

Д. В. СНЕЖКО, Н. Н. РОЖИЦКИЙ, д-р физ.-мат. наук

ИНФОРМАЦИОННАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ КОМПОНЕНТОВ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ СИСТЕМЫ

Успешное функционирование современных инструментальных методов анализа, включая разнообразные биомедицинские устройства, в том числе объединенные в сложные системы в составе компьютерных сетей, основано на переработке значительных массивов аналитических информационных потоков [1]. Последние возникают при обработке данных результат регистрации сигналов, производимых различными объектами и/или процессами, которые исследуются, т.е. аналитических сигналов. Применительно к аналитическим задачам данные и информация – важные и дорогостоящие объекты, поскольку на их получение затрачиваются существенные материальные ресурсы, усилия исследователей, аналитиков, медиков. Отсюда для принятия решений по результатам анализа информация должна храниться так, чтобы она была легко доступна для пользователей, но защищена от несанкционированного доступа других лиц. Такую задачу решает соответствующее программное обеспечение.

Целью настоящей работы является рассмотрение информационного пространства и определение информационных каналов внутри компьютеризованной системы хемилюминесцентного анализа, а также постановка и решение основных задач при разработке программного обеспечения системы, включающего интерфейс, которое определяет информационную совместимость. Сформулированные цель и задачи являются весьма актуальными, учитывая активизацию исследований в этом направлении в мире и, в то же время, недостаточность разработок в данной области в Украине. Необходимость в них чрезвычайно высока вследствие снижения показателя здоровья населения, вызванного рядом хорошо известных причин. Поэтому разработка современного отечественного аналитического медицинского оборудования, технологий и методик анализа, способных конкурировать с лучшими образцами зарубежных производителей, по крайней мере, по информационным и экономическим показателям, является одной из приоритетных целей, что отмечено в программах Министерства образования и науки и Минздрава Украины.

Программное обеспечение для обработки данных (ОД), составления их баз, защиты и пр. можно классифицировать различными способами. Наибольший интерес представляет обработка числовых и нечисловых данных. При обработке числовых данных основными манипулируемыми элементами являются числа – скаляры, векторы, матрицы и массивы высшего порядка, а соотношения между ними представляются кривыми, поверхностями, уравнениями [2]. Примерами нечисловых данных в рассматриваемой области могут служить списки пациентов, подвергшихся той или иной аналитической процедуре, перечни объектов анализа биопроб – аналитов, химические формулы лекарственных препаратов и пр. Отметим, что ОД отличается от обработки информации уровнем, но не технологией процедуры. Информацию можно представить как данные, наделенные определенным смыслом, т.е. данные плюс их семантическая интерпретация. Обработка данных часто основана на достаточно общих алгоритмах, в то время как обработка информации в ряде случаев ведется специфическими методами. Алгоритмические процессы, оперирующие совокупностями данных, представляют собой фундаментальную основу почти всей деятельности, связанной с ОД. Совокупность данных, подлежащих разделению между различными пользователями, которые могут быть скорректированы и изменены (но при сохранении их целостности), называют базами данных.

Базу данных можно представить себе как хранящуюся в памяти компьютера совокупность данных – систему, состоящую из различных компонентов, которые обеспечивают:

- 1) изменяемый во времени сбор данных (или информации) с минимальным дублированием;
- 2) средства управляемого и администрируемого доступа к данным;
- 3) создание средств, гарантирующих безопасность, секретность и целостность хранимых данных.

Именно природа дополнительных операций доступа (обновление, модификация, стирание, разделение и т.п.) определяет различие между базой данных и информационно-поисковой системой.

Для всех видов ОД общим является то, что основные используемые алгоритмы определяют процессы, оперирующие совокупностью данных и преобразующие их в иное представление, не обязательно нарушая их первоначальную форму. Чтобы пояснить сказанное, рассмотрим простую совокупность числовых данных, приведенную на рис. 1 слева в виде числовой матрицы. Здесь буквы a, b, c, d и т.д. представляют собой элементы числовых данных.

Составление алгоритма и последующая разработка программного обеспечения для обработки матрицы данных в целях получения образа, рис. 1, не является большой проблемой.

