

О.И. ШИРЯЕВА, канд. техн. наук, в.н.с., Институт информационных и телекоммуникационных технологий МОН Республики Казахстан, Алматы, Казахстан,

Т.Г. ДЕНИСОВА, канд. мед. наук, в.н.с., Институт информационных и телекоммуникационных технологий МОН Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТОХАСТИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОБЪЕКТА ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рассмотрена задача моделирования стохастической искусственной иммунной системы для описания процесса терапии и влияния сульфаниламидных препаратов на организм. Разработанная математическая модель описывает формирование специфических реакций организма в зависимости от течения хронического пиелонефрита, лечение которого проводится сульфаниламидными препаратами. Библиогр.: 15 назв.

Ключевые слова: моделирование, иммунная система, иммунный объект, терапевтические дозы, сульфаниламидные препараты.

Постановка проблемы и анализ литературы. Методы разработки лекарственных препаратов на основе современных методов искусственного интеллекта и иммунных систем относятся к инновационным и эффективным технологиям создания лекарственных средств. В настоящее время основные закономерности и механизмы работы искусственных иммунных систем (ИИС) используются для оценки и прогноза динамики популяций иммунокомпетентных клеток в виде управляемых математических моделей [1]. Данные модели позволяют исследовать защитные механизмы организма на влияние патогенов [2].

В [3] разработана методология для построения программ лечения таких сложных иммунных заболеваний, как ВИЧ, улучшающих результаты лечения за счёт использования математических технологий при одновременном снижении объёма лекарственных препаратов.

Для терапии глиом приведены результаты моделирования с решением задачи поиска оптимальной стратегии терапии, то есть поиска такой дозы и такого времени принятия лекарства, чтобы в конечный момент времени общее количество глиомных клеток было минимальным [4]. Результаты применения ИИС позволяют получить методики диагностики заболеваний [5, 6], эффективности применения вакцинаций [7, 8], количественной оценки терапевтической ценности инновационных лекарственных препаратов [9].

Для разработки иммунной модели реакции организма на лекарственные препараты необходимо учитывать неопределенность в описании параметров, обусловленную характером протекающих в организме процессов. В настоящее время существуют различные методы представления неопределенности в моделях ИИС [9, 10]. Однако, существуют некоторые трудности использования наработанных иммунных моделей, связанные с дефицитом и гетерогенностью информации при воздействии лекарственных препаратов на организм человека. Поэтому более предпочтительным является статистический подход, так как он основан на значительно меньшей информации.

В связи с этим актуальна разработка стохастической математической модели искусственной иммунной системы, функционирующей в условиях априорной неопределенности, с использованием статистического анализа. Разработанная математическая модель должна описывать формирование специфических реакций организма на терапию сульфаниламидами, в зависимости от течения такого заболевания, как хронический пиелонефрит.

Цель статьи – разработка модели стохастической искусственной иммунной системы формирования терапевтических доз сульфаниамидов при терапии пиелонефрита с использованием статистического анализа для оценки параметров модели.

Стохастическая искусственная иммунная модель терапии пиелонефрита сульфаниламидами. За последние годы использование сульфаниамидов в клинической практике значительно снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенным является и то, что в связи с многолетним использованием сульфаниамидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность. Однако для лечения некоторых болезней антибиотики противопоказаны. В соответствии с этим, в данной статье рассматривается такое заболевание, как хронический пиелонефрит, при котором используются сульфаниамидные препараты [11].

Для построения стохастической математической модели терапии организма сульфаниламидами необходимо выделить переменные и параметры, которые описывают динамику течения болезни и обуславливают ее стохастический характер.

Одна из составляющих модели – описание динамики процесса влияния сульфаниамидов на организм. Существующие сульфаниамидные средства различаются по фармакологическим параметрам [12]. В зависимости от таких свойств, как всасываемость из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и длительность выведения из

организма сульфаниламиды можно разделить на 4 группы [13], при этом показателем скорости выведения служит величина $T50\%$, или $T1/2$ – период полувыведения, то есть время снижения максимальной концентрации в крови в 2 раза. Различают сульфаниламиды с хорошей всасываемостью – кратковременного действия; средней длительности действия; длительного действия; сверхдлительного действия; сульфаниламиды с плохой всасываемостью – сульфаниламиды, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта и медленно выделяющиеся из организма.

