

# РАЗРАБОТКА ИСКУССТВЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ДОЗАМИ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ

О. И. Ширяева, Т. Г. Денисова

Институт информационных и вычислительных технологий МОН РК,  
050012, Алма-Ата, Казахстан

---

---

УДК 618.5

Разработана математическая модель искусственной иммунной системы такого заболевания организма, как пиелонефрит, лечение которого производится на основе сульфаниламидных препаратов. Получены результаты построения схемы нечеткой системы управления терапевтическими дозами сульфаниламидов. Разработанная математическая модель описывает формирование специальных реакций организма в зависимости от фаз хронического пиелонефрита. Для разработки иммунной модели реакции организма на сульфаниламиды учитывалась неопределенность в описании параметров, обусловленная характером протекающих в организме процессов. Для описания на основе нечеткой логики процесса влияния сульфаниламидных препаратов на организм проведен структурный анализ данных препаратов и даны сценарии их влияния на организм человека, включая побочные эффекты.

**Ключевые слова:** искусственная иммунная система, сульфаниламиды, терапевтические дозы, нечеткое множество.

A mathematical model of artificial immune system of pyelonephritis, treatment which is based on sulfonamides. Results are obtained building a scheme of fuzzy control system of therapeutic doses of sulfonamides. The developed mathematical model describes the formation of special reactions of the body, depending on the phases of chronic pyelonephritis. To develop models of immune reactions to sulfonamides take into account the uncertainty in the description of the parameters, due to the nature of the processes occurring in the body. For a description of the process based on fuzzy logic effect of sulfa drugs in the body carried out a structural analysis of these drugs and their impact scenarios on the human body, including side effects.

**Key words:** artificial immune system, sulfonamides, therapeutic doses, fuzzy set.

**Введение.** Разработки лекарственных препаратов на основе современных методов искусственного интеллекта и иммунных систем относятся к инновационным и эффективным технологиям создания лекарственных средств [1]. В настоящее время основные показатели работы искусственной иммунной системы используются для оценки и прогноза динамики популяций иммунокомпетентных клеток в виде управляемых математических моделей, позволяющих исследовать защитные механизмы организма на влияние патогенов [2]. Данные результаты также позволяют получить методики количественной оценки

---

Работа выполнена по гранту КН МОН РК № 0115РК00549 „Компьютерный молекулярный дизайн лекарственных препаратов на основе иммунносетевого моделирования“ (2015–2017 гг.)

терапевтической ценности лекарственных препаратов, синтезированных на основе сульфаниламидов. В частности, методологию для построения программ лечения заболеваний, улучшающих результаты лечения за счет использования математических технологий при одновременном снижении объема лекарственных препаратов, поиска оптимальной стратегии терапии.

В условиях сложной динамики реакции организма на терапию выработка процедур моделирования и, в дальнейшем, формирования оптимального ответа организма для достижения комплекса разнообразных целей, связанных с мерой эффективности защиты организма, критериев оценки которой множество, становится одной из важнейших задач медицины [3]. В связи с этим представляют интерес задачи построения оптимальной структуры иммунной системы влияния сульфаниламидов на организм человека, где управления отражают возможные воздействия на процесс лечения заболевания. При постановке задач построения оптимальной структуры иммунной системы влияния сульфаниламидов на организм человека в случае таких сложных явлений, как процессы организма, довольно непросто адекватно ввести управление и сконструировать удовлетворительную меру качества достижения комплекса разнообразных целей, улучшающих состояние организма, что является одной из проблем, для изучения которой актуальна разработка специализированных методов вместе с алгоритмическим и программным обеспечением.

Для разработки иммунной модели реакции организма на сульфаниламиды необходимо учитывать неопределенность в описании параметров, обусловленную характером протекающих в организме процессов. В настоящее время существуют различные методы представления неопределенности, в том числе на основе теории нечетких множеств. Это обуславливается выполненным аналитическим обзором существующих методов представления и исследования нечетких искусственных иммунных систем, на основе которого сделан вывод о перспективности данного направления [4–6].

**Постановка задачи.** С целью формирования нечетких множеств для процесса влияния сульфаниламидных препаратов на организм необходимо провести структурный анализ данных препаратов и дать сценарии их влияния на организм человека, включая побочные эффекты.

