

ИТОГИ НАУКИ И ТЕХНИКИ

СЕРИЯ

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ

Том 6

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

Под редакцией проф. Е. Б. Бурлаковой
и канд. биол. наук Л. А. Гаврилова

Серия издается с 1962 г.



МОСКВА 1987

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАТЕМАТИЧЕСКИХ
МОДЕЛЕЙ СТАРЕНИЯ, СМЕРТНОСТИ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Л.А. Гаврилов

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время происходит стремительная математизация геронтологии. Чтобы убедиться в этом, достаточно сопоставить, например, данную и другие современные монографии [7, 11] с изданиями прошлых лет. Наблюдается заметный рост числа публикаций и исследовательских групп, разрабатывающих математические модели старения, смертности и продолжительности жизни [19, 31-34, 40-44]. Повысился уровень статистической обработки экспериментальных данных, шире стали применяться методы непараметрической статистики [37], которые в свое время нам приходилось пропагандировать [10, 29]. Эти изменения несомненно являются благоприятными и способствуют формированию биологии старения как точной науки.

Вместе с тем, возникшая мода на применение математических методов имеет и некоторые издержки, связанные с некритическим отношением к этим методам и некорректным их применением [20-25, 38, 41, 43].

Поэтому, если раньше нам необходимо было доказывать перспективность применения математических методов и, в частности, методов теории надежности к проблеме старения организмов [8, 12], то теперь на первый план вышла другая задача - показать, к каким ошибкам может привести непродуманное применение даже самых хороших математических методов. Этой задаче посвящена значительная часть данной работы.

Необходимость критического анализа математических моделей и методов в геронтологии обусловлена также опасной тенденцией к "затуманиванию" этих исследований специфической терминологией, незнакомой большинству биологов и медиков. В результате возникли благоприятные условия для публи-

кации слабых спекулятивных моделей, имеющих лишь видимость научной строгости и возведения этих моделей в ранг математических теорий старения. Кроме того, некритическое использование современных статистических методов и ЭВМ в ряде случаев создало густой биометрический туман, скрывающий необоснованность публикуемых выводов.

В данной работе сделана попытка внести ясность в вопросы математического моделирования старения так, чтобы истинные возможности и ограничения этих подходов стали понятны и "непосвященным". Это необходимо сделать, поскольку применение математических методов в геронтологии - не самоцель, а лишь один из подходов к изучению старения, который должен быть понятен любому исследователю.

1. НЕОБХОДИМОСТЬ КРИТИЧЕСКОГО ОТНОШЕНИЯ К МАТЕМАТИЧЕСКИМ МОДЕЛЯМ СТАРЕНИЯ

Использование математических методов сопряжено с употреблением специфических терминов, правил и критериев, которые зачастую оказываются неизвестными неискушенному читателю. Оказавшись в подобной ситуации, читатель либо отказывается доверять полученным результатам, либо пытается разобраться в способах их получения, либо просто принимает эти результаты на веру. В последнем случае решающим аргументом является факт публикации работы в солидном издании, гарантирующем высокий научный уровень статей путем их тщательного рецензирования.

Ниже будут приведены конкретные примеры, показывающие, что принятие результатов на веру является самым опасным из перечисленных выше вариантов. Оказывается, ведущие научные издания мира не обеспечивают надежного заслона публикациям математических моделей старения с грубейшими ошибками.

Приведенные ниже примеры наглядно свидетельствуют о необходимости самого критического отношения к публикуемым математическим моделям старения и о недопустимости цитирования выводов подобных работ без их тщательной проверки.

Первый пример пропущенной грубой ошибки относится к работе известного американского ученого Е.А.Мигру "Генетика долголетия у человека", опубликованной ведущим международным издательством Plenum Press в широко известной книге "Генетика старения" [38].

В этой работе автор предлагает простую и оригинальную математическую модель старения, названную им моделью Бинго [38]. Согласно данной модели, организм представляет собой систему из k подсистем таких, что выход из строя любой подсистемы приводит к гибели организма. Предполагается, что каждая подсистема выходит из строя после n случайных повреждений, поэтому вероятность того, что подсистема "доживет" до возраста x , записывается следующим образом:

$$e^{-x} \left[1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots + \frac{x^{n-1}}{(n-1)!} \right]$$

Соответственно, для организма вероятность дожить до возраста x равна приведенному выше выражению, возведенному в степень k .

Затем автор дифференцирует полученное выражение по возрасту и получает следующую формулу для плотности вероятности длительности жизни, описывающей распределение организмов по срокам жизни:

$$f(x) = k e^{-kx} \left(1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots + \frac{x^{n-1}}{(n-1)!} \right)^{k-1} \cdot \left(1 + x + \dots + \frac{x^{n-2}}{(n-2)!} \right)$$

При проверке данной модели выяснилось, что автор модели забыл продифференцировать первый экспоненциальный сомножитель формулы. Если же продифференцировать формулу правильно, то она преобразуется в другое, более простое выражение:

$$f(x) = \frac{k x^{n-1} e^{-kx}}{(n-1)!} \left[1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots + \frac{x^{n-1}}{(n-1)!} \right]^{k-1}$$

В ответе на наш письменный запрос автор обсуждаемой модели признал факт существования ошибки и попытался объяснить ее некомпетентностью издательства Plenum Press, допустившего столь странную опечатку. Поскольку для читателя гораздо важнее узнать не конкретного виновника ошибки, а ту формулу, по которой проводились все дальнейшие расчеты модели, нами был направлен Е.Мигру второй письменный

запрос. К сожалению, автор модели так на него и не ответил. В любом случае приведенный пример указывает на необходимость тщательной самостоятельной проверки всех выкладок публикуемых математических моделей.

Другой пример относится к математической модели, опубликованной в ведущем международном геронтологическом журнале "Механизмы старения и развития" [41]. Данная модель насыщена большим количеством математических символов и терминов и способна произвести шокирующее впечатление на большинство биологов и медиков. Действительно, в работе используется достаточно сложный и специфический аппарат статистики экстремальных значений, рассматриваются типы предельных распределений экстремальных значений и условия сходимости к тому или иному предельному распределению.

Авторы данной модели считают, что организм можно уподобить цепи, прочность которой определяется прочностью самого слабого звена. Таким образом, организм, составленный из n связей, погибает, как только порвется первая связь. Нетрудно заметить некоторое сходство этой модели с уже упомянутой моделью Бинго (n связей организма в этой модели соответствуют k подсистемам организма в предыдущей модели). Основное отличие данной модели состоит в том, что число n считается настолько большим, что можно переходить к предельным распределениям наименьших значений (поскольку время жизни организма определяется наименьшим временем жизни самой слабой связи). Авторы модели считают, что процесс разрушения связей является случайным последовательным процессом накопления повреждений до их критического числа, равного a . На основании сделанных предположений авторы приходят к выводу, что в начальный период жизни интенсивность должна расти с возрастом по степенному закону (закон Вейбулла), а затем, в области больших возрастов — по закону геометрической прогрессии (закон Гомперца). Обоснование первой части этого вывода хорошо известно специалистам по статистике экстремальных значений (см. [3]). Вторая же часть данного вывода просто неверна, поскольку авторы модели при поиске распределения наименьших значений механически используют критерий сходимости к распределению наибольших значений:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{1 - F(\log t)}{1 - F(\log mt)} = m^a$$

$t \rightarrow +\infty$, для всех $m > 0$ и $a \neq 0$,

где $F(t)$ — функция распределения времени жизни связей организма.

Данная ошибка тем более удивительна, что хорошо известно [3, 14], и совершенно очевидно даже из интуитивных соображений, что вид распределения наименьших значений следует искать также в области наименьших значений, а не при $t \rightarrow +\infty$. Данная ошибка свидетельствует о том, что авторы модели, добросовестно изложив основные положения статистики экстремальных значений, так и не поняли основ и сути самой теории. Приведенный пример показывает также, что даже ведущий международный журнал не может обеспечить квалифицированного рецензирования работ по математическому моделированию старения. Читателям же, запутавшимся в дебрях математической символики, можно порекомендовать шире опираться на интуицию и здравый смысл, которые помогают найти возможные ошибки в математических моделях старения.

Публикации некорректных математических моделей старения встречаются не только в зарубежных, но, к сожалению, и в отечественных изданиях. Так, в Докладах АН СССР [20], в академическом журнале "Биофизика" [21] и в ряде других научных изданий [22-25] была 6 раз подряд опубликована одна и та же математическая модель старения, содержащая явные внутренние логические противоречия.

