

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЯДЕРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ «МИФИ»

А.А. Викторов, А.И. Ксенофонтов, Е.Е. Морозова

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Монография

Москва 2014

УДК 502/613
ББК 28.708
В43

Викторов А.А., Ксенофонтов А.И., Морозова Е.Е. **Экологические риски здоровью населения. Монография.** М.: НИЯУ МИФИ, 2014. – 152 с.

В монографии изложены вопросы теории, математического моделирования и практического применения оценок риска здоровью населения при воздействии окружающей среды.

Сформулированы основные понятия здоровья человека, экологического риска здоровью, медико-экологической безопасности. Проанализированы геронтологические теории и математические модели старения живых систем с позиции их применения для оценок рисков здоровью населения в системе обеспечения медико-экологической безопасности, их достоинства и недостатки.

Рассмотрены основные положения и возможности применения наиболее общей кинетической теории старения живых систем для оценок экологических рисков здоровью с учетом изменения негативного влияния факторов окружающей среды во времени. Представлена статистическая модель оценки экологического риска перехода здоровья человека в донозологическое или патологическое состояния.

Приведены практические примеры оценок экологических рисков здоровью населения, показана существенная роль в формировании здоровья населения внешнего воздействия. Рассмотрен подход к обеспечению медико-экологической безопасности населения введением приемлемых экологических рисков здоровью.

Настоящее издание может оказаться полезным для научных работников и аспирантов, физиков, медиков, биологов и химиков, а также студентов, знакомящихся с основами медико-экологической безопасности, БЖД, медицинской физики.

Подготовлено в рамках Программы создания и развития НИЯУ МИФИ.

Рецензент канд. физ.-мат. наук М.С. Никитин

ISBN 978-5-7262-2042-0

© *Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 2014*

Редактор Е.К. Коцарева

Подписано в печать 20.11.2014. Формат 60x84 1/16

Печ. л. 9,5. Уч.-изд. л. 9,5. Тираж 150 экз.

Изд. № 013-2. Заказ № 22.

Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

115409, Москва, Каширское шоссе, 31.

ООО «Клуб Принт».

127018, Москва, Марьиной Рощи 3-й проезд, д. 40, корп. 1.

Содержание

| | |
|---|-----|
| Введение | 5 |
| Глава 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ | 9 |
| 1.1. Здоровье человека | 9 |
| 1.2. Экологический риск здоровью | 12 |
| 1.3. Медико-экологическая безопасность | 14 |
| Глава 2. ТЕОРИИ, МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ | 16 |
| 2.1. Методический подход к оценке риска здоровью населения при стационарном воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду | 16 |
| 2.2. Геронтологические теории и модели старения | 20 |
| 2.3. Оценка риска дополнительной смертности и отдаленных последствий здоровью при стационарном длительном воздействии факторов окружающей среды | 49 |
| 2.4. Кинетическая теория старения живых систем | 59 |
| 2.4.1. Базовая математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем | 59 |
| 2.4.2. Оценка риска здоровью населения при стационарных и нестационарных воздействиях факторов окружающей среды различного происхождения | 70 |
| 2.5. Статистический подход к оценке риска донозологических и патологических состояний здоровья при негативных воздействиях окружающей среды | 86 |
| Глава 3. МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ПРИМЕРЫ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ | 111 |

| | |
|---|-----|
| 3.1. Метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетиической математической модели старения живых систем | 111 |
| 3.2. Примеры оценки рисков здоровью..... | 116 |
| Приложение | 127 |
| Список литературы | 143 |
| Список сокращений | 148 |
| Некоторые термины..... | 148 |

Введение

В соответствии с Конституцией Российской Федерации человек, его права и свободы являются высшей ценностью, каждый имеет право на благоприятную окружающую среду, достоверную информацию о ее состоянии и на возмещение ущерба, причиненного его здоровью или имуществу экологическим правонарушением.

В утвержденных «Основах государственной политики в области экологического развития России на период до 2030 года» констатируется, что «экологическая ситуация в России характеризуется высоким уровнем антропогенного воздействия на природную среду и значительными экологическими последствиями прошлой экономической деятельности». В них определяется стратегическая цель, основные задачи государства в области охраны окружающей среды и обеспечение экологической безопасности, и механизмы их реализации.

Одним из главных принципов является презумпция экологической опасности планируемой экономической и иной деятельности, а также полное возмещение вреда, причиненного окружающей среде (ОС).

При решении задачи предотвращения и снижения негативного воздействия на ОС основным механизмом должно стать экологическое нормирование на основе технологических нормативов при условии обеспечения приемлемого риска для окружающей среды и здоровья населения.

Здоровье нации представляет собой не только приоритетную концептуальную основу безопасности России, но и наиболее уязвимое, по сравнению с остальной природой, звено экосистемы. В связи с этим именно здоровье и благополучие человека является системообразующим фактором в экологической стратегии государства. При этом экологическое и социальное благополучие находятся в неразрывном единстве. В процессе реализации политики в области экологического развития России должна быть осознана и принята к действию новая экологическая парадигма о неразрывном единстве состояния всех компонентов окружающей среды, с одной стороны, состоянием здоровья, продолжительностью жизни населения, профессиональным долголетием, с другой.

Основным принципом в области обеспечения экологической безопасности является приоритетное направление охраны жизни и здоровья граждан. Существующее экологическое законодательство

предполагает возможность развития новой экологической парадигмы. Так согласно закону «Об охране окружающей среды» экологическая безопасность – состояние защищенности природной среды и жизненно важных интересов человека от возможного негативного воздействия хозяйственной и иной деятельности, чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, их последствий. Жизненно важными интересами человека являются, прежде всего, его жизнь и здоровье.

При проведении экологического надзора, экологической экспертизы, экологического аудита, экологической паспортизации, определения зон экологического бедствия и чрезвычайной экологической ситуации должна использоваться методология оценки риска здоровью населения.

Все экологические процедуры должны содержать в качестве составной и приоритетной оценки соблюдение экологических требований в области охраны жизни и здоровья граждан.

В этом случае при введении в понятие ОС основного его компонента – человека и его взаимодействие с остальными компонентами, требующими обеспечения жизненно важных интересов человека, позволит исправить наметившийся природоохранный крен экологической деятельности в сторону оценки и обеспечения экологической безопасности жизни и здоровья граждан, оценки экологических рисков жизни и здоровью, нанесенного и возможного экологического ущерба, компенсации экологического ущерба жизни и здоровью граждан.

За прошедшие 20 лет после распада СССР в стране произошли серьезные негативные демографические изменения. Не вырабатывается экологический резерв оздоровления нации. Долевой вклад экологического компонента в ухудшение здоровья детей и подростков и развитие основных патологий в России составляет не менее 30-40 %. Более 40 млн. жителей России проживают в неблагоприятной экологической обстановке, почти 1 млн. чел. выживают на опасно загрязненных территориях [29]. Одна шестая часть территории России признана экологически неблагоприятной зоной.

Дети наиболее чувствительны к качеству ОС. Опасность экологического неблагополучия особенно высока для здоровья детей и подростков. Общая социально-экономическая деградация страны неизбежно повлекла за собой упадок науки, и, в первую очередь,

направлений, тесно связанных с уровнем промышленного производства, в том числе в области охраны ОС и здоровья населения и профилактической токсикологии [26].

Однако в этом направлении определенную роль сыграла доминирующая многие годы методология, основанная на жестких критерияльных подходах и формальной оценке действия факторов вне зависимости от природы эффекта, ее связи с превращением вещества в организме и исключая оценку риска. Отметим, что на развитие отечественной профилактической токсикологии существенное влияние оказала идеология, отрицающая необходимость оценки риска и прогнозы неизбежных потерь.

Система предельно допустимых концентраций (ПДК), разработанных санитарно-гигиенических нормативов как гаранта, обеспечивающего безопасность здоровья, экологическую безопасность в сегодняшнем понимании не является приемлемой. Принятые подходы ориентации на нормативы и сегодня создают существенные трудности для установления не только профессионального характера заболевания, но и степени влияния того или иного вещества на состояние природной среды.

В Советском Союзе, а затем и в России многие десятилетия приоритетным направлением в области опасности химических веществ было и остается санитарно-гигиеническое нормирование, к которому теперь добавили и экологические нормы. Вместе с тем, в нашей стране разработано около 7000 нормативов допустимого содержания более чем 2000 веществ в различных средах. Практически же, в воздухе рабочей зоны промышленных предприятий определяется не более 200 вредных веществ, в атмосферном воздухе – около 100 веществ, в водоемах – 60, в почве – порядка 30 веществ.

В промышленно развитых странах химическая безопасность является определяющей. Установлено [26], что из 2000 реально находящихся в России химических веществ из года в год профессиональные заболевания вызывали и продолжают вызывать одни и те же 28 веществ, для которых ПДК давно разработаны. Иначе говоря, около 90 % разработанных ПДК и ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) остаются практически невостребованными. С другой стороны, давно известна группа веществ, которая на протяжении многих лет является причиной возникновения патологий, несмотря на имеющиеся для них нормативы и систематический

контроль. Безусловно, гигиеническое нормирование химических веществ сыграло огромную роль в химической безопасности нашей страны, но как любая гипертрофированная тенденция, привела к односторонности, а в ряде случаев – к отрицательным последствиям.

Формирование стратегических направлений по обеспечению экологической безопасности показало, что одним из основных путей их реализации является оценка риска здоровью населения и ОС и разработка на их основе управленческих решений по оптимизации состояния ОС и здоровья человека.

В России с 1994 г. начались и продолжают апробация и внедрение работ по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, но эти риски не следует рассматривать как реалистическое предсказание заболеваемости или смертности в конкретной экспонируемой популяции [34]. С учетом этого обстоятельства в большинстве случаев прогнозируемые значения риска следует применять как инструмент возможного ущерба здоровью при различных условиях экспозиции вредных факторов ОС.

Отметим три главных недостатка данной методологии.

1. Принятая модель биологической системы (БС) «доза-ответ» является моделью «черного ящика» без рассмотрения каких-либо внутренних процессов.

2. Необходимую токсикологическую информацию требуется получать на лабораторных животных и затем переносить ее на человека.

3. Отсутствие необходимых токсикологических данных для подавляющего числа веществ, присутствующих в ОС.

Вместе с тем, в геронтологии, демографии, социологии с начала XIX века стали использоваться и продолжают развиваться методы статистического анализа, теории вероятностей, математического моделирования показателей риска здоровью населения, смерти и патологий, изучения биофизических процессов в БС, определяющих их старение.

Эти данные, в отличие от результатов токсикологических исследований «доза-ответ» на лабораторных животных, являются результатами прямых наблюдений за динамикой старения, патологий и смерти физических лиц, когорт и популяций населения, проживающих в конкретных местностях и социальных условиях, отражающих реальные факторы влияния ОС на биологический отклик организма в реальное время его жизни.

Глава 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

1.1. Здоровье человека

Существует множество определений понятия здоровья человека [3]. Устав ВОЗ определяет здоровье как состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов. Однако эта формулировка и другие подобные ей определения рассматривают здоровье с идеологических и гуманистических позиций и не содержат подходов к количественной оценке здоровья.

Считается, что здоровье определяется взаимодействием ряда факторов: наследственность, образ жизни, качество жизни (социально-экономическое и психологическое благополучие, доступность и качество медицинского обслуживания, наличие вредных привычек и др.), а также качеством ОС.

В медицинской клинической практике чаще всего понятие здоровье определяют через противоположное ему понятие – болезнь, как наиболее поддающееся медицинской диагностике и лечению. Однако и в этом случае клиницистов поджидает неопределенность при постановке диагноза заболевания, ввиду существования промежуточного состояния между нормой и патологией – донозологии, критерии оценки которого до сих пор окончательно не установлены. В то же время именно диагностика донозологических состояний является основой профилактики заболеваний.

Активным направлением, нацеленным на профилактику заболеваний, является исследование механизмов адаптации к ОС. Адаптация, по сути, – это способ существования любой живой системы. Явление адаптации существенно меняет понятия о нормальных, патологических и промежуточных состояниях организма. В современной медицине нозологический анализ патологии занимает главенствующее положение, причем, не только в диагностике заболеваний, но и при определении способов профилактики заболеваний у пациентов в так называемом донозологическом состоянии.

Основоположники доказательной медицины – Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер, утверждают, что между нормой и патологией нет четкой границы, и врач выбирает ее по своему усмотрению. Отсутствие границы между нормой и патологией – главное препятствие на пути профилактической медицины. Донозологическая диа-

гностика позволяет выделить на грани нормы и патологии ряд переходных состояний, характеризующихся различной степенью адаптации организма к ОС. В СССР были предложены критерии структуры здоровья по степени адаптации организма:

1) с удовлетворительной адаптацией (состояние физиологической нормы);

2) с функциональным напряжением (донозологическое состояние);

3) с неудовлетворительной адаптацией (преморбидные состояния);

4) со срывом адаптации (резкое снижение адаптационных возможностей).

Развивались автоматизированные системы оценки функционального состояния организма и донозологической диагностики. К сожалению, ранее занятые в СССР позиции были утрачены.

Единых общепринятых количественных показателей здоровья нет. В математических моделях прогнозирования рисков здоровью используются различные количественные показатели в разной степени характеризующие структурные уровни здоровья, патологии и смерти.

По классификации ВОЗ, показатели, определяющие состояние здоровья населения, разделяются на шесть групп: демографические, медицинские, состояния ОС, учреждений здравоохранения, персонала здравоохранения, социальные. При выборе показателей, определяющих здоровье одного организма и населения в целом, и выборе критериев чаще всего используются уровень заболеваемости, количество дней нетрудоспособности человека в год, продолжительность трудовой жизни, показатель повозрастной смертности и средней продолжительности жизни. В качестве количественных показателей индивидуального здоровья могут использоваться также различные биохимические данные, отражающие состояние отдельных органов и систем организма.

Существуют определения здоровья, связанные с нормальным функционированием физиологических систем организма с учетом полового и возрастного факторов в зависимости от географических и климатических условий, а также адекватной реакции на слабые возмущающие воздействия. В них здоровье рассматривается в первую очередь как способность к адаптации. Согласно представле-

ниям об общем адаптационном синдроме [41-43], неспецифические защитные реакции возникают в ответ на любое повреждающее воздействие. Ряд авторов рассматривают болезнь как результат поломки адаптационных механизмов организма [4]. Такой подход полагает, что здоровье – это не только отсутствие патологии, но и способность человека адаптироваться к меняющимся условиям ОС, к оптимальному выполнению своих биологических и социальных функций.

Кроме того, гигиенисты вводят понятие ресурса здоровья как суммы доступных средств для улучшения потенциала здоровья. Однако количественно потенциал здоровья неизвестен до внешнего воздействия определенной интенсивности.

Адаптационная концепция здоровья становится наиболее распространенной. Последовательное развитие во времени повреждений в различных системах организма и компенсаторных процессов могут количественно отражать переход от нормы к патологии.

При хроническом воздействии различных факторов высокой интенсивности отмечают развитие трех последовательных стадий хронического стресса: стадии тревоги, стадии активации и стадии истощения [4, 10]. При этом последняя стадия заканчивается резко выраженным истощением компенсаторных резервов, поломке механизмов регуляции и срыву процесса адаптации [11, 27].

С позиции снижения резервов организма с возрастом при действии неблагоприятных факторов возможно рассматривать категории не только смертности, но и заболеваемости, психического здоровья и социального благополучия.

Многие специалисты считают [24, 26], что наиболее плодотворным подходом к оценке здоровья населения в целом, позволяющим использовать данные медицинской статистики и демографии, является концепция риска.

Человеку в течение его жизни постоянно сопутствуют факторы риска, присутствующие как во внутренней, так и во внешней окружающей человека среде. В работе [52] представлены оценки риска для различных профессий и подробно рассматривается концепция приемлемого риска. Для оценки уровней приемлемого риска необходима привязка к масштабам риска в повседневной деятельности человека: ориентировочно можно считать уровень риска более 10^{-2} за год исключительно высоким, в пределах 10^{-3} - 10^{-2} – высоким, в

диапазоне 10^{-4} - 10^{-3} – относительно невысоким и менее 10^4 год – малым [39].

Таким образом, как следует из анализа понятий здоровья, наиболее приемлемыми являются концепции, отражающие процессы адаптации биологической системы к факторам ОС (внутренним и внешним). Здоровье является не стационарным состоянием организма, а динамическим, определяемым процессами, протекающими во времени, уровень которого определяется уровнем непрерывной адаптации системы к ОС, а устойчивость – скоростью и степенью чувствительности этого уровня к изменениям ОС. Уровень адаптации оценивается вероятностной функцией – риском здоровью. Здоровье человека зависит от его возраста, непрерывно изменяясь во времени.

1.2. Экологический риск здоровью

Экологический риск здоровью – риск здоровью населения от экологических факторов влияния. Отметим, что существует определение экологического риска, под которым понимается вероятность развития неблагоприятных эффектов в биосистемах, у растений и животных, кроме человека. Однако такое определение неправомерно исключает человека из экологической системы. Более подходящим является используемый в рекомендациях международных организаций термин «риск, связанный с воздействием ОС».

Проблема установления связи между качеством окружающей среды и здоровьем человека стала наиболее актуальной для гигиенической, клинической и фундаментальной медицины. Доказать этиологическую связь между развивающимся у человека заболеванием, патологией или смертью очень трудно в связи с многофакторной природой заболеваний, однотипностью симптомов и синдромов от влияния факторов различной природы, отсутствием ясной картины биофизических процессов, протекающих в организме.

Существующая неопределенность в оценке этиологии заболеваний, объективная или субъективная, приводит к традиционному статистическому методу оценки событий – частоте (вероятности) их наблюдения. В общем понимании «риск» – это вероятность возникновения какого-либо события за определенный промежуток времени. Наиболее плодотворным подходом к оценке влияния на здоровье населения ОС, позволяющим использовать данные медицинской

статистики и демографии, является концепция риска. На организм в процессе жизни действует комплекс факторов, поэтому необходима, прежде всего, оценка комплексного риска с последующей дифференциацией рисков от различных источников.

Наиболее полно методология комплексной оценки экологического риска была разработана в XX веке по радиационному риску. Количественные и нормативные подходы к оценке воздействия радиационного фактора разработаны наиболее детально, регламентированы и общеприняты. Уровни радиационного повреждения как организма в целом, так и отдельных его систем измеряются и соотносятся со скоростью смертности - интегрального показателя здоровья популяции. Это позволяет прогнозировать изменение скорости старения и продолжительности жизни. Применительно к радиационному фактору обоснована и принята концепция приемлемого риска.

Общепринято, что первое место среди экологических факторов влияния занимают химические вещества, насчитывающие свыше 35 млн. химических соединений. Известно, что факторы ОС играют ведущую роль в развитии 50 % всех злокачественных образований.

В России после развала СССР общая смертность населения резко возросла, и по данным Минздрава она сейчас в 1,5 раза выше, чем в развитых странах. В России с 1994 г. начались и продолжаются апробация и внедрение международной методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии химических веществ [34]. Однако при использовании этой методологии пользователи допускают «полуколичественную» или даже качественную (большой риск, малый риск) оценки риска, погрешность количественных оценок может достигать несколько порядков.

В общем случае, в обобщенном выражении факторами риска являются химические, физические, биологические и социальные воздействия ОС, каждый из которых, в свою очередь, может иметь свои градации. Выявление факторов риска, оценка риска здоровью населения, установление количественной связи между показателями здоровья и факторами влияния является одной из фундаментальных задач клинической медицины, эпидемиологии, токсикологии, гигиены, биологии, биофизики, математики и других смежных разделов науки.

1.3. Медико-экологическая безопасность

Медико-экологическая безопасность – состояние защищенности здоровья и жизни человека, природной среды от возможного негативного воздействия хозяйственной и иной деятельности, чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, их последствий [5]. Это определение практически тождественно определению экологической безопасности, приведенному в законе «Об охране окружающей среды»: экологическая безопасность – состояние защищенности природной среды и жизненно важных интересов человека от возможного негативного воздействия хозяйственной и иной деятельности, чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, их последствий.

Необходимость акцента в первом определении на защищенность здоровья и жизни человека связана с тем обстоятельством, что, во-первых, в определении понятия ОС в указанном выше Федеральном законе при перечислении ее компонентов отсутствует в явном виде упоминание человеческой популяции, а также не раскрыто понятие «жизненно важных интересов человека».

В то же время в явном виде человек и его здоровье присутствуют в Законе «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», таким образом, искусственно определяя человека, его здоровье как объект исследования исключительно медиками. Это вызвало и продолжает вызывать отсутствие реального научно-практического взаимодействия между специалистами экологами и медиками и ведет к одностороннему развитию решения проблемы прогнозирования экологических рисков здоровью населения, ставшей прерогативой гигиенистов, которая не может быть ими успешно решена без участия экологов.

Одним из главных звеньев, определяющих устойчивость экологической системы, безопасность существования и благоприятную ОС является человеческое общество. Существующим законодательством России определены требования, предполагающие обеспечить санитарно-эпидемиологическое благополучие населения, экологическую безопасность, радиационную безопасность, химическую и биологическую безопасность, взрывобезопасность, промышленную, пожарную, механическую, электрическую, термическую и электромагнитную безопасность.

Медико-экологическая безопасность является главной задачей всех перечисленных выше видов безопасности. Природа восстановится без нас, а вот мы без нее существовать не можем. Медико-экологическая безопасность обеспечивается системой мер, норм, требований, правил и процедур, предусмотренных законодательством по выявлению, предупреждению и предотвращению вредных воздействий факторов ОС, реабилитации и компенсации ущерба, причиненного здоровью и жизни человека.

Название «медико-экологическая безопасность» содержит два ключевых слова – «медицина» и «экология». Безопасность жизни и здоровья человека и окружающей его среды взаимосвязаны до такой степени, что их изучение и обеспечение безопасности может быть только результатом совместных усилий всех институтов общества и, прежде всего, в области медицины и экологии.

Глава 2. ТЕОРИИ, МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

2.1. Методический подход к оценке риска здоровью населения при стационарном воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду

Этот методический подход рисков здоровью подробно изложен в работе [5]. Общими этапами оценки риска для здоровья при данном подходе являются:

- идентификация опасности: выявление потенциально вредных факторов, оценка связи между изучаемым фактором и нарушениями здоровья человека, достаточности и надежности имеющихся данных об уровнях загрязнения различных объектов ОС исследуемыми веществами; составление перечня приоритетных химических веществ, подлежащих последующей характеристике;

- оценка зависимости «доза-ответ»: выявление количественных связей между уровнями экспозиции и показателями состояния здоровья населения;

- оценка воздействия (экспозиции) химических веществ на человека: характеристика источников загрязнения, маршрутов движения загрязняющих веществ от источника к человеку, пути и точки воздействия, определение доз и концентраций, воздействующих в прошлом, настоящем и будущем, установление уровней экспозиции для популяции в целом и ее отдельных субпопуляций, включая сверхчувствительные группы;

- характеристика риска: анализ полученных данных, расчет рисков для популяции и ее отдельных подгрупп, сравнение рисков с допустимыми (приемлемыми) уровнями, сравнительная оценка и ранжирование различных рисков по степени их статистической, медико-биологической и социальной значимости, установление медицинских приоритетов и тех рисков, которые должны быть предотвращены или снижены до приемлемого уровня.

Основными недостатками этой адаптируемой в России методологии являются:

1. Неправомерное использование эпидемиологических критериев для предсказания реальных изменений уровней смертности или за-

болеваемости населения, проживающего на конкретной территории, в силу возможного влияния на эти процессы разнообразных специфических факторов (образ жизни, уровень развития медицинского обслуживания и др.) [34].

2. Отсутствие в подавляющем большинстве исходных эпидемиологических данных «доза-ответ», а также необходимость переноса этих данных, получаемых на лабораторных животных, на человека.

3. Отсутствие математической физиологической модели БС – она рассматривается, как модель «черного ящика».

4. Предназначение для оценки влияния только химических факторов.

5. Не прогнозируемость рисков донозологических состояний здоровья, находящихся в пограничной области между болезнью и здоровым состоянием, наиболее существенных для профилактики заболеваний.

6. Недостаточная, как правило, представительность, полнота и надежность исходных данных социально-гигиенического и экологического мониторингов, особенно вне крупных городов.

7. Прогнозирование «виртуальных», дополнительных к «фоновым», рисков здоровью выполняется для условия стационарного, длительного действия приоритетных токсикантов, как правило, на протяжении жизни человека.

Эти недостатки приводят к большой погрешности оценки, достигающей нескольких порядков от номинальной величины риска и в подавляющем большинстве случаев не могут быть проверены в популяционном или групповом эксперименте в реальности на людях.

Отмеченные недостатки базового варианта методологии оценки риска здоровью, развиваемой на основе базовой американской модели US EPA [34], сводят результаты прогностических оценок при воздействии химических веществ в область качественных характеристик риска – к ранжированию факторов опасности.

Следует особо отметить, что в рассматриваемой методологии лежит не некоторая заранее известная «теоретическая» функциональная связь между вероятностью нанесения ущерба здоровью и дозой/концентрацией патогена, а зависимость, полученная экспериментально при испытаниях на лабораторных животных. Она может потом аппроксимироваться для удобства дальнейших расчетов аналитическими функциями. В этой связи у специалистов может воз-

никнуть синдром «фетиша» формулы (аппроксимирующей функции «доза-ответ»), предполагающий возможность одинаково достоверной оценки риска в пределах его допустимого изменения от 0 до 1. Однако на самом деле область достоверной оценки риска всегда ограничена фактической областью экспериментального измерения параметров «доза-ответ» и нижней границей области изменения «ответа». т.е. вероятности события, как правило, весьма далека от 0. Насколько достоверна, может быть, например, оценочная величина риска 10^{-4} ?