Существующие сульфаниламидные средства различаются по фармакологическим параметрам [7]. В зависимости от таких свойств, как всасываемость из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и длительность выведения из организма, сульфаниламиды можно разделить на 4 группы, при этом показателем скорости выведения служит величина  $T_{50}$  %, или  $T_{1/2}$  — период полувыведения, то есть время снижения максимальной концентрации в крови в 2 раза [8]. На рис. 1 показано представление лингвистических переменных треугольными функциями, обозначенными термами:

1. Сульфаниламиды с хорошей всасываемостью:

S — кратковременного действия;

M — средней длительности действия;

L — длительного действия;

XL — сверхдлительного действия;

2. Сульфаниламиды с плохой всасываемостью:

XXL — сульфаниламиды, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта и медленно выделяющиеся из организма.

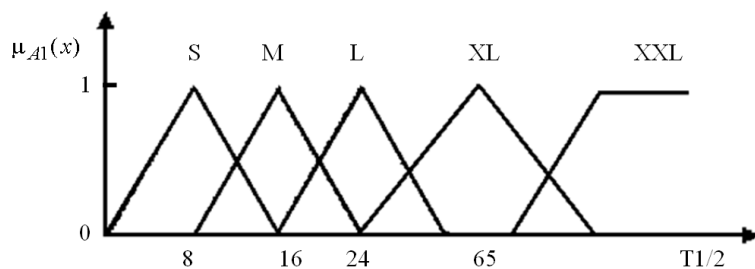


Рис. 1. Функция принадлежности  $\mu_{A1}(x)$  длительности выведения из организма сульфаниламидов

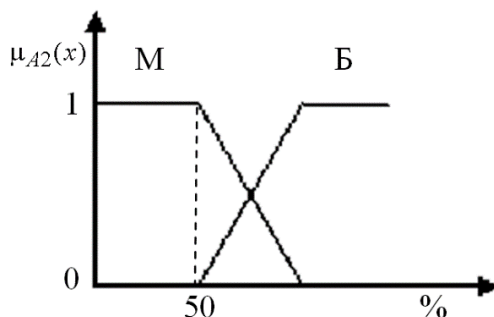


Рис. 2. Функция принадлежности  $\mu_{A2}(x)$  ацетилирования сульфаниламидов

В соответствии с данными терминами было построено нечеткое множество  $A1$  длительности выведения из организма сульфаниламидов (рис. 1) функцией принадлежности  $\mu_{A1}(x)$ .

В организме человека сульфаниламидные соединения, как и другие лекарственные вещества, подвергаются расщеплению, окислению, ацетилированию. Особенно большое значение для клинической практики имеет процесс ацетилирования [9]. Активность ацетилирования сульфаниламидов зависит не только от свойств препарата, но и от генетических особенностей ферментных систем микроорганизма („быстрые“ и „медленные“ ацетиляторы).


К быстрым ацетиляторам относят лиц, у которых процент активности по ацетилированию сульфадимезина составляет более 50 % [10]. Введем в рассмотрение термины лингвистических переменных:

Б — быстрые ацетиляторы (ацетилирование сульфадимезина составляет более 50 %);

М — медленные ацетиляторы.

В соответствии с данными терминами было построено нечеткое множество  $A2$  ацетилирования сульфаниламидов (рис. 2).

За последние годы использование сульфаниламидов 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 сульфаниламидов 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 сульфаниламидные препараты.

Сформируем нечеткие множества с функциями принадлежности  $\mu_B(x)$  — фазами воспалительного процесса хронического пиелонефрита, характеризующиеся термами (табл. 

А — фаза активного воспалительного процесса;

Л — фаза латентного воспалительного процесса;

Р — фаза ремиссии или клинического выздоровления.

