

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ОЦЕНКЕ РИСКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Панич А.Е.¹, Пономарева Н.С.¹, Машкина Е.В.¹, Рымашевский А.Н.², Шкурят Т.П.¹

¹ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия (344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мильчакова 10, а.505), e-mail: nsponomareva@sfedu.ru

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: okt@rostgmu.ru

Определено множество признаков, позволяющие оценивать риск репродуктивных потерь на основе анализа результатов исследований в этой области. Система рассчитывает риск на основе входной информации о состоянии гомозиготы (нормальные аллели, полиморфная) или гетерозиготы (с одним полиморфным аллелем) по генам фолатного цикла, факторов системы гемостаза, цитокинов и системы контроля клеточного цикла и репарации. Описано взаимодействие субъектов (пациент и врач) с компонентами экспертной системы (базой знаний, модулем логического вывода, модулем представления информации). Определены признаковое пространство, признаковое описание и этапы расширения вектора признакового описания (последовательность проведения генетических исследований пациентов в зависимости от вклада, вносимого в оценку репродуктивных потерь и бесплодия в супружеских парах). Экспертная система предлагается для практического использования врачами в медицинских учреждениях при анализе результатов молекулярно-генетических обследований на носительство полиморфных аллелей генов на этапе планирования беременности супружеским парам с целью определения риска репродуктивных потерь в данной семье.

Ключевые слова: экспертная система, база знаний, задача классификации, признаковое пространство, репродуктивные потери, превентивная диагностика, персонифицированная медицина.

THE PREGNANCY LOSS RISK ASSESSMENT EXPERT DECISION SUPPORT SYSTEM

Panich A.E.¹, Ponomareva N.S.¹, Mashkina E.V.¹, Rymashevskij A.N.², Shkurat T.P.¹

¹ Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia (344090, Milchakova st. 10, of. 505, Rostov-on-Don, Russia), e-mail: nsponomareva@sfedu.ru

² Rostov State Medical University, Russia (344022, Nahichevanskij lane 29, Rostov-on-Don, Russia), e-mail: okt@rostgmu.ru

The practical and experimental research in the area of pregnancy loss were analysed and the pregnancy loss risk feature space were defined. Input Information about state of homozygotes (normal alleles, polymorphic) or heterozygous (one polymorphic alleles) there were of the genes of the folate cycle, factors of the hemostatic system, cytokines and control systems of the cell cycle and repair. The system calculates the risk based on this information. The sequence diagram of interaction of the actors (patients and doctors) with the components of the expert system (knowledge base, inference engine, reporting module) are structured. The feature space, feature descriptions and stages of expansion of the vector feature descriptions (the sequence of the genetic studies of patients, depending on the contribution to the evaluation of reproductive loss and infertility in couples) were defined. The expert system was created for practical use by doctors in medical institutions for analysis of molecular genetic screening for carriage of the polymorphic alleles in the planning stage of pregnancy couples to determine the risk of pregnancy loss in the family.

Keywords: Expert system, knowledge base, Statistical classification, feature space, pregnancy loss, preventive diagnostics, personified medicine.

Частота репродуктивных потерь остается стабильной и достаточно высокой, несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении нарушений репродуктивной функции человека. В качестве причин невынашивания беременности как мультифакторного состояния могут выступать различные факторы (генетические, поведенческие, социальные, внешней среды и др.). При этом индивидуальный вклад каждой

причины в проявление болезни может быть незначительным, и только их сумма ведет к развитию заболевания.

В таблице 1 представлены данные о генетическом обследовании матерей и отцов при бесплодии и различных видах репродуктивных потерь и оценка вклада полиморфизмов в баллах. Ранее было показано, риск спонтанного прерывания беременности повышен для женщин, имеющих аллель *751Gln* гена *ERCC2* [5]. Наличие аллели *1100delC* гена *CHEK2* в клетках хорионической ткани ассоциирована с невынашиванием беременности [5]. Риск репродуктивных потерь в первом триместре беременности увеличивается при сочетании в генотипе женщины полиморфных вариантов генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*)[3], факторов свертывающей системы крови (*SERPINE1*), провоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *IL-6*) [4,6]. На анализа данных исследований [2-7] определены баллы для расчета оценки риска. Рассчитано, что полиморфизмы генов фолатного цикла и гены цитокинов имеют большее значение, чем гены факторов системы гемостаза системы контроля клеточного цикла и репарации.

