Некоторые проблемы моделирования популяционных процессов

Михальский А.И.

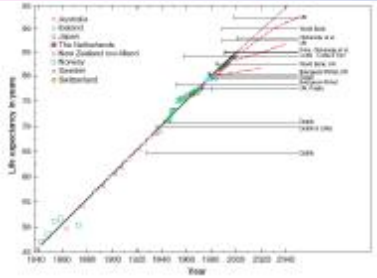
Институт Проблем Управления РАН, г.Москва

Выступление на заседании семинара

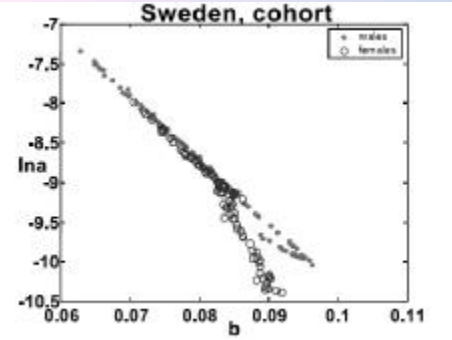
«Моделирование популяционных процессов»

Институт проблем управления РАН, 24 февраля 2005

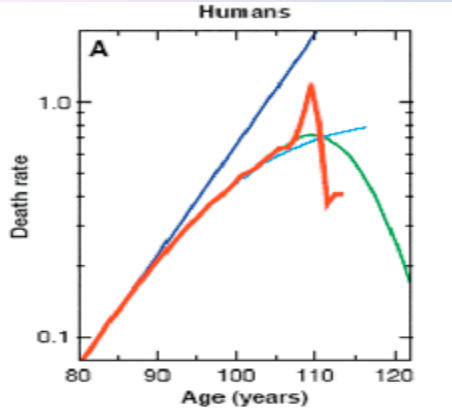
Основные пункты



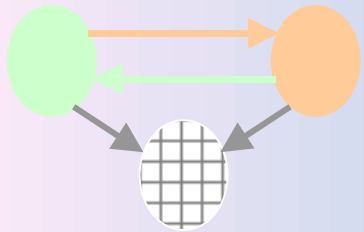
Феномен роста продолжительности жизни людей.



Примеры “зависимых” популяционных процессов.

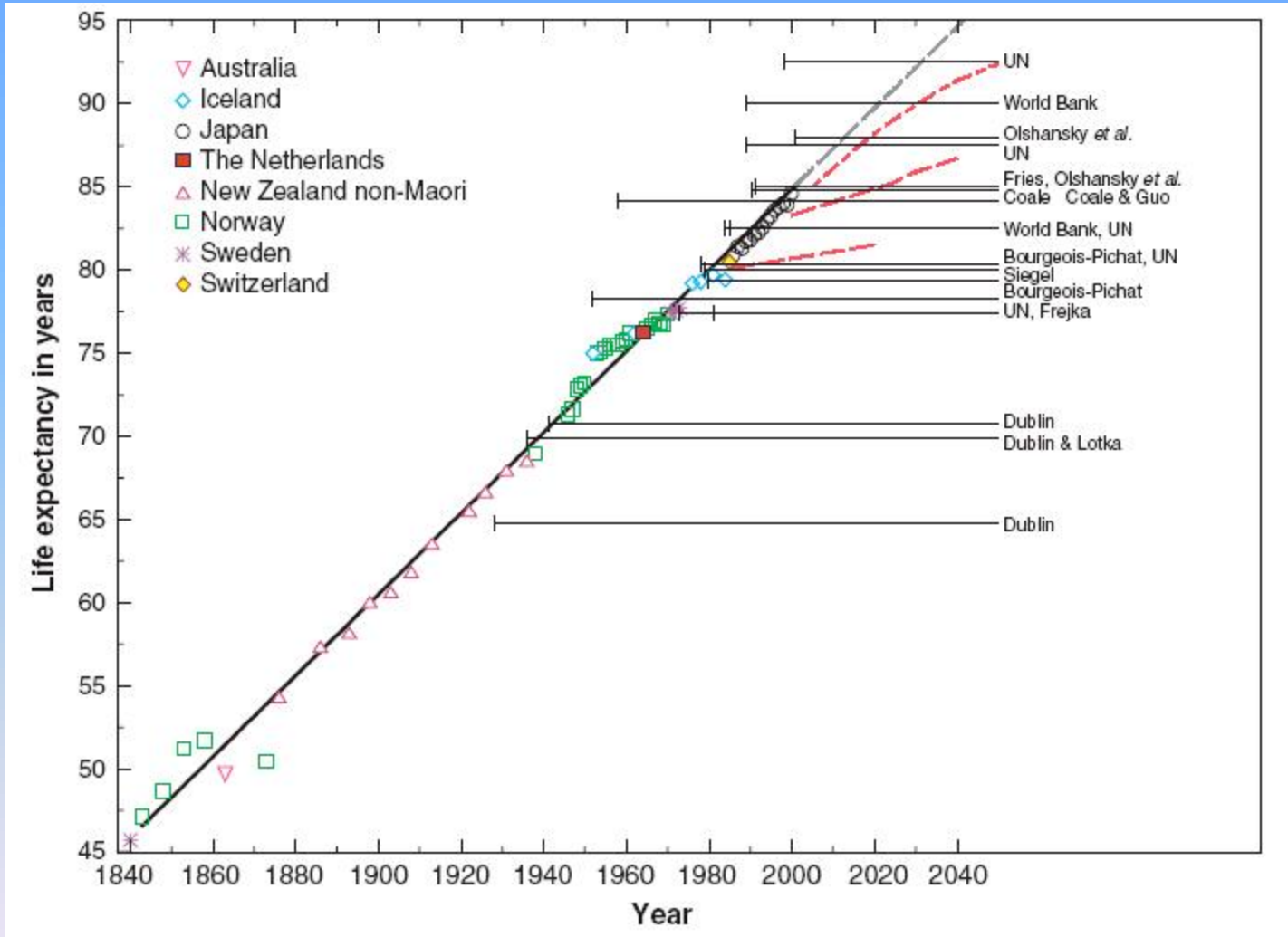


Универсальный характер снижения темпа роста смертности с возрастом. Гетерогенность или индивидуальные изменения.



Оценка демографических и эпидемиологических показателей. Обратные задачи.

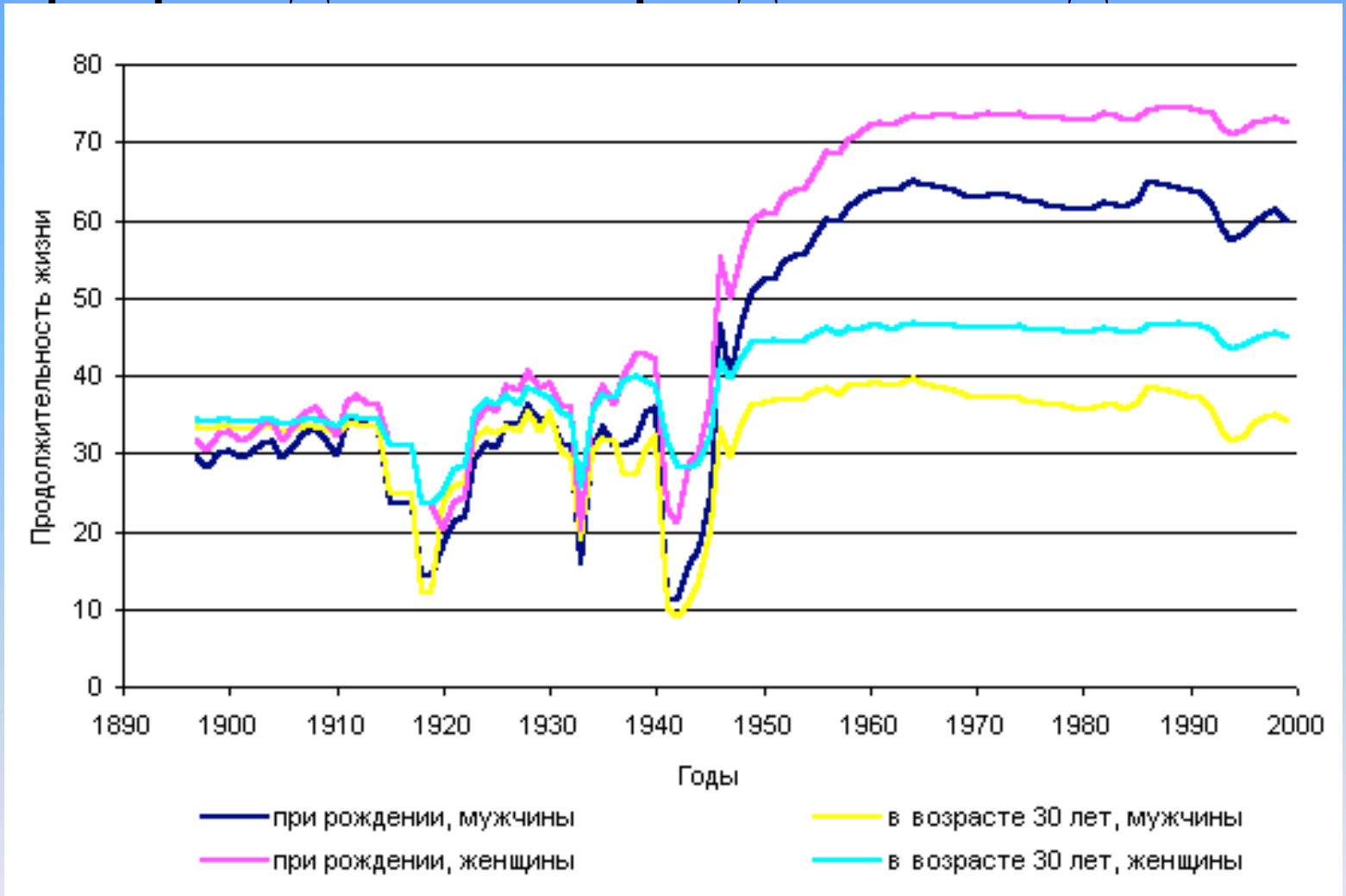
Средняя продолжительность жизни женщин начиная с 1840 года в странах, где она была максимальной.