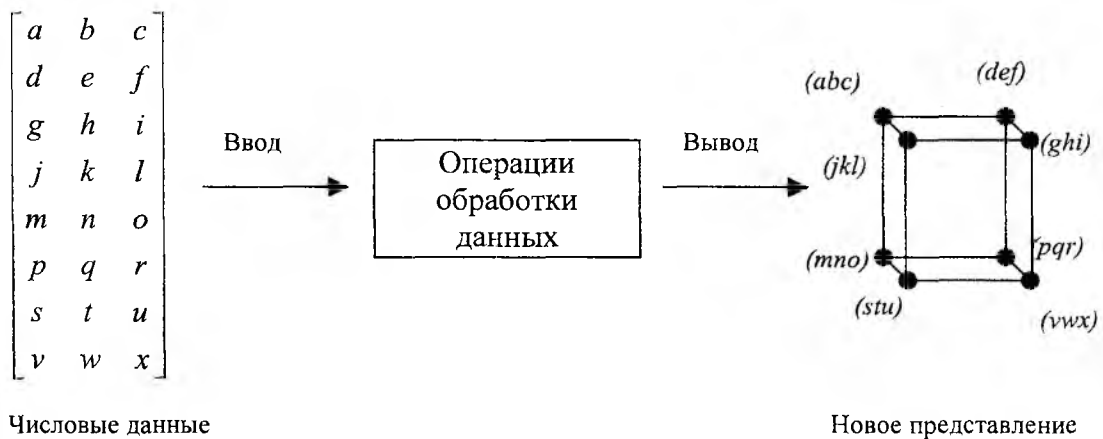


Рис. 1

Операции запоминания и поиска представляют собой, возможно, наиболее важные методы обработки информации во всех областях человеческой деятельности. Тенденции в развитии средств ОД направлены на увеличение функциональных возможностей, достижение лучших характеристик запоминающих устройств, доступность периферийных устройств и библиотек прикладных программ для технических, научных, статистических и других стандартных методов математической обработки данных.

Сбор данных является жизненно важным в самых разнообразных областях науки и техники – в медицине, пищевой и фармацевтической промышленности, экологии и т.д. Существует ряд причин, в силу которых сбору и хранению научных данных придается большое значение. Некоторые из них приведены ниже.

1. Исключение дублирования работ.
2. Обеспечение приемлемых стандартов.
3. Временные ряды и прогнозирование.
4. Законодательные цели.
5. Записи специальных событий.

Физические, химические и аналитические данные, относящиеся к химическим соединениям, важным для целей диагностики, могут иметь широкое множество типов и форматов, например:

- 1) числовая информация (рассмотрена выше на примере рис. 1);
- 2) текстовая информация;
- 3) графическая и акустическая информация.

Из всех этих видов данных проще всего компьютеризировать числовые и текстовые данные. Однако современные технологии позволяют компьютеризировать и информацию, относящуюся к категории 3).

Простейшие элементы можно сгруппировать в более сложную единицу количества данных, называемую записью. Запись обычно имеет структуру, определяющую способ, которым отдельные элементы данных могут быть организованы в единое целое. Так, в записи следует учитывать три важных фактора каждого простейшего элемента: его тип, размер и положение внутри записи. Совокупность записей, объединенных с определенной целью, называется файлом данных или информацией.

База данных изучения любого аналитического процесса, в том числе биомедицинских исследований, представляет собой по существу совокупность файлов данных, организованных таким образом, чтобы дублирование данных (или их избыточность) было минимальным. Более того, база данных определяет и контролирует способы, с помощью которых осуществляется доступ к хранимым в памяти данным, а также определяет круг лиц, которым разрешен доступ.

Проиллюстрируем вышесказанное на примере биомедицинской техники и технологии. Резкое возрастание внимания к данной области и, в первую очередь, аналитическим системам, обусловлено целым рядом причин. До недавнего времени разрабатывалось достаточно мало медицинской аппаратуры и методик анализа, а сложность некоторых образцов вызывала необходимость специальной подготовки персонала. Однако современный уровень автоматизации и интеллектуализации медицинской техники сделал возможным значительно упростить работу операторов.

Учитывая мировые тенденции в области высоких технологий и развитие рынка, весьма актуальным является построение медицинских аналитических систем на базе явления хемилюминесценции [3]. При этом важной проблемой является создание аналитических компьютеризированных хемилюминесцентных систем, предназначенных для проведения жидкофазных гематологических исследований, объединенных в компьютерные сети. В соответствии с этим необходимо решение задачи информационной совместимости компонентов подобной системы.

