

В.Н.Ирутько, М.Б.Славин,
Т.М.Смирнова

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ ГЕРОНТОЛОГИИ

-
- Общая теория здоровья
 - Теория надежности
в живых и неживых системах
 - Современные методы
анализа
биологического возраста,
старения и
продолжительности жизни
-



УРСС

ИНСТИТУТ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА РАН
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И.М. СЕЧЕНОВА
НАЦИОНАЛЬНЫЙ GERONTOLOGICHESKIY TSENTR

В.Н. Крутько, М.Б. Славин, Т.М. Смирнова

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ GERONTOLOGII

Москва – 2002

В монографии в систематизированном виде представлены наиболее значимые фундаментальные достижения в области математического моделирования, теории и методов описания и анализа процессов старения и смертности на уровне отдельного организма и популяции. В качестве основания для систематизации использована теория надежности. Предложен вариант "общей теории здоровья". В доступной, адаптированной для практического применения форме изложены методы статистического анализа показателей старения, смертности и продолжительности жизни. Книга может быть рекомендована как ученым и специалистам в области математической биологии, геронтологии, социологии, демографии, профилактической медицины, гигиены, санитарии, экологии человека, так и преподавателям и студентам, обучающимся медико-биологическим и социальным дисциплинам.

Рецензенты: д.т.н., профессор В.Н. Новосельцев, к.т.н. П.С. Кудрявцев.

Монография подготовлена при поддержке Минпромнауки РФ, контракт № 801-17(00)-П.

©Коллектив авторов, 2001

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ

ВВЕДЕНИЕ: ПРЕДМЕТ, ИСТОРИЯ И МЕТОД МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ

ГЛАВА 1. ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СТАРЕНИЕ, И СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИХ АНАЛИЗА

- 1.1. Общие и специальные показатели смертности
 - 1.1.1. Определение коэффициентов смертности
 - 1.1.2. Методы стандартизации данных
- 1.2. Таблицы дожития
 - 1.2.1. Виды таблиц дожития и методы их расчета
 - 1.2.2. Использование таблиц дожития для анализа экспериментальных данных по продолжительности жизни
- 1.3. Распределение продолжительности жизни и его статистические оценки
 - 1.3.1. Функции, характеризующие распределение продолжительности жизни
 - 1.3.2. Статистические оценки распределений и их использование в качестве характеристик продолжительности жизни
 - 1.3.2.1. Статистические оценки выборок и их связь с характеристиками случайных величин
 - 1.3.2.2. Виды распределений, наиболее часто используемые при анализе продолжительности жизни
 - 1.3.3. Статистическое оценивание функции дожития и связанных с ней функций
 - 1.3.3.1. Случай малых выборок
 - 1.3.3.2. Случай таблиц дожития
 - 1.3.4. Точечные оценки распределения продолжительности жизни
- 1.4. Методы сравнения продолжительности жизни
 - 1.4.1. Общие подходы к статистическому анализу различий между выборками
 - 1.4.2. Сравнение продолжительности жизни для модели пропорциональных рисков
 - 1.4.3. Сравнение распределений продолжительности жизни с помощью критерия Колмогорова-Смирнова
 - 1.4.4. Сравнение продолжительности жизни с помощью обобщений критерия Вилкоксона

ГЛАВА 2. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В ГЕРОНТОЛОГИИ

- 2.1. Математические методы анализа старения на индивидуальном уровне
 - 2.1.1. Математические модели биологического возраста
 - 2.1.2. Динамические модели старения организма
 - 2.1.2.1. Моделирование старения на основе модели гомеостаза организма
 - 2.1.2.2. Модель старения "шагреновая кожа"
 - 2.1.3. Общая теория здоровья
 - 2.1.3.1. Концептуальный базис общей теории здоровья
 - 2.1.3.2. Формальное описание системы "среда-здоровье"
 - 2.1.3.3. Обобщенная модель системы "среда-организм"
 - 2.1.3.4. Критерии качества и оптимальности в управлении здоровьем
- 2.2. Аналитические модели старения популяций
 - 2.2.1. Методологические основы построения аналитических моделей старения
 - 2.2.2. Модели Гомперца и Гомперца-Мейкема