Такая величина индивидуального канцерогенного суммарного риска приводится как оценка вероятности заболевания взрослых жителей Москвы от некоторой концентрации формальдегида в воздухе жилых помещений, общественных зданий [34]. Это означает, что выраженное воздействие на здоровье взрослых жителей Москвы статистически будет значимым для одного жителя из 10000, для 10 из 100000, для 100 из 1000000 и т.д. Ни подопытных мышей, ни, тем более, подопытных людей не наберется даже для наблюдения статистики в одну пораженную «формальдегидом» особь, так как даже для такого непредставительного случая необходимо подвергнуть испытаниям формальдегидом 10000 добровольцев. Число особей в лабораторных экспериментах составляет нескольких сотен и никогда не превышает в особых случаях нескольких тысяч.

Такое незначительное количество подопытных животных в несколько сотен, а то и десятков предполагает, прежде всего, испытания при концентрациях химических веществ, соответствующих подострым, острым и смертельным исходам в течение не более нескольких недель испытаний, при которых можно получить хотя бы какую-то измеряемую целочисленную статистику пораженных.

Это привносит дополнительную неопределенность в предсказания длительных хронических заболеваний людей для экспозиции, измеряемой десятками лет, на основании результатов недельных испытаний сотен животных острыми, подострыми, или смертельными концентрациями веществ в модельных экспериментах «доза-ответ». В то же время хронические заболевания возникают из донозологических состояний при длительных химических воздействиях малых концентраций токсикантов.

Идея донозологических обследований родилась в космической медицине [19], где изучали процессы адаптации организма здоровых

людей к разнообразным стрессовым воздействиям. Донозологические состояния наиболее вероятно могут развиваться при длительных негативных воздействиях ОС, которые, как правило, для большинства населения носят хронический характер в пределах допустимых уровней гигиенических нормативов воздействия ОС. Однако в настоящее время службы Роспотребнадзора не имеют методических документов прогноза донозологических состояний.

Во многих странах мира повышенное внимание к экологическим «горячим точкам» является приоритетным направлением экологической политики [35]. Например, в США еще в 1980 г. Конгресс принял специальный Закон о всесторонней экологической компенсации и ответственности, более известный как «Суперфонд», в котором аккумулируются значительные средства, выделяемые на оценку и реабилитацию наиболее загрязненных территорий. За счет средств этого фонда проводятся исследования по определению влияния ОС на здоровье населения, разрабатываются и реализуются как природоохранные, так и медико-профилактические мероприятия. При необходимости за счет его средств осуществляется переселение жителей с наиболее загрязненных территорий.

Однако даже установить число территорий в России, занимающих статус высших степеней экологического неблагополучия (экологического бедствия, экологического кризиса), весьма сложно, так как информация о качестве ОС и тем более о состоянии здоровья населения труднодоступна, неполна и ненадежна для научного анализа, экологической классификации и использования в области доказательной медицины.

Данная информация нуждается в значительном дополнении и уточнении, так как многие токсичные вещества местного приоритета не определяются на постах контроля. Посты контроля располагаются архаично, пространственно редко, некоррелировано с местами повышенного экологического риска здоровью населения. Имеющуюся информацию медицинских служб о качестве ОС трудно интерпретировать с целью оценки опасности для здоровья [35].

Например, не приводятся абсолютные значения замеренных концентраций, а указывается лишь доля образцов, концентрация токсиантов которых превышает допустимые уровни, не сообщается численность и группы экспонированного населения и др. Достаточно подробные и достоверные сведения о качестве ОС и здоровье насе-

ления имеются только в отношении небольшого числа городов. Практически отсутствует необходимая исходная информация для деревень, поселков и поселков городского типа, расположенных в сельской местности.

2.2. Геронтологические теории и модели старения

Наблюдаемый с определенного возраста, примерно с 30-40 лет, стохастический процесс устойчивого возрастания смертности населения хорошо описывается экспоненциальной функцией («закон Гомпертца»). Позже к экспоненциальной функции был добавлен множитель, учитывающий наблюдаемую для всех возрастов, примерно постоянную, небольшую по величине компоненту смертности, часто интерпретируемую как результат влияния ОС («закон Гомпертца-Мейкхема») [3]. Однако две возрастные группы – дети от рождения до 10-15 лет и долгожители – не подчинялись закону Гомпертца-Мейкхема.

К настоящему времени разработано множество моделей старения и смертности, которые представлены в наиболее полных обзорах математического моделирования старения в геронтологии [3, 12, 14, 20, 25, 28, 30, 32, 45], намечена программа научных исследований в области математического моделирования продолжительности жизни, долголетия и старения в рамках общей программы «Наука против старения» [31].

В большинстве разработанные подходы рассматривают старение как последствие разнообразных внешних воздействий на процесс жизни, как пассивное накопление повреждений, например, вариации случайного процесса в изменении внешней среды позволили живым системам построить стратегию селекции удач на основе памяти на разных иерархических уровнях живого – от макромолекул до биосферы в целом. А разнообразные теории старения в пределе сводятся к двум группам – стохастической (сумма неблагоприятных случайных событий) и программируемой (старение - это заложенный природой процесс). В то же время отмечается, что традиционное деление теорий старения на два указанных выше типа устарело и требуется создание унифицированной теории старения.

Кинетическая теория старения живых систем, изложенная в работах [7, 8], описывает математически в общем виде старение, как

процесс непрерывного взаимодействия БС любого иерархического уровня с ОС в виде постоянной адаптации к ней на основе процессов структурирования-деструкции системы с момента ее рождения до смерти.

Ниже будут рассмотрены более подробно концепции и математические модели старения живых систем в исторической последовательности их развития.

В геронтологии принята следующая терминология.

Кумулятивная функция распределения смертности $D(t)$ (риск смерти) – 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 $D=0$).

Кумулятивной функцией дожития (или просто функцией дожития) называется функция $S(t)$, связанная с функцией $D(t)$ соотношением $S(t) = 1 - D(t)$, представляющая собой вероятность того, что время жизни не меньше t , т. е. превышает t .

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

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

Общепринятым интегральным показателем здоровья человека является продолжительность жизни, изучение механизмов которой связано с исследованием процессов старения организма, и которая находится из решения уравнения $\int_0^{t_m} (dD/dt) dt = 1$, где верхний предел интегрирования t_m и является продолжительностью жизни, так как при $D = 1$ все умерли.

так как при $D = 1$ все умерли.

При поиске t_m , используя функциональную зависимость $dD(t)/dt$ значение интеграла может быть принято близким к единице - $0,95 \div 0,99$.

В 1984 г. объединенным форумом математического моделирования в медико-биологических областях деятельности было дано определение моделей двух типов, которые используются до сих пор для классификации математических моделей для всех специализированных журналов Американского физиологического общества [28]: 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), в которых эти данные получены. К такому 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, возможно, о том, как она функционирует. В таких моделях используется описание структуры системы, а происходящие в ней процессы описываются уравнениями, отражающими законы природы, описывают механизмы взаимодействия внутренних процессов системы и т.д.

Рассмотрим последовательно кратко эти два типа моделей.

Модели данных: Вероятностные (статистические) модели старения и продолжительности жизни

Проблемами продолжительности жизни у их истоков в прошлом занималось большое количество ученых, которые хорошо известны своими работами во многих других областях науки – Х. Гюйгенс, В. Лейбниц, Э. Галлей, Л. Эйлер, П. Лаплас. Они обобщали статистические данные и на этой основе составляли вероятностные модели.

Первая таблица продолжительности жизни была построена в 1662 г. англичанином Дж. Граунтом для жителей Лондона. На основе этой модели голландский физик К. Гюйгенс одним из первых рассчитал среднюю продолжительность жизни человека и предложил использовать такие таблицы для расчета вероятности дожития до определенного возраста. Позднее статистические данные были со-

браны в Лондонском королевском обществе и на основе этих материалов были построены первые достоверные таблицы продолжительности жизни.

Метод Галлея использовался для построения всех таблиц смертности вплоть до конца XIX века. Затем Л. Эйлером и П. Лапласом были эти работы дополнены и развит прямой метод построения таблиц продолжительности жизни, который применяется и сейчас для расчета таблиц смертности лабораторных животных. Бельгийский ученый А. Кетле стал одним из основателей современного метода построения таблиц продолжительности жизни.

Рассмотрим когорту биологических организмов, численность которой измеряется через равные промежутки времени n . В этом случае в когортную таблицу смертности будут входить 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 $(t, t + n)$;

$Lt = n \cdot lt + n + (n/2)dt$ – суммарное время жизни в возрастном интервале $(t, t + n)$;

$Tt = Lt + \dots + Lw$ – 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.

Для построения таблиц смертности человека используют сведения, полученные при переписи населения. К настоящему времени построены таблицы смертности для людей, лабораторных, домашних, диких животных и растений. Именно такие таблицы являются единственным наиболее полным экспериментальным источником для исследования и моделирования старения.

Закон Гомпертца–Мейкхема

Математическая модель интенсивности смертности, предложенная английским актуарием (чиновником, у которого на руках приказыные дела) Б. Гомпертцем (1820 г.), названная впоследствии зако-

ном Гомпертца, явилась успешным результатом его попыток поиска максимально приближенного к экспериментально полученным статистическим данным таблиц дожития уравнения интенсивности смертности.

Эта модель до настоящего времени имеет практическое применение, а также используется как критерий адекватности иных математических моделей. Закон Гомпертца хорошо описывает возрастную (с некоторого возраста) функцию интенсивности смертности не только для человека, но и для различных классов животных: от млекопитающих до насекомых, поэтому он широко используется в демографических, клинических и экспериментальных исследованиях, а также используется как основа при построении иных моделей старения.

Модель Гомпертца представляет собой очень удачную аппроксимацию функции интенсивности смертности экспоненциальной зависимостью в определенном возрастном интервале внутри общего интервала изменения времени $[0, t_{mb}]$, где t_{mb} соответствует значению $D = 1$:

$$(dD/dt)/(1 - D) = R \exp(\alpha t), \quad (2.1)$$

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

Делались различные попытки биологического обоснования модели Гомпертца. Представление о конкуренции между подсистемами организма как возможной причине старения было впервые выдвинуто Вильямсом, а затем развито Киквурдом с соавторами под названием распределенной сомы (от греч. soma - тело) [57].

Согласно этой теории ресурсы организма распределяются между его подсистемами, обеспечивающими воспроизводство и репарацию (восстановление) повреждений. Недостаточное восстановление повреждений приводит к увеличению интенсивности смертности. Однако подобные модели не привели к повышению точности аппроксимации, хотя и имели более убедительное биологическое обоснование.

Гомпертц предположил, что аналитическое выражение модели может включать компоненту, не зависящую от возраста, которая обусловлена внешними причинами, не связанными с растущей с

возрастом степенью износа организма. Это предположение было математически сформулировано другим актуарием У. Мейкхемом:

$$(dD/dt)/(1 - D) = A + R \exp(\alpha t), \quad (2.2)$$

где A называется фоновой компонентой смертности. Это выражение получило название закона Гомпертца–Мейкхема.

Следует отметить, что модель Гомпертца–Мейкхема основана на экспоненциальном росте смертности. Это не соответствует изменению смертности в детском возрасте, для которого характерно уменьшение смертности с больших значений сразу после рождения, в первый год жизни и до 10-15 лет, а также для долгожителей, начиная с 80-85 лет, когда интенсивность смертности начинает заметно уменьшаться.

Область наименьшей интенсивности смертности наблюдается в реальности в области 15-35 лет, поэтому область применимости закона Гомпертца довольно ограничена и находится в пределах 35-75 лет. Добавка Мейкхема не решает принципиально проблемы расширения применимости обобщенной модели, так как ее роль для больших возрастов пренебрежимо мала, а для малых возрастов, где ее вклад заметен, она не исправляет принципиально существенную нелинейную зависимость интенсивности смертности от возраста.

Ее роль заключается, во-первых, в том, что она уменьшает очень большое несоответствие между реальностью и аппроксимацией Гомпертца в области малых возрастов, а во-вторых, вносит в идеологию причины смертности новый фактор, дополнительный к биологически обусловленному фактору износа организма – независимую от возраста фоновую компоненту – фактор ОС.

Однако до настоящего времени вопрос о необходимости включения в модель интенсивности смертности фоновой компоненты является дискуссионным. Некоторые авторы считают, что вклад влияния внешней среды в величину смертности хорошо отражает параметр R в модели Гомпертца, в то время как параметр α описывает возрастную компоненту смертности, обусловленную возрастными изменениями организма. Следует также отметить, что указанные выше границы диапазонов эффективной аппроксимации экспериментальных данных модельными функциями, являются в определенной степени условными, так как зависят в действительности от целого ряда фак-

торов как биологических, так и внешней ОС, в том числе социальных.

Одним из важнейших показателей здоровья населения является продолжительность жизни. Изменение продолжительности жизни является показателем влияния ОС на здоровье человека. Общий коэффициент смертности, в частности, используется в России, как показатель продолжительности жизни в системе социально-гигиенического мониторинга. Коэффициент смертности определяется как отношение числа умерших за год к среднегодовой численности населения и рассчитывается на Q человек, чаще всего на 1000:

$$m = (M \cdot Q) / S, \quad (2.3)$$

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

Подход к такой оценке при управлении 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 катастроф. Поэтому при решении таких задач необходимо учитывать показатели смертности в зависимости от возрастного распределения населения. Кроме того, чувствительность к любым факторам влияния продолжительности жизни зависит от возраста.

Поэтому любые действия, направленные на оздоровление населения, не могут быть для всех возрастов одинаковыми – то, что хорошо для одних, может быть несущественно для других.

Вопрос о существовании предела продолжительности жизни и его величины в настоящее время до конца не выяснен. Поэтому в математических моделях в качестве величины продолжительности жизни можно использовать значение возраста, до которого доживает пренебрежимо малая часть родившихся, например, 1-5%.

«Нагрузочная» модель интенсивности смертности

В данные модели не входят медицинские, физиологические характеристики организма и конкретные характеристики ОС. В них воздействие неблагоприятных факторов ОС представлено в виде нагрузочной функции. Так в работе [18] вводится понятие нагрузки

на организм, отражающей воздействие внешней и внутренней среды на организм, приводящей постепенно к его смерти.

Состояние организма характеризуется наличием в нем повреждений (дефектов), которые накапливаются и уменьшают жизнеспособность организма. В такой модели интенсивность смертности $\mu(t, P)$ представляется произведением двух функций – функции, описывающей состояние организма – $\beta(t, P)$, и функции интенсивности нагрузки – $h(t, P)$:

$$\mu(t, P) = h(t, P) \cdot \beta(t, P), \quad (2.4)$$

где P – параметр, характеризующий вредное воздействие ОС.

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

$$h(t, P) = h(t) + \Delta h(t, P), \quad (2.5)$$

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

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

$$\mu(t, t_0, P) = \mu(t) \left(1 + \frac{\Delta h(t, P)}{h(t)}\right) \exp\left(\alpha \int_{t_0}^t \frac{h}{h_1} dt\right), \quad (2.6)$$

где при постоянной нагрузке α и h_1 являются константами.

Системные математические модели старения

Развитие таких моделей требует представлений об объекте моделирования как системы с биологических и физиологических позиций, что представляет собой до настоящего времени в полной степени не разрешенную задачу. Биология старения и геронтология переживает кризис в связи с тем, что старые принципы создания концеп-

туальных моделей старения, абсолютизирующие отдельные явления и частные механизмы старения оказались недостаточными для создания общей теории старения.

В настоящее время насчитывается более ста теорий старения, ни одна из которых не оказалась состоятельной [3]. Рассмотрим некоторые фундаментальные концепции механизмов старения [20], рождавшие частные математические модели механизмов старения.

Биологические проявления и принципиальные типы старения живых систем

Первый тип старения – загрязнение систем

Такой механизм старения обусловлен ограниченными возможностями выведения и инактивирования побочных продуктов метаболизма в организме, учитывая огромное многообразие веществ, поступающих в организм из внешней среды. Механизмами противодействия этому процессу являются активирование естественных механизмов очистки (биостимуляция) и использование искусственных способов очистки.

Новые механизмы очистки появляются в эволюции видов. Альтернативный механизм противодействия – замена всех составных частей на новые – включение механизма клеточного роста и самообновления, что, однако, пока медицина реализовать не может. Главными синдромами данного типа старения являются зашлакованность клеток, органов, систем и организма в целом, снижение адаптационных возможностей организма, биосоциальные ограничения в жизни.

Конкретные синдромы и проявления старения по данному типу: повышение сухого (зольного) остатка тканей со временем; абсолютное и относительное снижение количества воды в тканях; образование нерастворимых «неживых» включений – песок и камни в почках, желчных протоках и протоках других желез; некомпенсированные механические травмы – субклинический радикулит и пр.; некомпенсированные психические травмы и просто закрепившиеся особенности характера, привычек и пр.

Эти симптомы приводят к формированию клинических симптомокомплексов стареющего организма: синдромы хронической интоксикации, хронической дезадаптации, клеточной дистрофии, хронической усталости, иммунодефицита, метаболические изменения,

снижение энергообеспечения, снижение нормальных функций органов, общее снижение энергетики и функций организма и его частей, изменение всех регуляторных процессов (эндокринных, нервных и др.).

Распространенным среди геронтологов, биологов и медиков является заблуждение, что наличие процесса самообновления, обычно сводимому к клеточному делению, способно противостоять старению всего организма. Однако давно научно подтверждено, что это не так. Общая сущность самообновления – самокопирование, особенность которого состоит в том, что этот процесс принципиально идет всегда с ошибками, что является проявлением общего закона возрастания энтропии.

Отсюда общим направлением эволюции является ухудшение – старение. Причиной общей направленности онтогенеза организма в направлении старения, а не усложнения, заключается в том, что организм в целом существенно консервативен и неизменен после окончания периода роста и развития. Поэтому принцип возрастания энтропии определяет общее направление эволюции как накопление хаоса, старения, несмотря на возможность самообновления его частей.

Лишь на уровне биосферы остается возможность длительного сохранения организмов одной структуры в пределах вида, но только с учетом иных процессов – размножения, конкуренции, определенного разнообразия форм и генотипа в пределах вида, наличия периодов роста и развития из одной клетки многоклеточного организма, обмен генами в популяции при половом процессе и т.д. Все это ведет к сохранению вида, а не конкретного организма, однако и вид является лишь этапом в развитии биосферы и не может существовать вне ее.

Второй тип старения: «недостаточность отбора»

Недостатки самообновления преодолеваются только в эволюции всей биосферы в целом – в виде эволюционного потока, никогда не застывающего в одной форме ни на каком уровне организации биосферы. Поэтому второй тип старения может быть определен как принципиальная недостаточность сил отбора при эволюции внутри отдельной системы, которая не меняет своей внешней формы и внутреннего состава. Главным механизмом старения в этом направлении является накопление разнообразия изначально однородных

структур, распад на подсистемы и дезинтеграция организма как целого. Проявляется данный тип старения в следующем: увеличение разнообразия молекул, субклеточных структур и клеток, суборганных структур и др.; снижение координации функций разных структур между собой; снижение приспособляемости и степени адаптации организма. Конкретные симптомы и синдромы в принципе те же что и при иных типах старения, хотя и формируются они в ином порядке.

Третий тип старения – «исчерпание необновляемого»

После прекращения роста и развития организма в результате эволюции и жизни, организм содержит в себе как обновляющиеся, так и необновляющиеся элементы и структуры. При этом количество любых необновляющихся структур и элементов со временем только снижается – это третий глобальный тип старения. В результате внутреннее самообновление не обеспечивает существование во времени сколь угодно долго не самокопирующихся на своем уровне организации структур, которые имеют, как и все конечную устойчивость и со временем гибнут. Например, гибель нервных клеток, альвеол, нефронов, зубов, частей тела и смертность самих организмов в любом возрасте.

Преодоление данного механизма в естественных условиях – размножение организмов, однако оно не обеспечивает сохранения личности. Конкретными синдромами проявления данного типа старения являются: снижение числа локусов ДНК, числа альвеол, нефронов и других органелл, нервных и мышечных клеток, числа зубов, волос, желез кожи, снижение объема функций, регуляторные изменения. Вторичными последствиями являются: снижение объема и нарушение функций органов и систем, а также отдельных клеток; общее снижение энергетики организма, органов, клеток, метаболические изменения; синдром иммунодефицита; изменение всех регуляторных процессов (нервных, эндокринных, органных, клеточных); психические и нервные изменения, психосоциальные последствия и др.

Четвертый тип старения – ухудшение регуляции

Устойчивость системы обеспечивается системами регуляции, которые, однако, также не являются неизменными во времени и подвержены действию естественного отбора. Особенность действия систем регуляции – стремление прийти к саморегуляции для настоящего состояния и в настоящее время. Поэтому длительные измене-

ния регуляции возможны или как результат изменения структуры системы, например, при необходимости ее функционирования в новых условиях, или как результат изменений фоновых влияний на систему регуляции в результате процессов развития, частным случаем которого являются процессы роста, дифференцировки тканей и, в частности, полового созревания.

При этом влияние эволюционного отбора резко снижается с календарным возрастом организма (так как очень мало организмов доживало в далеком прошлом до старости) и поэтому существенно ухудшается качество работы системы регуляции с возрастом. Так как стареет весь организм, происходит приспособительное изменение регуляторных влияний для новых условий старого организма. Важнейшим результатом регуляторных влияний является увеличение времени самообновления различных структур организма.

В оригинальных российских исследованиях, в том числе в работе [20], показано, что в современном многоклеточном организме существует специальная система регуляции клеточного роста любых соматических пролиферирующих клеток, представленная субпопуляциями *T*-лимфоцитов. Эта система непосредственно связана и с регуляцией роста целостного организма, с процессами регенерации, опухолевого роста и со снижением уровня клеточного самообновления в старости, когда снижается скорость клеточного деления самых различных типов соматических клеток.

Была выдвинута новая иммунная (лимфоидная) теория старения, связывающая возрастное снижение клеточного роста и самообновления непосредственно с регуляторными изменениями в *T*-лимфоидной системе иммунитета, а также была промоделирована система центральной регуляции этого процесса, направленная на регуляцию роста и его окончания для целостного организма. Экспериментальное воздействие на эту систему позволило в течение нескольких дней восстановить ростовой потенциал ткани у старых животных до уровня молодых.

Главными проявлениями старения по данному типу являются: новый (сниженный) уровень обновления (разрушения); увеличение числа мутаций; увеличение числа старых клеток кожи, слизистых, органов; преобладание свойств старых клеток в общей характеристике ткани (например, ороговение кожи); атрофия органов и тканей; новые регуляторные взаимодействия органов и систем.

Конкретные синдромы и проявления аналогичны названным выше: синдром иммунодефицита, клеточной дистрофии; снижение репарационной регенерации и повышение риска опухолей, общее снижение функций организма, органов, клеток; метаболические изменения, синдром хронической дезадаптации и др. изменения всех регуляторных процессов (нервных, эндокринных и др.).

Все типы старения взаимодействуют друг с другом, так как исходят в конечном счете из одной причины и отражают лишь конкретные механизмы проявления накопления энтропии в сложных системах во времени. Старение по одному типу интенсифицирует процессы старения по другим типам, а также ведет к развитию принципиально сходных на конечных уровнях общеклинических проявлений старения как такового. Основные типы старения являются конкретизацией общей закономерности возрастания энтропии и могут проявляться бесконечным числом конкретных механизмов старения как в одном организме, так и для организмов разных видов.

Современные представления процесса старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных

Для примера рассмотрим один из вариантов современных биологических позиций в развитии теории старения, в котором проявляются его различные механизмы.

В работе [44] рассмотрен генез процессов накопления метаболитов, нарушающих физиологические процессы преобразования энергии в тканях, на примере нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами. Такие нарушения приводят к серотониновой недостаточности, дисфункции миоцитов гладкой мускулатуры, нарушению микроциркуляции, возникновению тканевой гипоксии и нарушению преобразования энергии в тканях различных органов, с последующей моно- и полиорганной недостаточностью.

Введение серотонина (клинически) восстанавливает нарушенные физиологические процессы, что приводит к последовательному каскадному восстановлению преобразования энергии в тканях различных органов, переводя патофизиологические процессы в физиологические, восстанавливая функциональные возможности человека и замедляя этим процесс старения.

Была показана неизвестная ранее роль серотонина и его рецепторов в преобразовании энергии, адаптации, старении человека и животных, а также клиническая возможность разработки новых патогенетически обоснованных методов продления их жизни. Результаты этих исследований воспроизведены во многих лечебных учреждениях, что подтверждает их объективность и значимость.

Основным признаком старения человека является нарушение его адаптационно-регуляторных механизмов. Концепция стресса и адаптации для различных биологических объектов представляется следующим образом. Стресс у человека возникает в результате нарушения оптимального преобразования энергии в организме при воздействии на него различных факторов (стрессоров), ведущих к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии в различных органах и временному снижению их функции с последующей активацией в них эндогенных адаптационных процессов и самостоятельного восстановления микроциркуляции, нормального тканевого обмена и функции.

Возникновение же инфарктов в органах (сердце, головной мозг, надпочечники и т.д.) свидетельствует о переходе неспецифических проявлений стресса в специфические с характерной органной симптоматикой пораженного органа. Причем, биохимическая и фармакологическая стадии стресса являются общими как для отдельных клеток (микробов), так и для животных. Клиническая же стадия характерна для человека и животных с развитой центральной нервной системой, в этом основное отличие между стрессом у человека и одноклеточных.

Современная концепция стресса и адаптации с учетом данных о тканевой гипоксии представляется следующим образом.

1. Биохимическая стадия. Под действием стрессоров изменяется метаболизм в клетке с образованием химических веществ, способных связываться с рецепторами клетки, включая серотониновые рецепторы. Эти химические вещества, связываясь с рецепторами, изменяют нормальное взаимодействие рецепторов с их медиаторами с последующим нарушением в них оптимального преобразования биохимической энергии в электрическую и механическую.