Хемилюминесцентные (ХЛ) методы анализа основаны на регистрации фотонов люминесценции, испускаемой объектами при неоптическом химическом возбуждении. Данный оптический канал позволяет получать разнообразную информацию о биофизических и биохимических процессах, протекающих в живых организмах на молекулярном уровне в норме и патологии, проводить диагностику заболеваний путем измерения люминесценции белковых молекул, клеток и более сложных структур, биологических жидкостей и пр. Такая информация представляет большой интерес для медиков в плане диагностики состояния человека. Методы ХЛ-анализа успешно применяют для контроля фармакокинетики и определения очень низких концентраций лекарственных препаратов в крови и других биожидкостях, при исследовании циркуляции крови, проходимости сосудов. Хемилюминесценцию используют для изучения структуры биомакромолекул, поскольку люминесцентные параметры и характеристики (эффективность, длина волны максимума в спектре люминесценции, собственно её спектр, поляризация, перенос энергии электронного возбуждения и др.) очень чувствительны к изменению свойств окружения. Это дает возможность изучать

конформационные процессы биополимеров, миграцию энергии в биосистемах, структуру и свойства биомембран и др. [4 – 6]. Помимо этого хемиллюминесцентный иммунный анализ успешно конкурирует с радиоиммунным анализом, в качестве метки в котором выступает ХЛ-маркер, гораздо менее влияющий на процессы в пробе при исследовании, нежели радиоизотопная метка [7]. Разрабатываются модификации данного метода как, например, ферментный иммуносорбентный анализ. Наряду с этим все больше появляется методик по гематологическим исследованиям – оценка перекисного окисления липидов, определение содержания Ca^{2+} и др. Высокие метрологические характеристики данного метода анализа и низкая себестоимость обеспечивают спрос на него. Поэтому многие ведущие зарубежные производители аппаратуры ведут производство и разработку новых образцов аппаратуры, основанной на явлении ХЛ. Здесь следует отметить такие фирмы, как Precision System Science [8], Hamamatsu Photonics K.K., Systems Division [9], Perkin Elmer [10], Turner BioSystems [11], Byk-Sangtec Diagnostica GmbH & Co. KG и целый ряд других исследовательских институтов, университетов, компаний [12].

Рассмотрим основные задачи, которые стоят перед разработчиком аналитического медицинского оборудования. Аналитический процесс представляет собой процесс переработки данных, который на современном уровне реализуется применением ЭВМ. Автоматизация процесса подразумевает использование информационно-замкнутой системы, т.е. системы, обработка информации в которой происходит без вмешательства человека, однако с возможностью контроля. Для интеллектуализации ЭВМ, а именно, обеспечения ее функцией принимать решения, т.е. регулировать этот процесс самостоятельно, необходима формализация процесса принятия решения со сведением его к целесообразным логическим операциям. Под целесообразностью понимается направленное достижение цели функционирования системы. Сведение же к дуалистической форме принятия решения возможно применением булевой алгебры:

$$(N \vee R) \wedge [N \vee (R_1 \vee R_2)], \quad (1)$$

где N – не регулировать; R – регулировать; R_1, R_2 – другие направления регулирования.

Решение $(N \vee R)$ реализуется на основании статистической информации. Данный статистический подход применяется широко в медицине и обусловлен тем фактом, что задача выбора измерительного эталона (стандартного образца) на сегодняшний день практически неразрешима. Поэтому накопление и использование статистической информации об отдельных группах (разделение возможно по различным признакам: гендерному, возрастному и пр., в соответствии с решаемой проблемой) является наиболее приемлемыми на современном этапе.

Внедрение в медицинскую практику технологий из разнообразных областей вызывает ряд трудностей. Это напрямую связано со стыком множества научных областей, которые необходимо привлекать при построении медицинской аналитической системы (медицина, физика, химия, компьютерные науки, техника). Это вызывает необходимость привлечения различных специалистов, не в последнюю очередь – аналитиков, при разработке оборудования, структурная и функциональная сложность которого позволяет говорить о нем как о системе. Построение же системы можно представить в виде следующей схемы, показанной на рис.2. На представленной схеме овальными блоками иллюстрированы субъекты разработки, а прямоугольными – объекты. Т.е. на каждом этапе разработчик производит какой либо конечный продукт, который является исходным для дальнейшего преобразования в элемент аналитической системы. Приведенная схема не является строгой и может быть дополнена звеньями в цепи и/или дополнительной цепью, что зависит от конкретно решаемой разработчиками задачи.

