

УДК 612:018

Оценка функционального состояния армянских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с помощью методов системного статистического анализа

А.Г. Карапетян

*Национальный ожоговый центр МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25*

Ключевые слова: ликвидаторы аварии, методы системного анализа, моделирование стресса, структурные взаимодействия

Организм является системой, представляющей собой совокупность взаимодействующих структур, связанных с окружающей средой. Структуры подразделяются на 5 уровней: органный, тканевый, клеточный, клеточных органелл, молекулярный. Исследование организма может осуществляться на любом из уровней в зависимости от целей и необходимости детализации изучения. Особую проблему составляет исследование взаимодействия структур, их влияния друг на друга в процессе жизнеобеспечения организма и приспособления к меняющимся условиям окружающей среды, а также при развитии различных видов патологических процессов [3,5,6].

Целью нашей работы являлось выявление взаимодействия структур организма после воздействия на ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС малых доз ионизирующей радиации (ИР).

Материал и методы

Учитывая чувствительность кроветворной системы к действию ионизирующих излучений, в число изученных показателей были включены результаты биохимических и эндокринных исследований, свертывающей системы, иммунного статуса 250 ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Анализировались также результаты по общему анализу крови. Было исследовано более 20 показателей, в том числе: ТТГ, Т3, Т4, общий белок, холестерин, липиды общие, прогестерон, альдостерон, соматотропин, кортизол, инсулин, глюкоза, Т- и В-лимфоциты, уровень эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Все исследования проводились

в Национальном ожоговом центре с помощью стандартных унифицированных методов.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью ряда компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Наряду с разработанными нами программами, использованы специализированные статистические пакеты Statsoft-7, SPSS-10.0, MedCalc и StatGraphics Plus. Проведены корреляционный, регрессионный методы анализа [1,2]. Мы воспользовались также основами модели структурных взаимодействий, предложенных Славиным М.Б. и Селье Г.Г. [4,5].

Результаты и обсуждение

Если изменение структуры x вызывает изменение структуры y , то это обозначается следующим образом: $x \xrightarrow{a} y$ (т.е. $y=ax$), где стрелка направлена от причины к следствию (где a – структурный коэффициент). При этом, если увеличение x вызывает увеличение y , то над стрелкой ставят знак «плюс» (в обратном случае «минус»). В большинстве случаев в результате взаимодействия между структурами изменяются какие-либо характеристики этих структур. В предлагаемой модели можно связывать друг с другом или сами взаимодействующие структуры, или непосредственно их характеристики. Это является безусловным преимуществом такого подхода, так как на одной и той же схеме можно показать взаимосвязь и показателей, и характеристик.

Следует отметить, что вследствие наличия в организме огромного числа как прямых, так и опосредованных (через другие структуры) связей между структурами, независимых воздействий практически не встречается. В тех случаях, когда некоторая структура не просто испытывает воздействие другой структуры, но и в свою очередь на нее влияет, образуется обратная связь, которая носит название *петли обратной связи*.

Возмущающее воздействие на исходную структуру в петле приводит к тому, что в петле появляется постоянный поток взаимодействий между структурами, который уже непосредственно не связан с первоначальным воздействием.

Обычно при моделировании стресса структурные взаимодействия описывались с помощью небольшого числа взаимодействующих звеньев. Но при системном моделировании изменений, происходящих в организме при стрессе, необходимо учитывать многие реально наблюдаемые и сопутствующие стрессу явления:

- резкое повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сопровождающееся повышением секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов;

- резкое повышение активности симпатико-адреналовой системы, сопровождающееся увеличением продукции норадреналина и адреналина;
- острая инволюция тимико-лимфатической системы;
- возникновение кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном и достаточно сильном действии стрессоров.

Указанные явления, по Г.Селье, – неспецифические признаки и составляют общий адаптационный синдром. Модель структурных взаимодействий при стрессе должна учитывать динамику развития общего адаптационного синдрома, в котором выделяют 3 последовательные стадии: мобилизация защитных реакций организма, резистентная стадия и стадия истощения.