2. Фармакологическая стадия. Неоптимальное преобразование энергии у одноклеточных или в отдельных клетках многоклеточ-

ных ведет к нарушению процессов, характерных для живой природы - питания, дыхания, выделения, раздражимости, роста, размножения, подвижности. Биохимические и фармакологические процессы у них однотипны. В частности, по той же схеме нарушается двигательная активность миоцитов гладкой мускулатуры у человека и животных.

3. Клиническая стадия. Нарушения двигательной функции миоцитов гладкой мускулатуры в виде спазма или паралича ведут к локальным нарушениям микроциркуляции, транзиторной гипоксии и частичному нарушению функции пораженного органа.

Адаптация

Неэффективная адаптация. Недостаток выбросов серотонина из разрушенных тромбоцитов ведет к расширению очага гипоксии, повреждению, тканевому некрозу. Стресс теряет свою неспецифичность и переходит в инфаркт миокарда, мозга и т.д. со специфической для них клинической картиной.

Эффективная адаптация. Локальные нарушения микроциркуляции сопровождаются выбросом серотонина из разрушенных тромбоцитов, что ведет к полному восстановлению микроциркуляции и функции органов или образованию локальных «немых» очагов тканевого некроза в них.

Процессы стресса и адаптации взаимосвязаны, переходят друг в друга, повторяясь многократно в течение всей жизни биологической системы (БС) с различной частотой, иногда в течение минут и часов. Динамика этих взаимных переходов, по сути, и есть сам процесс жизни.

Использование серотонина в клинической практике устраняет тканевую гипоксию и восстанавливает нарушенные процессы адаптации, препятствуя тем самым возрастной дисфункции отдельных органов и организма в целом, сохраняя его функциональные возможности. Процесс старения в общем описательном виде представляется следующим образом: во время жизнедеятельности организма образуются физиологические метаболиты – лиганды серотониновых рецепторов (СР), локализованных в основном в миоцитах гладкой мускулатуры, которые нарушают оптимальное преобразование энергии в миоцитах гладкой мускулатуры; ее дисфункция микроцирку-

ляторного русла ведет к нарушению эндогенной вазомоторики и тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия ведет к нарушению аэробных процессов с генерацией нового количества патофизиологических метаболитов – лигандов СР, которые усиливают и расширяют дисфункцию гладкой мускулатуры и зону нарушения микроциркуляции. Далее процесс происходит по типу эффективной или неэффективной адаптации.

Профилактика и лечение тканевой гипоксии является биохимической и фармакологической основой замедления процессов старения как отдельных органов, так и всего организма. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности позволяет продлить среднюю продолжительность жизни людей на 20-50 лет.

Продолжительность жизни организмов

Продолжительность жизни (ПЖ) – центральная проблема для человека. Для животных ПЖ в зависимости от различных факторов влияния может изучаться в условиях эксперимента, так как в естественных условиях до старости доживают единицы. Выраженный разброс ПЖ для разных видов составляет от нескольких часов (деление одноклеточных) до тысяч лет (секвойи). С одной стороны, действует определенная запрограммированность видовой ПЖ, а с другой – факторы ОС, влияющие на ПЖ в ту или другую сторону. Количественно влияние этих факторов мало изучено, однако известны экспериментальные факты, позволяющие оптимистически взглянуть на возможность продления жизни человека.

Так, ПЖ личинки морского ежа при различной температуре различаются в тысячи раз, ПЖ насекомых – на порядок, ПЖ земноводных – в несколько раз, для млекопитающих даже в пределах одного вида (мышь-полевка весенней и осенней генерации) ПЖ может различаться в несколько раз. Голодная диета продлевает жизнь крыс в 1,5-2 раза.

Эволюционно-морфологические исследования не позволяют говорить о каких-либо критических морфологических характеристиках, определяющих видовую ПЖ. В наиболее общем виде только индекс цефализации – отношение массы мозга к массе тела – в среднем повышается с увеличением ПЖ, что, по-видимому, указывает на

важность системы центральной координации процессов регуляции организма.

Интересно рассмотреть причины смертности организмов. Только в условиях искусственного содержания доживают до признаков старения и гибели от старости. Даже для человека число людей, доживающих до старости, стало возрастать только в XX веке и, в основном, для развитых стран. Только для очень ограниченного числа видов существует жестко «запрограммированная смерть». Например, гибель дальневосточных лососей во время нереста. Вероятность гибели для большинства видов с возрастом возрастает, но смерть реализуется от разных причин. У человека резкое снижение смертности от одной причины приводит к «компенсаторному» повышению смертности от другой, и общая ПЖ фактически не изменяется – «эффект компенсационной смертности».

В настоящее время отвергнуто представление, что смертность определяется суммированием смертности от разных причин и можно увеличить ПЖ человека за счет лечения заболеваний, приводящих к смерти. Стало достаточно ясно, что ПЖ приблизилось к естественным границам, определяемым естественной скоростью смертности, которые определяются внутренними и внешними факторами. Степень влияния этих факторов до конца не ясна, хотя в геронтологии и бытует мнение об определяющей роли внутренних фундаментальных причин и механизмов строения организма в целом, а не внешних «случайных» факторов, влияющих на ПЖ человека в «узких пределах».

Не следует путать ПЖ собственного организма и ПЖ клеток, культивируемых вне организма. Беспредельность деления опухолевых и некоторых иных клеток говорит лишь о факте непрерывности жизни. Это потомки одной родоначальной клетки, на что указывает единство генетического кода.

Системные модели старения на основе концепции гомеостаза организма

В теоретических исследованиях гомеостаз рассматривается как поддержание постоянства химического состава биологических жидкостей (физиология) организма и постоянства клеточных структур (геронтология). Физиологические механизмы гомеостаза обеспечивают доставку кислорода и питательных веществ, а также элимина-

цию продуктов жизнедеятельности, а «соматический» гомеостаз поддерживается молекулярно-генетическими и клеточными механизмами.

Физиологические механизмы гомеостаза работают быстрее, чем соматические, что для геронтологии является крайне важным фактом. У человека быстрый масштаб времени охватывает диапазон от нескольких секунд до нескольких часов (например, в этом масштабе включаются механизмы кровообращения), а медленные процессы отражают возрастные изменения соматических механизмов гомеостаза. Гомеостатический подход к старению предполагает «смерть от старости», а медицинская модель полагает, что смерть всегда является результатом развития болезни, если бы не было болезни, не было бы и смерти. Однако старение не болезнь, а процесс, происходящий в соответствии с законом возрастания энтропии.

Ввиду большого многообразия математических моделей, рассмотрим общие подходы к их построению.

Термодинамический подход

С точки зрения термодинамики живой объект рассматривается как макроскопическая система, которая как целое эволюционирует во времени. С этой позиции нельзя подойти к анализу 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:

$$S = k \ln W, \quad (2.7)$$

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 смысл, чем функция энтропии, указывая на степень упорядоченности живой

системы. Функцию негэнтропии определяют уравнением, которое формально подобно уравнению Больцмана, но по своему физическому содержанию указывает на противоположную тенденцию развития живой системы по сравнению с развитием неживой системы:

$$S_{\text{уд.нег}} = -k \ln W_{\text{биол}} = k \ln \frac{1}{W_{\text{биол}}}, \quad (2.8)$$

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:

$$\left| \frac{dS_{\text{уд}}}{dt} \right| = \left| \frac{dS_{\text{уд.нег}}}{dt} \right|. \quad (2.9)$$

Производство негэнтропии выражается, исходя из уравнения (2.8):

$$\left| \frac{dS_{\text{уд.нег}}}{dt} \right| = -k \frac{d \ln W_{\text{биол}}}{dt}. \quad (2.10)$$

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

$$\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} = \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} \right)_{\text{max}} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right), \quad (2.11)$$

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

После сопоставления уравнений (2.10) и (2.11) на основе равенства (2.9) получаем следующее уравнение:

$$-k \frac{d \ln W_{\text{биол}}}{dt} = \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} \right)_{\text{max}} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right), \quad (2.12)$$

или

$$-\ln W_{\text{биол}} = K \int_{t_0}^t \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) dt \simeq K(t - t_0), \quad (2.13)$$

так как величина $K \cdot \tau \cdot \exp(-t / \tau)$ быстро становится значительно меньше, чем $K \cdot t$ из-за того, что очень быстро становится $\tau \ll t$, где

$$K = \frac{1}{k} \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} \right)_{\text{max}}. \quad (2.14)$$

Из уравнения (2.13) следует

$$W_{\text{биол}} \simeq W_0 e^{-K(t-t_0)}, \quad (2.15)$$

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:

$$W_0 = W = e^{\frac{S}{k}}. \quad (2.16)$$

Подставляя (2.16) в (2.15) и учитывая (2.14), получим

$$W_{\text{биол}}(t) \simeq e^{\frac{S}{k} - \frac{1}{k} \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} \right)_{\text{max}} (t-t_0)} \quad (2.17)$$

Результат, выраженный в формуле (2.11) 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.

Геронтологический подход

Сущность старения, как общего для живой и неживой материи явления, в физике объясняется вторым законом термодинамики: во всякой обособленной системе все процессы имеют такой характер, что общая энтропия системы со временем только увеличивается. Поэтому существует следующее определение термина «старение», как процесс ухудшения функционирования сложных систем во времени вследствие общего накопления энтропии (хаоса) на всех их структурных уровнях [20].

В наиболее общем виде старение – это универсальный процесс снижения степени порядка в недостаточно открытых системах во времени. 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 формулой:

$$\frac{dA}{dt} = cA, \quad (2.18)$$

где c – постоянная.

Самовоспроизведение, зависимое только от самого себя и не ограниченное другими условиями, развивается по экспоненциаль-

ному закону. Такой тип роста не только дал возможность живому выделиться из химического царства, но и поставил вопрос о необходимости самоограничения роста из-за ограничений ресурсов среды и ее объема, т.е. на ранних условиях эволюции живого должна была сформироваться обратная отрицательная связь, поддерживающая на разумном уровне количество самовоспроизводящихся единиц.

Следующая формула описывает динамику некоторой самовоспроизводящейся и самоограничивающейся единицы A :

$$\frac{dA}{dt} = \frac{cA}{(c_1A + c_2)}, \quad (2.19)$$

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 формулу (2.19), вводя в нее 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:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{cA}{(c_1A + c_2A)} - k_1A - k_2A, \quad (2.20)$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{c_3mA}{(c_4mA + c_5A)} - k_3mA + k_2A, \quad (2.21)$$

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

Кибернетический подход (теория управления)

При описании процессов, протекающих в биосистеме, учитывают 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 связан с управлением возможностью сохранения структуры, ростом и выполнением всех энергетических процессами. 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 понимают 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 рефлексy, 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

$$\frac{dx_i}{dt} = 0. \quad (2.22)$$

Это состояние может сохраняться только в том случае, если

$$\sum_{j=1}^m p_{ij} w_j = - \sum_{k=1}^l q_{ik} y_k, \quad (2.23)$$

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:

$$Pw = -Qy \quad (2.24)$$

называется условием удовлетворения потребностей.

Под гомеостазом понимается способность внутренней среды организма поддерживать постоянство своих параметров. Так как гомеостаз поддерживается не только за счет пассивных, но и, главным образом, активных механизмов, на поддержание гомеостаза тратится немало энергии, поэтому «гомеостатируется» только часть переменных состояния организма (показатели обменных процессов в нервных клетках, в высокоспециализированных клетках внутренних органов и т.д.).

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

$$\sigma_{ij} = \left| \frac{d\bar{x}_i}{d\bar{v}_j} \right|, \quad (2.25)$$

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

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

$$\sigma_{ij} \ll \sigma_{ij}^0, \quad (2.26)$$

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

В работе [28] рассмотрена модель физиологического комплекса организма – «естественных технологий организма». Для математического моделирования организма человека предложено двухуровневое описание гомеостатического комплекса организма. Верхний уровень представляет модель его «естественной технологии», воспроизводящая 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 была разработана «минимальная» версия модели «естественной технологии организма», где каждой организменной функции отвечает минимально необходимое число компарментов. В модель включены четыре компартамента, соответствующие четырем основным подсистемам организма человека: система легких, сердечно-сосудистая система и система крови, система печени и система почек.

Модель содержит описание организменных процессов. 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, внутренний транспорт – 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 отключение 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 [28]), 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.

Рассмотренная модель была использована авторами для оценки ущерба (в потерянных годах жизни) населения г. Тулы от влияния факторов окружающей среды. Проводились оценки качества воздуха по концентрации содержания тяжелых элементов и качества питьевой воды по концентрации содержания металлов, хлоридов, сульфатов, общей жесткости, кислотности и биологической характеристики. По результатам расчета ожидаемая продолжительность жизни для мужчин и женщин по городу составила 72 и 78,9 лет соответ-

ственно, что составляет 8 и 11,1 потерянных лет жизни, обусловленных негативным влиянием загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды.

Эмпирический подход

С 1966 г. выполнялся многолетний эксперимент на большой группе животных для получения данных об изменении функционального состояния организма при хроническом и сочетанном (хроническом и остром) облучении, а также исследования возможных отдаленных последствий радиационных воздействий.

Результаты данного эксперимента наряду с материалами экспериментов по длительному облучению мелких лабораторных животных позволили разработать математическую модель формирования радиационного поражения организма при хронических и повторных острых воздействиях радиации – модель эффективной остаточной дозы, учитывающую восстановительные процессы в организме [49].

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

$$\begin{cases} \frac{dD_{эф}}{dt} = K(\gamma)\gamma(t), \text{ при } t \leq \tau \\ \frac{dD_{эф}}{dt} = K(\gamma)\gamma(t) - \beta_0 e^{-[\lambda_0 + \lambda_p(\gamma, t)]t} D_{эф}(t - \tau), \text{ при } t > \tau, \end{cases} \quad (2.27)$$

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;

$\beta, \lambda_0, \lambda_p$ – 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 скоро-

сти 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 разработана методика оценки радиационной опасности для космонавтов при осуществлении космических полетов [50]. 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 длительно-го воздействия радиации, может быть записано следующим образом:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -cJ_m [\Sigma F_i + F_p(\gamma)] Q(t), \quad (2.28)$$

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 (2.28) можно представить в виде:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -cJ_m [A + F_p(\gamma)] Q(t). \quad (2.29)$$

Решение уравнения для зависимости компенсаторного резерва от времени (2.29) будет иметь вид:

$$Q(t) = Q_0 \exp\{-[\lambda_0 + \lambda_p(\gamma, t)]t\}, \quad (2.30)$$

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;

$\lambda_p(\gamma, t) = (c/m/t) \int F_p(\gamma) d\tau$ – член, определяющий снижение компенсаторных возможностей за счет облучения;

$F_p(\gamma)$ – функционал, зависящий от мощности дозы, и характеризующий интенсивность радиационной нагрузки.

Было сделано предположение, что функционал $F_p(\gamma)$ представляет собой степенную функцию от мощности дозы, и что облучение осуществляется с постоянной мощностью дозы. Уравнение (2.30) в этом случае можно переписать в виде:

$$Q = Q_0 \exp[-\lambda_0 - B(\gamma)^\delta]t. \quad (2.31)$$

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:

$$Q = Q_0 \exp[-\lambda_0 t - BD(\gamma)^{\delta-1}]. \quad (2.32)$$

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:

$$\mu^{\text{паз}}(t) = \mu(0) \exp[\lambda_0 + B(\gamma)^\delta]t = \mu(t) \exp[BD(\gamma)^{\delta-1}] \quad (2.33)$$

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

$$\mu^{\text{раз}}(t) = \mu(t) \exp[BH_0], \quad (2.34)$$

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

Но ни одна из известных математических моделей старения не обобщает и не формализует математически основные определяющие старение биологические процессы, проходящие в течение жизни человека. Не учитывается также существенная роль в гомеостазе окружающей среды, возможная нестационарность внешних факторов влияния, не описываются достаточно адекватно известные данные медицинской статистики во всем возрастном диапазоне существования биологической системы.

2.3. Оценка риска дополнительной смертности и отдаленных последствий здоровью при стационарном длительном воздействии факторов окружающей среды

Рассмотрен подход и результаты его применения для оценок риска дополнительной смертности и отдаленных последствий для здоровья человека при воздействии в течение его жизни электромагнитных полей, химического загрязнения воздуха и других экологических и социальных факторов по материалам, подробно изложенным в работе [48]. Исследования в этой работе представляют особый интерес как развитие перспективного альтернативного подхода к оценкам рисков здоровью населения от влияния различных факторов ОС.

Действие электромагнитных полей высокой частоты

Основными источниками электромагнитных полей высоких и сверхвысоких частот опасными для здоровья человека являются телекоммуникационное, медицинское, коммерческое и промышленное оборудование, СВЧ-печи, радары, радио- и телевизионные передающие антенны, мобильные телефоны.

Воздействие электромагнитных волн на человека осуществляется в широком диапазоне частот, характеризуется распределением интенсивности во времени и постоянным увеличением режимов генерации. Такому воздействию подвергается все население, наряду с профессионально занятыми работниками, во все возрастающем объ-

еме. Допускается, что одной из причин рака, изменения поведения, потери памяти, болезней Паркинсона и Альцгеймера может являться облучение электромагнитным полем (ЭМП).

Различные подходы к нормированию обуславливают расхождение предельных нормативных уровней интенсивностей в СВЧ-диапазоне ЭМП в 100 и даже в 1000 раз существующих в России, европейских странах и в США. Эти различия обусловлены признанием или непризнанием возможности развития неблагоприятных биологических эффектов под влиянием электромагнитных излучений (ЭМИ) нетепловой интенсивности (до 1 мВт/см²).

В США и ряде европейских стран более высокие нормативные уровни основаны лишь на острых кратковременных воздействиях ЭМП и на исключении заметного нагрева тканей организма (теплого эффекта). В то же время отечественные исследования [48], начиная с 60-х годов XX века, показали наличие прямого повреждающего действия ЭМП на головной мозг, морфологическую структуру нейронов, функции центральной нервной системы (ЦНС), на изменение иммунного и биохимического статуса организма, на ухудшение репродуктивной функции при хроническом облучении животных с плотностью потока энергии (ППЭ) выше 50 мкВт/см².

Эти исследования явились основой нормирования ЭМП высоких и сверхвысоких частот. Были установлены значения порогов вредного действия (ПДВ) и предельно допустимые уровни (ПДУ) воздействия этих излучений, которые лежали значительно ниже порогов теплового воздействия.

В то же время подробный анализ результатов экспериментальных исследований на животных и данных об ухудшении здоровья персонала, длительное время подвергавшихся воздействию таких ЭМИ, позволяет поставить вопрос о дальнейшем снижении допустимых уровней воздействия для персональных работников и населения.

При воздействии ЭМП РЧ нетепловых интенсивностей ответная реакция организма появляется на всех уровнях – клеточном, системном, организменном. Можно выделить в качестве критических основные системы организма, ответственные за его адаптацию – нервную, эндокринную, иммунную и репродуктивную. Как и при воздействии ионизирующих излучений (ИИ) установлено наличие прямого действия ЭМП на мозг (непосредственное повреждение нейро-

нов в коре головного мозга, гипоталамусе, на память и состояние рефлекторной деятельности).

Экспериментальные данные о функциональном состоянии рецепторного аппарата и ЦНС при длительном воздействии ЭМП СВЧ с небольшими интенсивностями ($40-115 \text{ мкВт/см}^2$) свидетельствовали о преобладании процессов торможения в ЦНС в отдаленные сроки после воздействия, а также о сдвигах в ее функциональном состоянии изменением активности холинэстеразы в крови. Биохимические исследования облученных крыс показали нарастание глубоких изменений в углеводном, белковом и энергетическом обмене с увеличением интенсивности воздействия ЭМП. Наблюдался также мембраноповреждающий эффект, который мог приводить к замедлению транспорта электронов по дыхательной цепи и снижению эффективности энергообразования.

Структурные поломки при повышении интенсивности и длительности воздействия ($50-1000 \text{ мкВт/см}^2$, до четырех месяцев облучения животных) явились причиной стимуляции биосинтетических процессов в тканях. Таким образом обнаружен патогенетический характер действия СВЧ ЭМП с плотностью потока энергии более 25 мкВт/см^2 на метаболизм клеток. Исследование иммунологической реактивности организма показало нарушение антигенной структуры мозга, изменение антигенного состава тканей мозга, печени, почек, селезенки, исчезновение части нормальных антигенов. Исследовалось также влияние СВЧ ЭМП на течение беременности и состояние потомства облученных самок крыс, установлено негативное влияние на рождаемость, смертность плодов крыс, неблагоприятные эффекты у потомства.

Результаты многолетних исследований послужили основанием для нормирования и установления предельных значений интенсивности воздействия ПДУ и энергетических экспозиций ЭМП УВЧ и СВЧ диапазонов.

Анализ длительных медико-гигиенических и эпидемиологических обследований людей показал, что длительное воздействие на организм человека ЭМП так же как и действие ионизирующего излучения приводят к одинаковым ранним клиническим эффектам – функциональным нарушениям в нервной системе.

По мере усиления тяжести заболевания определены три синдрома – астенический, астено-вегетативный и гипоталамический. Наруше-

ния в сердечно-сосудистой системе проявляются в начальный период в виде нейроциркуляторной дистонии, характеризуемой лабильностью пульса и артериального давления, наклоном к гипотонии, болями в области сердца. Сопоставление развивающейся патологии в организме человека при действии ИИ и ЭМП приводит к выводу о схожести этиологии, проявляющейся в основном в развитии нарушений в ЦНС, сердечно-сосудистой системе, системе кровообращения, нарушениями процессов регуляции, обусловленными снижением физиологических и психических резервов организма.

В настоящее время среди населения широко распространяется сотовая телефонная связь, поэтому люди подвергаются воздействию ЭМП ультравысоких и сверхвысоких частот. В результате проведенных эпидемиологических обследований установлено [48], что такое воздействие приводит к истощению функциональных возможностей адаптивных механизмов и снижению устойчивости организма человека к дополнительным неблагоприятным внешним воздействиям и, следовательно, к повышению частоты заболеваемости.

Аналогично действию ИИ на профессионально занятых работников атомной промышленности у работающих в полях ЭМИ диагностируются гипертоническая болезнь, церебральный атеросклероз, увеличение частоты инфарктов и мозговых инсультов. С увеличением длительности работы развиваются также патологии различных органов и систем. У женщин, работающих с генераторами СВЧ, чаще встречаются болезни половых органов, осложнения беременности и родов, нарушения менструального цикла, возрастает частота врожденных уродств детей.

Систематическая работа с компьютерами и другими видеотерминалами более 20 часов в неделю должна рассматриваться как опасная с точки зрения генеративной функции. Даже при небольшом сроке работы с такими источниками наблюдается ухудшение здоровья работниц с последующими патологическими изменениями.

Таким образом, обобщая данные по неблагоприятным последствиям для человека воздействия ЭМП высоких и сверхвысоких частот, и сравнивая их с последствиями от действия ИИ, можно констатировать следующее.

1. Общим является возникающее значительное напряжение регуляторных процессов в организме, приводящее к повышению скорости истощения его компенсаторных резервов. Это приводит к

снижению его адаптационных возможностей даже после прекращения действия излучений: увеличивается вероятность развития заболеваний (прежде всего ЦНС и сердечно-сосудистой системы), ухудшаются показатели состояния других систем. При действии иных факторов ОС отмечается неспецифический характер отдаленных последствий, связанных прежде всего с проявлением патологии основных регуляторных систем организма. Это приводит к ускоренному старению и сокращению продолжительности жизни, например, при повышенных уровнях воздействия ИИ на 3-5 лет.

2. По результатам обследования последствий воздействия излучений на нейроэндокринную и сердечно-сосудистую системы регуляции организма в отдаленном периоде при одинаковых степенях нарушений показателей здоровья можно сопоставлять действующим значениям напряженности электромагнитного поля (значениям ППЭ и энергетических экспозиций) соответствующие значения мощности дозы и поглощенной дозы ИИ.

3. Несмотря на соблюдение уровней воздействия ЭМП в пределах существующих в настоящее время нормативных значений, по мере увеличения стажа работы, наблюдается развитие серьезных патологий в ЦНС, сердечно-сосудистой, эндокринной и других системах.

4. Оценки риска отдаленных последствий воздействия радиации за период профессиональной деятельности (сокращение продолжительности жизни от 1 до 4 лет, при суммарном радиационном риске от 3 до 12 % соответственно) оказываются соизмеримыми при воздействии электромагнитных излучений для профессионалов.

5. Изложенные материалы демонстрируют необходимость учета при нормировании вредных факторов воздействия ЭМП рисков снижения компенсаторных резервов организма и возможных заболеваний ЦНС и сердечно-сосудистой системы, нарушений в системе кровообращения, развития опухолей, увеличения частоты смертности в отдаленный период.

6. Рассмотренные результаты исследований указывают на повышенную чувствительность детей и подростков к ЭМП, особенно детского мозга к вредному воздействию сотовых телефонов.

Влияние на здоровье человека иных хронических экологических факторов

Население в различных местах проживания подвергается, как правило, целому ряду неблагоприятных экологических, в том числе социальных факторов воздействия – химических, биологических, психологических, социальных. Эти факторы различной интенсивности, длительности и динамики могут приводить к напряжению регуляторных систем организма, повышению скорости снижения адаптационных ресурсов и, как следствие, увеличению риска смертности для всех возрастных групп населения.

Была осуществлена попытка распространения на человека модели радиационной скорости смертности млекопитающих и зависимости от возраста компенсаторных резервов организма в условиях длительного воздействия иных неблагоприятных факторов [51, 52]. Подход был основан на предположении, что изменение компенсаторно-восстановительного потенциала организма $Q(t)$, определяющего его адаптационные возможности и жизнеспособность в условиях длительного воздействия факторов влияния, может быть записано по аналогии с уравнением (2.32) в виде:

$$Q(t) = Q_0 \exp\{-(\lambda_0 + B_p \Gamma + B_3 I_3 + B_x I_x + B_c I_c)t\} \quad (2.35)$$

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 , а следующие три функционала – соответственно от интенсивности воздействия ЭМИ, химической нагрузки и интенсивности длительного социального стресса, которые определяют степень включения и истощения компенсаторного резерва $Q(t)$ при компенсации возникающих изменений и поддержания гомеостаза.