При автоматизации аналитического процесса критический контроль и вытекающие из него решения в период между отбором пробы и получением результата анализа принимает на себя вычислительное устройство. При этом важнейшими внутренними контрольными функциями оказываются: 1) распознавание и устранение систематических погрешностей путем самонастройки; 2) распознавание и устранение случайных погрешностей и элиминирование выпадающих данных измерения; 3) постоянный контроль функционирования всех частей системы.

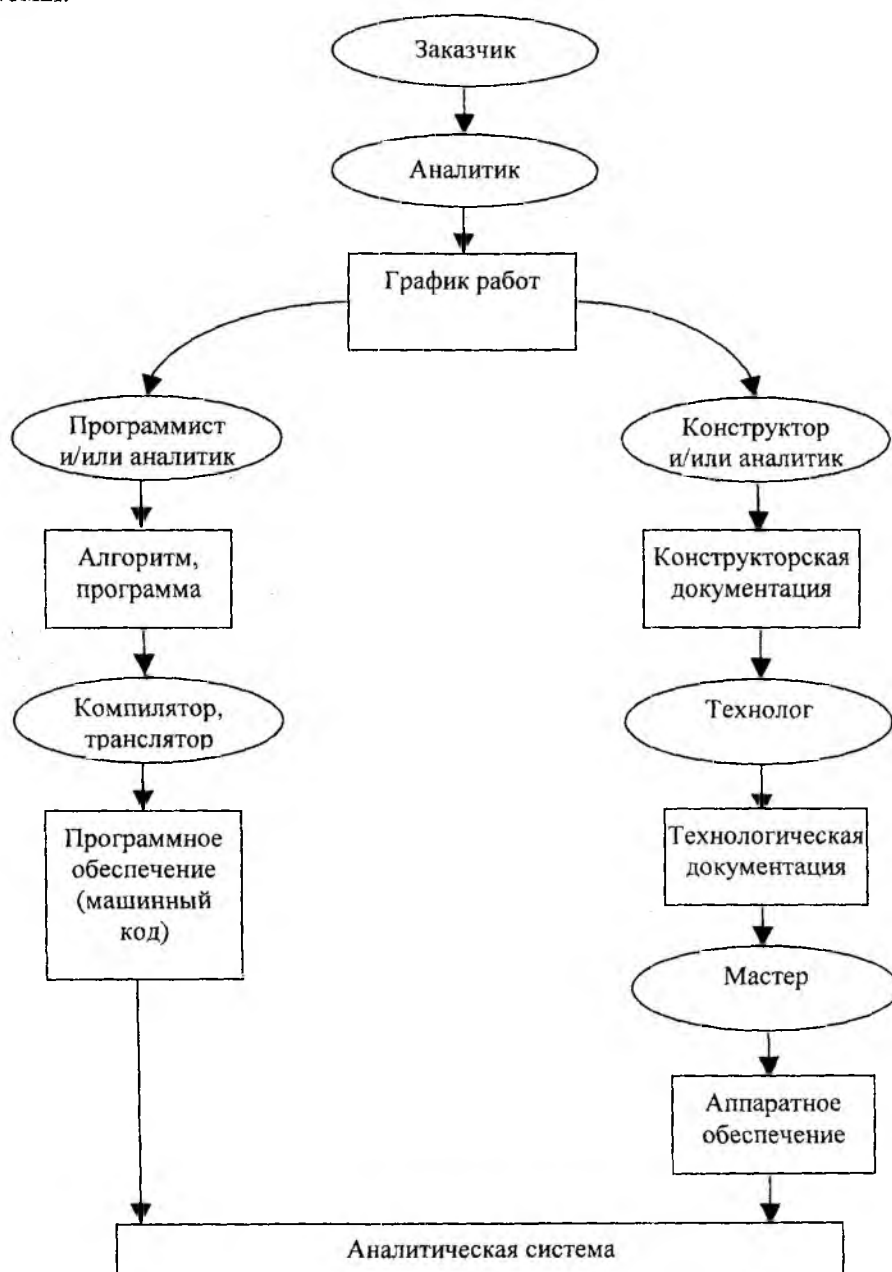


Рис. 2

Следует отметить, что при автоматизации аналитического процесса наибольшие трудности встают не при автоматизации собственного измерения, а отдельной части аналитического процесса – отбора пробы и ее подготовки. В медицинских исследованиях данные этапы является крайне важным и, в некоторых случаях, определяющими. Только точное соблюдение технологии проведения анализа, базирующейся на пробоотборе и пробоподготовке,

может гарантировать достоверность получаемой информации. Однако при этом практически невозможно полностью учесть человеческий фактор, который может проявиться не только со стороны исследователя, но и со стороны реципиента.

