

## АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ В ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОМ АНАЛИЗЕ БИОПРОБ

Д.В. Снежко, Е.Н. Галайченко, д.ф.-м. н. Н.Н. Рожицкий

*В работе сообщается о разработке системы обработки информации, получаемой в ходе хемилюминесцентного анализа процесса перекисного окисления липидов, проводимого на хемилюменометре ХЛК-1. Разработанная автоматизированная система способствует повышению точности и достоверности функциональной диагностики состояния человеческого организма.*

**Постановка проблемы.** Одним из направлений развития автоматизированных систем обработки информации является разработка аналитических систем, применяемых в медико-биологических исследованиях. Использование системного подхода в решении проблемы исследований в данной области обусловлено разнообразием и сложностью используемой аппаратуры. Для снижения трудоемкости анализа, максимального упрощения процесса, а также обеспечения точности и достоверности получаемых результатов современная аналитическая система должна предусматривать автоматизацию всех этапов исследования и обработки результатов.

Изучение различных процессов в человеческом организме, важных для диагностики, среди которых существенную роль играют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), требует выбора метода исследования и разработки соответствующего программно-аппаратного обеспечения.

**Анализ литературы.** ПОЛ занимает важное место в метаболизме, поскольку липиды являются образующим элементом биологических мембран, а постоянное воздействие на них активных форм кислорода, перекисей обуславливает протекание данного процесса. Защита от окисления липидов происходит за счет антиоксидантной системы, регулирующей уровень ПОЛ в норме, т.е. поддерживающей гомеостаз. Изменение скорости (катализ или ингибирование) ПОЛ ведет к смещению равновесия, по этой причине контроль и мониторинг процессов ПОЛ является важной диагностической задачей. Одной из самых распространенных проблем в появлении патологических заболеваний различной этиологии является недостаток природных антиоксидантов (АО) в организме человека, тормозящих процессы окисления. К самым распространенным

АО относятся  $\alpha$ -токоферол (витамин Е), убихинон и пр. Из всех природных АО более подробно изучена антирадикальная активность токоферола. В то же время практически отсутствуют аналогичные данные для АО убихинона, который по своему действию весьма схож с витамином К и играет важную роль в метаболизме [1, 2].

Успешное решение этой проблемы возможно с использованием метода хемилюминесценции (ХЛ) биопроб [3 – 6]. Поскольку метод основан на принципе регистрации фотонов в результате химической реакции в пробе (биопробе), он является весьма точным и информативным. Это связано с тем, что аналитический сигнал пропорционален скорости реакции ПОЛ, а точность регистрации световых потоков даже крайне малых интенсивностей (режим счета фотонов) при использовании современных технических средств является весьма высокой [7].

Практически полное отсутствие современных отечественных методик, приборов и систем делает весьма актуальным разработки и исследования в данной области, учитывая и то, что импортные автоматизированные хемилуменометры и тест-системы достаточно дороги.

**Цель работы.** Целью работы является разработка системы обработки информации, получаемой в ходе хемилюминесцентного анализа процесса ПОЛ, проводимого на хемилуменометре ХЛК-1 [8]. Достижение поставленной цели требует решения ряда задач, прежде всего, разработки требований к автоматизированной системе.

**Формирование требований к автоматизированной системе.** Так как в литературных источниках практически отсутствует описание автоматизированной системы обработки люменогамм (зависимостей интенсивности аналитического сигнала от времени), прежде чем приступить к ее созданию, необходимо выдвинуть и выполнить следующие требования к разрабатываемой системе:

- провести обзор методик ХЛ-анализа;
- объединить методики в единый комплекс;
- выполнить техническую и программную реализацию методик;
- провести тестирование комплекса с использованием модельной системы;
- разработать соответствующие базы данных;
- разработать диагностические критерии, оценивающие скорость и кинетику ПОЛ.

На этапе создания автоматизированной системы при разработке технического задания на реализацию методик программно-техническими средствами должны соблюдаться следующие принципы: комплексность, надежность, системность [9 – 11].

Применение принципа комплексности означает всестороннее изучение объекта исследования (в данном случае – процесса ПОЛ).

Под надежностью понимают достоверность и воспроизводимость результатов исследований (анализов).