Для построения модели иммунной системы терапии пиелонефрита представим переменную L , как количественное представление ресурсов организма (переменная связана с симптомами хронического пиелонефрита, зависит от количества лейкоцитов, активных лейкоцитов, СОЭ); P – изменение количества микроорганизмов при пиелонефрите в зависимости от времени (связана с бактериурией и присутствием микроорганизмов); C – изменение количества обнаруженных микроорганизмов и угнетение, за счет сульфаниламидов, у микробов фермента, синтезирующего фолиевую кислоту, которая является для микроорганизмов фактором роста и размножения.

В этом случае математическая модель терапии пиелонефрита описывается уравнениями ИИС, связывающей динамики изменения L , P , C [14]:

$$\begin{cases} \frac{dL(t)}{dt} = (-\gamma - fP(t) - gC(t))L(t), \\ \frac{dP(t)}{dt} = (-\beta + \lambda(1/L(t)) - \rho C(t))P(t), \\ \frac{dC(t)}{dt} = (-\alpha + \eta P(t))C(t), \end{cases} \quad (1)$$

где γ – темп естественного прироста ресурсов организма; f – количество ресурсов для микроорганизма; g – количество ресурсов организма для реакции на сульфаниламиды, оценивает побочное влияние препарата; β – темп изменения количества микроорганизмов при отсутствии ресурсов организма; $-\beta + \lambda$ – каскадный рост количества микроорганизмов за счет ресурсов; ρ – вероятность обнаружения микроорганизма; α – коэффициент, связанный с длительностью выведения из организма сульфаниламидов; η – терапевтическая доза сульфаниламидов с учетом длительности выведения их из организма.

Параметр ρ модели (1) является случайным параметром, обуславливающим стохастический характер модели и в связи с этим

возникает задача оценки данного параметра, для решения которой используется статистический анализ.

Развитие статистического анализа данных для оценки количества зараженных клеток осуществляется на основе случайной выборки [15]. В действительности не известно точное число уязвимых клеток и в результате геометрическое распределение не применимо.

Для моделирования процесса распространения микроорганизмов при пиелонефрите, с выборкой n из m микроорганизмов, выберем закон биномиального распределения. Данное распределение используется в тех случаях, когда исследуемая совокупность элементов настолько велика, что возвращаемые выборки не влияют на вероятность других выборок и вероятности, связанные со всеми образцами, равны

$$P(m) = \binom{n}{m} p^m (1-p)^{n-m}, \quad (2)$$

формула математического ожидания для которого равна np , где p – плотность уязвимости. Для оценки параметра используется интервал Клоппер-Персона [15].

Результаты моделирования процессов терапии хронического пиелонефрита. На основе разработанной модели (1), с учетом оценки случайного параметра (2), получим результаты моделирования трех фаз хронического пиелонефрита, которые классифицируются по активности воспалительного процесса в почке (в данной статье, в качестве симптомов, рассмотрим СОЭ и бактериурию):

I. Фаза активного воспалительного процесса:

- а) СОЭ – выше 12 мм/час у 50 – 70% больных;
- б) бактериурия – 100 000 ед. и более в 1 мл мочи.

II. Фаза латентного воспалительного процесса:

- а) СОЭ – не выше 12 мм/час;
- б) бактериурия отсутствует либо не превышает 10 000 в 1 мл мочи.

III. Фаза ремиссии, или клинического выздоровления:

- а) СОЭ – менее 12 мм/час;
- б) бактериурия отсутствует.

Приведем начальные условия и параметры для моделирования процессов хронического пиелонефрита с терапией сульфаниламидными препаратами первой группы (кратковременного действия): $L_0 = 5$ мм/час, $P_0 = 10$ ед., $C_0 = 1$ ед., $\alpha = -0.0001$, $\beta = -0.0001$, $\gamma = -0.0001$, $f = -0.0001$, $g = 0.0001$, p – случайный параметр с биномиальным законом распределения, $\eta = 1$.

Результаты моделирования трех фаз хронического пиелонефрита на основе искусственной интеллектуальной модели (1), полученные в среде MATLAB, представлены на рис. 1.