При построении аналитической аппаратуры выбирается процесс обработки информации, предоставляемой аналитическими сигналами. Под сигналами понимаем состояния и процессы материальных систем. Первичные сигналы могут нести различную информацию, однако лишь при выполнении трех обязательных условий, которым должен удовлетворять сигнал: 1) синтаксическое, 2) семантическое, 3) прагматическое, – можно сделать вывод об информативности того или иного сигнала. Таким образом, при анализе для выявления информационного сигнала необходимо выбрать такой метод, чтобы сигнал на выходе устройства преобразования был распознаваем, с возможностью его оценки для вынесения однозначного суждения о пробе. Отметим, что в пробе заложен ряд сигналов – значимые, мешающие, шумовые. С целью выделения первых применяется в нашем случае весьма информативный хемилюминесцентный метод анализа. На рис. 3 представлена структурная схема аналитической хемилюминесцентной системы исследования биопроб. Целью функционирования данной системы, как и любой аналитической системы, является получение информации об объекте исследования.

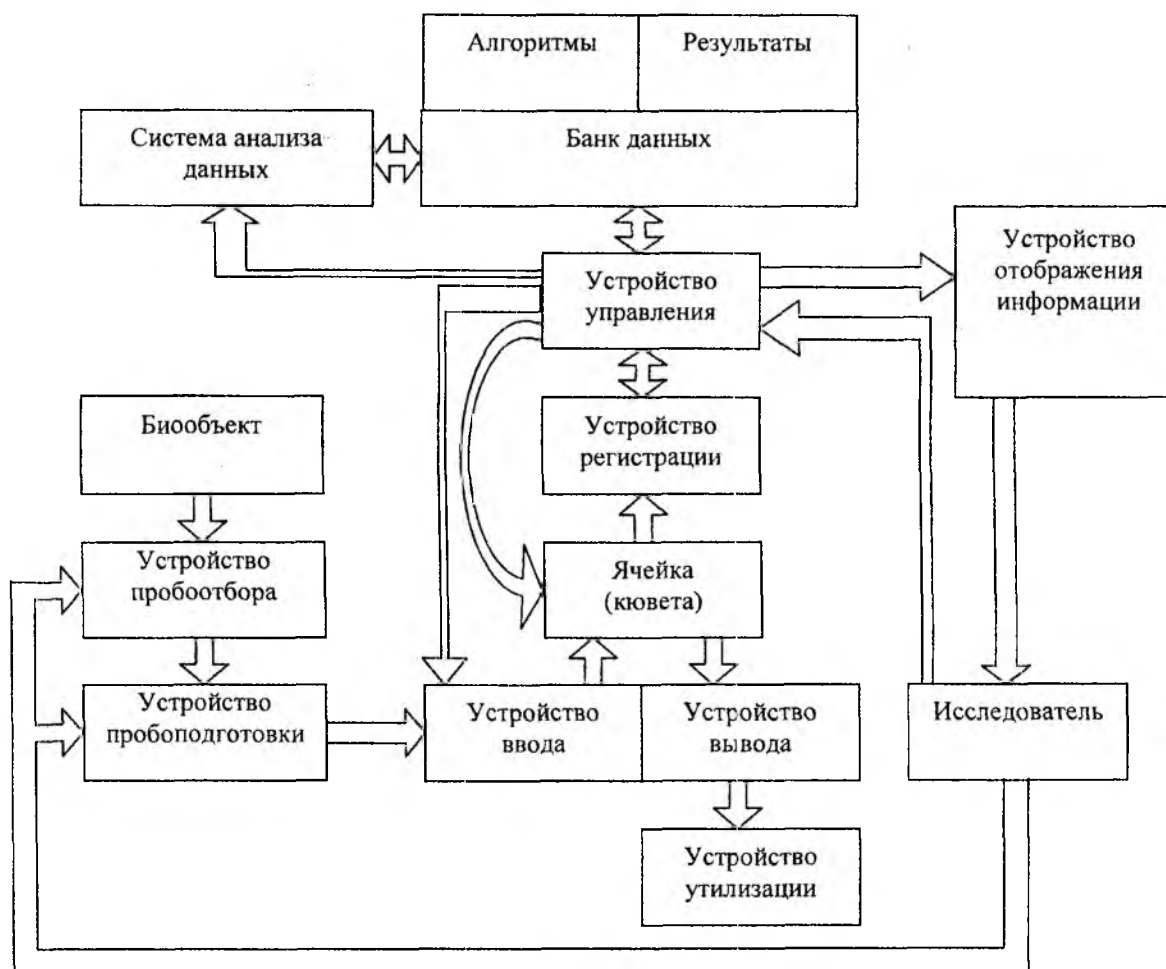


Рис. 3

На схеме отражены основные каналы передачи информации и блоки, где информация преобразовывается. В качестве устройства регистрации выступает ФЭУ (фотоэлектронный умножитель); преобразующий световой поток в аналитический сигнал, т.е. зависимость фототока ФЭУ от концентрации детектируемого вещества (аналита) – так называемый

калибровочный график. Это обусловлено тем, что скорость химической реакции однозначно определяется концентрацией реагирующих веществ и строго соответствует определенной интенсивности ХЛ, соответственно имеется функциональная зависимость между фототоком и концентрацией. Выявление данной зависимости происходит на стадии построения калибровочной кривой при измерении хемилюминесценции модельных (стандартных) образцов с заранее известным содержанием аналита.

Измеряемые величины, а следовательно, и результаты анализа, в той или иной степени неизбежно сопровождаются погрешностями. Различают два вида погрешностей [13]:

1) случайные погрешности, величина которых определяет воспроизводимость данного способа анализа;

2) систематические погрешности, наличие и величина которых характеризует правильность способа анализа, а следовательно, и его результатов.

Причиной случайных погрешностей оказываются искажения сигнала во время аналитического процесса. Полностью избежать их невозможно.

Систематические погрешности обуславливают стойкие отклонения результатов от истинных значений. Они вызываются постоянно действующими в одном направлении искажениями, которые в принципе распознаваемы и могут быть исключены. В условиях отсутствия эталона систематические погрешности определяются статистическими методами [13].

