения управляющего воздействия. В случае обратной связи часть выходного сигнала поступает на вход системы, ослабляя (отрицательная связь) или усиливая (положительная связь) его.

Признаком неравновесного стационарного состояния является выполнение для любого компартмента системы с переменной x_i , $i = 1, 2, \dots, n$ равенства

$$\frac{dx_i}{dt} = 0. \quad (\text{уравн. 1.22})$$

Это состояние может сохраняться только в том случае, если

$$\sum_{j=1}^m p_{ij} w_j = - \sum_{k=1}^l q_{ik} y_k, \quad (\text{уравн. 1.23})$$

где w_j и y_k – входные и выходные потоки компартмента (с номерами соответственно i и k); p_{ij} и q_{ik} показывают, какая часть потока от компартмента j или k поступает к компартменту i .

Соотношение в матричной форме

$$Pw = -Qy \quad (\text{уравн. 1.24})$$

называется условием удовлетворения потребностей. Так как гомеостаз поддерживается не только за счет пассивных, но и, главным образом, активных механизмов, на его поддержание тратится немало энергии. Следовательно «гомеостатируется» только часть переменных состояния организма. Качество

гомеостаза переменной состояния i при j -м воздействии оценивается, например, по величине частной производной:

$$\sigma_{ij} = \left| \frac{d\bar{x}_i}{d\bar{v}_j} \right|, \quad (\text{уравн. 1.25})$$

где $d\bar{x}_i$ и $d\bar{v}_j$ – стационарные значения уровней вещества в компартментах системы и во внешней среде соответственно.

В идеале значение σ_{ij} должно равняться нулю, но фактически степень выраженности гомеостаза считается приемлемым, если выполняется неравенство

$$\sigma_{ij} \ll \sigma_{ij}^0, \quad (\text{уравн. 1.26})$$

где σ_{ij}^0 – некоторое характерное значение этой величины вне области гомеостаза.

Для математического моделирования организма человека предложено двухуровневое описание гомеостатического комплекса организма. Верхний уровень представляет модель его «естественной технологии», воспроизводящей в обобщенном виде основные жизненные процессы. Нижний уровень составляют произвольные по сложности описания всех систем физиологического комплекса, обеспечивающих процессы верхнего уровня. Для математического моделирования жизненного цикла организма человека приемлемой является «минимальная» версия модели «естественной технологии организма», где каждой организменной функции отвечает минимально необходимое число компартментов. В модель включены четыре компартмента, соответствующие основным подсистемам организма человека: дыхательная система, сердечно-сосудистая система, система крови и выделительная система (печень и почки).

Процессы жизнедеятельности (синтез биополимеров, проведение нервного импульса и др.) представлены «ведущей переменной» – скоростью расходования энергии в организме, измеряемой в кислородном эквиваленте. В балансе энергии участвуют энергетические потоки: расход и поступление

кислорода, обеспечиваемые системой дыхания, и внутренний транспорт, обеспечиваемый сердечно-сосудистой системой и системой крови.

Баланс вещества строится для продуктов обмена – «организменных шлаков», которые возникают в ходе жизненных процессов, а их элиминация и выведение осуществляются печенью и почками. Предполагается диффузный механизм потоков вещества, для которых также записывается транспортная система уравнений. Предполагается, что в области гомеостаза физиологические системы функционируют нормально, смерть наступает при условии, когда происходит исключение из физиологического процесса хотя бы одной из жизненно важных функций, – математический 0 в безразмерной области изменения во времени функциональности любой из систем жизнеобеспечения, задаваемой в диапазоне от 0 до 1.

«Естественное» старение биологической структуры моделируется ослаблением эффективности физиологических регуляторов со временем в виде спадающей экспоненты (уравнение Клайберга), описывающей темп старения. Внешние факторы влияния накладываются на естественный процесс старения и сокращают естественную «номинальную» продолжительность жизни. Эти факторы в общем случае могут зависеть от времени.

Таким образом, модель учитывает наряду с процессами естественной технологии влияние «внутренних» факторов, описываемых экспоненциальной функцией старения, и «внешних», определяемых экологическими, в том числе и социальными, факторами, задаваемыми относительными величинами, характеризующими темп развития патологического состояния любой физиологической системы. Совместное решение системы дифференциальных уравнений позволяет оценивать продолжительность жизни и наносимый ущерб в потерянных годах жизни.

Кинетическая теория старения живых систем, развиваемая авторами данной работы [2-9], математически в общем виде описывает процесс старения как непрерывное адаптивное взаимодействие биологических систем различного

иерархического уровня организации с окружающей средой на основе структурирования и деструкции системы от момента ее рождения до гибели.

Кинетический подход моделирования старения живых систем был апробирован авторами настоящей работы для оценки ущерба населению г. Тулы (в потерянных годах жизни) от влияния факторов окружающей среды (По результатам расчета ожидаемая продолжительность жизни для мужчин и женщин по городу равна 72 и 78,9 лет соответственно, что составляет от 8 до 11,1 потерянных лет жизни, обусловленных негативным влиянием загрязнения окружающей среды).

Результаты этого исследования, наряду с данными моделирования (с привлечением материалов радиобиологических экспериментов, выполненных А.В. Шафиркиным [27], позволили развить математическую модель формирования поражения организма при стационарном воздействии негативных факторов окружающей среды.

Развитие поражения во времени на уровне организма при хроническом облучении (величина эффективной остаточной дозы $D_{эф}$ согласно этой модели) определяется на основе следующего уравнения:

$$\begin{cases} \frac{dD_{эф}}{dt} = K(\gamma)\gamma(t), \text{ при } t \leq \tau \\ \frac{dD_{эф}}{dt} = K(\gamma)\gamma(t) - \beta_0 e^{-[\lambda_0 + \lambda_p(\gamma, t)]t} D_{эф}(t - \tau), \text{ при } t > \tau \end{cases} \quad (\text{уравн. 1.27}),$$

где γ – мощность дозы, сЗв/сут; $K(\gamma)$ – зависимый от мощности дозы коэффициент эффективности протяженного воздействия, обусловленный реализацией быстрых процессов восстановления на клеточном уровне; τ – время задержки процессов восстановления на уровне организма; β , λ_0 , λ_p – экспериментально полученные параметры, определяющие скорость процессов восстановления на уровне организма. Параметр λ_0 определяет снижение скорости процессов восстановления в организме за счет процессов старения, а функционал $\lambda_p(\gamma, t)$ характеризует радиационно обусловленное снижение скорости восстановления на уровне организма, которое отмечено в

большом числе радиобиологических исследований с увеличением мощности дозы и длительности радиационного воздействия.

На основе обобщенной дозы H_0 А.В. Шафиркиным и соавт. [28], разработана методика оценки радиационной опасности для космонавтов при осуществлении космических полетов. Этот дозиметрический функционал позволяет осуществить переход от сложного характера облучения в условиях космического пространства от различных источников космических излучений к условиям стандартного радиационного воздействия, для которого известны основные радиобиологические проявления в ближайшем и отдаленном периоде.

Было сделано предположение, что изменение суммарного объема компенсаторных резервов организма $Q(t)$, определяющего его адаптационные возможности и жизнеспособность в условиях длительного воздействия радиации, может быть записано следующим образом:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -cJ_m[\Sigma F_i + F_p(\gamma)]Q(t), \quad (\text{уравн. 1.28})$$

где ΣF_i – сумма всех функционалов от интенсивности возмущающих факторов внешней среды нерадиационной природы, определяющих степень включения и истощения компенсаторного резерва в процессе жизнедеятельности организма с возрастом; $F_p(\gamma)$ – включение компенсаторных процессов применительно к повреждениям, вызванным радиационным фактором. Величина J_m обусловлена различной скоростью метаболизма у млекопитающих.

Предполагая в первом приближении постоянным значение суммы функционалов от нерадиационных воздействий, уравнение 1.28 можно представить в виде:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -cJ_m[A + F_p(\gamma)]Q(t). \quad (\text{уравн. 1.29})$$

Решение уравнения для зависимости компенсаторного резерва от времени (1.29) будет иметь вид:

$$Q(t) = Q_0 \exp\{-[\lambda_0 + \lambda_p(\gamma, t)]t\}, \quad (\text{уравн. 1.30})$$

где Q_0 – детерминированный генотипически, достигший к периоду половой зрелости максимального развития, объем компенсаторных резервов организма; λ_0 – параметр, определяющий снижение компенсаторных возможностей в процессе старения; $\lambda_p(\gamma, t) = (cJm/t) \int F_p(\gamma) d\tau$ – член, определяющий снижение компенсаторных возможностей за счет облучения; $F_p(\gamma)$ – функционал, зависящий от мощности дозы и характеризующий интенсивность радиационной нагрузки.

В этом случае с учетом допущения, что функционал $F_p(\gamma)$ представляет собой степенную функцию от мощности дозы и что облучение осуществляется с постоянной мощностью дозы, уравнение (1. 30) можно переписать в виде:

$$Q = Q_0 \exp[-\lambda_0 - B(\gamma)^\delta] t. \quad (\text{уравн. 1.31})$$

Таким образом, степень снижения компенсаторного резерва организма определяется как величиной поглощенной дозы D , так и мощностью дозы γ . В определенном диапазоне мощностей доз, при которых показатель степени δ близок к 1, выполняется соотношение:

$$Q = Q_0 \exp[-\lambda_0 t - BD(\gamma)^{\delta-1}]. \quad (\text{уравн. 1.32})$$

Если предположить, что вероятность гибели для половозрелых животных обратно пропорциональна величине компенсаторного резерва организма, то для коэффициента смертности облученных животных в зависимости от времени получим в общем виде следующее выражение:

$$\mu^{\text{раз}}(t) = \mu(0) \exp[\lambda_0 + B(\gamma)^\delta] t = \mu(t) \exp[BD(\gamma)^{\delta-1}], \quad (\text{уравн. 1.33})$$

и при $\delta \approx 1$ и при использовании значений обобщенных доз

$$\mu^{\text{раз}}(t) = \mu(t) \exp[BH_0], \quad (\text{уравн. 1.34})$$

где $\mu(t)$ – зависимость коэффициентов смертности для контрольных необлученных животных.

Следует отметить, что адаптируемая в Российской Федерации методология оценки риска [29], имеет ряд недостатков, основными из которых, на наш взгляд, являются:

а) прогнозирование потенциальных рисков здоровью населения, как правило, выполняется на дальнесрочную перспективу (для канцерогенов – на 70 лет, на 30 лет хронического воздействия для взрослого населения, на весь период жизни детей в возрасте до 6 лет) и не предусматривает оценку рисков в режиме реального времени. Следовательно, подобные прогностические оценки в подавляющем большинстве случаев не могут быть проверены в популяционном или групповом эксперименте;

б) количественная оценка сопровождается большими (достигающими нескольких порядков) погрешностями от номинальных величин рисков, обусловленными недостаточной представительностью, полнотой и надежностью исходных данных социально-гигиенического и экологического мониторингов;

с) используемый подход не позволяет прогнозировать риски развития донозологических состояний.

Отмеченные недостатки базового варианта (на основе модели US EPA) методологии оценки рисков здоровью фактически переводят результаты прогностических оценок при воздействии химически опасных веществ в область преимущественно качественных относительных показателей риска и ранжирования факторов опасности. Это обстоятельство требует дальнейшего совершенствования методологии оценки риска и развития иных подходов, позволяющих отвечать не только на вопрос: «Что будет, если...», но и на вопрос: «Какова причина того, что мы наблюдаем сейчас?»

В этом аспекте определенный интерес представляет методический подход к оценке риска дополнительной смертности и отдаленных последствий здоровью населения при длительном воздействии негативных факторов окружающей среды [30-31], основанный на предположении, что изменение компенсаторно-восстановительного потенциала организма $Q(t)$, определяющего его адаптационные возможности и жизнеспособность в

условиях длительного воздействия негативных факторов окружающей среды, может быть записано, по аналогии с уравнением 1.32, в виде:

$$Q(t) = Q_0 \exp\{-(\lambda_0 + B_p \Gamma + B_3 I_3 + B_x I_x + B_c I_c)t\}, \quad (\text{уравн. 1.35})$$

где λ_0 – определяет скорость снижения резервов при нормальных экологических условиях, когда негативные факторы влияния пренебрежимо меньше, чем в исследуемом районе. Второй член в фигурных скобках является функционалом от мощности дозы радиационного воздействия (Γ), следующие три функционала – соответственно от интенсивности воздействия ЭМИ (I_3), химической нагрузки (I_x), интенсивности длительного социального стресса (I_c), которые определяют степень включения и истощения компенсаторного резерва $Q(t)$ при компенсации возникающих изменений и поддержании гомеостаза.

Предполагается, что вероятность гибели организма обратно пропорциональна величине компенсаторных резервов организма. Тогда, соответственно, интенсивность смертности $\mu(t)$ от возраста на экспоненциальном участке кривой (закон Гомпертца) определяется выражением:

$$\mu(t) = \mu(0) \exp\{(\lambda_0 + B_p \Gamma + B_3 I_3 + B_x I_x + B_c I_c)t\}, \quad (\text{уравн. 1.36}),$$

в котором учтена интенсивность воздействия негативных факторов окружающей среды, повышающая интенсивность смертности.

Если факторы негативного воздействия начинают действовать с момента времени t_0 , то для расчета в уравн. 1.36 нужно заменить t на $(t - t_0)$, а $\mu(0)$ на $\mu(t_0)$.

Основными источниками химического загрязнения населенных пунктов являются атмосферные выбросы токсикантов в виде аэрозолей, загрязняющие в результате распространения и выпадения на земную поверхность почву и водоемы.

Интегральный показатель интенсивности химической нагрузки за счет загрязнения атмосферы предложено рассчитывать в виде:

$$I_x = \sum_{i=1}^n (1/f)(C_i/\text{ПДК}_i) = \sum_{i=1}^n (1/f)K_i, \quad (\text{уравн. 1.37})$$

где C_i – концентрация отдельных химических веществ в воздухе, K_i – кратность превышения ПДК, f – функция от класса опасности (в ряде случаев значения функции соответствуют номеру класса опасности).

Альтернативный подход предполагает представить интенсивность химической нагрузки на население I_{xj} от загрязнения одной из j -х сред (воздух, вода, почва) в виде:

$$I_{xj} = \sum_{i=1}^n A_{ij} [1 + \lg(C_{ij}/\text{ПДК}_{ij})] = \sum_{i=1}^n A_{ij} [1 + \lg(K_{ij})], \quad (\text{уравн. 1.38})$$

где C_{ij} – концентрация i -го соединения для j -й среды, K_{ij} – кратность превышения ПДК для i -го соединения, A_{ij} – коэффициент, равный обратной величине показателя класса опасности химического соединения. При этом предполагается, что имеется некоторая пороговая величина загрязнения, равная 0,1 ПДК.

Общая интенсивность химической нагрузки от всех j -х загрязнителей j -х сред (воздух, вода, почва) может быть определена выражением:

$$I_x = \sum_{j=1}^m a_j \sum_{i=1}^n A_{ij} [1 + \lg(K_{ij})], \quad (\text{уравн. 1.39})$$

где a_j – коэффициент, определяющий индивидуальный вклад каждой среды в общую интенсивность химической нагрузки.

Ввиду неполноты и ненадежности результатов экологического, социально-гигиенического мониторингов в настоящее время такая детализация расчетов пока невозможна. Поэтому предложен более надежный расчет обобщенного показателя интенсивности химической нагрузки:

$$I_x = \ln(W/W_{\text{п}}) \text{ при } W > W_{\text{п}}, \quad (\text{уравн. 1.40})$$

где W – общие объемы выбросов вредных веществ за год в изучаемом районе, $W_{\text{п}}$ – пороговое значение выбросов за год, при увеличении которого отмечается достоверное ухудшение показателей здоровья населения.

Интенсивность смертности на экспоненциальном участке кривой (закон Гомпертца) линейно возрастает с увеличением обобщенного показателя интенсивности химической нагрузки:

$$\Delta \ln[\mu(t)]/\Delta t = B_x \ln(W/W_n), \quad (\text{уравн.1.41})$$

где $B_x = 0,009 \text{ год}^{-1}$.

