

10. Startsev E. A., Shatalova O. V., Uvarova V. V. Dvumernye neyrosetevye struktury metaanaliza mediko-ekologicheskikh dannykh [Two-dimensional neural networks structures meta-analysis physician-ecological data]. *Iskusstvennyy intellekt v reshenii aktualnykh sotsialnykh i ekonomicheskikh problem XXI veka : sbornik statey po materialam Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Artificial intelligence in the solution of urgent social and economic problems of the XXI century : proceedings of the All-Russian Scientific Practical Conference]. Perm, Perm State National Research University Publ., 2016, pp. 161–164.
11. Tomakova R. A., Shatalova O. V., Tomakov M. V. *Teoretiko-mnozhestvennyy podkhod i teoriya grafov v obrabotke slozhnostrukturiruemyykh izobrazheniy : monografiya* [A set-theoretic approach and graph theory in the treatment of difficult structured images : monograph]. Kursk, Publ. Southwest State University, 2012. 119 p.
12. Filist S. A., Shatalova O. V., Efremov M. A. Gibridnaya neyronnaya set s makrosloyami dlya meditsinskikh prilozheniy [Hybrid neural network with macro-layers for medical applications]. *Neyrokomp'yutery. Razrabotka i primeneniye* [Neurocomputers. Development and Application], 2014, no. 6, pp. 35–39.
13. Filist S. A., Kurochkin A. G., Zhilin V. V. et al. Ispolzovanie gibridnykh neyrosetevykh modeley dlya mnogooagentnykh sistem klassifikatsii v geterogenom prostranstve informativnykh priznakov [Use of hybrid neural network models for multi-agent classification systems in heterogeneous space of informative features]. *Prikaspiyskiy zhurnal: upravlenie i vysokie tekhnologii* [Caspian Journal: Control and High Technologies], 2015, no. 3 (31), pp. 85–95.
14. Filist S. A., Volkov I. I., Emelyanov S. G. Metod klassifikatsii slozhnykh obektov na osnove analiza strukturnykh funktsiy medlennykh voln [Method of classification of complex objects based on the analysis of structural functions of slow waves]. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 2012, no. 4, pp. 6–11.
15. Khaykin S. *Neyronnye seti: polnyy kurs* [Neural networks: a complete course]. 2nd ed., rev. Moscow, Publ. Ltd Co. «I.D. Vilyams» Publ., 2006. 1104 p.
16. Shutkin A. N., Pozin A. O., Filist S. A. Adaptiruemye k strukture dannykh klassifikatory v zadachakh prognozirovaniya professionalnykh zabolevaniy [Adapted to structure given qualifiers in problem of the forecasting of the professional diseases]. *Iskusstvennyy intellekt v reshenii aktualnykh sotsialnykh i ekonomicheskikh problem XXI veka : sbornik statey Vtoroy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Artificial intelligence in the solution of urgent social and economic problems of the XXI century : Proceedings of the All-Russian Scientific Practical Conference]. Perm, Perm State National Research University Publ., 2017, pp. 161–164.

УДК 004.89

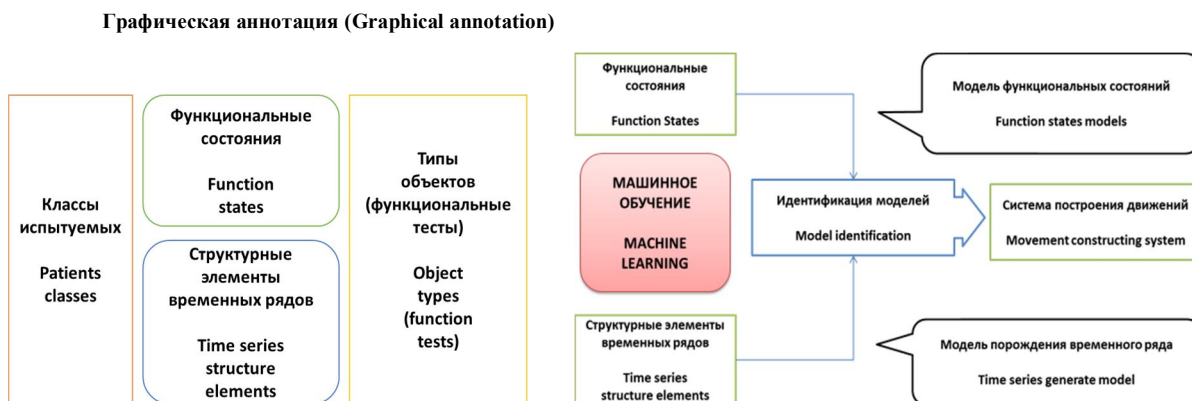
МЕТОДЫ И МОДЕЛИ ДЛЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Статья поступила в редакцию 09.10.2018, в окончательном варианте – 10.11.2018.