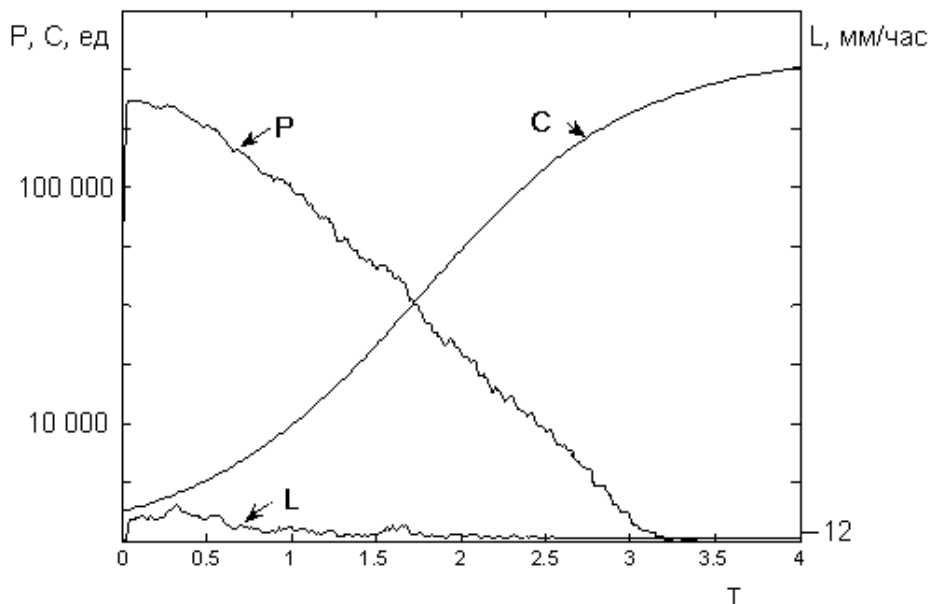


Рис. 1. Результаты моделирования

В соответствии с рис. 1, модель адекватно описывает стохастический процесс протекания хронического пиелонефрита с терапией сульфаниламидами первой группы: первая фаза ($T = \overline{0, 1}$) с количеством микроорганизмов выше 100000 ед. и СОЭ превышающим 12 мм/час; вторая фаза ($T = \overline{2, 3}$) с количеством микроорганизмов около 10000 ед. и СОЭ не выше 12 мм/час; третья фаза ($T = \overline{3, 4}$) с отсутствием микроорганизмов и СОЭ менее 12 мм/час.

Выводы. С целью решения актуальной задачи развития искусственных иммунных систем для разработки лекарственных препаратов, впервые предложено использовать аппарат ИИС и методы статистического анализа для моделирования протекания процессов терапии сульфаниламидными препаратами.

Разработана адекватная математическая модель стохастической искусственной иммунной системы терапии пиелонефрита, для определения случайных параметров которой применяется статистический анализ. Дальнейшие исследования в данном направлении связаны с задачами выработки оптимальных терапевтических доз лекарственных препаратов на основе разработанной модели.

Исследования выполнены по гранту №ГР 0115РК00549 МОН РК по теме: Компьютерный молекулярный дизайн лекарственных препаратов на основе иммуносетевого моделирования (2015 – 2017 гг.).

