

УДК 004.8

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ

И.Н.Долгополов

*Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем
МОН и НАН Украины,*

dolgigo@ukr.net

В роботі досліджуються можливості застосування формальних методів для моделювання процесу взаємодії біооб'єктів в задачах комплексної корекції патологічних процесів.

Ключові слова: біооб'єкт, взаємодія, цілепокладання, пізнання управління.

In this work possibilities of application of formal methods are probed for the design of process of co-operation of bioobjects in the tasks of complex correction of pathological processes.

Keywords: bioobject, co-operation, teleologism, recognition, management.

В работе исследуются возможности применения формальных методов для моделирования процесса взаимодействия биообъектов в задачах комплексной коррекции патологических процессов.

Ключевые слова: биообъект, взаимодействие, целеполагание, узнавание управление.

Вступлення. В последние годы в клинической медицине сложилась концепция, в рамках которой развитие большинства патологических состояний рассматривается, как результат нарушения последовательности биохимических процессов в результате снижения функции определенных ферментативных систем, в так называемом “метаболическом конвейере”. Действительно, снижение функции какой-либо ферментной системы будет приводить к извращению нормального хода метаболических жизнеобеспечивающих реакций из-за недостатка промежуточных метаболитов. В результате нарушается энергетический, пластический и другие виды обмена, как в паренхиме органов, соединительной ткани, системе кроветворения, так и в системах обеспечивающих стабильность гомеостаза: вегетосоматической, репаративно - компенсаторной, иммунной и эндокринной. В итоге, это приводит к накоплению в тканях продуктов извращённого обмена: свободных радикалов, перекисей, альдегидов и др., которые становятся релизинг системами, запуская порочный круг патологических процессов.

В настоящее время, среди основных методов лечения: адаптотерапия; этиотропная терапия; - метаболическая терапия является одним из наиболее распространённых методов. Суть её основного действия сводится к воздействию, направленного на нормализацию нарушенного внутриклеточного и тканевого обмена.

Основываясь на молекулярных принципах Хорста. А, существующее множество методов направленной коррекции метаболических дефектов можно обобщить к следующим: коррекции, путем введение отсутствующего фермента; введения кофакторов синтеза, в целях повышения его активности; блокирование патологически активного фермента; исправление патологически

изменённых молекул; нейтрализация токсических продуктов, накапливающихся при нарушении обмена [1].

Как видим, метаболическая терапия включает несколько способов исправления дефектов и может быть сведена к трём основным видам терапии: заместительная терапия (восстановление активности или введение недостающих ферментов); аддитивная терапия (введение промежуточных продуктов метаболизма); дезинтоксикационная терапия.

В настоящее время, в аллопатической медицине заместительный характер терапии является наиболее распространенный и широко используемый. Это же относится и к нутрицептикам и парацептикам. Однако в отличие от методов воздействия нетрадиционной медицины, особенно её восточной традиции, носящих в основном симптоматический характер, в европейской практической медицине при наличии жесткой детерминации регулируемого параметра, используются лекарственные схемы на основе множественных факторов воздействия, которые носят комплексно/ патогенетический характер, сохраняя при этом, нозологический принцип лечения. При этом воздействия будут носить физически нелокальный характер. На физиологическом уровне это означает, что лечебный эффект в силу целостного и системного характера, будет направлен на весь круг патогенетических изменений диагностируемой нозологии. В этом случае не просто детерминируется модуляция ведущего синдрома, подлежащего регулированию - в зависимости от уровня состояния, по типу если меньше - то больше, если больше - то меньше, а распределяется физиологический ресурс для восстановления функционального оптимума. Например, в рамках задачи восстановления мозгового кровотока необходимо учитывать следующие физиологические факторы: артериальное давление, реологическое состояние и рН крови, проницаемость сосудистой стенки, уровень белкового обмена и холестерина, в частности, тканевую гипоксию и др. А если, в свою очередь рассматривать от чего зависят перечисленные параметры, то общее число участвующих процессов отображаемых диагностически значимыми признаками вырастит в логарифмической прогрессии. При этом изменения процессов снизу не всегда приводит к динамике иерархически более значимых параметров клинического уровня. Более того, в физиологических системах изменения параметров состояния, как правило, носят нелинейный характер. Например, при росте АД линейно растет и потребление O_2 , но при достижении АД величины N , потребление O_2 начинает резко падать. С точки зрения теории управления такие физиологические ситуации относятся к задачам многокритериального управления с ограничением на ресурсное обеспечение, в которых выбор стратегии управления является достаточно сложной задачей: в частности, с какого фактора и в какой последовательности необходимо изменять патогенетическую основу болезни.