Жвалецкий Олег Валерьевич, Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации Российской академии наук (СПИИРАН), 199178, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 14-я линия В.О., 39, научный сотрудник, e-mail: ozh@spiiras.ru

Рассмотрена проблема автоматизации диагностики болезни Паркинсона, основанной на математическом анализе физиологических сигналов. Целью автоматизации является создание инструмента для объективной, точной и, по возможности, ранней диагностики болезни Паркинсона. Показано, что для решения каждой из этих задач требуется создание/использование различного аппаратного и математического обеспечения. Объективная диагностика болезни Паркинсона осуществима при помощи простого приложения, которое может функционировать на любом смартфоне, оснащённом стандартным набором датчиков. Точная диагностика болезни Паркинсона требует специализированного измерительного оборудования, гарантирующего высокое качество результатов измерений, специальным образом организованного измерительного эксперимента, обеспечивающего получение достаточно полной и достоверной информации о процессах регуляции движений, а также специального математического обеспечения, реализующего методы машинного обучения и методы математического моделирования. Ранняя диагностика болезни Паркинсона оказывается возможной только при комплексировании различных видов измерений, в т.ч. и с привлечением данных, соответствующих немотротным проявлениям болезни Паркинсона. Обоснована целесообразность построения автоматизированной системы диагностики болезни Паркинсона на базе математического анализа тензотрёморограмм, регистрируемых по специальной методике, предложенной С.П. Романовым для объективной оценки состояния системы построения движений по Н.А. Бернштейну. Сформулирована основная цель исследования – построение системы распознавания, основанной на математическом анализе тензотрёморограмм. Предложена многоуровневая архитектура такой системы распознавания и показано место в этой системе методов машинного обучения и методов математического моделирования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, диагностика заболеваний, автоматизация, функциональное состояние, тензотрёморограмма, анализ временных рядов, машинное обучение, математическое моделирование, система распознавания, концептуальная модель



MATHEMATICAL PROCESSING OF TENZOTREMOROGRAMMS: METHODS AND MODELS

The article was received by editorial board on 09.10.2018, in the final version – 10.11.2018.

Zhvalevsky Oleg V., St. Petersburg Institute for Informatics and Automation of the Russian Academy of Sciences, 39 14-th Line, VI, St. Petersburg, 199178, Russian Federation, Research Associate, e-mail: ozh@spiiras.ru

The paper deals with Parkinson's disease diagnostics automation, based on mathematical analysis of physiological signals. The aim of automation is to develop equipment for objective, accurate and, if possible, early Parkinson's disease diagnostics. The study shows that each of these tasks of diagnostics requires different equipment. For objective diagnostics there can be used a simple mobile application available for any smartphone with a set of standard sensors. For accuracy of diagnostics, specialized hardware and software are used. Specialized hardware allows to register high quality experimental data, and to organize full measurement plan, and specialized software implements effective methods of machine learning and mathematical simulation. Early diagnostics is possible if based on complex measurements accompanied with non-motor manifestation of Parkinson's disease. The study shows the effectivity of developing Parkinson's disease diagnostics automation system based on mathematical analysis of tenzotremorogramms. Tenzotremorogramm is the result of tremor registration using a special procedure developed by S.P. Romanov for objective evaluation of state of movement construction system (N.A. Bernstein). The main object of investigation is to develop a recognition system based on mathematical analysis of tenzotremorogramms. Therefore, a multilayer schema of system recognition building is proposed; the place of machine learning and mathematical simulation in this schema is also shown.