Приведем определения основным симптомам пиелонефрита, для которых в дальнейшем формируются нечеткие множества  $\mu_{B1-4}(x)$ :

1. Лейкоцитурия,  $\mu_{B1}(x)$  — выделение лейкоцитов в количестве, превышающем норму (нормой считают обнаружение единичных в поле зрения лейкоцитов: 0–2 у мужчин и до 5–6 у женщин при ориентировочном изучении мочевого осадка и не более 4–10 в 1 мл мочи при подсчете в камере). По количеству выделенных лейкоцитов можно разделить на микролейкоцитурию (менее 200 в поле зрения) и пиурию (более 200 в поле зрения). Лейкоцитурия может служить критерием эффективности проводимого лечения. Эффективная антибактериальная терапия приводит к быстрой нормализации мочевого осадка. С этим приходится считаться при интерпретации анализов мочи у больных с неясным диагнозом, лечившихся незадолго до исследования антибактериальными средствами. Лейкоцитурия может быть единственным симптомом латентно текущего пиелонефрита. Диагностическая ценность такой лейкоцитурии возрастает, если в процессе получения мочи для исследования исключена возможность ее загрязнения лейкоцитами из других органов.

2. Бактериурия,  $\mu_{B2}(x)$  — присутствие микроорганизмов в свежевыпущенной моче (если число бактерий в 1 мл мочи превышает 100 тысяч, то необходимо определить их чувствительность к антибиотикам и химиопрепаратам). Флора при бактериурии различна — кишечная палочка, стафилококки, стрептококки, протей, синегнойная палочка и т. д. В большинстве случаев бактериурия — симптом воспалительного поражения почек. Она может обнаруживаться в различные фазы этого заболевания, но чаще и более значительна в период обострения.

3. Лейкоцитоз,  $\mu_{B3}(x)$  — изменение клеточного состава крови, характеризующееся повышением числа лейкоцитов со сдвигом влево. Норма лейкоцитов в крови — 5,5–8,8·10<sup>9</sup>/л, но этот показатель может отличаться в большую или меньшую сторону в зависимости от лаборатории и используемых методов.

4. Увеличение СОЭ,  $\mu_{B4}(x)$  — скорость оседания эритроцитов. Главной причиной повышения скорости оседания эритроцитов называют наличие различных инфекций в организме человека, в том числе при заболевании пиелонефритом. Нормальные показатели СОЭ зависят от целого ряда показателей: возраста, пола и общего состояния здоровья. Известно, что для мужчин такой показатель составляет от 2 до 10 мм/ч, для женщин норма колеблется от 3 до 15 мм/ч. В этом случае нечеткие множества описываются функциями принадлежности  $\mu_{B1-4}(x)$  (рис. 3–6).



Параметры, представленные в виде нечетких множеств [7], используются для построения иммунной нечеткой системы терапии пиелонефрита, где  $L$  — количественное представление ресурсов организма (связан с функциями принадлежности фаз хронического пиелонефрита в зависимости от количества лейкоцитов,  $\mu_{B1}(x)$ , активных лейкоцитов,  $\mu_{B3}(x)$ , СОЭ,  $\mu_{B4}(x)$ );  $P$  — изменение количества микроорганизмов при пиелонефрите в зависимости от времени;  $C$  — изменение количества обнаруженных микроорганизмов

Таблица

## Классификация хронического пиелонефрита

Нечеткий терм и функции принадлежности	I фаза активного воспалительного процесса	II фаза латентного воспалительного процесса	III фаза ремиссии или клинического выздоровления
	А	Л	Р
Лейкоцитурия, $\mu_{B1}(x)$	25 000 и более лейкоцитов в 1 мл	до 25 000 лейкоцитов в 1 мл	отсутствует
Бактериурия, $\mu_{B2}(x)$	100 000 и более в 1 мл	бактериурия отсутствует либо не превышает 10 000 в 1 мл	отсутствует
Активные лейкоциты, $\mu_{B3}(x)$	30 % и более	15–30 %	отсутствуют
СОЭ, $\mu_{B4}(x)$	выше 12 мм/ч	не выше 12 мм/ч	менее 12 мм/ч

и угнетение за счет сульфаниламидов у микробов фермента, синтезирующего фолиевую кислоту, которая является для микроорганизмов фактором роста и размножения;

Оптимальный иммунный ответ на основе нечеткой системы управления будет при минимальных площадях, ограниченных кривыми  $L(t)$ ,  $P(t)$ ,  $C(t)$ , с учетом функций принадлежности  $\mu_{A1-3}(x)$ ,  $\mu_{B1-4}(x)$ . В соответствии с разработанной схемой (рис. 7), нечеткое управляющее устройство вырабатывает четкое управление  $u$  с параметром управления  $R$  на основе нечеткого множества управляющих воздействий  $U$  с целью достижения желаемых значений  $D^*$ ,  $P^*$ ,  $C^*$  [9].