В результате изменение коэффициентов смертности при преимущественном химическом загрязнении окружающей среды записывается следующим образом:

$$\mu_x(t) = \mu(t) \exp[0,009\tau \cdot \ln(W/W_n)], \quad (\text{уравн.1.42})$$

где $\mu(t) = \mu(0)\exp(\lambda_0 t)$ – возрастная зависимость коэффициентов смертности при отсутствии химической нагрузки, τ – время действия химической нагрузки, λ_0 – константа.

Следует отметить, что последний подход позволяет прогнозировать риски здоровью по показателю интенсивности смертности на экспоненциальном участке кривой, не распространяясь на участки детской, подростковой смертности и смертности долгожителей.

1.2. Методологический подход оценки риска здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем

1.2.1. Базовая математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем

Как уже отмечалось (гл.1.), кинетическая теория старения живых систем, развиваемая авторами настоящей работы, математически в общем виде описывает процесс старения как непрерывное адаптивное взаимодействие биологических систем различного иерархического уровня организации с окружающей средой на основе структурирования и деструкции системы от момента ее рождения до гибели.

С точки зрения теории адаптивного реагирования, с момента рождения жизнь человека является постоянной адаптацией к окружающей среде. Представим адаптацию биологической системы любого уровня (организма, его

отдельных систем, органов, тканей, клетки) в общем виде как составляющий конкуренцию процесс разрушения (повреждения и деструкции) и восстановления (или рекомбинации) от момента рождения до перехода в новое состояние (патология, смерть).

Процессы внутриутробного развития здесь не рассматриваются. Тогда момент рождения $t = 0$ биосистемы (БС) есть начало процессов воздействия окружающей среды (ОС) и адаптации к ней. Интервал времени t_{mb} от рождения БС до ее гибели назовем долговечностью; изменения во времени скорости повреждения (старение) и степени поврежденности системы – кинетикой и динамикой старения. Любая БС неизбежно гибнет, но долговечность, динамика и кинетика старения будут различны в зависимости от индивидуальных особенностей БС, вида и условий воздействия ОС и адаптационных резервов.

На основе математической модели механотермодеструкции твердого тела, находящегося в механически напряженном состоянии (С.Н. Журков и соавт., 1953), уравнений химической кинетики и принципа Ле-Шателье устойчивости любой системы для реализации химического равновесия прямой и обратной реакций можно получить следующее феноменологическое кинетическое уравнение:

$$dn/dt = K_{0r} \cdot \varphi_r(n) \cdot \exp(-E_g) - K_{0d} \cdot \varphi_d(n) \cdot \exp(-E_g + (\mu \cdot n_0)/n),$$

(уравн. 1.43)

которое будем использовать для описания изменения во времени $t = 0 \div t_{mb}$ концентрации функциональных связей БС $n(t)$, где $\varphi_d(n)$ и $\varphi_r(n)$ – кинетические законы их деструкции и восстановления; K_{0r} и K_{0d} – постоянные множители; $E_g = \frac{E_a}{kT}$ – безразмерный параметр, задающий уровень генетической устойчивости БС. Здесь E_a – энергия активации связи, k – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура БС; $n_0 = n(0)$; μ – безразмерный параметр, характеризующий вид и интенсивность воздействия окружающей

среды (ОС) и изменяющий порог разрушения структурных связей $E_r = E_g \mu \cdot n_0/n$ тем сильнее, чем старше БС; $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$ – величины, которые можно рассматривать как константы скоростей генетического старения и рекомбинации разрушенных связей.

Уравнение 1.43 предполагает, что воздействие ОС равномерно распределено между всеми функциональными связями БС. Кинетические законы деструкции и восстановления связей выберем для определенности в виде:

$$\varphi_d(n) = (n/n_0)^{m_d}, \varphi_r(n) = (1 - n/n_0)^{m_r}, \quad (\text{уравн. 1.44})$$

где $m_d > 0$, $m_r > 0$ (с уменьшением концентрации связей n интенсивность их деструкции падает, а восстановления растет).

В безразмерных переменных

$$0 \leq D = 1 - \left(\frac{n}{n_0}\right) \leq 1, \tau = (K_d / n_0) \cdot t \quad (\text{уравн. 1.45})$$

уравнение 1.43 принимает вид:

$$dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \exp(\mu/(1 - D)) - \varkappa D^{m_r}, \quad (\text{уравн. 1.46})$$

где $\varkappa = K_r/K_d = K_{0r}/K_{0d}$ – относительная константа скорости процесса старения.

Уравнение 1.46 можно интерпретировать как «брутто-кинетику» старения БС, обусловленную накоплением повреждений с учетом генетической устойчивости организма (параметр E_g), интенсивностью и видом негативного воздействия (параметр μ) и адаптационными способностями БС (параметр $\varkappa$), которые тем выше, чем больше степень повреждения D .

Уравнение 1.46 позволяет при постоянных $E_g(t)$, $\mu(t)$, $\varkappa(t)$ и $m_{d,r}$ относительно легко установить основные закономерности процессов старения.

Время $t = t_{mb}$ ($\tau = \tau_{mb}$), при котором $D = 1$, можно рассматривать как продолжительность жизни (долговечность БС), а текущее значение D – как степень риска возникновения заболеваний. Безразмерное время τ есть

биологическое время, определяемое скоростью деструкции функциональных связей. На него влияет, в частности, значение E_g : чем оно больше, тем, естественно, медленнее течет для БС астрономическое время t .

Поэтапно обобщая, проведем анализ динамики старения.

1. Отсутствие негативных воздействий ($\mu = 0$) и адаптации организма ($\alpha = 0$).

Уравнение 1.46 принимает вид $\frac{dD}{d\tau} = (1 - D)^{m_d}$, откуда следуют соотношения:

$$\tau(D) = \int_{1-D}^1 \frac{dx}{x^{m_d}} dx = \frac{1 - (1-D)^{1-m_d}}{1-m_d},$$
$$D(\tau) = \left[\frac{(m_d-1)\tau}{1+(m_d-1)\tau} \right]^{\frac{1}{m_d-1}}, \quad (\text{уравн. 1.47})$$

Из уравнения 1.47 следует, что долговечность БС $\tau_{mb} = 1/(1 - m_d)$ при $m_d < 1$ и $\tau_{mb} = \infty$ при $m_d \geq 1$. Таким образом, скорость деструкции $dD/d\tau$ монотонно падает с ростом повреждений от 1 при $D = 0$ до 0 при $D = 1$, причем тем медленнее, чем больше m_d .

При $m_d < 1$ долговечность τ_{mb} конечна и увеличивается с ростом m_d ; τ_{mb} бесконечна при $m_d \geq 1$. При учете того, что БС нежизнеспособна уже, например, при $D = 0,95$, τ_{mb} также увеличивается с ростом m_d . С уменьшением скорости деструкции долговечность БС возрастает.

2. Наличие негативных воздействий ($\mu \neq 0$) при отсутствии адаптации ($\alpha = 0$).

Уравнение 1.46 принимает вид $dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \exp\left(\frac{\mu}{1-D}\right)$, откуда следует:

$$\tau = \frac{1}{\mu^{(m_d-1)}} \int_{\mu}^{\mu/(1-D)} x^{m_d-2} \cdot \exp(-x) dx. \quad (\text{уравн. 1.48})$$

Для целочисленных значений $m_d \geq 2$ интеграл в 1.48 выражается через элементарные функции (И. С. Градштейн и соавт., 1963), что в этом случае позволяет получить уравнение:

$$\tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot \{f(\mu) - f[\mu/(1-D)]\}, \quad (\text{уравн. 1.49})$$

где $f(z) = \exp(-z) \cdot \sum_{i=0}^{m_d-2} z^{m_d-2-i} \cdot \prod_{j=0}^{i-1} (m_d - 2 - j)$.

Из уравн. 1.39 определяется выражение для долговечности системы:

$$\tau_{mb} = \lim_{D \rightarrow 1} \tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot f(\mu). \quad (\text{уравн. 1.50})$$

При $m_d = 2$ выражение (1.49) имеет простое решение относительно D (рис. 1.1).

$$D(\tau) = \{1 + \mu / [\ln(\exp(-\mu) - \mu \cdot \tau)]\}, \quad (\text{уравн. 1.51})$$

где $\tau \leq \tau_{mb} = (1/\mu) \cdot \exp(-\mu)$.

Рис. 1.1. Зависимость поврежденности D биосистемы от времени τ для различных значений негативной нагрузки при отсутствии самореабилитации поврежденных связей и $m_d = 2$.

Значения μ : кривая 1 – 1; кривая 2 – 0,5; кривая 3 – 0,1; кривая 4 – 0

При $\mu \gg 1$ подынтегральная функция в 1.48 имеет резкий максимум для любых m_d . Тогда, используя метод интегрирования быстро меняющихся функций, получим:

$$\tau_{mb} = \begin{cases} (1/|\mu + 2 - m_d|) \cdot \exp(-\mu), m_d < 2 \\ (\tau_{mb})_{max} \cong \sqrt{\frac{\pi}{2}} \cdot \mu^{\frac{3}{2}} \cdot \exp(-\mu), \text{ при } m_d = 2 + \mu \\ \sqrt{2\pi}\mu^{1-m_d} \cdot (m_d - 2)^{m_d - \frac{3}{2}} \cdot \exp(2 - m_d), m_d > 2 + \mu \end{cases} \quad (\text{уравн. 1.52})$$

При $m_d = 2$ решение уравнения 1.52 совпадает с решением уравнения 1.51. Как следует из уравнения 1.52, долговечность БС при $0 \leq m_d < 2 + \mu$ растет с ростом m_d , а при $m_d > 2 + \mu$ она падает.

Итак, при негативном воздействии на БС ($\mu > 0$) и отсутствии адаптации ($\alpha = 0$) долговечность системы конечна, и тем меньше, чем больше воздействие.

3. Наличие негативных воздействий ($\mu \neq 0$) и адаптации ($\alpha \neq 0$).

Из уравнения 1.46 следует (если при каком-то $\tau = \tau_s$ значение $D(\tau) = D_s$, где D_s – корень уравнения):

$$(1 - D)^{m_d} \exp[-\mu/(1 - D)] = \alpha \cdot D^{m_r}, \quad (\text{уравн. 1.53})$$

то затем устанавливается стационарный режим (мода): $D(\tau) = D_s = \text{const}$ при $\tau = \tau_s$.

Из-за компенсации деструкции рекомбинацией (динамическое равновесие) разрушение БС прекращается. Она адаптируется к нагрузке при некотором уровне поврежденности D_s , значение которого зависит от параметров БС и величины нагрузки.

Однако анализ показывает (см. ниже), что существует область параметров, в которой даже при малых изменениях μ возможен резкий переход от стационарной моды к нестационарной, то есть возможен «срыв» адаптации – критическое явление, когда старение резко ускоряется и БС переходит в новое состояние или разрушается ($D \rightarrow 1$).

Подобные различные моды, зависящие от значений внутренних и внешних параметров, наблюдаются и в других системах, например в лавинных фотодиодах. Отметим лишь, что «математическое бессмертие» означает существование длительного стационарного состояния, которое бесконечно для БС продолжаться не может.

Критическое значение $\mu = \mu_{cr}(\alpha)$ при заданных значениях m_d и m_r можно найти с помощью метода Н. Н. Семенова [32]. Поведение кривых $D(\tau)$ при переходе μ через μ_{cr} резко изменяется. Если при $\mu \leq \mu_{cr}$ со временем устанавливается постоянная концентрация связей, то при $\mu > \mu_{cr}$ происходит взрывоподобный разрыв всех связей.

Условие устойчивого динамического равновесия системы $D_{cr}(\mu_{cr})$ определяется равенством скоростей разрушения и восстановления связей, а также равенством их первых производных по D и имеет вид:

$$m_r \cdot (1 - D_{cr}) = D_{cr} \cdot [\mu_{cr}/(1 - D_{cr}) - m_d]. \quad (\text{уравн. 1.54})$$

Условие нарушения динамического равновесия иллюстрирует рис. 1.2: если кривая 4-й скорости разрушения связей пересекается с кривой скорости их восстановления, то точка G соответствует состоянию устойчивого равновесия; если же скорость разрушения (кривые 1, 2) всегда больше скорости рекомбинации (сплошная кривая), то система разрушается.

Критическое значение D_{cr} соответствует такому наибольшему значению $D(\mu)$, при любом превышении которого равновесие уже невозможно (точка G_{cr} на рис. 1.2), – это состояние неустойчивого равновесия.

Рис. 1.2. Зависимость скоростей $dD/d\tau$ деструкции Vd (---) и восстановления Vr (-.-) связей БС от поврежденности D для различных значений μ

В точке G ($Vd=Vr$) наступает устойчивое ($D = \text{const}$) динамическое равновесие. В точке G_{cr} динамическое равновесие становится критическим: при $D > D_{cr}$ происходит разрушение системы со срывом адаптации. Принято: $\alpha = 5$, $m_d = m_r = 2$. Значения μ : кривая 1 – 2; кривая 2 – 1,2; кривая 3 – 1; кривая 4 – 0,25.

С учетом неравенства (уравнение 1.45), из уравнения 1.54 следует, что

$$D_{cr} = \left[\frac{1 + 2\mu_{cr}/(M + \mu_d - m_{cr})}{M = \sqrt{(\mu_d - m_{cr})^2 + 4\mu_{cr}m_{cr}}} \right]^{-1}, \quad (\text{уравн. 1.55})$$

а из уравнения 1.54 получим уравнение 1.56:

$$\begin{aligned} \alpha &= D_{cr}^{-m_r} \cdot (1 - D_{cr})^{m_d} \cdot \exp\left(\frac{\mu_{cr}}{1 - D_{cr}}\right), \\ \mu_{cr} &= (1 - D_{cr}) \ln\left(\frac{(\alpha D_{cr})^{m_2}}{(1 - D_{cr})^{m_1}}\right). \end{aligned} \quad (\text{уравн. 1.56})$$

При известных значениях m_d , m_r и α уравнения 1.55 и 1.56 позволяют рассчитать μ_{cr} и D_{cr} , соответствующие критическому состоянию системы G_{cr} . Область «безопасных» нагрузок ОС определяется неравенством $\mu \leq \mu_{cr}$.

Адаптация не будет эффективной при условии $(1 - D)^{m_d} \exp(\mu/(1 - D)) \gg \kappa D^{m_r}$. Это условие выполняется с высокой точностью при $\mu \geq 2 + \mu_{cr}$. Подобный случай можно интерпретировать как острое или подострое воздействие, кинетика гомеостаза почти полностью определяется

деструкцией и рассмотрена ранее. В области параметров, близких к критическим, рекомбинационным членом пренебрегать нельзя.

Определение области критических значений воздействия является важной практической задачей оценки адаптационных возможностей БС. При $\mu > \mu_{cr}$ происходит срыв адаптации – резкое ускорение деструкции, происходящее тем раньше, чем больше степень негативного воздействия μ . С увеличением $\mu > \mu_{cr}$ срыв адаптации происходит при меньших степенях повреждений D . Момент срыва адаптации определяется условием ($d^2D/d\tau^2 = 0$).

Когда адаптация существенна, то долговечность БС (уравн. 1.57)

$$\tau_{mb} = \int_{1-D}^1 [x^{m_d} \exp(-\mu/x) - \alpha(1-x)^{m_r}]^{-1} dx, \quad (\text{уравн. 1.57})$$

как и кинетика ее поврежденности D , требует проведения численного анализа. Пример расчетов приведен на рис. 1.3 (кривые со срывом адаптации соответствуют типовой кривой гомеостаза биосистем, принятой в геронтологии).

Рис. 1.3. Зависимости $Y(\tau)$ поврежденности (D) и функции дожития ($1-D$) БС от времени τ при $\alpha = 10$ и $m_{d,r} = 2$ ($\mu_{cr} = 1,248$, $D_{cr} = 0,616$) для различных значений μ : кривая 1 – 1,5; кривые 2 и 5 – 1,3; кривая 3 – 1,2; кривая 4 – 1,1.

