

ЭМЕРДЖЕНТНОСТЬ КЛАСТЕРА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

© Леонид Михайлович Макаров^{1,2}, Александр Владимирович Поздняков²,
Владимир Иванович Полищук²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций имени профессора М.А. Бонч-Бруевича. 193232, г. Санкт-Петербург, пр. Большевиков, д. 22, к. 1

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Леонид Михайлович Макаров — к.т.н., профессор, кафедра интеллектуальных систем автоматизации и управления. E-mail: biopet@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2661-6618

Для цитирования: Макаров Л.М., Поздняков А.В., Полищук В.И. Эмерджентность кластера биохимических показателей функционального состояния организма // Визуализация в медицине. 2023. Т. 5. № 4. С. 25–30.

Поступила: 31.08.2023

Одобрена: 02.10.2023

Принята к печати: 07.12.2023

Резюме. Показана возможность использования компьютерной технологии в формировании набора типичных биомаркерных показателей, характеризующих состояние организма, необходимых в предварительной процедуре синтеза суждения о функциональном состоянии организма человека. Используя типичный набор биомаркеров, демонстрируется возможность создания математической модели, которая воспроизводится на основе базовых терминов и аксиоматических понятий биологической термодинамики используемых для решения многочисленных задач медицинской диагностики.

Ключевые слова: компьютерная модель; кластер биомаркеров; информационная энтропия.

EMERGENCE OF A CLUSTER OF BIOCHEMICAL INDICATORS THE FUNCTIONAL STATE OF THE BODY

© Leonid M. Makarov^{1,2}, Alexander V. Pozdnyakov², Vladimir I. Polishchuk²

¹ Saint Petersburg State University of Telecommunications named after prof. M.A. Bonch-Bruevich. Bolshevikov Ave., 22, building 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 193232

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Leonid M. Makarov — Candidate of Technical Sciences, Professor, Department Intelligent Automation and Control Systems. E-mail: biopet@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2661-6618

For citation: Makarov LM, Pozdnyakov AV, Polishchuk VI. Emergence of a cluster of biochemical indicators the functional state of the body. Visualization in medicine (St. Petersburg). 2023;5(4):25-30.

Received: 31.08.2023

Revised: 02.10.2023

Accepted: 07.12.2023

Abstract. The possibility of using computer technology in the formation of a set of typical biomarker indicators characterizing the state of the body, necessary in the preliminary procedure for the synthesis of judgments about the functional state of the human body, is shown. Using a typical set of biomarkers, the possibility of creating a mathematical model is demonstrated, which is reproduced on the basis of basic terms and axiomatic concepts of biological thermodynamics used to solve numerous problems of medical diagnostics.

Key words: computer model; biomarker cluster; information enthalpy.

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека в терминах биологической термодинамики позиционируется открытой системой, в которой постоянно сохраняется способность поддерживать множество внутренних функциональных процессов, направленных на сохранение

динамического равновесия, — закона гомеостаза. Диссипативные системы подобного типа активно изучаются средствами математического моделирования с целью воспроизведения прогнозов развития событий, базирующихся на понятиях патологии разных заболеваний [1, 2, 4]. В медицинской практике практически любое нарушение функцио-

нального состояния организма обладает набором показателей, в явной или почти явной форме идентифицирующим наличие конкретного заболевания. Набор показателей для конкретного заболевания образует кластер, формально способный обладать большой размерностью. В то же время особенности протекания заболеваний связаны с патофизиологическими механизмами изменения функционирования органов и подсистем организма. Отображение клинико-лабораторных показателей, как правило, выраженных в терминах биохимии, а затем достоверная интерпретация представляется важным условием в постановке объективного диагностического суждения.