Источник: J. Oeppen and J.W. Vaupel “Broken Limits to Life Expectancy” *Science* 2002, **296**: 1029-1031

Почему растёт продолжительность жизни?

Средняя продолжительность жизни в России при рождении и при дожитии до 30 лет

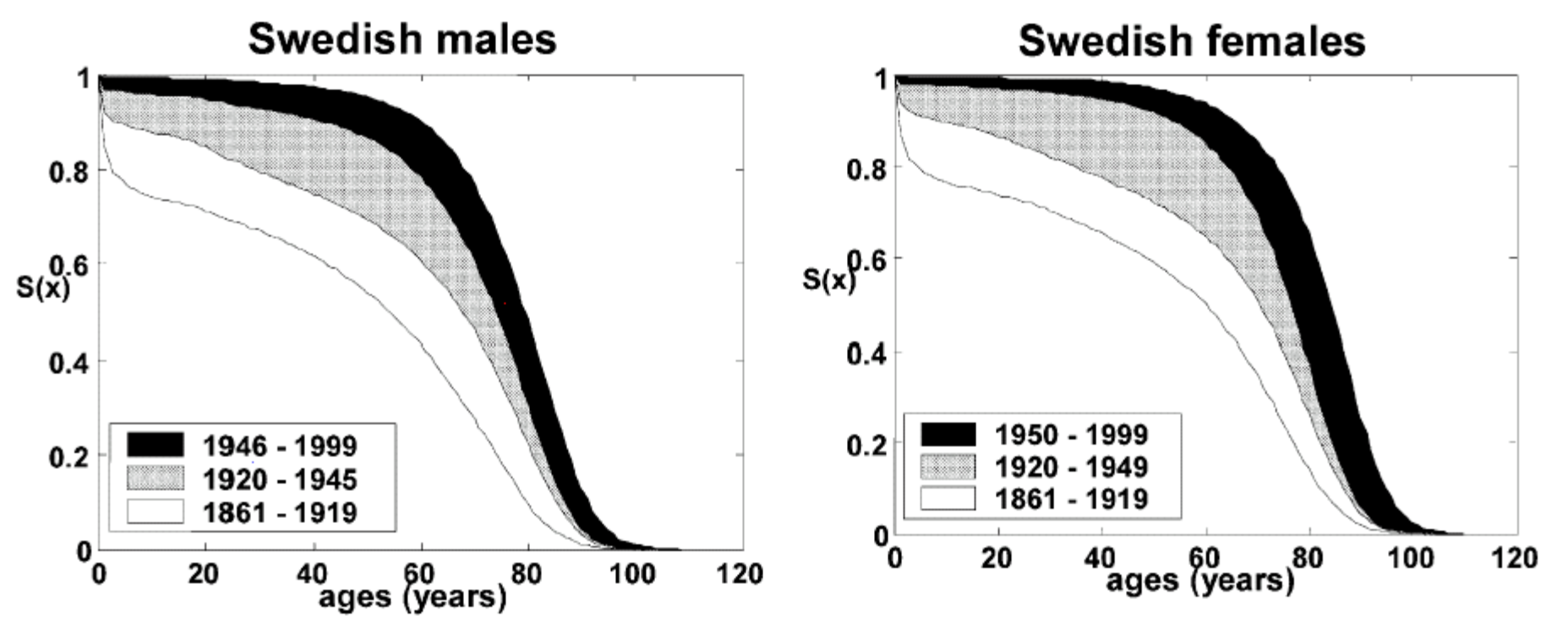


Источник: А.Г. Вишневский (ответственный редактор) “*НАСЕЛЕНИЕ РОССИИ 2000*”

Увеличение продолжительности жизни произошло за счёт снижения детской смертности.

Продолжительность жизни после 30 лет изменилась в меньшей степени.

Три фазы изменения функции дожития по данным за 1861-1999 годы среди мужчин и женщин (Швеция).



Светлая область - снижение детской смертности

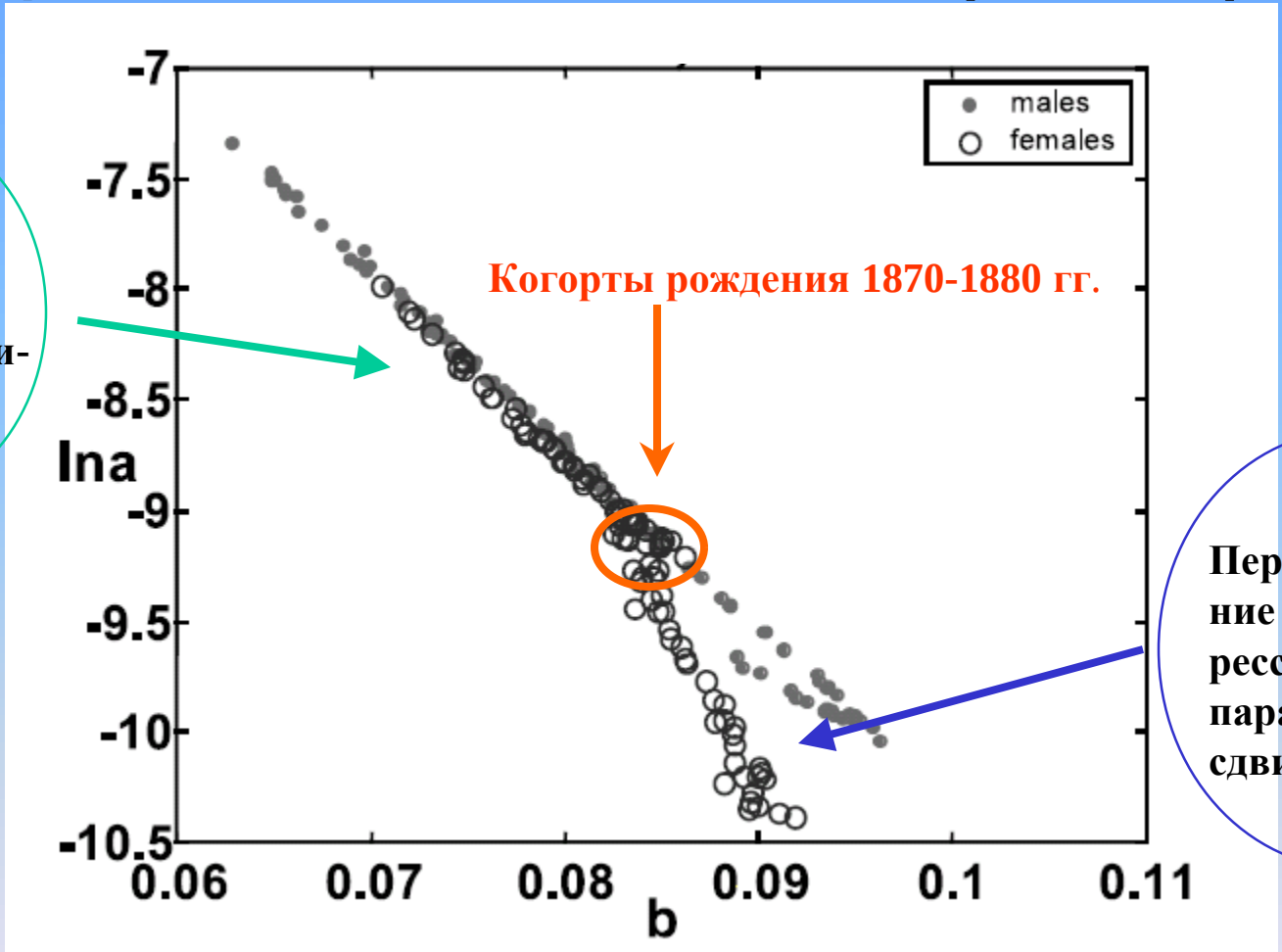
Серая область - ректангуляризация

Чёрная область - параллельный сдвиг

Источник: A.I. Yashin, A.S. Begun, S.I. Boiko, S.V. Ukraintseva and J.Oeppen “New age patterns of survival improvement in Sweden: do they characterize changes in individual aging?” *Mech Ageing Dev* 2002, **123**: 637-647

Оценки параметров смертности в модели Гомпертца $m(x)=ae^{bx}$ для возрастов 40-80 лет по когортам, рождённым с 1821 по 1919 гг. (Швеция).

Снижение стрессовой нагрузки - ректангуляризация



Перераспределение жизненных рессурсов - параллельный сдвиг

Источник: A.I. Yashin, A.S. Begun, S.I. Boiko, S.V. Ukraintseva and J.Oeppen “New age patterns of survival improvement in Sweden: do they characterize changes in individual aging?” *Mech Ageing Dev* 2002, **123**: 637-647

Возможное объяснение

По мере снижения стрессовой нагрузки начинается перераспределение рессурсов организма между системами защиты от стресса и системами адаптации к стрессу.

Женщины перестраиваются легче.