Несмотря на обширную литературу по одновременному применению нескольких лекарственных средств в составе комплексов и микстов, вопрос о природе их воздействия на организм, по-прежнему, остается дискуссионным,

а схемы их технологического использования остаются сугубо индивидуальными. Сейчас, когда ведутся дискуссии о феноменологии действующих принципов воздействия лекарственными препаратами нового поколения на всех уровнях патологического процесса от клинического до квантового, хотелось бы остановиться подробнее на общих вопросах проектировании технологии их использования с учетом системного и комплексного характера действия, в рамках основных представлений школы генетической эпистемологии Ж.Пиаже. Основная заслуга Ж.Пиаже, заключается в том, что он исследовав проблему взаимодействия субъекта и объекта, сформировал актуальное для настоящей работы понимание интеллекта, как способность субъекта к адаптации к системе объектов, так и в более широком плане, к окружающей среде [2].

Постановка задачи. Препараты нового поколения обладают зачаточным интеллектом. Например, существующие иммуномодуляторы самостоятельно способны идентифицировать состояние патологического процесса, выбирать направленность своих реакций, как в рамках структурной иерархии, так и в выборе объёма функциональной модуляции. И, эти возможности хорошо изучены. Однако при использовании комплексных схем лечения возникают проблемы совместного действия входящих в него компонентов.

Задача настоящего исследования состоит в определении нормативного поведения и выработки системы правил (аксиом) их кооперации на основе модели направленного взаимодействия с локальной мишенью (ЛМ) биосистемы (организм человека) для комплекса лекарственных препаратов. В связи с выявлением общих свойств рассмотрим задачу взаимодействия лекарственного комплекса, стоящего из некоего множества компонентов с ЛМ биообъекта в рамках парадигмы мультиагентных систем (МАС). Концепт «агента» будем рассматривать на основе представлений об объекте, исходя из основных принципов объектно-ориентированного программирования (ООП), где искусственный агент может пониматься как метаобъект, наделенный некоторой долей субъектности, т.е. способен к манипулированию со средой, а также к взаимодействию не только с себе подобными, но и с другими объектами.

В дальнейшем, каждую компоненту лекарственного комплекса будем рассматривать в качестве интеллектуального агента (ИА) в малой группе, которую можно представить в виде некоего множества ω предметно - ориентированных ИА, со следующими свойствами:

- коммуникативность – способность к взаимодействию с другими ИА или компонентами среды;
- колаборативность – способность к взаимодействию с другими ИА, как в качестве реципиента, так приёмника информации;
- реактивность – способность воспринимать и оценивать состояние среды, других ИА и др.;
- рефлексивность - способность на основании полученных оценок вырабатывать целенаправленные действия;

- целенаправленная активность (pro-activity) - способность к направленному (целевому) изменению конкретной знаковой ситуации.

Однако отдельный агент может иметь неполное представление об общей задаче и способен решить лишь некоторую ее часть. Поэтому для решения сложной проблемы, как правило, требуется взаимодействие агентов, которое неотделимо от организации МАС.