При оценке риска решается задача классификации [9], признаковое пространство генетического бесплодия и спонтанного прерывания беременности представляет собой совокупность данных генетических анализов пары (мужчины *У* и женщины *X*):

$$A = D_{z1}^x \times D_{z16}^x \times D_{z1}^y \times D_{z16}^y,$$

а признаковое описание пары принимает вид:

$$(z1(x), \dots, z16(x), z1(y), \dots, z16(y)) = (f1(x), \dots, f3(x), k1(y), \dots, k4(y), g1(x), \dots, g4(x), c1(y), \dots, c5(y), c1(x), \dots, c5(x), g1(y), \dots, g4(y), k1(x), \dots, k4(x), f1(y), \dots, f3(y)),$$

где *f1..f3* –признаки генов фолатного цикла;

g1..g4 – признаки генов системы гемостаза;

c1..c5 – признаки генов цитокинов;

k1..k4 – признаки генов системы контроля клеточного цикла и репарации.

Вектор признакового описания наращивается поэтапно. Первичная оценка рассчитывается на основе данных исследования аллельных вариантов генов, которые вносят более значимый вклад в репродуктивные потери и бесплодие в супружеских парах: генов отца по системе контроля клеточного цикла и репарации и генов фолатного цикла матери.

Таблица 1

Оценка вклада полиморфизмов в баллах при различных видах репродуктивных потерь

Символ гена	Обозначение признака	Ген	Полиморфизм	Баллы					
				Мать			Отец		
				NN	NP	PP	NN	NP	PP
Гены фолатного цикла									
<i>MTHFR</i>	<i>f1</i>	5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза	677C-T	0	1	2	0	0	0
<i>MTRR</i>	<i>f2</i>	Метионинсинтаза редуктаза	66A-G	0	1	2	0	1	2
<i>MTR</i>	<i>f3</i>	Метионинсинтаза	2756A-G	0	2	3	0	1	2
Гены факторов системы гемостаза									
<i>ITGB3</i>	<i>g1</i>	Интегрин В 3	<i>T1565C</i>	0	0	0	0	0	0
<i>ITGA2</i>	<i>g2</i>	Интегрин А2	<i>C807T</i>	0	0	0	0	0	0
<i>FGB</i>	<i>g3</i>	β-фибриноген:	G-455A	0	0	0	0	0	0
<i>SERPINE 1</i>	<i>g4</i>	Ингибитор активатора плазминогена	<i>-675 5G/4G</i>	0	1	2	0	0	0
Гены цитокинов									
<i>IL-1β</i>	<i>c1</i>	Интерлейкин 1β	<i>-31C-T</i>	0	1	2	0	1	2
<i>IL-6</i>	<i>c2</i>	Интерлейкин 6	<i>-174G-C</i>	0	1	2	0	0	0
<i>IL-10</i>	<i>c3</i>	Интерлейкин 10	<i>-592C-A</i>	0	2	3	0	0	0
<i>IL-10</i>	<i>c4</i>	Интерлейкин 10	<i>-819C-T</i>	0	0	0	0	0	0
<i>TNFα</i>	<i>c5</i>	Фактор некроза опухолей	<i>-308G-A</i>	0	1	2	0	1	2
Гены системы контроля клеточного цикла и репарации									
<i>APEX 1</i>	<i>k1</i>	Апуриновая-апириимидиновая эндонуклеаза	<i>Asp148Glu</i>	0	0	0	0	1	2
<i>ERCC 2</i>	<i>k2</i>	Белок эксцизионной репарации	<i>Lys751Gln</i>	0	1	2	0	1	2
<i>CHEK 2</i>	<i>k3</i>	чекпоинт-киназа 2	<i>1100delC</i>	0	0	0	0	2	3
<i>TP53</i>	<i>k4</i>	Ген белка p53, супрессора опухолей	<i>Pro72Arg</i>	0	1	2	0	0	0

NN – гомозигота по нормальным аллелям,

NP – гетерозигота с одним полиморфным аллелем,

PP – полиморфная гомозигота.

Оценка риска далее может быть уточнена на основе данных исследования аллельных вариантов генов системы цитокинов отца и генов системы гемостаза матери. На третьем этапе генов системы гемостаза отца и генов цитокинов матери. На четвертом этапе генов фолатного цикла отца и генов матери системы контроля клеточного цикла и репарации.