- 2.2.3. Анализ закономерностей старения в рамках модели Гомперца
 - 2.2.3.1. Характер различий продолжительности жизни
 - 2.2.3.2. Историческая динамика смертности
 - 2.2.3.3. Региональные и половые различия старения
 - 2.2.3.4. Использование модели Гомперца в экспериментальных исследованиях
 - 2.2.3.5. Модификации и обобщения модели Гомперца
 - 2.2.3.6. Корреляция Стрелера-Милдвана и оценочные критерии Стрелера
- 2.2.4. Модель Гомперца-Мейкема
 - 2.2.4.1. Теоретическое обоснование модели
 - 2.2.4.2. Концепция исторической стабильности возрастной компоненты смертности и возможности увеличения продолжительности жизни человека
 - 2.2.4.3. Компенсационный эффект смертности и видовые инварианты продолжительности жизни
- 2.2.5. Моделирование процессов повреждения и репарации
 - 2.2.5.1. Детерминированный подход
 - 2.2.5.2. Стохастический подход
- 2.2.6. Модели распределения риска смерти среди ровесников и родственников
 - 2.2.6.1. Одномерный случай
 - 2.2.6.2. Двумерный случай

ГЛАВА 3. ТЕОРИЯ НАДЕЖНОСТИ КАК ВАРИАНТ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ БАЗЫ ГЕРОНТОЛОГИИ

- 3.1. Надежность в живой и неживой природе
- 3.2. Понятия старения, износа, долговечности и продолжительности жизни
- 3.3. Основные термины теории надежности
- 3.4. Количественные показатели, применяемые в теории надежности и в геронтологии
- 3.5. Статистика выживания человеческих популяций в сопоставлении со статистикой “выживания” технических изделий
- 3.6. Распределения времени возникновения отказа, применяемые в теории надежности невосстанавливаемых изделий
- 3.7. Модель постепенного приближения к отказу
- 3.8. Модели надежности, учитывающие условия эксплуатации и окружающей среды
- 3.9. Модели надежности устройств с резервированием
- 3.10. Технический уровень, качество и эксплуатационный возраст технической продукции в сопоставлении с геронтологическими аналогами
- 3.11. Сопоставление задач моделирования в теории надежности и в геронтологии
- 3.12. Теория восстановления и перспективы ее адаптации к геронтологии

ЛИТЕРАТУРА

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема старения населения в современном мире и, в особенности, в России с ее экономическим и демографическим кризисом является задачей огромной сложности и социально-экономической значимости. Резкое старение населения и развитие хронических заболеваний с возрастом приводит к росту вложений средств в программы лечения старых лиц и увеличению объема выплат пенсионного и социального обеспечения без ощутимой отдачи обществу результатов такого использования материальных ресурсов. Откликом мировой общественности на данную проблему является Программа ООН по исследованиям старения, инициированная в 1999 г.

В последние годы геронтология в целом и в особенности профилактика старения становятся все более популярными. Есть все основания считать, что это направление будет лидером медицинской науки в 21 веке, в связи с тем, что именно технологии профилактики старения открывают возможности радикального увеличения периода полноценной активной жизни человека [В.Н. Крутько, 1998-2000].

Современная информатика и системный анализ, обладая мощным инструментарием исследования сложных систем любой природы, могут и должны внести весомый вклад в решение данной проблемы. Постановка науки о старении на твердый математический фундамент позволит решать задачи целенаправленного управления процессами старения, а также задачи оптимизации и наиболее эффективного использования всегда ограниченных ресурсов, выделяемых на решение проблемы снижения уровня смертности и увеличения продолжительности полноценной жизни.

Активное использование математических методов может не только существенно увеличить эффективность геронтологических исследований, но и предоставить принципиально новые познавательные возможности, которые дает имитационное моделирование и системный анализ объектов сложной структуры. Видимо, поэтому использование математики в геронтологии имеет давнюю традицию. В настоящее время поток работ в этой области растет, но в то же время уже накоплен значительный опыт в области математического анализа процессов старения, требующий систематизации и обобщения.

Проблема борьбы со старением с целью продления периода деятельной активной жизни человека является одной из самых старых проблем, разрабатывавшихся на протяжении всей истории развития науки. Методология, использовавшаяся при этом, постоянно усложнялась, дополнялась и развивалась не только в соответствии с развитием самой геронтологии как вполне самостоятельной науки, но и в соответствии с успехами в других областях медицины и биологии, а в последнее время – информатики и системного анализа. Можно выделить три основных направления весьма плодотворного использования методов анализа сложных систем в геронтологии, представленные в данной книге.

