

УДК 612:616

А. А. ЧИРКИН, В. Т. ПРИСТАВКО, А. А. ЧИРКИНА

**ИНТЕГРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ***(Представлено академиком Е.Ф.Коноплей)*

Анализ медицинской ситуации в постчернобыльском периоде показал, что среди нестохастических последствий аварии на ЧАЭС видное место будут занимать клинические проявления атеросклероза [1,2]. В 1994 г. была сформулирована концепция ускоренного развития атеросклероза при действии комплекса неблагоприятных факторов аварии на ЧАЭС [3]. В патогенезе этого патологического состояния ведущую роль играют нарушения липидтранспортной системы (ЛТС), так называемые радиационно-экологические дислипопротеинемии (ДЛП) [4,5]. В эксперименте показано, что изолированный радиационный фактор (внешнее гамма-облучение) способен вызывать транзиторную ДЛП [6,7]. Дислипопротеинемия отражает сложные взаимоотношения в функционировании ЛТС, включающей механизмы прямого и обратного транспорта холестерина. Существующий аппарат математико-статистических методов анализа параметров ЛТС не позволяет получить обобщенную характеристику этой сложной системы, что существенно усложняет оперативную оценку ее роли при действии разнообразных экзогенных и эндогенных факторов [8]. Целью работы было создание математической модели ЛТС при развитии радиационно-индуцированных ДЛП, характеризующихся интегральными показателями, и описание методики пользования этими показателями.

Эксперименты поставлены на 210 крысах-самцах, подвергнутых однократному воздействию внешнего гамма-облучения в дозах 0,25—5,0 Гр. В сыворотке крови контрольных и облученных животных определяли содержание свободного и эфирносвязанного холестерина; холестерина липопротеинов высокой (Х-ЛПВП), низкой (Х-ЛПНП) и очень низкой (Х-ЛПОНП) плотности; белково-липидный состав ЛПВП и апо-В-содержащих липопротеинов, активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Все методы и основной фактический материал, использованный для математической и машинной обработки, приведены в предшествующей статье [7].

Специальная математическая обработка числового материала проводилась в три этапа.

Этап 1. Вычисление значимости отдельных изучаемых показателей для характеристики прямого и обратного транспорта холестерина (ПТ,ОТ). Для этого использовали уравнение линейной функции многомерного статистического анализа [10]:

$$F(X) = \sum_{k=1}^m \alpha_k x_k, \quad (1)$$

где  $\alpha_k$  — неизвестные (весовые) коэффициенты  $k$ -го показателя объекта  $X$ .

Принято [10], что  $x_k$  — показатели объекта  $X$ , представляют собой

экспериментально наблюдаемые данные (Х-ЛПВП, Х-ЛПНП и т.д.) из многомерной генеральной нормальнораспределенной совокупности. Неизвестные коэффициенты  $\alpha_k$  определяются [10] по критерию максимального значения отношения дисперсии межклассового различия значений показателей объекта Х к их общему рассеиванию:

$$\alpha_k = \sum_{i=1}^m (M[x_i] - M[s_i]) \cdot s_{ik}^{-1}, \quad (2)$$

где  $s_{ik}^{-1}$  — элемент обратной матрицы ковариаций (рассеяния), а  $s_i$  — стандартные значения (значения показателей интактных крыс) показателей  $x_i$ . Расчеты на ЭЭВМ показали, что коэффициенты  $\alpha_k$  прямого и обратного транспорта холестерина имеют следующие значения (табл.1). Из данных табл. 1 следует, что при расчете интегрального показателя для прямого транспорта холестерина наиболее значимыми показателями являются Х-ЛПНП и липиды апо-В-содержащих липопротеинов (ЛПОНП+ЛПНП). Для обратного транспорта холестерина наиболее значимыми могут быть активность ЛХАТ и Х-ЛПВП.