Предлагаемые решения. Рассмотрим формальные подходы для описания взаимодействия ИА как внутри малой группе, так и при направленном действии на ЛМ, в качестве которой выступает биосистема различного уровня абстракции. Введём концепты следующего алфавита. Элементы этого множества (L_1, L_2, \dots, L_n), в дальнейшем будем называть их участниками взаимодействия I_i . В рассматриваемой группе они имеют общую задачу, которая может быть успешно решена при определённых взаимно согласованных действиях A , направленных, например, на восстановление мозгового кровотока. При этом каждый L_n^i имеет свой объём возможных целей, состоящий из явной цели действия $Z_{я}^i$ и неявной - $Z_{ня}^i$. Если $Z_{я}^{i1}$ можно интерпретировать как запланированную цель, а $Z_{ня}^{i2}$ - как незапланированную, но полезную для достижения согласованных действий в малой группе, которая имеет общую цель для всех $L_n^i - Z_{max}^i$, то и её следует считать также полезной для $Z_{я}^{i2}$. Для достижения $Z_{я}^i$ каждый L^i должен совершать определённые действия A_b^k , используя при этом ту или иную стратегию их выбора по отношению к другим ИА или элементам среды. Таким образом, *среда, восприятие, интерпретация её состояния, действие* относятся к четырём исходным агентообразующим факторам [3].

Однако совокупность процессов идентификации состояния ЛМ, выбора стратегии воздействия на объект управления, само действие с последующей оценкой полученного результата, является циклом управления. Стратегия управления W на множестве операций управления P описывает функционал

$$U = W [B(X, Y, F); A; P; M; K; T], \quad (1)$$

где U - множество возможных управляющих воздействий A_b^k по выполнению операций управления для достижения цели $Z_{я}^i$; B - проблемная ситуация в виде семиотической модели состояния ЛМ, содержащая информацию о прошлом состоянии - X , настоящем - Y и возможном будущем состоянии - F ; A - управляющее действие; M - направление вектора развития состояния ЛМ; K - целевое состояние объекта управления; T - темпоральные характеристики процесса управления [4]. Множество операций обеспечивающих сам процесс управления, по функциональному признаку разделяются на следующие: сенсорные, обеспечивающие процесс сбора и интеграцию данных - P_s , идентифицирующие (анализирующие и оценивающие состояние) - P_i , прогнозирующие - P_p , оценивающие качество управления P_k и др. Сочетание P_s, P_i, P_p и P_k формируют различные стратегии не только управляющих воздействий на объект управления, но также тактику и стратегию выработки самого управляющего воздействия.

Выбор стратегии действия осуществляется с учётом следующих факторов:

- наличия множества стоящих целей Z_n перед L_n^i при возможном пересечении пространства этих множеств, вплоть до полного взаимоисключения;

- множества имеющихся в их распоряжении ресурсов – C^1_i, C^2_i, C^2_i ;

- множество знаковых ситуаций B . Под знаковой ситуацией b будем понимать следующую семиотическую триаду $b = [s^1, s^2, s^3]$, где $s^1 \in S^1$ – множество классов состояний ИА, $s^2 \in S^2$ – множество классов состояний субъекта процесса воздействия (локальная мишень биосистемы), $s^3 \in S^3$ – множество классов состояний среды, кооперации ИА и их отношений.

Представим отдельный I_i как некую киберсемиотическую систему, в которой реализуется полный цикл управления в следующем виде

$$I_i = \langle Z^i, \{B\}, \{C\}, \{Y_g(t)\}, \{A^k_l\}, \{S_m\}, \{Z^i_{я}, Z^i_{ня}\} \rangle \quad (2)$$

где Z^i – личностная характеристика L_n^i (индивидуальные отличия, отличающие его от других I_i), которые можно представить следующим образом, $Z^i = \{Z^i_{ст}, Z^i_{дин}\}$;

B – множество знаковых ситуаций;

A^k_l – множество возможных действий I_i , $k = 1, 2, \dots, k, l = 1, 2, \dots, L$. Верхний индекс k , указывает на тип воздействия. Нижний индекс l , на интенсивность воздействия. В случае $A^{k_1}_{l_1}$ и $A^{k_2}_{l_1}$, при $k_1 \neq k_2$ – интерпретируется как качественно различные действия, а в случае $A^{k_1}_{l_1}$ и $A^{k_1}_{l_2}$, при $l_1 \neq l_2$ – интерпретируется как качественно неразличимые действия с различной интенсивностью.