Первое направление – математическое и имитационное моделирование индивидуального старения отдельно взятого организма как макроскопической системы. При этом основной задачей является изучение эффектов модификации структуры системы и функциональных характеристик ее элементов, а также эффектов внешних управляющих воздействий на процесс старения системы.

Второе направление – это использование современных методов теории вероятности и статистического анализа многомерных объектов с целью выявления степени и формы влияния наследственных, внешнесредовых и социальных факторов, а также эффектов целенаправленных медицинских программ на структуру смертности и ожидаемую продолжительность жизни.

Третье направление – изучение возрастной динамики интенсивности смертности, как параметра, характеризующего состояние стареющего макроскопического ансамбля, с помощью мощного аппарата современной теории надежности. Данная теория, получившая в последние десятилетия исключительно активное и плодотворное развитие применительно к техническим системам, может быть с большим успехом, что в частности иллюстрирует данная книга, применена к живым организмам. В монографии приводятся весьма серьезные математические и биологические аргументы для обоснования возможности и полезности таких применений.

В рассматриваемой монографии обобщены основные достижения, полученные мировой наукой в рамках вышеупомянутых направлений. В целом, совокупность представленных в книге математических теорий и методов можно с полным правом назвать «математическими основаниями геронтологии». По широте и фундаментальности анализа проблемы постановки науки о старении на надежную математическую платформу данная монография не имеет в настоящее время аналогов в мировой литературе.

Во введении приводятся определения основных используемых терминов, дается описание биологического феномена старения и представляется исторический обзор применения математических методов в геронтологии.

В главе 1 рассматриваются показатели, применяемые в качестве количественных характеристик процесса старения - общие и специальные коэффициенты смертности, распределения продолжительности жизни, оценки ожидаемой продолжительности жизни, - а также статистические методы анализа этих показателей. Спектр рассматриваемых методов охватывает две основных области исследований - популяционные исследования и исследования малых групп. Авторы стремились сделать материал данной главы доступным для представителей тех отраслей медицины, чья деятельность связана с регистрацией и анализом данных по продолжительности жизни и старению: геронтологии и гериатрии, медицинской статистики, социально-гигиенического мониторинга. В связи с этим приведены основные сведения из области математической статистики, необходимые для понимания сущности рассматриваемых статистических методов, а описание вычислительных алгоритмов сопровождается конкретными примерами расчетов. Данная глава, в совокупности с главой 4 ранее опубликованной монографии [А.М. Большаков, В.Н. Крутько, Е.В. Пуцилло "Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения", 1999] составляет исчерпывающее современное руководство по применению статистических методов в профилактической медицине, представляющее самостоятельный интерес для лиц, занимающихся анализом данных в области санитарии и гигиены, здоровья, геронтологии и профилактики.

Глава 2 посвящена обзору основных подходов к построению математических моделей старения. Рассмотрены несколько классов моделей: регрессионные модели биологического возраста, динамические модели компартментального типа, описывающие возрастные изменения отдельных функциональных систем организма, играющих критическую роль в процессе старения (два класса моделей, основанных на данных прижизненных измерений состояния организма), а также популяционные модели старения, основанные на данных по продолжительности жизни. Среди моделей последнего класса представлены как традиционно используемые в демографии модели возрастной динамики интенсивности смертности, так и получившие развитие в последнее время модели, основанные на концепции уязвимости, учитывающие неравномерное распределение риска смерти среди ровесников. Большой интерес представляет совокупность моделей "общей теории здоровья", описывающих процессы функционального обеспечения жизнедеятельности.

В главе 3 представлен обзор основных концепций теории надежности технических систем, имеющих существенные аналоги в области старения живых организмов. Проводится сравнительный анализ математических методов, применяемых в теории

надежности и геронтологии, сопоставление их технических и биологических интерпретаций, а также анализ корректности и перспектив развития каждого из рассматриваемых видов математических моделей.

Математические модели, отображающие свойства надежности технических систем и модели, описывающие динамику вероятности продолжительности жизни организмов, до недавнего времени создавались независимо друг от друга, и тем не менее в них оказалось очень много общего. Рассмотрение этих моделей в сопоставлении друг с другом, их критический аналитический обзор представляются авторам этой книги весьма полезным.