Вся исходная информация о стратегии управления хранится в базах функций принадлежности сульфаниламидов  $\mu_{A1-2}(x)$ , фаз протекания хронического пиелонефрита  $\mu_{B1-4}(x)$  и базе правил условного логического вывода „если..., то...“.

В соответствии со схемой (рис. 7):

— в блоке фазификации формируются значения функции принадлежности  $\mu_{A1-2}(x)$  сульфаниламидов, описываемой двумя термами, и  $\mu_{B1-4}(x)$  — фаз протекания хронического пиелонефрита, которая описывается четырьмя термами;

— в блоке инференц-процедур формируется нечеткое множество управляющих воздействий, которому соответствует функция принадлежности  $\mu_C(u)$ , которое формируется на основе ограничений и выбранного критерия качества:

$$C(t) \geq 0, \quad P(t) \geq 0, \quad L(t) \geq 0, \quad C(t_0) \geq 0, \quad C(t) + P(t) \leq L(t), \quad L(t) \in G,$$

$$J(t) = M \left( \int_{t_0}^T (L^2(t) + P^2(t) + C^2(t) + R^2 u^2(t)) dt \right) \rightarrow \min.$$

— в блоке дефазификации вычисляется фиксированное значение управляющего воздействия  $u$ .

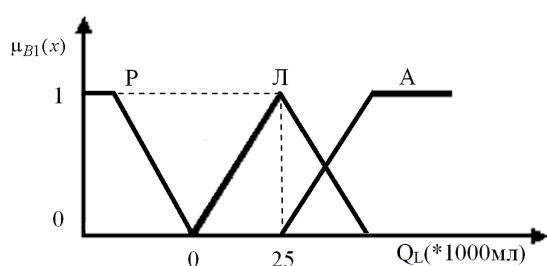


Рис. 3. Функция принадлежности фаз хронического пиелонефрита в зависимости от количества лейкоцитов,  $Q_L$

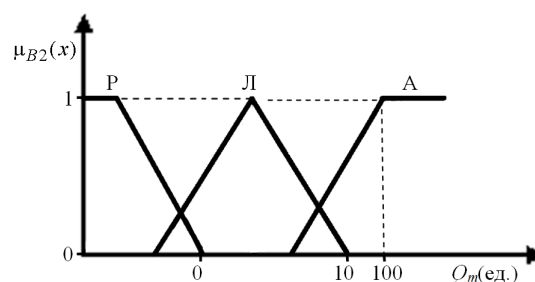


Рис. 4. Функция принадлежности фаз хронического пиелонефрита в зависимости от количества микроорганизмов,  $Q_m$

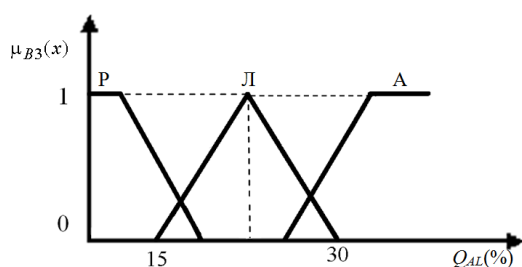


Рис. 5. Функция принадлежности фаз хронического пиелонефрита в зависимости от количества активных лейкоцитов,  $Q_{AL}$  (%)

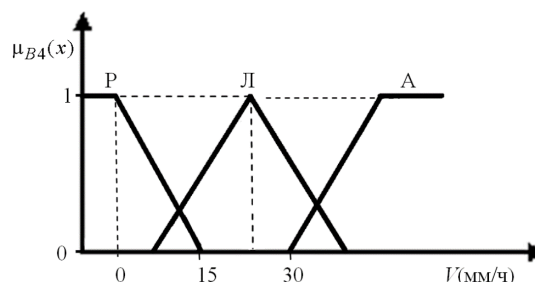


Рис. 6. Функция принадлежности фаз хронического пиелонефрита в зависимости от СОЭ,  $V$  (мм/ч)

Рассмотрим процедуру формулирования логических правил „если... то...“ в блоке инференц-процедуры с целью получения результирующей функции принадлежности для управляющего воздействия.