Изложенную методологию можно использовать для оценки средней продолжительности жизни τ_{mb} популяции. Зависимости $D(\tau)$ и $1-D(\tau)$ можно рассматривать как кумулятивную функцию распределения смертности и функцию дожития, $dD/d\tau$ и $(dD/d\tau)/[1-D(\tau)]$ как плотность распределения смертности и интенсивность смертности.

Для молодого, среднего и старшего возраста расчетные кривые интенсивности смертности удовлетворяют закону Гомпертца-Мейкема. Для детского возраста эти кривые проходят существенно выше, чем для молодого и среднего возраста.

Феноменологическая математическая модель влияния окружающей среды на старение биосистем концептуально основана на медицинской доктрине адаптационного реагирования, выводах биологической термодинамики, кинетике химических каталитических реакций, кинетической теории прочности твердых тел (неживых систем) [12-15, 33-34].

Модель предполагает, что отклик («брутто-кинетика») БС любого уровня есть конкуренция с момента рождения двух противоположно направленных процессов: деструкции функциональных связей БС под влиянием ОС и их восстановления (рекомбинации нарушений). Введены параметры, отражающие генетическую устойчивость, воздействие ОС и адаптационный отклик. Предполагается, что кинетика различных состояний БС и ее переходов в новые (из донозологии в патологию, смерть, между уровнями донозологии и патологии) однотипна. Переходы в новые состояния происходят при срыве адаптации экспоненциально. В общем случае новое состояние имеет и новые параметры.

Предлагаемую методологию можно использовать на популяционном уровне при математической обработке и анализе статистических множеств.

Модель предполагает наличие устойчивых и неустойчивых состояний. Состояния устойчивого динамического равновесия – докритические «долгоживущие» – возникают в результате уравнивания адаптации и

деструкции при уровнях воздействия ОС ниже критического. Динамическое равновесие становится неустойчивым, когда скорость деструкции больше скорости рекомбинации при уровне воздействия ОС выше критического. Тогда БС переходит в новое состояние. Критический уровень воздействия может стать основой гигиенического нормирования воздействия неблагоприятного фактора.

Полученные закономерности хорошо согласуются с наблюдаемыми. Введенный в работе безразмерный показатель – степень поврежденности системы – описывает риск БС находиться в определенном состоянии при любых видах внешнего воздействия. Его можно использовать для установления и прогнозирования причин наблюдаемых и возможных донозологических состояний, заболеваний, патологий и смерти.

Главной отличительной особенностью кинетики живой системы от неживой является физический смысл рекомбинации нарушенных связей. Он состоит в самообновлении клеток БС в процессе ее обмена с ОС массой и энергией. Для неживой же системы ее сопротивляемость к разрушению связана с восстановлением разорванных связей тепловыми флуктуациями.

Отличием является также выраженная автокаталитичность деструкции и рекомбинации по сравнению с неживой структурой. Вследствие этих различий наблюдается меньшая долговечность БС, так как самокопирование клеток при их делении может происходить с ошибками. Иных принципиальных отличий в кинетике взаимодействия с окружающей средой живых и неживых систем нет [26, 35].

Дальнейшее развитие данной математической модели требует анализа основного уравнения 1.46 при нестационарном воздействии ОС, исключения состояния «математического бессмертия», поиска эмпирических параметров модели, оценки допустимых уровней воздействия окружающей среды по критерию допустимого риска, выработке рекомендаций по профилактике

здоровья и принятию управленческих решений по улучшению качества жизни человека и окружающей среды.

В рамках предложенной модели необходимо учитывать и саморазвитие БС, если в правую часть уравнения 1.46 добавить положительный член, растущий с увеличением концентрации функциональных связей, а повышенную детскую смертность отмечать параметрами $\mu(t)$ и $\alpha(t)$, отражающими стресс при рождении и несовершенную адаптацию к новой окружающей среде.

1.2.2. Оценка риска здоровью населения при стационарных и нестационарных воздействиях негативных факторов окружающей среды на основе кинетической теории старения живых систем

Процесс структуризации и деструктуризации материи представляет собой одну из основных форм ее движения. Выше (гл. 1.2.1) была изложена базовая математическая модель старения биологических систем. Концепция подхода основана на следующем постулате: постоянная адаптация БС к окружающей среде (ОС) с момента рождения системы до ее гибели и непрерывная структуризация-деструктуризация БС как противоположно направленные процессы, обеспечивающие динамическое существование БС.

Скорость старения как скорость накопления повреждений БС в процессе гомеостаза рассматривается в виде двух конкурирующих альтернативных процессов – деструкции функциональных (системообразующих) связей БС и структурировании разрушенных связей (рекомбинации). Скорости конкурирующих процессов представлены в виде кинетических уравнений аутокаталитических химических реакций. Основными определяющими старение БС факторами являются: генетический фактор, фактор влияния ОС и фактор рекомбинации разрушенных связей БС. Воздействие ОС на БС рассматривается как один из факторов, определяющих кинетику старения с момента рождения БС.

Базовая математическая модель в безразмерных величинах имеет вид:

$$dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp(\mu/(1 - D)) - \varkappa \cdot D^{m_r}, \quad (\text{уравн. 1.58})$$

где D – степень повреждения БС (риск), $(0 \leq D \leq 1)$; μ – безразмерный параметр воздействия ОС; $\varkappa = \frac{K_r}{K_d} = \frac{K_{0r}}{K_{0d}}$ – отношение констант скоростей реакций рекомбинации разрушенных связей и их деструкции; $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$, $E_g = E_a/kT$ – энергетический безразмерный параметр, определяющий уровень генетической устойчивости; k – постоянная Больцмана E_a – энергия активации связи; T – абсолютная температура БС; t и $\tau = (K_d/n_0)t$ – астрономическое и биологическое (безразмерное) время; n_0 – начальная концентрация функциональных связей БС – начальное количество физических связей в единице объема БС, определяющих степень старения БС; $m_{d,r} > 0$ – порядки реакций деструкции и рекомбинации связей.

В базовой модели параметры $\mu(\tau)$ и $\varkappa(\tau)$ считались постоянными, не зависящими от времени. Эта модель, основываясь на концепции адаптивного реагирования, вводит понятие негативного воздействия ОС, критического состояния БС и срыва адаптации. Она однотипна для БС любой сложности – клетки, ткани, органа, внутренней системы, организма, популяции.

Модель не описывает наблюдаемый в специальных токсикологических экспериментах отклик БС в виде затухающей осцилляции при импульсном (часы, сутки) введении токсиканта. Не рассмотрены также возможности базовой модели для описания детской смертности при рождении и в послеродовой период (в зависимости от возраста ребенка, географического места и социальных условий проживания) при изменении параметра негативного воздействия $\mu(\tau)$ от текущего времени жизни τ .

Введем в базовую модель соответствующие поправки и дополнения и рассмотрим ее новые возможности, в том числе в условиях нестационарности негативного воздействия.

Учет истощения адаптационных резервов. Для учета истощения адаптационных резервов со временем воздействия и степенью повреждения D рекомбинационный второй член в уравнении 1.48 запишем в виде

$$-A_r = \alpha \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau/\tau_r), \quad (\text{уравн. 1.59})$$

где τ_r – характерное время релаксации истощения адаптационного резерва, например в результате ослабления иммунитета и других возможных причин, $m_{em} > 0$.

Уравнение 1.59, в отличие от монотонно растущего рекомбинационного члена с увеличением D в уравнении 1.58, отражает как увеличение, так и истощение адаптационных возможностей биосистемы в процессе поддержания гомеостаза.

Из условия экстремума уравн. 1.59 $\frac{\partial A_r}{\partial D} = 0$ вычисляется значение $D = \hat{D}$, соответствующее максимуму скорости адаптации:

$$\hat{D} = \frac{m_r}{m_r + m_{em}} \cdot \alpha \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_r}\right). \quad (\text{уравн. 1.60})$$

С увеличением текущего времени жизни биосистемы τ экстремальное значение $D = \hat{D}$ уменьшается. В частном случае $m_r = 1$ для наиболее характерных значений m_{em} имеем:

$$D_{ad}^{ext} = \alpha \cdot \exp(-\tau/\tau_r) \begin{cases} 0,50 & m_{em} = 1 \\ 0,33 & \text{при } m_{em} = 2 \\ 0,25 & m_{em} = 3 \end{cases}. \quad (\text{уравн. 1.61})$$

Базовая модель допускает математическое бессмертие БС при значениях параметра внешнего воздействия $\mu(\tau) < \mu_{cr}(\tau)$. Введение экспоненциального множителя в рекомбинационный член уравнения 1.49 запускает процесс, при котором действующая исходно докритическая величина $\mu(\tau)$ через некоторое время «условного бессмертия» БС оказывается для нее критической.

Произведение $\alpha \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_r}\right)$ в рекомбинационном члене за это время успевает уменьшиться настолько, что создает возможность перехода системы

из подкритического в надкритическое состояние. Таким образом, состояние бессмертия исключается при любых значениях параметра $\mu(\tau) > 0$ (рис. 1.4).

Рис. 1.4. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ

Кривые 1 ($\mu = 1,1$); 2 ($\mu = 1,2$); 3 ($\mu = 1,3$); 4 ($\mu = 1,5$) соответствуют кинетическому уравнению старения (уравн. 1.58) при значениях параметров $\kappa = 10$, $m_d = m_r = 2$; (для этого случая $\mu_{cr} = 1,248$, $D_{cr} = 0,616$); кривая 5 ($\mu = 1,2$) соответствует кинетическому уравнению (уравн. 1.58) с рекомбинационным членом (1.59), в котором $m_{em} = 0$ и $\tau_r = 5$.

Учет нестационарности негативного воздействия окружающей среды

Характер негативного воздействия на БС чаще всего является нестационарным, в том числе стохастическим. Однако длительные стохастические воздействия ОС на БС можно свести к квазистационарному простым усреднением интенсивности воздействия ОС при условии незначительных ее колебаний вблизи среднего значения.

Рис. 1.5. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения старения (1) при $\alpha = 0$, $m_d = 2$

Пунктиром обозначен участок кинетической кривой при $\mu = 0,5$ и $\tau > 0,7$.

$$\text{Кривая 1: } \mu(\tau) = \begin{cases} 0,5 & \text{при } 0 \leq \tau \leq 0,7 \\ 0,1 & \text{при } \tau > 0,7 \end{cases},$$

$$\text{Кривая 2: } \mu(\tau) = \begin{cases} 0,1 & \text{при } 0 \leq \tau \leq 0,5 \text{ и } \tau \geq 1,25 \\ 0,3 \cdot |\sin[8,37 \cdot (\tau - 0,5)]| & \text{при } 0,5 < \tau < 1,25 \end{cases}$$

При чрезвычайных ситуациях аварийного характера могут возникнуть резкие изменения негативного воздействия во времени. Такие воздействия необходимо учитывать в модели, вводя реальные зависимости $\mu(\tau)$.

Введение зависимости μ от времени τ принципиально усложняет решение кинетического уравнения 1.58, сводя его к численным методам (рис. 1.5).

Особый интерес представляют случаи импульсного токсического воздействия на БС. На основании анализа и обобщения результатов экспериментов, приведенных Т. Н. Грибановой и соавт. [36], описаны математически общие закономерности адаптационной способности организма при повторных химических воздействиях. Подтверждение достоверности и повторяемости явлений было проведено на различных уровнях биологических организаций (целостного организма, отдельных органов).

Было установлено, что динамика адаптационных процессов при воздействии любых химических веществ независимо от пути их поступления, уровня воздействия и показателя, по которому оценивается действие токсиканта, характеризуется затухающей колебательной кривой. Сделан вывод, что характер изменения адаптационной способности организма не является случайным и единичным, а является универсальным и обусловлен причинно-следственной связью между химическим агентом окружающей среды и определенной совокупностью внутренних свойств биосистемы.

Биологический адаптационный отклик системы может иметь временное запаздывание, зависящее от свойств токсиканта и пути его поступления в организм. Отклик системы при таких воздействиях яда в переносимых дозах представляет собой затухающую осциллирующую кривую, стремящуюся к некоторому установившемуся значению (рис. 1.6). Длительность осцилляции наблюдалась до десятков суток при длительности первичных импульсов (поступление яда) в пределах одних суток.

Рис. 1.6. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения 1.58 при $\alpha = 0$, $m_d = 2$

Кривая 1 соответствует случаю $\mu = 0,1$; кривая 3 соответствует значениям $\mu(\tau)$ в виде зависимости (уравн. 1.62) при значениях параметров $\mu_{en} = 0,4$; $\tau_1 = 0,043$; $\gamma = 2$; $a = 0,4$; $\tau_2 = 0,368$; $\beta = 18$ при $\tau > 0,5$. Кривая 2 (пунктир) соответствует случаю, когда $\mu = 0,4$ при $\tau > 0,5$. Кривая 4 представляет собой алгебраическую разность между кривыми 3 и 1; кривая 5 – экспериментальные результаты оценки активности ферментов печени в зависимости от времени отклика биосистемы, при импульсном токсическом воздействии на животных

Изменение параметра $\mu(\tau)$, связанное с «внутренними» свойствами биосистемы – запаздыванием ее отклика на изменение внешнего воздействия и «подстройкой» к оптимальному состоянию, можно учесть посредством ввода соответствующих функций:

$$\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau) \left\{ 1 - \exp \left[- \left(\frac{\tau}{\tau_1} \right)^\gamma \right] \right\} \left\{ 1 + \left[a \cdot \exp \left(- \frac{\tau}{\tau_2} \right) \right] \sin \beta \tau \right\}, \text{ (уравн. 1.62)}$$

где $\mu_{en}(\tau)$ – функция изменения интенсивности внешнего негативного воздействия ОС; γ и τ_1 – параметры, характеризующие запаздывание отклика биосистемы; τ_2 – характерное время релаксации процесса затухания осцилляции; a и β – амплитуда и круговая частота осцилляции.

Из уравнения 1.62 следует, что в случае $\mu_{en}(\tau) = \text{const}$, амплитуда a порядка единицы и $\gamma > 1$; начиная с момента времени $\tau = 0$ постоянное значение $\mu(\tau)$ с точностью до 5 % достигается при значении $\tau \cong \bar{\tau} = 3(\tau_1, \tau_2)_{max}$, так как:

$$\exp(-\tau/\tau_1)|_{\tau=\bar{\tau}} \cong 0,05. \quad \text{(уравн.1.63)}$$

При значениях $\tau > \bar{\tau}$ с точностью не ниже 5% можно считать, что $\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau)$.

Возможности моделирования детской смертности и смертности долгожителей. Детская смертность, как правило, существенно выше, чем в молодом и зрелом возрасте, заметно различается в зависимости от места рождения ребенка, социальных условий, медицинского обслуживания.

Максимум детской смертности наблюдается сразу после рождения ребенка и в послеродовой период в первый год жизни, уменьшаясь 10–15 годам. Дети могут рождаться с врожденными дефектами, испытывать родовые травмы и сильный нервный стресс при рождении, попадая в новую для себя окружающую среду.

Таким образом, БС исходно может быть подвергнута краткосрочному (стресс при рождении, родовые травмы) или долгосрочному (дефекты БС, возникающие в процессе развития плода) негативному воздействию, которое необходимо учитывать при дальнейшей адаптации БС. Базовая математическая модель предполагает одинаковые условия состояния детей при рождении.

Вариабельность базовой модели, необходимая для описания реально наблюдаемой клинической картины детской смертности и последующего влияния исходных дефектов БС, может быть достигнута введением параметра начального негативного воздействия $\mu_0(\tau)$, дополнительного к параметру негативного воздействия ОС $\mu_1(\tau)$, изменяя его амплитуду, длительность и характер зависимости от времени:

$$\mu(\tau) = \mu_0(\tau) + \mu_1(\tau). \quad (\text{уравн. 1.64})$$

Имеющиеся клинические факты констатируют существенное замедление с возрастом скорости смертности долгожителей [18]. Математическая модель Гомпертца–Мейкхема этого замедления не учитывает. Анализ характера замедления интенсивности смертности долгожителей позволяет это замедление учесть введением дополнительного коэффициента θ в показатель экспоненты в уравнении 1.58 в виде $\exp(\mu/(1 - \theta \cdot D))$, $0 \leq \theta < 1$. Введение такого коэффициента позволяет исключить срыв адаптации, происходящий математически при бесконечно большой скорости $\frac{\partial D}{\partial \tau}$, и после некоторых значений τ замедлить процесс накопления повреждений D до нулевой скорости при $D = 1$. При этом начало замедления процесса будет зависеть от величины θ : чем больше θ , тем при меньших значениях D будет наблюдаться уменьшение скорости повреждений (рис. 1.7).