Далее 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:

$$\mu(t) = \mu(0)\exp\{(\lambda_0 + B_p\Gamma + B_3I_3 + B_xI_x + B_cI_c)t\}, \quad (2.36)$$

в котором учтены интенсивность воздействия ионизирующих излучений, химическое загрязнение ОС, социальное напряжение, повышающие интенсивность смертности.

Если факторы негативного воздействия начинают действовать с момента времени t_0 , то для расчета в формуле (2.36) нужно заменить t на $(t - t_0)$, а $\mu(0)$ на $\mu(t_0)$.

Для поиска параметров B_i необходима обработка специальных экспериментов, в которых наиболее существенным оказывается влияние только одного из факторов воздействия. В работах [48-52] рассчитаны значения параметров B_p для случаев хронического и острого ионизирующего облучения.

Параметры B_3 для случая воздействия ЭМИ могут быть найдены по результатам эпидемиологических обследований профессионально занятых работников, систематически подвергающихся действию ЭМИ. Оценки влияния могут проводиться по частоте нарушений в системах кровообращения, центральной нервной и сердечно-сосудистой системах.

В настоящее время, особенно в России после развала СССР, возросла интенсивность социального стресса у населения в связи, прежде всего, с обнищанием основной части населения, принципиальным изменением трудовых отношений, не обеспечивающих гарантий постоянного и достойного заработка. Психологическая напряженность существенно возросла с 1990 г. ввиду резкого снижения доходов в большинстве семей, падения престижа и востребованности значительного числа профессий, распада большинства предприятий или их существенной переориентации в сторону коммерческой деятельности с целью выживания, увеличения уровня безработицы.

Последствием подобного развития капитализма в России явился демографический кризис, продолжающийся развиваться до настоящего времени. В некоторых регионах психологическая напряженность дополнительно усиливается за счет стихийных бедствий и ограничений помощи со стороны государства.

Ограбление народа в виде коррупции и прибылей олигархов, чиновников всех уровней приобрело государственные масштабы,

сравнимое с бюджетом страны. Каждый из этих факторов дает свой вклад в интенсивность стресса, который вряд ли удастся учесть по отдельности, однако их общее влияние на ухудшение состояния здоровья населения, по-видимому, является определяющим. Это влияние наиболее целесообразно оценивать по интегральному показателю здоровья населения – продолжительности жизни.

Основными источниками химического загрязнения в городах являются выбросы химических токсикантов в атмосферу в виде аэрозолей, которые, распространяясь в атмосфере, выпадают на земную поверхность и создают загрязненность почв и водоемов. Дальность выпадения аэрозолей зависит от размеров частиц – чем тяжелее частицы, тем ближе к источнику они оседают на земную поверхность.

Частицы с размерами менее 10 мкм могут очень длительно витать в воздухе, обладая наиболее проникающим действием в дыхательные пути. Основными источниками загрязнения в городах являются предприятия черной и цветной металлургии, энергетического и машиностроительного комплексов, нефтехимии и нефтепереработки, производства химических удобрений, органического синтеза, мусороперерабатывающих заводов, транспорта. К городам с очень высокими выбросами в атмосферу относятся Норильск, Москва, Магнитогорск, Новокузнецк и др.

Значительный вклад в суммарное химическое воздействие на человека в основном за счет органических соединений в городах оказывают выделения полимерных отделочных материалов внутри зданий и помещений: древесно-стружечные плиты, пленки, пластики, лакокрасочные материалы, синтетические покрытия. Многие из выделяющихся органических соединений относятся к первому (ртуть, свинец, соединения хрома, бензоальфапирен) и второму классам токсичности, являются канцерогенами. При этом максимальную химическую нагрузку люди получают в рабочее время (30-68 %), в жилых и общественных зданиях (25-56 %), в транспорте (1-13 %), на открытом воздухе (2-9 %).

Основными источниками загрязнения поверхностных водоемов и рек в городах являются сбросы плохо очищенных вод промышленных предприятий, свалки мусора и отходов. Качество воды оценивают в гигиенических исследованиях по 30 и более показателям. Минеральные вещества и органические соединения в сточных водах создают благоприятную среду для бактерий и вирусов, а высокомо-

лекулярные галоидсодержащие соединения, такие как хлорлигнинны, поглощая хлор в водопроводной сети, снижают эффект обеззараживания питьевых вод и усиливают опасность эпидемиологического заражения. Более 200 веществ и соединений отмечается по данным химического мониторинга в воздухе и в составе пыли, до 230 соединений – в воде и почве. Большое число возможных токсикантов предполагает выбор наиболее приоритетных химических веществ, указываемых в нормативных документах, которые могут представлять опасность для здоровья населения.

Списки наиболее приоритетных и значимых в гигиеническом отношении химических веществ публикуются, однако наиболее полная информация о них относится к атмосферному воздуху. Поэтому в специальной литературе рассмотрены подходы к установлению обобщенного показателя химической нагрузки только для атмосферного источника загрязнения.

Рассмотрим два существующих подхода. В первом варианте интегральный показатель интенсивности химической нагрузки за счет загрязнения атмосферы предложено рассчитывать в виде:

$$I_x = \sum_{i=1}^n (1/f)(C_i/\text{ПДК}_i) = \sum_{i=1}^n (1/f)K_i, \quad (2.37)$$

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.

Однако, как показывает анализ результатов расчетов по этой формуле, при оценке состояния здоровья большинства населения России показатели интенсивности экологической нагрузки слабо коррелируют с относительной частотой отдельных видов заболеваний, а в ряде случаев вообще отсутствует. Поэтому ранжирование регионов по степени химического загрязнения и воздействия других факторов на основе показателя экологической нагрузки не соответствует ранжированию по целому ряду заболеваний.

Второй, альтернативный подход [48], предполагает представить интенсивность химической нагрузки на население I_{xj} от загрязнения одной из j -х сред (воздух, вода, почва) в виде:

$$I_{xj} = \sum_{i=1}^n A_{ij} [1 + \lg(C_{ij}/\text{ПДК}_{ij})] = \sum_{i=1}^n A_{ij} [1 + \lg(K_{ij})], \quad (2.38)$$

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 i -х загрязнителей j -х сред (воздух, вода, почва) может быть определена выражением:

$$I_x = \sum_{j=1}^m a_j \sum_{i=1}^n A_{ij} [1 + \lg(K_{ij})], \quad (2.39)$$

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

Однако 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:

$$I_x = \ln(W/W_p) \text{ при } W > W_p, \quad (2.40)$$

где W – общие объемы выбросов вредных веществ за год в изучаемом районе, W_p – пороговое значение выбросов за год, при увеличении которого отмечается достоверное ухудшение показателей здоровья населения.

Продолжительность жизни населения в СССР к 1965 г. достигла своего максимума – 65 лет. В последующие годы в связи с интенсивным развитием промышленности и введением новых технологий наблюдалась обратная тенденция – увеличение заболеваемости и смертности населения.

В течение 30 лет с 1961 по 1991 гг. коэффициенты смертности в промышленных центрах России (Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород и Самара, Екатеринбург, Пермь) увеличились почти на 60-70 %. Такая тенденция отсутствовала во многих странах Европы, в США, Канаде, Японии. С 1991 г. в этих центрах России наблюда-

лось резкое увеличение коэффициентов смертности до 50 % по отношению к 1991 г. в 1994 и 2000 гг. с почти таким же резким уменьшением в 1998 г.

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

$$\Delta \ln[\mu(t)]/\Delta t = B_x \ln(W/W_n), \quad (2.41)$$

где $B_x = 0,009 \text{ год}^{-1}$.

В результате изменение коэффициентов смертности при преимущественном химическом загрязнении ОС запишется следующим образом:

$$\mu_x(t) = \mu(t) \exp[0,009\tau \cdot \ln(W/W_n)], \quad (2.42)$$

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.

Отметим, что рассмотренный развитый подход позволяет прогнозировать риски здоровью по показателю интенсивности смертности на экспоненциальном участке кривой, не распространяясь на участки детской, подростковой смертности и смертности долгожителей.

2.4. Кинетическая теория старения живых систем

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

Изучение механизмов и факторов (химических, физических, социальных, биологических) влияния окружающей среды на биосистемы (БС) – живые системы в целом и, в частности, на здоровье человека представляет собой актуальную научно-практическую задачу профилактической и клинической медицины.

Интегральным показателем качества жизни считается ее продолжительность. К настоящему времени предложено много теорий старения [3], рассмотрены вопросы влияния токсичных веществ на приспособительные механизмы организма, физических и социаль-

ных факторов на продолжительность жизни, используются положения биологической термодинамики и теории неравновесных систем применительно к их саморегуляции и жизнедеятельности.

Одним из наиболее перспективных с точки зрения дальнейшего развития теории старения считается адаптационный подход и методы анализа процесса старения, основанные на законах термодинамики и накоплении системных повреждений БС, приводящих в конечном итоге к ее гибели.

Рассмотрим базовую математическую модель влияния ОС на старение БС на основе концепции ее непрерывной адаптации с момента рождения [8, 56].

С точки зрения теории адаптивного реагирования, с момента рождения жизнь человека и любой БС, как процесс поддержания жизни, является постоянной адаптацией к ОС.

Будем считать адаптацию БС любого уровня (организма в целом, его отдельных систем, органа, ткани, клетки) однотипным процессом и, в общем виде, как конкуренцию процессов разрушения, или деструкции, и восстановления, или рекомбинации, и повреждений, с момента рождения до перехода в новое состояние (патология, смерть).

Процессы внутриутробного развития здесь рассматривать не будем. Тогда момент рождения $t = 0$ БС есть начало процессов воздействия 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 [21], уравнений химической кинетики и принципа Ле-Шателье устойчивости любой системы для реализации химического равновесия прямой и обратной реакций, можно получить следующее феноменологическое кинетическое уравнение:

$$\frac{dn}{dt} = K_{0r} \cdot \varphi_r(n) \cdot \exp(-E_g) - K_{0d} \cdot \varphi_d(n) \cdot \exp\left(-E_g + \frac{\mu \cdot n_0}{n}\right), \quad (2.43)$$

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 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 (2.43) предполагает, что воздействия ОС равномерно распределено между всеми функциональными связями БС.

Кинетические законы деструкции и восстановления связей выберем, для определенности, в виде:

$$\varphi_d(n) = (n/n_0)^{m_d}, \quad \varphi_r(n) = (1 - n/n_0)^{m_r}, \quad (2.44)$$

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

$$0 \leq D = 1 - \left(\frac{n}{n_0}\right) \leq 1, \quad \tau = (Kd/n_0) \cdot t, \quad (2.45)$$

уравнение (2.43) принимает вид:

$$dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \exp(\mu/(1 - D)) - \alpha D^{m_r}, \quad (2.46)$$

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

Уравнение (2.46) 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 (2.46) 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 ($\varkappa=0$).

Уравнение (2.46) принимает вид $\frac{dD}{d\tau} = (1 - D)^{m_d}$, откуда следуют соотношения:

$$\tau(D) = \int_{1-D}^1 \frac{dx}{x^{m_d}} dx = \frac{1 - (1-D)^{1-m_d}}{1-m_d} \quad (2.47)$$

$$D(\tau) = \left[\frac{(m_d - 1)\tau}{1 + (m_d - 1)\tau} \right]^{\frac{1}{m_d - 1}}$$

Из (2.47) 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 ($D = 1$), причем тем медленнее, чем больше m_d .

При $m_d < 1$ долговечность τ_{mb} конечна и растет 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 растет с ростом m_d . С уменьшением скорости деструкции долговечность БС возрастает.

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

Уравнение (2.46) принимает вид $dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \exp\left(\frac{\mu}{1-D}\right)$, откуда следует

$$\tau = \frac{1}{\mu^{(m_d-1)}} \int_{\mu}^{\mu/(1-D)} x^{m_d-2} \cdot \exp(-x) dx. \quad (2.48)$$

Для целочисленных значений $m_d \geq 2$ интеграл в (2.48) выражается через элементарные функции [15], что в этом случае позволяет получить

$$\tau(D) = \mu^{1-m_d} \left\{ f(\mu) - f\left[\frac{\mu}{(1-D)}\right] \right\}, \quad (2.49)$$

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 (2.39) определяется выражение для долговечности системы

$$\tau_{mb} = \lim_{D \rightarrow 1} \tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot f(\mu). \quad (2.50)$$

При $m_d = 2$ выражение (2.49) имеет простое решение относительно D (рис. 2.1):

$$D(\tau) = \left\{ 1 + \frac{\mu}{\ln(\exp(-\mu) - \mu \cdot \tau)} \right\}, \quad (2.51)$$

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

При $\mu \gg 1$ подынтегральная функция в (2.48) имеет резкий максимум для любых m_d . Тогда, используя метод интегрирования быстро меняющихся функций, получим:

$$\tau_{mb} = \begin{cases} (1/|\mu + 2 - m_d|) \cdot \exp(-\mu), & \text{при } m_d < 2 \\ (\tau_{mb})_{max} \cong \sqrt{\frac{\pi}{2}} \cdot \mu^{\frac{3}{2}} \cdot \exp(-\mu), & \text{при } m_d = 2 + \mu \\ \sqrt{2\pi} \mu^{1-m_d} \cdot (m_d - 2)^{m_d - \frac{3}{2}} \cdot \exp(2 - m_d), & m_d > 2 + \mu \end{cases} \quad (2.52)$$

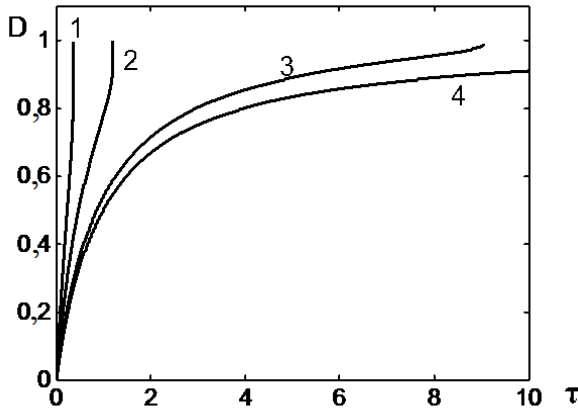


Рис. 2.1. Зависимость поврежденности D биосистемы от времени τ для различных значений отрицательной нагрузки при отсутствии самореабилитации поврежденных связей и $m_d=2$. Значения μ : кривая 1 - 1; кривая 2 - 0,5; кривая 3 - 0,1; кривая 4 - 0

При $m_d = 2$ решение (2.52) совпадает с точным (2.51). Как следует из (2.52), 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 (2.46) видно, если при каком-то $\tau = \tau_s$ значение $D(\tau) = D_s$, где D_s – корень уравнения

$$(1 - D)^{m_d} \exp[\mu/(1 - D)] = \alpha \cdot D^{m_r}, \quad (2.53)$$

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, т.е. 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, 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 [40]. 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

$$m_r \cdot (1 - D_{cr}) = D_{cr} \cdot [\mu_{cr}/(1 - D_{cr}) - m_d]. \quad (2.54)$$

Рис. 2.2 иллюстрирует условие нарушения динамического равновесия: если кривая 4 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. 2.2) – это состояние неустойчивого равновесия.

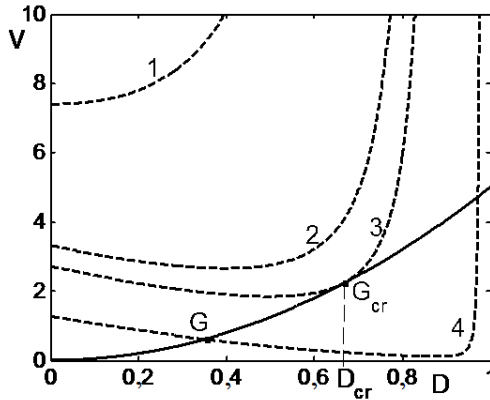


Рис.2.2. Зависимость скоростей dD/dt деструкции Vd (---) и восстановления Vr (—) связей БС от поврежденности D для различных значений μ . В точке $G(Vd=Vr)$ наступает устойчивое ($D=\text{const}$) динамическое равновесие. В точке G_{cr} динамическое равновесие становится критическим: при $D > D_{cr}$ 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 (2.45), из (2.54) следует, что

$$D_{cr} = \left[1 + 2\mu_{cr} / (M + \mu_d - m_{cr}) \right]^{-1}, \quad (2.55)$$

$$M = \sqrt{(\mu_d - m_{cr})^2 + 4\mu_{cr} m_{cr}}$$

а из (2.54) получим:

$$\begin{aligned} \varkappa &= D_{cr}^{-m_r} \cdot (1 - D_{cr})^{m_d} \cdot \exp\left(\frac{\mu_{cr}}{1 - D_{cr}}\right), \\ \mu_{cr} &= (1 - D_{cr}) \ln\left(\frac{(\varkappa D_{cr})^{m_2}}{(1 - D_{cr})^{m_1}}\right). \end{aligned} \quad (2.56)$$

При известных значениях m_d , m_r и \varkappa выражения (2.55) и (2.56) позволяют определить 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 $(1 - D)^{m_d} \exp(\mu / (1 - D)) \gg \varkappa D^{m_r}$. 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 $\frac{d^2 D}{d\tau^2} = 0$. Когда адаптация существенна, то долговечность БС

$$\tau_{mb} = \int_{1-D}^1 \left[x^{m_d} \exp(\mu / x) - \varkappa (1 - x)^{m_r} \right]^{-1} dx \quad (2.57)$$

как и кинетика ее поврежденности D , требует проведения численного анализа. Пример расчетов приведен на рис. 2.3.

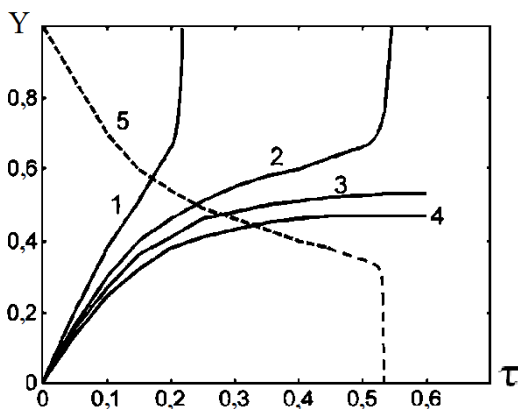


Рис. 2.3. Зависимости $Y(\tau)$ поврежденности (D) и функции дожития ($1-D$) БС от времени τ при $\alpha=10$ и $m_{d,r} = 2$ ($\mu_{cr}=1,248$, $D_{cr}=0,616$) для различных значений μ : кривая 1 – 1,5; кривые 2 и 5 – 1,3; кривая 3 – 1,2; кривая 4 – 1,1.

Кривые 2 и 5 на рис. 2.3 со срывом адаптации соответствуют типовой кривой гомеостаза биосистем, принятой в геронтологии.

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).

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, воз-

действие 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 ОС живых и неживых систем

нет, больше общего, чем различного: они имеют одинаковые идеологическое содержание и структуру [22, 57].

Дальнейшее развитие данной математической модели требует анализа основного уравнения (2.46) при нестационарном воздействии ОС, исключения состояния «математического бессмертия», поиска эмпирических параметров модели, оценки допустимых уровней воздействия ОС 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 можно учесть и саморазвитие БС, если в правую часть уравнения (2.46) добавить положительный член, растущий с увеличением концентрации функциональных связей, а повышенную детскую смертность – параметрами $\mu(t)$ и $\alpha(t)$, отражающими стресс при рождении и несовершенную адаптацию к новой ОС.

2.4.2. Оценка риска здоровью населения при стационарных и нестационарных воздействиях факторов окружающей среды различного происхождения

В данном разделе рассмотрен подход к оценке интегральных показателей здоровья населения на основе кинетической теории старения живых систем [6-8, 55, 56].

Процесс структуризации-деструктуризации материи представляет собой одну из основных форм ее движения. Ранее была изложена базовая математическая модель старения биологических систем (БС). Концепция подхода основана на двух постулатах: постоянной адаптации БС к окружающей среде (ОС) с момента рождения системы до ее гибели и непрерывной структуризации-деструктуризации БС, как противоположно направленных процессов, обеспечивающих 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 структурирования 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 одним из факторов, определяющих кинетику старения с момента рождения БС.

Базовая математическая модель в безразмерных величинах имеет вид:

$$dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp(\mu/(1 - D)) - \alpha \cdot D^{m_r}, \quad (2.58)$$

где D – степень повреждения БС (риск), $(0 \leq D \leq 1)$;

μ – безразмерный параметр воздействия ОС;

$\alpha = \frac{K_r}{K_d} = \frac{K_{or}}{K_{od}}$ – 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 $\alpha(\tau)$ считались постоянными, не зависящими от времени. Эта модель, основываясь на концепции адаптивного реагирования, отражает общие закономерности, наблюдаемые в медицинской статистике (типичная гомеостатическая кривая, функция дожития, соблюдение закона Гомпертца–Мейкема), вводит понятие негативного воздействия ОС, критического состояния БС и срыва адаптации. Она однотипна для БС любой сложности – клетки, ткани, органа, внутренней системы, организма, популяции.

Однако модель допускает состояние бессмертия при величинах негативных нагрузок $\mu(\tau)$ на БС менее критических μ_{cr} , не учитывает заметное уменьшение скорости смертности для долгожителей. Кроме того, модель не описывает наблюдаемый в специальных ток-

сикологических экспериментах отклик БС в виде затухающей осцилляции при импульсном (часы, сутки) введении яда в БС. 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 (2.48) запишем в виде

$$-A_r = \alpha \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau / \tau_r) \quad (2.59)$$

где τ_r – характерное время релаксации истощения адаптационно-го резерва, например, в результате ослабления иммунитета и других возможных причин, $m_{em} > 0$. Выражение (2.59) имеет, в отличие от монотонно растущего рекомбинационного члена в (2.58) с увеличением D , максимум, что отражает как увеличение, так и истощение адаптационных возможностей биосистемы в процессе гомеостаза.

Из условия экстремума выражения (2.59) $\partial A_r / \partial D = 0$ вычисляется значение $D = \hat{D}$, соответствующее максимуму скорости адаптации:

$$\hat{D} = \frac{m_r}{m_r + m_{in}} \cdot \alpha \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_r}\right) \quad (2.60)$$

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:

$$D_{ad}^{ext} = \varkappa \cdot \exp(-\tau / \tau_r) \cdot \begin{cases} 0,50 \\ 0,33 \\ 0,25 \end{cases} \text{ при } \begin{cases} m_{em} = 1 \\ m_{em} = 2 \\ m_{em} = 3 \end{cases} \quad (2.61)$$

Базовая модель допускает математическое бессмертие БС при значениях параметра внешнего воздействия $\mu(\tau) < \mu_{cr}(\tau)$. Введение экспоненциального множителя в рекомбинационный член (2.49) запускает процесс, при котором действующая исходно докритическая величина $\mu(\tau)$ через некоторое время «условного бессмертия» БС оказывается для нее критической.

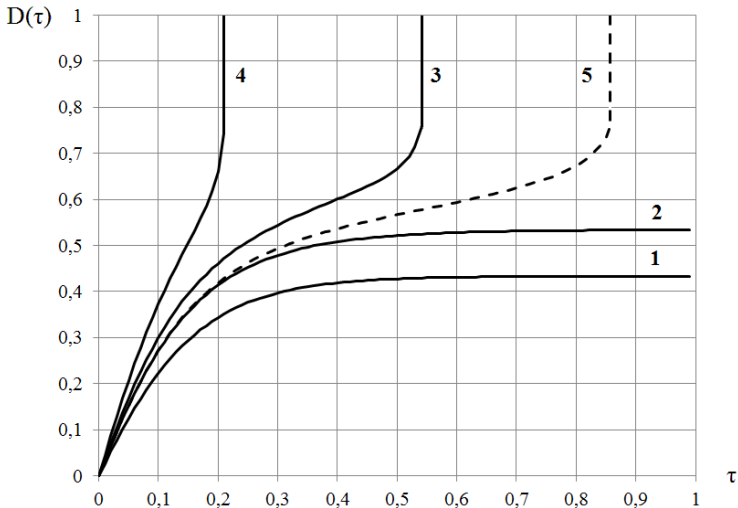


Рис. 2.4. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ . Кривые 1 ($\mu = 1,1$); 2 ($\mu = 1,2$); 3 ($\mu = 1,3$); 4 ($\mu = 1,5$) соответствуют кинетическому уравнению старения (2.58) при значениях параметров $\kappa = 10$, $m_d = m_r = 2$; (для этого случая $\mu_{cr} = 1,248$, $D_{cr} = 0,616$); кривая 5 ($\mu = 1,2$) соответствует кинетическому уравнению (2.58) с рекомбинационным членом (2.59), в котором $m_{em} = 0$ и $\tau_r = 5$

Произведение $\varkappa \cdot \exp(-\tau / \tau_r)$ 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 параметр $\mu(\tau) > 0$ (рис. 2.4).

Учет нестационарности негативного воздействия

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 при условии незначительных ее колебаний вблизи среднего значения.

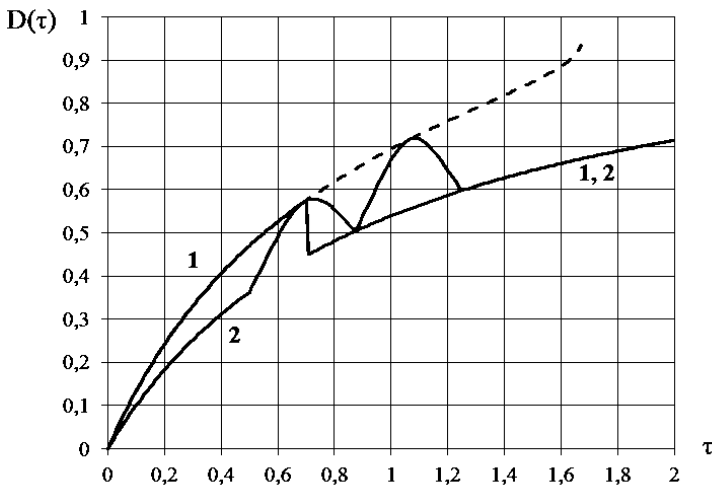


Рис. 2.5. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения старения (1) при $\alpha=0, md=2$.