Автор данной модели предполагает, что старение обусловлено повреждением "блоков функциональных элементов" генома, число которых равно Q . Если хотя бы один из этих блоков выходит из строя, организм погибает.* Для каждого j -го блока имеется определенная начальная величина "дисфункции" m_j . Постулируется, что время безотказной работы блока определяется формулой:

$$r_j = b(m_c - m_j),$$

где m_c — критическая величина "дисфункции", одинаковая для всех блоков. Таким образом, из данной модели следует, что продолжительность жизни организма с точностью до секунды определяется его состоянием (наибольшей из величин "дис-

* Это сомнительное допущение эквивалентно утверждению, что причиной гибели многоклеточного организма является гибель всего одной его клетки.

функций") в начальный момент времени. Эта детерминированная модель фатальной предопределенности длительности жизни преподносится автором как "вероятностная модель старения", а величина m_j , строго линейно растущая с возрастом, объявляется случайной величиной [21].

Поскольку данная "вероятностная модель" приводит к одно-моментному вымиранию однородной популяции, автор модели вводит гипотезу о гетерогенности популяции по исходной величине "дисфункции". Делается это следующим образом: "Так как для сложных систем характерен экспоненциальный закон распределения времени безотказной работы, то было предположено, что совокупность величин m_j представляет собой случайную выборку из усеченного экспоненциального распределения" ([25], с. 46). В результате автор получает желаемое распределение с возрастающей интенсивностью смертности, т.е. распределение времени жизни стареющих организмов. Читатель же становится свидетелем логического "чуда": из отсутствия старения (экспоненциальный закон распределения времени безотказной работы) выводится существование старения! Однако при более внимательном рассмотрении можно заметить, что это "чудо" является лишь неудачным трюком, поскольку между экспоненциальным законом распределения времени безотказной работы и усеченным экспоненциальным распределением по величине "дисфункции" нет ничего общего, если не считать слова "экспоненциальный". Кроме того, как выяснилось, эта модель, состоящая из взаимоисключающих утверждений, не согласуется с реальными данными [9-11, 13].

Разумеется, приведенные примеры не следует обобщать на все математические модели старения и ставить под сомнение плодотворность математического моделирования в целом. Цель рассмотрения приведенных примеров состоит лишь в том, чтобы предупредить читателя о необходимости критического отношения к математическим моделям старения, где бы они ни были опубликованы.

2. ПРЕДЕЛЬНЫЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕМЕНИ ЖИЗНИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Один из перспективных подходов к моделированию выживаемости организмов состоит в использовании методов статистики экстремальных значений [3, 14].

Идея данного подхода проста и очевидна. Действительно, гибель организма может наступить в результате поражения самых разных его подсистем (например, сердца, легких, мозга, почек и т.д.). Поэтому продолжительность жизни всего организма определяется продолжительностью жизни той подсистемы, которая выйдет из строя первой. Иными словами, время жизни организма - это наименьшее из времен "жизни" его подсистем. Следовательно, закон распределения времени жизни организмов необходимо искать среди класса распределений наименьших значений.

Второе допущение данной модели состоит в том, что число жизненно важных структур в организме очень велико. В пользу этого допущения свидетельствует огромное разнообразие болезней и конкретных причин смерти, отраженное в многотомных медицинских изданиях. Поэтому есть основания для поиска простых предельных распределений наименьших значений времен жизни огромного числа элементов.

Оказывается, что для неотрицательных величин, каковой является и длительность жизни, существует только два типа предельных распределений наименьших значений [14]:

$$L_{2,\gamma}(x) = 1 - \exp(-x^\gamma); \quad x > 0, \gamma > 0$$

$$L_{3,0}(x) = 1 - \exp(-e^x); \quad x > 0,$$

где $L_{2,\gamma}(x)$ и $L_{3,0}(x)$ - функции распределения длительности жизни организмов (вероятности того, что время жизни окажется меньше, чем x).

Распределение $L_{2,\gamma}(x)$ характеризуется увеличением интенсивности смертности с возрастом по закону Вейбулла:

$$\mu(x) = \gamma x^{\gamma-1}.$$

В частном случае, когда $\gamma = 1$, интенсивность смертности не зависит от возраста, что соответствует отсутствию старения.

Распределение $L_{3,0}(x)$ характеризуется увеличением интенсивности смертности с возрастом по закону Гомперца:

$$\mu(x) = e^x.$$

Старение организмов в соответствии с законом Вейбулла будет наблюдаться в том случае, если износ подсистем организма удовлетворяет условию [14]:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{F(x_0 + tx)}{F(x_0 + t)} = x^{\gamma},$$

где $F(x)$ – функция распределения времени жизни подсистемы организма, x_0 – возраст, в котором $F(x_0) = 0$ (обычно равный нулю). Например, если подсистемы организма выходят из строя по закону Вейбулла, то и сами организмы будут вымирать по закону Вейбулла с тем же параметром γ .

К распределению Вейбулла приводит также следующая простая модель. Пусть каждая подсистема организма может выдержать a повреждений, любое из которых возникает случайно и независимо с постоянной интенсивностью λ . Тогда время жизни отдельной подсистемы имеет гамма-распределение [3]:

$$F(x) = 1 - \sum_{i=0}^{a-1} \frac{(\lambda t)^i}{i!} e^{-\lambda t}.$$

В этом случае интенсивность смертности организмов растет с возрастом по закону Вейбулла, причем $\gamma = a$. [3]. Нетрудно заметить, что данный хрестоматийный пример и был описан в одной из разобранных выше математических моделей старения [41].

Рассмотрим другой, более интересный случай, когда каждая подсистема организма состоит из n одинаковых блоков, соединенных параллельно в смысле теории надежности. Иначе говоря, подсистема работает до тех пор, пока исправен хотя бы один блок (пример – дублирование в случае почек). Если интенсивность отказов блоков постоянна и равна λ , то функция распределения времени жизни подсистемы равна:

$$F(x) = (1 - e^{-\lambda x})^n.$$

Можно показать, что и в этом случае интенсивность смертности организмов растет с возрастом по закону Вейбулла, причем $\gamma = n$. Например, если все подсистемы организма дублированы ($n = 2$), то интенсивность смертности растет с возрастом линейно: $\gamma - 1 = 1$.

К закону Вейбулла приводят и многие другие модели разрушения подсистем организма. Так, если время жизни подсистем имеет стандартное распределение Планка с плотностью вероятности

$$f(x) = \frac{kx^3}{e^x - 1},$$

то интенсивность смертности организмов растет с возрастом по квадратичному закону [14].

Значительно труднее построить такие модели, в которых интенсивность смертности организмов росла бы с возрастом по закону Гомперца. В этом случае функция распределения $F(x)$ времени жизни подсистем организма должна удовлетворять условию [3]:

$$\lim_{x \rightarrow x_0} \frac{d}{dx} \left(\frac{F(x)}{f(x)} \right) = 0,$$

$$\text{где } f(x) = \frac{dF(x)}{dx}.$$

В частности, если подсистемы организма выходят из строя по закону Гомперца, то и интенсивность смертности самих организмов также растет с возрастом по закону Гомперца [3].

Кроме того, закон Гомперца получается и в том случае, когда времена жизни подсистем организма распределены по нормальному или логнормальному законам [14]. В этих случаях, однако, наблюдается исключительно медленная сходимость к закону Гомперца, требующая огромного числа незамеченных жизненно важных структур в организме [14].

К сожалению, в настоящее время неизвестны другие, более содержательные модели экстремальных значений, приводящие к закону Гомперца.

Казалось бы, закон Вейбулла, вытекающий из целого ряда естественных предположений, должен значительно лучше описывать выживаемость организмов, чем закон Гомперца. Между тем, твердо установлена прямо противоположная закономерность [11]. Поэтому приходится отказаться от многих правдоподобных схем разрушения организма, соответствующих закону Вейбулла, и особое внимание уделить поиску схем разрушения, приводящих к закону Гомперца.

Переходя к критическому обсуждению выводов, полученных из статистики экстремальных значений, следует рассмотреть ряд ограничений этой теории.

Одно из таких ограничений связано с гипотезой статистической независимости отказов подсистем организма. Эта гипотеза, действительно, может не выполняться в случае параллельного в смысле теории надежности соединения элементов, т.е. в том случае, когда гибель наступает лишь при отказе всех элементов системы. В данном случае отказ некоторого числа элементов может действительно ускорить износ оставшихся элементов из-за повышения нагрузки на них. Однако рассматриваемая схема соответствует распределению наибольших, а не наименьших значений. Случаю же распределения наименьших значений соответствует последовательное в смысле теории надежности соединение подсистем, когда отказ любой из подсистем означает гибель организма. Нетрудно заметить, что проблема зависимости отказов перестает быть актуальной, если первый же отказ приводит к гибели системы. Кроме того, дальнейшая разработка теории экстремальных значений для зависимых величин показала, что учет зависимости в ряде случаев не влияет на окончательные выводы [14].