Достоинством принципа моделирования, предложенного М.Б.Славиним, является вовлечение только исследованных показателей с возможностью пропускать пока не исследованные промежуточные структуры. Неоспоримым преимуществом этого принципа является также возможность дальнейшего дополнения модели новыми показателями по мере новых исследований.

Согласно [3-6], при стрессе определяющую роль играют углеводный и белковый обмен. На рис. 1 представлен фрагмент полученной нами схемы, где показаны основные неспецифические взаимодействия, которые на макромолекулярном уровне возникли при стрессе от ИР в малых дозах. В схеме опущено большое число промежуточных (в основном ферментативных) воздействий, которые относятся к структурам, имеющим в схеме только две связи – входящую и исходящую. Также здесь не рассмотрены взаимодействия, относящиеся к психоэмоциональной сфере реагирования на стресс. В качестве конечных структур, изменение характеристик которых должно служить показателем динамического развития реакции организма на стресс, выбраны «белковый синтез», характеризующий потенциальные возможности иммунной системы, и «утилизация глюкозы», характеризующая интенсивность общих энергетических процессов, протекающих в организме. В схеме числовые данные, полученные при регрессионном анализе (коэффициенты регрессии – структурный коэффициент), свидетельствуют о наличии положительной или отрицательной связи между структурами или показателями. В случае, когда не отмечены значения структурных коэффициентов, это означает, что не было обнаружено достоверной корреляционной взаимозависимости.

К важным промежуточным регуляторам неспецифических реакций организма на стресс относят ядра переднего, заднего и среднего отделов гипоталамуса. Возбуждение ядер вызывает усиленную секрецию соматостатина, что ингибирует продукцию соматотропного гормона (СТГ) гипофизом. Снижение поступления в кровь СТГ в свою очередь инактивирует синтез белков в организме и увеличивает интенсивность их распада.

При этом следует учитывать, что значительное увеличение содержания в крови кортикостероидов, наблюдающееся при стрессе, усиливает катаболический эффект снижения концентрации СТГ. Подавление белкового синтеза снижает иммунную активность организма.