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

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

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

В то же время, при чрезвычайных ситуациях аварийного характера могут возникнуть резкие изменения негативного воздействия во времени. Такие воздействия необходимо учитывать в модели, вводя реальные зависимости $\mu(\tau)$ (рис.2.5).

Введение зависимости μ от времени t принципиально усложняет решение кинетического уравнения (2.58), сводя его решение к численным методам.

Особый интерес представляют случаи импульсного токсического воздействия на БС.

На основании анализа и обобщения результатов экспериментов проанализированы и описаны математически общие закономерности адаптационной способности организма при повторных химических воздействиях на большом экспериментальном массиве данных (более 8000 животных, десятки тысяч измерений) [16].

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 типа яда и пути поступления яда в организм. Отклик системы при таких воздействиях яда в переносимых дозах представляет собой затухающую, осциллирующую кривую, стремящуюся к некоторому установившемуся значению (рис 2.6). Длительность осцилляции наблюдалась до десятков суток при длительности первичных импульсов (поступление яда) в пределах одних суток.

Изменение параметра $\mu(t)$, связанное с «внутренними» свойствами биосистемы – запаздыванием ее отклика на изменение внешнего воздействия и «подстройку» к оптимальному состоянию, можно учесть [16], введя соответствующие функции:

$$\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau) \left\{ 1 - \exp \left[- \left(\frac{\tau}{\tau_1} \right)^\gamma \right] \right\} \left\{ 1 + \left[a \cdot \exp \left(- \frac{\tau}{\tau_2} \right) \right] \sin \beta \tau \right\}, (2.62)$$

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.

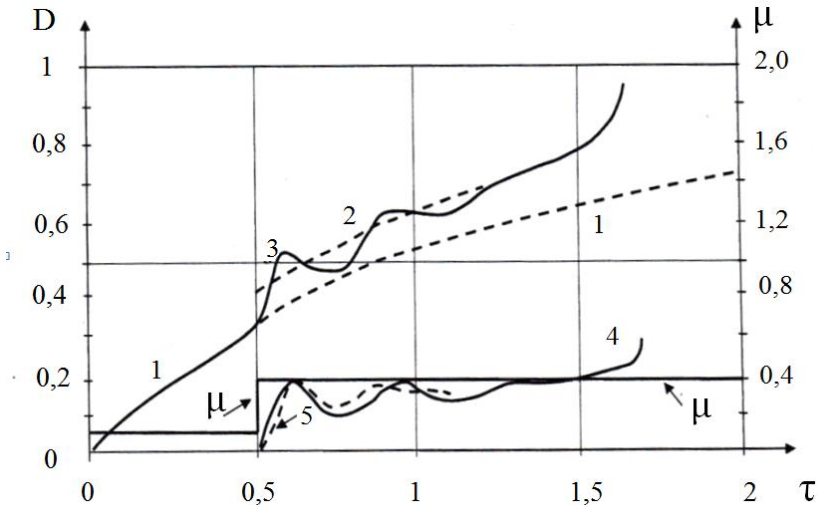


Рис. 2.6. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения (2.58) при $\alpha=0$ и $m_d=2$. Кривая 1 соответствует случаю $\mu=0,1$; кривая 3 соответствует значениям $\mu(\tau)$ в виде зависимости (2.62) при значениях параметров $\mu_{en} = 0,4$; $\tau_1 = 0,043$; $\gamma=2$; $a=0,4$; $\tau_2 = 0,368$; $\beta=18$ 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, приведенные в работе [13], при импульсном токсическом воздействии на животных

Из выражения (2.62) следует, что в случае $\mu_{en}(\tau) = \text{const}$, амплитуда α 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

$$\exp(-\tau/\tau_i)|_{\tau=\bar{\tau}} \cong 0,05. \quad (2.63)$$

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

Моделирование детской смертности.

Детская смертность, как правило, различная и высокая, существенно выше, чем в молодом и зрелом возрасте 20-40 лет, 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 к 10-15 годам. Дети могут рождаться с врожденными дефектами, испытывать родовые травмы и сильный нервный стресс при рождении, попадая в новую для него ОС.

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:

$$\mu(\tau) = \mu_0(\tau) + \mu_1(\tau). \quad (2.64)$$

При явном отличии детской смертности от смертности в зрелом возрасте можно отыскать характеристики параметра $\mu_0(\tau)$ по результатам клинических наблюдений за состоянием ребенка и наилучшего соответствия показателей состояния БС результатам модельных расчетов.

Моделирование смертности долгожителей

Хотя медицинская статистика наблюдений за долгожителями невелика, тем не менее имеющиеся клинические факты констатируют существенное замедление с возрастом скорости их смертности [25]. Математическая модель Гомпертца–Мейкхема и базовая кинетическая математическая модель это не учитывают.

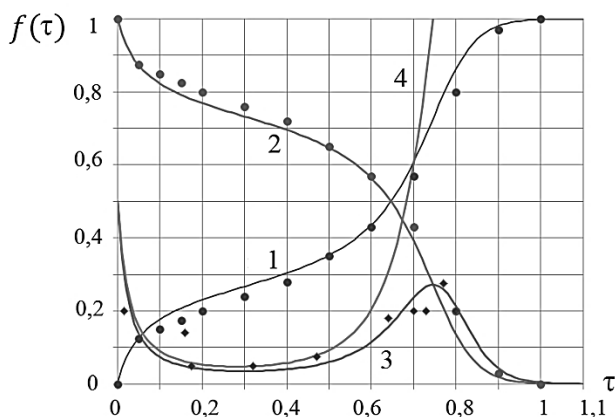


Рис. 2.7. Сравнение расчетных результатов, полученных по кинетической теории старения, с экспериментальными данными [25] для когорты населения, по показателям кумулятивной функции смертности $D(\tau)$, плотности вероятности распределения смертности $\partial D/\partial\tau$, кумулятивной функции дожития $1 - D(\tau)$. Результаты получены из решений кинетического уравнения (2.55) 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

Анализ характера замедления интенсивности смертности долгожителей позволяет это замедление учесть введением дополнитель-

ного коэффициента θ в показатель экспоненты в уравнении (2.58) 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. 2.7).

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

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1 - D)^{m_d} \exp \left[\frac{\mu(\tau)}{1 - \theta D} \right] - \alpha D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp \left(-\frac{\tau}{\tau_r} \right), \quad (2.65)$$

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 уравнения (2.65):

$$D(\tau) = \int_0^{\tau} \frac{\partial D}{\partial \tau} d\tau. \quad (2.66)$$

Продолжительность жизни (долговечность) БС $\tau = \tau_{mb}$ отыскивается из решения (2.66) при значении поврежденности БС $D = 1$, т.е., из решения уравнения

$$\int_0^{\tau_{mb}} [\partial D / \partial \tau] d\tau = 1. \quad (2.67)$$

Биологический возраст БС определяется степенью поврежденности D .

Кинетическое уравнение (2.65) 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, исходя из 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. Это синдром иммунодефицита, клеточной дистрофии, снижение репарационной регенерации и повышение риска возникновения опухолей, общее снижение функций организма, органов, клеток, мембран, метаболические изменения, синдром хронической дезадаптации и другие изменения всех регуляторных процессов (нервных, эндокринных и др.). 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 будет свой набор параметров, отличающихся в той степени, в какой наблюдаются реальные отличия индивидуальных БС или их множеств, с теми особенностями, которые обусловлены характеристиками ОС.

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 эффективным являются целенаправленные действия по уменьшению уровня негативного воздействия ОС – $\mu(\tau)$. Такое управленческое воздействие может быть принято лишь на основе установления этиологии заболевания и основного источника негативного влияния. Надежное установление причины и источника негативного воздействия ОС может быть осуществлено на основе медико-экологического мониторинга состояния здоровья БС, качества ОС и оценок рисков здоровью.

Уменьшение интенсивности негативного воздействия приводит к изменению уровня состояния здоровья БС, соответствующего меньшей скорости старения и увеличению продолжительности жизни. Медицинское вмешательство может привести лишь к временному улучшению состояния здоровья, так как возврат БС в те же внешние условия приведет к продолжению процесса старения при той же интенсивности негативного воздействия ОС.

Кардинальным является принятие управленческих решений, обеспечивающих либо исключение источника негативного воздействия, либо существенное уменьшение уровня этого воздействия. Медицинское вмешательство, устраняющее дородовые и родовые негативные воздействия, может существенно уменьшить детскую смертность.

Можно полагать, что возможен и другой механизм уменьшения скорости старения, основанный на активном саморегулировании процесса адаптации, благодаря прямой биологической функциональной связи между интенсивностью негативного воздействия $\mu(\tau)$ и скоростью адаптации БС. Введем такую связь в рекомбинационный член уравнения (2.55):

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot \exp\left[\frac{\mu(\tau)}{1-\theta D}\right] - \alpha [1 + \delta \cdot \mu(\tau)] D^{m_r} (1-D)^{m_{em}} \exp\left(\frac{-\tau}{\tau_r}\right), \quad (2.68)$$

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

Введение такой зависимости особенно при надкритических значениях $\mu(\tau)$ может возвращать БС в «условно подкритическое» состояние, скорость старения при котором будет уже определяться не столько первым деструктивным членом, сколько биологически определенном временем релаксации τ_r , входящим в экспоненциальный множитель рекомбинационного члена уравнения (2.65). Однако при выходе БС из зоны подкритических состояний ее по-прежнему неизбежно ждет срыв адаптации.

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 $D^{m_r} \rightarrow (D + \xi \cdot \mu)^{m_r}$.

Таким образом, рассмотренный 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 найдены специальной обработкой статистических медицинских данных, опубликованных в открытых отчетах. Методика такого поиска параметров модели изложена далее в главе 3.

В то же время для оценки рисков возникновения и развития отдельных видов патологий для ограниченных когорт населения или отдельных лиц из населения необходимы исходные данные по дифференциальным показателям здоровья, которые не публикуются в открытой медицинской статистике, а представляют собой закрытые клинические данные, находящиеся в местах обследования пациентов. В этом случае возникают вопросы о формировании таких клинических исходных данных, а также об их статистической представительности, достоверности и надежности с целью их пригодности для математической обработки.

Очевидно, что такой показатель здоровья должен быть сформирован через комплекс характеристик оценки биологического возраста, степени старения, состояния здоровья. В опубликованных работах можно выбрать такие характеристики. Формирование полного и

достаточного множества этих показателей может осуществляться лишь специалистами различных областей клинической и токсикологической медицины, геронтологии, медицинской статистики, экологической медицины и других наук, сопряженных с проблемами старения. Однако в общем виде степень повреждения БС количественно может быть сформулирована в виде:

$$D(\tau) = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \frac{N_i(\tau)}{N_{icr}} \quad (2.69)$$

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.

Таким образом, наблюдаемый с определенного возраста (примерно с 30-40 лет) стохастический процесс устойчивого возрастания смертности населения, при статистической обработке хорошо аппроксимируется экспоненциальной функцией. Позже к экспоненциальной функции был добавлен дополнительный постоянный член, учитывающий наблюдаемую для всех возрастов, примерно постоянную, небольшую компоненту смертности. Однако, две возрастные группы – дети от рождения до 10-15 лет и долгожители, не описываются законом Гомпертца–Мейкхема.

Изложенная здесь кинетическая теория старения живых систем описывает математически в общем виде старение, как процесс непрерывного взаимодействия БС любого иерархического уровня с окружающей средой в виде постоянной адаптации к ней, на основе кинетики процессов структуризации-деструктуризации системы с момента рождения БС до ее перехода в новое состояние (патология, смерть).

Рассмотренный кинетический подход отражает современные представления физики о существовании жизни, как о процессе детерминированной случайности или случайной детерминированности. Этот

принцип дуализма развития жизни отмечался и ранее [9]: Инструкции, закодированные в геноме, «фильтруются» через сеть ограниченный развития, создавая набор возможных фенотипов. На этой стадии работает естественный отбор, сохраняя лишь генотипы, которые адаптируются.

Одним из параметров предложенной математической модели является параметр негативного воздействия, отражающий как внешнее воздействие ОС (антропогенное и природное), так и внутренние негативные факторы, возникающие в процессе развития зародыша, при рождении, а также в процессе жизни. Учет временной зависимости этого параметра позволяет существенно расширить возможности модели.

Наиболее сложным членом в математической модели является член структуризации (адаптации) БС, который отражает обратную связь в БС на разрушающие процессы – чем больше степень деструкции, тем больше скорость восстановления функций БС. Однако в дальнейшем такая зависимость нарушается из-за истощения адаптационных ресурсов, и срыв адаптации становится неизбежным. В модель принципиально возможно ввести процесс саморегулирования БС за счет введения прямой зависимости параметра адаптации от величины параметра негативного воздействия. Можно предположить, что БС находится в состоянии непрерывного колебательного процесса вблизи критического состояния. Это аспект требует дальнейшего развития модели.

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 нелинейна. Большие скорости течения биологического времени наблюдаются в детском возрасте и в старости, наименьшее – в зрелом возрасте и среди долгожителей.

По-видимому, генетический параметр является наиболее устойчивым в течение всей жизни БС. Однако даже небольшие вариации генетического параметра E_g могут существенно повлиять на биологическое время. Так, например, при номинальном значении $E_g = 5$

биологическое время БС со значением $1,05 E_g$ будет течь примерно в 1,3 раза медленнее времени другой БС, имеющей номинальное значение E_g .

Кинетическая математическая модель старения, построенная 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 их когорт и популяций, идентифицировать негативные воздействия. Модель является гибкой, позволяет развивать подход к саморегулированию БС, вводить начальные условия кинетики адаптации, возникновение повреждений при развитии зародыша, моделирование физиологических процессов в организме и их взаимодействие на основе различного типа разветвленных аутокаталитических реакций в элементах БС и регулирующего системообразующего фактора, определяемого основной целью БС.

Наконец, важно подчеркнуть, что основой изложенной кинетической теории старения живых систем явилась кинетическая теория прочности твердых тел (неживых систем) – математические модели имеют одинаковое математическое описание кинетики разрушения и одинаковую структуру. Различие заключается в физическом смысле рекомбинации разрушенных связей и в более сложной кинетике процесса деструкции-структурирования. Для живых систем рекомбинация определяется воспроизведением состарившихся клеток, а для неживых – к восстановлению разорванных связей в результате случайных тепловых флуктуаций. Никаких иных принципиальных

отличий в кинетических теориях старения живых и неживых систем не наблюдается.

2.5. Статистический подход к оценке риска донозологических и патологических состояний здоровья при негативных воздействиях 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 БС. С этой целью 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.

Виды характерных статистических распределений показателей здоровья

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.

Под контрольным подразумевается район (территория), где предположительно экологические факторы исследуемого района отсутствуют, остальные важные характеристики окружающей среды и здоровья населения в обоих районах одинаковы.

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.

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:

$$P(L) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot \exp(-(L - m)^2 / (2 \cdot \sigma^2)), \quad (2.70)$$

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. 2.8).

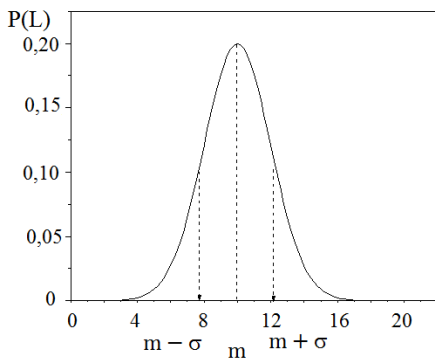


Рис. 2.8. Функция плотности нормального распределения

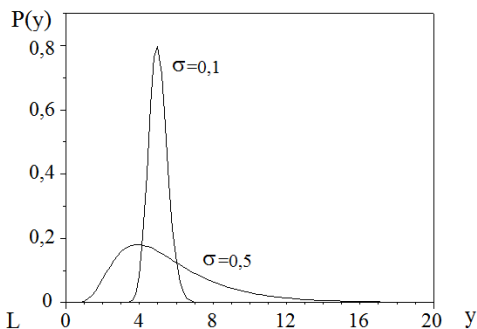


Рис. 2.9. Функция плотности логарифмически нормального распределения с различными значениями дисперсий

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.

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. 2.9).

$$P(x) = \frac{1}{\sigma \cdot x \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot \exp\left(-\frac{(\ln(x) - \ln(a))^2}{2 \cdot \sigma^2}\right) \quad (2.71)$$

Средняя величина:

$$m = a \cdot \exp(0,5\sigma^2),$$

дисперсия:

$$D = a^2 \cdot \exp(\sigma^2) \cdot (\exp(\sigma^2) - 1).$$

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 соот-

ветствовал 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:

$$P(L) = \sum_{i=1}^n g_i P_i(L), \quad (2.72)$$

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 \overline{L}_i ; g_i – константа – весовой множитель i -го члена разложения, представ-

ляющий 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:

$$\bar{L} = \int_{-\infty}^{+\infty} L \cdot P(L) dL, \quad (2.73)$$

$$\sigma_L^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} P(L) \cdot (L - \bar{L})^2 dL, \quad (2.74)$$

$$\alpha = \int_{-\infty}^{+\infty} P(L) \cdot dL, \quad (2.75)$$

где L_α – значение показателя L , выше которого вероятность иметь значение $L \geq L_\alpha$ равна α (α – накопленная вероятность). Выражения (2.73)–(2.75) справедливы для произвольного вида гладкой кривой $P(L)$.

Аналогичным образом записываются выражения для каждого члена разложения (2.73)–(2.75):

$$\bar{L}_i = \int_{-\infty}^{+\infty} L \cdot P_i(L) dL, \quad (2.76)$$

$$\sigma_{L_i}^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) \cdot (L - \bar{L}_i)^2 dL, \quad (2.77)$$

$$\alpha_i = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) \cdot dL \quad (2.78)$$

Условия нормировки для выражений (2.70)–(2.76):

$$\int_{-\infty}^{+\infty} P(L) dL = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) dL = 1, \text{ т.е., } \sum_{i=1}^n g_i = 1. \quad (2.79)$$

Так как каждый член разложения (2.72) 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:

$$\bar{L} = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \bar{L}_i, \quad (2.80)$$

$$\sigma_L^2 = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \sigma_{Li}^2 + \sum_{i=1}^n g_i \cdot (\bar{L}_i - L)^2, \quad (2.81)$$

т.е. среднее значение \bar{L} и дисперсия σ_L^2 полного распределения $P(L)$ легко отыскивается 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 (2.72), 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. Полиномиальная 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 показателей крови. Общее число обследованных пациентов составляет 84 чел. (рис. 2.10–2.12). 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. 2.10. Здесь дискретные наблюдения в правом «хвосте» соответствуют 3 пациентам, и ими пренебрегается при дальнейшей аппроксимации ввиду их малости в общем множестве наблюдений.

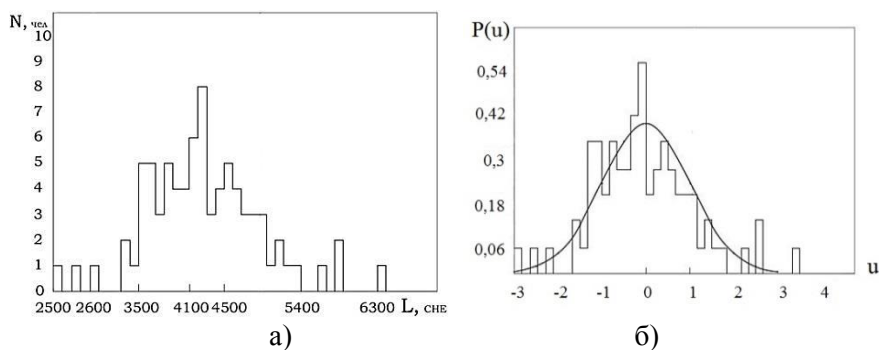


Рис. 2.10. Частотное распределение показателя крови «Холинэстераза», L : a – гистограмма построена по реальным данным суммированием числа обследованных пациентов N , имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 100 ед. холинэстеразы (CHЕ): $N = f(L)$; b – плотность вероятности как функция безразмерного показателя $U = (L - L_{\text{ср.}})$, гистограмма – перестроенная в этих координатах гистограмма (рис. 2.10, a), 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, полагая незначительность 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%.

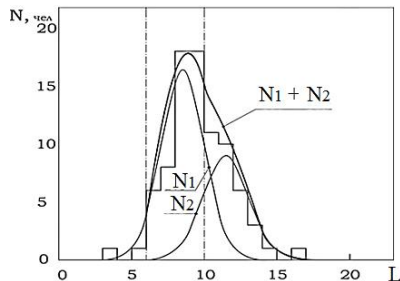


Рис. 2.11. Частотное распределение показателя крови «Альфа 2», L

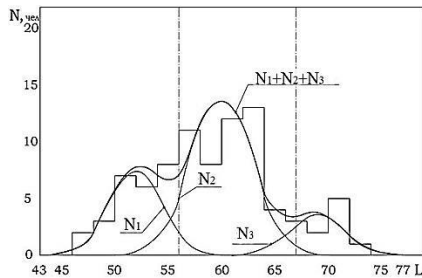


Рис. 2.12. Частотное распределение показателя крови «Общий белок», L

Гистограмма на рис. 2.11 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 ед.

Гистограмма на рис. 2.12 построена по реальным 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.

В табл. 2.1 приведены параметры аппроксимирующих функций Гаусса (рис. 2.8–2.12), найденные по изложенной выше методике.

На рис. 2.13 для иллюстрации предложенного подхода приведены также результаты математической обработки зарубежных данных [59] частотного распределения концентрации изониазида в крови через 6 часов после приема стандартной дозы препарата.

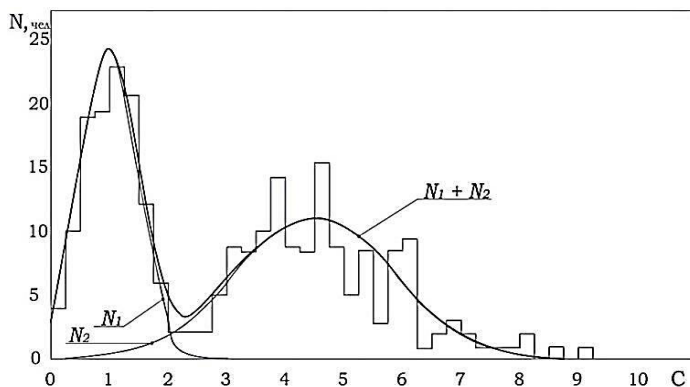


Рис. 2.13. Частотное распределение концентрации изониазида C (мкг/мл) в крови пациентов через 6 часов после приема стандартной дозы препарата

Таблица 2.1

Параметры аппроксимирующих функций частотных распределений показателей крови

| Наименование показателя, норма | Параметры аппроксимации | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | n | g_i/N_{0i} , 1/чел | | | | \bar{L}_i | | | | σ_i | | | |
| | | $\frac{g_1}{N_{01}}$ | $\frac{g_2}{N_{02}}$ | $\frac{g_3}{N_{03}}$ | N_{0i} , чел | \bar{L}_1 | \bar{L}_2 | \bar{L}_3 | \bar{L} | σ_1 | σ_2 | σ_3 | σ_L |
| Холинэстераза $3936 \leq L \leq 1150$ | 1 | 1/84 | | | 84 | 4200 | | 4200 | 600 | - | - | 600 | |
| Альфа $26 \leq L \leq 10$ | 2 | 0,6454 | 0,3630 | - | 84 | 8,5 | 11,5 | - | 9,6 | 1,5 | 1,5 | - | 2,1 |
| Общий белок $56 \leq L \leq 67$ | 3 | 0,2723 | 0,650 | 0,1311 | 84 | 52 | 60 | 69 | 59 | 2,5 | 3 | 2,5 | 5,9 |
| Концентрация изониазида | 2 | 0,4512 | 0,5515 | - | 268 | 1 | 4,5 | - | 2,9 | 0,50 | 1,35 | - | 2,04 |

Бимодальность полученных экспериментальных данных (гистограмма), отражает существование двух фенотипов – быстрых и медленных инактиваторов изониазида.

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 сравниваемых двух 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 опре-

делить 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.

а) 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.

б) 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:

- 1) предполагается, что данные в группах распределены нормально;
- 2) 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.