Keywords: Parkinson's disease, disease diagnostics, automation, functional state, tenzotremorogramm, time series analysis, machine learning, mathematical simulation, recognition system, conceptual model

Введение. Современное аппаратное, математическое и программное обеспечение позволяет автоматизировать диагностику практически любого заболевания, для которого существует подходящий инструмент для регистрации физиологических сигналов и соответствующая ему методика проведения измерений. Их результаты представляют собою временные ряды (ВР) значений физиологических показателей или *физиологические сигналы*. Как только в распоряжении у исследователя (или в перспективе у врача-клинициста) оказываются физиологические сигналы приемлемого качества, появляется возможность применить весь арсенал методов математического анализа ВР; получить точное количественное представление о том, что соответствует норме, а что – патологии. На этом основании может быть построена система решающих правил, позволяющая отделять практически здоровых людей от тех лиц, у которых есть та или иная патология.

При наличии во ВР точных и достоверных признаков нормы/патологии система решающих правил будет опираться на непосредственный анализ ВР, осуществляемый при помощи подходящего эффективного алгоритма обработки, позволяющего надёжным образом извлекать соответствующие признаки [35]. В общем случае требуется комплексный подход к обработке экспериментальных данных, которые представлены физиологическими сигналами и наборами потенциально информативных признаков (ИП), получаемых при помощи различных методов математического анализа ВР [28]. Поэтому в общем случае приходится использовать методы машинного обучения, чтобы выбирать из числа потенциально ИП действительно информативные; строить основанные на ИП решающие правила [6, 13, 42].

Наконец, наиболее полный вариант автоматизации диагностики какого-либо заболевания заключается в построении математических моделей, описывающих различные элементы и аспекты рассматриваемых явлений [7]. Эти модели позволяют выбирать наиболее адекватные (по отношению к исходным данным) ме-

тоды математического анализа ВР и наиболее эффективные алгоритмические модели машинного обучения. В результате появляется возможность составить хорошо обоснованную методику обработки экспериментальных данных и построить основанную на ней систему поддержки принятия врачебных решений. Такая система позволит эффективным образом накапливать экспериментальные (диагностические) данные и строить решающие правила, а также корректировать их с учётом вновь поступающих данных [19].

Болезнь Паркинсона (БП) – это *нейродегенеративное* заболевание нервной системы, которое сопровождается постепенной деградацией двигательной способности человека и приводит со временем к полной утрате трудоспособности [8, 32, 21]. БП обязана своим возникновением гибели нейронов чёрной субстанции (*substantia nigra*), вырабатывающих допамин. На сегодняшний день не существует никакой единой теории, объясняющей причины возникновения БП и детальным образом описывающей механизмы её развития [39, 33]. В то же время существует представление о многокольцевой системе построения движений по Н.А. Бернштейну [3]. Эта система «стоит» за физиологическими процессами регуляции движений. Кроме того, считается, что при БП имеют место компенсаторные и восстановительные механизмы [22] в организме человека.

Для того чтобы автоматизировать диагностику БП, необходимо определить круг тех проявлений БП, которые можно использовать для получения информации о системе построения движений. Проявления БП подразделяются на *моторные* и *немоторные*. К моторным проявлениям БП традиционно относятся *тремор*, а также такие симптомы БП, как *акинезия* (затруднённая движения) и *ригидность* (повышенный тонус мышц). Эти проявления БП возникают уже на поздней стадии заболевания, когда утрачена большая часть популяции допаминергических нейронов. Кроме того, существует целый набор заболеваний, которые имеют схожие с БП проявления, но никак не связаны с нейронами чёрной субстанции. Этот набор заболеваний, имеющих весьма различные этиологию и патогенез, обозначается термином «синдром паркинсонизма» (СП). В общем случае степень поражения паркинсонизмом оценивается при помощи шкалы по Хен и Яру [46].