Рис. 1.7. Сравнение расчетных результатов, полученных по кинетической теории старения, с экспериментальными данными В.Н. Крутько и соавт. [17] для когорт населения, по показателям кумулятивной функции смертности $D(\tau)$, плотности вероятности распределения смертности $\partial D / \partial \tau$, кумулятивной функции дожития $1 - D(\tau)$

Результаты получены из решений кинетического уравнения 1.55 при $\mu = 1,2$; $m_d = m_r = 1$; $\theta = 0,4$; $\alpha = 34$; $m_{em} = 3$, $\tau_r = \infty$ для функций: $\partial D / \partial \tau$, (кривая 5), D (кривая 3), $1 - D$ (кривая 4). Экспериментальные данные соответствуют функциям: D (кривая 2), $1 - D$ (кривая 1), $\frac{\partial D}{\partial \tau}$ (дискретные экспериментальные значения, нормировка расчетных и экспериментальных данных для проведения сравнения выполнена при $\tau = 0,3$). На оси абсцисс $\tau = 1$ соответствует $t = 100$ лет.

В окончательном варианте, с учетом всех наблюдаемых особенностей существования БС в процессе ее взаимодействия с ОС, уравнение кинетики старения примет вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp \left[\frac{\mu(\tau)}{1 - \theta D} \right] - \alpha \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp \left(-\frac{\tau}{\tau_r} \right), \text{ (уравн. 1.65)}$$

где $\mu(\tau) = \sum_{i=1}^n \mu_i(\tau)$, а источники i -х негативных нагрузок $\mu_i(\tau)$, их интенсивность, длительность и характер зависимости от времени определяются

социальными условиями (для человека), видом и качеством ОС (вода, воздух, почва, продукты питания), типом воздействия (химическое, радиационное, биологическое и др.), повреждениями зародыша в процессе развития, родовыми травмами, стрессом при рождении и др.

При импульсных токсических воздействиях на БС, когда время внешнего воздействия существенно меньше характерного времени биологического отклика БС, следует учитывать запаздывание биологического отклика БС.

Динамика старения и риски состояния здоровья отыскиваются численным интегрированием уравн. 1.65:

$$D(\tau) = \int_0^{\tau} \frac{\partial D}{\partial \tau} d\tau. \quad (\text{уравн. 1.66})$$

Продолжительность жизни (долговечность) БС $\tau = \tau_{mb}$ отыскивается из решения уравнения 1.66; при значении поврежденности БС $D = 1$ – из решения уравнения 1.67:

$$\int_0^{\tau_{mb}} [\partial D / \partial \tau] d\tau = 1. \quad (\text{уравн. 1.67})$$

Биологический возраст БС определяется степенью поврежденности D .

Кинетическое уравнение 1.65 содержит параметры, которые могут быть получены из специальных медико-экологических экспериментов и обследований состояния здоровья населения и качества ОС, начиная с условий стационарности ОС. Это позволяет вначале исключить параметры нестационарности, а затем сократить и иные параметры, исходя из принципа максимальной простоты модели и достаточной точности оценок, рассматривая отдельно периоды детства, зрелости, старости и долгожительства.

Для каждой индивидуальной БС вследствие действия второго начала термодинамики (закона возрастания энтропии) физическая гибель системы со временем неизбежна. Закон предполагает неизбежность накопления хаоса со временем в любой открытой системе.

Вследствие этого типы старения могут проявляться множеством конкретных механизмов старения как в одном организме, так и для организмов

разных видов. Различные механизмы старения приводят к одному и тому же интегральному результату – накоплению повреждений БС и, как следствие, ослаблению адаптации.

Количество параметров, требуемых для описания кинетики старения, в общем случае определяется степенью детализации решения (для каждой индивидуальной БС, каждой когорты и популяции имеет место свой набор параметров, отличающихся в той степени, в какой наблюдаются реальные отличия индивидуальных БС или их множеств, с теми особенностями, которые обусловлены характеристиками окружающей среды).

Однако, как следует из наблюдений и представленной математической модели, отражающей реальные свойства БС, скорость процесса старения может быть замедлена, поврежденность системы уменьшена. Долговечность может увеличиваться при уменьшении интенсивности негативных нагрузок и повышении адаптационных способностей БС.

Уменьшение скорости старения. Рассмотрим два возможных случая уменьшения скорости старения: изменение внешнего воздействия и саморегуляцию.

В первом случае наиболее эффективными являются целенаправленные действия по уменьшению уровня негативного воздействия окружающей среды – $\mu(\tau)$. Такое управленческое воздействие может быть предпринято лишь на основе результатов медико-экологического мониторинга состояния здоровья БС, качества ОС и оценок рисков здоровью (при установлении основного источника негативного влияния и этиологии заболевания).

Уменьшение интенсивности негативного воздействия приводит к изменению уровня состояния здоровья БС на соответствующей меньшей скорости старения и увеличению продолжительности жизни. Медицинское вмешательство может привести лишь к временному улучшению состояния здоровья, так как возврат БС и те же внешние условия приведут к продолжению

процесса старения при той же интенсивности негативного воздействия окружающей среды.

Другой механизм уменьшения скорости старения обусловлен активным саморегулированием процесса адаптации за счет прямой биологической функциональной связи между интенсивностью негативного воздействия $\mu(\tau)$ и скоростью адаптации БС.

Рассмотренный вариант саморегулирования является гипотетическим. Возможность и характер БС осуществлять единичные или повторные акты саморегулирования требует специального медицинского экспериментального подтверждения. Саморегулирование можно также учесть, сделав в рекомбинационном члене замену $D^{m_r} \rightarrow (D + \xi \cdot \mu)^{m_r}$.

Введем такую связь в рекомбинационный член уравнения 1.55:

$$\begin{aligned} \partial D / \partial \tau = & (1 - D)^{m_d} \cdot \exp[(\mu(\tau)) / (1 - \theta D)] - \alpha \cdot [1 + \delta \cdot \mu(\tau)] \cdot D^{m_r} \cdot \\ & (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau / \tau_r), \end{aligned} \quad (\text{уравн. 1.68})$$

где $\delta > 0$ – параметр, отражающий степень отклика рекомбинационной способности БС на негативное воздействие.

В данном случае при надкритических значениях $\mu(\tau)$ состояние БС может возвращаться в «условно подкритическое» состояние, скорость старения при котором будет уже определяться не столько первым деструктивным членом, сколько биологически определенным временем релаксации τ_r , входящим в экспоненциальный множитель рекомбинационного члена уравнения 1.65. Однако при выходе БС из зоны подкритических состояний ее по-прежнему неизбежно ждет срыв адаптации.

Рассмотренный выше кинетический подход позволяет выполнять оценки интегральных показателей здоровья населения (риска смертности $D(\tau)$, функции дожития $(1 - D(\tau))$, интенсивности смертности $\partial D / \partial \tau / (1 - D(\tau))$, плотности вероятности смертности $\frac{\partial D}{\partial \tau}$ и продолжительности жизни t) при

известных значениях параметров математической модели, которые могут быть получены при специальной обработке статистических медицинских данных (методика такого поиска параметров представлена в гл. 1.3.1.).

В то же время для оценки рисков возникновения и развития отдельных видов патологий для ограниченных когорт населения (или отдельных лиц) необходимы исходные данные по дифференциальным показателям здоровья, которые, как правило, недоступны исследователям. В этом случае возникает необходимость формирования показателя клинических исходных данных (а также данных об их статистической представительности, достоверности и надежности с целью их пригодности для математической обработки), включающего комплекс характеристик оценки биологического возраста, степени старения, состояния здоровья. В данном случае степень повреждения БС математически может быть выражена в виде уравнения:

$$D(\tau) = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \frac{N_i(\tau)}{N_{icr}}, \quad (\text{уравн. 1.69})$$

где n – полное число показателей повреждения БС, $N_i(\tau)$ и N_{icr} – текущее значение i -го показателя старения БС и критическое значение этого показателя, соответствующее срыву адаптации и достижению значения $D = 1$; g_i – весовой множитель для i -го показателя старения, отражающий степень влияния каждого из них на процесс старения. При этом должно соблюдаться условие нормировки весовых множителей: $\sum_{i=1}^n g_i = 1$. Весовые множители могут устанавливаться экспертно.

Изложенный выше методический подход математически описывает кинетику процессов структуризации-деструктуризации биологической системы любого иерархического уровня (от момента рождения до перехода в патологическое состояние и гибели), отражающих непрерывный процесс адаптивного реагирования на факторы окружающей среды. Одним из параметров предложенной математической модели является параметр негативного воздействия, отражающий как внешнее воздействие окружающей

среды (антропогенное и природное), так и внутренние негативные факторы, возникающие в процессе онтогенеза.

Рассмотренный кинетический подход отражает современные научные представления о существе жизни как о процессе детерминированной случайности или случайной детерминированности [14], адаптивно «фильтрующем» через сеть ограничений развития особенности генотипа и таким образом создающим набор возможных фенотипов.

Биологический возраст определяется степенью повреждения БС – $D(\tau)$, а биологическое время τ течет с разной скоростью в зависимости от биологического возраста D , в то время как астрономическое время t течет с постоянной скоростью. Скорость течения биологического времени определяется зависимостью скорости изменения степени повреждения D от времени τ , которая не линейна (большие скорости течения биологического времени наблюдаются в детском возрасте и в старости, наименьшие – в зрелом возрасте и среди долгожителей).

Генетический параметр является наиболее устойчивым на протяжении всей жизни БС. Однако даже небольшие его вариации (а E_g) могут существенно влиять на биологическое время. Так, например, при номинальном значении $E_g = 5$ биологическое время БС со значением $1,05 E_g$ будет протекать примерно в 1,3 раза медленнее времени другой БС, имеющей номинальное значение E_g .

Наиболее сложным членом математической модели является член структуризации (адаптации) биологической системы, отражающий временную обратную связь «чем больше степень деструкции, тем больше скорость восстановления функций БС», которая с течением времени из-за истощения адаптационных ресурсов нарушается, а срыв адаптации становится неизбежным. Принципиально возможно расширение модели до саморегулирующейся системы посредством математического описания непрерывного колебательного процесса вблизи критического состояния,

обусловленного прямой зависимостью параметра адаптации от величины параметра негативного воздействия.

Кинетическая математическая модель старения построена на конкуренции двух противоположно направленных процессов – деструкции и структурирования функциональных связей БС. Она предполагает критическое явление: срыв адаптации при негативных воздействиях выше критических и более медленный процесс старения при меньших нагрузках с последующим срывом адаптации из-за истощения адаптационных ресурсов. Подобные критические явления наблюдаются и при иных видах конкурирующих процессов в неживых системах. Количественный показатель степени повреждения $D(\tau)$, нормированный на единицу, должен содержать комплекс измеряемых или экспертно оцениваемых характеристик здоровья.

Предложенная структура математической модели старения и ее параметры позволяют описывать известные результаты наблюдений медицинской статистики, потенциально оценивать риски заболеваний и патологий как индивидуальной БС, так и БС когорт и популяций, идентифицировать

1.2.3. Статистические подходы оценки риска донозологических и патологических состояний при воздействии негативных факторов окружающей среды

Поиск показателей здоровья, значимых и пригодных для использования в кинетической теории, может быть облегчен их статистическим анализом. Специальный метод их статистического анализа может быть также успешно применен для предварительной оценки рисков возможных донозологических и патологических состояний. Ниже приведены наиболее часто встречающиеся в медицинской клинической практике частотные распределения биохимических показателей здоровья, статистические методы их обработки и статистический подход к оценке риска здоровью по таким индивидуальным характеристикам.

Показатели здоровья являются случайными величинами. Одним из основных критериев влияния негативных факторов окружающей среды на здоровье является различие статистических множеств показателей здоровья в исследуемом и контрольном районах (территориях, где предположительно экологические факторы исследуемого района отсутствуют).

Отсутствие экологически приоритетных факторов влияния в контрольном районе устанавливается сравнением экологических показателей качества ОС (вода, воздух, почва, продукты питания) и результатов анализа содержания приоритетных экотоксикантов в биосубстратах (кровь, моча, волосы, ногти) проживающих на сравниваемых территориях. В связи с этим необходимо знать виды возможных статистических распределений показателей здоровья, статистические параметры распределений и выбрать критерии совпадения статистических множеств.

Статистический анализ множества реальных частотных распределений показателей здоровья на организменном, органном, системном и биохимическом уровнях показал возможность существования трех видов статистических непрерывных распределений: нормальное, логнормальное и асимметричное полимодальное.

Виды характерных статистических распределений показателей здоровья:

а) Нормальное распределение

Непрерывная случайная величина L называется нормально распределенной с параметрами m и s ($m, s = \text{const}, s > 0$), если ее функция плотности распределения $P(L)$ имеет вид:

$$P(L) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot \exp(-(L - m)^2 / (2 \cdot \sigma^2)), \quad (\text{уравн. 1.70})$$

где $m = M(L)$ – математическое ожидание; σ^2 – дисперсия ($s = \sqrt{\sigma^2}$ — среднее квадратичное отклонение).

График функции $P(L)$ называют нормальной кривой или кривой Гаусса. В точке $L = M$ кривая имеет максимум, а точки $L = M \pm \sigma$ являются точками перегиба кривой, которая симметрична относительно $L = M$ (рис. 1.8).

Рис. 1.8. Функция плотности нормального распределения

Рис. 1.9. Функция плотности логарифмически нормального распределения с различными значениями дисперсий

Вид кривой Гаусса зависит от значений M и σ ; значения M сдвигают кривые конгруэнтно, значения σ изменяют форму кривой. С увеличением σ кривая становится более пологой, с уменьшением – более узкой. Распределение $L = N (M = 0, \sigma = 1)$ называют стандартным нормальным распределением.

в) Логарифмически нормальное (логнормальное) распределение

Случайная величина Y имеет логнормальное распределение, если $\ln(Y)$ соответствует нормальному распределению; или если величина x имеет нормальное распределение, то величина $y = \exp(x)$ имеет логнормальное распределение. Плотность логнормального распределения (рис. 1.9):

$$P(x) = \frac{1}{\sigma \cdot x \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot \exp(-(\ln(x) - \ln(a))^2 / (2 \cdot \sigma^2)). \text{ (уравн. 1.71)}$$

Средняя величина $m = a \cdot \exp(0,5\sigma^2)$, дисперсия $D = a^2 \cdot \exp(\sigma^2) \cdot (\exp(\sigma^2) - 1)$.

с) Асимметричное полимодальное распределение

Согласно опубликованным в литературе экспериментальным данным, а также результатам клинических обследований населения, проживающего вблизи химически опасных объектов, частотные распределения физиологических показателей (в дальнейшем показатели) при клинических обследованиях могут представлять собой, как правило, асимметричные кривые, не соответствующие в общем случае закону нормального распределения. Однако, несмотря на это, для удобства статистической обработки делается априорное допущение о соответствии этих распределений нормальному закону.

Частотные распределения показателей, встречающиеся на практике, трудно разделить на области «нормы» и «патологии», так как они четко не разделяются на дихотомические, и тем более полимодальные, (хотя явное разделение наблюдается в редких случаях). Они не имеют различных выделенных пиков, из которых один соответствовал бы «нормальному» состоянию здоровья, а другой – «патологическому».

На практике анализируются показатели «смешанных» групп людей, и одни и те же показатели для «больных» и «здоровых» перекрывают друг друга. Это обстоятельство является типичным для частотных распределений показателей.

В случае заметного «вырождения» фактического распределения показателя в сторону дихотометрии или полимодальности, особенно при наблюдении областей показателей, лежащих за пределами установленных численных пограничных нормативов, возможно и целесообразно разделять «смешанную» функцию распределения (смешанную по «норме» и «патологии») анализируемого показателя на отдельные функции распределения – для «нормы» и «патологии». Для каждой группы таких условных категорий состояния здоровья функция распределения показателя предполагается соответствующей нормальному распределению.