Другое ограничение теории экстремальных значений связано с предположением об одинаковом распределении времени жизни различных подсистем. Эта гипотеза, действительно, может не выполняться в экстремальных ситуациях, когда большинство случаев смерти обусловлено преимущественным поражением наиболее чувствительных подсистем организма (например, в случае костномозговой формы острой лучевой болезни). Однако в нормальных условиях из-за длительной преимущественной элиминации особей с малонадежными подсистемами (естественный отбор) должно наблюдаться уравнивание интенсивностей отказов различных подсистем организма. Кроме того, следует отметить вывод одной из работ [31], что различия в надежности подсистем не влияют на результаты применения статистики наименьших значений.

По-видимому, основной недостаток статистики наименьших значений состоит в том, что она так и не объясняет феномен старения организма, а просто сводит проблему старения организма к проблеме старения его подсистем. Ясно, что подобное "объяснение" старения через старение неизбежно ведет в тупик, ибо, переходя последовательно от старения организма к старению органов, тканей и клеток, мы, в конце концов, доходим до атомов.

Таким образом, ключевым моментом в объяснении старения является вопрос: как объяснить старение системы, построенной из нестареющих элементов? С этой точки зрения особый интерес представляют системы, имеющие не последовательное, а параллельное соединение элементов [8,12]. Принципиально важным является утверждение, что только избыточность по числу жизненно важных структур может привести к появлению феномена старения [19].

Другой недостаток асимптотической теории экстремальных значений связан с предположением о бесконечно большом числе элементов в системе. В реальных же системах число элементов может быть огромным, но оно всегда конечно. Разумеется, гипотеза неограниченности числа элементов резко упрощает анализ моделей, обеспечивая получение предельных распределений. Однако в ряде случаев эта гипотеза приводит к выводам, не применимым к реальным системам. Так, асимптотическая теория допускает возможность существования нестареющей системы, построенной из стареющих невосстанавливаемых элементов. Например, в случае равномерного распределения времени жизни элементов ($F(x) = x$) система, построенная из бесконечного числа таких последовательно соединенных элементов, не стареет [3]. То же самое утверждение справедливо для случая, когда

$$F(x) = 2\Phi(x) - 1,$$

где $\Phi(x)$ — функция распределения стандартного нормального закона [14]. Система, построенная из таких последовательно соединенных стареющих элементов, имеет экспоненциальное распределение времени жизни, то есть не стареет [14]. Ясно, что подобные чудеса, противоречащие здравому смыслу, возможны лишь для воображаемых систем с бесконечным числом элементов. К реальным же системам, состоящим из конечного числа элементов, эти выводы неприменимы.

В заключение следует отметить, что возможности применения статистики экстремальных значений для моделирования старения организмов в настоящее время далеко не исчерпаны. Вместе с тем этот подход имеет определенные ограничения, знание которых необходимо для его корректного применения.

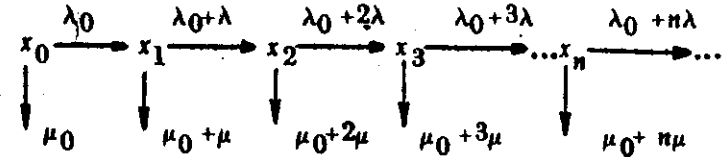
3. ЦЕПНОЙ МЕХАНИЗМ РАЗРУШЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ СТАРЕНИИ

В 1978 г. нами была выдвинута гипотеза о том, что старение организмов обусловлено "каскадом зависимых отказов", возникающим в результате случайного отказа одной из систем организма [8, 12]. Это предположение о цепном механизме разрушения организма при естественном старении заслуживает дальнейшего развития. Действительно, хорошо известно, что дефекты в организме имеют тенденцию размножаться по цепному механизму: например, если в организме имеется n раковых клеток, каждая из которых способна делиться, то скорость перехода организма в состояние с $n+1$ раковой клеткой увеличивается с ростом n . Аналогичная закономерность наблюдается и при инфекционном поражении организма. Положительная обратная связь между степенью и скоростью разрушения организма обусловлена также тем, что при выходе из строя части структур нагрузка на оставшиеся структуры увеличивается, что ускоряет их износ. Ярким примером такого каскадного разрушения организма является развитие некомпенсированного сахарного диабета: длительная гипергликемия, возникшая в результате относительной инсулиновой недостаточности, приводит к полному истощению инсулинпродуцирующей способности островкового аппарата поджелудочной железы и переходу относительной инсулиновой недостаточности в абсолютную. Это, в свою очередь, приводит к почечной недостаточности (диабетический гломерулосклероз) и поражению сердечно-сосудистой системы (диабетическая ангиопатия). Список подобных примеров цепного разрушения организма можно было бы продолжить. По-видимому, старение обусловлено именно такими каскадами зависимых отказов, развивающимися долгое время в скрытой, доклинической форме. Поэтому математические модели цепного разрушения организма представляют особый интерес.

Рассмотрим простейший вариант модели цепного разрушения организма. Обозначим через $x_0, x_1, x_2, \dots, x_n, \dots$ состояния организма с 0, 1, 2, ..., n , ... дефектами. Пусть λ_0 - это фоновая скорость поступления дефектов (фоновая интенсивность деструкции), не зависящая от стадии разрушения организма. Соответственно, μ_0 - фоновая интенсивность смертности. В простейшем случае обе величины могут быть обусловлены случайными повреждающими воздействиями внешней среды.

Наряду с этим, существует индуцированная интенсивность деструкции и индуцированная интенсивность смертности, которые растут с увеличением числа уже имеющихся дефектов. В первом приближении можно считать, что эти интенсивности прямо пропорциональны числу дефектов, так что для организма с n дефектами индуцированная интенсивность деструкции равна $n\lambda$, а индуцированная интенсивность смертности - $n\mu$.

С учетом сделанных предположений и обозначений схема цепного разрушения организма имеет следующий вид:



Этой схеме соответствует система дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx_0}{dt} = -(\lambda_0 + \mu_0)x_0$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \lambda_0 x_0 - (\lambda_0 + \mu_0 + \lambda + \mu)x_1$$

$$\dots \dots \dots$$

$$\frac{dx_n}{dt} = [\lambda_0 + (n-1)\lambda]x_{n-1} - [\lambda_0 + \mu_0 + n(\lambda + \mu)]x_n$$

Подобная система уравнений была получена и решена в математической модели, связывающей выживаемость организмов с повреждением хромосом [35].

Если в начальный момент времени число дефектов в организме еще равно нулю, то доля организмов с 0, 1, 2, ..., n , ... дефектами меняется со временем в соответствии с формулами:

$$x_0 = e^{-(\lambda_0 + \mu_0)t}$$

$$x_1 = x_0 \left[\frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda+\mu)t}}{\lambda + \mu} \right] \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda}$$

$$x_2 = \frac{x_0}{2} \left[\frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda+\mu)t}}{\lambda + \mu} \right]^2 \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda} \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + 1 \right)$$

$$x_n = \frac{x_0}{n!} \left[\frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda+\mu)t}}{\lambda + \mu} \right]^n \frac{\lambda_0}{\lambda} \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + 1 \right) \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + 2 \right) \dots \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} + (n-1) \right)$$

В случае, когда число дефектов может расти неограниченно, зависимость числа выживших от возраста определяется следующим образом:

$$I(t) = \sum_{n=0}^{\infty} x_n = x_0 \left(1 + kz + \frac{k(k+1)}{2!} z^2 + \frac{k(k+1)(k+2)}{3!} z^3 + \dots \right) = x_0 (1-z)^{-k},$$

где $k = \frac{\lambda_0}{\lambda}$, а $z = \frac{\lambda - \lambda e^{-(\lambda+\mu)t}}{\lambda + \mu}$.

Возвращаясь к исходным переменным, получаем:

$$L(t) = x_0 (1-z)^{-k} = e^{-(\lambda_0 + \mu_0)t} \left(\frac{\lambda + \mu}{\mu + \lambda e^{-(\lambda+\mu)t}} \right)^{\frac{\lambda_0}{\lambda}}$$

Соответственно интенсивность смертности равна:

$$\mu(t) = - \frac{dL(t)}{L(t)dt} = \mu_0 + \frac{\mu \lambda_0 (1 - e^{-(\lambda+\mu)t})}{\mu + \lambda e^{-(\lambda+\mu)t}}$$

В частном случае, когда скорость размножения дефектов оказывается существенно больше индуцированной интенсивности смертности ($\lambda \gg \mu$), интенсивность смертности растет с возрастом по закону Гомперца-Мейкема:

$$\mu(t) = A + R_0 e^{at}$$

где

$$A = \mu_0 - \frac{\mu \lambda_0}{\lambda}; \quad R_0 = \frac{\mu \lambda_0}{\lambda}; \quad a = \lambda + \mu.$$

Модель цепного разрушения организма позволяет не только теоретически обосновать известный эмпирический закон Гомперца-Мейкема, но и объяснить, почему значения параметра A иногда оказываются отрицательными. Действительно, в рамках данной модели параметр A является заниженной оценкой фоновой интенсивности смертности на величину, равную R_0 . Поэтому, если фоновая интенсивность смертности μ_0 невелика (для населения развитых стран и в популяциях лабораторных животных), а величина параметра R_0 значительна (при большой фоновой интенсивности деструкции λ_0), то параметр A может оказаться отрицательным.