Список литературы: 1. Dasgupta D. Recent Advances in Artificial Immune Systems: Models and Applications / Dasgupta D., Yu S., Nino F. // *Applied Soft Computing Journal*. – 2011. – Vol. 11. – P. 1574-1587. 2. Murray J.D. Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications / Murray J.D. – New-York: Springer, 2003. – 150 p. 3. Величенко В.В. Возможности искусственного интеллекта и компьютерных технологий в построении программ лечения сложных иммунных заболеваний / В.В. Величенко, Д.А. Притыкин // *Фундаментальная и прикладная математика*. – 2009. – Т. 15. – № 5. – С. 21-42. 4. Коваленко С.Ю. Оценки критерия оптимальности в задаче моделирования терапии глиом / С.Ю. Коваленко, А.С. Братусь // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 20-32. 5. Zhao W. A modified artificial immune system based pattern recognition approach – An application to clinical diagnostics / Zhao W., Davis C.E. // *Artificial Intelligence in Medicine Journal*. – 2011. – Vol. 52. – P. 1-9. 6. Er O. Diagnosis of chest diseases using artificial immune system / O. Er, N. Yumusak, F. Temurtas // *Expert Systems with Applications Journal*. – 2012. – Vol. 39. – P. 1862-1868. 7. Bianca C. The triplex vaccine effects in mammary carcinoma: A nonlinear model in tune with SimTriplex / Bianca C., Pennisi M. // *Journal of Nonlinear Analysis: Real World Applications*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1913-1940. 8. Bianca C. On the modeling of genetic mutations and immune system competition / Bianca C., Delitala M. // *Journal of Computers & Mathematics with Applications*. – 2011. – Vol. 61. – P. 2362-2375. 9. Polat K. Corrigendum to Diagnosis of heart disease using artificial immune recognition system and fuzzy weighted pre-processing / K. Polat, S. Güneş, S. Tosun // *Journal of Pattern Recognition*. – 2006. – Vol. 39 (11). – P. 2186-2193. 10. Shamshirband S. Tuberculosis Disease Diagnosis Using Artificial Immune Recognition System / S. Shamshirband, S. Hessam, H. Javidnia, M. Amiribesheli, S. Vahdat, D. Petković, A. Gani, M. Kiah // *International Journal of Medicine Science*. – 2014. – Vol. 11 (5). – P. 508-514. 11. Фадеев П.А. Болезни почек. Пielонефрит / П.А. Фадеев // – М.: Мир и Образование, 2012. – 120 с. 12. Surhone L. Sulfanilamide (Medicine) / L. Surhone, M. Timpledon, S. Marseken. – New-York: Betascript publishing, 2012. – 64 p. 13. Shiryayeva O.I. Investigation of artificially immune system with using of fuzzy logic / O.I. Shiryayeva, T.G. Denisova // Новосибирск: Вычислительные технологии (совместный сборник журналов с "Вестник КазНУ. Серия математика, механика, информатика"). – 2015. – С. 209-217. 14. Ширяева О.И. Моделирование влияния лекарственных препаратов на организм человека на основе подхода искусственных иммунных систем: монография / О.И. Ширяева. – Алматы: TST-Company. – 2014. – 90 с. 15. Ширяева О.И. Робастные и инвариантные системы: учебное пособие / О.И. Ширяева. – Алматы: КазНТУ. – 2010. – 163 с.

References:

1. Dasgupta, D., Yu, S. and Nino, F. (2011), "Recent Advances in Artificial Immune Systems: Models and Applications", *Applied Soft Computing Journal*, Vol. 11, pp. 1574-1587.
2. Murray, J.D. (2003), *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Springer, New-York, 150 p.
3. Velichenko, V.V. and Pritykin, D.A. (2009), "Of artificial intelligence and computer technologies for developing treatment programs for complex immune diseases", *Journal of Fundamental and Applied Mathematics*, Vol. 15, № 5, pp. 21-42.
4. Kovalenko, S.Ju. and Bratus', A.S. (2014), "Estimates of the optimality criterion in the treatment of gliomas modeling problem", *Journal of Mathematical Biology and Bioinformatics*, Vol. 9, №1, pp. 20-32.

5. Zhao, W. and Davis, C.E. (2011), "A modified artificial immune system based pattern recognition approach – An application to clinical diagnostics", *Artificial Intelligence in Medicine Journal*, Vol. 52, pp. 1-9.
6. Er, O., Yumusak, N. and Temurtas, F. (2012), "Diagnosis of chest diseases using artificial immune system", *Expert Systems with Applications Journal*, Vol. 39, pp. 1862-1868.
7. Bianca, C. and Pennisi, M. (2012), "The triplex vaccine effects in mammary carcinoma: A nonlinear model in tune with SimTriplex", *Journal of Nonlinear Analysis: Real World Applications*, Vol. 13, pp. 1913-1940.
8. Bianca, C. and Delitala, M. (2011), "On the modeling of genetic mutations and immune system competition", *Journal of Computers & Mathematics with Applications*, Vol. 61, pp. 2362-2375.
9. Polat, K., Güneş, S. and Tosun, S. (2006), "Corrigendum to Diagnosis of heart disease using artificial immune recognition system and fuzzy weighted pre-processing", *Journal of Pattern Recognition*, Vol. 39 (11), pp. 2186–2193.
10. Shamshirband, S., Hessam, S., Javidnia, H., Amiribesheli, M., Vahdat, S., Petković, D., Gani, A. and Kiah, M. (2014), "Tuberculosis Disease Diagnosis Using Artificial Immune Recognition System", *International Journal of Medicine Science*, Vol. 11(5), pp. 508-514.
11. Fadeev, P.A. (2012), *Kidney disease. Pyelonephritis*, Peace and Education, Moscow, 120 p.
12. Surhone, L., Timpledon, M. and Marseken S. (2012), "Sulfanilamide (Medicine)", Betascript publishing, New York, 64 p.
13. Shiryayeva, O.I. and Denisova, T.G. (2015), "Investigation of artificially immune system with using of fuzzy logic", *Journal of Computational technologies*, pp. 209-217.
14. Shiryayeva, O.I. (2014), *Modelirovanie vliyanija lekarstvennykh preparatov na organizm cheloveka na osnove podhoda iskusstvennykh immunnykh sistem: monografija*, TST-Company, Almaty, 90 p.
15. Shiryayeva O.I. (2010), *Robust and invariant systems: a tutorial*, KazNTU, Almaty, 163 p.