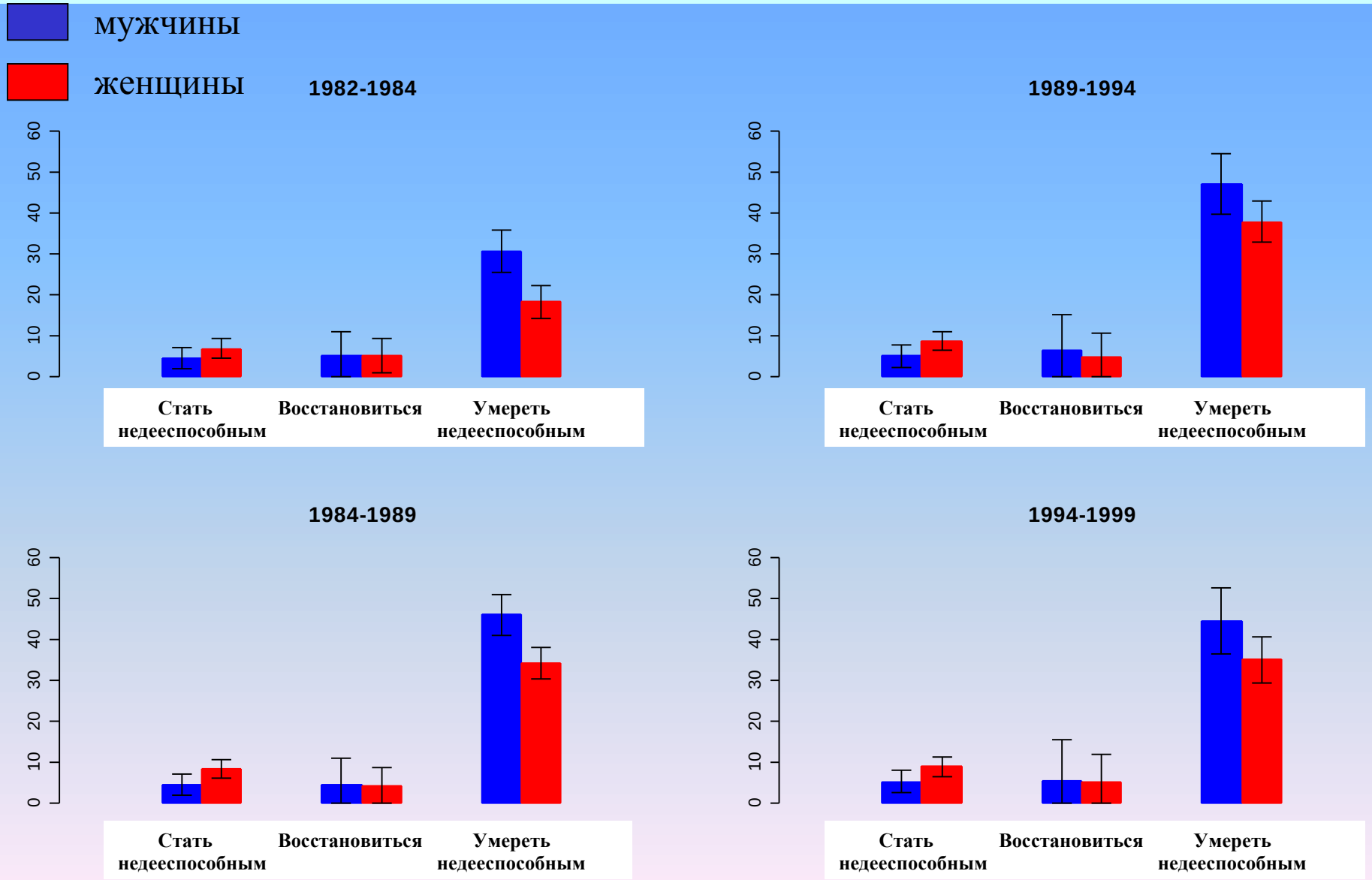
Примеры “зависимых” популяционных процессов.

1. ИНВАЛИДИЗАЦИЯ

Женщины в старости легче мужчин теряют дееспособность, но живут дольше.

Стандартизованные по возрасту старше 65 лет вероятности переходов (%).

Источник: Обследование *NLTCS* населения США старше 65 лет за 1982-1999



Возможное объяснение

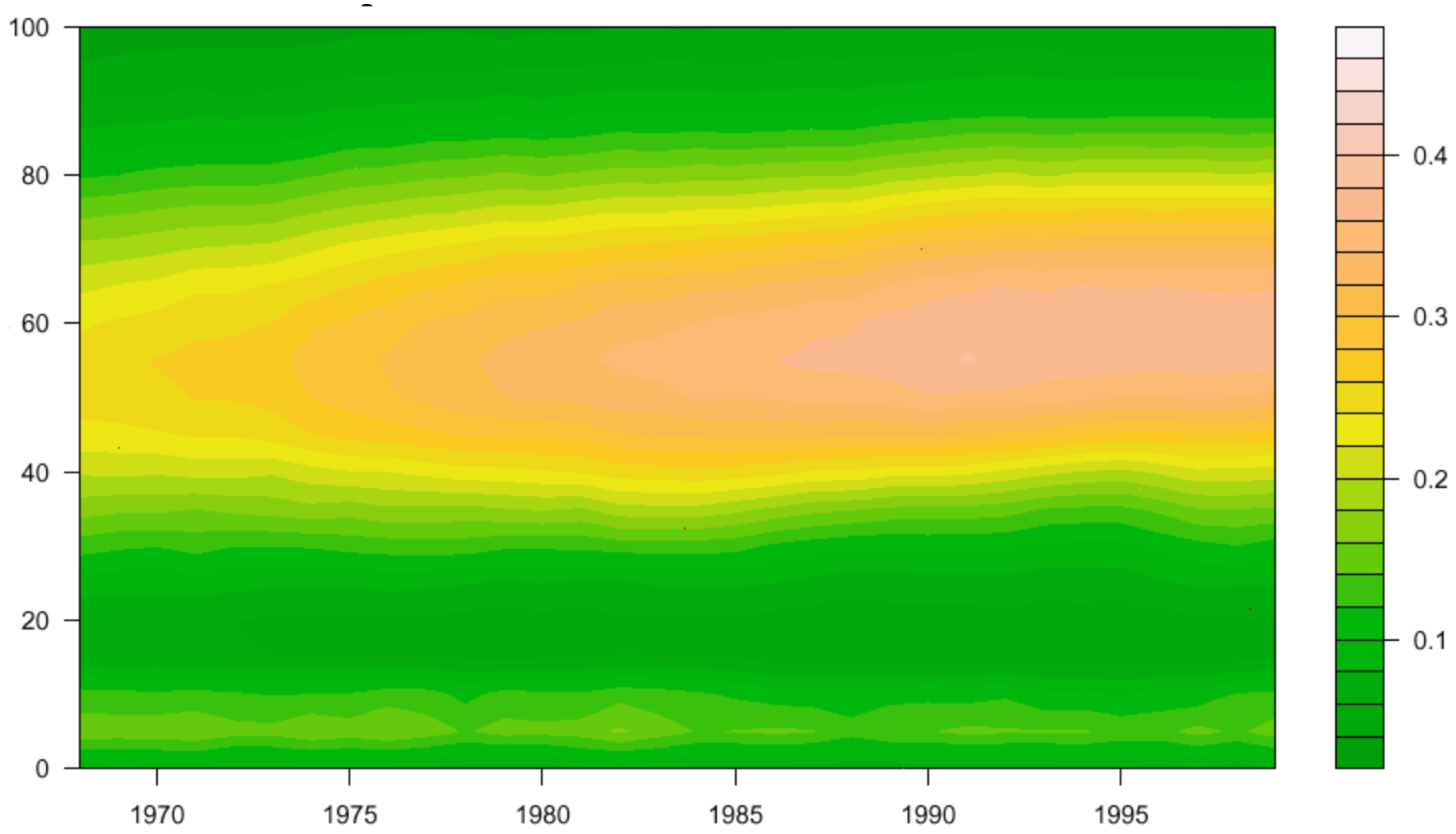
Мужской организм реализует стратегию
ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ
(высокая степень защиты от стресса, но низкая способность адаптации к стрессу)

Женский организм реализует стратегию
ПОДДЕРЖАНИЯ ЖИЗНИ
(низкая степень защита от стресса, но высокая способность адаптации к стрессу)

2. ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ БОЛЕЗНИ

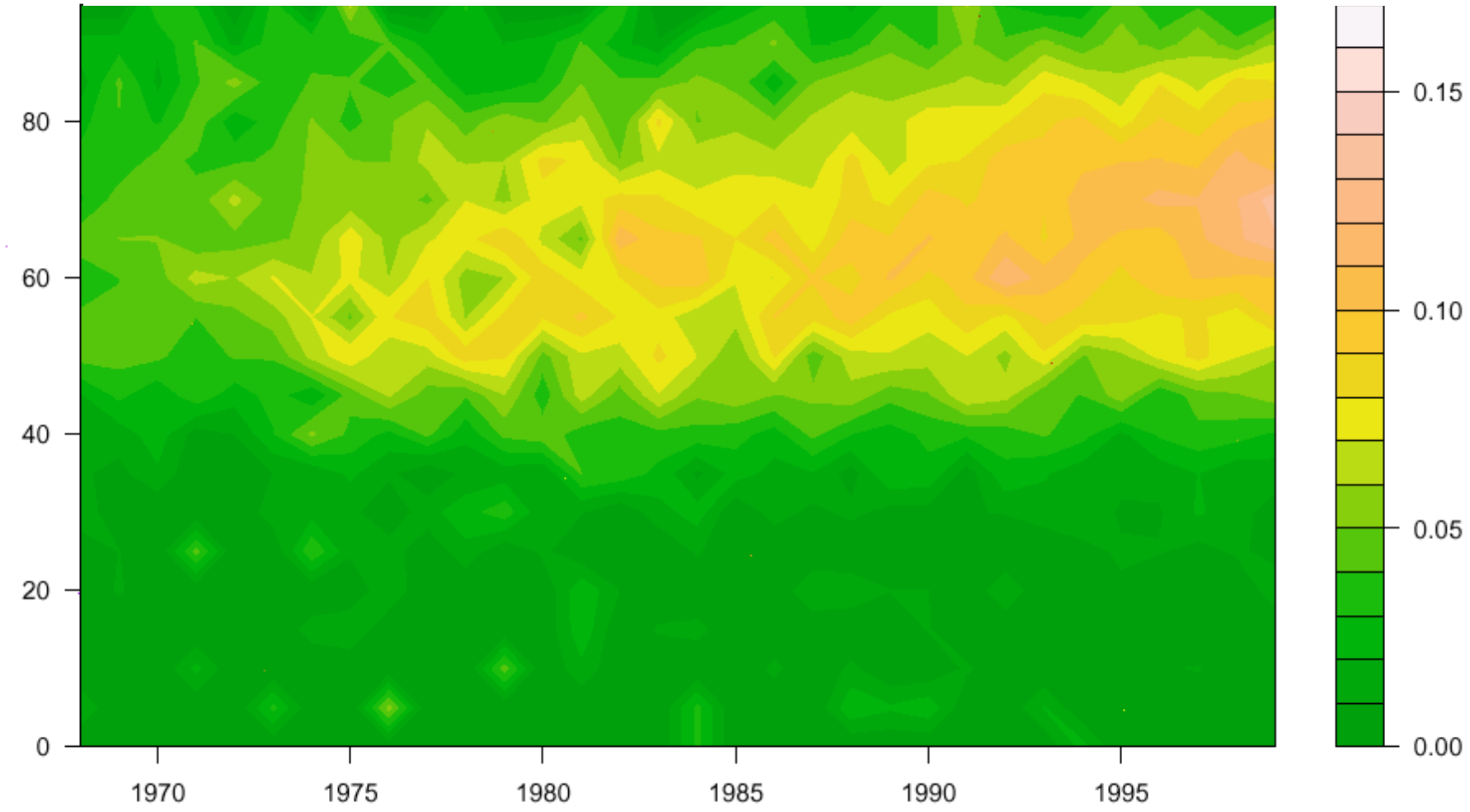
Наличие астмы снижает риск смерти от рака.

Смертность от рака среди мужчин и женщин (США)



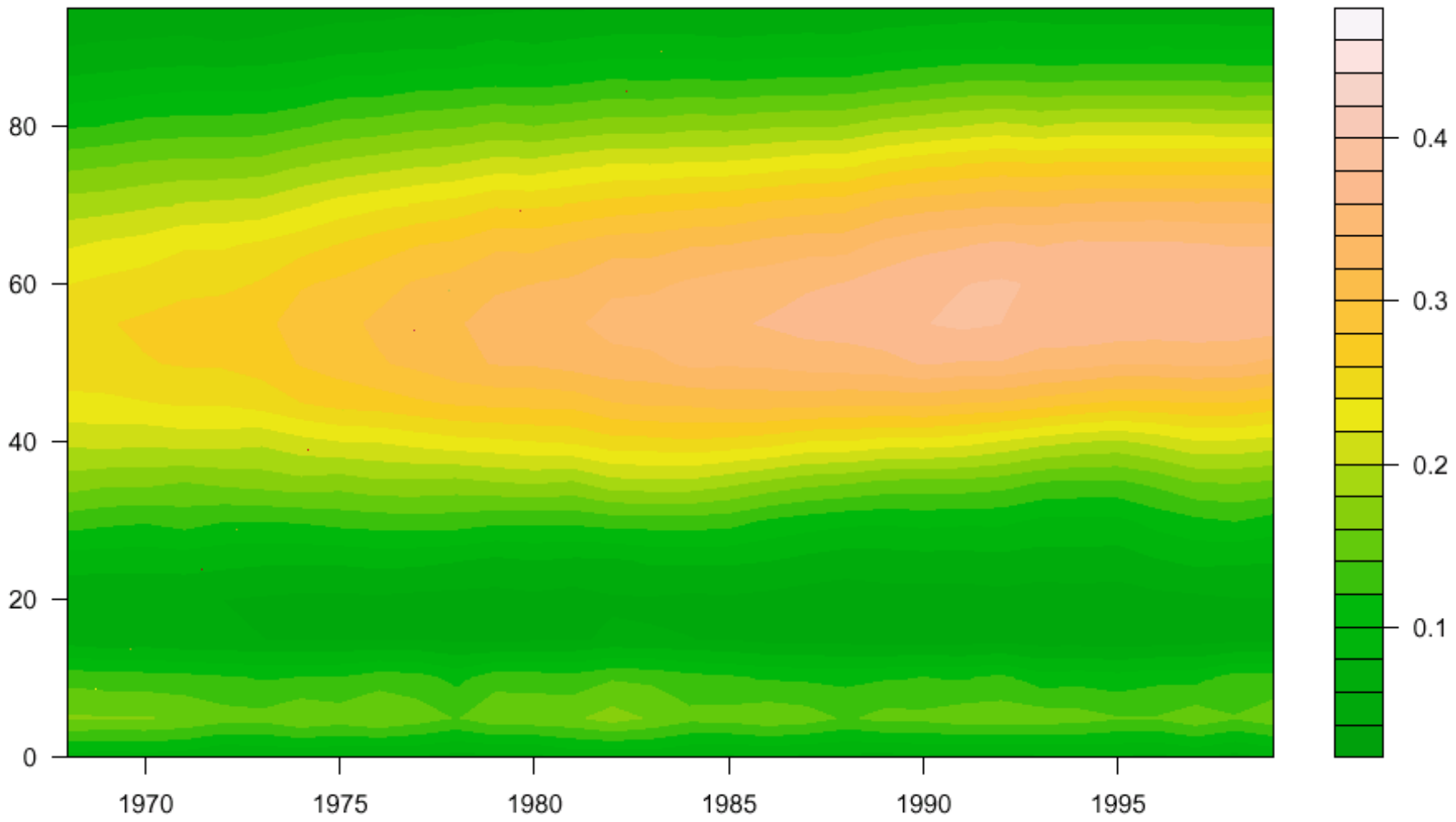
Источник данных: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Center for Health Statistics.

Смертность от рака среди мужчин и женщин, страдающих астмой (США)



Источник данных: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Center for Health Statistics.

Смертность от рака среди мужчин и женщин, не страдающих астмой (США)



Источник данных: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Center for Health Statistics.

Возможное объяснение

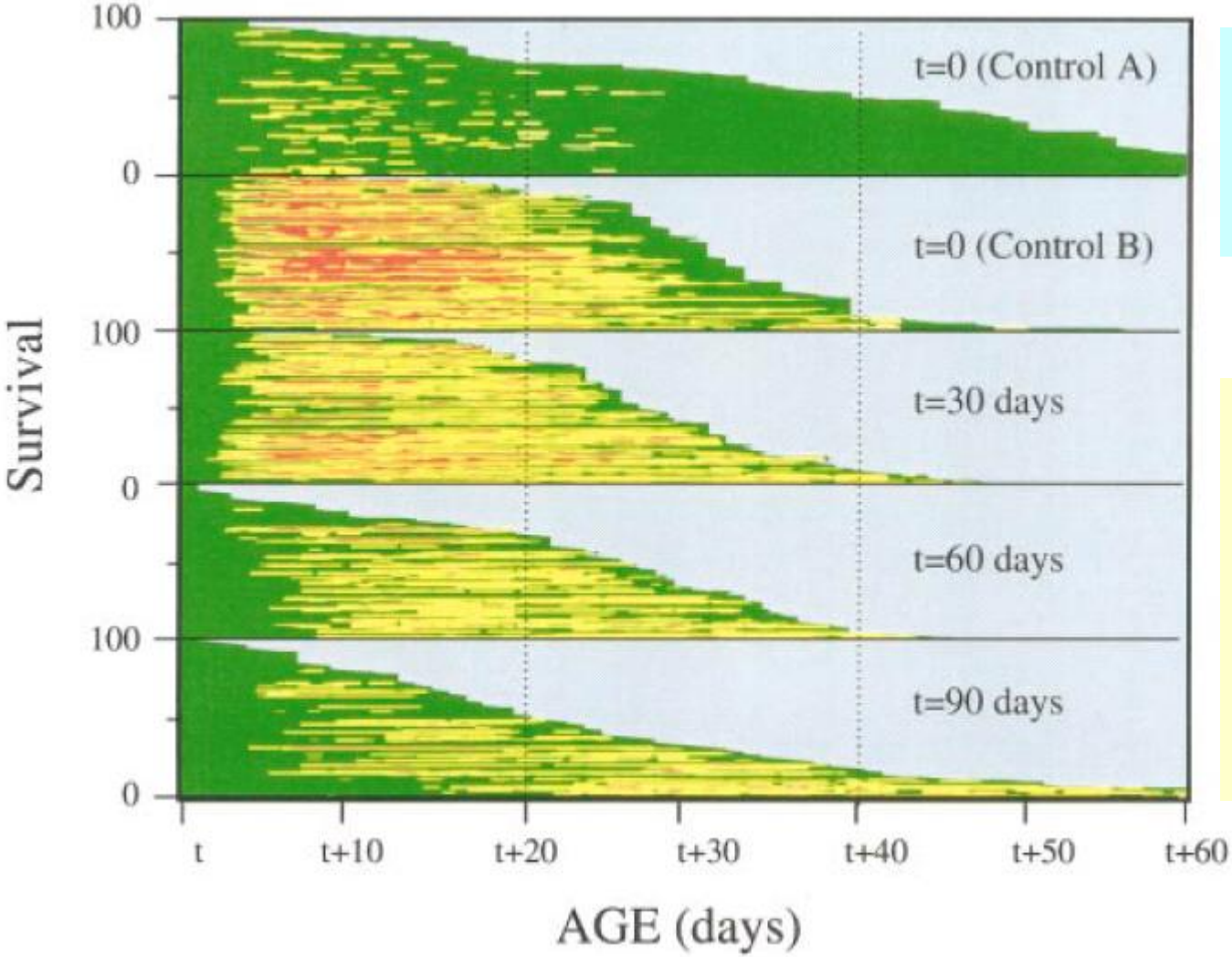
Развитие аллергии может стимулировать дополнительную защиту против развития рака.

3. РЕПРОДУКЦИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Создавая условия для размножения или мешая ему можно влиять на продолжительность жизни мух.

Индивидуальные траектории яйценесения фруктовых мушек *Ceratitis capitata* при добавлении протеина в рацион на день *t*.

Control A - без протеина; Control B - всё время с протеином



Зелёный - **0** яиц в день

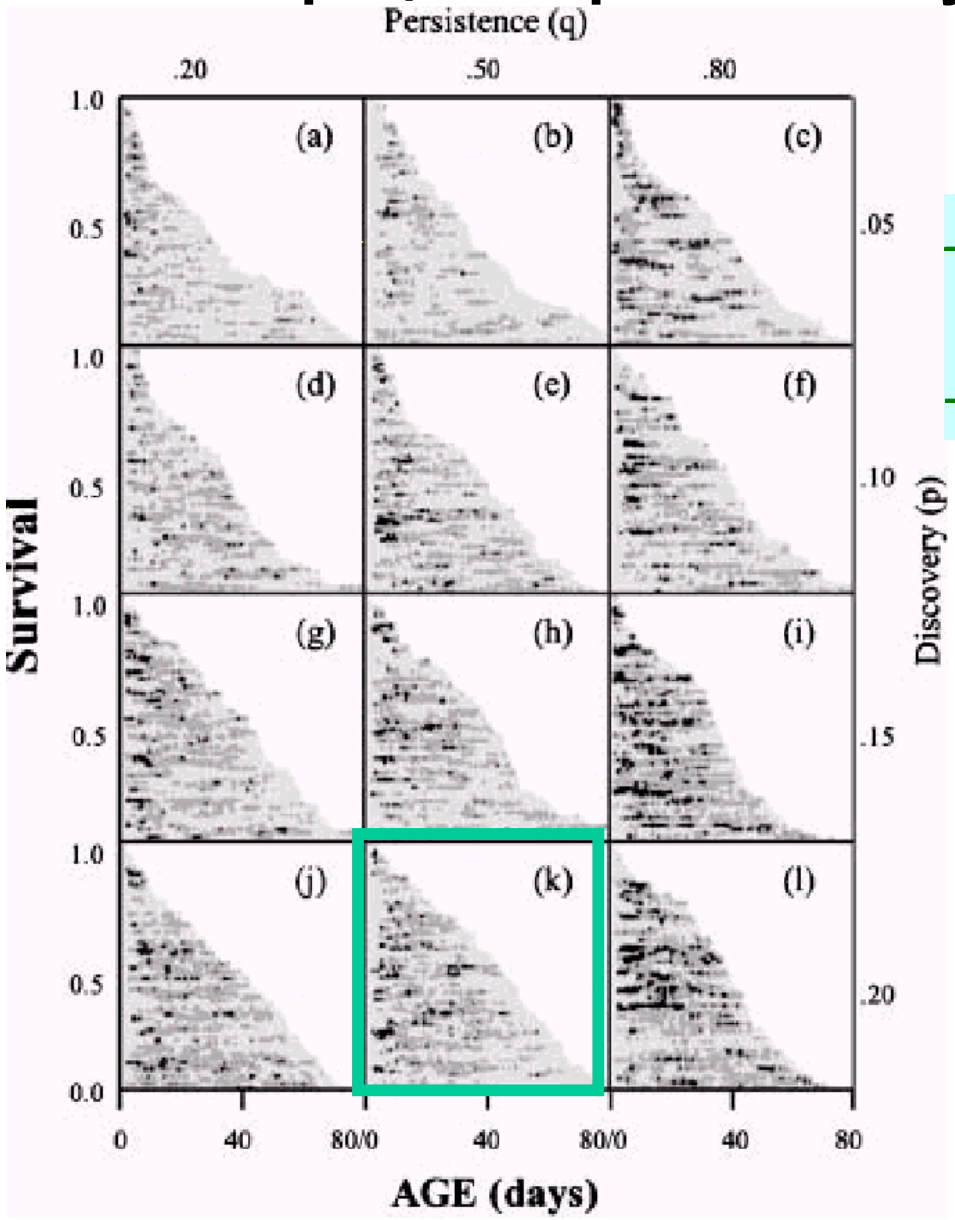
Жёлтый - до **40** яиц в день

Красный - более **40** яиц в день

Источник:

J. R. Carey, P. Liedo, H.-G. Muller, J.-L. Wang, J. W. Vaupel “Dual Modes of Aging in Mediterranean Fruit Fly Females” *Science* 1998, **281**: 996-998

Индивидуальные траектории яйценесения фруктовых мушек *Ceratitis capitata* при добавлении в рацион протеина случайным образом.



Средняя продолжительность жизни (дни) мух при различных режимах питания,

		самки	самцы
Полноценная диета	(p=1, q=1)	32.6	46.2
Сахарная диета	(p=0, q=0)	32.5	31.0
Оптимальная диета	(p=0.2, q=0.5)	43.0	55.7

p- вероятность обнаружения протеиновой пищи

q- вероятность сохранения протеиновой диеты

Источник:

J.R. Carey, P. Liedo,, H.-G. Muller, J.-L. Wang, Y. Zhang, L. Harshman "Stochastic dietary restriction using a Markov-chain feeding protocol elicits complex, life history response in medflies" *Aging Cell* 2005, **4**: 31-39

