

УДК 61:004.651(075.8)

**Андрущак І.Є., Крисюк Є.В., Парій Д.Ю., Цьось С.О.**  
**ИННОВАЦИЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ ЯКІСНОГО АНАЛІЗУ СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ НА**  
**ОСНОВІ КЛАСИФІКАЦІЙНИХ ПРАВИЛ**

*У роботі запропоновано підхід якісного аналізу системи протипухлинного імунітету на основі мультиваріативного методу, що включає алгоритм послідовного покриття. При цьому на виході отримуємо множину класифікаційних правил для прогнозування форми патологічного процесу. Підхід доведено до програмної реалізації в пакеті Java-класів.*

*Ключові слова:* якісний аналіз, протипухлинний імунітет, диференціальні рівняння із запізненням, класифікаційні правила.

**Андрущак И.Е., Крисюк Е.В., Парий Д.Ю., Цьось С.А.**  
**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ АНАЛИЗА СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА НА**  
**ОСНОВЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ ПРАВИЛ**

*В работе предложен подход анализа системы противоопухолевого иммунитета на основе мультивариативного метода, включающий алгоритм последовательного покрытия. При этом на выходе получаем множество классификационных правил для прогнозирования формы патологического процесса. Подход доведен до программной реализации в пакете Java-классов.*

*Ключевые слова:* качественный анализ, противоопухолевый иммунитет, дифференциальные уравнения с запаздыванием, классификационные правила.

**Andrushchak I. Ye., Krysyuk E. V., Parii D. U., Tsos S. O.**  
**INNOVATIVE TECHNOLOGIES QUALITATIVE ANALYSIS**  
**IMMUNITY SYSTEM BASED CLASSIFICATION REGULATION**

*The paper presents an approach of qualitative analysis of the antitumor immunity from multivariatyvnoho method comprising sequential algorithm coating. Thus we get the output a plurality of classification rules for prediction forms the pathological process. The approach proved to software implementation in the package Java-classes.*

*Keywords:* qualitative analysis, antitumor imenitet, differential equations with delay, classification rules.

**Вступ.** Правила для клінічних рішень (clinical decision rules) – це класифікаційні правила, що розробляються з метою допомоги фахівцям-медикам при прийнятті діагностичних і терапевтичних рішень [Stiell, 1999]. Таке правило означають як «...інструмент для підтримки прийняття рішень, що впливає з реальних досліджень і містить 3 і більше змінних з історії пацієнта, фізикальних обстежень або лабораторних аналізів» [Lauracis, 1997].

«Інструмент» допомагає клініцистам долати невизначеності в прийнятті медичних рішень та покращувати ефективність охорони здоров'я, особливо коли мова йде про вимоги до економіки медичної практики.

Було встановлено ефективність правил для покращення здобуття навичок лікарями загальної практики [Stiell, 1999] та лікарями медицини невідкладних станів [Essex, 1994].

У даному дослідженні мова піде про побудову класифікаційних правил в системі протипухлинного імунітету виходячи з математичної моделі на основі диференціальних рівнянь, що належать саме до проблеми прийняття терапевтичних рішень.

Системи звичайних диференціальних рівнянь математичної біології використовують в якості параметрів швидкісні константи та початкові концентрації певних популяцій клітин. В даній роботі представимо автоматизований мультиваріативний метод, що визначає умови на комбінації параметрів для отримання певної форми патологічного процесу в системі протипухлинного імунітету.

Швидкісні константи зазвичай вважаються сталими при визначеній температурі. У той же час початкові концентрації популяцій клітин можуть суттєво відрізнятися залежно від стадії, типу клітин і ін. У роботі [Yvonne Koch, 2013] запропоновано мультиваріативний підхід на основі дерева рішень, що досліджує лише вплив початкових концентрацій у системах ЗДР при фіксованих швидкісних константах. У реальних моделях рідко коли можна використати значення швидкісних сталих з літератури, або безпосередньо їх виміряти. Як правило знаходять їх оцінки виходячи з часових рядів концентрацій популяцій клітин.

Тому метою даної роботи є розробити мультиваріативний метод якісного аналізу моделі протипухлинного імунітету, що зводиться до класифікаційних правил і враховує як швидкісні константи, так і початкові умови.

**Мультиваріативний метод якісного аналізу моделі протипухлинного імунітету.** Завданням методу є встановлення механізмів багатопараметричних впливів у моделі протипухлинного імунітету.