Современный подход к решению методического и технического обеспечения обследования больных предусматривает создание аппаратного комплекса, который позволил бы получить объективную оценку состояния ПОЛ. Осуществление такой задачи возможно при соблюдении принципа системности, реализующегося за счет:

- объединения в систему существующих методик обработки люменограмм;

- объединения различного рода информации о пациенте для анализа его состояния в данный момент времени;

- наблюдения динамики количественных характеристик, получаемых в различные моменты времени даст возможность наблюдать ход развития ПОЛ или правильность выбора лечебной тактики, прогнозировать дальнейшее развитие ПОЛ.

Функциональная схема разработанной автоматизированной системы представлена на рис. 1.

Автоматизированная система состоит из нескольких подсистем – модулей. При ее разработке были учтены следующие требования, выдвигаемые к модульным системам [9]:

- *алгоритмичность*. Функции модуля группируются на алгоритмической основе;

- *маскировка*. Недоступность для системы некоторых функций и данных, которые не взаимодействуют с другими модулями;

- *функциональность*. Модуль представляет собой функционально законченную и максимально независимую совокупность операций по приему и обработке данных, обращение к модулю осуществляется, как к единому целому;

- *последовательность*. Каждый модуль включает несколько функций, при этом выходные результаты одной функции являются входными для другой;

- *связность*. Модули реализуют совокупность взаимосвязанных функций;

- *однородность*. В модулях объединены однородные по своему функциональному назначению процедуры.

Рассматриваемый подход к автоматизированной системе позволяет ее дополнять или использовать только часть подсистем, в соответствии с требованиями специалиста.

Каждая из подсистем решает следующие задачи:

- организация интерфейса с пользователем, который позволяет произвести специалисту выбор методики анализа и методики обработки полученной информации;

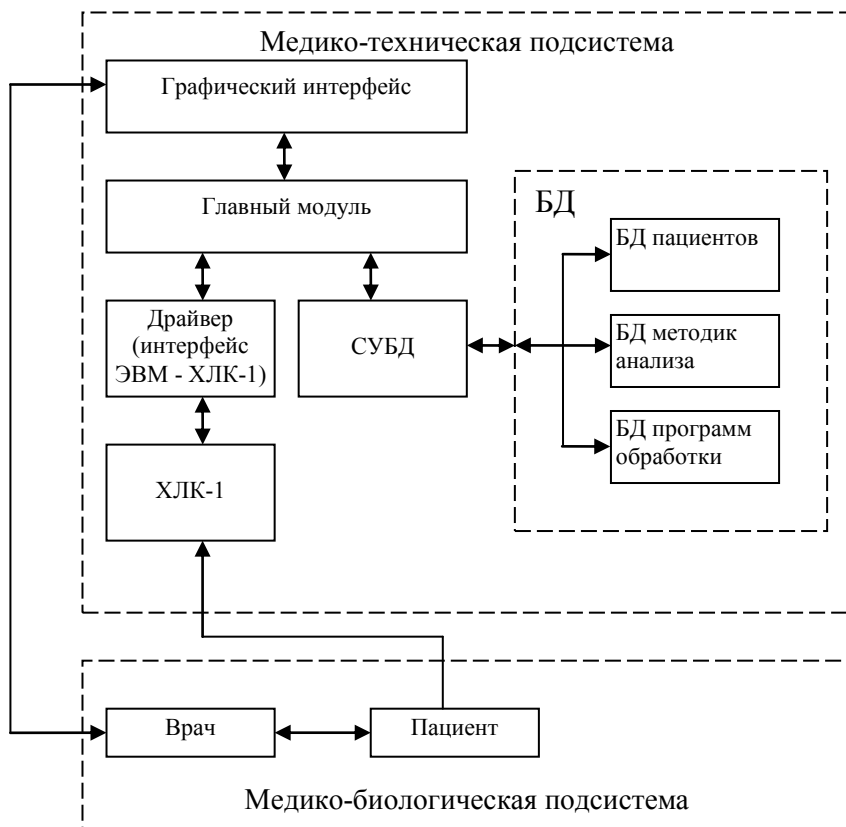


Рис. 1. Функциональная схема автоматизированной системы

- регистрация пациента в базе данных (БД);
- отображение результатов обработки в реальном масштабе времени;
- формирование массива данных и запись в базу данных.