Таблица 1. Величины коэффициента  $\alpha_k$  для ЛТС сыворотки крови облученных крыс

Прямой транспорт		Обратный транспорт	
$\alpha_k$	Показатель	$\alpha_k$	Показатель
0,14787	Х-ЛПОНП	0,62562	Х-ЛПВП
0,79021	Х-ЛПНП	-0,00163	БЕЛКИ ЛПВП
0,20190	БЕЛКИ ЛПНП+ЛПОНП	-0,00101	ЛИПИДЫ ЛПВП
0,55941	ЛИПИДЫ ЛПНП+ЛПОНП	0,14856	СВОБОДНЫЙ ХОЛЕСТЕРИН
		0,76585	ЛХАТ

Этап 2. Вычисление интегрального показателя, характеризующего прямой или обратный транспорт холестерина. Каждый из этих двух процессов можно охарактеризовать отношением величины конечного компонента транспорта к сумме величин начального и конечного компонентов:

$$\text{ИП(ПТ)} = \frac{\text{Х-ЛПНП}}{(\text{Х-ЛПОНП}) + (\text{Х-ЛПНП})}, \quad (3)$$

$$\text{ИП(ОТ)} = \frac{\text{Х-ЛПВП}}{\text{ЛХАТ} + (\text{Х-ЛПВП})}, \quad (4)$$

где ИП(ПТ) — интегральный показатель прямого, ИП(ОТ) — обратного транспорта холестерина, ЛХАТ — количество Х-ЛПВП на выходе клетки.

Хорошо известны патологические состояния, при которых отсутствует Х-ЛПНП (семейная абетапопротеинемия), Х-ЛПВП (семейный дефицит ЛПВП-транспортная болезнь), ЛХАТ (семейный дефицит ЛХАТ), а также имеются различные отклонения в величинах этих параметров при ДЛП [11]. Простейший математический анализ формул (3) и (4) показывает, что при значениях Х-ЛПНП и Х-ЛПВП, равных 0, величины ИП(ПТ и ОТ)=0; при значениях Х-ЛПОНП или ЛХАТ, равных 0, величины ИП (ПТ и ОТ)=1. Таким образом, представляется возможность охарактеризовать прямой или обратный транспорт величинами интегральных показателей в координатах [0;1] (0<ИП<1).

Этап 3. Вычисление интегрального показателя, характеризующего ЛТС в целом. Будем характеризовать ЛТС отношением суммы величин

конечных компонент транспорта к сумме величин начальных и конечных компонент. Тогда, так как показатели (Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, Х-ЛПОНП, ЛХАТ) физиологически являются несовместимыми событиями, характеризующими ЛТС и определяемыми экспериментальными наблюдениями, рассматривая это отношение их на вероятностном пространстве [12], получаем ИП(ЛТС) следующего вида:

$$\text{ИП(ЛТС)} = \frac{\text{ИП(ПТ)} \cdot \text{Р (ПТ)} + \text{ИП (ОТ)} \cdot \text{Р (ОТ)}}{\text{Р (ПТ + ОТ)}} \quad (5)$$

где Р — вероятность события.

Таблица 2. Величины интегральных показателей липидтранспортной системы при развитии радиационно-индуцированной дислипидотеинемии

Доза облучения животных, Гр	Срок наблюдения, сут				
	3	10	17	30	7 мес
Контроль	0,50—0,50	—	—	—	0,68—0,67
	0,50				0,68
0,25	0,52—0,62	0,65—0,53	0,94—0,83	0,72—0,42	0,82—0,66
	0,57	0,61	0,90	0,61	0,72
0,50	0,52—0,61	0,50—0,71	0,83—0,79	0,58—0,43	0,79—0,61
	0,55	0,59	0,81	0,53	0,71
1,00	0,74—0,62	0,64—0,61	0,96—0,99	0,53—0,41	0,67—0,51
	0,69	0,64	0,96	0,48	0,62
5,00	0,67—0,49	0,68—0,76	0,79—0,89	0,53—0,65	0,70—0,67
	0,58	0,71	0,79	0,52	0,63

Примечание. Верхняя строка цифр — величины ИП(ПТ) и ИП(ОТ), нижняя — ИП(ЛТС).