Фототок, снимаемый с устройства регистрации и несущий качественную и количественную информацию об объекте исследования, поступает на устройство управления и обработки информации. На современном этапе существует несколько вариантов сопряжения внешних устройств с ЭВМ. Это *on line* (связанный) режим и *off line* (автономный) режим. (Данные способы сопряжения имеют свои преимущества и недостатки, их обсуждение не является целью настоящей работы.) Следует отметить то обстоятельство, что развитие современных ЭВМ привело к возрастанию их производительности и разнообразию интерфейсов. Помимо режима *real time* все чаще используется режим *time sharing*, при котором ЭВМ поочередно обращается к нескольким периферийным устройствам с частотой $1 \div 10^6 \text{ с}^{-1}$, позволяющей вести работу с несколькими внешними устройствами независимо друг от друга без взаимного влияния. Ориентирование современных операционных систем на многопоточные задачи позволяет более эффективно использовать ЭВМ и управлять работой анализа нескольких приборов. Выбор соответствующего интерфейса сопряжения является достаточно важной задачей, это связано с разнообразием портов ввода/вывода информации у ЭВМ. Решение же данной задачи зависит от целей, которые преследует разработчик, аппаратуры и является индивидуальным в каждом конкретном случае. Достаточно подробно этой проблеме посвящена монография [1]. Также в ней приводятся основные этапы построения компьютерной системы и организация обмена данных в ней. Данный вопрос весьма актуален ввиду глобализации исследований и стал нормой обмена информацией между исследовательскими лабораториями по всему миру через Internet. Современная спутниковая система ЭВМ позволяет в полной мере использовать достоинства обоих способов подключения периферийных устройств. При этом способе каждый аналитический прибор соединен зависимым образом со своим собственным компьютером или микропроцессорной системой, производительность и информационная емкость которых достаточны для их обслуживания. В свою очередь, последние соединяются с центральной ЭВМ, представляющей более производительную компьютерную систему, в которой информация может далее преобразовываться, обрабатываться, архивироваться и храниться.

Итак, одним из необходимых условий нормального функционирования системы является информационная совместимость компонентов внутри нее. Данное условие невыполнимо без построения соответствующего программного обеспечения разрабатываемой системы. Для понимания задачи, стоящей перед разработчиком, рассмотрим следующую схему, представленную на рис. 4.