в) Формальное определение T -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 дис-

персией σ_0 . Если это предположение справедливо, то оба средних значений соответствуют x_0 . Реально же выборочные средние \bar{x}_1 и \bar{x}_2 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:

$$T(n_1 + n_2 - 2) = \frac{\bar{x}_1(n_1) - \bar{x}_2(n_2)}{\hat{s} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}, \quad (2.82)$$

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

$$\bar{x}_1(n_1) = \frac{\sum_{k=1}^{n_1} x_{1k}(n_1)}{n_1}, \quad (2.83)$$

$$\bar{x}_2(n_2) = \frac{\sum_{k=1}^{n_2} x_{2k}(n_2)}{n_2}, \quad (2.84)$$

$$\hat{s}^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} [(n_1 - 1)\bar{s}_1^2(n_1) + (n_2 - 1)\bar{s}_2^2(n_2)] \quad (2.85)$$

$$\bar{s}_j^2(n) = \frac{1}{n_j - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_j(n))^2, j = 1, 2. \quad (2.86)$$

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 раз-

личия 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

$$v = (n_1 + n_2 - 2) \left(0,5 + \frac{\bar{s}_1^2 \cdot \bar{s}_2^2}{\bar{s}_1^4 + \bar{s}_2^4} \right). \quad (2.87)$$

Когда $\bar{s}_1^2 = \bar{s}_2^2$, второй множитель равен единице и число степеней свободы соответствует случаю равенства дисперсий. При значительном различии \bar{s}_1^2 и \bar{s}_2^2 дробь во второй скобке становится значительно меньше единицы, и второй множитель 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 ν_1 и ν_2 степенях свободы. В качестве весов берут квадраты средних ошибок выборочных средних:

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_1^2}{n_1}, \quad (2.88)$$

$$m_2^2 = \frac{\bar{s}_2^2}{n_2}, \quad (2.89)$$

$$\bar{T}(\alpha) = \frac{T_1 m_1^2 + T_2 m_2^2}{m_1^2 + m_2^2}. \quad (2.90)$$

г) 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

$$m_p = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n-1}}. \quad (2.91)$$

Если объем выборки достаточно большой, можно использовать формулу

$$m_p = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}. \quad (2.92)$$

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

$$T = \frac{|p_1 - p_2|}{m_{1,2}}, \quad (2.93)$$

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

$$m_{1,2} = \sqrt{m_{p1}^2 + m_{p2}^2}. \quad (2.94)$$

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 φ -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:

$$\varphi = 2 \frac{\pi}{180} \arcsin \sqrt{P}. \quad (2.95)$$

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

$$m_{\varphi 1,2} = \sqrt{m_{\varphi 1}^2 + m_{\varphi 2}^2} = \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}, \quad (2.96)$$

$$T = \frac{|\varphi_1 - \varphi_2|}{m_{\varphi 1,2}} = |\varphi_1 - \varphi_2| \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}. \quad (2.97)$$

Полученное значение T -критерия 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 средних значениях $0,2 < p < 0,8$.

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

$$F = \frac{(\varphi_1 - \varphi_2)^2}{m_{\varphi_{1,2}}} = (\varphi_1 - \varphi_2)^2 \cdot \frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}. \quad (2.98)$$

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 его характеристики 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 поставленной задачи по обследованию детей в группах 1 и 2.

Пусть возраст обследованных двух групп детей 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 (0 заболеваний) – смешанная выборка.

В группе 1 численность обследованных детей $n_1=15$, в том числе здоровых (0 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 (0 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, $\bar{s}_1 = 1,699$ и $\bar{s}_2 = 1,468$.

Обобщенная ошибка выборочных средних равна:

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_1^2}{n_1} = 0,193, \quad (2.99)$$

$$m_2^2 = \frac{\bar{s}_2^2}{n_2} = 0,098, \quad (2.100)$$

$$m_{1,2} = \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = 0,54. \quad (2.101)$$

Фактическое значение критерия

$$t = \frac{|x_1 - \varphi x_2|}{m_{1,2}} = 0,70. \quad (2.102)$$

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 $v_1=n_1-1=14$, $T_2=2,080$ для $v_2=n_2-1=21$.

$$\bar{T}(0,05) = (t_1 m_1^2 + t_2 m_2^2) / (m_1^2 + m_2^2) = 2,124. \quad (2.103)$$

Таким образом, $t = 0,70$ меньше $\bar{T}(0,05) = 2,124$, 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 статистиче-

ской обработки исключены. Тогда $n_1=(15-4)=11$; $n_2=(22-5)=17$. В этом случае среднее число поставленных диагнозов:

$$\bar{X} = \frac{\sum_i X_i n_i}{\sum_i n_i}, \quad (2.104)$$

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.

д) *Дисперсия*

$$S^2 = \frac{\sum_i (X_i - \bar{X})^2 \cdot n_i}{\sum_i n_i} = \sum_i (X_i - \bar{X})^2 \cdot P_i, \quad (2.105)$$

где P_i – вероятность установления X_i диагнозов для каждого из n_i пациентов. В этом случае, используя для расчета выражения (2.99)–(2.105), 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

$$m_{1,2} = \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = \sqrt{0,163 + 0,07} = 0,48, \quad (2.106)$$

$$T = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{m_{1,2}} = \frac{3 - 2,35}{0,48} = 1,35, \quad (2.107)$$

$$\bar{T}(0,05) = \frac{t_1 m_1^2 + t_2 m_2^2}{m_1^2 + m_2^2} = 2,217, \quad (2.108)$$

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

Таким образом, $(T = 1,35) < [T(0,05) = 2,217]$, 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 T -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. 2.14 и табл. 2.2.

Таблица 2.2

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 |

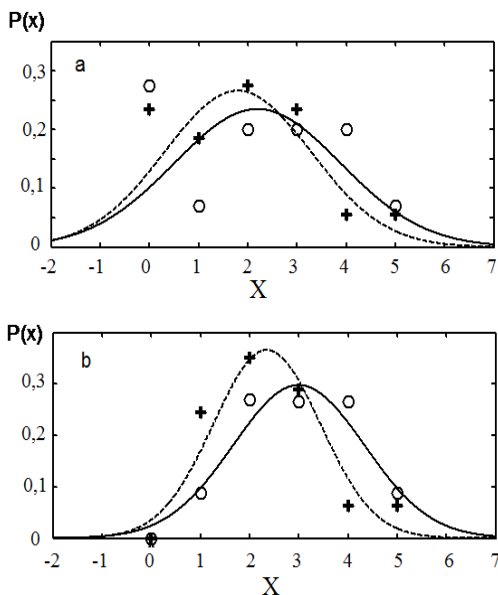


Рис. 2.14. Зависимость плотности вероятности $P(X)$ от числа заболеваний X , наблюдаемых у одного пациента: a – смешанная выборка, b – выборка «только больные»; o – группа 1, $+$ – группа 2 – данные обследований; сплошная линия – (группа 1), пунктирная – (группа 2) – аппроксимирующие кривые Гаусса (нормальное распределение)

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. 2.14,а). 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 (см. рис. 2.10), что при исключении здоровых из статистического анализа различия двух множеств становятся более явными.

е) 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

Будем рассматривать 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.

При таком рассмотрении состояние «предболезнь» (донозологическое состояние) следует искать в отличие 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 к группе сравнения (контрольной) следует отнести статистически однородную группу пациентов, которая практически одинакова по всем основным характеристикам сравнения с исследуемой группой, за исключением одного условия: действием на нее негативных факторов, влияние которых на первую группу изучается, можно пренебречь.

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 не-

известно, когда со временем хроническая донозология 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 распределению 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. 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 додозологическом 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 додозологического риска по иммунологическим характеристикам оценивается на уровне $\sim 0,60-0,75$. Результаты экспериментальной оценки риска здоровью могут быть весьма полезны для проверки адекватности расчетных моделей (рис. 2.15).

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.

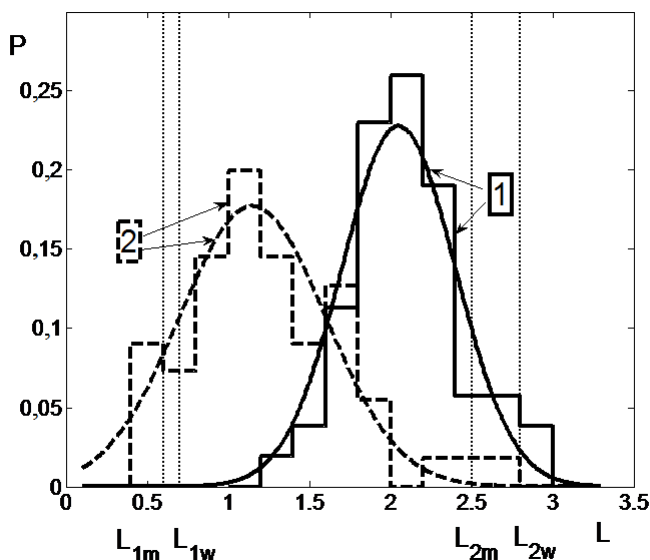


Рис. 2.15. Частотное распределение P (л/г) концентрации L (г/л) иммуноглобулина M в крови пациентов группы 1 старше 13 лет (53 чел., №1) и группа 2 (55 чел., №2). Линиями обозначены соответствующие аппроксимации распределений функциями Гаусса (нормальное распределение): $\sigma_1 = 0,35$ г/л, $\langle L_1 \rangle = 2,05$ 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

Глава 3. МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ПРИМЕРЫ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ

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

Здесь представлен разработанный метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем по данным медицинской статистики [6]. Проиллюстрированы его возможности для описания функций риска смертности и патологических заболеваний для человека и животных в зависимости от факторов окружающей среды. Сформулирована концепция прогнозирования экологических рисков – рисков здоровью населения от экологических факторов влияния.

Одной из актуальных научно-практических проблем является развитие количественного методического подхода к прогнозированию рисков здоровью населения в зависимости от влияния негативных факторов окружающей среды.

На развитие отечественной профилактической токсикологии существенное «влияние оказала государственная идеология, отрицающая необходимость оценки риска и прогнозы неизбежных потерь. В СССР, а затем и в России, многие десятилетия приоритетным направлением в области опасности химических веществ было и остается гигиеническое нормирование, к которому теперь добавили и экологические нормы.

Гигиеническое нормирование химических веществ безусловно сыграло огромную роль в химической безопасности нашей страны, но как любая гипертрофированная тенденция, привела к однобокости, а в ряде случаев – к отрицательным последствиям» [26].

В России с 1994 г. начались и продолжаются апробация и внедрение международной методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии химических веществ [34]. Детально причины практической непригодности этой методологии для количественного прогноза реально наблюдаемых рисков здоровью населения рассмотрены в разделе 2.1. Отметим здесь лишь три ее главных недостатка:

1) принятая модель БС «доза-ответ» является моделью «черного ящика» – какие-либо процессы внутри ее, обеспечивающие жизнедеятельность БС, не рассматриваются;

2) модель основана на получении и последующем переносе на человека токсикологической информации «доза-ответ», полученной на лабораторных животных для моделирования биологического отклика БС на внешние воздействия;

3) и главное – отсутствие необходимых токсикологических данных для подавляющего числа веществ, присутствующих в ОС.

Все вышеперечисленное не позволяет рассматривать и использовать эту методологию как модель количественной оценки риска здоровью населения, оставляя ее на уровне оценки факторов риска.

Вместе с тем в геронтологии, демографии, социологии с начала XIX века стали использоваться и продолжают развиваться методы статистического анализа, теории вероятностей, математического моделирования показателей риска здоровью населения, смерти и патологий, исследования биофизических процессов в БС, определяющих их старение.

Эти данные, в отличие от результатов токсикологических исследований, являются результатами прямых наблюдений за динамикой старения, патологий и смерти когорт и популяций населения, проживающего в конкретных местности и социальных условиях, отражающих реальные факторы влияния ОС на биологический отклик организма в реальное время его жизни.

Рассмотренная выше кинетическая теория старения живых систем основана на двух физических принципах – адаптации биологической системы к окружающей среде от рождения до ее гибели и структуризации-деструктуризации БС, как способа ее динамического существования. Процессы структуризации-деструктуризации БС, определяющие «брутто-кинетику» старения БС, предложено описывать кинетикой аутокаталитических химических реакций, скорость которых зависит как от биологических параметров системы, так и от параметров ОС (физических, химических, биологических, социальных), в общем случае изменяющихся во времени.

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

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot \exp\left[\frac{\mu(\tau)}{1-\theta D}\right] - \alpha \cdot D^{m_r} \cdot (1-D)^{m_{em}} \cdot \exp\left(\frac{-\tau}{\tau_r}\right) \quad (3.1)$$

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;

$$\tau = \left(\frac{K_d}{n_0}\right) - \text{биологическое (безразмерное) время};$$

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 члена уравнения, учитывающий истощение адаптационных резервов БС с увеличением степени старения D ;

θ – коэффициент, учитывающий замедления интенсивности смертности долгожителей.

Без умаления общности дальнейшего будем считать $\tau_r = \infty$, так как здесь рассмотрены только случаи, 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 (3.1), можно прогнозировать продолжительность жизни БС τ_{mb} , решая уравнение:

$$\int_0^{\tau_{mb}} \frac{dD}{d\tau} d\tau = 1 \quad (3.2)$$

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, найденных в астрономическом и биологическом времени.

Кинетическое уравнение (3.1) позволяет получить принятые в геронтологии [3, 25] 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 , α , θ , m_d , m_r , m_{em} кинетической модели (3.1) требует использовать численные методы решения, так как аналитические решения в общем случае невозможны. Учитывая ограниченность исходных экспериментальных данных, поиск параметров модели неоднозначен.

Для выбора их наиболее вероятных значений 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 (3.1) для интенсивности смертности в принятых безразмерных координатах следует:

$$\mu = \ln I_0 \text{ при } \tau = 0, \quad (3.3)$$

$$\theta = (1 - \mu / \ln I_m), \text{ при } \tau = \tau_{mb}, m_d = 1, m_{em} > 0, \quad (3.4)$$

$$\varkappa = \frac{(1 - D)^{m_d - 1} \exp\left(\frac{\mu}{1 - \theta D}\right) - I_\tau}{D^{m_r} (1 - D)^{m_{em} - 1}}, \quad (3.5)$$

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 [54]: от 0 до 3. Значения параметров, рассчитанных по формулам (3.3)–(3.5), 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. 3.1) по специально созданной 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} определяются по методу Н.Н. Семенова [40] из условий:

$$dD / d\tau = 0, \quad (3.6)$$

$$d(dD / d\tau) / dD = 0. \quad (3.7)$$

Рассматривая наиболее часто встречающийся случай, когда $m_d = 1, m_{em} \geq 1$, из условий (3.6) и (3.7) получим аналитические выражения, позволяющие отыскать критическое значение параметра μ_{cr} и D_{cr} :

$$\mu_{cr} = (1 - \theta D_{cr}) \ln(\alpha D_{cr} (1 - D_{cr})^{m_{em}-1}), \quad (3.8)$$

$$\frac{\theta(1 - D_{cr}) \ln(\alpha D_{cr}^{m_r} (1 - D_{cr})^{m_{em}-1})}{(1 - \theta D_{cr})} - m_r \frac{1 - D_{cr}}{D_{cr}} + m_{em} = 1 \quad (3.9)$$

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

3.2. Примеры оценки рисков здоровью

Анализ показывает, что развитый метод итерационной конгруэнтности позволяет отыскивать параметры кинетической математической модели старения для животных и человека и прогнозировать риски смертности и продолжительности жизни в зависимости от факторов влияния ОС.

В приложении на рис. П1-П8 и в табл. П1-П8 представлены для иллюстрации некоторые из полученных результатов.

Наибольшую чувствительность функции риска имеют к изменению параметра μ (рис. 3.2). 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 [6-8].

Так, например, зависимость параметра μ кинетики риска смертности мышей при хроническом радиационном облучении (рис. 3.2) 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. 3.3) 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. 3.1).

Это предполагает, а медицинская статистика подтверждает, что каждое место нахождения БС, характер воздействия ОС создают характерные для данной БС биологические отклики и именно иденти-

фикация факторов влияния может представлять основную задачу поиска факторов риска.

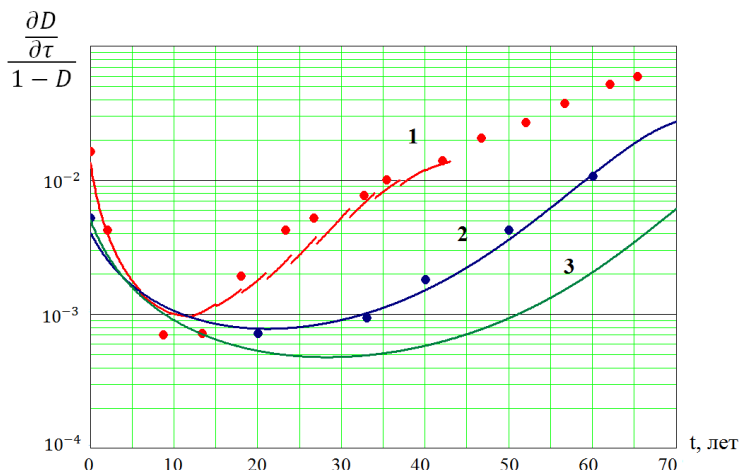


Рис. 3.1. Сравнение результатов расчетов интенсивности смертности по кинетической теории с экспериментальными данными смертности мужского населения России, Японии и Швеции. Значения функции по ординате уменьшены в 10^3 раз

Точками на рис. 3.1 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: $\partial D / \partial \tau = (1 - D) \cdot \exp(2,6 / (1 - \theta D)) - \alpha \cdot D \cdot (1 - D)^3$, значения параметров α и θ изменяли во времени в следующих пределах: $90,9 \leq \alpha \leq 121,4$, $0,06 \leq \theta \leq 0,4$.

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:

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

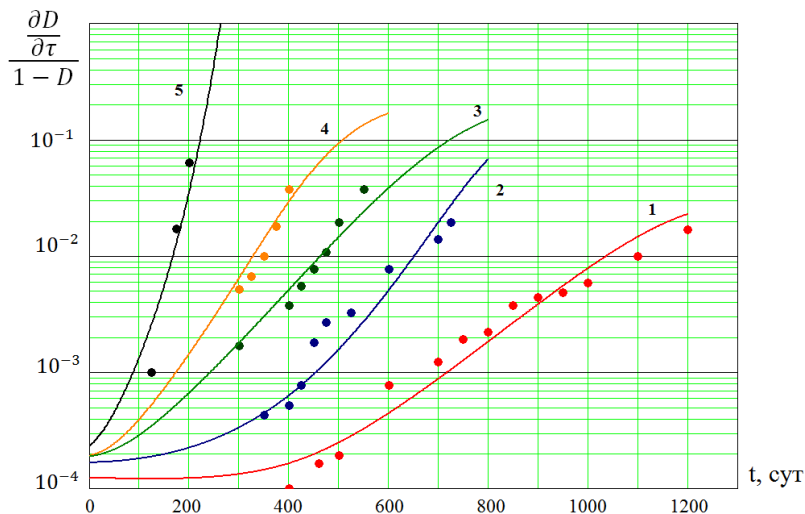


Рис. 3.2. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени при хроническом радиационном облучении. Значения функции по ординате уменьшены в 10^6 раз

Таблица 3.1

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, рис. 3.2 | 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 | $2 \cdot 10^{-3}$ |

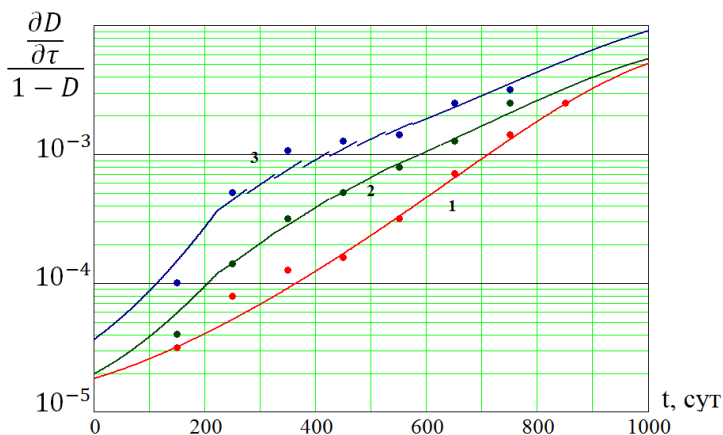


Рис. 3.3. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени после острого радиационного облучения. Значения функции по ординате уменьшены в 10^7 раз

Для контрольной группы мышей (рис. 3.3, кривая 1) кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид:

$$dD/d\tau = (1-D) \cdot \exp(5,2 / (1-0,52D)) - 100 \cdot D \cdot (1-D)^2.$$

Для случаев острого облучения проводилась аппроксимация μ кусочно-гладкой функцией; для дозы 3 Гр (кривая 2) снижение параметра внешнего воздействия μ от 5,285 до 5,276 проводилось каждые 100 суток (рис.3.4а), для дозы 5 Гр (кривая 3) с 5,90 до 5,57 – каждые 50 суток (рис.3.4б).

Таблица 3.2

Параметры модели для случая острого облучения мышей

| № кривой рис. 3.3 и 3.5 | Доза, Гр | μ | θ | α |
|----------------------------|----------|---------------|----------|----------|
| 1 | 0 | 5,2 | 0,52 | 100 |
| 2 | 3 | 5,285 → 5,276 | 0,52 | 100 |
| 3 | 5 | 5,90 → 5,57 | 0,52 | 100 |

Шаг изменения по времени параметра внешнего воздействия μ представлен на рис. 3.4а (для дозы 3 Гр) и 3.4б (для дозы 5 Гр).

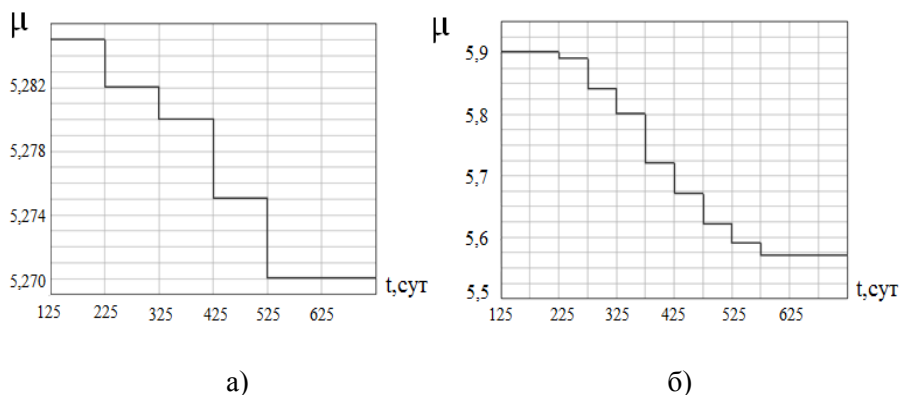


Рис. 3.4. Зависимость $\mu(t)$ для дозы 3 Гр (а) и 5 Гр (б)

Функция смертности для данного набора параметров представлена на рис. 3.5.

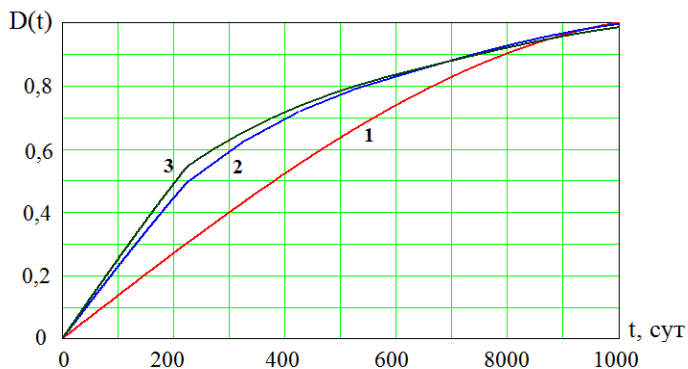


Рис. 3.5. Функции смертности при указанных в табл. 3.2 параметрах

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

Задача 1

Дано: В эксперименте получены значения интенсивности смертности $\partial D/\partial \tau/(1-D)$ для различных значений τ , приведенных в таблице:

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

Выбрано кинетическое уравнение

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

По результатам предварительных оценок обработки данных ориентировочные значения μ и α 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. П5а). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую №1. Эта кривая соответствует значениям $\mu=1,58$, $\alpha=40$.

Задача 2

Дано: В эксперименте получены значения функции смертности $D(\tau)$ для различных значений τ , приведенных в таблице:

| | | | | | | | | |
|-------------|-----|------|-----|------|-----|-----|------|------|
| D(τ) | 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 α , 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. П4б). 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 , приведенных в таблице:

| | | | | | | | | | | |
|--------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| $1-D$ | 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. П3в). 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 , приведенных в таблице:

| | | | | | | | |
|--------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----|-----|
| 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. П2а). 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 ОС и показателями здоровья населения в виде кинетического уравнения «брутто-кинетики» процесса старения. Зависимость функций риска БС 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 ОС в течение жизни БС не постоянны – риск возрастает с увеличением возраста БС.

Возможность численной оценки единым комплексным параметром μ_3 экологического риска здоровью населения, живущего на определенной территории, подверженному комплексному влиянию факторов ОС 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 специфиче-

ские, гораздо более ограниченные по числу (на много порядков) симптомы и синдромы заболеваний [34].

Поэтому, по-видимому, 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 [23]: $\mu_3 = \sum_i g_i \mu_i$.

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. В отличие от первых трех факторов влияния ОС, четвертый фактор социального происхождения наиболее сложен для количественного описания, в то время как последствия его влияния могут оказаться для здоровья человека и населения в целом определяющими.

Определим параметр психоэмоциональной напряженности как биологический отклик БС на социальное состояние [36-38]. Изучение психоэмоционального состояния человека относится к области социальной психологии, и психоэмоциональная напряженность, как степень глубины такого состояния, имеет глубокие социальные корни и не менее глубокие последствия влияния на здоровье человека и риск смертности. Особенно наглядно это иллюстрируется на примере резкого ухудшения демографической ситуации в России, повышения риска смертности населения и сокращения продолжительности жизни после развала СССР [48].

В 90-е гг. в нашем обществе начались процессы, связанные с несправедливой, во многом криминальной приватизацией национальных богатств страны, неслыханной по масштабам дифференциацией общества по доходам, обнищанием подавляющей части населения, неравенством фактического правового положения разных социальных групп общества, культурным, промышленным, национальным, политическим кризисом.

Это привело к высокой психоэмоциональной напряженности подавляющего большинства обнищавшего населения, выражающегося в чувстве постоянной тревоги, абсолютной неуверенности в завтрашнем дне, ощущении бессмысленности прожитой жизни, глубокому разочарованию, апатии и депрессии, вызывающих у людей стресс и агрессию.