Выбор действий обеспечивается имеющейся системой управления, которая представляет собой набор правил вида:

$$Y_g(t) \rightarrow A_g(t), \quad (3)$$

где $Y_g(t)$ – идентифицируемый класс состояние ЛМ, а также членов малой группы в текущей знаковой ситуации $b (s^1, s^2, s^3)$, $A^{k_l}_g(t)$ – действие, соответствующее этому классу состояния, g – номер класса. Каждый класс в различных знаковых ситуациях имеет свой вес Q_k .

S_m – множество допустимых стратегий для L^i .

$Z^i_{ст}$ – статическая составляющая, формализующая функцию восприятия и осмысленности полученного результата в ответ на совершенное действие.

$$Z^i_{ст} = \langle \Psi^i(f, s), CHAR^i, exp^i \rangle,$$

где функция $\Psi^i(f, s)$ – является мерой достижения цели $Z^i_{я}$ для L^i в виде успеха, в виде эффективного взаимодействия ИА с ЛМ или неудачи, когда цикл управления не достигает финишного состояния (f, s) , в соответствии с целью Z^i ;

$CHAR^i$ – отражает характер I_i и включает основные функции оценки качества управления P :

- 1 – P_s (восприятие – осознание) интенсивности и длительности воздействия;
- 2 – P_i (осознание – эффективность достигнутого эффекта) (да или нет);
- 3 – P_k (эффективность – действие) – (продолжается действие – активность, если нет, – пассивность).

В случае объединения представлений метаболической коррекции состояния ЛМ и интегральной модели гомеостазиса можно утверждать, что ИА должен стремиться минимизировать функционал

$$I = \int_0^T W dt = \int_0^T \sum (a_i y_i^2) dt, \quad (4)$$

где y_i – отклонение некоторой жизненно важной переменной ЛМ от нормы (формирующая потребность), a_i – вес (субъективная важность) этой потребности, t – время, а произведение $M_i = a_i y_i$ трактуется как побуждение к действию (формирование стратегий) [5].

Если воздействие достигло необходимого эффекта, реализовав явную цель, то наступает фаза пассивности, в виде заместительной паузы, в которой актуальным для L_i становится поведение других участников кооперации малой группы.

exp^i – характеризует опыт, в виде полученных знаний об участниках рассматриваемого взаимодействия заявленного в рамках малой группы. Так при взаимодействии трёх ИА ($L_n, n = 1, 2, 3$) получим

$$exp^i = \langle f^1_i(i), f^2_i(i), f^3_i(i), (f^1_1(i), f^1_2(i)), (f^1_j(i), f^1_p(i)) \rangle, \text{ где}$$

1. $\langle f^1_i(i), f^2_i(i), f^3_i(i) \rangle$ - знания $\phi(i)$ об совместном действии в малой группе, которое имеется у L_1^i ;

2. $\langle f^1_1(i), f^1_2(i) \rangle$ - знания $\phi'(i)$, характеризующее представление о влиянии на мишень $L_1^i(L_2^i)$, с точки зрения L_1^i .

3. $\langle f^1_j(i), f^1_p(i) \rangle$ - знания $\phi''(i)$, которое имеется у L_1^i относительно того, как по его мнению $L_j^i(L_p^i)$ влияет на $L_p^i(L_j^i)$.

$Z^i_{дин}$ - динамическая составляющая; отражает динамику изменений ИА: в целях $Z^i_{я}$; в знаниях $\phi(i), \phi'(i), \phi''(i)$; в стратегиях S^i .

К основным задачам операционного принципа управления в клинической медицине можно отнести следующие:

- поддержание физиологического состояния ЛМ $z \in Z' \subset Z$;
- поддержание конкретного процесса $y(t) \in Y'_{T_0} \subset Y_{T_0}; t \in T_0$;
- изменения состояния $z' \rightarrow z''; z', z'' \in Z$;
- изменение хода процесса $y'(t) \rightarrow y''(t); y'(t), y''(t) \in Y_{T_0}$;
- изменения поведения объекта управления: $Z' \rightarrow Z''$ и $Y'_{T_0} \rightarrow Y''_{T_0}$, где $Z', Z'' \subset Z$, а $Y'_{T_0}, Y''_{T_0} \subset Y_{T_0}$.