На приведенной схеме отражена обработка информации в аналитической системе. В соответствии с выбранной технологией анализа (физического явления, алгоритма проведения пробоотбора, пробоподготовки и измерения) осуществляется построение аппаратного обеспечения системы анализа. Контроль за правилом преобразования, первичной обработкой (усилением и представлением аналитической информации в машинном коде) обеспечивает интерфейс аппаратура – ЭВМ, представляющий собой совокупность программы-драйвера и схемной реализации модулей управления и преобразования (основу которых составляют микросхемы АЦП, ЦАП, регистры). Выходная – вторичная информация претерпевает дальнейшее преобразование, которое производит ЭВМ под управлением программы, реализующей интерфейс между ЭВМ и оператором. Здесь следует выделить основные функции, возлагаемые на данный модуль системы. Это, во-первых, интерпретирование информации, т.е. в соответствии с правилом обработки преобразование машинного кода (вторичной информации) в аналитическую информацию, содержащую в себе достоверные сведения об объекте исследования. Во-вторых, представление полученной аналитической информации в виде, наиболее приемлемом для оценки ее оператором (программистом, аналитиком или медиком). В-третьих, поскольку в большинстве случаев информация, получаемая в ходе анализа объектов, представляет интерес достаточно длительное время, необходимым условием является организация ее накопления, статистической обработки, архивирования и хранения в системе [1].

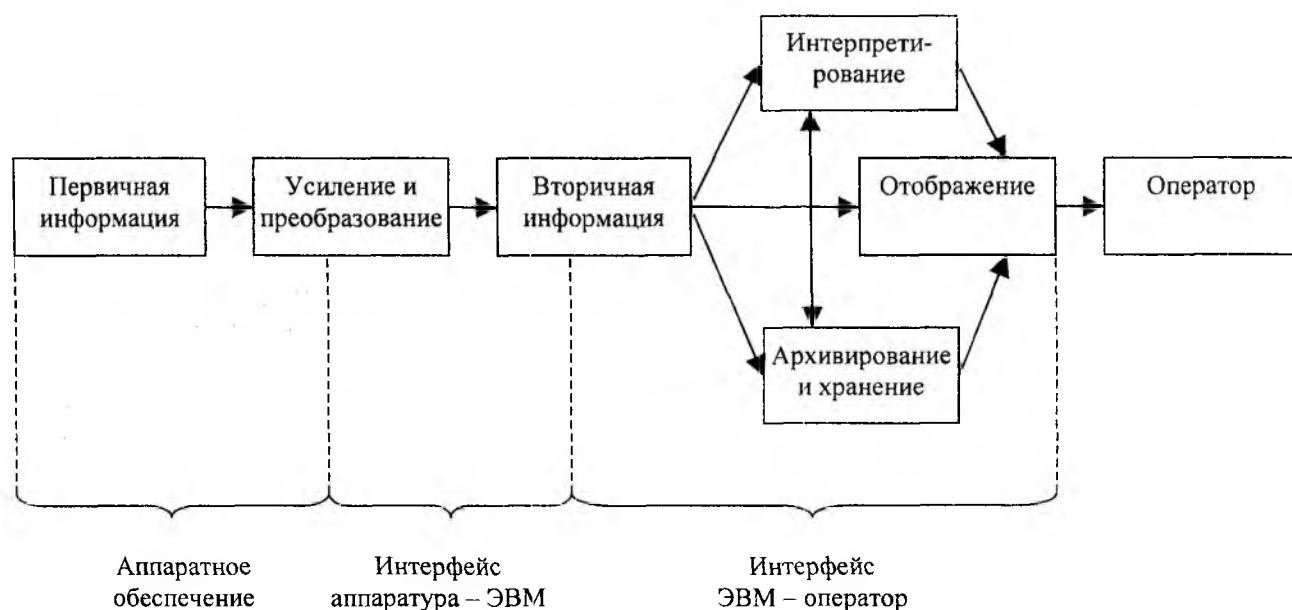


Рис. 4

Наряду с перечисленными функциями, для медицинских систем все чаще становится присущи и дополнительные функции по обработке информации, такие как прогностический анализ и вынесение диагноза. В этой области еще достаточно много нерешенных проблем, связанных с индивидуальностью каждого человеческого организма и соответственно, как уже отмечалось, отсутствие эталона. Однако решение возникающих трудностей при обработке информации зачастую удается решить методами статистической обработки информации, становящимися стандартным инструментом в медицинских исследованиях. В соответствии с представленной схемой можно сделать выводы о включении модулей в программное обеспечение хемилюминесцентной аналитической системы. Их взаимодействие отображено на рис. 5.

