

АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ ОРГАНОПОРАЖЕНИЯ НА ОСНОВЕ МОДЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ УРОВНЯ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

И. М. ЗАРАФЯН

Институт экспериментальной биологии АН Армянской ССР,
лаборатория молекулярной энзимологии, Ереван

Аннотация — Предложен алгоритм, позволяющий осуществлять дифференциацию активности изоферментов лактатдегидрогеназы по органам и тканям, вовлеченным в патологический процесс гиперферментемии, на основе математической модели динамики количества фермента в сыворотке крови.

Անոտացիա — Արվան շինուկի հիպերֆերմենտեմիայի մակարդակի մաթեմատիկական մոդելի հիման վրա աշխատանքում առաջարկված է ակտրիվմ, որը թույլ է տալիս իրադրծել լակտատդեհիդրոգենազի իզոֆերմենտների ակտիվության դիֆերենցիացիա՝ ըստ պաթոլոգիկ պրոցեսում ընդգրկված օրգանների և հյուսվածքների:

Abstract — The algorithme - has been proposed, realizing the differentiation of lactatedehyrogenase isoenzymes activities in organs and tissues, which are affected by hyperfermentemia pathological processes, on the basis of the mathematical model of dynamics of the enzyme level in blood serum.

Ключевые слова: алгоритм, изоферменты ЛДГ, математическая модель, сыворотка крови, органопоражение.

На основе современных представлений о механизме гиперферментемии и данных о взаимосвязи между факторами, влияющими на этот процесс [2, 4—6], нами была предложена математическая модель динамики количества фермента в сыворотке крови, описываемая системой дифференциальных уравнений [1]. Верификация модели, проведенная на конкретном ферменте—ЛДГ, показала, что построенная модель с достаточной степенью точности отражает изменение количества фермента в сыворотке крови как в норме, так и при патофизиологических изменениях организма. Проведенный анализ позволяет ставить обратную задачу определения количественных характеристик переменных модели по динамике активности ЛДГ в сыворотке крови.

Рассмотрим уравнение модели, описывающее изменение количества фермента в сыворотке крови.

$$\frac{dX}{dt} = \sum_{i=1}^n m_i E_i + \sum_{i=1}^n p_i M_i E_i - \beta X, \quad (1)$$

где X —количество фермента в сыворотке крови; M_i —масса нормально функционирующей части i -го органа; m_i —скорость лизиса клеток i -го органа; p_i —скорость изменения проницаемости клеточных мембран i -го органа; E_i —концентрация фермента в i -ом органе; β —коэффициент деградации фермента в сыворотке крови.

При нормальном функционировании организма все E_i и m_i можно считать постоянными величинами (E_i^0 и m_i^0 , соответственно), а значе-

ния p_i приравнять к нулю, поскольку в норме мембраны клеток не про-
ницаемы для изучаемого фермента. Тогда уровень его в норме (X^0) бу-
дет описываться следующим уравнением:

$$\frac{dX^0}{dt} = \sum_{i=1}^n m_i^0 E_i^0 - \beta X^0. \quad (2)$$

Выделив переменные модели, относящиеся к пораженному органу,
и вычтя уравнение (2) из уравнения (1), получим уравнение, описыва-
ющее поведение величины $Y = X - X^0$, характеризующей изменение ко-
личества фермента в сыворотке крови, обусловленное только патологи-
ческим процессом.

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} = & (m_{п.о.} E_{п.о.} - m_{п.о.}^0 E_{п.о.}^0) + \sum_{i \neq п.о.} (m_i E_i - m_i^0 E_i^0) + p_{п.о.} M_{п.о.} + \\ & + \sum_{i \neq п.о.} p_i M_i E_i - \beta Y, \end{aligned} \quad (3)$$

где п. о.—индекс принадлежности пораженному органу.

Первый член правой части уравнения характеризует некроз пора-
женного органа; второй—ту часть привнесенной активности, которая
определяется некрозом других органов и тканей, возможно, сопутству-
ющим патологическому процессу; третий—ту часть активности, кото-
рая определяется выходом фермента через мембраны клеток поражен-
ного органа; четвертый—выход фермента через клеточные мембраны
других органов, вызванный общим стрессовым состоянием организма
либо сопутствующими заболеваниями.