Именно этот фактор привел к начавшемуся тогда демографическому кризису, резкому уменьшению продолжительности жизни, так как иные факторы влияния, по меньшей мере, не усилились ввиду промышленного кризиса. Такое демографическое состояние населения России определяется, прежде всего, его доходами, т.е. обнищанием большей части населения. По этому поводу писал еще Карл Маркс: «Последней причиной всех действительных кризисов остается всегда бедность и ограниченность потребления масс».

Количественная оценка параметра психоэмоциональной напряженности и области возможного изменения его численных значений является будущей задачей, решать которую можно лишь с привлечением результатов психологических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной проблемой при прогнозировании рисков здоровью населения при влиянии негативных факторов окружающей среды является отсутствие надежной функциональной количественной связи между откликом биологической системы (состоянием здоровья) и характеристиками факторов влияния. Методический подход, настойчиво и безуспешно внедряемый на протяжении многих лет в системе санэпиднадзора [34], распространяется только на химические вещества и стационарные источники влияния и предполагает проведение специальных токсикологических экспериментов на животных для получения функций отклика «доза-ответ» с последующим переносом статистических данных с животных на человека.

В данной работе была предложена новая математическая аналитическая модель в виде дифференциального уравнения скорости интегрального биологического процесса (брутто-кинетики) старения любой биологической системы в зависимости от времени. Модель учитывает значения параметров системы и характеристики негативного воздействия внешней среды.

Для ряда примеров показана практическая применимость использования этой модели для прогнозирования количественных показателей рисков здоровью – биологического возраста, риска смертности, функции дожития, продолжительности жизни для животных и человека в зависимости от географических условий проживания, радиационных и химических факторов влияния, изменения факторов влияния во времени на основе исходных реальных медицинских данных. Разработан алгоритм и компьютерная программа поиска параметров модели по результатам медицинских наблюдений.

Изложенный в монографии материал открывает новое научно-практическое направление прогнозирования рисков здоровью различных биологических систем при влиянии факторов окружающей среды различной природы и произвольного изменения их во времени и дает представление об общности кинетики биофизических процессов, протекающих в различных биологических системах.

Приложение

Номограммы кинетических функций, рассчитанных для различных параметров кинетической модели старения

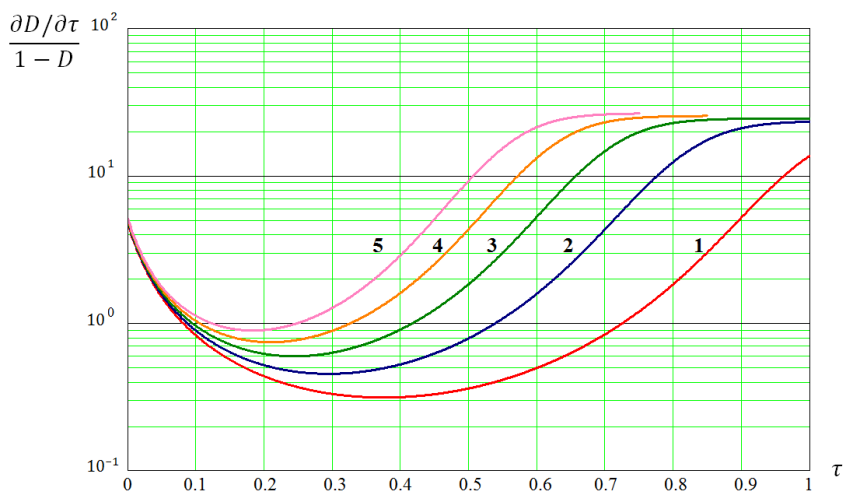
Рис. П1. Номограммы для $\mu \in [1,56 - 1,64]$

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

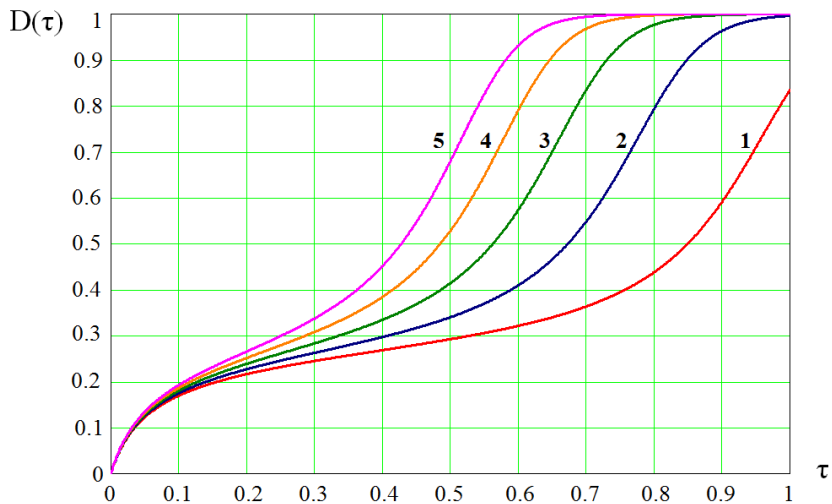
Таблица П1

Изменение параметра μ

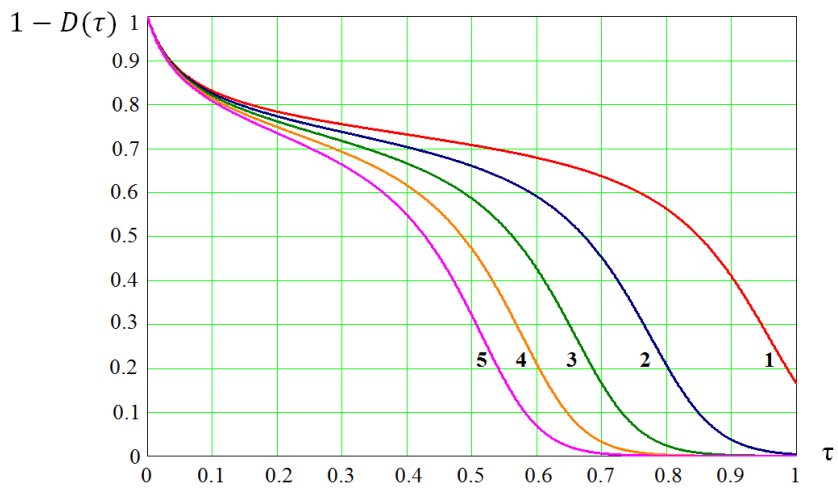
| № кривой | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------|------|------|-----|------|------|
| Значение μ_i | 1,56 | 1,58 | 1,6 | 1,62 | 1,64 |



а)



б)



в)

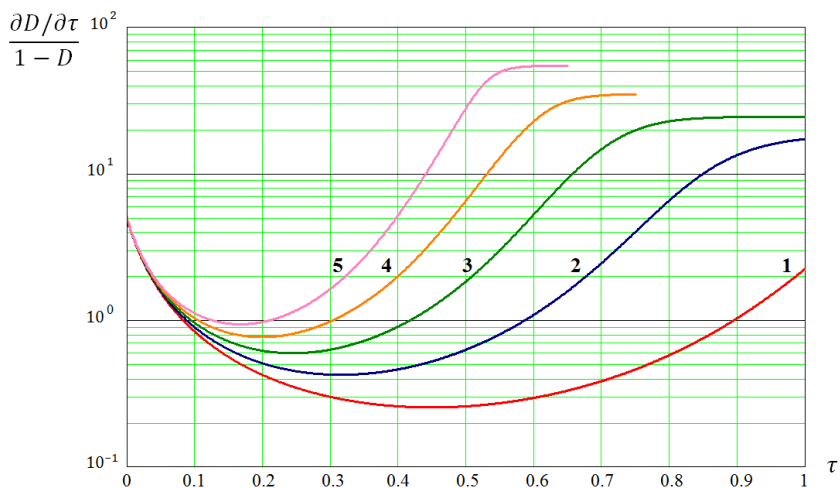
Рис. П2. Номограммы для $\theta \in [0,4- 0,6]$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{1,6}{1 - \theta_i D}\right) - 24 \cdot D \cdot (1 - D)^2$$

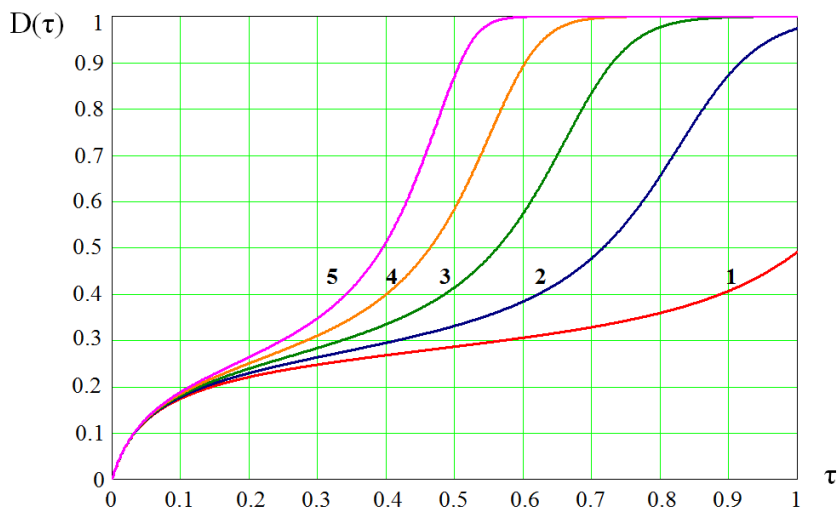
Таблица П2

Изменение параметра θ

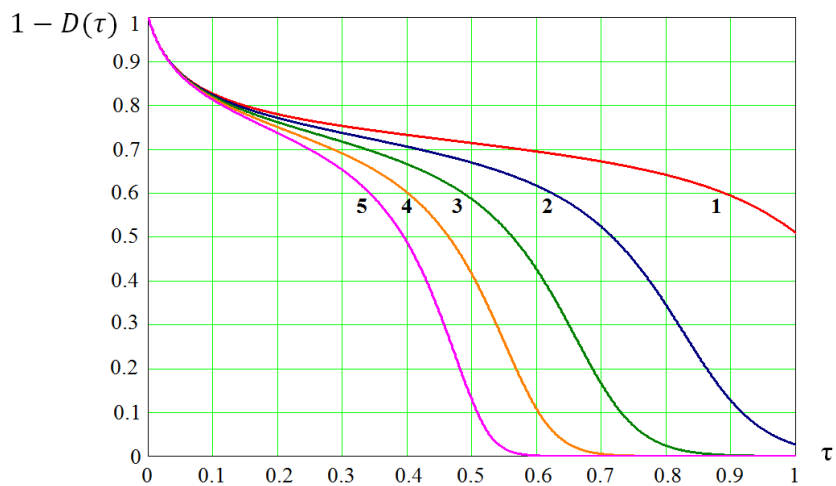
| № кривой | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------|-----|------|-----|------|-----|
| Значение θ_i | 0,4 | 0,45 | 0,5 | 0,55 | 0,6 |



а)



б)



в)

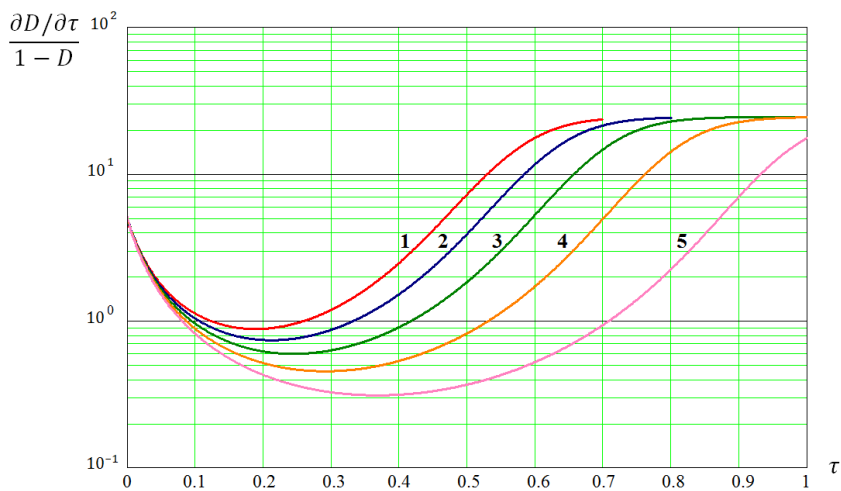
Рис. ПЗ. Номограммы для $\alpha \in [38, 42]$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{1,6}{1 - 0,5D}\right) - \alpha_i \cdot D \cdot (1 - D)^2$$

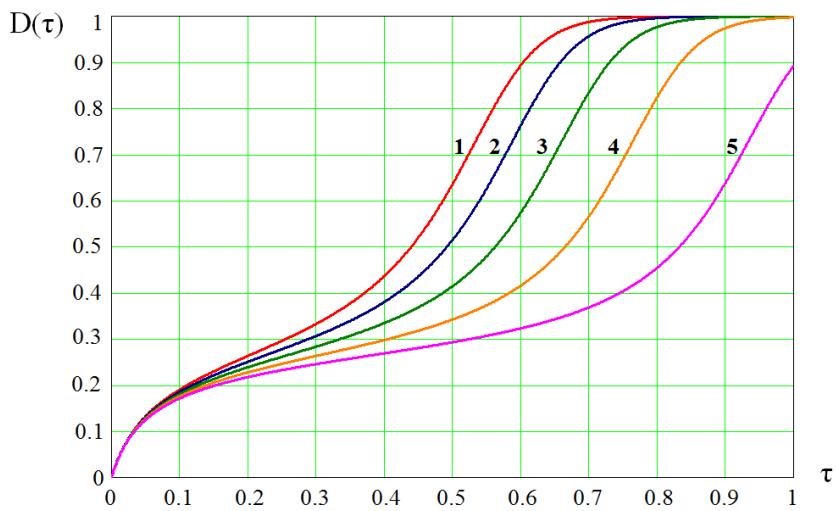
Таблица ПЗ

Изменение параметра α

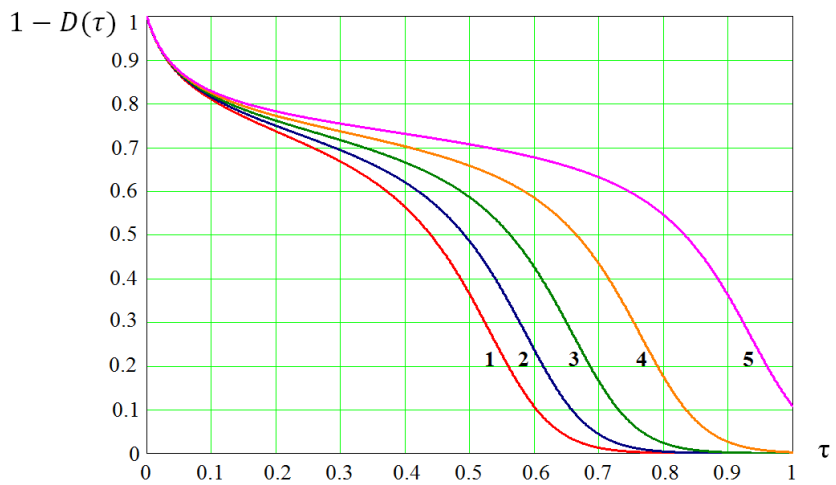
| № кривой | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------|----|----|----|----|----|
| Значение α_i | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 |



a)



б)



в)

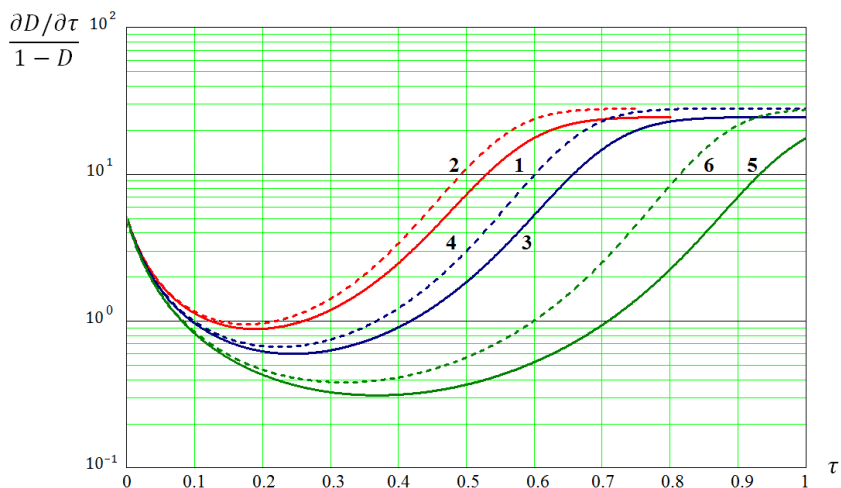
Рис. П4. Номограммы для $\theta \in [0,4-0,6]$, $\varkappa \in [38-42]$

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

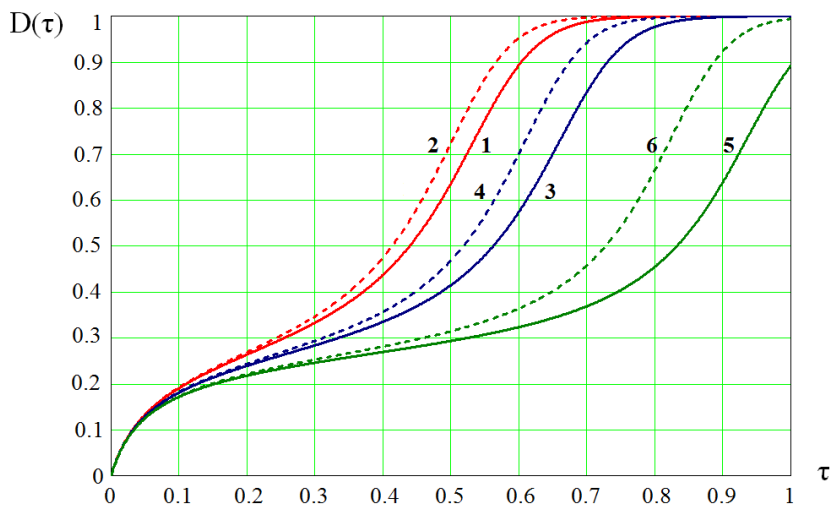
Таблица П4

Изменение параметров θ и \varkappa

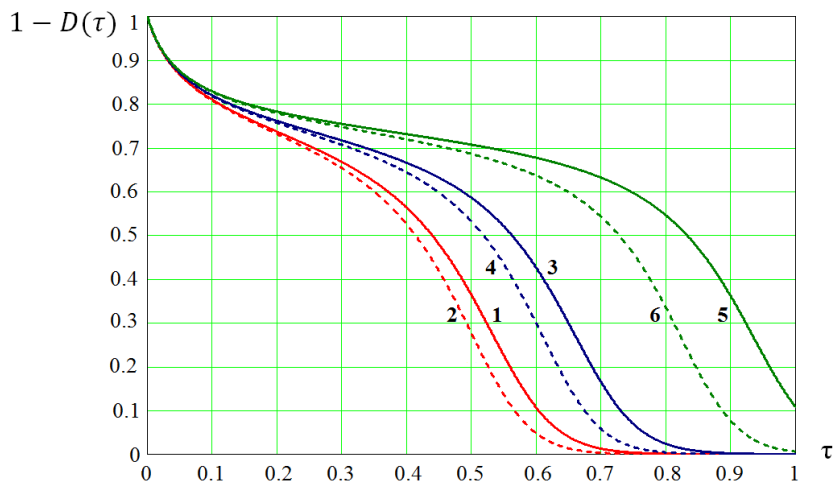
| № кривой | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------|-----|------|-----|------|-----|------|
| Значение θ_i | 0,5 | 0,52 | 0,5 | 0,52 | 0,5 | 0,52 |
| Значение \varkappa_i | 38 | 38 | 40 | 40 | 42 | 42 |



а)



б)



в)

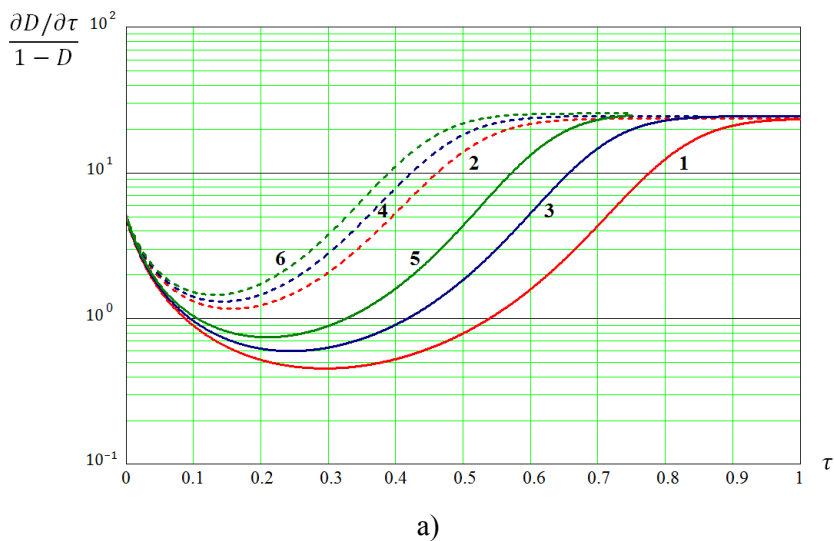
Рис. П5. Номограммы для $\mu \in [1,58-1,62]$, $\varkappa \in [35-40]$

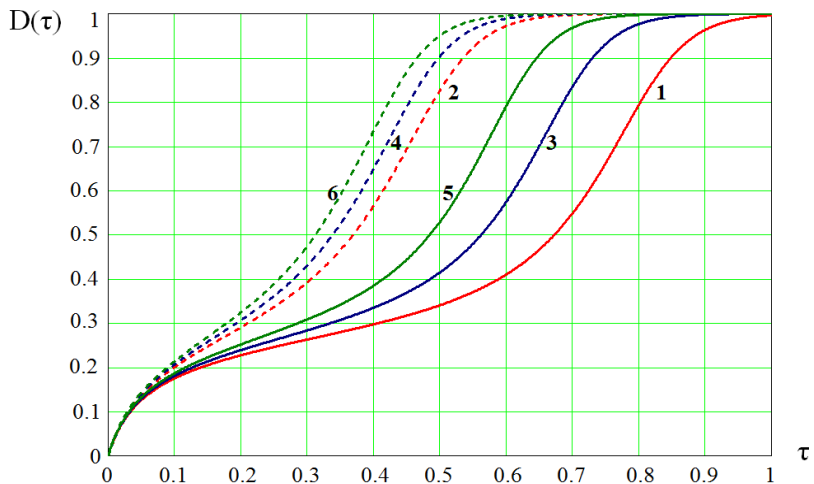
$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{\mu_i}{1 - 0,5D}\right) - \varkappa_i \cdot D \cdot (1 - D)^2$$

Таблица П5

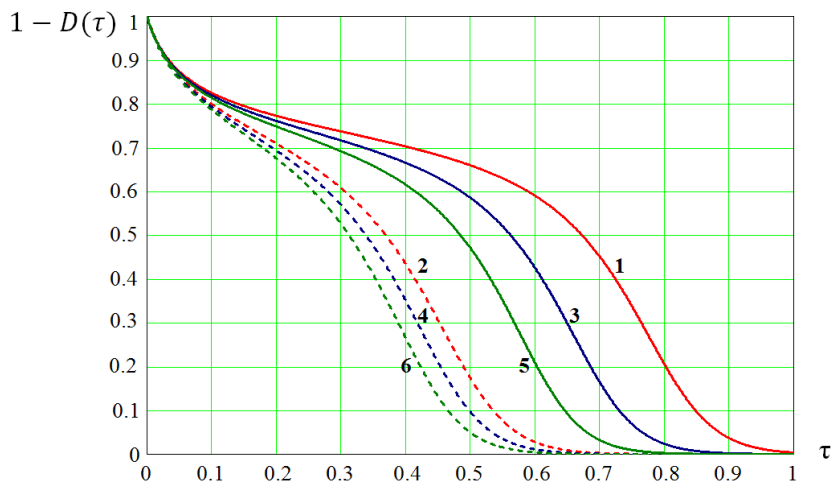
Изменение параметров μ и \varkappa

| № 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 |





б)



в)

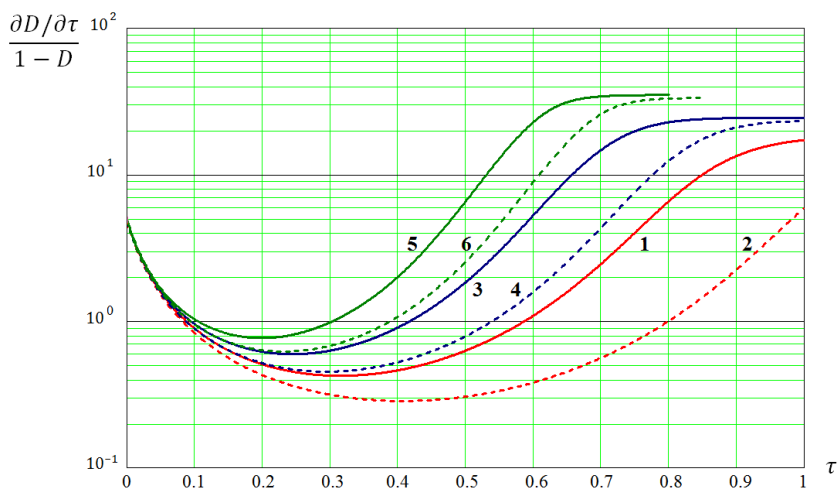
Рис. П6. Номограммы для $\theta \in [0,45-0,55]$, $\mu \in [1,58-1,6]$