Результаты математической обработки представлены в табл. 2. Установлено, что с возрастом величины ИП(ПТ), ИП(ОТ) и ИП(ЛТС) нарастают в равной степени. Это указывает на то, что экспортная функция печени (Х-ЛПОНП) и функция снятия холестерина с мембран клеток (ЛХАТ) [11] с возрастом угасают синхронно. В ранние сроки после облучения (3 суток) в липидтранспортной системе выявлены изменения как обратного (0,25, 0,5 Гр), так и прямого (1, 5 Гр) транспорта холестерина. Судя по данным табл. 2, однократное внешнее гамма-облучение вызывает транзиторную дислипидотеинемии с максимумом на 17-е сутки, характеризующую резким увеличением значений всех трех интегральных показателей — ИП(ПТ, ОТ, ЛТС). Эти изменения можно расценить как проатерогенные. Наибольшие нарушения ЛТС обнаружены в это время у крыс, облученных в дозе 1 Гр. Спустя 30 суток после облучения в дозах 0,25—1,0 Гр обнаружено уменьшение ИП(ОТ), что может указывать на дефицит антиатерогенных ЛПВП. Через 7 месяцев у крыс, облученных в дозах 0,25 и 0,5 Гр, выявлено увеличение значений ИП(ПТ), вероятно, связанное с недостаточной эффективностью ЛХАТ-системы. Эти данные обосновывают целесообразность гепатотропной терапии в условиях воздействия относительно низких доз ионизирующего излучения.

Таким образом, использование интегральных показателей позволяет дать суммарную характеристику транспорта холестерина, определить и охарактеризовать ДЛН и обосновать направленную корректирующую терапию. Приведенные материалы показывают возможность оперативного контроля за состоянием ЛТС при развитии радиационно-индуцированной дислипидотеинемии.

## Summary

Mathematical characteristics of blood plasma lipid transport system (LTS) of rats exposed to 0.25—5.0 Gy radiation are given. Radiation-induced transitory dyslipoproteinemia is described by means of integral indices of direct and reverse cholesterol transport and integral index of LTS. Mathematical apparatus for calculating integral indices is worked out.

## Литература

1. Чаяло П. П., Мойбенко А. А., Чобатько Г. М. // Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. Всесоюз. конф. Мн., 1991. С. 144—145.
2. Чиркин А. А., Конопля Е. Ф., Степаненко Н. И. и др. // Катастрофа на Чернобыльской АЭС и оценка состояния здоровья населения Республики Беларусь. Мн., 1991. С. 170—186.
3. Chirkin A., Konevalova N., Kulikov V. et al. // XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Szczecin, 1994. P. 89.
4. Chirkin A. A., Konevalova N. Y. // 20th Meeting of the FEBS. Abstracts. Budapest, 1990. P. 108.
5. Чаяло П. П., Чобатько Т. М., Шименис И. В., Преварский Б. П. // Укр. биохим. журн. 1991. Т. 63, № 6. С. 93—96.
6. Чиркин А. А., Коневалова Н. Ю., Гребенников И. Н. и др. // Вопросы мед. химии. 1994. Т. 40, № 2. С. 24—28.
7. Янушевский Д. С., Коневалова Н. Ю., Чиркин А. А. и др. // Весці АН Беларусі. Сер. біял. навук. 1992. № 3—4. С. 46—50.
8. Чиркин А. А., Приставко В. Т., Коневалова Н. Ю. и др. // Актуальные вопросы гепатологии. Гродно, 1994. С. 46—47.
9. Приставко В. Т., Рабкин М. С., Чиркин А. А. // Информатика в медицине: Тез. докл. I Респ. конф. Мн., 1992. С. 51.
10. Кендалл М., Стюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М., 1976.
11. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. М., 1983.
12. Ширяев А. М. Вероятность. М., 1980.

*Витебский государственный медицинский институт,  
Республиканский липидный лечебно-диагностический  
и консультативный центр*

*Поступило 30.01.95*