Структурно программное обеспечение состоит из отдельных модулей (рис. 2).

Модуль I контролирует получение и сохранение аналитической информации, позволяя специалисту получить люменогамму с помощью ХЛК-1, а также произвести сохранение полученной информации в БД пациентов. Выбор методики анализа осуществляется с помощью графич-

ческого интерфейса из БД методик анализа.

Модуль II контролирует сохранение расчетных параметров в БД пациентов после обработки аналитической информации по методикам из БД программ обработки.

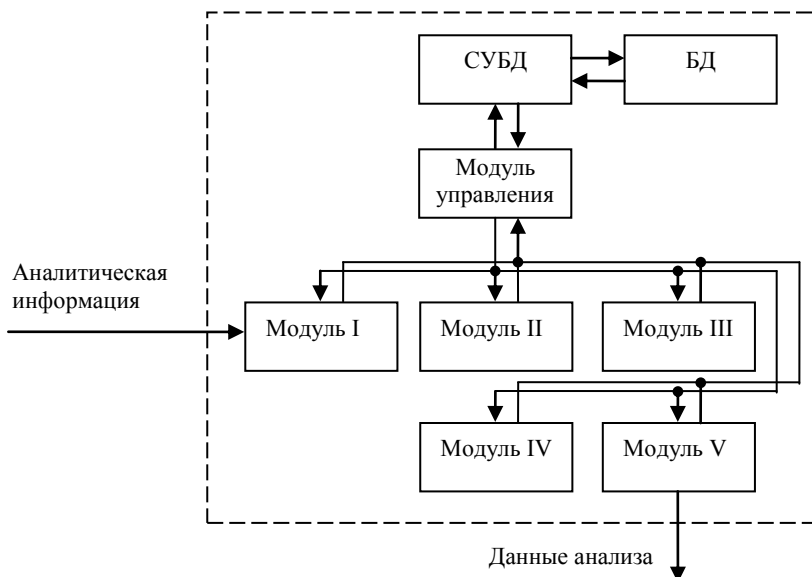


Рис. 2. Структурная схема системы обработки люменогамм (аналитической информации)

Модуль III обработки аналитической информации реализует алгоритмы получения количественных характеристик из люменогаммы. Осуществление выбора методики обработки производится с помощью блока выбора расчета.

Модуль IV статистической обработки реализует алгоритм преобразования расчетной информации о ПОЛ в функциональную зависимость и дальнейшую обработку с помощью одного из методов математической статистики (корреляционный анализ, дисперсионный анализ и т.п.).

Модуль V отображения позволяет:

- интерактивно отображать аналитическую информацию, получаемую с ХЛК-1;
- отображать список пациентов, прошедших исследование;
- отображать результаты обработки аналитической информации, полученной по реализованным методикам, а также отображать результа-

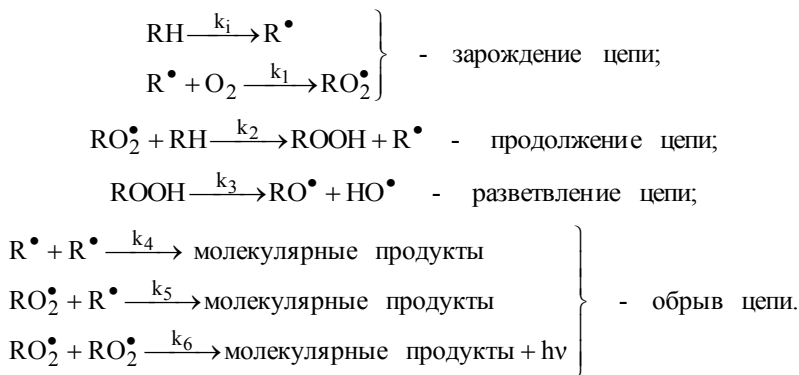
ты обработки предыдущих исследований, находящихся в базе данных.