Поступила (received) 06.05.2016

Статью представил д-р техн. наук, проф. КазННТУ им. К. Сатпаева Сулейменов Б.А.

Shiryayeva Olga, Cand. Tech. Sci., Leading Researcher
Institute of Information and Computing Technologies of ESM of Kazakhstan Republic
Str. Pushkin, 125, Almaty, Kazakhstan, 050010
Tel: +7 (727) 272-37-11, e-mail: shiryayeva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-2532-0636

Denisova Tatyana, Cand. Med. Sci., Leading Researcher
Institute of Information and Computing Technologies ESM of Kazakhstan Republic
Str. Pushkin, 125, Almaty, Kazakhstan, 050010
Tel: +7 (727) 272-37-11, e-mail: elkaz41@mail.ru

УДК 004.89:004.4

Моделювання стохастичного імунного об'єкта формування терапевтичних доз лікарських препаратів / Ширяєва О.И., Денісова Т.Г. // Вісник НТУ "ХПІ". Серія: Інформатика та моделювання. – Харків: НТУ "ХПІ". – 2016. – № 21 (1193). – С. 162 – 169.

Розглянуто задачу моделювання стохастичною штучної імунної системи для опису процесу терапії і впливу сульфаніламідних препаратів на організм. Розроблена математична модель описує формування специфічних реакцій організму в залежності від перебігу хронічного пієлонефриту, лікування якого проводиться сульфаніламідними препаратами. Бібліогр.: 15 назв.

Ключові слова: моделювання, імунна система, імунний об'єкт, терапевтичні дози, сульфаніламідні препарати.

УДК 004.89:004.4

Моделирование стохастического иммунного объекта формирования терапевтических доз лекарственных препаратов / Ширяева О.И., Денисова Т.Г. // Вестник НТУ "ХПИ". Серия: Информатика и моделирование. – Харьков: НТУ "ХПИ". – 2016. – № 21 (1193). – С. 162 – 169.

Рассмотрена задача моделирования стохастической искусственной иммунной системы для описания процесса терапии и влияния сульфаниламидных препаратов на организм. Разработанная математическая модель описывает формирование специфических реакций организма в зависимости от течения хронического пиелонефрита, лечение которого проводится сульфаниламидными препаратами. Библиогр.: 15 назв.

Ключевые слова: моделирование, иммунная система, иммунный объект, терапевтические дозы, сульфаниламидные препараты.

UDC 004.89:004.4

Modeling of stochastic immune object of therapeutic doses forming of medicine / Shiryayeva O.I., Denisova T.G. // Herald of the National Technical University "KhPI". Subject issue: Information Science and Modelling. – Kharkov: NTU "KhPI". – 2016. – № 21 (1193). – P. 162 – 169.

The problem of stochastic simulation of artificial immune system to describe the process of therapy and the effect of sulfonamides in the body. The developed mathematical model describes the formation of the specific reactions of the body, depending on the course of chronic pyelonephritis, treatment is carried sulfonamides. Refs.: 15 titles.

Keywords: modeling, immune system, immune object, therapeutic dose, carried sulfonamides.