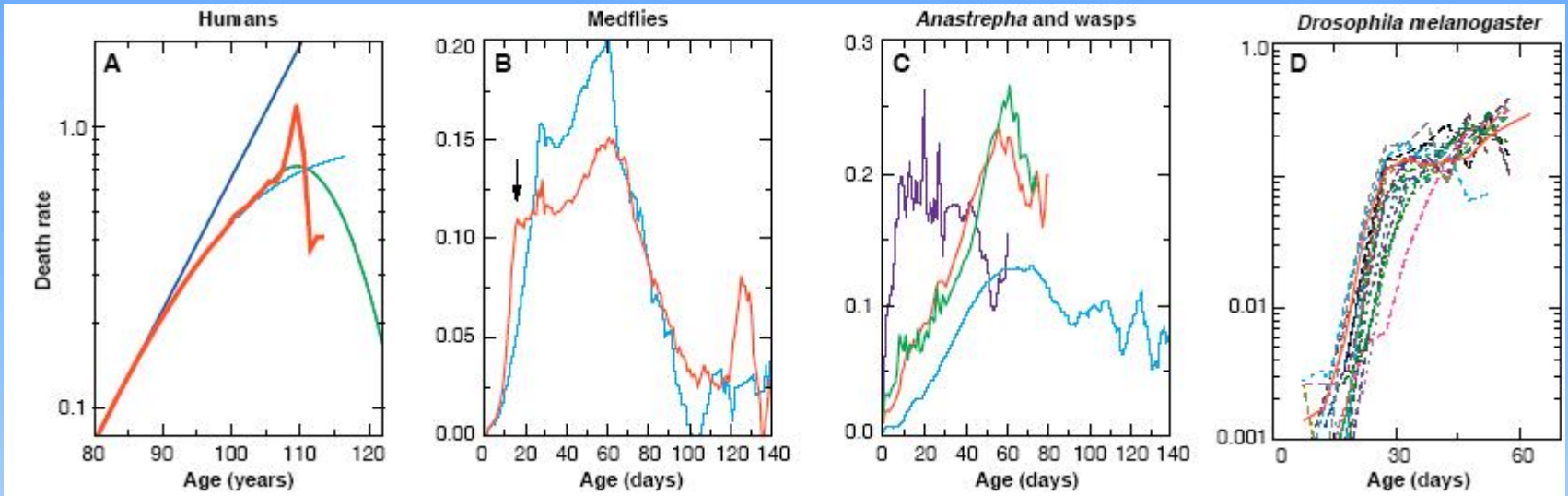
Возможное объяснение

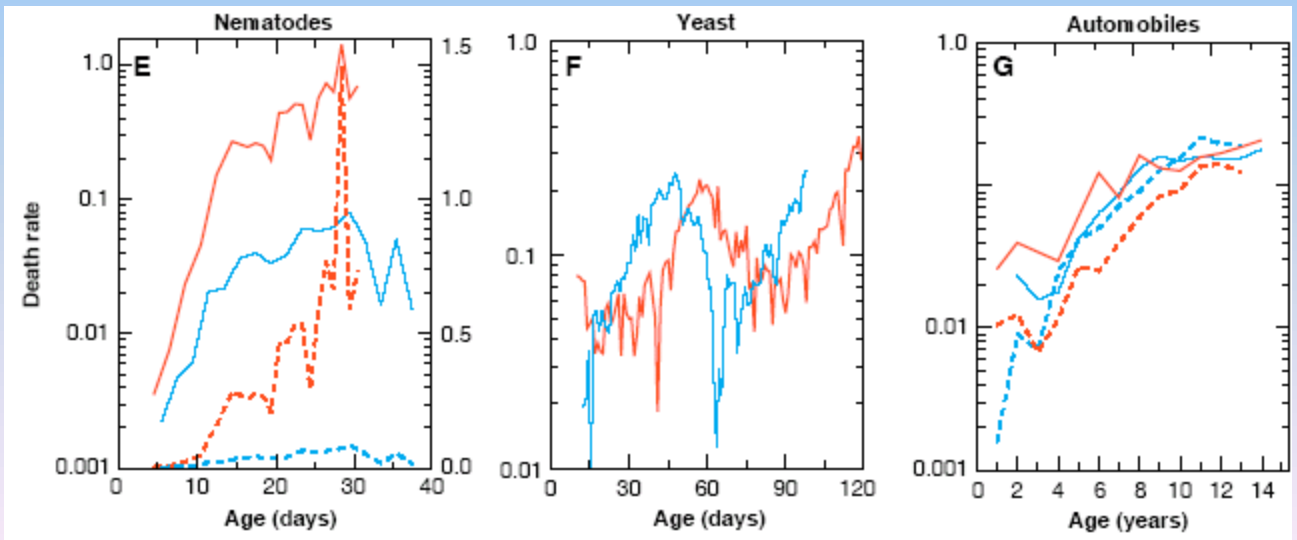
Бедная протеином диета создаёт условия для перераспределения энергии организма в пользу поддержания жизни.

ЗАВИСИМОСТЬ СМЕРТНОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР ЗАМЕДЛЕНИЯ ТЕМПА РОСТА СМЕРТНОСТИ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, НАСЕКОМЫХ И АВТОМОБИЛЕЙ

Замедление темпа роста смертности с возрастом для людей, насекомых и автомобилей





Источник: J.W. Vaupel, J.R. Carey, K. Christensen, T.E. Johnson, A. Yashin, N.V. Holm, I.A. Iachine, V.Kannisto, A.A. Khazaeli, P. Liedo, V. D. Longo, Y. Zeng, K.G. Manton, J.W. Curtsinger “Biodemographic Trajectories of Longevity” *Science* 1998, **280**: 855-860

ДВЕ ГИПОТЕЗЫ

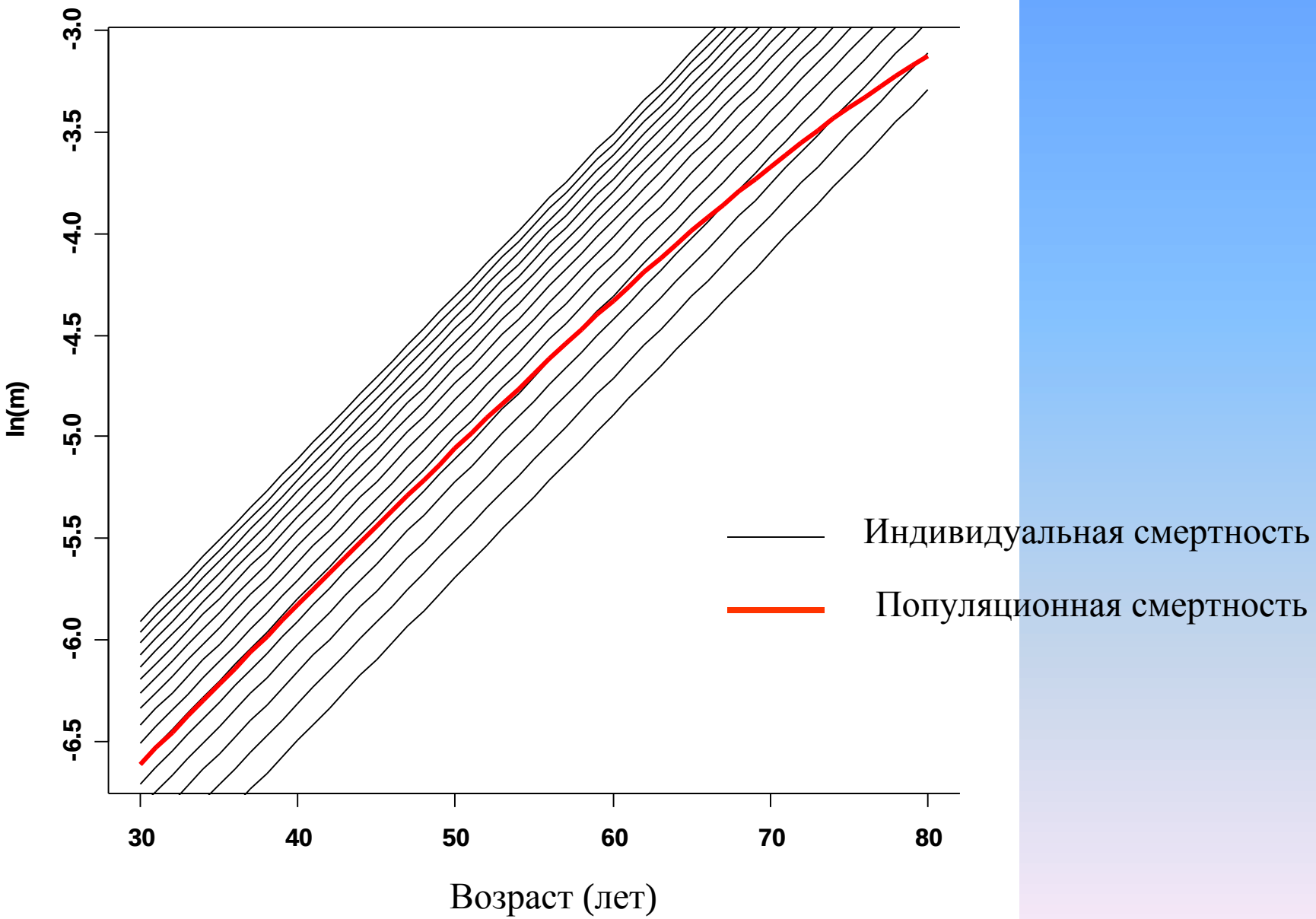
ГИПОТЕЗА 1

В популяции присутствуют группы с разной уязвимостью. В каждой группе смертность с возрастом растёт экспоненциально. До старости доживают наиболее “сильные”.

ГИПОТЕЗА 2

С возрастом шансы умереть снижают темп прироста на индивидуальном уровне.

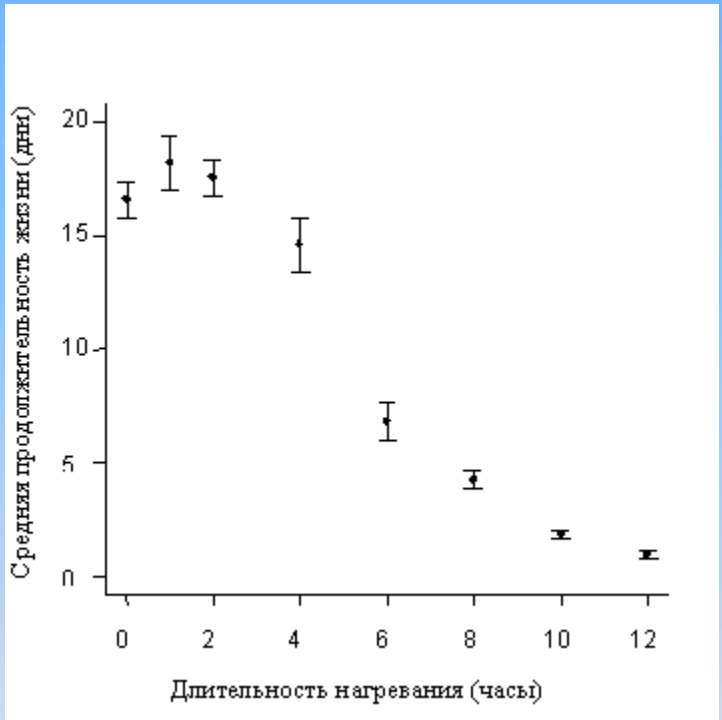
Смертность в неоднородной популяции

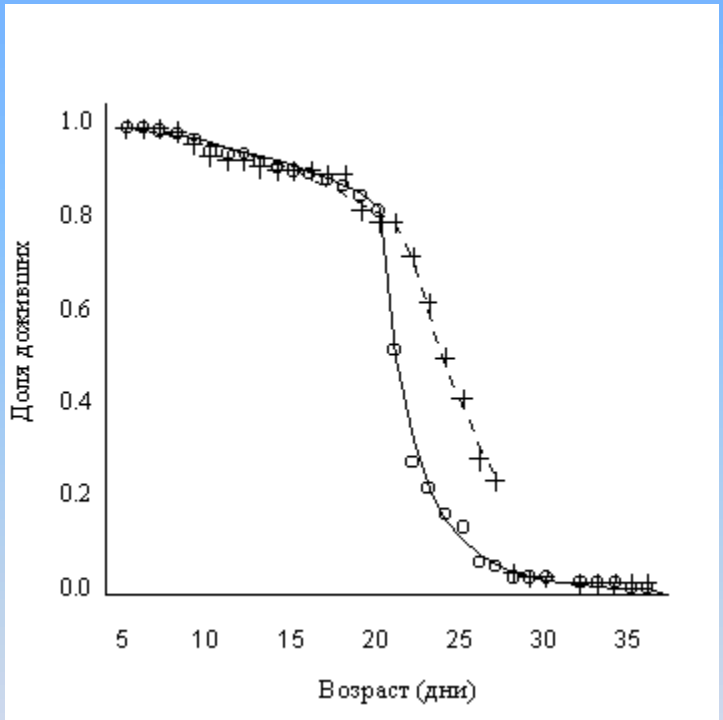


СТРЕССОВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ И ГОРМЕЗИС

Черви *C.elegans* подвергались нагреванию при температуре 35°C. Выжившие животные должны были составлять более однородную чем контрольная группу. Однако, при малой длительности нагревания все черви оставались живы, а продолжительность их жизни возрастала.