Такое разделение целесообразно проводить при анализе причинно-следственных связей заболеваемости и источников негативного влияния для раздельного изучения «нормальных» и «патологических» групп.

Предположим, что $P(L)$ непрерывная функция распределения частоты P по значению показателя L . При увеличении числа наблюдений P можно рассматривать как величину, приближающуюся к плотности вероятности наблюдения показателя.

При этом область изменения накопленной вероятности соответствует интервалу $[0,1]$, а область изменения показателя L в общем случае не ограничена, т.е. может изменяться от $-\infty$ до $+\infty$.

В соответствии с принятыми условиями такую функцию можно разложить в ряд по функциям Гаусса:

$$P(L) = \sum_{i=1}^n g_i P_i(L), \quad (\text{уравн. 1.72})$$

где n – количество членов разложения, достаточное для требуемой точности аппроксимации разложения, i – порядковый номер члена разложения, $P_i(L)$ – i -я функция Гаусса, имеющая свои индивидуальные параметры: дисперсию σ_{Li}^2 и

среднее значение $\bar{L}_i$, g_i — константа — весовой множитель i -го члена разложения, представляющий собой полную вероятность наблюдения показателей i -го члена разложения.

В соответствии со свойствами функции Гаусса и определениями математической статистики параметры распределения можно найти следующим образом:

$$\bar{L} = \int_{-\infty}^{+\infty} L \cdot P(L) dL, \quad (\text{уравн. 1.73})$$

$$\sigma_L^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} P(L) \cdot (L - \bar{L})^2 dL, \quad (\text{уравн. 1.74})$$

$$\alpha = \int_{-\infty}^{+\infty} P(L) \cdot dL, \quad (\text{уравн. 1.75})$$

где L_α — значение показателя L , выше которого вероятность иметь значение $L \geq L_\alpha$ равна α (α — накопленная вероятность).

Уравнения 1.73–1.75 справедливы для произвольного вида гладкой кривой $P(L)$. Аналогичным образом записываются выражения для каждого члена уравнений 1.73–1.75:

$$\bar{L}_i = \int_{-\infty}^{+\infty} L \cdot P_i(L) dL, \quad (\text{уравн. 1.76})$$

$$\sigma_{Li}^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) \cdot (L - \bar{L}_i)^2 dL, \quad (\text{уравн. 1.77})$$

$$\alpha_i = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) \cdot dL. \quad (\text{уравн. 1.78})$$

Условия нормировки для уравнений 1.70–1.76:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} P(L) dL = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) dL = 1, \text{ т.е., } \sum_{i=1}^n g_i = 1. \quad (\text{уравн. 1.79})$$

Так как каждый член разложения 1.72 представляет собой нормальное распределение, сохраняется возможность оперировать с каждым членом разложения параметрами нормального распределения. Зная статистические параметры i -го члена разложения, после определенных преобразований нетрудно отыскать статистические параметры «смешанного» распределения:

$$\bar{L} = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \bar{L}_i, \quad (\text{уравн. 1.80})$$

$$\sigma_L^2 = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \sigma_{Li}^2 + \sum_{i=1}^n g_i \cdot (\bar{L}_i - \bar{L})^2, \quad (\text{уравн. 1.81})$$

т.е. среднее значение $\bar{L}$ и дисперсия σ_L^2 полного распределения $P(L)$ легко отыскиваются по соответствующим характеристикам гауссовых членов разложения с учетом их весовых коэффициентов g_i .

Проведенный таким образом анализ результатов биохимических обследований, в частности крови, показал, что в случаях заметного количества пациентов, у которых часть показателей лежит существенно вне областей нормы (ниже или выше нормы), достаточно трех членов разложения.

В ряде случаев функция распределения может быть аппроксимирована одним членом разложения 1.72, когда области «нормы» и «патологии» практически конгруэнтны или области «патологии» не наблюдаются.

Таким образом, представленный подход является развитием применения методов математической статистики в теории доказательной медицины, расширяющим возможности математической обработки данных физиологических клинических измерений. Полимодальная статистическая модель точнее отражает количественные и качественные представления. Традиционно используемое на практике допущение об одномодальном (нормальном) распределении физиологических показателей является частным случаем изложенного подхода. Это обобщение позволяет учесть «хвосты» реальных распределений и таким образом «патологические» области так же, как и «нормальную» область показателей, характеризовать средними значениями и дисперсиями, соответствующими нормальным членам разложения.

Ниже для примера практической реализации этого подхода представлены реальные функции распределения и параметры их аппроксимации для некоторых биохимических показателей крови: холинэстераза, альфа-2, общий белок – параметры биохимического анализа, использованные при выполнении работы [37]. Общее число обследованных пациентов составляет 84 человека (рис. 1.10-1.12). Нормативы физиологических показателей для различных возрастов одинаковы.

Поиск членов ряда разложения представляет собой в существенной степени искусство исследователя. Первым этапом является оценка возможности аппроксимации частотного распределения одной функцией Гаусса, как, например, на рис. 1.10. (Здесь дискретные наблюдения в правом «хвосте» соответствуют 3 пациентам, и этими наблюдениями пренебрегается при дальнейшей аппроксимации ввиду их малости в общем множестве наблюдений).

Рис. 1.10. Частотное распределение показателя крови «Холинэстераза», L . а – гистограмма построена по реальным данным суммированием числа обследованных пациентов N , имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 100 ед. Холинэстеразы (СНЕ): $N = f(L)$; б – плотность вероятности как функция безразмерного показателя $U = (L - L_{\text{ср}})$, гистограмма – перестроенная в этих координатах гистограмма (рис. 1.10а), сплошная линия – аппроксимация этого распределения одномодальной кривой Гаусса

При невозможности одномодальной аппроксимации оцениваются возможности двух-, затем трехмодальной аппроксимации. При этом восстановление членов разложения начинается по левым и правым частям членов разложения с учетом незначительности влияния смежного члена разложения. Опыт подобной обработки показывает достаточность двух-трех итераций. Оценка сходимости фактических данных и результатов аппроксимации производится по величине относительной погрешности расхождения исходя из реального числа обследований. Интегральное

расхождение результатов не превышает 1%, дифференциальное, при отдельных значениях показателя, – до 30 процентов.

Рис. 1.11. Частотное распределение показателя крови «Альфа 2», L

Рис. 1.12. Частотное распределение показателя крови «Общий белок», L

Гистограмма на рис. 1.11 построена по реальным данным суммированием числа обследованных пациентов N , имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 1 ед. Сплошными линиями обозначены члены двухмодального разложения N : N_1 , N_2 и (N_1+N_2) , построенные в выбранных координатах $N=f(L)$ для наглядности точности аппроксимации и выбора параметров. Вертикальными линиями обозначены границы нормы, соответствующие 6 и 10 единицам.

Гистограмма на рис. 1.12 построена по данным суммированием числа обследованных N , имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 2 ед. Сплошными линиями обозначены члены трехмодального

разложения N : N_1 , N_2 , N_3 и $(N_1+N_2+N_3)$, построенные в выбранных координатах $N=f(L)$ для наглядности точности аппроксимации и выбора параметров. Вертикальными линиями обозначены границы нормы, соответствующие 56 и 67 ед. Аппроксимирующие полимодальные кривые повторяют немонотонности реального распределения и выделяют «хвосты», обусловленные областями патологии.

На рис. 1.13 для иллюстрации предложенного подхода приведены также результаты математической обработки данных частотного распределения концентрации изониазида в крови через 6 часов после приема стандартной дозы препарата. В полученных экспериментальных данных (гистограмма) бимодальность отражает существование двух фенотипов – быстрых и медленных инактиваторов изониазида.

Рис. 1.13. Частотное распределение концентрации изониазида C (мкг/мл) в крови пациентов через 6 часов после приема стандартной дозы препарата

Применение статистики малых множеств при сравнении показателей здоровья населения, проживающего в исследуемом и контрольном районах

При проведении медико-экологической диагностики устанавливаются законы распределения случайных величин (показателей здоровья населения) в исследуемом и контрольном районах. Вычисляются параметры их

распределения и проверяются статистические гипотезы о совпадении/отличии двух сравниваемых статистических множеств.

Два сравниваемых статистических множества будем считать совпадающими, если подтверждаются статистические гипотезы о совпадении средних значений и дисперсий (для полимодальных распределений должен совпадать третий параметр – весовой множитель). При невыполнении хотя бы одного из этих условий статистические множества являются несовпадающими. Проверка на совпадение статистических множеств является одним из критериев оценки возможного влияния на здоровье населения экологических характеристик исследуемого района, отличных от характеристик контрольного района.

Проверка статистических гипотез выполняется, как правило, в условиях малого объема этих групп населения, различающихся возрастом, полом, социальными условиями и др., поэтому здесь рассматривается статистика малых множеств применительно к задачам диагностики в доказательной медицине.

Методы принятия решений в условиях случайного характера данных рассматриваются в теории проверки статистических гипотез. Статистическая гипотеза есть предположение о некоторых свойствах статистической совокупности, требующих проверки и подтверждения.

Типичная задача проверки гипотезы появляется, когда необходимо сделать вывод о выборе между двумя возможными (взаимоисключающими) альтернативами. Например, когда необходимо определить, оказывает ли определенный фактор влияние на здоровье людей (нулевая гипотеза H_0) или нет (альтернативная гипотеза H_1).

Формально в качестве нулевой гипотезы H_0 можно выбрать любую из рассматриваемых гипотез. Однако последствия будут различны из-за различия характера ошибок, возникающих при проверке гипотез. Поэтому выбор гипотезы в качестве основной требует обоснования. Как правило, основное проверяемое предположение выбирают в качестве нулевой гипотезы и

формулируют как: незначительность влияния фактора, отсутствие отличий и т. п.

Другое проверяемое предположение называется альтернативной (конкурирующей) гипотезой. Например, если предпринимается попытка доказать, что некий фактор оказывает влияние на здоровье населения, то в качестве нулевой гипотезы рассматривается утверждение, что данный фактор не оказывает влияния на здоровье. Фактически нулевая гипотеза рассматривается как утверждение, несостоятельность которого более бесспорна, чем истинность.

Для проверки справедливости нулевой гипотезы используются статистические критерии. Под статистическим критерием понимают как метод оценки, так и величину, получаемую в результате применения метода.

Общая схема проверки нулевой гипотезы H_0 (отсутствие статистически значимого различия) заключается в следующем:

- 1) выбирается статистический критерий;
- 2) задается критический уровень значимости $\alpha_{кр}$, который трактуется как вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу тогда, когда она на самом деле верна (ошибка I рода). Обычно этот уровень выбирается из значений 0,05; 0,01; 0,001;
- 3) находится пороговое значение выбранного критерия $K_{пор}$ для заданного уровня значимости;
- 4) расчетным путем определяется реальный уровень значимости $\alpha_{выч}$ нулевой гипотезы.
- 5) нулевая гипотеза не отклоняется, если вычисленное значение статистики критерия $K_{выч}$ не больше $K_{пор}$ или если $\alpha_{выч}$ превышает критический уровень значимости $\alpha_{кр}$; в противном случае нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза H_1 .

Если в действительности верна альтернативная гипотеза H_1 , но принята гипотеза H_0 , то допущена ошибка II рода. Вероятность ошибки II рода обозначается обычно как β . Одним из возможных критериев в случае сравнения двух выборок является T -критерий (T -критерий – критерий, позволяющий найти вероятность того, что оба средних значения в выборке относятся к одной и той же совокупности. Наиболее часто используется для проверки гипотезы: средние двух выборок относятся к одной и той же совокупности).

T -критерий сравнения средних в двух группах данных

Рассмотрим использование так называемых параметрических критериев оценки гипотез, т.е. критериев, основанных на предположении, что распределение признака подчиняется некоторому известному закону. Будем предполагать нормальный закон распределения величин ограниченной выборки.

Анализ данных включает вычисления описательных статистик в группах, например вычисления средних и стандартных отклонений. При наличии двух групп данных (уровни заболеваемости в двух населенных пунктах) естественно сравнить средние в этих группах. Пусть имеются среднее для первой группы и среднее для второй. Можно формально вычесть одно среднее из другого и по величине разности делать вывод о наличии эффекта; при этом определенным образом нормируется разность средних двух выборок.

T -критерий для независимых выборок

T -критерий является наиболее часто используемым методом, позволяющим выявить различие между средними двух выборок. Применение T -критерия имеет некоторые ограничения: предполагается, что данные в группах распределены нормально; предполагается, что величины дисперсий в группах отличаются незначительно.

Теоретически T -критерий можно применять и при небольших размерах выборок (10 и даже меньше). Более того, известно, что T -критерий устойчив к отклонению распределений от нормальности.

Предположение о нормальности выборок устанавливается с помощью соответствующих статистических критериев. Более осторожно следует подходить к различию дисперсий в двух группах данных. Равенство дисперсий оценивается на основании F -критерия Фишера (критерий Фишера применяется для проверки равенства дисперсий двух выборок).

Формальное определение Т-критерия

Гипотеза о равенстве двух средних значений исходит из предположения, что обе выборки берутся из нормально распределенной генеральной совокупности с математическим ожиданием x_0 и дисперсией σ_0 . Если это предположение справедливо, то оба средних значения соответствуют x_0 . Реально же выборочные средние будут отличаться. Задача заключается в выяснении того, находится ли их разность в пределах случайного разброса.

Для случая двух групп ($k = 2$) статистика критерия имеет вид:

$$T(n_1 + n_2 - 2) = \frac{\bar{x}_1(n_1) - \bar{x}_2(n_2)}{\tilde{s} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}, \quad (\text{уравн. 1.89})$$

где $\bar{x}_1(n_1)$ и $\bar{x}_2(n_2)$ – выборочные средние первой и второй выборок, $\tilde{s}^2$ – оценка дисперсии, составленная из оценок дисперсий для каждой группы данных:

$$\bar{x}_1(n_1) = \frac{\sum_{k=1}^{n_1} x_{1k}(n_1)}{n_1}, \quad (\text{уравн. 1.90})$$

$$\bar{x}_2(n_2) = \frac{\sum_{k=1}^{n_2} x_{2k}(n_2)}{n_2}, \quad (\text{уравн. 1.91})$$

$$\tilde{s}^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} [(n_1 - 1)\bar{s}_1^2(n_1) + (n_2 - 1)\bar{s}_2^2(n_2)], \quad (\text{уравн. 1.92})$$

$$\bar{s}_j^2(n) = \frac{1}{n_j - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_j(n))^2, j = 1, 2. \quad (\text{уравн. 1.93})$$

Если предположить равенства средних в двух группах, то статистика $T(n_1 + n_2 - 2)$ имеет распределение Стьюдента с $(n_1 + n_2 - 2)$ степенями свободы.

Если обозначить найденное значение через $T(\alpha)$, то в случае $|T(n_1 + n_2 - 2)| > T(\alpha)$ гипотеза отвергается. В данном случае мы имеем дело с

двусторонним критерием, т.е. альтернативная гипотеза предполагает, что $\bar{x}_2$ может быть как больше, так и меньше $\bar{x}_1$.

Отметим, что большие по абсолютному значению статистики Стьюдента $\hat{T}(n_1 + n_2 - 2)$ могут возникать как из-за значимого различия средних, так и из-за значимого различия дисперсий сравниваемых групп.

Конкретная схема проверки гипотез зависит от условий задачи и специфики имеющейся информации: зависимости или независимости выборок, объемов выборок, равенстве (неравенстве) дисперсий, альтернативной изменчивости признака.

При проверке гипотезы о равенстве средних двух независимых выборок встречаются следующие случаи: выборки равной численности ($n_1 = n_2$) и дисперсии равны ($\sigma_1 = \sigma_2$); численности выборок не равны ($n_1 \neq n_2$), а дисперсии равны ($\sigma_1 = \sigma_2$); численности выборок не равны ($n_1 \neq n_2$), и дисперсии не равны ($\sigma_1 \neq \sigma_2$).