Наша задача заключалась в определении влияния выделенных чле-
нов данного уравнения на уровень активности фермента в сыворотке
крови, исходя из экспериментальных данных динамики активности
ЛДГ и ее изоферментов.

Формализуем схему определения динамических характеристик про-
цесса поражения органа в виде алгоритма, пригодного для ее програм-
мной реализации на ЭВМ. Исходными данными для работы алгорит-
ма являлись экспериментальные кривые динамики ферментативной ак-
тивности изоферментов ЛДГ, привнесенной патологическим процес-
сом, а также изоферментные спектры ЛДГ-содержащих органов.

Отметим, что в экспериментальных исследованиях сравнение отно-
сительных количеств фермента в образцах, как правило, ведется на ос-
нове сравнения его активности [2, 4, 6]. Кроме того, все использован-
ные нами экспериментальные данные перерасчитаны с учетом вычета
нормы [3] для приведения их в соответствие с величиной Y уравнения
(3).

Обозначим через t_k , $k=0,1,\dots,n$ —временные точки, в которых за-
мерены экспериментальные значения. Напишем разностное уравнение

$$Y_{k+1} = Y_k + b_{k+1} (t_{k+1} - t_k) - \beta Y_k (t_{k+1} - t_k), \quad (4)$$

соответствующее уравнению (3), где b_{k+1} означает привнесенное ко-
личество фермента к моменту времени t_{k+1} , и равно

$$b_{k+1} = \sum_i [m_i(t_{k+1}) E_i(t_{k+1}) - m_i(t_k) E_i(t_k)] + \sum_i [p_i(t_{k+1}) M_i(t_{k+1}) E_i(t_{k+1}) - p_i(t_k) M_i(t_k) E_i(t_k)]. \quad (5)$$

Подставив вместо Y экспериментальное значение активности j -го изофермента ЛДГ в сыворотке крови (после перерасчета) из уравнения (4), получим

$$b_{k+1}^j = \frac{A_{k+1}^j - A_k^j}{t_{k+1} - t_k} + \beta A_k^j. \quad (6)$$

Перейдем к описанию алгоритма.

Шаг 1. Определение значений b_k^j для всех $k=1, 2, \dots, n$; $j=1, 2, 3, 4, 5$ (по числу изоферментов ЛДГ) по экспериментальным данным о динамике ферментативной активности.

Шаг 2. Определение изоферментного спектра ЛДГ, выраженного в %, в каждый момент времени t_k .

$$C_k^j = \frac{b_k^j}{\sum_j b_k^j} \times 100\%.$$

Шаг 3. Сравнение изоферментного спектра пораженного органа с полученными значениями C_k^j для всех моментов времени t_k , для чего определяем среднеквадратическое отклонение полученных спектров от изоферментного спектра пораженного органа

$$\delta_k = \sum_{j=1}^5 (C_k^j - C_{п. о.}^j)^2.$$

Шаг 4. Определение близости изоферментного спектра привнесенной активности ЛДГ к изоферментному спектру пораженного органа. Для каждого k значение δ_k сравнивается с наперед заданным малым числом ε . По этому условию вектор $b^j = \{b_k^j\}$ разбивается на два вектора. Первый — $\bar{b}^j = \{\bar{b}_k^j\}$ включает в себя те значения b_k^j , для которых $\delta_k < \varepsilon$, т. е. изоферментный спектр соответствует спектру пораженного органа. Второй — $\tilde{b}^j = \{\tilde{b}_k^j\}$ включает в себя те значения b_k^j , для которых $\delta_k > \varepsilon$, т. е. в соответствующих временных интервалах на изоферментный спектр оказывает влияние поражение и других органов.