Что касается *немоторных* проявлений БП и/или СП [2], то здесь имеется несколько направлений исследований. Электроэнцефалографические данные свидетельствуют о том, что ранними проявлениями БП являются снижение частоты колебаний доминирующего диапазона электроэнцефалограмм, дезорганизация и нестабильность вейвлет-спектрограмм [30]. В то же время совместный анализ электроэнцефалографических данных и данных, связанных с моторными проявлениями БП, даёт дополнительные ранние признаки БП для пациентов, находящихся на первой стадии по шкале Хен-Яра [40, 41, 20]. Результаты биохимических исследований носят противоречивый характер. Методы структурной нейровизуализации (рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография) позволяют увидеть только отдельные структурные изменения, которые могут возникать и при других нейродегенеративных заболеваниях. Гораздо более информативными оказываются методы функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, а также протонная магнитно-резонансная спектроскопия). Однако эти методы в клинической практике распространены слабо – прежде всего из-за сложности и высокой стоимости.

Существуют и другие инструментальные исследования, направленные на выявление ранних признаков БП. В качестве них отметим [17] следующие: вызванные потенциалы, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальное ультразвуковое обследование, оценка обонятельной дисфункции, регистрация саккадических движений глаз. Отдельная группа исследований связана с оценкой когнитивных функций. Однако эти данные могут быть весьма размытыми и неопределёнными, так же как и основанные на них гипотетические выводы.

Таким образом, имеется довольно много весьма разнообразных инструментальных подходов к диагностике БП и выявлению ранних признаков данного заболевания. Однако особый интерес представляют те методы, которые позволяют получить точную и надёжную информацию о состоянии системы построения движений. Такая постановка вопроса приводит к необходимости рассматривать прежде всего моторные проявления БП. Как следствие, целесообразно создать автоматизированную систему диагностики БП, опираясь в первую очередь на результаты математической обработки треморограмм. Поэтому ниже подробнее рассматривается проблема автоматизации диагностики БП [14], основанной на математической обработке *тензотреморограмм* – физиологических сигналов, полученных при помощи тензометрического способа регистрации тремора частей тела.

Автоматизация диагностики болезни Паркинсона. Автоматизация диагностики БП предполагает решение трёх принципиальных вопросов.

Первый вопрос заключается в том, что именно должно быть результатом исследований и разработок. Основная цель автоматизации – это создание инструмента для *объективной, точной* и, по возможности, *ранней* диагностики БП. В действительности здесь имеются три различные задачи. При этом для решения каждой отдельной задачи требуется, вообще говоря, свой собственный *частный* инструмент.

Разработка инструмента для *объективной* диагностики БП означает определение тех признаков, которые с высокой надёжностью свидетельствуют о наличии БП или какой-либо другой патологии (или

об отсутствии БП и какой-либо другой патологии). Эта задача может быть успешно решена при помощи обыкновенного смартфона: датчики, встроенные в аппарат, позволяют сформировать довольно полное представление о текущем состоянии пользователя смартфона, а установленное на нём программное обеспечение, реализующее методы машинного обучения, позволяет строить эффективные решающие правила. Эффективность здесь понимается в смысле минимального количества ошибок распознавания: как первого рода («пропуск цели» – ошибочное определение больного как здорового), так и второго рода («ложная тревога» – ошибочное определение здорового человека как больного).