Приведенный выше случай соответствует предположению о равенстве дисперсий. Когда различия между $\bar{s}_1^2$ и $\bar{s}_2^2$ значительны, необходимо провести проверку равенства дисперсий. Если выяснится, что различия между дисперсиями существенны, то необходимо модифицировать схему проверки гипотезы о равенстве средних. Это объясняется тем, что в случае $\sigma_1 = \sigma_2$ распределение t -Стьюдента зависит только от числа степеней свободы. Если дисперсии не равны, это распределение зависит и от неизвестного отношения дисперсий σ_1 / σ_2 .

Поэтому общая ошибка вывода будет зависеть от сложного сочетания ошибки гипотезы о равенстве средних и ошибки гипотезы о равенстве дисперсий. В этом случае целесообразно применять критерий Стьюдента с измененным числом степеней свободы. В число степеней свободы вносится поправка, которая зависит от отношения дисперсий.

$$\nu = (n_1 + n_2 - 2) \left(0,5 + \frac{\bar{s}_1^2 \cdot \bar{s}_2^2}{\bar{s}_1^4 + \bar{s}_2^4} \right). \quad (\text{уравн. 1.94})$$

Когда $\overline{s}_1^2 = \overline{s}_2^2$, второй сомножитель равен единице, и число степеней свободы соответствует случаю равенства дисперсий. При значительном различии $\overline{s}_1^2$ и $\overline{s}_2^2$ дробь во второй скобке становится значительно меньше единицы, и второй сомножитель стремится к 0,5. Таким образом, общее число степеней свободы уменьшается в два раза. На практике, если $\sigma_1 \neq \sigma_2$ (при $n_1 = n_2$), то при определении критического значения $T(\alpha)$ число степеней свободы уменьшают в два раза. В остальном проверка гипотезы осуществляется так же, как при $\sigma_1 = \sigma_2$.

Если численности выборок не равны ($n_1 \neq n_2$) и дисперсии не равны ($\sigma_1 \neq \sigma_2$), то критерий также не распределен по Стьюденту. Установлено, что лучшим приближением к критическому значению критерия в этом случае является средняя взвешенная из двух обычных значений распределения Стьюдента при v_1 и v_2 степенях свободы. В качестве весов берут квадраты средних ошибок выборочных средних:

$$m_1^2 = \frac{\overline{s}_1^2}{n_1}, \quad (\text{уравн. 1.95})$$

$$m_2^2 = \frac{\overline{s}_2^2}{n_2}, \quad (\text{уравн. 1.96})$$

$$\overline{T}(\alpha) = \frac{T_1 m_1^2 + T_2 m_2^2}{m_1^2 + m_2^2}. \quad (\text{уравн. 1.97})$$

Проверка гипотез при альтернативной изменчивости признака

Рассмотрим случай проверки гипотез, когда изучаемый признак меняется таким образом, что наблюдаются лишь два взаимно исключающих значения: например, часть объектов обладают этим признаком, а другие – нет. Обсудим особенности проверки гипотез при подобной альтернативной изменчивости признака.

Пусть n' и n'' – численности объектов, обладающих и не обладающих, соответственно, каким-либо признаком; объем выборки $n = n' + n''$. Выборочная доля объектов, обладающая данным признаком, есть $p = n'/n$.

Дисперсия альтернативного признака равна $p \cdot q$, где $q = 1 - p$. Тогда средняя ошибка выборочной доли определяется как

$$m_p = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n-1}}. \quad (\text{уравн. 1.98})$$

Если объем выборки достаточно большой, можно использовать формулу

$$m_p = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}. \quad (\text{уравн. 1.99})$$

В предположении нормальности распределений при проверке гипотез о существенности разности долей p_1 и p_2 двух рассматриваемых гипотез можно использовать ту же общую схему, как и при проверке гипотез о средних. Значение критерия в этом случае определяется как

$$T = \frac{|p_1 - p_2|}{m_{1,2}}, \quad (\text{уравн. 1.100})$$

где $m_{1,2}$ – обобщенная ошибка двух выборочных долей

$$m_{1,2} = \sqrt{m_{p1}^2 + m_{p2}^2}. \quad (\text{уравн. 1.101})$$

Отметим, что нормальное приближение справедливо лишь при соблюдении следующих условий: объем выборки достаточно велик; значения p не близки к нулю либо к единице ($0,2 < p < 0,8$).

Если эти условия не выполняются, распределения выборочных долей отклоняются от нормального, и использовать T -критерий нельзя.

В этом случае возможно применение -преобразования Фишера, который показал, что значения φ , выраженные в радианах, имеют распределение, близкое к нормальному. Причем φ связано с долей объектов в генеральной совокупности, обладающих данным признаком P , следующим образом:

$$\varphi = 2 \frac{\pi}{180} \arcsin \sqrt{P}. \quad (\text{уравн. 1.102})$$

С использованием этого выражения значения p_1 и p_2 преобразуются в φ_1 и φ_2 , и к их разности применяется приведенная ниже схема проверки гипотез:

$$m_{\varphi 1,2} = \sqrt{m_{\varphi 1}^2 + m_{\varphi 2}^2} = \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = \sqrt{\frac{n_1+n_2}{n_1 \cdot n_2}}, \quad (\text{уравн. 1.103})$$

$$T = \frac{|\varphi_1 - \varphi_2|}{m_{\varphi 1,2}} = |\varphi_1 - \varphi_2| \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}. \quad (\text{уравн. 1.104})$$

Полученное значение критерия T сопоставляется с критическим значением $T(\alpha)$, на основании чего делается вывод о нулевой гипотезе.

Метод φ -преобразования наиболее эффективен при значениях p , близких к нулю или к единице, но он может быть использован и при любых, в том числе и при срединных, значениях $0,2 < p < 0,8$.

Отметим, что разность между φ_1 и φ_2 можно оценить и с использованием критерия Фишера:

$$F = \frac{(\varphi_1 - \varphi_2)^2}{m_{\varphi 1,2}} = (\varphi_1 - \varphi_2)^2 \cdot \frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}. \quad (\text{уравн. 1.105})$$

В медицинских исследованиях зачастую необходимо сделать вывод о существенности влияния какого-либо фактора на здоровье человека по результатам оценки целого ряда медицинских показателей. Причем отклонение от нормы (наличие одного определенного вида заболевания) характеризуется единицей, норма – нулем. Поскольку у одного человека возможно наличие целого ряда отклонений (заболеваний), в качестве характеристики отклонений может выступать целое число (сумма определенного числа единиц).

В этом случае, несмотря на альтернативную изменчивость признака по каждому возможному виду отклонения, в целом результирующий показатель не может выступать как альтернативный (индикаторный). И в случае, если выполняются условия, приведенные выше, возможно использование стандартной схемы проверки гипотез.

В качестве примера проверки гипотезы о равенстве средних двух независимых выборок при различных дисперсиях и численностей выборок ($\sigma_1 \neq \sigma_2$, $n_1 \neq n_2$) рассмотрим два варианта подхода к решению реально поставленной задачи по обследованию здоровья детей в группах 1 и 2 [37].

Пусть возраст детей в обследованных двух группах составлял 10 лет. Анализируемый показатель здоровья – общее одинаковое число заболеваний X_i , установленных у каждого ребенка.

Первый вариант: в анализируемый ансамбль показателя здоровья включены все обследованные пациенты, как больные, так и здоровые (О-заболеваний) – смешанная выборка.

В группе 1 численность обследованных детей $n_1 = 15$, в том числе здоровых (О-заболеваний) – 4 ребенка. Среднее число поставленных диагнозов $\bar{X}_1 = 2,2$.

В группе 2 численность обследованных детей $n_2 = 22$, в том числе здоровых (О-заболеваний) – 5 детей. Среднее число поставленных диагнозов $\bar{X}_2 = 1,818$.

Следует оценить существенность разности средних по количеству диагнозов в группах 1 и 2. Тест на нормальность для обеих групп данных положительный. Выборочные стандартные отклонения равны, соответственно, $s_2 = 1,468$.

Обобщенная ошибка выборочных средних равна:

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_1^2}{n_1} = 0,193, \quad (\text{уравн. 1.106})$$

$$m_2^2 = \frac{\bar{s}_2^2}{n_2} = 0,098, \quad (\text{уравн. 1.107})$$

$$m_{1,2} = \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = 0,54. \quad (\text{уравн. 1.108})$$

Фактическое значение критерия

$$t = \frac{|x_1 - \varphi x_2|}{m_{1,2}} = 0,70. \quad (\text{уравн. 1.109})$$

Вычислим фактическое значение критерия как среднее взвешенное из двух значений при соответствующих степенях свободы. При $\alpha=0,05$ получаем $T_1=2,145$ для числа степеней свободы $\nu_1=n_1 - 1=14$; $T_2=2,080$ для $\nu_2 = n_2 - 1=21$.

$$\bar{T}(0,05) = (t_1 m_1^2 + t_2 m_2^2) / (m_1^2 + m_2^2) = 2,124. \quad (\text{уравн. 1.110})$$

Таким образом, $T=0,70 < \overline{t(0,05)} = 2,124$, т.е. нулевая гипотеза о равенстве средних не отвергается

Второй вариант: анализируемый ансамбль показателя здоровья состоит только из больных детей, т.е. здоровые дети из статистической обработки исключены. Тогда $n_1=(15-4)=11$; $n_2=(22-5)=17$. В этом случае среднее число поставленных диагнозов:

$$\bar{X} = \frac{\sum_i X_i n_i}{\sum_i n_i}, \quad (\text{уравн. 1.111})$$

где X_i – одинаковое число диагнозов, поставленных каждому из n_i пациентов; n_i – число пациентов, каждому из которых поставлено одинаковое число диагнозов, равное X_i , $\sum_i n_i = n$ – общее число обследованных больных детей.

Дисперсия:

$$S^2 = \frac{\sum_i (X_i - \bar{X})^2 \cdot n_i}{\sum_i n_i} = \sum_i (X_i - \bar{X})^2 \cdot P_i, \quad (\text{уравн. 1.112})$$

где P_i – вероятность установления X_i диагнозов для каждого из n_i пациентов.

В этом случае, используя для расчета уравнения 1.106–1.112, получим: для больных детей из группы 1 $\bar{X}_1 = 3,0$; $S_1 = 1,34$; $m_1 = 0,163$; для больных детей из группы 2 $\bar{X}_2 = 2,35$; $S_2 = 1,09$; $m_2 = 0,07$; а также

$$m_{1,2} = \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = \sqrt{0,163 + 0,07} = 0,48; \quad (\text{уравн. 1.113})$$

$$T = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{m_{1,2}} = \frac{3 - 2,35}{0,48} = 1,35; \quad (\text{уравн. 1.114})$$

$$\bar{T}(0,05) = \frac{t_1 m_1^2 + t_2 m_2^2}{m_1^2 + m_2^2} = 2,217 \quad (\text{уравн. 1.115})$$

при $T_1(\alpha = 0,05) = 2,23$ при числе степеней свободы $n_1 - 1 = 10$, при $T_2(\alpha = 0,05) = 2,12$ при числе степеней свободы $n_2 - 1 = 16$.

Таким образом, $(T = 1,35) < [\bar{T}(0,05) = 2,217]$, т.е. нулевая гипотеза о равенстве средних и в этом случае не отвергается, несмотря на то, что фактическое значение критерия для больных детей $T = 1,35$ возросло почти в два раза по сравнению с фактическим критерием для смешанной группы детей ($T = 0,70$).

Возможна ли ситуация, когда при исключении из ансамбля здоровых детей гипотеза о совпадении средних не подтвердится? Ответ на этот вопрос можно получить из рассмотрения и анализа наглядных графических представлений на рис. 1.14 и данных табл. 1.

Рис. 1.14. Зависимость плотности вероятности $P(x)$ от числа заболеваний x , наблюдаемых у одного пациента: а – смешанная выборка, б – выборка «только больные»; о – группа 1, + – группа 2 (данные обследований); сплошная линия — (группа 1), пунктирная – (группа 2) – аппроксимирующие кривые Гаусса (нормальное распределение)

Таблица 1

Характеристики статистических ансамблей двух групп

Тип выборки	Показатели							
	n_1	n_2	$\bar{X}_1$	$\bar{X}_2$	S_1	S_2	t	$t(0,05)$
Смешанная (больные и здоровые)	15	22	2,2	1,82	1,7	1,47	0,70	2,12
Только больные	11	17	3,0	2,35	1,34	1,09	1,35	2,17

Положительный тест на нормальность для смешанной группы не исключает реально необъяснимую область отрицательных значений числа заболеваний, имеющих положительную вероятность ($X_i < 0$) для смешанной выборки, большой разброс экспериментальных данных (до 250 %) относительно аппроксимирующей функции Гаусса, завышенную по отношению к группе больных дисперсию, среднее значение, тяготеющее к большим значениям вероятности наблюдения здоровых в смешанной группе (рис. 1.14а). С увеличением числа здоровых в смешанной группе среднее значение и дисперсия все больше могут «забывать» о больных и переставать быть их полноценными характеристиками.

Характеристики смешанных групп будут близки к характеристикам группы больных при условии, когда число здоровых не превышает 10 % от общего числа пациентов. Следует также отметить (рис. 1.10), что при исключении здоровых из статистического анализа различия двух множеств становятся более явными.

Сравнение дисперсий двух нормальных генеральных совокупностей

В качестве нулевой гипотезы обычно выдвигают гипотезу о равенстве дисперсий. В методике проверки гипотез в качестве критерия используется статистика F отношения двух исправленных выборочных дисперсий S_1^2 и S_2^2 с

$(n-1)$ и $(m-1)$ степенями свободы, где n и m – объемы выборок исследуемой (1) и контрольной (2) групп (F -критерий Фишера).

Методика проверки гипотез с помощью критерия Фишера точно такая же, как и для других критериев: вводятся нулевая и конкурирующая гипотезы, по уровню значимости строятся область принятия гипотезы и критическая область (значения критических точек получаем из таблиц), рассчитывается наблюдаемое значение критерия, проверяется принадлежность полученного значения критерия области принятия гипотезы, и в зависимости от этого нулевая гипотеза принимается либо отвергается в пользу конкурирующей.

Статистическая оценка рисков здоровью

Рассмотрим донозологическое состояние здоровья как совокупность характеристик, находящихся в «переходной зоне» признаков между состояниями «практически здоров» и «болен». На практике считается, что состояние «практически здоров» соответствует случаю, когда используемые показатели здоровья не выходят за пределы установленных медицинских нормативов и распределены по нормальному закону, а состояние «болен» соответствует случаю, когда эти показатели находятся за их пределами [38].

При таком рассмотрении состояние «предболезнь» (донозологическое состояние) следует искать в отличии характера распределения показателей состояния здоровья в пределах нормативного гигиенического интервала по сравнению с некоторым контрольным (нормативным) распределением.

В случае изучения влияния на состояние здоровья негативных воздействий среды обитания следует к группе сравнения (контрольной) отнести статистически однородную группу пациентов, которая практически одинакова по всем основным характеристикам сравнения с исследуемой группой, за исключением одного условия: можно пренебречь действием на нее негативных факторов, влияние которых на первую группу изучается. В этом случае предпочтительным является рассмотрение характера распределений

количественных характеристик адаптационных резервов организма как наиболее чувствительных к внешним воздействиям.

Из клинической практики следует, что если медицинский показатель состояния здоровья пациента находится в пределах интервала нормы, то у клинициста нет оснований отказаться от диагноза «практически здоров» (по данному показателю) для обследуемого пациента. Однако же с учетом вышесказанного это условие не является достаточным для подобного диагноза. При наличии статистически значимого несовпадения сравниваемых двух статистических множеств частотных распределений данного показателя такое заключение становится уже необоснованным, и пациента следует отнести к группе риска, находящейся в донозологическом состоянии. При этом предполагается, что сравнение проводится для «смешанных» реальных случайных выборок пациентов, в которых находятся «практически здоровые» и «больные».

Следует отметить, что характеристики группы донозологического состояния могут реально выходить за пределы гигиенического норматива, так как возможно одновременное существование пациентов с хронической патологией и хронической донозологией и неизвестно, когда со временем хроническая донозонология переходит в хроническую патологию. Для однозначности будем считать нозологическим (патологическим) признаком показатель здоровья, выходящий за пределы нормы.