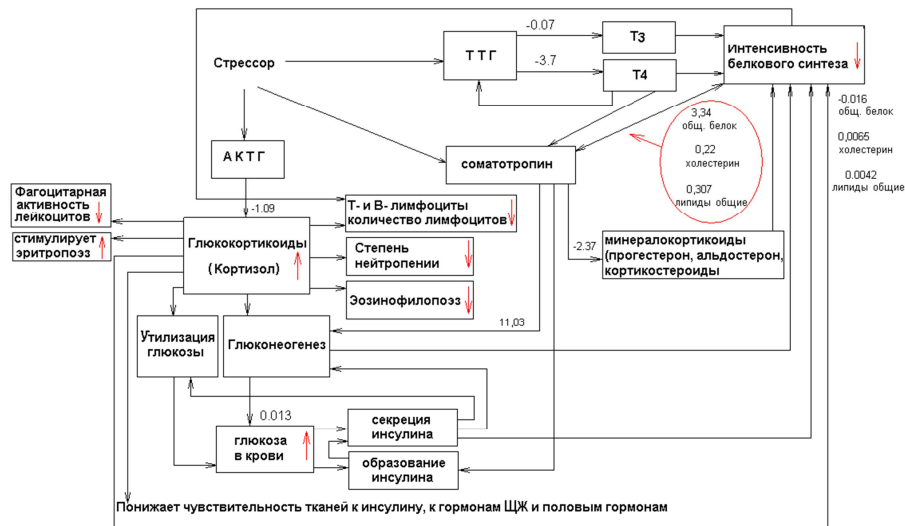


Рис. 1. Основные взаимодействия, наблюдаемые при длительном стрессе

В следующей цепи взаимодействия уменьшение концентрации СТГ дезактивирует секрецию α -клетками поджелудочной железы глюкагона, что в свою очередь при постоянных энергозатратах организма уменьшает содержание в крови глюкозы. Если оно становится ниже нормы, стимулируется образование глюкагона и, таким образом, в центре цепи образуется петля обратной связи. Снижение уровня глюкозы в крови тормозит образование и секрецию инсулина, что, с одной стороны, понижает интенсивность утилизации глюкозы тканями, а с другой – создает условия для усиления процессов глюконеогенеза. Последнее приводит к дальнейшему уменьшению содержания глюкозы в крови. Два последних процесса, таким образом, играют противоречивую роль: первый из них не дает понижаться в крови концентрации глюкозы, второй, наоборот, вызывает это уменьшение. В результате образуются две новые петли обратной связи.

Снижение продукции СТГ непосредственно влияет на глюконеогенез. При этом уменьшается интенсивность глюконеогенеза, что препятствует повышению концентрации глюкозы в крови. Естественно, что непосредственное уменьшение глюконеогенеза при воздействии на ткани СТГ происходит в более короткий промежуток времени после стрессового воздействия, а увеличение его за счет цепи, где посредником является глюкагон, протекает значительно позже. Интенсификация глюконеогенеза, происходящая за счет большего потребления белка, приводит, в част-

ности, к уменьшению выработки антител и, следовательно, снижению сопротивляемости организма, замедлению заживления ран и др.

Уменьшение продукции СТГ приводит к снижению поступления в кровь минералокортикоидов, являющихся, в отличие от глюкокортикоидов, стимуляторами белкового синтеза. Таким образом, интенсивность белкового синтеза снижается за счет как уменьшения уровня глюкокортикоидов, так и увеличения количества минералокортикоидов.

На уровне гипофиза под действием увеличения синтеза соматостатина ингибируются образование тиреотропного гормона и, как следствие, секреция тироксина в щитовидной железе. При этом уменьшение в крови уровня тироксина стимулирует мозговой слой коры надпочечников к продуцированию катехоламинов и повышает соотношение интенсивностей процессов синтеза и распада белков.

Возникший под действием возмущающего воздействия сигнал, попадая в гипоталамус, обуславливает повышенную секрецию в нем кортиколиберина, обладающего функцией АКТГ-рилизинг-фактора. Попадая в гипоталамо-гипофизарную систему, кортиколиберин стимулирует в передней доле гипофиза возрастание секреции АКТГ. АКТГ в свою очередь является мощным регулятором активности коры надпочечников, повышение его концентрации в крови вызывает резкое увеличение секреции глюкокортикоидов кортизола и кортикостерона. При повышении их содержания усиливается глюконеогенез в результате увеличения активности аминотрансфераз и важнейшего фермента глюконеогенеза – фосфоенолпируват-карбоксилазы. Вызванное этим снижение интенсивности белкового синтеза «подкрепляется» тем, что кортикостероиды оказывают на него и непосредственное угнетающее действие. Это, в частности, происходит в результате подавления синтеза белка в плазматических клетках и связанного с этим торможения образования антител. Одновременно глюкокортикоиды, обладая катаболическим действием, вызывают усиленный распад белка.

Глюкокортикоиды связаны с АКТГ отрицательной обратной связью. Наряду с этим глюкокортикоиды активно участвуют и в других видах углеводного обмена. В частности, при их повышенной концентрации снижается утилизация глюкозы в тканях. Все эти виды воздействий глюкокортикоидов обеспечивают достаточно высокий уровень глюкозы в крови.