Запишем следующие правила оценки стратегии управления объектом — терапию, в том числе, таким сульфаниламидным препаратом, как сульфаметоксазол ( $A1 = M$ ;  $A2 = B$ ):

- „если  $A1 = S$  И  $A2 = M$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = M$  И  $A2 = M$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = L$  И  $A2 = M$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = XL$  И  $A2 = M$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = S$  И  $A2 = B$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = M$  И  $A2 = B$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = L$  И  $A2 = B$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = XL$  И  $A2 = B$ , то  $A_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $B1-4 = P$ , то  $B_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $B1-4 = L$ , то  $B_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $B1-4 = A$ , то  $B_{\text{ОПТ}}$ “;
- „если  $A1 = M$  И  $A2 = B$  И  $B1-4 = P$ , то  $u(R) = P$ “;
- „если  $A1 = M$  И  $A2 = B$  И  $B1-4 = L$ , то  $u(R) = L$ “;
- „если  $A1 = M$  И  $A2 = B$  И  $B1-4 = A$ , то  $u(R) = A$ “.

Дальнейший синтез нечеткой системы производим в следующей последовательности. Запишем аналитические выражения для функций принадлежности длительности выведения из организма сульфаниламидов, ацетилирования сульфаниламидов, лабораторных показателей фаз пиелонефрита. При треугольном виде функций принадлежности  $\mu_{A1-2}(x)$ ,

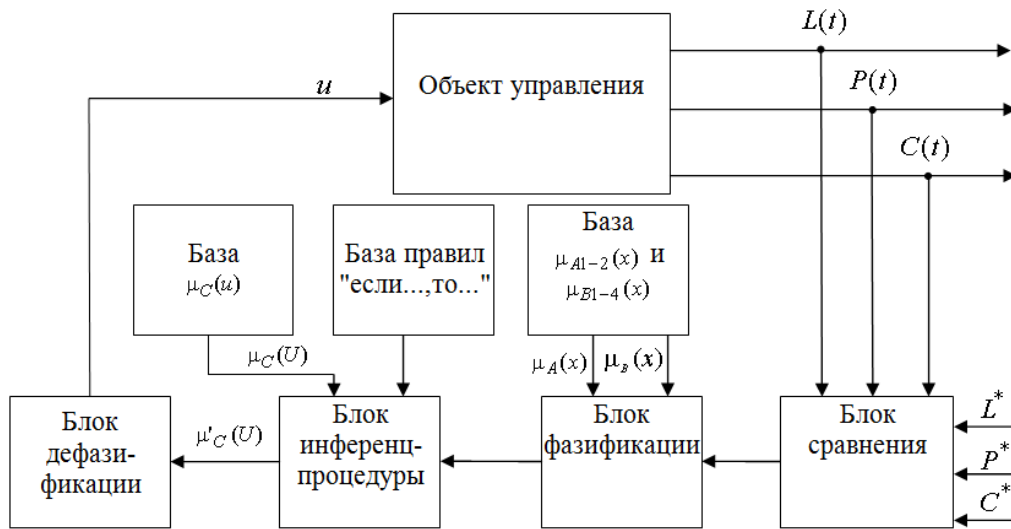


Рис. 7. Функциональная схема нечеткой иммунной системы оптимального управления терапевтическими дозами сульфаниламидов при пиелонефрите

$\mu_{B1-4}(x)$  выражения для них при  $A_{-1} \leq A^* \leq A_{\text{ОПТ}}$ ,  $B_{-1} \leq B^* \leq B_{\text{ОПТ}}$  будут иметь вид [10]:

$$\mu(A^*) = 1 - \frac{A^* - A_{-1}}{A_{\text{ОПТ}} - A_{-1}}; \quad \mu(C^*) = \frac{A^* - A_{-1}}{A_{\text{ОПТ}} - A_{-1}},$$

$$\mu(B^*) = 1 - \frac{B^* - B_{-1}}{B_{\text{ОПТ}} - B_{-1}}; \quad \mu(B^*) = \frac{B^* - B_{-1}}{B_{\text{ОПТ}} - B_{-1}},$$

где  $A^*$ ,  $B^*$  — измеренные значения параметров.