Может также представлять практический интерес проведение подобного сравнительного анализа как «смешанной» случайной выборки пациентов, так и выборки «практически здоровых» пациентов (болезни не обнаружены) с контрольной группой сравнения «нормативно здоровых».

Эта группа «нормативно здоровых» соответствует «нормативному» частотному распределению показателя распределения Гаусса со средним значением L_n , расположенным в середине интервала нормы $L_n = (L_{min} + L_{max})/2$, а среднее квадратическое отклонение σ_n таково, что интервал, равный

$\pm 2\sigma_n$, соответствует размеру нормативного гигиенического интервала: $2\sigma_n = (L_n - L_{min}) = (L_{max} - L_n)$. «Нормативное» распределение показателя является нормальным распределением, симметричным относительно середины нормативного интервала, в котором находятся 95 % наблюдаемых «нормативно здоровых». Подобные сравнения могут быть полезными для выявления хронических донозологических и патологических состояний.

Изложенный здесь статистический подход к экспериментальной оценке рисков здоровью населения основан на реальных медико-экологических исследованиях. Они проводятся специалистами при углубленных клинико-лабораторных обследованиях состояния здоровья населения (представительной выборки), проживающего в районе возможного влияния экологически потенциально опасного объекта. Измеряются также параметры качества окружающей среды (вода, воздух, почва, продукты питания) для оценки приоритетных токсикантов.

Сбор данных выполняется в объеме, обеспечивающем представительность, полноту и надежность исходной информации. Методология предполагает проверку статистических гипотез о совпадении статистических множеств частотных распределений медицинских показателей состояния здоровья двух групп населения, одна из которых относится к населению, подвергаемому негативному воздействию токсикантов, а другая – к населению, проживающему в контрольном районе.

Риски для здоровья оцениваются на патологическом и/или донозологическом уровнях состояния здоровья по дополнительно наблюдаемой относительно контрольного района вероятности патологических и/или донозологических состояний в первой группе пациентов. При этом при возможности вычитается «фоновый уровень»; фоновый уровень состояния здоровья оценивается до начала эксплуатации объекта.

Для использования критериев совпадения статистических множеств, развитых для нормально распределенных случайных величин, реально

возможные частотные распределения показателей состояния здоровья, отличные от нормального (асимметричные, одномодальные и полимодальные), сводятся к нормальному специальными приемами – представлениями в виде логарифмически нормальных распределений и в виде ряда из функций Гаусса.

Выше введен статистический критерий донозологического и патологического состояний здоровья – статистически значимое смещение частотного распределения биохимических (донозологических) показателей в первой группе пациентов относительно контрольной в пределах или вне границ нормы соответственно.

Риск «донозологического» здоровья оценивается по величине площади частотного распределения показателя первой группы, отличной от области, общей для обеих статистических групп. Риск патологического состояния здоровья оценивается по величине площади, выходящей за пределы нормы и отличной от области, общей для обеих статистических групп.

Подобный подход справедлив для любых видов воздействия факторов окружающей среды, любых местностей проживания и возрастов населения. Он позволяет оценивать риск здоровью в режиме реального времени, как «фоновый», так и в процессе эксплуатации объекта, по результатам медико-экологического мониторинга. Идентификация приоритетных токсикантов и источников их действия основана на результатах прицельных экологических обследований окружающей среды и анализе их содержания и/или продуктов их биологической трансформации в биопробах.

Апробация этой методологии проведена на примере химического предприятия [37, 39]. Изучались «фоновые» риски здоровью населения по результатам медико-экологического мониторинга, проводимого в течение пяти лет до пуска объекта в эксплуатацию. Риски здоровью по отношению к контрольному району (группа 1) на патологическом уровне не наблюдались. Установлены «фоновые» риски здоровью на донозологическом уровне для населения, проживающего вблизи строящегося объекта (группа 2).

Это предположительно связано с преимущественным хроническим воздействием приоритетных для этого места токсикантов – хлоридов и полифосфатов. Величина донозологического риска по иммунологическим характеристикам оценивается на уровне $\sim 0,60\text{--}0,75$. Результаты экспериментальной оценки риска здоровью могут быть весьма полезны для проверки адекватности расчетных моделей (см. рис. 1.15).

Как отмечалось выше, такие оценки могут, во-первых, позволить выявить показатели здоровья, пригодные для последующей обработки данных в рамках кинетической теории старения, а во-вторых, использоваться самостоятельно для оценки рисков индивидуального здоровья и малых групп населения.

Рис. 1.15. Частотное распределение P (л/г) концентрации L (г/л) иммуноглобулина M в крови пациентов группы 1 старше 13 лет (53 чел., № 1) и группы 2 (55 чел., № 2). Линиями обозначены соответствующие аппроксимации распределений функциями Гаусса (нормальное распределение): $\sigma_1 = 0,35$ г/л, $\langle L_1 \rangle = 2,05$ г/л; $\sigma_2 = 0,45$ г/л, $\langle L_2 \rangle = 1,15$ г/л. Вертикальными линиями обозначены границы нормы для пациентов старше 13 лет: 0,6–2,5 г/л – мужчины; 0,7–2,8 г/л – женщины

1.2.4. Методическое обеспечение и примеры оценки экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем

1.2.4.1. Метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем

Ниже представлен разработанный нами [4] метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем по данным медицинской статистики. Проиллюстрированы его возможности для описания функций риска смертности, обусловленных воздействием факторов окружающей среды. Сформулирована концепция прогнозирования экологических рисков на основе рассмотренной выше (гл. 1.3) кинетической теории старения живых систем.

Основными факторами, определяющими старение БС, являются: генетический фактор, факторы влияния ОС и рекомбинации разрушенных в результате воздействия внешних факторов связей БС. Воздействие факторов ОС на БС учитывается параметром μ влияния ОС в кинетике деструкции БС с момента ее рождения:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp[(\mu(\tau)) / (1 - \theta D)] - \alpha \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau / \tau_r),$$

(уравн. 1.116)

где D – степень повреждения (риск) БС, ($0 \leq D \leq 1$); $\alpha = K_r / K_d = K_{0r} / K_{0d}$ – отношение констант скоростей реакций (K_r) рекомбинации разрушенных связей и их деструкции (K_d); μ – безразмерный параметр воздействия ОС; $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$; t – астрономическое время; $\tau = \left(\frac{K_d}{n_0}\right) \cdot$ – биологическое (безразмерное) время; n_0 – начальная концентрация функциональных связей БС – начальное количество физических связей в единице объема БС, определяющих степень старения БС; $E_g = E_a / kT$ – энергетический безразмерный параметр, определяющий уровень генетической устойчивости,

E_a – энергия активации связи, k – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура БС; $m_d, m_r > 0$ – показатели реакций деструкции и рекомбинации связей соответственно; $m_{em} > 0$ – показатель учитывающего истощение адаптационных резервов БС с увеличением степени старения D , θ – коэффициент, учитывающий замедление интенсивности смертности долгожителей.

Безотносительно к общим возможностям рассматриваемого подхода остановимся на частном случае и рассмотрим вариант, когда $\tau_r = \infty$, исходя из реальных условий, когда значение параметра воздействия ОС больше критического $\mu > \mu_{cr}$.

Общепринятым обобщенным показателем здоровья человека является продолжительность его жизни, которую фактически можно установить только после смерти. Однако, зная параметры кинетики уравнения 1.116, можно прогнозировать продолжительность жизни БС τ_{mb} , решая уравнение:

$$\int_0^{\tau_{mb}} (dD/d\tau) d\tau = 1, \quad (\text{уравн. 1.117})$$

откуда рассчитывается «астрономическая» продолжительность жизни $t_{mb} = \tau_{mb}/(K_d/n_0)$.

Величину (K_d/n_0) можно отыскать как константу для рассматриваемой популяции по известным значениям для популяции средней продолжительности жизни, найденным в астрономическом и биологическом времени.

Кинетическое уравнение 1.116 позволяет получить принятые в геронтологии [16-17] функции риска:

$D(\tau) = \int_0^{\tau} (dD/d\tau) d\tau$ – риск смертности или кумулятивная функция распределения смертности;

$S(\tau) = (1 - D(\tau))$ – вероятность прожить время τ или кумулятивная функция дожития;

$dD/d\tau$ – плотность вероятности риска смертности;

$(dD/d\tau)/(1 - D(\tau))$ – функцию интенсивности смертности или функция риска.

Для расчета этих функций необходимы исходные экспериментальные статистические данные в наибольшем диапазоне времен наблюдения для хотя бы одной из перечисленных функций.

Определение параметров μ , θ , m_d , m_r , m_{em} кинетической модели (уравнение 1.116) требует использования численных методов решения, так как аналитические решения в общем случае невозможны. Учитывая ограниченность исходных экспериментальных данных, поиск параметров модели неоднозначен.

Для выбора их наиболее вероятных значений нами был разработан метод итерационной конгруэнтности. Он состоит из трех этапов.

Первый этап – предварительная оценка параметров модели исходя из известных экспериментальных данных и вида кинетических уравнений. Экспериментальные данные наиболее часто представляются в виде статистических распределений функций интенсивности смертности, риска смертности или функции дожития. Из анализа уравнения 1.116 для интенсивности смертности (в принятых безразмерных координатах) следует:

$$\mu = \ln I_0 \text{ при } \tau = 0; \quad (\text{уравн. 1.118})$$

$$\theta = (1 - \mu/\ln I_m), \text{ при } \tau = \tau_{mb}, m_d = 1, m_{em} > 0; \quad (\text{уравн. 1.119})$$

$$\theta = \left[(1 - D)^{m_d - 1} \exp\left(\frac{\mu}{1 - \theta D}\right) - I_\tau \right] / D^{m_r} (1 - D)^{m_{em} - 1}; \quad (\text{уравн. 1.120})$$

где I_0 , I_τ , I_m – начальное ($\tau = 0$), текущее (τ) и максимальное ($\tau = \tau_{mb}$) значения интенсивности смертности соответственно.

Показатели биохимических реакций m_d , m_r , m_{em} выбираем в пределах наиболее вероятного их изменения [33] от 0 до 3. Значения параметров, рассчитанных по уравнениям 1.118–1.120, исходя из экспериментальных данных, являются их первым приближением.

Второй этап – поиск параметров для построения номограмм кинетических функций при вариации параметров модели в области их наиболее вероятных значений (рис. 1.16) по специально разработанной программе.

Третий этап – окончательный выбор параметров, идентификация экспериментальных кинетических кривых методом итерационной конгруэнтности, т.е. наилучшего совпадения экспериментальных и расчетных функций при их наложении и выбор параметров таких расчетных вариантов в качестве окончательного приближения.

При выбранных параметрах модели критические значения μ_{cr} , D_{cr} определяется по методу [32] из условий:

$$dD/d\tau = 0; \quad (\text{уравн. 1.121})$$

$$d(dD/d\tau)/dD = 0. \quad (\text{уравн. 1.122})$$

Рассматривая наиболее часто встречающийся случай, когда $m_d = 1$, $m_{em} \geq 1$, из условий уравнений 1.121 и 1.122 получим аналитические выражения, позволяющие отыскать критическое значение параметра μ_{cr} и D_{cr} :

$$\mu_{cr} = (1 - \theta D_{cr}) \ln(\varpi D_{cr} (1 - D_{cr})^{m_{em}-1}); \quad (\text{уравн. 1.123})$$

$$\frac{\theta(1-D_{cr}) \ln(\varpi D_{cr}^{m_r} (1-D_{cr})^{m_{em}-1})}{(1-\theta D_{cr})} - m_r \frac{1-D_{cr}}{D_{cr}} + m_{em} = 1 \quad (\text{уравн. 1.124})$$

В номограммах, представленных в Приложении 1.1, приведены кинетические кривые, рассчитанные для вероятных значений кинетических параметров.

1.2.4.2. Примеры оценки экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем

Метод итерационной конгруэнтности позволяет отыскивать параметры кинетической математической модели старения для животных и человека и прогнозировать риски смертности и продолжительности жизни в зависимости от негативных факторов влияния окружающей среды.

В Приложении на рисунках П1–П8, в качестве иллюстрации представлены некоторые из полученных нами результатов.

Наибольшую чувствительность функции риска имеют к изменению параметра μ (Приложение, рис. П3, П2, П3, П7). Параметр $\mu(\tau) = \sum_i \mu_i(\tau)$, где $\mu_i(\tau)$ в общем случае отражает влияние i -х факторов воздействия различной природы, интенсивности, длительности в зависимости от времени τ , к каждому из которых БС может обладать различной чувствительностью.

Так, например, зависимость параметра μ кинетики риска смертности мышей при хроническом радиационном облучении (рис. 1.17) от интенсивности облучения линейна в интервале мощностей доз облучения P от 12 до 56 сГр/сут ($\mu = 5 + 8,2 \cdot 10^{-3}P$) с точностью не ниже $\pm 0,8 \%$, при этом μ не зависит от возраста, а после острого облучения (рис. 1.18) параметр изменяется в течение всего последующего времени жизни. После снятия «нагрузки» организм восстанавливается; кинетические параметры модели старения населения различны для различных областей проживания населения (рис. 1.16.).

Это предполагает, а медицинская статистика подтверждает, что каждое место нахождения БС, характер воздействия окружающей среды создают характерные для данной БС биологические отклики, и именно идентификация факторов влияния может представлять основную задачу поиска факторов риска.

Рис. 1.16. Сравнение результатов расчетов интенсивности смертности по кинетической теории с экспериментальными данными смертности мужского населения России, Японии и Швеции. Значения функции по ординате уменьшены в 10^3 раз. Точками обозначены экспериментальные значения интенсивности смертности для России и Японии.

Кривая 1 является аппроксимацией статистических данных интенсивности смертности для мужского населения России (данные 1994 г.) кусочно-гладкой функцией. Кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp(2,6 / (1 - \theta D)) - \varkappa \cdot D \cdot (1 - D)^3,$$
 значения параметров $\varkappa$ и θ изменяли во времени в следующих пределах: $90,9 \leq \varkappa \leq 121,4$; $0,06 \leq \theta \leq 0,4$.

Кривая 2 соответствует интенсивности смертности мужского населения Японии в 1991 г. Кинетическое уравнение старения имеет вид:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp(1,4 / (1 - 0,6D)) - 31,4 \cdot D \cdot (1 - D)^3.$$

Кривая 3 является кривой интенсивности смертности, рассчитанной по методу конгруэнтности на основании статистических медицинских данных смертности мужского населения Швеции в 1900 г. Кинетическое уравнение старения имеет вид:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp(1,61 / (1 - 0,49D)) - 41,1 \cdot D \cdot (1 - D)^3.$$

Рис. 1.17. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени при хроническом радиационном облучении. Значения функции по ординате уменьшены в 10^6 раз

Таблица 2

Подобранные методом итерационной конгруэнтности параметры уравнения $\partial D / \partial \tau = (1 - D) \exp[\mu / (1 - \theta D)] - \alpha D (1 - D)^2$ при хроническом радиационном облучении мышей

№ кривой	Мощность дозы, сГр/сут	μ	θ	α	t_{mb} , сут	τ_{mb}
1	0,03	4,82	0,52	420	1200	$6 \cdot 10^{-3}$
2	12	5,12	0,54	420	800	$4 \cdot 10^{-3}$
3	24	5,24	0,56	420	800	$4 \cdot 10^{-3}$
4	32	5,26	0,57	420	600	$3 \cdot 10^{-3}$
5	56	5,45	0,8	420	400	$2 \cdot 10^{-3}$

Рис. 1.18а. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени после острого радиационного облучения. Значения функции по ординате уменьшены в 10^7 раз.

Для контрольной группы мышей (рис. 1.18а, кривая 1) кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид: $\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp(5,2 / (1 - 0,52D)) - 100 \cdot D \cdot (1 - D)^2$.

Для случаев острого облучения проводилась аппроксимация μ кусочно-гладкой функцией; для дозы 3Гр (кривая 2) снижение параметра внешнего воздействия μ от 5,285 до 5,276 проводилось каждые 100 суток (рис. 1.18б), для дозы 5 Гр (кривая 3) – с 5,90 до 5,57 каждые 50 суток (рис. 1.18в).