Шаг 5. Разложение вектора $\tilde{b}^j$ на изоферментные спектры основного пораженного органа и органов, сопутствующих патологическому процессу. Разложение осуществляется на основе поиска наиболее вероятной комбинации вкладов органов в процесс гиперферментемии по степени близости теоретически полученных спектров для возможных парных сочетаний вкладов к экспериментальным данным. Таким образом, определив процентное содержание вкладов органов, из компонент вектора $\tilde{b}^j$ выделяются $\bar{b}_k^j$, соответствующие вкладу основного пораженного органа.

Шаг 6. Построение изоферментных спектров, соответствующих пора-

женному органу и органам, вовлеченным в патологический процесс.

На этом шаге выделенные из $\bar{b}_k$ изоферментные спектры основного пораженного органа вносятся в вектор $\bar{b}^j$. Таким образом осуществляется построение вектора $\bar{b}^j$, который содержит ферментативную активность, привнесенную только основным пораженным органом, и вектора $\bar{b}^j = b^j - \bar{b}^j$, содержащего значения активности, привнесенной другими органами.

Шаг 7. Вектор $\bar{b}^j$ запоминается вместе с идентификатором соответствующего органа. Если для всех k компоненты вектора $\bar{b}_k^j > \varepsilon$, то переходим к следующему шагу. В противном случае, осуществив замену векторов $b^i = \bar{b}^j$, переходим к шагу 2.

Шаг 8. Определение степени поражения всех органов, вовлеченных в патологический процесс.

Шаг 9. Конец.

Алгоритм дает возможность определить вклады органов, оказывающих влияние на уровень гиперферментемии, причем каждая циклическая процедура алгоритма (шаг 2—шаг 7) выделяет тот орган, вклад которого на данном этапе оказывается наиболее значимым. На шаге 8 алгоритма определяется характер и степень поражения каждого органа, связанные с вопросом дифференциации активности по функциям $m(t)$ и $p(t)$. Такая дифференциация для конкретной патологии может проводиться исходя из патогенеза и принятых на его основе гипотез.

Алгоритм был апробирован на литературных данных о динамике активности ЛДГ и ее пяти изоформ при инфарктах сердца [7]. Экспериментальные значения для примера обширного инфаркта миокарда приведены в табл. с предварительным вычетом фона нормы. Вычисления, произведенные по описанному алгоритму, показали, что в данном процессе поражена только сердечная мышца. Для вектора $\bar{b}^j$, начиная с 4-х суток, значения $\bar{b}_k^j$ близки к нулю, поэтому можно сделать вывод, что ферментативная активность, начиная с 4-х суток, изменяется только за счет естественного распада изоферментов ЛДГ с коэффициентами деградации, определенными из соотношения.

$$\beta_j = \frac{\ln 2}{T_{0,5}^j},$$

где $T_{0,5}^j$ — период полужизни j -го изофермента ЛДГ [5].

Таким образом, можно предположить, что поражение органа было однократным, а восстановление его происходило естественным путем за счет восстановительной деятельности организма, ввиду отсутствия изменений функций $m(t)$ и $p(t)$ после пика ферментативной активности.

Экспериментальные значения для примера субэндокардиального инфаркта с их перерасчетом (табл.) показывают, что и в данном процессе поражена только сердечная мышца. Однако значения компонент

Динамика уровня ЛДГ и ее изоферментов в сыворотке крови при различных случаях инфарктов сердца

День болезни	ЛДГ _{общ.}	ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅
Обширный инфаркт миокарда						
1/2	35	32	3	—	—	—
1	385	257	110	1	9	8
2	735	500	232	—	—	3
3	585	427	153	2	—	3
4	435	326	114	—	4	2
6	285	224	59	—	—	6
8	185	52	45	—	—	—
10	145	109	30	—	2	3
12	105	84	20	—	—	4
14	75	67	5	1	3	6
18	15	6	—	—	—	—
Субэндокардиальный инфаркт						
3	1370	624	557	171	14	6
6	790	414	329	36	6	7
8	590	331	255	15	—	—
10	455	278	179	6	—	—
12	385	232	142	16	—	—
15	220	150	70	6	—	—
Инфаркт миокарда с печеночной гипоксией						
3	1615	491	301	—	76	749
5	715	340	218	15	8	133
9	150	93	15	—	—	—
11	70	38	15	16	2	1