В целый ряд цепей взаимодействия входит инсулин. Это вполне естественно, если учитывать разнообразные изменения углеводного и белкового обмена, происходящие при стрессе. В частности, повышение секреции инсулина увеличивает проницаемость клеточных мембран для аминокислот, что способствует синтезу белка и снижает уровень глюконеогенеза. Уменьшение секреции инсулина приводит к противоположному результату. Эффект влияния некоторой структуры или входного

воздействия на структуру, принятую за конечную, определяется по формуле:

$$T = \left[\frac{\sum_{i=1}^{i=n} E_i \cdot \prod_{j=1}^{j=m} (1 - L_j)}{\prod_{j=1}^{j=m} (1 - L_j)} \right],$$

где n – количество эффектов открытых путей между влияющей структурой (входным воздействием) и структурой, принятой за конечную, m – число петель, входящих в релевантную обратную связь между влияющей структурой (входным воздействием) и структурой, принятой за конечную.

На рис. 2 представлены зависимости от времени рассмотренных эффектов влияния непрерывного стресса на продукцию глюкокортикоидов, инсулина и интенсивность белкового стресса (соответственно кривые T_t^g , T_t^u и T_t^b).

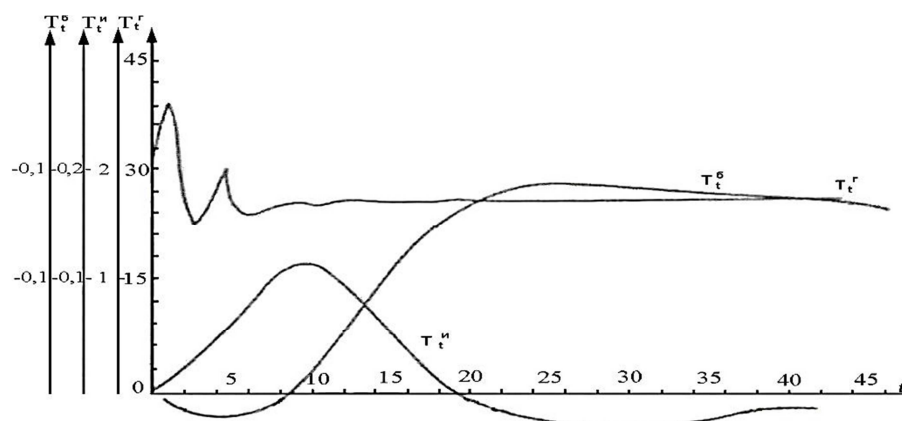


Рис. 2. Зависимость изменений эффекта влияния длительного стресса на продуцирование глюкокортикоидов (T_t^g), инсулина (T_t^u) и интенсивности белкового синтеза (T_t^b) от времени t

Пример моделирования взаимодействия структур при стрессе показывает, что сложные процессы, происходящие в организме при тех или иных воздействиях на него, патологических явлениях и др., без детальных исследований физиологических и биохимических механизмов, сопровождающих эти процессы, можно объяснить с помощью системного анализа происходящих при этом взаимодействий структур. Сложные зависимости характеристик отдельных структур от времени объясняются при этом особенностями структурных схем взаимодействий, соотношениями структурных коэффициентов и времен запаздывания, характеризующих связи между структурами. В зависимости от соотношений показав

телей, характеризующих связи между взаимодействующими структурами, наличия тех или иных открытых петель и путей обратных связей получаемые зависимости характеристик конечных структур от возмущающего воздействия могут быть сколь угодно сложными – линейными, экспоненциальными, степенными, колебательными, гиперболическими, параболическими, комбинированными (т.е. могут включать суперпозиции различных законов) и в большем или меньшем приближении отражать закономерности, получаемые в реальности.

Таким образом, одним из преимуществ представленной модели является возможность пропускать структуры и комплексы, не учтенные при исследовании, и с помощью известных блоков представить только показатели, участвовавшие в исследовании.