На основании предложенной модели рассматриваются следующие задачи выбора функционального оптимума взаимодействия L_n^i в малой группе:

- оценка кооперативной устойчивости малой группы, как системы;
- зависимость устойчивости от различных характеристик внутренней и внешней сред организма;
- исследование структуры отношений в группе и динамика их изменений: нейтральность, напряженность, синергетичность, конфликтность как антагонизм;

– зависимость эффективности воздействия на ЛМ как от отношений ИА в малой группе, так и отношений её со средой.

Необходимо отметить, что приложение корректирующего воздействие на объект в целях оптимизации и дальнейшей интенсификации его состояния, может привести к катастрофической потере устойчивости. Если рассматривать биосистему как многокомпонентную систему с нелинейными свойствами, а процесс перехода из устойчивого состояния, признанного плохим к достижимому лучшему, предпочтительно более устойчивому состоянию, можно считать аналогом процесса лечения, то на пути от *A* до *B* с точки зрения математических теории преобразования и устойчивости, состояние мишени биосистемы будет испытывать следующую динамику: движение в сторону *B* (лучшее состояние) сразу же будет приводить к ухудшению. При чём скорость ухудшения при равномерном движении к *B* будет увеличиваться; по мере движения от *A* (худшее состояние) к *B*, сопротивление системы изменению её состояния растёт; максимум ответного сопротивления системы достигается раньше, чем самое плохое состояние, через которое нужно пройти для достижения *B*. После прохождения максимума сопротивление состояние системы продолжает ухудшаться; по мере приближения к *C* (самому плохому состоянию на пути перехода-преобразования) сопротивление, начиная с некоторого момента, начинает уменьшаться, и как только самое плохое состояние пройдено, не только полностью исчезает сопротивление, но система начинает притягиваться к лучшему состоянию; величина ухудшения, необходимого для перехода в лучшее состояние, сравнима с финальным улучшением и увеличивается по мере совершенствования системы. Слабо развитая система может перейти в лучшее состояние почти без предварительного ухудшения, в то время как развитая система, в силу своей устойчивости, на такое постепенное, непрерывное улучшение неспособна. Однако если систему удастся сразу, скачком, а не непрерывно перевести из плохого устойчивого состояния в достаточно близко к лучшему, то дальше она сама собой будет эволюционировать в сторону хорошего состояния [5,6]. Однако для этого необходимо не только наличие действия ИА на ЛМ, но и наличие обратной связи, которая бы давала оценку эффективности процесса взаимодействия.

На организменном уровне главным регулятором взаимопонимания, как итогового акта коммуникации, является так называемая, «общеорганизменная регуляторная химическая коммуникация» - ОРХК, которая является главной функциональной основой информационной связи [7]. Благодаря ей, осуществляется трансформация информационного сигнала в биологических системах, с последующей адекватной ответной реакцией, в соответствии с полученной информацией. Её сигнальной основой являются специфические биологически активные вещества, изначально занимающие ключевые позиции в регуляции клеточного метаболизма на протяжении всего процесса эволюции. Необходимо отметить, что номенклатура этих веществ являются общей для всех представителей биоты. Этим определяется универсальность феномена

ОРХК, в виде принципиального сходство механизмов регуляции функционирования живых систем, любого уровня организации. Многие из этих биологически активных веществ, в процессе жизнедеятельности биосистем поступают в окружающую среду, где наряду с другими метаболитами могут выступать роль информационных сигналов в соответствующих знаковых ситуациях [8]. Например, клетка, исчерпавшая свой жизненный ресурс, выставляет на своей поверхности «сигнальные молекулы-флажки» - типа band-three. Дальнейшая альтернатива следующая: либо метаболическая коррекция, либо апоптоз, в результате утилизации. В случае отсутствия лечебных мероприятий направленных на коррекцию данного состояния, специализированные антитела-контролеры по этим меткам, находят предназначенные на утилизацию клетки и маркируют их. В дальнейшем, маркированные аутоантителами клетки поглощаются миниатюрными «мусоросжигающими фабриками» – фагоцитами. Внутри фагоцитов происходит разборка утилизуемых клеток и сортировка их компонентов, большая часть из которых идет на повторное использование в качестве сырья для производства новых биологических структур или для ферментативного «сжигания», в целях производства энергии, необходимой для создания новой клетки.