Авторы однако не ограничились критическим обзором моделей надежности технических и живых систем, но, исходя из сложившихся у них представлений о биологической природе и математической интерпретации процессов старения, описали ряд оригинальных вариантов моделей, характеризующих взаимосвязь ожидаемой продолжительности последующей жизни со временем, уже прошедшим от момента рождения.

Наряду с исследованиями на уровне популяций, важнейшее значение в геронтологии имеют исследования на уровне сравнительно малых групп. С практической точки зрения наибольший интерес в этой сфере представляют эксперименты по оценке эффективности средств и методов увеличения продолжительности жизни, проводимые на животных, а также клинические испытания геропротекторов. Все исследования такого рода являются дорогостоящими, поскольку требуют длительного наблюдения исследуемых групп в стандартных условиях. В связи с этим в экспериментальной геронтологии крайне остро стоят проблемы оптимального планирования исследований, обеспечивающего получение надежных результатов при минимальных затратах, и эффективной обработки результатов наблюдений. Поэтому авторы считали своей задачей не только представить читателю набор математических методов планирования и анализа данных геронтологических экспериментов, но и продемонстрировать применение этих методов на практических примерах, а также привести критический анализ результатов применения математических методов, содержащийся в работах наиболее опытных специалистов в области обработки данных по продолжительности жизни и старению.

Поскольку аналитические выражения, составляющие модели, сопровождаются подробными описаниями и объяснениями их вывода, включая перечень положенных в их основу гипотез, предположений, допущений и постулатов, а при необходимости и их графической интерпретацией, чтение книги и понимание изложенного в ней материала не составляет трудностей для биологов и медиков, располагающих лишь самыми общими представлениями из области математики.

Для России в настоящее время значимость исследований продолжительности жизни как интегрального показателя здоровья населения возрастает в связи с начатой в 1993 г. разработкой государственной системы социально-гигиенического мониторинга. Вопрос о перечне показателей, которые должны быть включены в систему мониторинга, а также об алгоритмах анализа и представления данных, оптимальных с точки зрения поддержки управленческих решений по обеспечению социально-гигиенического благополучия населения, до сих пор остается открытым. Поэтому в качестве одной из основных задач данной монографии авторы рассматривали ознакомление специалистов санэпидслужбы в доступной для них форме с методами сбора и анализа информации, развитыми в рамках демографических и геронтологических исследований, включая методы математического моделирования и математической статистики.

Задачей данной книги не является обзор имеющихся работ в области математической геронтологии, многие из которых носят достаточно специфический частный характер. Цель авторов – попытаться представить в систематизированном виде наиболее устоявшиеся, интересные и продуктивные математические школы и методы, попытаться найти единую платформу для обобщения и представления разрозненных подходов к моделированию и математическому анализу старения. Общей задачей являлся

не только показ возможностей современной математики для решения геронтологических проблем, но и представление математических методов в форме, удобной для решения практических задач, т.е. в стиле руководства. Поэтому спектр потенциальных читателей данной книги может быть достаточно широк. Теоретики – геронтологи, изучающие фундаментальные процессы и законы биологии старения, найдут полезными и интересными предлагаемые математические модели старения; экспериментаторы – статистические методы, позволяющие существенно сократить время и объем экспериментов; то же касается социологов, демографов, специалистов в области профилактической медицины, гигиены, санитарии, экологии человека и всех других, кто изучает процессы изменения смертности и продолжительности жизни под влиянием широкого спектра различных факторов и целенаправленных медицинских воздействий; математики найдут для себя формализованные представления новых интересных биологических объектов применения математических методов; книга может с успехом использоваться в системе до- и последиplomного обучения специалистов медико-биологического, демографического и социологического профилей.

Авторы считают своим приятным долгом выразить искреннюю благодарность академику С.В. Емельянову, член-корреспонденту Ю.С. Попкову, профессору О.А. Коссову, к.т.н. К.В. Чернышу, профессору А.М. Большакову, профессору Л.Б. Лазебнику, к.т.н. А.М. Новикову, Т.Н. Шепелевой за внимание и поддержку исследований, а также д.т.н., профессору В.Н. Новосельцеву, д.ф.-м.н. А.И. Яшину, к.т.н. П.С. Кудрявцеву за ценные замечания и советы.