- 1 этап: $f1(x), \dots, f3(x), k1(y), \dots, k4(y);$
 2 этап: $g1(x), \dots, g4(x), c1(y), \dots, c5(y);$
 3 этап: $c1(x), \dots, c5(a), g1(y), \dots, g4(y);$
 4 этап: $k1(x), \dots, k4(a), f1(y), \dots, f3(y).$

На рисунке 1 показано взаимодействие субъектов и компонентов экспертной системы (базы знаний, модулем логического вывода, модулем представления информации [1,8]) при расчете оценки. Врач вводит данные о полиморфизме генов на основе результатов генетических анализов пары, формируя вектор признаков пространства. На основе введенных данных определяется риск генетического бесплодия и спонтанного прерывания беременности. Врач дает пациентам необходимые рекомендации.

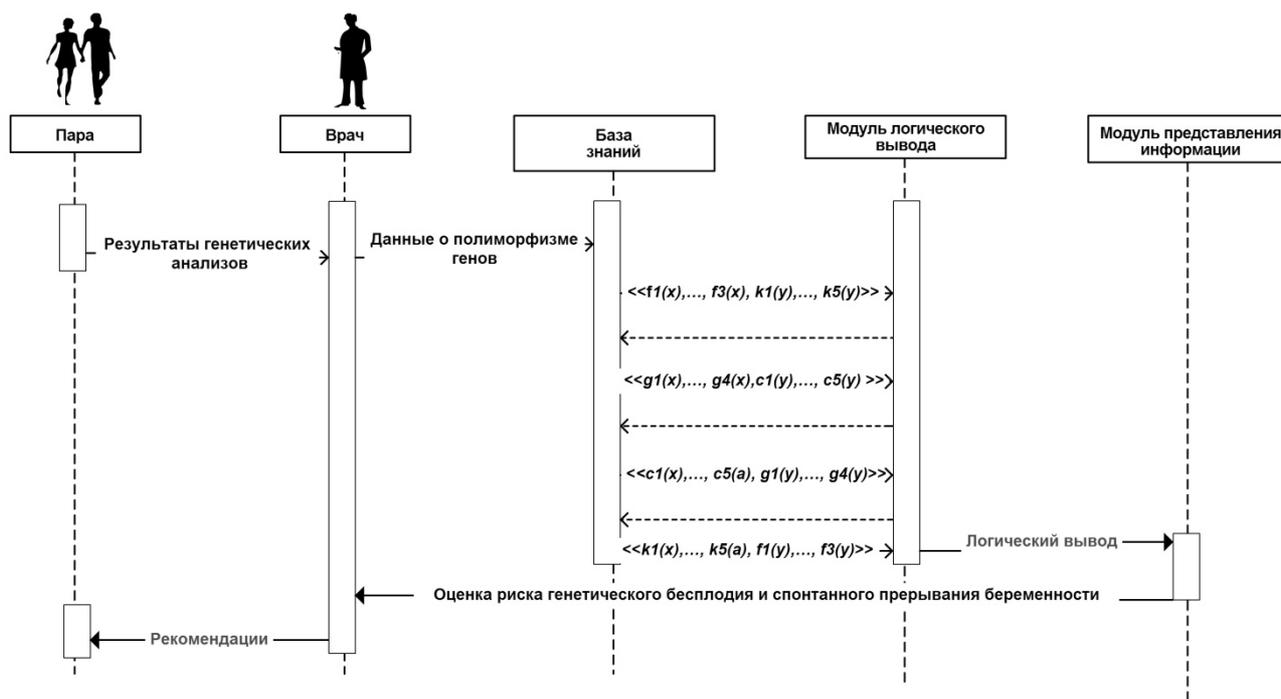


Рис.1. Взаимодействие субъектов и компонентов экспертной системы при расчете оценки риска генетического бесплодия и спонтанного прерывания беременности

Экспертная система поддержки принятия решений в оценке риска генетического бесплодия и спонтанного прерывания беременности является диагностической, динамической гибридной и относится к предметной области медицина [8], предназначена для ранней диагностики указанных заболеваний врачами акушерами-гинекологами, генетиками, неонатологами, работающими в женских консультациях, медико-генетических

кабинетах, центрах планирования семьи, центрах репродукции и ЭКО, перинатальных центрах. На рисунке 2 представлена форма ввода данных о полиморфизме генов.