Стрессовое воздействие на лабораторных червей *C.elegans* в начале жизни



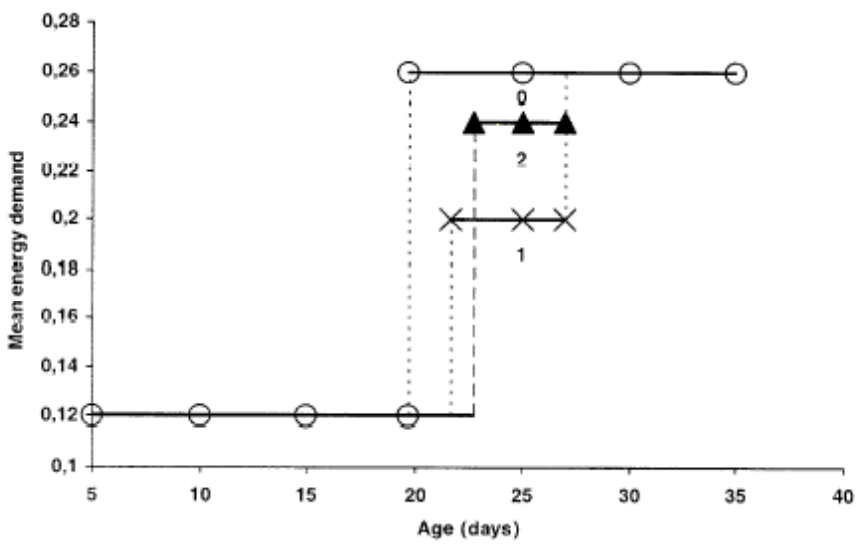


o – контрольная группа, + - нагревание в течение 1 часа,
пунктир – модельная кривая

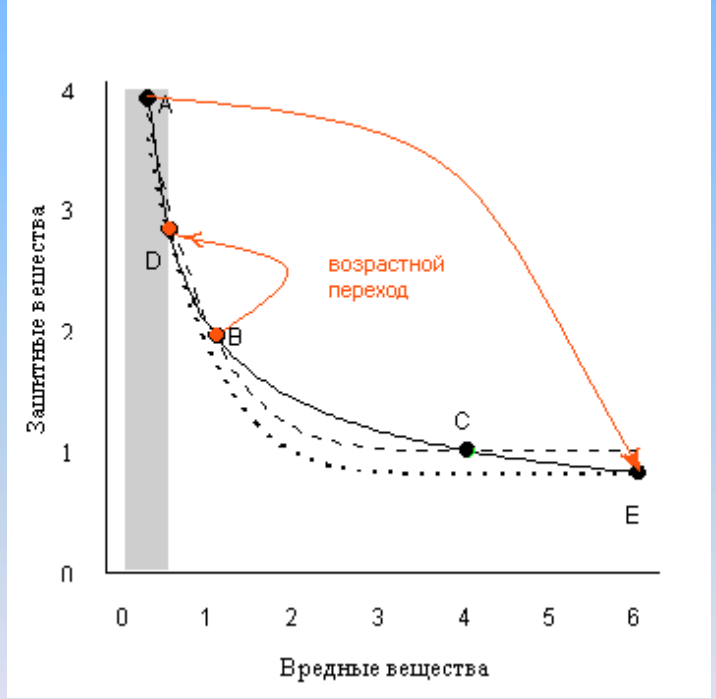
Источник: A.I. Michalski, T.E. Johnson, J.R. Cypser, A.I. Yashin “Heating stress patterns in Caenorhabditis elegans longevity and survivorship” *Biogerontology* 2001, **2**: 35-44

Модель стрессового воздействия на лабораторных червей *C.elegans*

Изменение уязвимости *C.elegans*



Фазовый портрет



o – контрольная группа,
× - нагревание в течение 1 часа,
▲ - нагревание в течение 2 часа

Источник: A.I. Michalski, T.E. Johnson, J.R. Cypser, A.I. Yashin “Heating stress patterns in Caenorhabditis elegans longevity and survivorship” *Biogerontology* 2001, **2**: 35-44

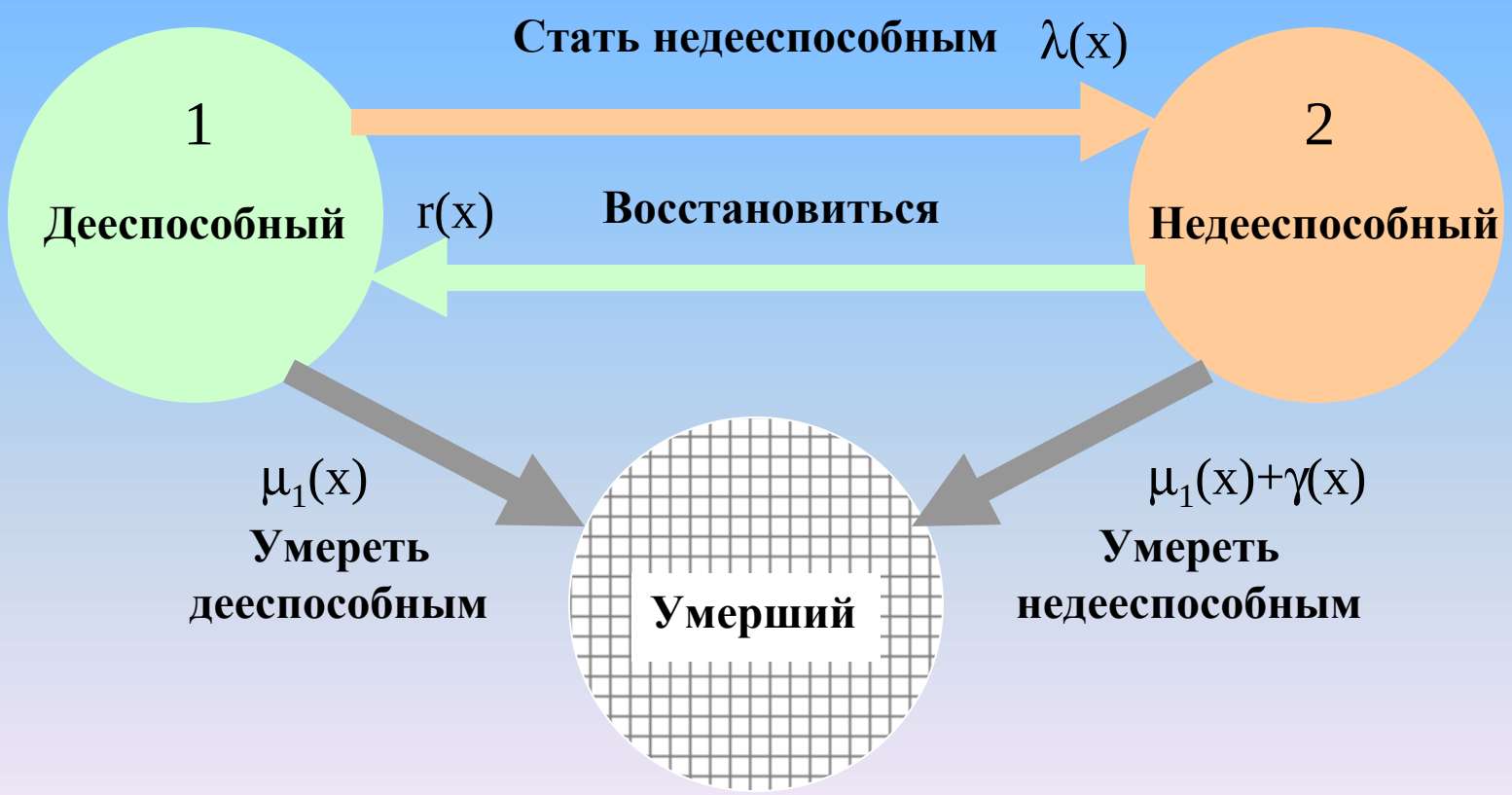
Возможное объяснение

Краткое термическое воздействие в начале жизни червей стимулирует защитные системы, определяющие смертность в позднем возрасте.

ОЦЕНКА ИНДИКАТОРОВ

- Средняя продолжительность активной жизни.
- Темп инвалидизации.
- Заболеваемость. Эпидемия СПИД.
- Риск воздействия техногенного загрязнения на население.

Оценка продолжительности активной жизни. Модель инвалидизации.



Оценка средней продолжительности активной жизни.

$m(x)$ - смертность в возрасте x

e_1 - средняя продолжительность активной жизни (среднее время нахождения в состоянии 1)

$$e_1 = \int_0^{\infty} \frac{g(x) + m_1(x) - m(x)}{g(x)} \exp\left(-\int_0^{x} m(t)dt \right) dx$$

Оценка темпа инвалидизации.