Другое важное достоинство модели цепного разрушения организма состоит в том, что она правильно предсказывает отклонения от закона Гомперца-Мейкема в старших возрастах в сторону меньших значений смертности. В этом крайнем диапазоне возрастов интенсивность смертности растет по закону:

$$\mu(t) = \mu_0 + \lambda_0 (1 - e^{-(\lambda+\mu)t}).$$

Таким образом, модель предсказывает асимптотический рост интенсивности смертности с верхним пределом, равным $\mu_0 + \lambda_0$. Сопоставляя этот вывод с данными по кинетике выживания долгожителей, можно определить, что для человека λ_0 составляет примерно 0,5-1,0 год⁻¹. Величина λ для человека составляет 0,05-0,12 год⁻¹, а $\mu = 10^{-6}-10^{-7}$ год⁻¹ (оценки сделаны на основании типичных значений R_0 и a для человека).

Наряду с перечисленными достоинствами модель цепного разрушения организма имеет один существенный недостаток: она не согласуется с известной закономерностью, названной компенсационным эффектом смертности [1]. Эта закономерность может быть записана в следующем виде:

$$\ln R_0 = \ln M - B\alpha,$$

где $\ln M$ и B - параметры обратной линейной зависимости между $\ln R_0$ и α , рассчитанными для различных попу-

ляций одного и того же биологического вида. Хотя модель и предсказывает обратную связь между параметрами R_0 и a при варьировании параметра λ (скорости размножения дефектов), эта зависимость имеет совсем другой вид:

$$\ln R_0 = \ln(\mu \lambda_0) - \ln(a - \mu).$$

Таким образом, данная конкретная версия модели цепного разрушения организма, к сожалению, количественно не согласуется с компенсационным эффектом смертности и, следовательно, нуждается в существенной доработке. Тем не менее, по нашему мнению, идея цепного разрушения организма является наиболее перспективной в математическом моделировании процессов старения.

4. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ СТАРЕНИЯ

Рассмотренные выше математические модели старения относились к категории так называемых структурных математических моделей [2], поскольку они содержали априорные предположения о структуре моделируемого объекта или процесса. Наряду с этими структурными моделями существуют также и так называемые феноменологические модели [2], рассматривающие организм как "черный ящик" с входными и выходными переменными. Цель моделирования в данном случае состоит в том, чтобы найти связи между изучаемыми переменными. Из таких феноменологических моделей в геронтологии особенно широко используются три модели: модель биологического возраста, модель факторного анализа и модель Гомперца-Мейкема. Рассмотрим более подробно эти модели, созданные для решения разных задач.

4.1. Модель биологического возраста

Модель биологического возраста является, по-видимому, одной из самых популярных феноменологических моделей в современной геронтологии. В нашей стране первые серьезные научные разработки этой модели были выполнены в Секторе геронтологии АН БССР Т.Л. Дубиной [16]. Впоследствии этот подход был развит в работах В.П. Войтенко [4,7], а

также Т.Л. Наджаряна и В.Б. Мамаева [27]. Основные достоинства и возможности данной модели хорошо известны и отчасти уже изложены в данной книге (см. главу Т.Л. Дубиной и М.М. Орлова, а также главу В.П. Войтенко). Поэтому имеет смысл остановиться на обсуждении недостатков и ограничений данного подхода.

В чем состоит смысл понятия "биологический возраст"? Во-первых, в признании того факта, что организмы одного и того же календарного возраста могут находиться в существенно разных состояниях. Во-вторых, в предположении, что эти состояния отражают строго последовательный процесс разрушения организма и могут быть однозначно охарактеризованы через один параметр - "биологический возраст". Что касается первого утверждения, то оно очевидно - действительно входная переменная (календарный возраст) неоднозначно определяет значения выходных переменных системы (физиологические, биохимические, анатомические и другие характеристики организма). Однако второе предположение, которое лежит в основе концепции биологического возраста, отнюдь не столь очевидно. К счастью, это предположение можно проверить, проведя факторный анализ большого числа переменных у организмов одного календарного возраста. Если различия в состоянии таких организмов действительно обусловлены тем, что они имеют разный "биологический возраст", то факторный анализ должен выявить существование лишь одного фактора, обуславливающего все наблюдаемые различия. В этом случае можно было бы поздравить сторонников концепции биологического возраста с блестящим подтверждением их модели. К сожалению, оказалось, что такого единого фактора, соответствующего "биологическому возрасту", просто не существует (см. [7]). Поэтому все варианты модели биологического возраста, основанные на поиске и изучении одного интегрального показателя, являются, строго говоря, некорректными.

Следует отметить, что сомнения в существовании единого показателя старения, соответствующего "биологическому возрасту" или "биологическому времени", высказывались давно. Так, более 20 лет назад A. Comfort писал "... чем более старательными были попытки описать старение в общих математических терминах, тем менее удачными они оказывались по существу. Одно из самых знаменитых вторжений метафизики в биологию состояло в постулировании понятия особого "биологического времени" ... Вызывает изумление, как много различных биологов говорили впоследствии с явным одоб-

рением о некоем особом "биологическом времени" ([26], с. 19-20). Кроме того, A. Comfort отмечал: "В настоящее время нет биологического критерия, характеризующего "старость" тканей и клеток, и поиски такого критерия отражают неправильную в своей основе концепцию" ([26], с. 51). Следует признать развитую интуицию исследователя у A. Comfort, который почувствовал фальшь в концепции биологического возраста, еще не зная прямых опровержений этой модели.

Необходимо подчеркнуть, что отказ от единого показателя возрастной инволюции организмов вовсе не перечеркивает всю работу по изучению возрастных изменений в распределении состояний организма. Подобные исследования действительно крайне необходимы для выяснения механизмов старения и являются важнейшей задачей популяционной геронтологии. Данное научное направление исторически зародилось и длительное время успешно развивалось под флагом биологического возраста, обеспечившим ему звучание фундаментальной биологической проблемы и возможности научных публикаций. Подобно тому, как ошибочная теория флогистона содействовала развитию химии, а теория теплорода - созданию термодинамики, современная популяционная геронтология обязана своим возникновением ошибочной (как мы теперь знаем) концепции биологического возраста. Биологический возраст - это не более, чем красивое сочетание слов, основанное на устаревшей концепции, и оно может сохраниться в научной литературе подобно понятию "теплоемкость", возникшему из давно отвергнутой теории теплорода. Вместе с тем следует ясно осознавать условность термина "биологический возраст" и не подпадать под его гипноз, измеряя скорость старения по скорости изменения этого показателя с возрастом.

4.2. Модель факторного анализа

Другой феноменологической моделью, получившей теперь широкое признание в геронтологии, является модель факторного анализа. Этот подход основан на изучении взаимных связей (корреляций) между различными выходными параметрами системы (например, величинами половозрастных показателей смертности от разных причин) иногда совместно с входными параметрами (например, возрастом). В результате анализа этих взаимных связей вычисляются новые переменные (факто-

ры), "объясняющие" наблюдаемые связи. Термин "объясняющие" здесь взят в кавычки, поскольку ответственность за содержательную интерпретацию результатов счета остается целиком на исследователя, а сам метод факторного анализа лишь облегчает задачу интерпретации, сводя множество измеренных значений параметров к меньшему числу величин расчетных. В нашей стране метод факторного анализа был внедрен в геронтологию благодаря работам В.П. Войтенко и освещен им в данной книге (см. также главу Е.М. Андреева). Вместе с тем для корректного применения моделей факторного анализа необходимо знать не только его достоинства, но также его ограничения и недостатки.

Существенным ограничением метода факторного анализа является то, что он предполагает линейность связей между измеренными переменными и вычисленными факторами. Для этого необходимо, чтобы сами исходные переменные были связаны между собой линейно, либо чтобы эти связи можно было линеаризовать, например, путем логарифмирования переменных [18]. К сожалению, в большинстве работ факторный анализ применяется без проверки гипотезы линейной связи переменных.