При разработке программного обеспечения используется принцип структурного программирования [9, 11]. Все программы, входящие в автоматизированную систему, по своему назначению можно разделить на:

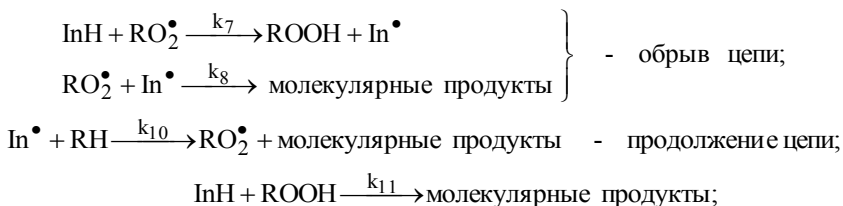
- программы, которые обеспечивают интерфейс пользователя;
- программы, обеспечивающие выполнение алгоритмов методик обработки люменогрaмм;
- программное обеспечение системы управления базой данных;
- программное обеспечение, организующее интерфейс ЭВМ с химилюменометром ХЛК-1;
- внутреннее программное обеспечение ХЛК-1.

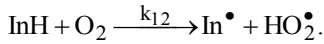
Алгоритм обработки аналитической информации - люменогрaмм представлен на рис. 3.

**Апробация разработки.** Апробация разработки проведена с использованием математической модели процессов ПОЛ под действием природного АО убихинона. Для этого необходимо представить биофизическую модель процессов и составить систему кинетических уравнений, описывающих рассматриваемые процессы. Основными элементарными стадиями ПОЛ являются инициирование, продолжение, разветвление цепи и обрыв цепей окисления [1, 2]:



При наличии в биоподсистеме ингибитора данную схему следует дополнить дополнительными стадиями:





В данной схеме RH – субстрат окисления; R<sup>•</sup> – углеводородный радикал; RO<sub>2</sub><sup>•</sup> – перекисный радикал; InH – ингибитор ПОЛ (убихинон).

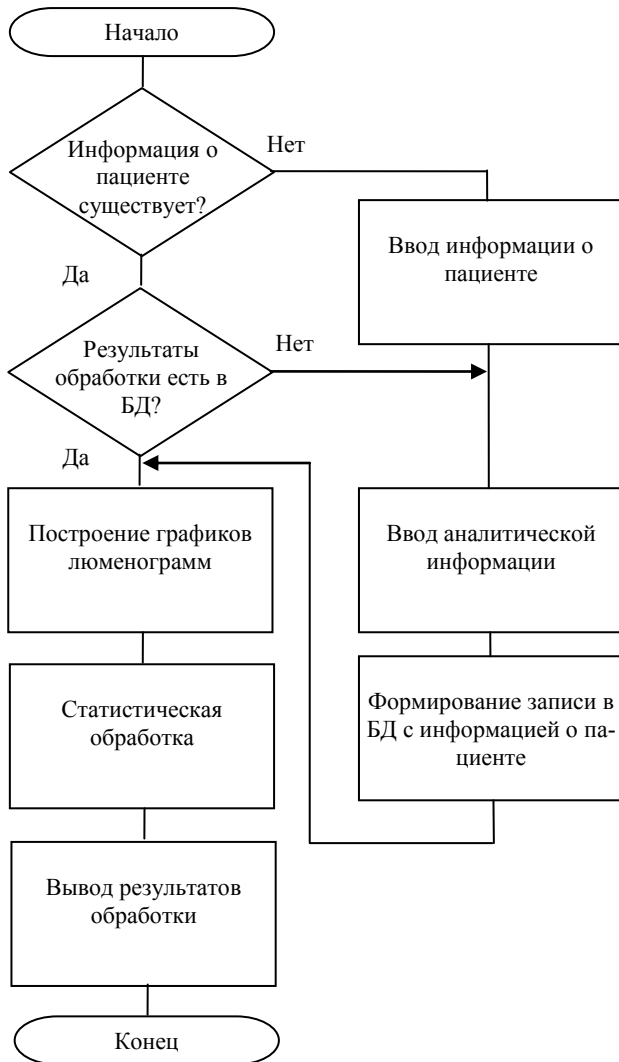


Рис. 3. Блок схема алгоритма обработки люменогрaмм

Общая скорость окисления липидов мембран определяется соотношением скоростей каждой из этих стадий. Изменение скорости одной из

этих стадий приводит к нарушению стационарности процесса, к изменению общей скорости окисления и накоплению перекисей липидов в мембранах, что, в свою очередь, может привести к возникновению патологических состояний [1, 12].