вектора $\bar{b}^i$ отличны от нуля во всем рассматриваемом интервале времени. Отсутствие дополнительных пиков на экспериментальной кривой свидетельствует о том, что острое поражение было однократным, и некротический процесс, характеризующийся функцией $m(t)$, протекал в промежутке времени от начала его до пика активности. В последующие моменты времени изменение ферментативной активности может зависеть только от функции $p(t)$, характеризующейся значением вектора $\bar{b}^i$. В данном случае для всех изоферментов в каждый момент времени, начиная с пика активности, полученные для $\bar{b}_k^i$ значения достаточно близки. Для фракции ЛДГ₁, несущей основную нагрузку, эти изменения колеблются в пределах 100—140 ед. активности. Это свидетельствует о том, что несмотря на падение экспериментальных значений активности ЛДГ₁ значение функции $p(t)$ остается практически постоянным в течение всего рассматриваемого промежутка времени.

Рассмотренный пример показателен в том смысле, что модельные исследования позволяют выявить продолжающийся патологический процесс в ишемической зоне сердца, несмотря на то, что в экспериментальных кривых эта информация явно не выражена.

Рассмотрим случай инфаркта миокарда, сопровождающийся печеночной гипоксией (табл.). Значения b_k^i для 6-х и 8-х суток после пика близки к нулю. Для всех b_k^i в пике и в точке $K=2$ изоферментный спектр ЛДГ не соответствует спектру сердца. Разложение его по по-

раженным органам и выделение изоферментного спектра сердца производится на шаге 5 алгоритма. Наиболее вероятной комбинацией в точке пика является сочетание 40% ЛДГ сердца и 60% печени, а в точке $K=2-30\%$ ЛДГ сердца и 70% печени. В соответствии с данной комбинацией осуществляется построение векторов $\vec{b}^I$ и $\vec{b}^J$, где $\vec{b}^I$ и $\vec{b}^J$ характеризуют влияние сердца и печени на изменение ферментативной активности ЛДГ в сыворотке крови. На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что на повышение ферментативной активности после пика в течение двух суток влияет функция $p(t)$ сердца и печени, отражающая реакцию этих органов на гипоксию организма.

Таким образом, разработанный алгоритм на основе построенной математической модели осуществляет дифференциацию активности изоферментов ЛДГ по органам, вовлеченным в процесс гиперферментемии. На примере инфарктов сердца показана возможность использования этого алгоритма в клинической практике при определении степени поражения органов и динамических характеристик патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Ж. И., Зарафян И. М., Казанчян Г. П. Биолог. ж. Армении, 39, 2, 97, 1986.
2. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. 256, М., 1981.
3. Зарафян И. М., Акопян Ж. И. Вопросы молекулярно-клеточной биологии. 48, Ереван, 1983.
4. Иванов И. И., Коровкин Б. Ф., Маркелов И. М. Введение в клиническую энзимологию. 80, Л., 1974.
5. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. 40, Л., 1981.
6. Мосс Д. В., Баттерворт П. Дж. Энзимология и медицина. 14, М., 1978.
7. Zondag H. A. Determination and diagnostic significance of lactate dehydrogenase isoenzymes., 5. Assen, 1963.

Поступило 15.IV 1986 г.

Биолог. ж. Армении, т. 39, № 9, с. 763—768, 1986

УДК 616.7:681.3+621.391.193

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ АВТОМАТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВНУТРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ НОЗОЛОГИЙ

Г. С. ПОГОСЯН, К. М. ДЖУГАРЯН

РИВЦ МЗ Армянской ССР, Ереван

Аннотация — С помощью математических методов и ЭВМ проведена классификация объектов биомедицинских исследований с выделением среди них гомогенных групп. Использован иерархический среднесвязывающий кластер-анализ с последующим применением дискриминантного анализа для получения решающих правил отнесения объекта исследования к одной из выделенных гомогенных групп.