Далее, число выделяемых факторов не всегда удается определить однозначно, и это число может зависеть от установки исследователя [18]. Например, если исследователь предполагает выделить фактор эндогенной и экзогенной смертности, то он будет ориентирован на поиск всего двух факторов, даже если эти два фактора объяснят менее 75% наблюдаемой дисперсии. Не исключено, что другой исследователь, разделяющий точку зрения Е. М. Андреева и А.Г. Вишневого о существовании эндогенной, квазиэндогенной и экзогенной смертности [1], на основании тех же данных будет искать уже три фактора и найдет их. К сожалению, "распространена практика выделения тех факторов, которые после вращения окажутся интерпретируемыми. Такой принцип действия ошибочен. Исследователи, наделенные богатой фантазией, будут оставлять слишком много факторов, а исследователи с небольшой фантазией будут довольствоваться малым числом факторов. Часто бывает, что, не обнаружив никакой аналогии с природой изучаемого явления, исследователь отбрасывает фактор. Если избежать этого нельзя, то нужно хотя бы указывать доли дисперсии отбрасываемого фактора" ([18], с. 147). К сожалению, это последнее пожелание обычно не выполняется.

Еще одна проблема, возникающая при факторном анализе, — это проблема взаимной зависимости выделяемых факторов. Дело в том, что большинство исследователей вслед за английской школой математиков проводят факторный анализ, предполагая ортогональность (взаимную статистическую независимость) выделяемых факторов. Действительно, данное предположение значительно упрощает и делает математически более обоснованными некоторые процедуры факторного анализа (например, процедуру вращения факторов). Однако, как справедливо отмечает К. Иберла [18], косоугольность (взаимная зависимость) или ортогональность (независимость) факторов должны вытекать из природы изучаемого явления, а не определяться заранее процедурой расчетов. Хотя требование ортогональности и удобно с математической точки зрения, для биолога и медика оно является прокрустовым ложем, к которому приходится приспособлять свой материал. Заранее предполагать независимость факторов столь же неразумно, как требовать независимости между ростом и массой испытуемых. Поэтому следует отдать предпочтение методам косоугольного вращения факторов, приводящим к их независимости лишь в том случае, когда эти факторы действительно независимы. Проведя такой факторный анализ временных рядов смертности для населения Швеции, мы получили результаты, исключающие интерпретацию выделенных факторов как эндогенных и экзогенных компонент смертности [28]. Эти результаты не подтверждают выводов, полученных ранее на основании факторного анализа с постулированной независимостью факторов [5], но хорошо согласуются с результатами применения формулы Гомперца-Мейкема [11]. Поэтому имеет смысл заново повторить все исследования с применением факторного анализа, освободившись от гипотезы независимости факторов.

Наконец, особую осторожность следует соблюдать при интерпретации результатов факторного анализа. Рассмотрим следующий пример. Допустим, что проведен факторный анализ значений смертности от отдельных причин (переменные) в различных возрастных группах населения (реализации переменных), и оказалось, что такие данные хорошо моделируются всего двумя факторами. Доказывает ли это существование единых системных истоков различных форм патологии? К сожалению, нет, поскольку смертность от большинства причин резко растет с возрастом, что приводит к сильной "закоррелированности" этих причин смерти между собой и, следовательно, выделению небольшого числа общих факторов. Но разве

сам по себе рост смертности с возрастом от отдельных причин доказывает существование единых истоков болезней? Ведь число опубликованных научных работ и потерянных зубов также растет с возрастом научных сотрудников и, следовательно, эти переменные будут иметь общие факторы. Однако было бы опрометчиво делать вывод, что научные сотрудники в буквальном смысле этого слова грызут гранит науки и что рост числа их публикаций имеет единые истоки с потерей зубов.

Разумеется, приведенные замечания вовсе не опровергают познавательной ценности модели факторного анализа в геронтологии. Цель этих замечаний — обратить внимание читателей на ограничения данной модели и способы, позволяющие избежать возможных ошибок.

4.3. Модель Гомперца-Мейкема

Модель Гомперца-Мейкема — одна из старейших и наиболее плодотворных моделей в геронтологии. Она была предложена английским актуарием (специалистом по страхованию жизни) Бенджамином Гомперцем (B. Gompertz) в 1825 г. [34]. В своей работе Гомперц выделял два типа смертей: "случайные", риск которых одинаков для всех возрастных групп, и смерти, обусловленные "нарушением способности противостоять разрушению", риск которых экспоненциально растет с возрастом [34]. При обработке имевшихся тогда таблиц дожития Гомперц считал достаточным использовать лишь одну, зависящую от возраста компоненту смертности. Его замечание о существовании "случайной" смертности было учтено в 1860 г. другим актуарием, У. Мейкемом (W.M. Makeham). Так возникла знаменитая формула Гомперца-Мейкема, имеющая следующий вид:

$$\mu(t) = A + R_0 \exp(at),$$

где $\mu(t)$ — интенсивность смертности в возрасте t , A — одинаковая для всех возрастов "случайная" компонента смертности, названная поэтому фоновой компонентой интенсивности смертности [11]. Слагаемое $R_0 \exp(at)$ с параметрами R_0 и a соответствует растущей с возрастом компоненте смертности, поэтому она была названа возрастной компонентой интенсивности смертности [11].

В ходе использования этой простой регрессионной трехпараметрической модели выяснилось, что фоновая компонента смертности резко уменьшилась в ходе социальных преобразований в XX веке и приблизилась к нулю в развитых странах [11]. Возрастная же компонента смертности, наоборот, оказалась исторически стабильной и устойчивой относительно социальных преобразований, будучи существенно разной у мужчин и женщин (у женщин значительно меньше) и проявляя заметную региональную изменчивость [11]. На основании этих фактов фоновая компонента смертности была названа социально контролируемой, или просто социальной компонентой смертности, а возрастная компонента — соответственно биологической компонентой смертности [11]. Последовательное применение модели Гомперца-Мейкема к данным по продолжительности жизни человека и других организмов привело к созданию целого направления исследований, отраженного в десятках публикаций и обобщенного в недавно вышедшей монографии [11]. Поэтому в данной работе целесообразнее уделить внимание обсуждению критических замечаний в адрес данной модели.

Следует отметить, что в последнее время возникла своеобразная мода на опровержение модели Гомперца-Мейкема, часто без достаточных на то оснований и без выдвижения достойных альтернативных моделей.

Одним авторам эта модель не нравится, поскольку она предсказывает слишком высокую смертность в старших возрастах [33], другие, наоборот, видят недостаток модели в том, что она не обеспечивает тотальное вымирание стариков [23]. Некоторые исследователи поднимают на принципиальную высоту вопрос о незначительных систематических отклонениях от этой модели [39], хотя в собственных исследованиях факторных моделей они не проявляли такой шепетильности и довольствовались показателями объясняемой дисперсии [6]. Иногда модели Гомперца-Мейкема приписываются недостатки, которых она не имеет [5]. В ряде случаев эту модель, созданную для описания возрастной динамики общей смертности от всех причин, критикуют за то, что она не описывает динамику отдельных причин смерти. Некоторые авторы видят недостаток модели Гомперца-Мейкема в ее простоте. Даже тот факт, что модель Гомперца-Мейкема уже второе столетие верно служит исследователям, послужил основанием для ее критики — модель была объявлена устаревшей догмой [33]. Не обсуждая причин такой агрессивности критиков модели Гомперца-Мейкема, поскольку они лежат за пределами науки и метко названы В.П. Скулаче-

вым "комплексом Герострата" [30], рассмотрим более подробно те аргументы, которые выдвигают критики данной модели (Гомперца-Мейкема).

Известно, что модель Гомперца-Мейкема справедлива в ограниченном возрастном интервале. Для человека этот интервал составляет 20–80 лет, а при более жестких требованиях — 30–70 лет [11]. В более старших возрастах наблюдаются отклонения от модели в сторону меньших значений смертности [9], однако интенсивность смертности продолжает неуклонно расти по крайней мере до 103-летнего возраста, сохраняя при этом приблизительно экспоненциальный характер роста [13]. В более старших возрастах интенсивность смертности, по-видимому, меняется мало [11].

Обращая внимание на эти известные отклонения от модели Гомперца-Мейкема в старших возрастах А. Есопос предлагает [33] вообще отказаться от данной модели. Взамен он рекомендует строить линейные зависимости логарифма числа выживших от возраста в начальном участке и логарифма числа выживших в старших возрастах. Разумеется, поскольку доля умерших может только расти с возрастом, а доля выживших — только уменьшаться, подобные зависимости будут иметь существенно меньший разброс, чем, например, зависимость логарифма приращения интенсивности смертности, линейная в области адекватности модели Гомперца-Мейкема [11]. Однако это кажущееся достоинство модели А. Есопос на самом деле является ее серьезным недостатком: спрямляя зависимость логарифма доли выживших от возраста, автор модели тем самым постулирует постоянство интенсивности смертности. Между тем, в большинстве рассмотренных им случаев, интенсивность смертности неуклонно росла с возрастом (например, в возрастном интервале 85–100 лет у человека). Линеаризация же этих данных в координатах А. Есопос лишь доказывает, что его графический метод является грубым и не годится для научных исследований. Таким образом, модель А. Есопос мало пригодна для изучения динамики смертности в старших возрастах. В области же средних возрастов данная модель оказывается намного хуже модели Гомперца-Мейкема. Действительно, линеаризация данных в координатах А. Есопос возможна лишь при нулевой фоновой компоненте смертности, (которая в его модели не учтена), а значительная детская смертность порождает проблему выбора точки начала отсчета при вычислении доли умерших. Наконец, данная модель оказывается совершенно бесполезной при реше-

нии целого ряда научных и прикладных задач, успешно решаемых с помощью модели Гомперца-Мейкема [11].