Для решения вышеприведенных кинетических уравнений их необходимо преобразовать в систему дифференциальных уравнений, т.е. представить математическую модель изучаемых процессов. В результате получим:

$$\begin{aligned} \frac{dc_1}{dt} &= -kc_1(t) - k_2c_3(t)c_1(t) - k_{10}c_1(t)c_9(t); \\ \frac{dc_2}{dt} &= kc_1(t) - k_1c_2(t)c_4(t) + k_2c_3(t)c_1(t) - k_4(c_2(t))^2 - k_5c_2(t)c_3(t); \\ \frac{dc_3}{dt} &= k_1c_2(t)c_4(t) - k_2c_3(t)c_1(t) - k_2c_3(t)c_1(t) - k_5c_3(t)c_2(t) - k_6(c_3(t))^2 - \\ &\quad - k_7c_8(t)c_3(t) - k_8c_3(t)c_9(t) + k_{10}c_9(t)c_1(t); \\ \frac{dc_4}{dt} &= -k_1c_4(t)c_2(t) - k_{12}c_8(t)c_4(t); \\ \frac{dc_5}{dt} &= k_2c_3(t)c_1(t) - k_3c_5(t) + k_7c_8(t)c_3(t) - k_{11}c_8(t)c_5(t); \\ \frac{dc_6}{dt} &= k_3c_5(t); \\ \frac{dc_7}{dt} &= k_3c_5(t); \\ \frac{dc_8}{dt} &= -k_7c_8(t)c_3(t) - k_{11}c_8(t)c_5(t) - k_{12}c_8(t)c_4(t); \\ \frac{dc_9}{dt} &= k_7c_8(t)c_3(t) - k_8c_3(t)c_9(t) - k_9(c_9(t))^2 - k_{10}c_9(t)c_1(t) + k_{12}c_8(t)c_4(t); \\ \frac{dc_{10}}{dt} &= k_{12}c_8(t)c_4(t); \\ \frac{dp}{dt} &= k_6(c_3(t))^2; \\ \frac{dm}{dt} &= k_4(c_2(t))^2 + k_5c_3(t)c_2(t) + k_6(c_3(t))^2 + k_8c_3(t)c_9(t) + k_9(c_9(t))^2 + \\ &\quad + k_{10}c_9(t)c_1(t) + k_{11}c_8(t)c_5(t). \end{aligned}$$

Здесь – константы скоростей соответствующих процессов, – концентрация частиц:  $c_1 = RH$ ;  $c_2 = R^\bullet$ ;  $c_3 = RO_2^\bullet$ ;  $c_4 = O_2$ ;  $c_5 = ROOH$ ;



$c_6 = \text{RO}^\bullet$ ;  $c_7 = \text{HO}$ ;  $c_8 = \text{InH}$ ;  $c_9 = \text{In}^\bullet$ ;  $c_{10} = \text{HO}_2^\bullet$ .  $m$  – молекулярные продукты,  $p$  – фотон.

Параметры приведенной выше системы выбирались исходя из условий поставленной задачи, т.е. концентрация кислорода, а также субстрата окисления соответствовала его концентрации в венозной крови. Концентрация убихинона выбиралась в интервале  $\pm$  порядок от величин, характерных для его присутствия в организме в норме.

В результате проведения математического моделирования были получены ряд зависимостей, включая люменогамму (рис. 3), которые помещены в БД и могут быть использованы как реперные при проведении реальных исследований с целью диагностики.