Для математических моделей характерно использование информационных конструкций описания объектов и процессов. Информационная модель создается на основе биофизических понятий и принципов с учетом сложности наблюдаемых событий. В частности обсуждение вопросов жизнедеятельности организма и создание описания естественных функционально связанных потоков событий реализуется посредством модели, представленной в терминах биологической термодинамики в формате энтальпии, где в качестве информационной единицы рассматривается бит. Посредством понятия информационной энтропии представляется возможным выделить: возбужденное, заторможенное и спокойное, нейтральное функциональное состояние организма.

По определению «энтропия» — это физическая величина, характеризующая качественное состояние термодинамической системы. Энтропия является аддитивной функцией, которая характеризует суммарный потенциал всех составляющих ее частей. В терминах биологии это означает, что энтропия всего организма является аддитивной функцией отдельных функциональных процессов живого организма.

Дополняя это понятие информационной компонентой, можно рассматривать энтропию как оценку компактности группы показателей, формирующих некоторое представление о функциональных событиях в сложной системе, представленной живым организмом. Такое представление об энтропии, как хорошо известном показателе динамической системы, инициализирует естественную возможность воспроизведения математической модели, содержащей несколько взаимосвязанных элементов. В таком случае определим энтропию как дискретное количество энергии системы, состоящей из нескольких определенным образом сгруппированных элементов, обладающих информационными показателями.

Катехоламины, обнаруживаемые в организме человека, являются в своей основе нейромедиаторами, способными влиять на функциональное состояние организма. Наиболее важные химические соединения представлены серотонином, дофамином, адреналином и норадреналином. Эти вещества в основном синтезируются модулярными клетками надпочечников и ганглиями нервной системы. Серотонин поддерживает активность каналов нейросети структур головного мозга (СГМ). В нормальном состоянии при равновесных факторах влияние этого медиатора практически сводится к нулевому показателю, в терминах информационной энтропии. Для дофамина характерно проявлять активные свойства в мозге при наличии позитивных факторов. Адреналин и норадреналин обладают равными возможностями стимулировать активность организма во время сна и бодрствования.

Рассматриваемая группа нейромедиаторов представляет водорастворимые химические соединения, которые могут транспортироваться с кровью в растворенном виде в плазме. Именно благодаря этому адреналин способен проникать в различные органы и подсистемы организма, где происходит запуск или торможение важных, с точки зрения гомеостаза, функциональных процессов.

В таком понимании изучение особенностей проявления одного функционального процесса в организме можно проводить по набору параметров, характеризующих смену событий, для другого выделенного процесса. Общее представление о функциональном состоянии организма можно создать по результатам обследования СГМ, используя методику формирования МРТ-фреймов. Данное исследование позволяет на фреймах магнитно-резонансной томографии (МРТ) выделить информационно значимые фрагменты, соотносимые с нарушениями рабочих процессов нейронной сети СГМ.

Типичное в настоящее время заболевание рассеянного склероза (РС), наблюдаемое в разных возрастных группах, характеризуется расстройством рабочих процессов центральной нервной системы (ЦНС) человека. Фрагментарное поражение ЦНС проявляется разрушением миелиновой оболочки нейронов спинного и головного мозга. Многочисленные медицинские исследования РС в настоящее время воспроизвели информационные ресурсы в сети Интернет, где сосредоточены основные биомаркерные показатели заболевания [5, 7, 8]. Несмотря на наличие возможности ознакомиться с результатами клинических исследований разных возрастных групп пациентов, диагностические суждения о РС чрезвычайно трудно интерпретировать. В первую очередь это связано с большой

вариабельностью описаний близких по симптоматике нарушений РС [6]. Использование интеллектуальных технологий на информационном пространстве Интернет позволяет создать логические суждения по биомаркерным данным РС в терминах и понятиях биологической термодинамики, основанных на определении энтропии парных сочетаний атомов структуры химического соединения H_e (бит) [3].

Поддержка нормального функционального состояния организма осуществляется посредством генерации множества информационных сигналов, распространяемых по нейронной сети, основная масса которой сосредоточена в СГМ.