Прямо противоположное "обвинение" в адрес модели Гомперца-Мейкема было высказано другим автором [23]. Критикуя эту модель, он пишет: "На самом деле это не закон, а приближенные эмпирические выражения. По "закону Гомперца" популяция вымрет полностью только при $t = \infty$, в то время как продолжительность жизни организмов в природе ограничена (что имеет очевидный биологический смысл)" ([23], с. 87). К сожалению, в ходе нашей научной дискуссии с данным автором, итоги которой были опубликованы [9], так и не удалось выяснить, какой "очевидный биологический смысл" имел в виду автор. Во всяком случае, его модель, предполагающая существование абсолютного видового предела продолжительности жизни, сверх которого нельзя прожить ни секунды, оказалась непригодной для описания смертности именно в старших возрастах [9-11, 13].

Более серьезным является замечание, высказанное Ю.В. Пакиным и С.М. Хрисановым [39]. Они обнаружили существование достоверной тенденции к отклонениям от модели Гомперца-Мейкема: у мужчин наблюдалась тенденция к менее крутому, а у женщин - к более крутому росту интенсивности смертности с возрастом [39]. При этом, однако, не была доказана достоверность отклонения от модели Гомперца-Мейкема ни для одной конкретной таблицы смертности (показана лишь достоверность тенденции к отклонениям для серии таблиц). Кроме того, не было проведено количественной оценки величины обнаруженных отклонений. Когда же такая оценка величины отклонений была проведена, оказалось, что модель Гомперца-Мейкема гораздо лучше согласуется с реальными данными, чем конкурирующая обобщенная модель Вейбулла [11].

Другое замечание в адрес модели Гомперца-Мейкема сводится к тому, что она якобы предсказывает уменьшение максимальной продолжительности жизни с ростом модельной длительности жизни, чего на самом деле не наблюдается [5]. Однако легко убедиться, что непосредственно из модели Гомперца-Мейкема этот вывод вовсе не следует. Утверждение, которое оспаривает автор [5], относится не к модели Гомперца, а к так называемому "парадоксу Гумбеля", названному именем специалиста в области статистики экстремальных значений (см. [35]). Но разве можно ставить под сомнение модель, оспаривая лишь одно из многих ее возможных теоретических обоснований? Ведь нельзя же оспаривать справедливость урав-

нений Максвелла, полученных первоначально из ошибочной "теории эфира".

То, что модель Гомперца-Мейкема не описывает возрастную динамику смертности от отдельных причин, также не является достаточным основанием для ее критики. В самом деле, возможны ситуации, когда ни одна из причин смерти не растет по закону Гомперца, а тем не менее их сумма - общая смертность, будет следовать именно этому закону. Это может наблюдаться, например, в том случае, если смертность от отдельных причин растет с возрастом по закону Вейбулла. Чтобы убедиться в справедливости данного утверждения, достаточно вспомнить формулу разложения экспоненциальной функции в ряд по степеням x :

$$e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{6} + \dots + \frac{x^n}{n!} + \dots$$

Разумеется, модель Гомперца-Мейкема не является идеальной феноменологической моделью старения, смертности и продолжительности жизни, поскольку она справедлива не для всех популяций и не во всем возрастном диапазоне. Поэтому необходима разработка более общих моделей, включающих модель Гомперца-Мейкема как частный случай. Одно из таких возможных обобщений можно найти в главе В.Б. Мамаева и Т.Л. Наджаряна данной книги. Другое обобщение (объединение моделей Вейбулла и Гомперца) было предложено В.П. Войтенко [5]. Будущее покажет, какой из этих путей более плодотворен. Несомненно, однако, что любая новая модель должна включать в себя модель Гомперца-Мейкема как частный случай.

5. ПРОБЛЕМА МНОГООБРАЗИЯ ПРИЧИН СМЕРТИ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Большое разнообразие конкретных болезней и причин смерти порождает серьезную проблему при математическом моделировании старения, смертности и продолжительности жизни.

Возможны две позиции по данному вопросу: учет всего наблюдаемого многообразия причин смерти, либо его полное игнорирование. Первый подход предполагает создание множества частных моделей возрастной динамики для каждой болезни и причины смерти. Некоторые из таких моделей уже

созданы [36,42,44]. Несомненное достоинство подобного подхода – возможность учета специфической медико-биологической информации о конкретных механизмах возникновения и развития каждого типа патологии. Ясно, что именно такой подход создает наиболее благоприятные условия для создания полноценных содержательных математических теорий возрастной динамики отдельных болезней. Вместе с тем подобный подход не обеспечивает создания достаточно простой модели общей смертности и, соответственно, продолжительности жизни. Действительно, поскольку общая смертность складывается из множества отдельных причин, ее возрастная динамика должна иметь очень сложный вид, лишенный всякого смысла с точки зрения математического моделирования. Между тем анализ реальных данных показывает, что это не так. Например, возрастная динамика общей смертности обычно с достаточной точностью описывается простой трехпараметрической моделью Гомперца-Мейкема, причем при самом разном соотношении отдельных причин смерти [11].

Другой подход состоит в прямом моделировании возрастной динамики общей смертности так, как будто никаких отдельных причин смерти вообще не существует. В настоящее время этот подход наиболее распространен [31-33, 40, 41, 43], хотя совершенно непонятно, почему можно игнорировать многообразие причин смерти ради простоты математического описания. Заявления некоторых авторов о том, что они занимаются разработкой фундаментальной математической теории старения, а не частными медицинскими вопросами, вряд ли можно считать исчерпывающим теоретическим обоснованием такого подхода. Весьма сомнительно, чтобы некомпетентность в вопросах возрастной патологии обеспечивала фундаментальность предлагаемых моделей старения.

Одно из возможных объяснений сравнительно простого поведения общей смертности связано именно с многообразием причин смерти. Действительно, если причин смерти очень много и вклад каждой из них в общую смертность сравнительно невелик, то создаются предпосылки для поиска простых предельных распределений такой суммы причин смерти. Как уже отмечалось выше, модель Гомперца может быть выведена из теории экстремальных значений именно как предельное распределение наименьших значений. Подобный подход не позволяет объяснить, однако, два других важнейших факта популяционной геронтологии – явление исторической стабильности возрастной компоненты смертности и компенсационный эффект

смертности [11]. В первом случае возрастная компонента смертности в модели Гомперца-Мейкема остается стабильной на протяжении XX века, несмотря на резкое уменьшение общей смертности и радикальное изменение соотношения причин смерти [11]. Во втором случае зависимости биологической компоненты смертности от возраста, построенные отдельно для мужчин и женщин разных регионов мира, оказываются так организованы, что при экстраполяции они сходятся к одной точке, несмотря на большие половые и региональные различия в структуре причин смерти [11]. В обоих случаях создается впечатление о прямом взаимодействии (согласованности) отдельных причин смерти, порождающем упомянутые закономерности.

Следует отметить, что в настоящее время принята прямо противоположная точка зрения о статистической независимости отдельных причин смерти. Именно эта гипотеза лежит в основе всех расчетов изменения длительности жизни при устранении отдельных причин смерти [15]. Методы оценки вклада каждой причины смерти в общую смертность также основаны на предположении о независимости причин смерти [15]. Поэтому вопрос о том, зависимы или независимы между собой отдельные причины смерти, имеет не только принципиальное значение при построении математических моделей, но и особенно важен для определения правильной стратегии здравоохранения.