$l(x)$ - интенсивность перехода из состояния 1 в состояние 2

$$\int_0^x l(t)\frac{g(t)+m_1(t)-m(t)}{g(t)}dt=\int_0^x \frac{(r(t)+g(t)-m(t))(m(t)-m_1(t))}{g(t)}dt$$

$$+\frac{m(x)-m_1(x)}{g(x)}$$

Уравнение общего вида (уравнение Вольтерра)

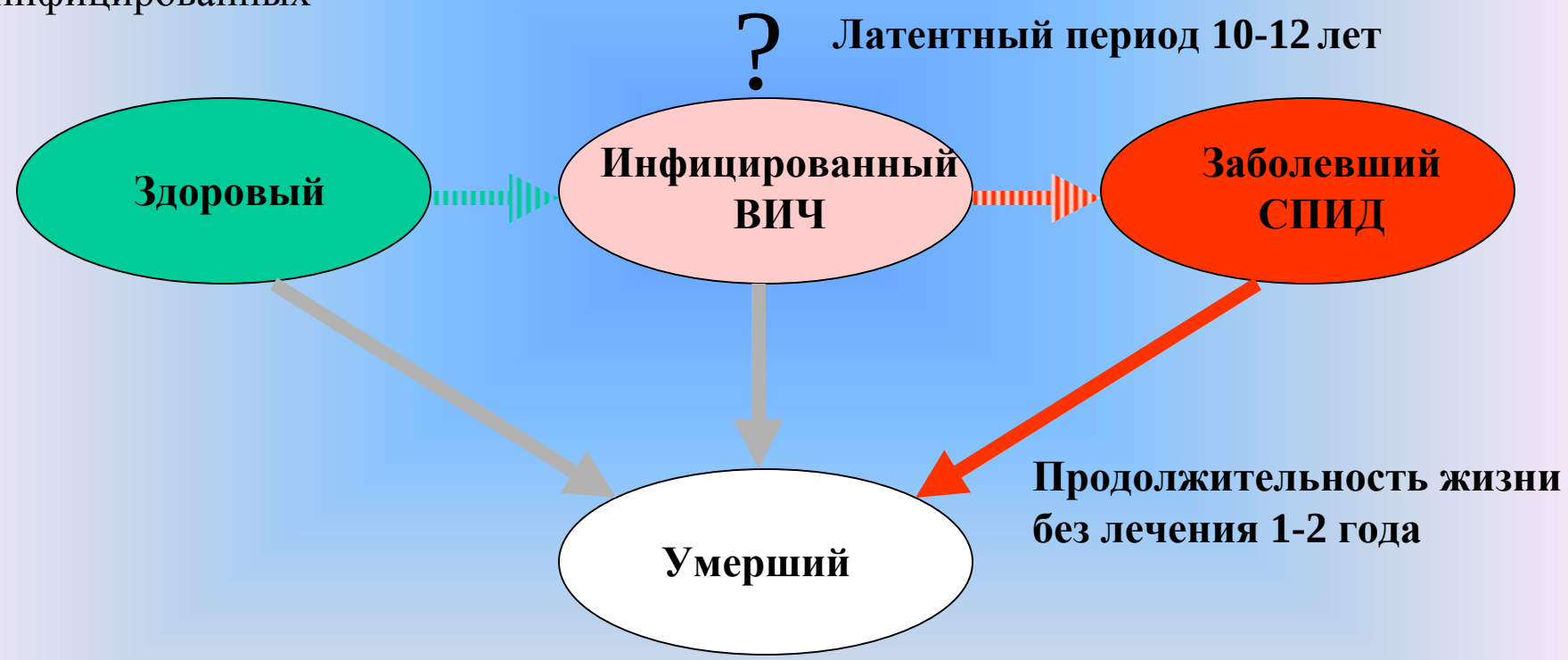
$$\int_0^x K(x,t)f(t)dt=F(x)$$

Оценка *f(t)* по *F(x)* - обратная задача

Эпидемия ВИЧ/СПИД.

• На 1 июля 2002 в России выявлено 207,7 тысяч ВИЧ инфицированных людей

• По оценкам ООН (UNAIDS) на конец 2001 в России около 700 тысяч ВИЧ инфицированных



Источник: В.Сакевич “ВИЧ/СПИД НА РОССИЙСКИХ ПРОСТОРАХ” *Население и Общество* **66** (2002)

Оценка числа ВИЧ инфицированных по числу выявленных случаев СПИД.

$$U(t,x) = \int_0^x K(x,s)\Psi(t-x+s,s)ds$$

$$K(x,s) = L(x,x-s)\exp\left(-\int_s^x m(t)dt\right)$$

U(t,x) – число случаев СПИД среди лиц возраста *x* в году *t*,

Ψ(t,x) – число лиц возраста *x*, заразившихся ВИЧ в году *t*,

m(x) - смертность в возрасте *x*,

L(x,y) - выявляемость СПИД в возрасте x со стажем болезни *y*.

Оценка радиационного риска. Учёт неоднородности.

Заболеваемость спустя время *t* после радиационного воздействия на неоднородную по радиочувствительности группу возраста *x*

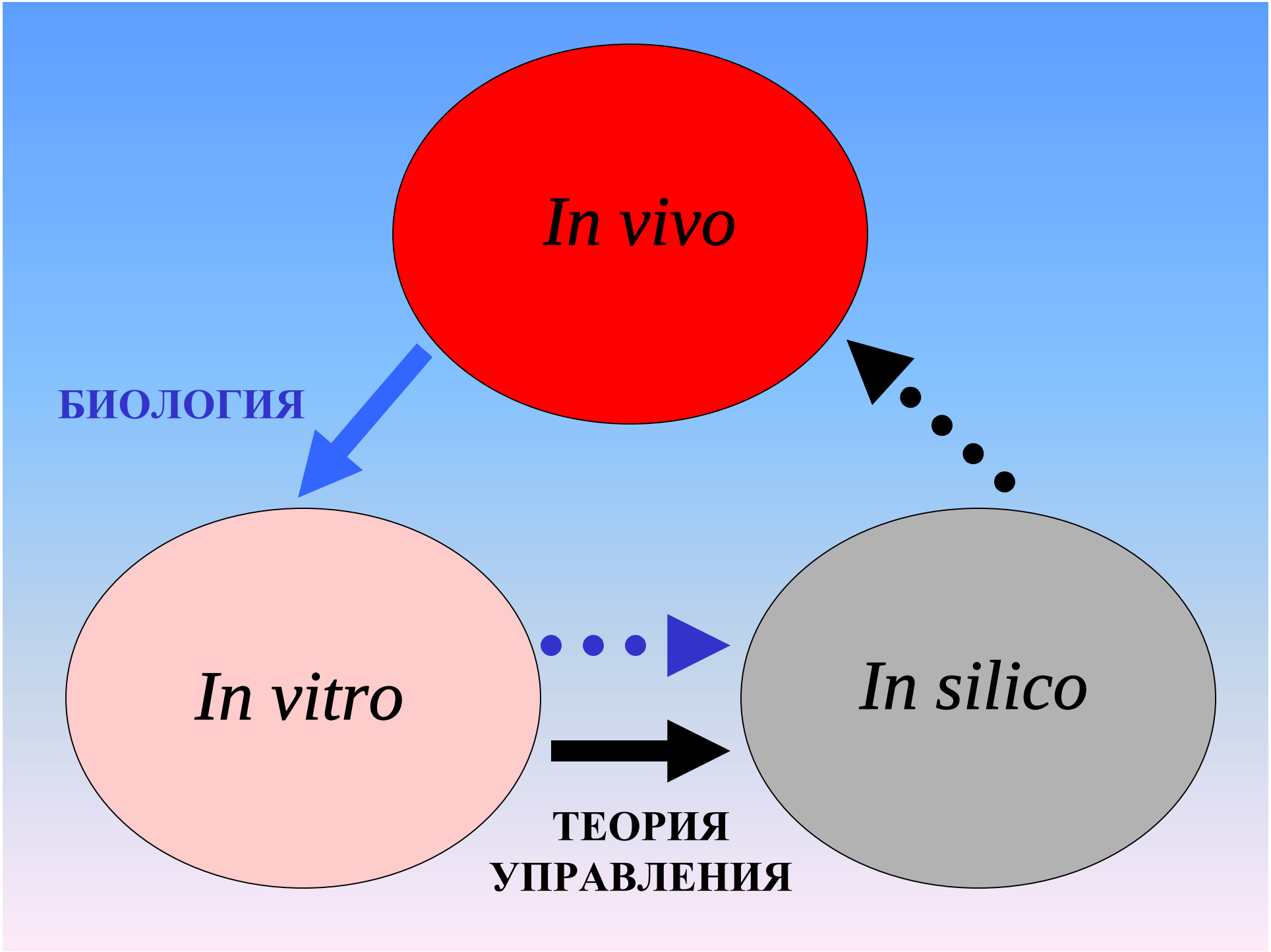
$$m(t+x)=\sum_{j=1}^{N} \mathrm{r}\, m_j(t+x) p_j^0 \frac{\exp\left(-\mathrm{r}\int_0^t m_j(t+x)dt\right)}{\sum_{i=1}^{N} p_i^0 \exp\left(-\mathrm{r}\int_0^t m_i(t+x)dt\right)} = \mathrm{E}(\mathrm{r}\, m \mid T>t)$$

Относительный радиационный риск

$$\mathrm{R}(t)=\frac{\mathrm{E}(\mathrm{r}\, m \mid T>t)}{\mathrm{E}(m \mid T>t)} \approx \mathrm{r}-\mathrm{r}(\mathrm{r}-1)t\frac{\mathrm{var}(m^2 \mid T>t)}{\mathrm{E}(m) \mid T>t)} < \mathbf{r}$$

НАБЛЮДАЕМЫЙ В НЕОДНОРОДНОЙ ПОПУЛЯЦИИ РИСК **R(t)** НЕДООЦЕНИВАЕТ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ РИСК **r**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


In vivo
БИОЛОГИЯ
In vitro
In silico
ТЕОРИЯ
УПРАВЛЕНИЯ

ВОПРОСЫ?