Нейрон представлен центральным ядром. Аксон, как главный «кабель» нейрона, обладает миелиновой оболочкой. В определенном смысле — это электрическая линия передачи нейронных импульсов. Нарушение миелиновой оболочки порождают «искажения в управляющем сигнальном пакете». Такие нарушения создают предпосылки искажения «информационных потоков» нейронной сети, что и проявляется в многочисленных и разнообразных нарушениях организма. В этом контексте миелиновая оболочка рассматривается как биохимический материал, синтезируемый олигодендроцитами и клетками Шванна. Нарушение столь необходимого для нейронной сети синтеза миелина можно обнаружить при МР-исследовании.

Морфологическая особенность миелина проявляется в способности спирального обвития отростков олигодендроглиоцитов в ЦНС и шванновских клетках на периферии, вокруг аксонов нейронов [9]. Можно сказать, что миелин представляет конструкцию изоляционной мембраны, способной поддерживать высокоскоростной режим передачи нервных импульсов. Действительно, нарушение диэлектрических свойств мембраны характеризуется изменением химического состава нейронного волокна, а следовательно, изменяет уровень энтропии, который в идеальном случае для модели диэлектрика соответствует $H_e \approx 0$ (бит).

Одной из биохимических характеристик, которая отличает миелин от других биологических мембран, является высокое соотношение липид/белок. Белки составляют от 25 до 30% массы сухого вещества миелиновой оболочки. На долю липидов приходится приблизительно 70–75% сухой массы белого вещества ЦНС. Липиды участвуют в организации информационных потоков физиологической регуляции в организме, при которой нервные импульсы и переносимые кровью и лимфой вещества инициализируют рабочие процессы жизнедеятельности. Высшие центры нейрогуморальной ре-

гуляции находятся в гипоталамусе, а возникающее в коре головного мозга возбуждение передается через его подкорковые элементы посредством потоков крови и лимфы в различные участки организма. Этот факт известен как нейрогуморальная регуляция, в которой биохимический состав крови является объектом анализа.

Нейрогуморальная регуляция выполняет основную роль в гомеостазе, осуществляя поддержку внутренних процессов организма, которые обеспечивают нормальный режим работы организма с учетом постоянной смены внутренних и внешних факторов. Выделим типичные нейрогуморальные регуляторы (табл. 1), образующие кластер, которые участвуют в формировании суждения о наличии РС.

Серотонин — относительно простое по химическому строению вещество. Это биогенный мономер, который активно участвует в организации и передаче нейронных импульсов.

Дофамин — нейромедиатор, продуцируется эндокринными клетками головного мозга и реализуется в процессе когнитивной деятельности. Недостаток или избыток нейромедиатора влияет на психофизиологическое состояние организма, в частности способствует развитию нервно-психических заболеваний, а также заболеваний Альцгеймера и Паркинсона. Своевременное поступление нейромедиатора в организм и в необходимом количестве создает комфортные условия жизнедеятельности.

Адреналин — гормон, синтезируется мозговым веществом надпочечников, которое является частью надпочечниковой железы, состоящей из хромаффинных клеток, которые выделяют катехоламины, включая эпинефрин, норадреналин и небольшое количество дофамина в ответ на стимуляцию симпатическими преганглионарными нейронами. При стрессовых ситуациях количество адреналина в крови резко увеличивается.

Норадреналин — нейромедиатор, который образуется в симпатических нервных окончаниях мозгового вещества надпочечников, центральной нервной системе из дофамина. Норадреналин синтезируется на основе адреналина.