Нами была предпринята попытка проверить гипотезу статистической независимости отдельных причин смерти путем факторного анализа данных по 25 странам мира, опубликованных ВОЗ [17]. Чтобы обеспечить сопоставимость информации, в анализ были включены материалы, составленные только в соответствии с VIII пересмотром Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. В работе были использованы значения смертности в возрастной группе 55–64 года, поскольку в этих возрастах смертность от отдельных причин уже достаточно велика, а с другой стороны, сами данные еще не искажены влиянием множественной патологии, характерной для более старших возрастов. Из публикаций ВОЗ были отобраны материалы только по тем странам и их регионам, чьи данные вызывали меньше всего сомнений в качестве регистрации причин смерти: Австралии, Австрии, Англии и Уэльсу, Бельгии, НРБ, ВНР, Греции, Дании, Израилю, Ирландии, Испании, Италии, Канаде, Нидерландам, Новой Зеландии, Норвегии, Португалии, США, Финлян-

дии, Франции, ФРГ, СССР, Швейцарии, Швеции, Шотландии и Японии. В большинстве случаев для каждой страны использовались данные для нескольких моментов времени (с 1972 по 1981 г.), так что общее число наблюдений составило 95. При таком числе наблюдений значения коэффициента корреляции между переменными больше чем $\pm 0,2$ уже значимо отличаются от нуля ($P < 0,05$).

Обработка данных велась методом факторного анализа с прямым квартминным способом вращения осей. Расчеты проводились на ЭВМ ЕС-1045 с помощью пакета прикладных программ BMDP.

Проведенные расчеты показали полную несостоятельность гипотезы статистической независимости причин смерти. Ошибочность этой гипотезы видна уже при просмотре матрицы взаимных корреляций между отдельными причинами смерти. Так, для женской части населения наблюдается жесткая конкуренция между смертностью от рака желудка и смертностью от рака молочной железы: коэффициент корреляции между ними составил $-0,72$. Между смертностью от рака молочной железы и смертностью от туберкулеза органов дыхания также наблюдается обратная связь с коэффициентом корреляции, равным $-0,71$. Из положительных связей следует отметить связи между смертностью от рака желудка и смертностью от туберкулеза органов дыхания ($r = +0,83$); между смертностью от пневмонии и смертностью от бронхита, эмфиземы и астмы ($r = +0,78$); между смертностью от рака желудка и смертностью от сосудистых поражений мозга ($r = +0,74$); между смертностью от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого и смертностью от ишемической болезни сердца ($r = +0,74$); между смертностью от злокачественных новообразований пищевода и смертностью от пневмонии ($r = +0,74$). Список таких положительных и отрицательных связей между отдельными причинами смерти можно было бы продолжить.

Сильные связи между отдельными причинами смерти наблюдаются и для мужской части населения. Из положительных коррелятивных связей следует отметить связь смертности от рака желудка со смертностью от сосудистых поражений мозга ($r = +0,85$) и туберкулеза органов дыхания ($r = +0,80$). Смертность от злокачественных новообразований полости рта и глотки положительно связана со смертностью от злокачественных новообразований пищевода ($r = +0,79$) и злокачественных новообразований гортани ($r = +0,73$). Смертность от

сосудистых поражений мозга положительно коррелирует со смертностью от "других нефритов и нефрозов" ($r = +0,75$), а также от туберкулеза органов дыхания ($r = +0,79$). Среди отрицательных коррелятивных связей особый интерес представляет конкуренция между смертностью от других новообразований лимфатической и кроветворной ткани и смертностью от туберкулеза органов дыхания ($r = -0,74$). Смертность от ишемической болезни сердца конкурирует со смертностью от цирроза печени ($r = -0,60$).

Взаимодействие причин смерти приводит к парадоксальному явлению - смертность от некоторых причин смерти не оказывает никакого влияния на суммарную смертность. Например, для мужской части населения коэффициент корреляции между общей смертностью и смертностью от цирроза печени составляет всего $-0,02$ (связь отсутствует). Однако если исключить влияние всех остальных причин смерти, рассчитав частный коэффициент корреляции, то выявляется сильная связь между изучаемыми переменными ($r = +0,92$). Аналогичная картина наблюдается у женщины: коэффициент парной корреляции между общей смертностью и смертностью от цирроза печени составляет всего $-0,08$ (связь отсутствует). При устранении же влияния всех остальных причин смерти, частный коэффициент корреляции между этими переменными достигает $+0,94$. Получается, что вклад смертности от цирроза печени целиком компенсируется влиянием конкурирующих причин смерти (например, смертностью от ишемической болезни сердца).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при оценке последствий устранения или снижения смертности от отдельных причин необходимо учитывать неизбежное изменение интенсивности смертности от остальных болезней. Следовательно, необходим принципиально иной подход к оценке значимости причин смерти, основанный не на величине смертности от данной причины, а на величине смертности, коррелирующей с данной причиной смерти. В простейшем случае новый подход сводится к определению параметров линейной регрессии:

$$\mu = a_i \mu_i + b_i,$$

где μ - суммарная интенсивность смертности от всех причин в изучаемой возрастной группе; μ_i - интенсивность смертности от i -й изучаемой болезни в той же возрастной группе; параметр a_i - угловой коэффициент регрессии, названный нами коэффициентом усиления смертности для изучаемой

болезни; b_i - свободный член регрессии, названный нами остаточной смертностью. Если бы причины смерти были действительно независимы, то параметр a_i был бы всегда равен единице, что соответствует уменьшению смертности только от изучаемой причины. Наличие же связей между причинами смерти приводит к тому, что коэффициент усиления смертности в принципе может принимать любые значения. Например, в случае смертности женщин 55-64 лет от ишемической болезни сердца параметр a_i равен 1,7. Это означает, что профилактические мероприятия, устраняющие 10 смертей от этой болезни, спасут не 10, а 17 жизней за счет дополнительного устранения ряда сопутствующих болезней. В случае смертности женщин от бронхита, эмфиземы и астмы коэффициент усиления равен 8,6, то есть профилактика, предотвращающая всего 10 смертей от этих болезней, спасет уже 86 жизней! Таким образом, хотя смертность женщин в возрасте 55-64 лет от ишемической болезни сердца превышает смертность от бронхита, эмфиземы и астмы в среднем в 7-8 раз, борьба с болезнями органов дыхания может оказаться более эффективным путем снижения общей смертности. Вместе с тем следует отметить, что величина остаточной смертности для бронхита, эмфиземы и астмы составляет $7,3 \cdot 10^{-3}$ год⁻¹, а для ишемической болезни сердца - $6,6 \cdot 10^{-3}$ год⁻¹. Следовательно, полная ликвидация ишемической болезни сердца в отдаленной перспективе привела бы к более низким значениям остаточной смертности, чем устранение бронхита, эмфиземы и астмы.

Разумеется, приведенный пример носит в основном иллюстративный характер и лишь поясняет саму идею нового подхода. Более корректным является проведение факторного анализа причин смерти и выделение факторов, сильно коррелирующих с общей смертностью. Поскольку при факторном анализе объем выборки (в нашем случае 95 реализаций) должен превышать число изучаемых переменных не менее чем в 3 раза [18], нами была проведена серия расчетов для различных комбинаций отдельных причин смерти. Остановимся более подробно на одном из вариантов такой обработки данных.

Факторный анализ смертности мужчин от 27 причин смерти (перечислены ниже) выявил существование 6 факторов, объясняющих 77% наблюдаемой дисперсии. В выделении седьмого фактора (и последующих факторов) уже не было необходимости, поскольку он объяснял бы всего 3,5% общей дисперсии. Ниже приведена краткая характеристика выявленных факторов (их связь с анализируемыми причинами смерти),

расположенных в порядке убывания объясняемой этими факторами дисперсии.

Фактор № 1.

1. Другие болезни мочеполовых органов; коэффициент корреляции между смертностью от данной причины и величиной этого фактора равен +0,86.
 2. Другие болезни органов дыхания, $r = +0,72$.
 3. Злокачественные новообразования кожи, $r = -0,71$.
 4. Другие болезни сердца, $r = +0,69$.
 5. Другие болезни органов пищеварения, $r = +0,67$.
 6. Злокачественные новообразования костей, $r = +0,58$.
 7. Другие болезни системы кровообращения, $r = +0,46$.
 8. Другие новообразования лимфатической и кроветворной ткани, $r = -0,47$.
 9. Злокачественные новообразования гортани, $r = +0,42$.
- Обращает на себя внимание тот факт, что факторный анализ позволил "опознать" все так называемые "другие" причины смерти, относящиеся к самым разным типам патологии и установить их взаимосвязь. Самые большие значения этого фактора "других" причин смерти наблюдаются в Бельгии, а самые низкие - в Новой Зеландии.

Фактор № 2.

1. Гипертоническая болезнь, $r = +0,85$.
 2. Злокачественные новообразования желудка, $r = +0,83$.
 3. Сосудистые поражения мозга, $r = +0,75$.
 4. Туберкулез органов дыхания, $r = +0,72$.
 5. Пептическая язва, $r = +0,63$.
 6. Желчнокаменная болезнь и холецистит, $r = +0,58$.
- На первый взгляд, объединение этих столь разных болезней кажется странным. Известно, однако, что гипертония и язва желудка - типичные проявления стресса, причем первая болезнь способствует возникновению язвы, а вторая - раку желудка. Наибольшие значения этого, предположительно стрессорного, фактора наблюдаются в ВНР, а наименьшие - в Канаде.