Разработка инструмента для *точной* диагностики означает определение тех признаков, которые позволяют отделить БП от совокупности заболеваний под общим названием «синдром паркинсонизма» (СП), а также позволяют отделить людей больных БП и имеющих СП от тех людей, у которых есть определённые патологические отклонения, напоминающие по форме БП и/или СП, но не являющимися ими. Для решения этой задачи требуется: специализированное оборудование, обеспечивающее строгое выполнение заданных условий проведения измерений; специальная методика проведения измерительного эксперимента, позволяющая получить полную и точную информацию о протекающих в организме человека процессах регуляции движений. Это гарантирует получение экспериментальных данных высокого качества. Также необходимо специальное программное обеспечение, обеспечивающее выполнение всех этапов математической обработки экспериментальных данных.

Наконец, разработка инструмента для *ранней* диагностики означает определение таких признаков, которые позволяют выявить БП на стадии, когда ещё возможно задействовать компенсаторные и восстановительные процессы организма. Для решения этой задачи требуется комплексирование нескольких различных видов измерений, позволяющее более тщательно отсеивать аномалии и артефакты, препятствующие эффективному применению методов математического анализа ВР; строить более тонкие решающие правила, описывающие более глубокие элементы регуляции движений. Позднее возникновение моторных проявлений БП существенным образом ограничивает возможности для построения на их базе инструмента для *ранней* диагностики. Поэтому необходимо привлекать данные, которые относятся к немоторным проявлениям БП и СП. Ещё одно существенное ограничение при разработке инструмента для *ранней* диагностики БП заключается в том, что для БП не существует никакого решающего эксперимента, который с высокой степенью точности позволял бы диагностировать истинное положение вещей. Таким экспериментом могла бы быть функциональная компьютерная томография, позволяющая определить текущий уровень содержания допаминергических нейронов чёрной субстанции и выяснить, в каком состоянии находятся различные отделы головного мозга. Однако этот метод является достаточно дорогим и требует использования довольно громоздкого и небезопасного для пациента диагностического оборудования.

Второй вопрос, который возникает при автоматизации диагностики БП, – какие можно использовать источники экспериментальных данных для построения автоматизированной системы диагностики. Прежде всего необходимо определиться с тем, какие именно проявления БП следует использовать для автоматизации диагностики. С одной стороны, всесторонний анализ моторных проявлений БП должен приводить к построению объективных шкал, оценивающих состояние системы построения движений. С другой стороны, немоторные проявления БП способны «подсказать» алгоритмам обучения способ более тонкой классификации физиологических сигналов. Вот почему, основной анализ должен строиться на основании именно моторных проявлений БП. При этом данные, относящиеся к немоторным проявлениям, будут оцениваться по уже сформированным шкалам, обоснование которых полностью опирается на точный и объективный анализ движений.

Существует несколько способов оценки качества движений и, соответственно, несколько видов физиологических сигналов, которые можно обрабатывать методами математического анализа ВР и извлекать из них информативные признаки. Прежде всего речь идёт о различных инструментальных методах регистрации тремора [15].

Для регистрации *тремора* традиционно используется *электромиография*. Она заключается в измерении электрического потенциала группы мышц или отдельной мышцы (двигательной единицы). Различают регистрацию электромиограммы (ЭМГ) при помощи игольчатых электродов (инвазивный способ регистрации ЭМГ) и при помощи накожных электродов (неинвазивный способ). Электромиографический способ позволяет проводить дифференциальную диагностику различных видов тремора (особенно если используется длительная регистрация ЭМГ). В то же время ЭМГ сигналы требуют предварительной очистки от двигательных артефактов и прочих дефектов. Кроме того, необходимо учитывать, что амплитуда ЭМГ-сигналов в типичных случаях невелика и составляет десятки микровольт. Поэтому ключевое значение приобретают вопросы борьбы с электромагнитными помехами при регистрации ЭМГ.