Загальні ідеї методу були розроблені в роботі [Koch, 2013] для випадку ЗДР. У даній роботі його буде розвинено для ФДР. При цьому використовуємо підхід Монте-Карло, який полягає у випадковій генерації параметрів та побудові на їх основі моделі ФДР. Далі застосовують алгоритм індукції дерева рішень. Зауважимо, що метод роботи [Koch, 2013] застосовувався лише для дослідження впливу початкових умов на траєкторію системи ФДР. В даній роботі метод буде розвинено до швидкісних параметрів системи функціонально-диференціальних рівняньтакож.

Отже, припускається існування моделі на основі ФДР при початкових значеннях та швидкісних параметрах із заданих інтервалів:

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - \gamma_L F(t) L(t), \quad (1)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m) \alpha L(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_C (C - C_0), \quad (2)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma_L L(t)) F(t), \quad (3)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t), \quad (4)$$

з початковими умовами при  $t \in [-\tau, 0]$ :

$$V(t) = V_0, F(t) = F_0, C(t) = C_0, m(t) = 0.$$

Тут  $\alpha_L$  - коефіцієнт розмноження пухлинних клітин;  $\theta_L$  - життєва ємність популяції пухлинних клітин;  $\gamma_L$  - коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації (руйнування) пухлинної клітини антитілом;  $\alpha$  - коефіцієнт, що зумовлює ймовірність зустрічі антиген-антитіло;  $\mu_C$  - коефіцієнт, обернений до часу життя плазмоклітин;  $\rho$  - швидкість виробництва антитіл однією плазмоклітиною;  $\mu_f$  - коефіцієнт, обернено пропорційний до часу розпаду антитіл;  $\eta$  - число антитіл, що вимагається на нейтралізацію одного антигена;  $\sigma$  - коефіцієнт, що визначає швидкість загибелі клітин за рахунок пошкоджуючої дії антигена;  $\mu_m$  - коефіцієнт, що враховує швидкість відновлення пошкодженого органу;  $\tau$  - фаза запізнення (час, за який здійснюється формування каскаду плазмоклітин);  $\xi(m)$  - неперервна незростаюча функція ( $0 \leq \xi(m) \leq 1$ ), що характеризує порушення нормального функціонування імунної системи через значне пошкодження органа-мішені.

Параметри:

$$\begin{aligned} p \in P = \{ & (\alpha_L, \theta_L, \gamma_L, \alpha, \mu_C, \rho, \mu_f, \eta, \sigma, \mu_m) : \alpha_L^{\min} \leq \alpha_L \leq \alpha_L^{\max}, \\ & \theta_L^{\min} \leq \theta_L \leq \theta_L^{\max}, \gamma_L^{\min} \leq \gamma_L \leq \gamma_L^{\max}, \alpha^{\min} \leq \alpha \leq \alpha^{\max}, \mu_C^{\min} \leq \mu_C \leq \mu_C^{\max}, \\ & \rho^{\min} \leq \rho \leq \rho^{\max}, \mu_f^{\min} \leq \mu_f \leq \mu_f^{\max}, \eta^{\min} \leq \eta \leq \eta^{\max}, \sigma^{\min} \leq \sigma \leq \sigma^{\max}, \\ & \mu_m^{\min} \leq \mu_m \leq \mu_m^{\max} \} \subset R^{10}, \end{aligned}$$

а початкові умови:

$$(L_0, F_0, C_0, m_0) \in X_0 = \{(L_0, F_0, C_0, m_0) : L_0^{\min} \leq L_0 \leq L_0^{\max}, F_0^{\min} \leq F_0 \leq F_0^{\max},$$

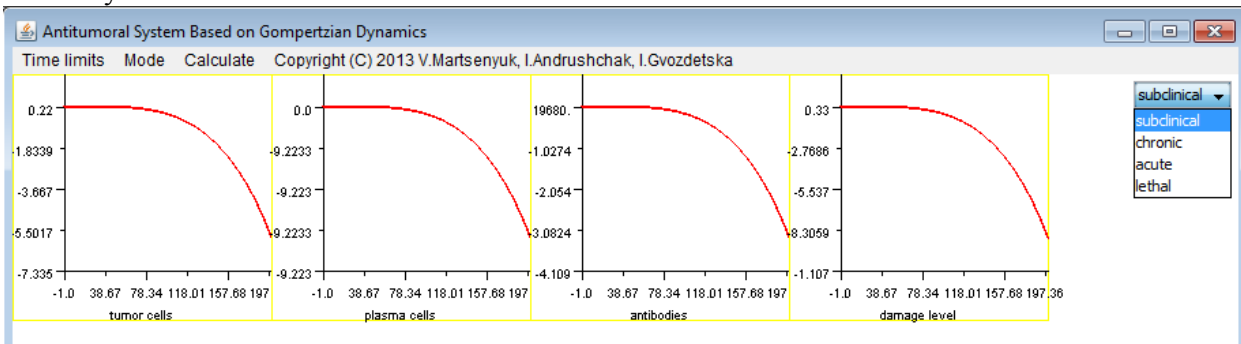
$$\{C_0^{\min} \leq C_0 \leq C_0^{\max}, m_0^{\min} \leq m_0 \leq m_0^{\max}\} \subset R^4.$$