Фактор № 3.

1. Злокачественные новообразования кишечника, исключая прямую кишку, $r = +0,79$.
2. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого, $r = +0,78$.
3. Болезни артерий, артериол и капилляров, $r = +0,66$.
4. Бронхит, эмфизема и астма, $r = +0,59$.

5. Венозные тромбозы и эмболы, $r = +0,57$.
6. Ишемическая болезнь сердца, $r = +0,55$.
7. Другие новообразования лимфатической и кровеносной ткани, $r = +0,46$.

Наибольшие значения этого фактора зарегистрированы в Шотландии, а наименьшие - в Японии.

Фактор № 4.

1. Злокачественные новообразования полости рта и глотки, $r = +0,95$.
2. Злокачественные новообразования пищевода, $r = +0,83$.
3. Злокачественные новообразования гортани, $r = +0,60$.
4. Цирроз печени, $r = +0,59$.
5. Другие болезни системы кровообращения, $r = +0,60$.

Самые высокие значения данного фактора характерны для Франции, а самые низкие - для Нидерландов.

Фактор № 5.

1. Пневмония, $r = +0,84$.
2. Бронхит, эмфизема и астма, $r = +0,52$.
3. Активный ревматизм, $r = +0,73$.
4. Желчнокаменная болезнь и холецистит, $r = -0,60$.

Наибольшие значения этого фактора наблюдаются в НРБ, а наименьшие - в ВНР.

Фактор № 6.

1. Хронические ревматические болезни сердца, $r = +0,91$.
2. Пептическая язва, $r = +0,41$.
3. Желчнокаменная болезнь и холецистит, $r = +0,40$.

Самые высокие значения данного фактора наблюдаются в ВНР, а самые низкие - в Швейцарии.

Интересно отметить, что вычисленные факторы оказались практически независимы друг от друга, хотя при проведении расчетов постулат об их статистической независимости не вводился. Самое высокое значение коэффициента корреляции между факторами (фактор № 1 и фактор № 4) оказалось равным $+0,3$.

Практическое значение подобных расчетов очевидно. В самом деле, определив, какие из рассчитанных факторов тесно связаны (коррелируют) с общей смертностью, мы тем самым определяем стратегическое направление снижения смертности. Оказалось, что из 6 факторов только один фактор № 3 существенно коррелирует с общей смертностью! Таким образом, огромное многообразие болезней и причин смерти удается свести к небольшому числу их групп и выявить причины, действительно, заслуживающие тщательного эпидемиологического

исследования. К сожалению, детальное изложение этого подхода выходит за пределы обзора. Возвращаясь к проблеме математического моделирования смертности, следует отметить необходимость учета взаимодействия болезней при построении моделей частных патологий. Факторный анализ позволяет выявить такие группы болезней, взаимное влияние которых следует учитывать в первую очередь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое применение математических моделей и методов для изучения механизмов старения - новый и неизбежный этап развития геронтологии. Этому этапу сопутствует значительное число ошибок и промахов в публикуемых работах, поэтому необходим их тщательный критический анализ. Подобные погрешности, однако, являются неизбежной болезнью роста и не должны дискредитировать саму идею количественного подхода. Анализ современных математических моделей и методов, применяемых в геронтологии, показывает, что они вполне адекватны сложности изучаемых явлений. Особенно интенсивно в последние годы разрабатываются математические модели стареющих гетерогенных популяций. Эти модели подробно рассмотрены в главе, написанной Е.М. Андреевым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Е.М., Вишневский А.Г., Шабуров К.Ю. - В кн.: Демографические процессы и их закономерности. М., Мысль, 1986, с. 110-130.
2. Антомонов Ю.Г. Моделирование биологических систем. Киев, Наукова думка, 1977, 260 с.
3. Бардоу Р., Прошан Ф. Статистическая теория надежности и испытания на безотказность. М., Наука, 1984, 328 с.
4. Войтенко В.П. - В кн.: Биология старения. Л., Наука, 1982, с. 102-115.
5. Войтенко В.П. - В сб.: Долгожительство. Медицинские и социальные аспекты. Киев, Ин-т геронтологии, 1984, с. 5-9.
6. Войтенко В.П., Пакин Ю.В., Чернявская А.А. - Цитология и генетика, 1983, № 3, с. 19-23.

7. Войтенко В.П., Полухов А.М. Системные механизмы развития и старения. Л., Наука, 1986, 184 с.
8. Гаврилов Л.А. - Докл. АН СССР, 1978, 238, № 2, с. 490-492.
9. Гаврилов Л.А. - Биофизика, 1984, 29, № 6, с. 908-909.
10. Гаврилов Л.А. - В сб.: Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии, 1984, 4, с. 135-171.
11. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни: количественные аспекты. М., Наука, 1986, 168 с.
12. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С., Ягужинский Л.С. - Журн. общ. биологии, 1978, 39, № 5, с. 734-742.
13. Гаврилов Л.А., Мазуркевич З.Б., Гаврилова Н.С. - В сб.: Долгожители. Тезисы докл., Тбилиси, НИИ ЭКТ, 1984, с. 67-68.
14. Галамбош Я. Асимптотическая теория экстремальных порядковых статистик. М., Наука, 1984, 304 с.
15. Гревилл Т. - В кн.: Изучение продолжительности жизни. М., Статистика, 1977, с. 127-142.
16. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск, Наука и техника, 1975, 168 с.
17. Ежегодник мировой санитарной статистики, 1972; 1977; 1980; 1982; 1983. ВОЗ, Женева.
18. Иберла К. Факторный анализ. М., Статистика, 1980, 399 с.
19. Козловский В.С., Гаврилов Л.А. - В кн.: Проблемы биологии старения. М., Наука, 1983, с. 19-23.
20. Кольтовер В.К. - Докл. АН СССР, 1981, 256, № 1, с. 199-202.
21. Кольтовер В.К. - Биофизика, 1982, 27, № 4, с. 614-617.
22. Кольтовер В.К. Теория надежности, супероксидные радикалы и старение. Черногоровка, ОИХФ АН СССР, 1983, 42 с.
23. Кольтовер В.К. - Успехи соврем. биол., 1983, 96, № 1, с. 85-100.
24. Кольтовер В.К. - В сб.: Надежность биологических систем. Киев, Наукова думка, 1985, с. 148-161.
25. Кольтовер В.К. - В сб.: Надежность и элементарные события процессов старения биологических объектов. Киев, Наукова думка, 1986, с. 38-52.
26. Комфорт А. Биология старения. М., Мир, 1967, 398 с.

27. Наджарян Т.Л., Мамаев В.Б. - В сб.: Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии, 1984, 4, с. 81-134.
28. Носов В.Н., Гаврилов Л.А. - В сб.: Механизмы старения и долголетия. Материалы конференции. Тбилиси, Мецниереба, 1986, с. 131-132.
29. Семенова В.Г., Гаврилов Л.А. - В сб.: IV Всесоюзный съезд геронтологов и герматров. Тезисы докл., Киев, Ин-т геронтологии, 1982, с. 345.
30. Скулачев В.П. Рассказы о биоэнергетике. М., Молодая гвардия, 1986, 189 с.
31. Abernethy J.D. - J. Theor. Biol., 1979, 80, p. 333-354.
32. Douhal S. - Mech. Ageing and Develop., 1982, 18, p. 339-353.
33. Economos A.C. - Arch. Gerontol. and Geriatr., 1982, 1, № 1, p. 3-27.
34. Gompertz B. - Philos. Trans. Roy. Soc. London A, 1825, 115, p. 513-585.
35. Le Bras H. - Population, 1976, 31, № 3, p. 655-692.
36. Manton K.G., Stallard E., Greason J.P. et al. - Computers and Biomedical Research, 1986, 19, p. 151-169.
37. Mode C.J., Ashleigh R.D., Zawodniak A. et al. - J. Gerontol., 1984, 39, № 1, p. 36-42.
38. Murphy E.A. - In: The Genetics of Aging, N.Y., 1978, p. 261-301.
39. Pakin Yu., Hrisanov S.M. - Gerontology, 1984, 30, p. 8-12.
40. Piantanelli L. - Arch. Gerontol. and Geriatr., 1986, 5, № 2, p. 107-118.
41. Skurnick I.D., Kemeny G. - Mech. Ageing and Develop., 1978, 7, P. 65-80.
42. Sutherland J.V., Bailar J.C. - J. Chron. Diseases, 1984, 37, № 6, p. 456-480.
43. Witten M. - In: Mol. Biol. Aging. Proc. Symp., N.Y., 1985, p. 345-360.
44. Woodbury M.A., Manton K.G. - Hum. Biol., 1983, 55, p. 417-441.