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

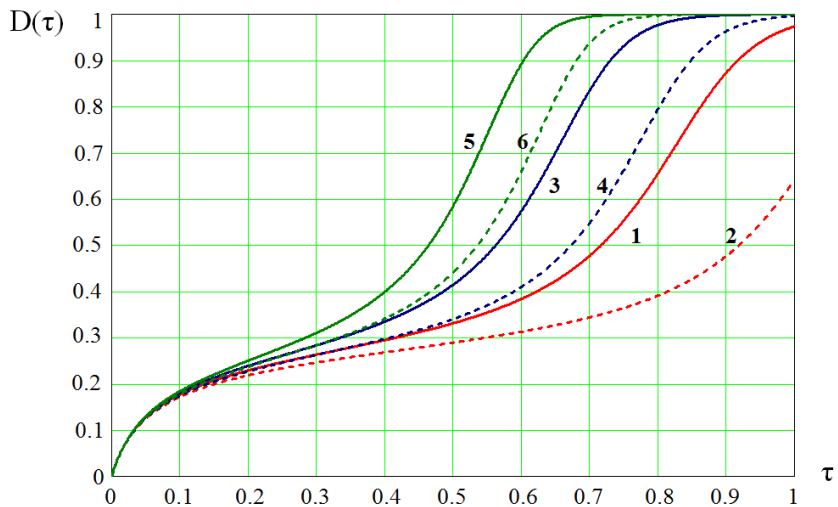
Таблица П6

Изменение параметров μ и θ

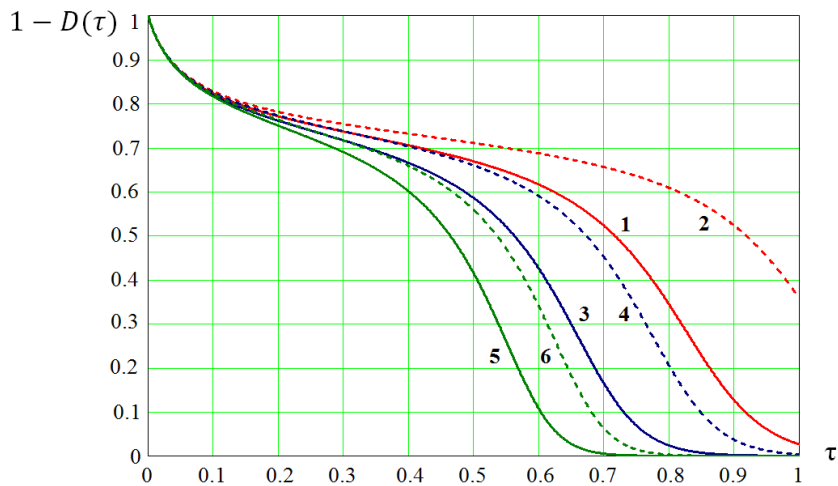
| № кривой | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------|------|------|------|------|-----|------|
| Значение μ_i | 1,6 | 1,58 | 1,6 | 1,58 | 1,6 | 1,58 |
| Значение θ_i | 0,45 | 0,5 | 0,55 | 0,45 | 0,5 | 0,55 |



а)



б)



в)

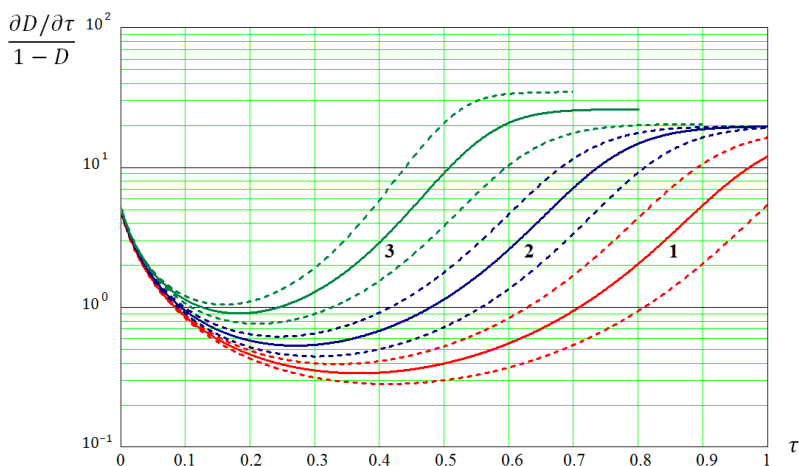
Рис. П7. Сравнение влияния изменения параметров на функции смертности, дожития и интенсивности смертности

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

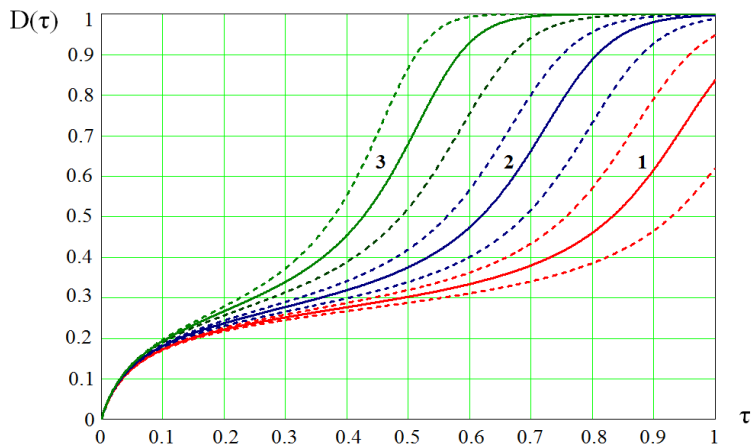
Таблица П7

Изменение параметров μ , θ и α

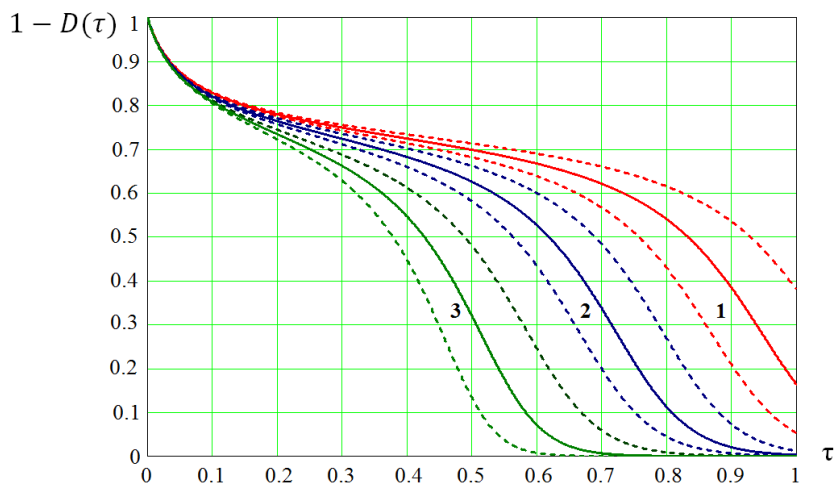
| № кривой | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
| Значение μ_i | 1,57±0,008 | 1,61 | 1,63 |
| Значение θ_i | 0,46 | 0,46 | 0,55±0,5 |
| Значение α_i | 39,4 | 40±0,6 | 39,4 |
| Изменение параметра | $\Delta\mu = 0,51\%$ | $\Delta\alpha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



а)



б)



в)

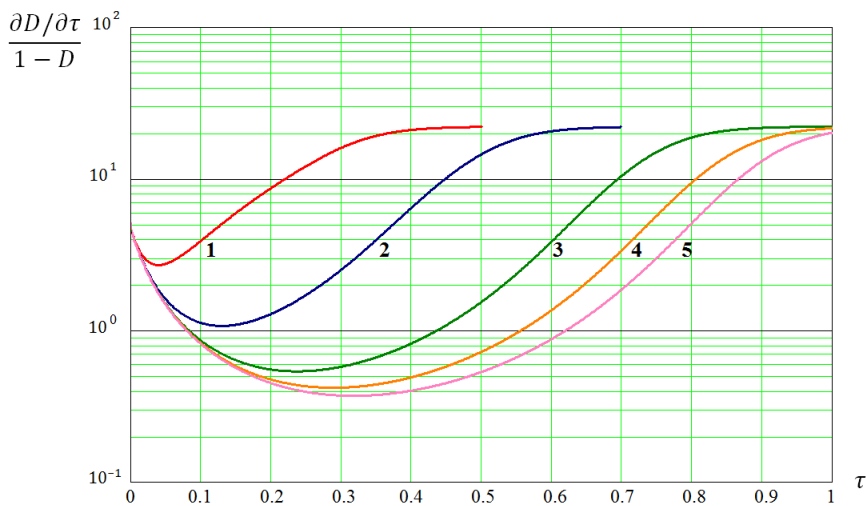
Рис. П8. Номограммы для $t_r \in [0,1-15]$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1 - D) \cdot \exp\left(\frac{1,55}{1 - 0,5D}\right) - 40 \cdot D \cdot (1 - D)^3 \exp\left(\frac{-\tau}{t_{ri}}\right)$$

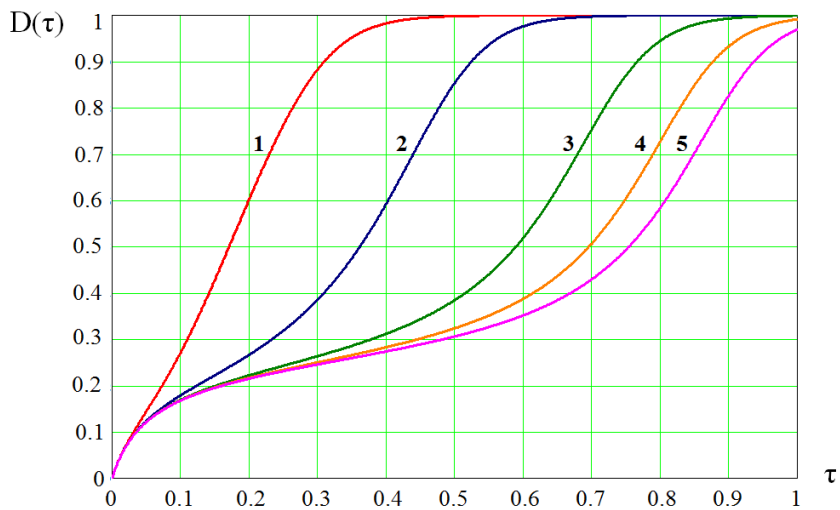
Таблица П8

Изменение параметра t_r

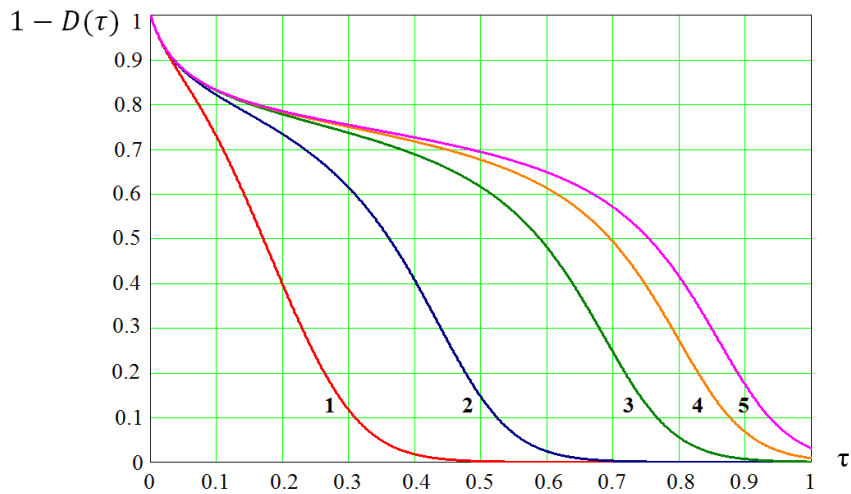
| № кривой | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------|-----|---|---|----|----|
| Значение t_{ri} | 0,1 | 1 | 5 | 10 | 15 |



а)



б)



в)

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М. Экология человека и проблемы здоровья // Вестник АМН СССР. 1989. №9. С.68-73.
2. Александров О.А., Случевский И.И. К вопросу об определении и оценке здоровья // Здравоохранение. Международный журнал. 1983. №3. С.205-212.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения Т.1. СПб., Наука 2008.
4. Баевский Р.М. Оценка и классификация уровней здоровья с точки зрения теории компенсации // Вестник АМН СССР. 1989. №8. С.73-78.
5. Викторов А.А., Гладких В.Д., Ксенофонтов А.И., Смирнов В.В. Основы медико-экологической безопасности. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ. 2011.
6. Викторов А.А., Ксенофонтов А.И., Морозова Е.Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем // Успехи геронтологии. 2014. Т.27. №1.
7. Викторов А.А., Холоднов В.А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтологии. 2013. Т.26. №1. С.58-65.
8. Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д., Алехнович А.В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтологии. 2013. Т.26. №1. С.52-57.
9. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука. 1981.
10. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Северо-Кавказский научный центр высшей школы. РГУ. 1977.
11. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедиас. 1998. С.131-136, 292-300.
12. Геронтология *In silico*: становление новой дисциплины. Под ред. Г.И. Марчука и др. М.: Бином. Лаб. знаний. 2007.
13. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986.
14. Голубев А.Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. Обобщенный закон

Гомпертца–Мейкхема // Успехи геронтологии. 2009. Т.22. №1. С.60-73.

15. Градштейн И.С., Рыжик И.М. Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений. М.: Изд-во физ.-мат. литературы, 1963.

16. Грибанова Т.Н., Новосельцев В.Н., Хальфин Р.А. Математическая модель жизненного цикла организма (условия обитания и продолжительность жизни) // Ежегодник Национального Геронтологического Центра. 1998. Вып. 1. С.57-63.

17. Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В., Васин А.Л. К совершенствованию методологии нормирования электромагнитных полей радиочастот. Ежегодник РНКЗНИИ. М.: 2004. С.108-150.

18. Губин А.Т., Ковалев Е.Е., Сакович В.А. Модель для описания вероятности летального исхода при воздействии радиации и других вредных факторов. Атомная энергия, Т.72, вып.6, 1992.

19. Денисов Л.Ф., Берсеньева А.П., Баевский Р.М и др. Донозологический подход в оценке заболеваемости и смертности населения // Детская хирургия. 2009. № 6.

20. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис. 1997.

21. Журков С.Н., Нарзуллаев Б.Н. Временная зависимость прочности твердых тел // Журн. техн. физики. 1953. Т.23, № 10. С.1677-1689.

22. Иваницкий Г.Р. «XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики», УФН .2010. Т. 180. №4. С.337-369.

23. Машкович В.П., Кудрявцева А. В. Защита от ионизирующих излучений. Справочник. М: Энергоатомиздат. 1995.

24. Ковалев Е.Е. Радиационный риск на Земле и в космосе. М.: Атомиздат, 1976.

25. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии // Под ред. В.Н. Крутько. М.: Едиториал УРСС, 2002.

26. Курляндский Б.А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Рос.хим. ж. 2004. Т. XLVIII. №2. С.8-15.

27. Лисицын Ю.П., Петленко В.П. Детерминационная теория медицины: Доктрина адаптивного реагирования. СПб., Гиппократ. 1992.

28.Машинцов Е.А., Кузнецов А.А., Лебедев А.М., Новосельцев В.Н. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий. М.: Изд-во физ.-мат. лит. 2010.

29.Указ Президента Российской Федерации от 4 июня 2008 №889 «О некоторых мерах по повышению энергетической и экологической эффективности российской экономики»

30.Мякотных В.С. Основные теории старения: краткая аннотация для практических врачей. М.: Госпитальный ВЕСТНИК. 2005. №2. С.25-28.

31.Новосельцев В.Н., Михальский А.И. Математическое моделирование и старение. Программа научных исследований//Успехи геронтологии. Т.22. №1. С.117-128.

32.Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А. Здоровье, гомеостаз и долголетие//Успехи геронтологии. 2012. Т.2. №3. С.187-195.

33.Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир. 1979.

34.Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду // НИИ ЭЧ и ГОС. 2002.

35.Ревич Б.А. Горячие точки химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России/ Под ред. В.М. Захарова. М.: Акрополь. Общественная палата РФ. 2007.

36.Римашевская Н.М. Богатые и «социальное дно» // Справедливые и несправедливые неравенства в современной России. М. 2003. С.129-144.

37.Римашевская Н.М. Две России – социальная поляризация постсоветского общества // Справедливые и несправедливые неравенства в современной России. М. 2003. С.43-55.

38.Римашевская Н.М. Социально-экономические и демографические проблемы современной России // Вестн. РАН.2004. Т.74, №3. С.209-218.

39.Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду Р 2.1.10.1920-04. Москва. 2004.

40.Семенов Н.Н. Развитие теории цепных реакций и теплового воспламенения // Проблемы химической кинетики. М., 1969.

41.Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз. 1960.

42. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука. 1972.
43. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс. 1982.
44. Симоненков А.П. Современная теория старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных // Профилактическая медицина. 2010. №4. С.48-53.
45. Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир. 1964.
46. Тринчер К.С. Биология и информация. Элементы биологической термодинамики. М.: Наука. 1964.
47. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей. М.: Хризостам. 2001.
48. Шафиркин А.В., Штемберг А.С., Есауленко И.Э., Попов В.И. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж: Научная книга. 2009.
49. Шафиркин А.В. Разработка и экспериментальное обоснование модели формирования поражения организма при протяженных воздействиях радиации. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Пущино, ИБФ АН СССР, 1983.
50. 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, Т.33, № 2.
51. Шафиркин А.В., Коломенский А.В., Петров В.М. Уровни радиационного воздействия и радиационный риск при орбитальных полетах на станции «МИР» и международной космической станции // Авиакосмическая и экологическая медицина, 2001, Т.35, №5, С.25-31.
52. Шафиркин А.В. Развитие концепции приемлемого риска // Инженерная физика. 2001. №4. С.32-37.
53. Экологическая педиатрия // Под ред. А.Д. Царегородцева, А.А. Викторова, И.М. Османова. М.: Триада-Х. 2011.
54. Эмануэль Н.М. Химическая и биологическая кинетика Т.1. Серия: Избранные труды. М.: Наука. 2005.
55. A.A. Viktorov, V.A. Kholodnov, Kinetic Theory of Living Systems. Advances in Gerontology. 2013. Vol.3. No4, pp.261-267. Pleiades Publishing, Ltd., 2013.
56. A.A. Viktorov, V.A. Kholodnov, V.D. Gladkikh, A.V. Alekhovich. Influence of Environment on Aging of Living Systems; A Mathe-

mathematical Model. *Advances in Gerontology*.2013.Vol.3. No4, pp.255-260. Pleiades Publishing, Ltd., 2013.

57.Kirkwood T.B.L. Integrative Models of Cellular Ageing. Abstr. 2nd Europ. Congress on Biogerontology. In: *Advances in Gerontology*, 2000, V.5. P.61.

58.Scroedinger E. *What is Life?* Cambridge University Press. 1944. P.12.

59.Nora J.J., Flazer J.J. *Medical Genetics: Principles and Practice*-Lea A.Febiger, Philadelphia, 1974. P.221.

Список сокращений

| | |
|--------|--|
| US EPA | United States Environmental Protection Agency |
| БС | биологическая система |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ГМ | гладкая мускулатура |
| ДНК | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ИИ | ионизирующее излучение |
| ОБУВ | ориентировочные безопасные уровни воздействия |
| ОС | окружающая среда |
| ПДВ | предельно допустимый выброс |
| ПДК | предельно допустимая концентрация |
| ПДУ | предельно допустимый уровень |
| ПЖ | продолжительность жизни |
| ППЭ | плотность потока энергии |
| СВЧ | сверхвысокочастотное (излучение) |
| СНЕ | холинэстераза (cholinesterase) |
| СР | серотониновые рецепторы |
| УВЧ | ультравысокочастотное (излучение) |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЭМИ | электромагнитный импульс |
| ЭМИ РЧ | электромагнитные излучения радиочастотного диапазона |
| ЭМП | электромагнитное поле |
| ЭЭ | энергетические экспозиции |

Некоторые термины

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».

Автокаталитичность – влияние продуктов реакции (в том числе образовавшейся биомассы, синтезированных ферментов) на скорость протекания процесса.

Астенический синдром – состояние нервно-психической слабости, которая выражается повышенной истощаемостью, снижением

тонуса психических процессов и замедленностью восстановлением сил.

Астено-вегетативный синдром – функциональное расстройство вегетативной нервной системы, отвечающей за слаженную работу внутренних органов.

Биологическая система (БС) – целостная система компонентов, выполняющих определенную функцию в живых системах. К биологическим системам относятся сложные системы разного уровня организации: биологические макромолекулы, субклеточные органеллы, клетки, органы, организмы, популяции.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) — специальное учреждение Организации Объединённых Наций, основная функция которого лежит в решении международных проблем здравоохранения населения мира.

Геронтология – наука, изучающая биологические, социальные и психологические аспекты старения человека, его причины и способы борьбы с ним.

Гипоксия – состояние кислородного голодания как всего организма в целом, так и отдельных органов и тканей, вызванное различными факторами: задержкой дыхания, болезненными состояниями, малым содержанием кислорода в атмосфере.

Гипоталамический – общее название различных сочетаний вегетативных, эндокринных, обменных и трофических расстройств, каждое из которых обусловлено поражением гипоталамуса.

Гомеостаз – саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия. Стремление системы воспроизводить себя, восстанавливать утраченное равновесие, преодолевать сопротивление внешней среды.

Деадаптация – какое-либо нарушение адаптации, приспособления организма к постоянно меняющимся условиям внешней или внутренней среды.

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, и предполагающий

поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных.

Донозологическое состояние – состояние организма, при котором поддержание жизнедеятельности поддерживается за счет более высокого, чем в норме, напряжения регуляторных систем и функций. При этом физиологические изменения еще не выходят за пределы так называемой клинической нормы.

Инактивация – умерщвление микроорганизмов или разрушение их активных структур.

Компартмент – участок (зона) цитоплазматических мембранных внутриклеточных структур или структурные участки органов иммунной системы, выполняющие определенную функцию.

Критерий Фишера – применяется для проверки равенства дисперсий двух выборок.

Лабильность – (в физиологии) функциональная подвижность, скорость протекания элементарных циклов возбуждения в нервной и мышечной тканях, отражает время, в течение которого ткань восстанавливает работоспособность после очередного цикла возбуждения.

Лиганды – атом, ион или молекула, связанные с неким центром (акцептором). Понятие применяется в биохимии для обозначения агентов, соединяющихся с биологическими акцепторами (рецепторами, иммуноглобулинами), а также в химии комплексных соединений, обозначая там присоединенные к одному или нескольким центральным (комплексообразующим) атомам металла частицы.

Локус – в генетике означает местоположение определённого гена на генетической или цитологической карте хромосомы.

Микроциркуляция – транспорт биологических жидкостей на тканевом уровне, включает в себя капиллярное кровообращение (движение крови по микрососудам капиллярного типа), обращение интерстициальной жидкости и веществ по межклеточным пространствам, ток лимфы по лимфатическим микрососудам.

Миоциты – особый тип клеток, составляющий основную часть мышечной ткани.

Нейроциркуляторная дистония – заболевание, относящееся к группе функциональных и проявляющееся сердечно-сосудистыми, респираторными и вегетативными расстройствами, астенией, плохой переносимостью стрессов и физических нагрузок.

Некроз – разрушение клеток и тканей в ходе жизнедеятельности организма или после его смерти.

Нозология – учение о болезнях, биологические и медицинские основы болезней.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия загрязняющего атмосферу вещества (ОБУВ) – временный гигиенический норматив для загрязняющего атмосферу вещества, установленный расчетным методом для целей проектирования промышленных объектов.

Полиорганный недостаточность – тяжёлая неспецифическая стресс-реакция организма, совокупность недостаточности нескольких функциональных систем, развивающаяся как терминальная стадия большинства острых заболеваний и травм. Главной особенностью полиорганной недостаточности является неуклонность развития повреждения органа или системы до такой глубины, что он не способен поддерживать жизнеобеспечение организма.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) — утверждённый в законодательном порядке санитарно-гигиенический норматив. Под ПДК понимается такая концентрация химических элементов и их соединений в окружающей среде, которая при повседневном влиянии в течение длительного времени на организм человека не вызывает патологических изменений или заболеваний, устанавливаемых современными методами исследований в любые сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Предельно-допустимый уровень (ПДУ) – законодательно утверждённая верхняя граница величины уровня факторов, при воздействии которых на организм периодически или в течении всей жизни не возникает заболевания или изменений состояния здоровья, обнаруживаемых современными методами сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Преморбидные состояния – состояние организма, предшествующее и способствующее развитию болезни.

Пролиферация – разрастание ткани организма путём размножения клеток делением.

Серотонин – химическое вещество, гормон которого работает в качестве нейротрансмиттера (проводника), поддерживает преобразования сигналов из одной части мозга в другую.

Симптомокомплекс – это ряд симптомов, объединенных общим патогенезом обычно характерных для одной или нескольких нозологических форм.

Токсиканты – вещества или соединения, способные оказывать ядовитое действие на живые организмы.

Формальдегид – бесцветный газ с резким запахом, хорошо растворимый в воде, спиртах и полярных растворителях. Токсичен, вызывает раздражительные реакции при попадании на слизистую оболочку или кожные покровы, и воздействию на дыхательные пути.

Холинэстераза, альфа 2, общий белок – параметры биохимического анализа. Биохимический анализ крови – это лабораторный метод исследования, использующийся в медицине, который отражает функциональное состояние органов и систем организма человека.

Церебральный атеросклероз – заболевание, поражающее артерии головного мозга.

Экотоксиканты – экологически опасные факторы химической природы, которые способны долгое время сохраняться, мигрировать и накапливаться в ее биотических и абиотических компонентах. В концентрациях, превышающих естественный природный уровень, экотоксиканты оказывают токсическое воздействие, как на окружающую среду, так и на здоровье человека.

Эндогенная вазомоторика – ритмичные колебания сосудов в микроциркуляторном русле.

Эндокринная система – система регуляции деятельности внутренних органов посредством гормонов, выделяемых эндокринными клетками непосредственно в кровь, либо диффундирующих через межклеточное пространство в соседние клетки.

Этиология – 1) учение о причинах и условиях возникновения болезней; 2) причина возникновения болезни или патологического состояния.