Заключение. Одна из центральных идей математики и информатики XX века, сформулированная Гилбертом, как идея всеобщей формализации, состоящая в преобразовании информации на синтаксическом, неинтерпретированном уровне в виде манипуляций с символами без апелляций к их смыслу, оказалась слишком прагматичной. Классический вариант машины Тьюринга, которая может быть задана в виде множества правил типа: если Вход = W и Состояние = S , то Действие = D , при изменении уровня абстракции, без обращения к пониманию смысла входного сообщения не может быть реализован. Термин "понимание" определим как совпадение «информационно-логических протоколов» субъектов акта коммуникации, т.е. ИА¹ "понимает" ЛМ биосистемы или ИА², если его информационно-логические протоколы являются подмножеством информационно-логических протоколов других участников взаимодействия, формируемые не только на принципах тождества, но, и на принципах сходства. Решения подобных задач относятся к фундаментальным характеристикам концептуальной новизны передовых компьютерных технологий и искусственных (виртуальных) организаций, строящихся в рамках парадигмы МАС [9].

Следует ожидать, что изучение механизма организации субъектно-объектного процесса мышления с позиций будущей информационно-биологической науки и кибернетических разделов клинической информатики на основе понятий «биологической информационной обратной связи» и «реакции на возмущение через накопленный образ», принесут еще много интересных результатов. В настоящее время область исследований в области локальных воздействий на организм на молекулярном уровне относится к новому перспективному научному направлению в медицине, развиваемых на

базе симбиоза информационных и телекоммуникационных технологий с привлечением методов и средств искусственного интеллекта. Существующие тенденции исследований в этой области создают предпосылки для формирования новой научной парадигмы – киберсемиотики, в основе которой лежат процессы узнавания и управления в рамках единого технологического процесса [10]. Это новое междисциплинарное направление медицинской науки в настоящее время находится в стадии становления. Однако большинство экспертов полагает, что именно её методы и средства станут основополагающими в науке XXI века, и не только в биологии и медицине. В настоящее время дальнейшие исследования в области технологий управления функциональным состоянием организма человека на новых принципах, является стратегическим путём развития методов комплексной диагностики и средств коррекции состояний в клинической медицине.

Литература

1. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. – М.; Медицина 1982, - 454с.
2. Пиаже Ж. Генетический аспект языка и мышления // Психолингвистика. – М.: Прогресс, 1984. – С. 325-336
3. Гуревич Л, Вахитов А Мультиагентные системы // Сборник докладов международного семинара «Введение в Computer Science» - 2005. <http://ipk.admin.tstu.ru>.
4. Долгополов И.Н. Особенности применения формальных методов управления в клинической медицине// Збірник праць Міжнародного семінару з індуктивного моделювання ІWІМ. – Київ, 2005.– С 129-133.
5. Голицын Г. А, Петров В. М. Информация и биологические принципы оптимальности. Спб.: Ком Книга, 2005. – 130с.
6. Арнольд В.И Теория катастроф. Современные проблемы математики. Фундаментальные направления. - М.: ВИНТИ,1986. –Т.5.– С.219-277.
7. Кулаковский Э.Е. Информационная связь как основа взаимодействия организма со средой обитания. Биомедицинский журнал том 5.– С. 57-60. [[www:Medline.ru](http://www.Medline.ru)].
8. Седов А.Е. Биоинформатика и биосемиотика: исторический путь от теории к практике. // Сб.трудов научной конференции ИИЕТ РАН. Концепции информации в биологии: поиски междисциплинарной методологии и их особенности в отечественной науке. – Москва, «Янус-К», 1997.– С.95-100.
9. Долгополов И.Н Процесс коммуникации в клинической диагностике. Семиотический подход. // Кибернетика и системный анализ.– 2009.– №5.– С.60-70.
10. Долгополов И.Н Основные принципы построения киберсемиотических моделей в клинической медицине // Сборник докладов XVI Междунар. конференции «Problems of decision making under uncertainties (PDMU 2010), Ялта, 2010. – С. 64-66.