Другой способ регистрации тремора предоставляет акселерометрия – регистрация движений отдельных звеньев локомоторного аппарата при помощи датчиков ускорения (акселерометров). Однако этот способ регистрации обладает рядом недостатков. Во-первых, анализ треморограмм, полученных при помощи акселерометров, требует учёта антропометрических параметров обследуемых лиц, что существенным образом затрудняет создание одинаковых условий для проведения измерений и снижает воз-

возможность сопоставления результатов, полученных для различных испытуемых. Во-вторых, треморограммы, полученные при помощи различных измерительных датчиков, будут обладать индивидуальными свойствами, определяемыми техническими параметрами самих датчиков. Это естественным образом затрудняет или даже делает невозможным сравнительный анализ результатов, полученных при помощи различного измерительного оборудования.

Существуют примеры более сложных аппаратно-программных комплексов, используемых для исследования тремора. Сюда относятся: совместное использование акселерометров и наджных датчиков для регистрации ЭМГ, акселерометров и гироскопов; одновременное проведение ЭМГ и функциональной магнитно-резонансной томографии. В то же время для оценки качества совершаемых движений используются методы, основанные на анализе видеоизображения. Кроме того, отдельного внимания заслуживает стабилметрия, направленная на изучение поддержания человеком позы. Здесь непосредственно регистрируется положение проекции центра тяжести тела на горизонтальную плоскость. При этом используется визуальный канал обратной связи.

Каждый способ регистрации физиологических сигналов (вместе с соответствующей ему методикой измерительного эксперимента) обладает своими достоинствами и своими недостатками. В то же время требуется использовать такой способ регистрации физиологических сигналов, который гарантирует единообразное получение экспериментальных данных высокого качества и обеспечивает возможность создания простых в эксплуатации аппаратно-программных комплексов, предназначенных для широкого применения в клинической практике. С.П. Романов предложил использовать *тензометрический* способ регистрации тремора для *объективной оценки* состояния системы построения движений [36]. Этот способ заключается в непосредственной регистрации усилия, оказываемого двумя руками испытуемого на чувствительную платформу. Для каждой руки используется отдельный тензометрический датчик, который в свою очередь связан с определённой меткой на экране компьютера. Испытуемый, сидя за компьютерным столом, удерживает определённый, заданный врачом-клиницистом, уровень усилия и следит за процессом его удержания на экране компьютера. При этом испытуемый динамически корректирует уровень удерживаемого им усилия, если фактический уровень отклоняется от изначально заданного. Это означает, что в процессе регистрации используется биологическая обратная связь по визуальному каналу, которая замыкает ещё одно кольцо многокольцевой системы управления движениями. В результате регистрации *произвольных колебаний* конечностей и их обработки в режиме реального времени выделяются *непроизвольные колебания*, которые находятся под непосредственным управлением системы построения движений. Эти колебания представляют собою истинный тремор. Соответствующие тремору сигналы называются *тензотреморограммами* (ТТГ). В то же время сигналы, соответствующие усилию и являющиеся, по своей сути, исходными или «сырыми», следует называть *тензофорсограммами* (ТФГ).

Методика измерительного эксперимента, также предложенная С.П. Романовым, предполагает последовательное выполнение четырёх различных *функциональных тестов*. Сначала используется регистрация тремора *с опорой на запястье*. В этом случае система управления движениями оказывается задействованной в *наименьшей* степени. Затем используется регистрация тремора для *вытянутых рук*, которые давят всем своим весом на чувствительную платформу. В этом случае система управления движениями оказывается задействованной в *наибольшей* степени. Каждый способ регистрации используется *дважды*: при *минимально возможном* уровне удерживаемого испытуемым усилия (в этом случае система управления движениями находится в *минимально* активном режиме функционирования) и при *максимально возможном* уровне удерживаемого испытуемым усилия (в этом случае система управления движениями находится в *максимально* активном режиме функционирования). Регистрация тремора в *изометрическом* режиме исключает любые перемещения отдельных звеньев локомоторного аппарата, что гарантирует строгое соблюдение условий проведения измерений. Тензометрический способ регистрации прост в реализации, допускает тиражирование в виде аппаратно-программных комплексов, гарантирующих получение данных высокого качества, и может стать основой для построения систем массовой скрининговой диагностики БП и СП. Примером реализации тензометрического способа регистрации тремора является разработанный в Институте аналитического приборостроения РАН программно-аппаратный комплекс ПАК-ЦНС-01 [27]. Он «*обеспечивает мониторинг функционального состояния центральной нервной системы; выявление и диагностику патологических состояний на ранней стадии двигательных нарушений, ещё не проявляемых внешне; контроль действенности лекарственной терапии или других методов лечения больных с нарушениями движений вследствие поражений центральной нервной системы*» [34]. Если же ставить вопрос шире, то можно говорить об «*интеллектуальной измерительной системе для реализации способа оценки функционального состояния центральной нервной системы*» [1], которую можно использовать в качестве полигона для всевозможных функциональных тестов, основанных на задании различных уровней удерживаемого испытуемым усилия [37].