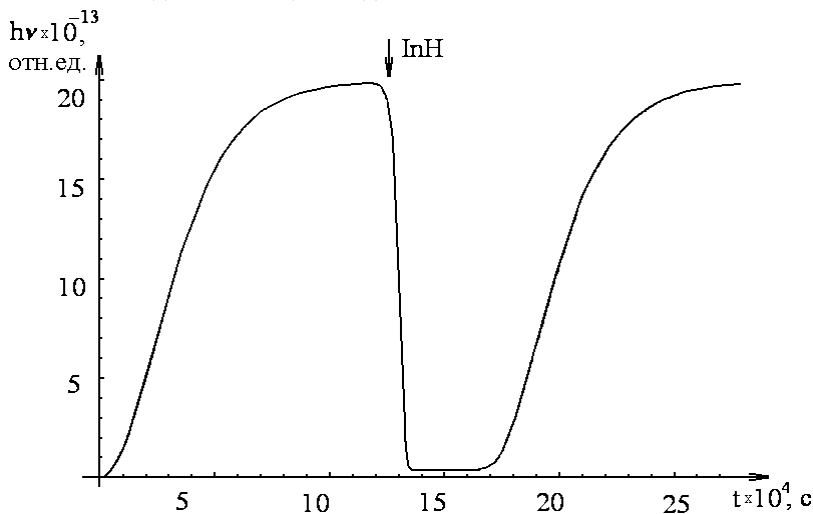


Рис. 4. Люменогамма

**Выводы.** Предложен структурно-функциональный подход к построению автоматизированной системы обработки люменогамм, обеспечивающий получение количественных характеристик о ПОЛ, необходимых для постановки диагноза.

Разработана формальная модель автоматизированной системы, выдвинуты требования к ее созданию. Предложена функциональная схема автоматизированной системы, а также проведено описание, входящих в нее подсистем. Так как, автоматизированная система является модульной, то при ее создании были учтены требования, выдвигаемые к модульным системам.

Разработано многоуровневое программное обеспечение автоматизи-

зированной системы, позволяющее автоматизировать процесс обработки информации в ХЛ-анализе процесса ПОЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 253 с.
2. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. – 1985. – Т. LIV, № 9. – С. 1540 – 1558.
3. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. Т. 24. – М.: ВИНТИ, 1989. – 224 с.
4. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии / Я.И. Серкиз, Е.Е. Чеботарев, В.А. Барабой и др. Под ред. В.А. Барабова, В.Е. Чеботарева. – К.: Наук. думка, 1984. – 184 с.
5. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух В.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
6. Владимиров Ю.А. Сверхслабые свечения при биохимических реакциях. – М.: Наука, 1966. – 96 с.
7. Гулаков И.Р., Холондырев С.В. Метод счета фотонов в оптико-физических измерениях. – Минск: Университетское, 1989. – 255 с.
8. Снежко Д.В., Удянский А.В., Рожницкий Н.Н. Новая хемилюминесцентная технология и прибор определения воздействия озона во время проведения сеансов озонотерапии // Новые технологии: Науч.-техн. сб. – 2003. – Вып. 3. – С. 56 – 67.
9. Ашимов А.А., Мамиконов А.Г., Кульба В.В. Оптимальные модульные системы обработки данных. – Алма-Ата: Наука, 1981. – 188 с.
10. Балагин В.В. Теоретические основы автоматизированного управления. – Минск: Вышэйшая шк., 1991. – 251 с.
11. Бекишев Г.А., Кратко Г.А. Элементарное введение в геометрическое программирование. – М.: Наука, 1980. – 251 с.
12. Денисов Е.Т. Элементарные реакции ингибиторов окисления // Успехи химии. – Т. XLII, № 3. – 1973. – С. 361 – 390.

Поступила 29.10.2004

**СНЕЖКО Дмитрий Викторович**, аспирант кафедры биомедицинских электронных приборов и систем Харьковского национального университета радиоэлектроники. Область научных интересов – разработка аппаратуры для люминесцентных исследований, системное программирование, математическое моделирование.

E-mail: snezhkodv@mail.ru .

**ГАЛАЙЧЕНКО Елена Николаевна**, магистрант кафедры биомедицинских электронных приборов и систем Харьковского национального университета радиоэлектроники.

**РОЖИЦКИЙ Николай Николаевич**, д.ф.-м.н., проф., профессор кафедры биомедицинских электронных приборов и систем Харьковского национального университета ра-

диоэлектроники. Область научных интересов – биомедицинская электроника, люминесценция, электрохемилюминесценция, биофизика, биомеханика, квантовая химия.

E-mail: rzh@kture.kharkov.ua.

---