С помощью имеющихся у нас показателей построена модель взаимосвязи и взаимозависимости эндокринной, иммунной систем, биохимических и иных показателей крови. Модель дает возможность проследить взаимодействие между структурами, благодаря структурным коэффициентам, понять как влияют друг на друга характеристики структур (отрицательно или положительно), какая из структур раньше реагирует на факторы внешней среды, в нашем случае при радиационном воздействии, а какие из них подключаются на более позднем поставарийном сроке. Структурные коэффициенты дают возможность также оценить степень взаимовлияния структур или характеристик даже при незначительном их изменении, которые невозможно зафиксировать с помощью стандартных статистических методов.

Поступила 08.07.20

**Չեոնոբիլյան ԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը
մասնակցած հայ լիկվիդատորների ֆունկցիոնալ վիճակի
գնահատումը համակարգային վիճակագրական վերլուծության
մեթոդների միջոցով**

Ա.Գ. Կարապետյան

Մեր աշխատանքի նպատակն է պարզել մարմնի կառուցվածքների փոխազդեցությունը Չեոնոբիլի վթարի հետևանքների լիկվիդատորների փոքր չափաբաժիններով իոնացնող ճառագայթման ենթարկվելուց հետո:

Ա.Բ. Սլավինի առաջարկած մոդելավորման սկզբունքի առավելություններից մեկը, որը մենք կիրառել ենք, անհայտ կառույցներն ու համալիրներն անտեսելու և միայն ուսումնասիրության մեջ ներգրավված ցուցանիշները ներկայացնելու հնարավորությունն է:

Օգտագործելով մեր ունեցած ցուցանիշները՝ մենք ստեղծել ենք էնդոկրին, իմունային համակարգերի, կենսաքիմիական և արյան այլ ցուցանիշներով պայմանավորված փոխկապվածության մոդել: Մոդելը հնարավորություն է տալիս հետևելու կառուցվածքների միջև փոխգործակցությանը՝ կառուցվածքային գործակիցների շնորհիվ հասկանալու, թե ինչպես են կառուցվածքների բնութագրերն ազդում միմյանց վրա (բացասական կամ դրական), կառույցներից որն է ավելի վաղ արձագանքում շրջակա միջավայրի գործոններին ճառագայթահարման ազդեցության դեպքում:

Կառուցվածքային գործակիցները հնարավորություն են տալիս գնահատելու կառուցվածքի կամ բնութագրերի փոխադարձ ազդեցության աստիճանը նույնիսկ մի փոքր փոփոխության դեպքում, ինչը հնարավոր չէ ստանդարտ վիճակագրական մեթոդների կիրառման ժամանակ:

Assessment of Functional Condition of Armenian Liquidators Involved in the Operation of Reducing the Consequences of the Chernobyl NPP Accident Using Systematic Statistical Methods

A.G. Karapetyan

The aim of our work was to identify the interaction of body structures after exposure to liquidators of the consequences of the Chernobyl accident of small doses of ionizing radiation (IR).

One of the advantages of the modeling principle proposed by M. B. Slavin, which we used, is the ability to skip structures and complexes that were not taken into account in the study and, using known blocks, present only the indicators involved in the study.

Using the indicators we have, we have built a model of the relationship and interdependence of the endocrine, immune systems, biochemical and other blood parameters. The model makes it possible to trace the interaction between structures, due to structural coefficients, to understand how the characteristics of the structures influence each other (negatively or positively), which of the structures previously reacts to environmental factors, in our case, under radiation exposure, and which of them are connected to more late delivery. Structural coefficients also make it possible to assess the degree of mutual influence of structures or characteristics even with a slight change, which cannot be fixed using standard statistical methods.

Литература

1. *Боровиков В.П.* Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М., Телеком, 2013, 288 с., ISBN 978-5-9912-0326-5.

2. Вукотов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel, М., 2004.
3. Селье Г.Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
4. Селье Г.Г. Стресс без дистресса. М., 1982.
5. Славин М.Б. Методы системного анализа., М., 1989.
6. Selye H.H. The Stress of Life. McGraw-Hill, New York, 1976, [ISBN 978-0070562127](https://www.isbn-international.org/view/title/978-0070562127).