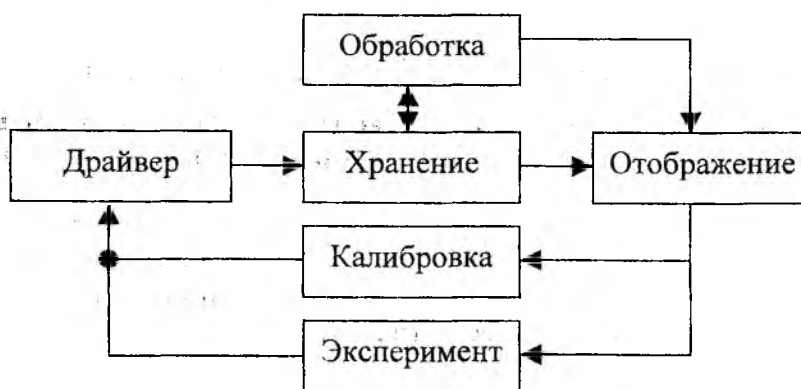


Рис. 5

Итак, в данной работе в ходе рассмотрения информационного пространства внутри системы хемилюминесцентного анализа, направленной на решение аналитических задач, определены информационные каналы и задачи при разработке интерфейсов, обеспечивающих информационную совместимость в системе, и их решение.

В дальнейшем планируется более детально рассмотреть проблему организации обмена информацией между измерительной аппаратурой и ЭВМ, обсудить программное и аппаратное обеспечения системы, рассмотреть вопросы статистической оценки результатов измерения, оценки информативности определяемых показателей, провести анализ метрологических характеристик разрабатываемой хемилюминесцентной системы и ее практической эффективности. Решение указанных задач позволит перейти к интеллектуализации системы и включению в нее прогностического модуля с функциями самообучения и накопления базы знаний.

Исследования, проводимые с помощью аналогичных аппаратов ХЛ-анализа, уже оказывают неоценимую помощь медикам в анализе человеческого организма. Внедрение разрабатываемой системы позволит поднять уровень метрологической точности проводимых анализов, снизить трудоемкость его проведения.

Список литературы: 1. *Проектирование и диагностика компьютерных систем и сетей* / М.Ф. Бондаренко, Г.Ф. Кривуля, и др. Харьков, 2000. 306 с. 2. *Баркер Ф.* Компьютеры в аналитической химии: Пер. с англ. М.: Мир, 1987. 520 с. 3. *Перекисное окисление и радиация* / В.А. Барабой, В.Э. Орел, В.М. Карнаух. К.: Наук. думка, 1991. 256 с. 4. *Красовицкий Б.М., Болотин Б.М.* Органические люминофоры: Изд. второе / Под общ. ред. Б.М. Красовицкого. М.: Химия, 1984. С. 116 – 117. 5. *Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с. 6. *Барашков Н.Н.* Люминесцентный анализ на службе здоровья. М.: Наука, 1985. 96 с. 7. *Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии* / Я.И. Серкиз, Е.Е. Чеботарев, и др. / Под общ. ред. В.А. Барабоя, Е.Е. Чеботарева. К.: Наукова думка, 1984. 183 с. 8. <http://www.pss.co.jp> / Home page: Precision System Science. 9. <http://www.hamamatsu.com> / Homepage Address: Hamamatsu Photonics K.K., Systems Division. 8. www.perkinelmer.com / Homepage Address: PerkinElmer. 10. <http://www.gene-rl.com> / Homepage Address: Gene Research Lab. 11. <http://www.turnerbiosystems.com> / Homepage Address: Turner BioSystems. 12. *Development of a Digoxigenin-labeled Peptide: Application to a Chemiluminoenzyme Immunoassay of Bradykinin in Inflamed Tissues* // Anick Décarie, Guy Drapeau, Jean Closset, Réjean Couture and Albert Adam / *Biochemica* № 4, 1996. P. 20 – 23. 13. *Чарыков А.К.* Математическая обработка результатов химического анализа: Учеб. пособие для вузов. Л.: Химия, 1984. 168 с.