И, наконец, третий вопрос – как именно следует обрабатывать ТФГ и ТТГ. Основная цель обработки экспериментальных данных – построение системы распознавания, позволяющей с достаточной для практических нужд точностью определять наличие или отсутствие БП и/или СП, а также определять раз-

личные виды патологии, различные стадии развития каждого заболевания. В качестве основы для построения системы распознавания выступают потенциально информативные признаки, которые вычисляются при помощи различных методов математической обработки ВР. Методика обработки экспериментальных данных включает три основных этапа: на этапе первичной обработки осуществляется вычисление основных числовых характеристик анализируемых ВР; на этапе кластеризации имеющиеся ВР группируются в соответствии с той или иной мерой сходства/различия; на этапе структурного анализа те же ВР рассматриваются как сложные объекты, состоящие из структурных элементов. Дальнейшая обработка полученных данных потребует уже привлечения методов машинного обучения и методов математического моделирования.

Постановка проблемы. Будем рассматривать тензометрический способ регистрации усилия и тремора, предложенный С.П. Романовым. Регистрация тремора, осуществляемая при помощи тензометрического способа регистрации, замыкает ещё одно кольцо системы построения движений и вводит её в определённое функциональное состояние (ФС). Таким образом, *объектом исследования* является система построения движений и те ФС, в которых оказывается система построения движений при проведении измерительных экспериментов как для практически здоровых испытуемых, так и для людей, у которых есть та или иная патология. *Предметом исследования* оказываются ТТГ и те потенциально информативные признаки, которые могут быть получены в результате обработки ТТГ при помощи различных методов математического анализа ВР.

Цель обработки экспериментальных данных – построение *системы распознавания*. Для ее построения необходимо выбрать те *объекты*, которые фигурируют в системе распознавания. Во-первых, в качестве объектов могут выступать *наборы* экспериментальных данных, связанных с каждым испытуемым. В этом случае система распознавания будет принимать решение относительно каждого испытуемого на основании всей имеющейся о нём информации. Во-вторых, в качестве объектов могут выступать блоки экспериментальных данных, полученных в результате отдельных *измерительных экспериментов*, проведённых в определённый момент времени. В этом случае может возникнуть, например, ситуация, когда какой-нибудь испытуемый, который до определённого момента считался практически здоровым, стал опознаваться как человек, больной БП или СП. В-третьих, в качестве объектов могут выступать блоки экспериментальных данных, полученных в результате проведения отдельных *функциональных тестов*, составляющих измерительный эксперимент с участием конкретного испытуемого. В этом случае система распознавания будет принимать решение на основании математического анализа уже отдельных ВР, каждый из которых относится к определённому функциональному тесту. В результате естественным образом возникает *иерархия объектов*. При этом на каждом уровне иерархии может быть построена своя *частная система распознавания*. Если же рассматривать все *частные* системы распознавания *в целом*, то можно говорить о *многоуровневой* системе распознавания.