Таблица 3

Параметры модели для случая острого облучения мышей

№ кривой	Доза, Гр	μ	Θ	α
1	0	5,2	0,52	100
2	3	5,285 $\rightarrow$ 5,276	0,52	100

Продолжение Таблицы 3

3	5	5,90 → 5,57	0,52	100
Примечание. Шаг изменения по времени параметра внешнего воздействия μ представлен на рис. 1.18б (для дозы 3Гр) и 1.18в (для дозы 5Гр).

Рис. 1.18. Зависимость $\mu(t)$ для дозы 3Гр (б) и 5 Гр (в)

Функция смертности для данного набора параметров представлена на рис. 1.18г.

Рис. 1.18г. Функции смертности при указанных в табл. 3 параметрах

Ниже разобраны примеры решения задач по определению параметров кинетической модели исходя из экспериментальных данных при помощи номограмм.

Задача 1. Дано: в эксперименте получены значения интенсивности смертности $\frac{\partial D}{\partial \tau} / (1 - D)$ для различных значений τ :

Интенсивность смертности	$5 \cdot 10^{-1}$	$5,5 \cdot 10^{-1}$	$8,5 \cdot 10^{-1}$	1,3	4	$15 \cdot 10$	20
τ	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9

Выбрано кинетическое уравнение:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp[(\mu(\tau)) / (1 - 0,5D)] - \varkappa \cdot D \cdot (1 - D)^2.$$

По результатам предварительных оценок обработки данных ориентировочные значения μ и $\varkappa$ следует искать в районах значений 1,5-1,6 и 30-40 соответственно.

Найти уточненные значения этих параметров, используя номограммы метода итерационной конгруэнтности.

Решение: Находим номограммы зависимости интенсивности смертности от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П5). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 1. Эта кривая соответствует значениям $\mu=1,58$, $\varkappa=40$.

Задача 2. Дано: в эксперименте получены значения функции смертности $D(\tau)$ для различных значений τ :

$D(\tau)$	02	0,24	0,3	0,35	0,4	0,6	0,85	0,95
τ	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8

Выбрано кинетическое уравнение:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp[(1,6 / (1 - \theta D))] - \kappa \cdot D \cdot (1 - D)^2.$$

Найти значения θ и $\varkappa$, если их ориентировочные значения следует искать в области значений от 0,4 до 0,7 и от 35 до 45 соответственно.

Решение: Находим номограммы зависимости функции смертности от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П4). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 3. Эта кривая соответствует значениям $\theta=0,5$, $\alpha=40$.

Задача 3. *Дано:* в эксперименте получены значения функции дожития $1 - D(\tau)$ для различных значений τ :

$1 - D$	1	0,82	0,75	0,65	0,58	0,39	0,12	0,01	0,01	0
τ	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9

Выбрано кинетическое уравнение: $\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp[(1,6/(1 - 0,5D))] - \alpha \cdot D \cdot (1 - D)^2$. Найти значение α , если ориентировочно оно находится в интервале $[30, 50]$.

Решение: находим номограммы зависимости функции дожития от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П3). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 1. Эта кривая соответствует значению $\alpha=38$.

Задача 4. *Дано:* в эксперименте получены значения интенсивности смертности $\frac{\partial D}{\partial \tau} / (1 - D)$ для различных значений τ :

Интенсивность смертности	$5,5 \cdot 10^{-1}$	$5 \cdot 10^{-1}$	$4 \cdot 10^{-1}$	$7 \cdot 10^{-1}$	$9 \cdot 10^{-1}$	3	6
τ	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8

Выбрано кинетическое уравнение:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp[(1,6/(1 - \theta D))] - 24 \cdot D \cdot (1 - D)^2.$$

Найти значение θ , если ориентировочно θ лежит в интервале $(0,4; 0,6)$.

Решение: находим номограммы зависимости интенсивности смертности от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П2). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 2. Эта кривая соответствует значению $\theta=0,5$.

Кинетическая теория старения живых систем вводит количественную функциональную связь между факторами влияния окружающей среды и показателями здоровья населения в виде кинетического уравнения «брутто-кинетики» процесса старения. Зависимость функций риска биологической системы от параметра μ позволяет установить уровень экологического воздействия μ_3 , соблюдение которого обеспечит приемлемый экологический риск здоровью населения.

Значение уровня экологического воздействия целесообразно задавать по отношению к значению μ_{cr} коэффициентом критичности $k_s = \mu_3/\mu_{cr}$: при $k_s = 1$ риск экологического воздействия будет минимальным, с увеличением коэффициента критичности риски здоровью возрастают.

Значения риска здоровью при постоянной интенсивности негативного воздействия окружающей среды в течение жизни биологической системы не постоянны – риск возрастает с увеличением возраста биологической системы.

Возможность численной оценки единым комплексным параметром μ_3 экологического риска здоровью населения, живущего на определенной территории, подверженному комплексному влиянию факторов окружающей среды различной природы, основана на том, что факторы влияния вызывают, по-видимому, однотипные биохимические реакции в БС и ее системах и, как следствие, однотипную интегральную «брутто-кинетику» старения.

Этим, в частности, можно объяснить тот факт, что различные виды химических веществ и их огромное многообразие вызывают при длительном воздействии, как правило, однотипные, не специфические, гораздо более ограниченные по числу (на много порядков) симптомы и синдромы заболеваний [40].

При расчете комплексного μ_3 его составляющие различной природы μ_i необходимо учитывать с весовыми коэффициентами g_i , отражающими различную биологическую эффективность таких факторов влияния, подобно расчетам суммарного биологического эффекта от радиационного излучения различной природы и энергии [41]: $\mu_3 = \sum_i g_i \mu_i$.

Составляющие обобщенного параметра экологического воздействия μ_i можно в первом приближении условно разделить на компоненты, соответствующие природе факторов влияния, – параметры физического, химического, биологического и социального происхождения. Интенсивность внешнего воздействия, определяющая первые три фактора, может быть физически измерена, т.е. выражена в количественном виде. Каждый из них отражает биологический отклик БС при ее адаптации к ОС, обладающей перечисленными выше характеристиками влияния.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**НОМОГРАММЫ КИНЕТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ, РАССЧИТАННЫХ
ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАРАМЕТРОВ КИНЕТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ СТАРЕНИЯ**

П.1.Изменение параметра μ

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение μ_i	1,56	1,58	1,6	1,62	1,64

Рис. П.1. Номограммы для $\mu \in [1, 56, 1, 64]$ $(\partial D / \partial \tau)_i = (1 - D) \cdot$

$$\exp\left(\frac{\mu_i}{1-0,5D}\right) - 40 \cdot D \cdot (1 - D)^3$$

П.2.Изменение параметра θ

№ кривой	1	2		3	4	5
Значение θ_i	0,4	0,45		0,5	0,55	0,6

Рис. П.2. Номограммы для $\theta \in [0,4,0,6] \left(\frac{\partial D}{\partial \tau} \right)_i = (1 - D) \cdot \exp \left(\frac{1,6}{1 - \theta_i D} \right) - 24 \cdot D \cdot (1 - D)^2$

П.3.Изменение параметра $\mathfrak{ae}$

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение $\mathfrak{ae}_i$	38	39	40	41	42

Рис. П. 3. Номограммы для $\mathfrak{ae} \in [38, 42]$ $\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{1,6}{1-0,5D}\right) - \mathfrak{ae}_i \cdot$

$$D \cdot (1 - D)^2$$

П.4. Изменение параметров θ и $\varkappa$

№ кривой	1	2	3	4	5	6
Значение θ_i	0,5	0,52	0,5	0,52	0,5	0,52
Значение $\varkappa_i$	38	38	40	40	42	42

Рис. П.4. Номограммы для $\theta \in [0,4,0,6]$, $\varkappa \in [38,42]$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{1,6}{1 - \theta_i D}\right) - \varkappa_i \cdot D \cdot (1 - D)^2$$

П.5. Изменение параметров μ и $\varkappa$

№ кривой	1	2	3	4	5	6
Значение μ_i	1,58	1,6	1,62	1,58	1,6	1,62
Значение $\varkappa_i$	40	35	40	35	40	35

Рис. П.5. Номограммы для $\mu \in [1, 58, 1, 62]$, $\varkappa \in [35, 40]$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{\mu_i}{1 - 0,5D}\right) - \varkappa_i \cdot D \cdot (1 - D)^2$$

П.6. Изменение параметров μ и θ

№ кривой	1	2	3	4	5	6
Значение μ_i	1,6	1,58	1,6	1,58	1,6	1,58
Значение θ_i	0,45	0,5	0,55	0,45	0,5	0,55

Рис. П.6. Номограммы для $\theta \in [0,45, 0,55], \mu \in [1,58, 1,6]$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{\mu_i}{1 - \theta_i D}\right) - 40 \cdot D \cdot (1 - D)^2$$

П.7.Изменение параметров μ , θ и α

№ кривой	1	2	3
Значение μ_i	$1,57 \pm 0,008$	1,61	1,63
Значение θ_i	0,46	0,46	$0,55 \pm 0,5$
Значение α_i	39,4	$40 \pm 0,6$	39,4
Изменение параметра	$\Delta\mu = 0,51 \%$	$\Delta\alpha = 1,5 \%$	$\Delta\theta = 12 \%$

Рис. П.7. Сравнение влияния изменения параметров на функции смертности, дожития и интенсивности смертности $(\partial D / \partial \tau)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{\mu_i}{1 - \theta_i D}\right) - \alpha_i \cdot D \cdot (1 - D)^2$

П.8.Изменение параметра t_r

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение t_{ri}	0,1	1	5	10	15

Рис. П.8. Номограммы для $\mu \in [1, 56, 1, 64]$ $\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{1,55}{1-0,5D}\right) - 40 \cdot D \cdot (1 - D)^3 \exp\left(\frac{-\tau}{t_{ri}}\right)$

Список литературы

1. Викторов А.А., Голоденков В.И., Гладких В.Д. и др. Групповой статистический критерий оценки донозологического состояния индивидуального здоровья в условиях хронического негативного воздействия факторов среды обитания // Донозология и здоровый образ жизни. – 2010. – № 1 (6). – С. 21-26.
2. Викторов А.А., Холоднов В.А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтологии – 2013. – № 1 (26). – С. 58-65.
3. Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д. и др. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтологии. 2013. – № 1 (26). – С. 52-57.
4. Викторов А.А., Ксенофонтов А.И., Морозова Е.Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем // Успехи геронтологии. – 2014. – № 1 (27) – С. 37-43.
5. Викторов А.А., Гладких В.Д., Морозова Е.Е. Описание старения собак и дрозофил на основе кинетической теории // Успехи геронтологии. – 2017. – № 2 (30). – С. 169-176
6. Викторов А.А., Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю. и др. Аналитический метод прогноза кинетики выживаемости онкологических больных при комбинированной лучевой терапии// Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – №2. – С. 5-12.
7. Viktorov A.A., Kholodnov V.A. Kinetic Theory for Aging of Living Systems // Advances in Gerontology. PleiadesPublishing, Ltd. – 2013. – Vol.3, № 4. – P. 261-267.
8. Viktorov A.A. Kholodnov V.A., Gladkikh V.D., Alekhnovich A.V. Influence of Environment on Aging of Living Systems: A Mathematical Model Advances in Gerontology // Advances in Gerontology Pleiades Publishing, Ltd. – 2013. – V.3, № 4.-PP. 255-260.

9. Viktorov A.A., Gladkikh V.D., Ksenofontov A.I. Forecasting Environmental Health Risks Based on the Kinetic Theory of Aging of Living Systems // *Advances in Gerontology*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – PP. 141-146.
10. Фролов И.Т. Методологические принципы теоретической биологии. – М.: Знание, 1973. – 60 с.
11. Фролов И.Т. Очерки методологии биологического исследования: система методов биологии. Москва.: URSS, 2007. – 285 с.
12. Николи Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979. – 512 с.
13. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. М.: «Мир», 1982. – 272 с.
14. Лисицын Ю.П., Петленко В.П. Детерминационная теория медицины: доктрина адаптивного реагирования. СПб.: Гиппократ, 1992. – 416 с.
15. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедиас, 1998. – С. 131-136, 292-300.
16. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. – 460 с.
17. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии / под ред. В.Н. Крутько. М.: Едиториал УРСС, 2002. – 382 с.
18. Крутько В.Н., Донцов В.И. Старение: математические модели главных механизмов. Труды ИСА РАН. – Том 66 2/2016. – С. 21-33.
19. Голубев А.Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. Обобщенный закон Гомпертца–Мейкхема // *Успехи геронтологии*. – 2009. – № 1 (22). – С. 60-73.
20. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Математическое моделирование в геронтологии – стратегические перспективы // *Успехи геронтологии* -2003. – № 12. – 149-165.

21. Vern L.B., Merril S., Norella M.P., Daphna G. (ed). Handbook of Theories of Aging. NY: Springer Publishing Company, LLC. – 2009. – 567 p.
22. Бутов А.А., Коваленко А.А. Математические модели физиологии в самостоятельных работах студентов и работах аспирантов: учеб. пособие. Ч. 3 Старение как явление износа и разрушения. Модель Гомпертца. Ульяновск: УлГУ, 2016. – 19 с.
23. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991 – 280 с.
24. Мякотных В.С. Основные теории старения: краткая аннотация для практических врачей // Госпитальный вестник. – 2005. – № 2. С. 25-28.
25. Губин А.Т., Ковалев Е.Е., Сакович А.В. Модель для описания вероятности летального исхода при воздействии радиации и других вредных факторов // Атомная энергия. – 1992. – №. 6 (72). – С. 604-612.
26. Kirkwood T.B.L. Integrative Models of Cellular Ageing. Abstr. 2nd Europ. Congress of Biogerontology // Advances in Gerontology. – 2000. – Vol. 5. – P. 61.
27. Шафиркин А.В. Разработка и экспериментальное обоснование модели формирования поражения организма при протяженных воздействиях радиации. Автореф. дисс. ...канд. биол. наук. Пущино, ИБФ АН СССР, 1983.
28. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Методика установления опасности радиационного воздействия на космонавтов в условиях длительного космического полета на основе обобщенного дозиметрического функционала // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1999. – № 2 (33). – С.55-59.
29. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
30. Шафиркин А.В., Штемберг А.С., Есауленко И.Э. и др. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж: Научная книга. – 2009. – 435с.

31. Шафиркин А.В. Развитие концепции приемлемого риска // Инженерная физика. – 2001. – № 4. С. 32-37.
32. Семенов Н.Н. Развитие теории цепных реакций и теплового воспламенения // Проблемы химической кинетики. М., 1969. – 95 с.
33. Эмануэль Н.М. Химическая и биологическая кинетика. Т. 1. Серия: Избранные труды. М.: Наука. – 2005. – 667 с.
34. Журков С.Н., Нарзуллаев Б.Н. Временная зависимость прочности твердых тел // Журн. техн. физики. – 1953. – № 10 (23). – С. 1677-1689.
35. Иваницкий Г.Р. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // УФН. 2010. – № 4 (180). – С. 337-369.
36. Грибанова Т.Н., Новосельцев В.Н., Хальфин Р.А. Математическая модель жизненного цикла организма (условия обитания и продолжительность жизни) // Ежегодник Национального геронтологического центра. – 1998. – № 1. – С. 57-63.
37. Викторов А.А., Гладких В.Д., Ксенофонов А.И., Смирнов В.В. Основы медико-экологической безопасности. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011. – С. 146-176.
38. Александров О.А., Случевский И.И. К вопросу об определении и оценке здоровья // Здравоохранение (Международный журнал). – 1983. – № 3. С. 205-212.
39. Вкторов А.А., Голоденко В.И., Широкова В.И., Гладких В.Д. и др. Методология медико-экологических исследований, диагностика и оценка рисков экологически обусловленных изменений здоровья детского населения, проживающего в районах расположения потенциально экологических опасных объектов // В кн. Экологическая педиатрия. М.: Триада-Х, 2011. – С. 272-307.
40. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: НИИ ЭЧ и ГОС. – 2002. – 408 с.
41. Машкович В.П., Кудрявцева А.В. Защита от ионизирующих излучений. Справочник. М.: Энергоатомиздат, 1995. – 494 с.