Таблица 1

Биомаркеры		
Нейромедиатор	Химическое соединение	Информационная энтропия H_e , бит
Серотонин	$C_{10}H_{12}N_2O$	0,001
Дофамин	$C_8H_{11}NO_2$	2
Адреналин	$C_9H_{13}NO_3$	3
Норадреналин	$C_8H_{11}NO_3$	3

Наряду с этим типичным набором биомаркеров рассматривают сложное биохимическое соединение — мелатонин ($C_3H_{12}N_2O_2$). Мелатонин не только способствует запуску циркадных ритмов, но одновременно с этим является важным модулятором активности генов. В реализации избирательного действия мелатонина весьма существенную роль играют разнообразные рецепторы, локализующиеся в разных тканях организма. Этот феномен обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона. В первую очередь надо отметить способность мелатонина влиять на активность многих генов в центральной нервной системе, прежде всего в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, в отдельных частях гипофиза, и в некоторых периферических тканях. Взаимодействие эпигенетических факторов с «часовыми» генами (*PER*, *CLOCK*, *BMAL*, *CRY*) задает фотопериодический мониторинг циркадных и сезонных изменений физиологических функций организма. Среднесуточная норма мелатонина в крови составляет 633,25 моль/мл. Повышение содержания данного вещества может наблюдаться при психических отклонениях, например при шизофрении или депрессии, эндокринных расстройствах, например при повышении функциональной активности эпифиза, а также при некоторых других патологиях. Снижение мелатонина характерно для выраженного дефицита витаминов и минералов, заболеваний печени, опухолей эпифиза.

Все повреждения миелиновой оболочки или дефекты, возникшие в период ее формирования, приводят к серьезным, иногда неизлечимым заболеваниям. Среди них наиболее известен РС — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно молодых людей.

Разрушается миелин и при инсультах, которые встречаются не только у взрослых (в первую очередь, как принято считать, у пожилых людей), но и у детей, включая нерожденных. Внутритробрный инсульт чаще всего случается после 28-й недели беременности, у детей — через месяц после рождения. Инсульт у плода приводит к развитию пороков головного мозга, а у детей может вызвать детский церебральный паралич в раннем возрасте.

О «качестве» миелиновой оболочки СГМ обычно воспроизводят суждение на основе процедуры создания фреймов МРТ, с помощью которой обычно удается обнаруживать дефекты миелина, которые влекут психофизиологические изменения в работе СГМ (рис. 1).

Нарушения психофизиологического характера обладают таксономией. В зависимости от времени возникновения нарушения выделяют врожденные

и приобретенные. Кроме того, выделяют нарушения органические (поражение материальной структуры мозга) и функциональные (дизинтеграция различных мозговых структур).

Дополнительными средствами анализа, посредством моделей и вычислительных средств, рассматривается распространенность патологического процесса, которая фиксируется как локальная область (рассматривается только один участок коры головного мозга) или диффузная область нарушения.

Используя базовые постулаты биологической термодинамики и оперируя понятиями о диссипативных процессах, с одной стороны, постоянно поддерживающих гомеостаз, а с другой стороны — реализующих множество процессов обновления биологических структур, необходимо понимать специфичность запуска и реализации энергетических процессов в живом организме. Большое разнообразие таких процессов актуализирует вопрос поиска алгоритмов интеллектуального анализа, реализуемого вычислительными средствами в реальном масштабе наблюдения за избранным процессом.

Формально представленные к рассмотрению элементы кластера (табл. 1), позиционируемые в качестве биомаркеров РС, дополним мелатонином и проведем расчет оценки информационной компактности L_p , по выражению (1) с учетом реферативных показателей (табл. 2).