Символ гена	Ген	Группа генов	Полиморфизм	Генотип
MTHFR	5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза	Гены фолатного цикла	677C-T	NP
MTRR	Метионинсинтаза редуктаза	Гены фолатного цикла	66A-G	NN
MTR	Метионинсинтаза	Гены фолатного цикла	2756A-G	NN NP
ITGB3	Интегрин В3	Гены факторов системы гемостаза	T1565C	PP
ITGA2	Интегрин А2	Гены факторов системы гемостаза	C807T	NN
FGB	β-фибриноген	Гены факторов системы гемостаза	G455A	NN
SERPINE1	-	Гены факторов системы гемостаза	675 5G/4G	NN
IL-1β	Интерлейкин 1β	Гены цитокинов	31C-T	NN
IL-6	Интерлейкин 6	Гены цитокинов	174G-C	NN

Рис.2. Форма ввода данных о полиморфизме генов

Принимая во внимание, что сохранение репродуктивного здоровья населения и повышение рождаемости имеет приоритетное значение в стратегии национальной безопасности нашей страны, целесообразно на этапе планирования беременности супружеским парам рекомендовать проводить молекулярно-генетическое обследование на носительство полиморфных аллелей генов. Использование разработанной экспертной системы позволит определить риск репродуктивных потерь в данной семье, с последующим проведением персонализированных профилактических мероприятий, а при необходимости и превентивной терапии для сохранения беременности.

Исследование выполнено в рамках проектной части госзадания Министерства образования и науки РФ, грант № 6.703.2014/К «Поиск новых мишеней для предиктивной диагностики заболеваний репродуктивной системы».

Список литературы

1. Джарратано Джозеф. Экспертные системы: принципы разработки и программирование/ Джозеф Джарратано, Гари Райли – 4-е изд.: пер. с англ. – М.: ООО «И.Д. Вильямс», 2007.
2. Лянгасова О.В. Исследование спектра мутаций гена MEFV в популяции Ростовской области [Электронный ресурс] / О.В. Лянгасова, Е.В. Машкина, Е.В. Луценко, К.В. Пирумян, А.С. Бояджян, Т.П. Шкурят // Живые и биокосные системы. – 2014. – № 8. URL: <http://jbks.ru/archive/issue-8/article-13> (дата обращения 14.12.2014).

3. Машкина Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности / Е.В. Машкина, К.А. Коваленко, Л.В. Гутникова, Е.Г. Деревянчук, Т.П. Шкурат // Медицинская генетика. – 2013. – № 1. – С. 40-45.
4. Машкина Е.В. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранними эмбриональными потерями / Е.В. Машкина, К.А. Коваленко, Н. В. Фомина, Т.П. Шкурат // Экологическая генетика человека. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 19-27.
5. Машкина Е.В. Молекулярно-генетические предикторы репродуктивных потерь: дис... д-ра биол. наук. – Белгород, 2015.
6. Машкина Е.В. Полиморфизм генов цитокинов в тканях плаценты при невынашивании беременности [Электронный ресурс] / Е.В. Машкина, К.А. Коваленко, Н.В. Фомина, И.О. Покудина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1. - С. 580-584.
7. Миктадова А.В. Анализ частот аллельных вариантов генов среди жителей Ростова-на-Дону [Электронный ресурс] / А.В. Миктадова, К.А. Коваленко, Е.С. Койгерова, Е.В. Машкина, Т.П. Шкурат // Электронный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2012. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/105-6999> (дата обращения 17.09.2012).
8. Alpaydin, Ethem. "Introduction to machine learning. sl." (2010): 249-256.
9. Mills P. Efficient statistical classification of satellite measurements //International Journal of Remote Sensing. – 2011. – Т. 32. – №. 21. – С. 6109-6132.

Рецензенты:

Соловьев А.Н., д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой «Теоретическая и прикладная механика», ФГБОУ ВПО «Донской государственный технический университет», г. Ростов-на-Дону;

Елсуков В.С., д.т.н., профессор, профессор кафедры «Автоматика и телемеханика» ФГБОУ ВПО «Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) имени М.И. Платова», г. Новочеркасск.