Далі випадковим чином генеруватимемо початкові значення та значення швидкісних параметрів, які б належали практично обґрунтованій області. Для кожного з наборів таких параметрів здійснюється інтегрування системи (1)-(4) з отриманням відповідних траєкторій. До отриманих результатів далі застосовується алгоритм індукції дерева рішень з метою знаходження певних шаблонів для прийняття рішень.

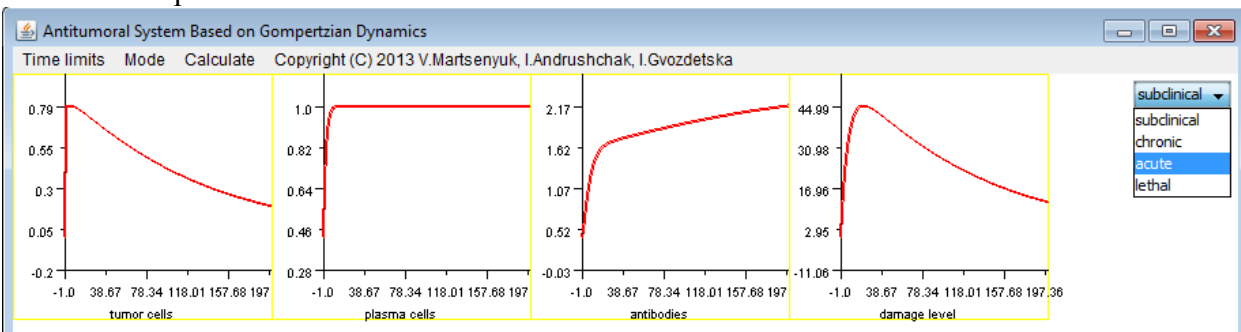
Отже, вцілому підхід включає такі п'ять кроків.

**1. Означення класів траєкторій системи.** Зазначимо, що в практичних застосуваннях переважно мають справу з набагато складнішими формами поведінки, щоб охарактеризувати їх поняттями «стійка-нестійка» і відповідно вдатися до аналізу власних значень або ж експонент Ляпунова динамічної системи. Тому визначення якісних форм процесу доцільно передати до компетенції експертів. В даному випадку використовуватимемо класи, пов'язані з формами патологічного процесу: субклінічна, гостра, хронічна, летальна. Для позначення класу траєкторії вводиться атрибут класу  $C$ , який приймає одне з 4-х дискретних значень  $C \in \overline{1,4}$ . На рисунках наведені типові представлення для 4-х класів траєкторій – форм патологічного процесу:

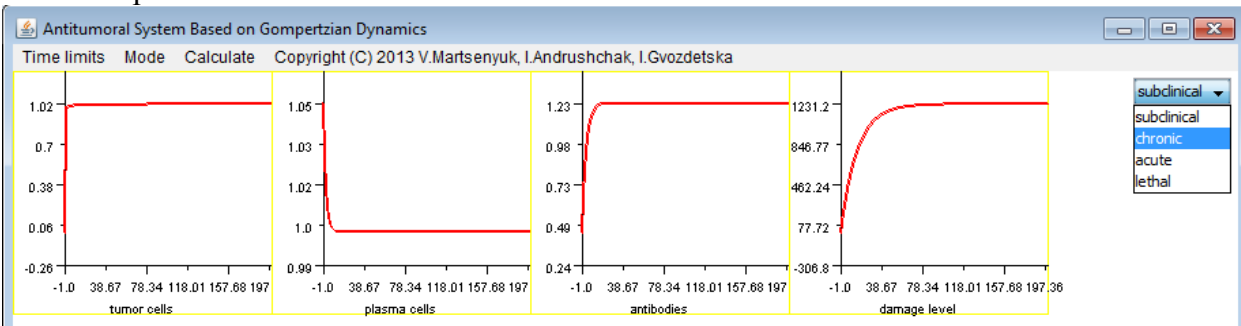
- субклінічна



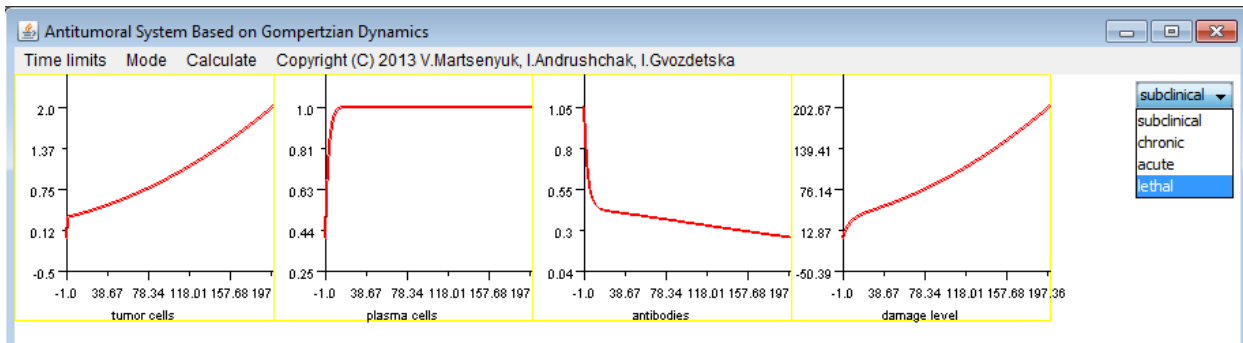
- гостра



- хронічна



- летальна



Зазначимо, що при цьому визначальним є поведінка траєкторій (зростання-спадання або ж періодичність, сталість розв'язків) для пухлинних клітин та ступеня ушкодження органа-мішені.

**2. Генерація матриці випадкових початкових значень та швидкісних параметрів.** Для того, щоб дослідити весь простір початкових значень та швидкісних параметрів щодо генерації класів траєкторій, визначених на першому кроці, генерується матриця випадкових початкових значень та швидкісних параметрів на основі ймовірнісних розподілів у визначених інтервалах. У даній роботі ми припускаємо, що початкові значення та швидкісні параметри розподілені рівномірно на інтервалах. Кожен стовпчик відповідає множині значень одного параметру -- або початкове значення, або швидкісний параметр. Кожен рядок є набором початкових значень та швидкісних параметрів для одного запуску моделі на основі ФДР:

$$M = \begin{pmatrix} V_0^1 & F_0^1 & C_0^1 & m_0^1 & \alpha_L^1 & \theta_L^1 & \gamma_L^1 & \alpha^1 & \mu_C^1 & \rho^1 & \mu_f^1 & \eta^1 & \sigma^1 & \mu_m^1 \\ V_0^2 & F_0^2 & C_0^2 & m_0^2 & \alpha_L^2 & \theta_L^2 & \gamma_L^2 & \alpha^2 & \mu_C^2 & \rho^2 & \mu_f^2 & \eta^2 & \sigma^2 & \mu_m^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ V_0^N & F_0^N & C_0^N & m_0^N & \alpha_L^N & \theta_L^N & \gamma_L^N & \alpha^N & \mu_C^N & \rho^N & \mu_f^N & \eta^N & \sigma^N & \mu_m^N \end{pmatrix} \in R^{N \times 14}$$

**3. Запуск моделі і класифікація набору вхідних даних.** Кожен набір початкових значень та швидкісних параметрів, згенерованих на другому кроці, використовуються в якості входу для моделі протипухлинного імунітету. Чисельне інтегрування рівнянь здійснюється за допомогою методу Адамса [Хайрер, Нерсет]. Вихідні траєкторії класифікуються на основі критеріїв, запропонованих на першому кроці. Виходячи з результатів класифікації наборам початкових значень і швидкісних параметрів приписуються відповідні атрибути класів.

**4. Побудова матриці залежностей між початковими значеннями та між швидкісними параметрами.** Метод припускає, що для форми траєкторій системи співвідношення між початковими значеннями та між швидкісними значеннями є набагато важливішими порівняно з їх абсолютними значеннями. Тому будується матриця, що включає інформацію у категоризованому кодованому вигляді про співвідношення між початковими значеннями та між швидкісними параметрами, згенерованими на кроці 2:

$$\text{Тут } x(u, v) = p(u, v) = \begin{cases} 0, & \text{if } u < v \\ 1, & \text{if } u = v \\ 2, & \text{if } u > v \end{cases}$$

$C_l \in \overline{1,4}$  - значення атрибуту класу, пов'язані з відповідними формами траєкторій.