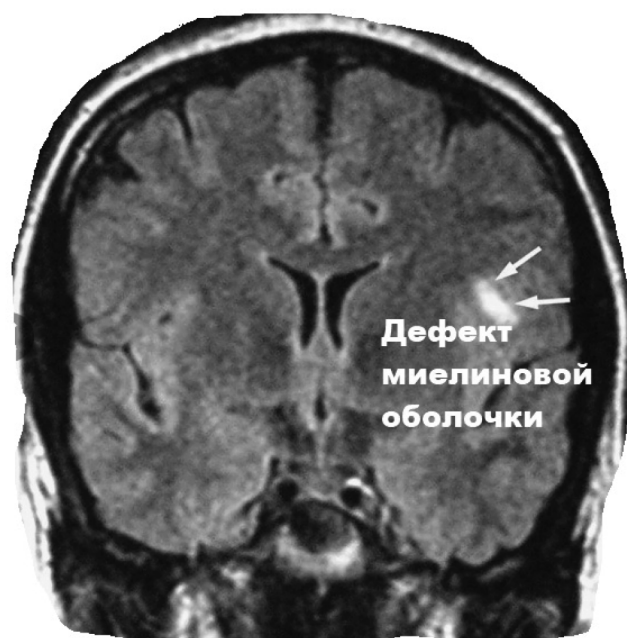


Рис. 1. Фрейм структуры головного мозга, полученный в процедуре магнитно-резонансной томографии

$$L_p - \left(2a \left(2,28 - \left(\frac{ABS(a-b)^{1,3}}{a} \right) + 4 \right) \right), (1)$$

где *a* — атомарная масса; *b* — количество элементов в кластере химического соединения.

В терминах биологической термодинамики информационный показатель компактности сложного химического соединения оценивается на интервале оценок от нуля до единицы. При равенстве вариативных показателей *a* и *b* обобщенный показатель *L_p* приобретает значение единицы. Это наилучший показатель компактности химического соединения. В противном случае, при отсутствии равенства указанных показателей обобщенный показатель *L_p* приобретает меньшие значения. Проведенный расчет на группе биохимических соединений демонстрирует наличие возможности выбрать наиболее компактное химическое соединение, что в действительности и отражает существенность тезиса о химическом подобии. В частности, для химических соединений адреналин и норадреналин в терминах классической фармакологической кинетики четко указывается на тот факт, что действие норадреналина связано с преимущественным влиянием на α-адренорецепторы. Норадреналин отличается от адреналина гораздо более сильным сосудосуживающим и прессорным действием, значительно меньшим стимулирующим влиянием на сокращения сердца, слабым действием на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, слабым влиянием на обмен веществ. Данное свойство норадреналина обнаружено на модели расчета компактности (*L_p*).

Принимая во внимание наличие в живом организме как минимум двух категорий сопряженных процессов тонизирующего и седативного характера, актуализируется многоплановая проблема выбора биомаркеров. Применение известных постулатов биофизики и математического анализа сложных систем представляется целесообразным в создании кластерных моделей информационного содержания, оценивающих компактность элемен-

тов и вместе с тем позволяющих создавать прогноз предстоящих событий.

По существу оперируя основными понятиями и определениями биологической термодинамики и принимая во внимание диссипативный характер процессов в живом организме, позиционируемых в терминах информационной энтропии, представляется логически обоснованным рассматривать математические модели анализа жидких биологических сред: крови, лимфы, ликвора, пота, слезной жидкости, мочи, слюны, семенной жидкости, экскретов различных желез. Обладая хорошо развитым набором медицинских аналитических комплексов, способных с высокой точностью и оперативно установить количественные показатели ингредиентов жидких сред, реализуется возможность использования потенциала интеллектуальных компьютерных технологий, направленных на воспроизведение логически обоснованных диагностических суждений о функциональном состоянии организма человека, в частности с установленными признаками заболевания РС.

Биофизика математических информационных моделей, составляющих основы логических медицинских суждений, сформированных в терминах задач диагностики функционального состояния организма человека, позволяет формализовать процесс концентрации необходимых массивов показателей применительно к разным возрастным группам, группам с разной профессиональной ориентацией и группам с уникальной геолокацией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Таблица 2

Типичный набор нейрогуморальных биохимических соединений

Элемент кластера	Химическая формула	Атомарная масса, <i>a</i>	Количество элементов в кластере Моль/мл (<i>b</i>) <i>m</i> × 10 ⁻¹⁵	Показатель информационная компактности, <i>L_p</i>
Серотонин	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	176,21	0,567	10,54
Дофамин	C ₈ H ₁₁ NO ₂	153,12	0,424	10,54
Адреналин	C ₉ H ₁₃ NO ₃	183,207	0,436	10,54
Норадреналин	C ₈ H ₁₁ NO ₃	169,18	4,412	11,62
Мелатонин	C ₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232,35	633,25	2,54