Фазификация произведена по методологии [10]. Используя выражение

$$\mu_i(A^*; R^*) = \min \{ \mu_i(A^*); \mu_i(B^*); \mu_i(R^*) \},$$

получим три функции принадлежности для различных оценок в соответствии с тремя фазами хронического пиелонефрита. Истинной оценкой считаем ту, которой соответствует максимальная функция принадлежности

$$\mu^*(Y) = \max \{ \mu(A^*; B^*; R^*) \}.$$

Значение управляющего воздействия определим, воспользовавшись алгоритмом Сугено нулевого порядка [10]. Предусмотрим три фиксированных варианта управления  $\Delta R_j$ :

— при латентной фазе уменьшить дозу сульфаниламидных препаратов на  $\Delta R_{-1}$  ( $u^* = -\Delta R_{-1}$ );

— при фазе ремиссии сульфаниламидную терапию не проводить ( $u^* = 0$ );

— при активной фазе увеличить дозу сульфаниламидной терапии на  $\Delta R_1$  ( $u^* = +\Delta R_1$ ).

Конкретное значение управляющего воздействия определяется как средневзвешенная величина:

$$u^* = \frac{\sum_{j=1}^3 u_j^* \cdot \mu_j(A^*, B^*, R^*)}{\sum_{j=1}^3 \mu_j(A^*, B^*, R^*)}.$$

Управляющий сигнал  $u^*$  реализуется изменением терапевтических доз пиелонефрита.

**Заключение.** Результаты разработанного алгоритма позволяют получить оптимальный ответ нечеткой искусственной иммунной системы управления терапевтическими дозами сульфаниламидов. Задача оптимизации терапевтических доз сульфаниламидов сведена к задаче поиска параметров устройства управления с блоками нечеткой логики.

## Список литературы

1. DASGUPTA D. Artificial Immune Systems and Their Applications. New York: Springer-Verlag, Inc., 1998.
2. MURRAY J. D. Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications. New-York: Springer, 2003.
3. БОЛОДУРИНА И. П., ЛУГОВСКОВА Ю. П. Оптимальное управление динамикой взаимодействия иммунной системы человека с инфекционными заболеваниями // Вестник СамГУ, „Математическое моделирование“. 2009. № 8 (74). С. 138–153.
4. POLAT K., SAHAN S., GÜNE S. A new method to medical diagnosis: artificial immune recognition system (AIRS) with fuzzy weighted pre-processing and application to ECG arrhythmia // Expert Systems with Applications. 2006. 31 (2). P. 264–269.
5. SHAMSHIRBAND S, HESSAM S, JAVIDNIA H, AMIRIBESHELI M, VANDAT S, PETKOVIC D, GANI A, KIAN MLM. Tuberculosis Disease Diagnosis Using Artificial Immune Recognition System // Int. J. Med. Sci., 2014. 11 (5). P. 508–514.
6. POLAT K., KARA S., GÜNES S. A novel approach to resource allocation mechanism in artificial immune recognition system: fuzzy resource allocation mechanism and application to diagnosis of atherosclerosis disease. Berlin: Springer-Verlag. ICARIS, 2006. P. 244–255.
7. ШИРЯЕВА О. И., ДЕНИСОВА Т. Г. Задача оптимизации терапевтических доз лекарственных препаратов на основе теории нечетких множеств // Международные Сатпаевские чтения „Роль и место молодых ученых в реализации новой экономической политики Казахстана“, Алма-Ата, 2015.
8. СОБЛИРОВА Ж. Х., ХАРИНА Е. А. Быстрый тип ацетилирования — возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы // Нефрология и диализ. 1999. Т. 1. № 1. С. 20–23.
9. Разработка алгоритма получения оптимального количества сульфаниламидов на основе теории искусственных иммунных систем // Международная научная конференция „Теория функций, информатика, дифференциальные уравнения и их приложения“, посвященная 80-летию академика НАН РК Блиева Н. К., КазНУ им. аль-Фараби, 15–16 октября, 2015.
10. ВЛАСОВ К. П. Теория автоматического управления. Х.: Гуманитарный центр, 2007.

*Ширяева Ольга Ивановна — канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник Института информационных и вычислительных технологий КН МОН РК;  
e-mail: oshiryayeva@gmail.com*

*Денисова Татьяна Геннадиевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Института информационных и вычислительных технологий КН МОН РК;  
e-mail: elkaz41@mail.ru*

*Дата поступления — 22.04.2016*