Отже, на даному кроці чисельні значення початкових значень та швидкісних параметрів трансформуються у категоріальні значення атрибутів наборів навчальних даних. Оскільки ймовірність рівності випадкових чисел дорівнює нулю, то матриця  $D$  виглядає свого роду «бінаризацією» співвідношень між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Тобто матриця  $D$  включатиме лише значення 0 та 2.

5. Застосування алгоритму послідовного покриття до співвідношень між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Матриця бінарних співвідношень  $D$ , побудована на кроці 4, є набором навчальних даних для алгоритму послідовного покриття. Побудований набір класифікаційних правил міститиме перевірку співвідношень між початковими значеннями та

швидкісними параметрами в антецедентах. В якості консеквентів правил будуть класи траєкторій моделі  $C \in \overline{1,4}$ .

**Висновки.** Існує чимало реалізацій алгоритму послідовного покриття побудови класифікаційних правил, зокрема у складі програм Mathcad, StatSoftStatistica і ін. Суттєвою перевагою даної реалізації є те, що алгоритм розвинено до Інтернет-проекту, де до формування навчальних наборів залучаються експерти з Інтернет-доступом, що значно розширює та балансує множину навчальних наборів.

### Список літератури

1. Stiell IG, Wells GA: Methodologic Standards for the Development of Clinical Decision Rules in Emergency Medicine. *Annals of Emergency Medicine* 1999; 33:4, pp.437-447.
2. Laupacis A, Secar N, Stiell IG: Clinical prediction rules: A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277: 488-494.
3. Essex B, Healy M: Evaluation of a rule base for decision making in general practice. *British Journal of General Practice*, 1994, 44, 211-213.
4. Lea A. Segel, *Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology*. CUP Archive, 1980 – 757 pp.
5. YvonneKoch, ThomasWolf, PeterK. Sorger, RolandEils, BenediktBrars, *Decision-TreeBasedModelAnalysisforEfficient Identification of Parameter Relations Leading to Different Signaling States / PLOS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org)*, December 2013, Volume 8, Issue 12, e82593
6. ClemensKuhn, ChristophWierling, AlexanderKuhn, EddaKlipp, GeorgiaPanopoulou, HansLehrachandAlbertJPoustka, *MonteCarloanalysisofODEModeloftheSeaUrchinEndomesodermNetwork / BMCSystemsBiology*, 2009, 3:83 doi: 10.1186/1752-0509-3-83.
7. Ахо А., Хопкрофт Дж., Ульман Дж., Построение и анализ вычислительных алгоритмов. – М.: Мир, 1979, 536 стр.
8. Гвоздецька І.С. Математичні моделі пухлинного росту на основі динаміки Гомперца / Дис. на здобуття наукового ступеня кандидата техн. наук. – Тернопіль: 2012, 130с.
9. Хайрер Э., Нерсетт С., Ваннер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. – М.: Мир, 1990. – 512 с.

### References

1. Stiell IG, Wells GA: Methodologic Standards for the Development of Clinical Decision Rules in Emergency Medicine. *Annals of Emergency Medicine* 1999; 33:4, pp.437-447.
2. Laupacis A, Secar N, Stiell IG: Clinical prediction rules: A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277: 488-494.
3. Essex B, Healy M: Evaluation of a rule base for decision making in general practice. *British Journal of General Practice*, 1994, 44, 211-213.
4. Lea A. Segel, *Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology*. CUP Archive, 1980 – 757 pp.
5. YvonneKoch, ThomasWolf, PeterK. Sorger, RolandEils, BenediktBrars, *Decision-TreeBasedModelAnalysisforEfficient Identification of Parameter Relations Leading to Different Signaling States / PLOS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org)*, December 2013, Volume 8, Issue 12, e82593
6. ClemensKuhn, ChristophWierling, AlexanderKuhn, EddaKlipp, GeorgiaPanopoulou, HansLehrachandAlbertJPoustka, *MonteCarloanalysisofODEModeloftheSeaUrchinEndomesodermNetwork / BMCSystemsBiology*, 2009, 3:83 doi: 10.1186/1752-0509-3-83.
7. AhoA., Hopcroft J., Ullman J., *Constructionandanalysisofcomputationalalgorithms*. - M.: World, 1979, 536 p.
8. Gvozdetska IS *Mathematical models of tumor growth based on the dynamics Gompertz / Dis. for the degree of Candidate of Sc. sciences*. - Ternopol: 2012. 130 p.
9. Hayrer E., Nersett S., G. Wanner. *Solutions of ordinary differential equations. Non-rigid task*. - M.: Peace, 1990. – 512 p.

Стаття надійшла до редакції 22.03.2016.