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров Л.М. Формализм вычисления оценки эмерджентности. Наука, техника и образование. 2020; 1(65): 5–8. DOI: 10.24411/2312-8267-2020-10101.
2. Makarov L., Pozdnyakov A. Telomere and life metrics. Prospects and key tendencies of science in contemporary world Proceedings of XVII International Multidisciplinary Conference. M.; 2022: 6–9. DOI: 10.32743/Spain Conf.2022.3.17.336039.
3. Макаров Л.М. Информационная энтропия International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Collection of scientific articles LXVII International correspondence scientific and practical conference. 2020: 7–12. DOI: 10.24411/2542-0798-2020-16702.
4. Макаров Л.М., Поздняков А.В. МРТ диагностика и компьютерный анализ. International science review of the problems and prospects of modern science and education. LVIII international correspondence scientific and practical conference. Editor: Emma morgan. 2019: 98–105. DOI: 10.24411/2542-0798-2019-15802.
5. Bergamaschi R., Berzuini C., Romani A., Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing — remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. J Neurol Sci. 2001; 189(1-2): 13–21. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00572-X.
6. Boyko A.N., Mugutdinova B.T., Mugutdinov T.M. Prognostic significance of neuropsychological tests in patients with typical relapsing multiple sclerosis. Medicinskij Alfavit. 2018; 2(17): 354. Accessed February 9, 2021.
7. Tilling K., Lawton M., Robertson N. et al. Modelling disease progression in relapsing-remitting onset multiple sclerosis

using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort.

8. Health Technol Assess Winch Engl. 2016; 20(81): 1–48. DOI: 10.3310/hta20810
9. Pritzker L.B., Joshi S., Harauz G. Biochemistry. 2000; 39(18): 5382–8.

REFERENCES

1. Makarov L.M. Formalizm vychisleniya otsenki emerdzhentnosti. [Formalism for calculating the emergence score]. Nauka, tekhnika i obrazovaniye. 2020; 1(65): 5–8. DOI: 10.24411/2312-8267-2020-10101. (in Russian).
2. Makarov L., Pozdnyakov A. Telomere and life metrics. Prospects and key tendencies of science in contemporary world Proceedings of XVII International Multidisciplinary Conference. M.; 2022: 6–9. DOI: 10.32743/Spain Conf. 2022.3.17.336039.
3. Makarov L.M. Informatsionnaya entropiya. [Information entropy]. International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Collection of scientific articles LXVII International correspondence scientific and practical conference. 2020: 7–12. DOI: 10.24411/2542-0798-2020-16702. (in Russian).
4. Makarov L.M., Pozdnyakov A.V. MRT diagnostika i komp'yuternyy analiz. [MRI diagnostics and computer analysis]. International science review of the problems and prospects of modern science and education. LVIII international correspondence scientific and practical conference. Editor: Emma morgan. 2019: 98–105. DOI: 10.24411/2542-0798-2019-15802. (in Russian).
5. Bergamaschi R., Berzuini C., Romani A., Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing — remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. J Neurol Sci. 2001; 189(1-2): 13–21. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00572-X.
6. Boyko A.N., Mugutdinova B.T., Mugutdinov T.M. Prognostic significance of neuropsychological tests in patients with typical relapsing multiple sclerosis. Medicinskij Alfavit. 2018; 2(17): 354. Accessed February 9, 2021.
7. Tilling K., Lawton M., Robertson N. et al. Modelling disease progression in relapsing-remitting onset multiple sclerosis using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort.
8. Health Technol Assess Winch Engl. 2016; 20(81): 1–48. DOI: 10.3310/hta20810
9. Pritzker L.B., Joshi S., Harauz G. Biochemistry. 2000; 39(18): 5382–8.