Для построения системы распознавания также необходимо выбрать и классификацию объектов, которую следует использовать при построении решающих правил. Прежде всего имеются следующие четыре класса испытуемых: 1) практически здоровые испытуемые; 2) люди, больные БП; 3) люди, больные СП; 4) люди, у которых есть определённые отклонения от нормы, не связанные ни с БП, ни СП, но имеющие схожие с ними проявления. В первом и самом грубом приближении можно считать, что эти четыре класса описывают различные допустимые ФС. Сюда следует также добавить те классы (группы) людей, у которых есть та или иная патология и которые принимают определённые лекарственные препараты. Для того чтобы получить «чистую» ТТГ или ТФГ такого испытуемого, необходимо отменять приём лекарственного препарата и выдерживать определённое время, дожидаясь, когда лекарственный препарат перестанет действовать. В этом смысле «чистая» или «фоновая» ТТГ и ТФГ будет соответствовать обычному ФС данного испытуемого. В то же время ТТГ и ТФГ, полученные во время действия лекарственного препарата, будут соответствовать «изменённому» ФС.

Выбор классификации определяет структуру системы распознавания. Если рассматривается классификация объектов каких-либо двух классов, то речь идёт об одношаговой процедуре распознавания с относительно простым критерием качества распознавания. Соответственно, можно рассмотреть все возможные сочетания двух классов и построить для каждого допустимого сочетания свою систему решающих правил. При этом каждой паре выбранных классов будут соответствовать, вообще говоря, свои собственные ИП. При этом важно, как именно формулируется критерий качества распознавания. Например, представляется целесообразным минимизировать «ложную тревогу». В то же время для «пропуска цели» имеет смысл устанавливать некоторое пороговое значение. Рассмотрение различных видов патологии или различных стадий развития одного и того же заболевания также может **потребовать** различного учёта ошибок первого и второго рода. В этом случае каждый вид ошибок будет входить в общий критерий со своим весовым коэффициентом. Конкретные (оптимальные) значения весовых коэффициентов будут определяться в результате проведения процедуры *последовательного* распознавания.

Как только количество классов, участвующих в распознавании, оказывается больше двух, появляются различные варианты. Во-первых, большее количество классов приводит к усложнению решающих правил и критериев качества распознавания. Во-вторых, возможно введение дополнительных искус-

ственных классов, вроде класса-джокера, соответствующего отказу от распознавания, или дополнительного «класса», который содержит те объекты заданной выборки, в отношении принадлежности которых имеются какие-либо сомнения. В-третьих, существует возможность организации последовательной процедуры распознавания с выбором на каждом этапе своего набора классов, участвующих в распознавании, и своих критериев, используемых для оценки качества распознавания.

Классификация испытуемых, основанная на прямом соотношении класса испытуемых и того ФС, в которых они находятся, порождает серьёзную проблему. Поскольку регистрация физиологических сигналов происходит в определённый момент времени, то, фактически, можно оценить ФС испытуемого только в момент регистрации физиологических сигналов. Кроме того, проведение определённого функционального теста вводит испытуемого в некоторое ФС, которое лишь опосредованно связано с классом испытуемого. Это значит, что классы испытуемых являются некоторой оценкой (иногда субъективной) обобщённых функциональных «макро»состояний. При этом сами ФС являются проявлениями определённого функционального «макро»состояния в условиях конкретного функционального теста. Изначально здоровый человек может со временем заболеть, и, соответственно, должна поменяться оценка его общего «макро»состояния. Одному и тому же функциональному «макро»состоянию может соответствовать целый набор допустимых ФС, каждое из которых может быть в свою очередь связано с тем или иным функциональным тестом. Таким образом, мы приходим к формулировке основной проблемы: реконструировать структуру ФС, соответствующую заданному набору функциональных «макро»состояний и структуре функциональных тестов. Традиционные методы машинного обучения имеют дело только с классами испытуемых и с функциональными тестами, однако такая постановка задачи является не вполне корректной. Введение промежуточного «скрытого» слоя объектов существенным образом уточняет постановку задачи и делает возможным корректную интерпретацию предполагаемых результатов. По сути, здесь идёт речь о том, чтобы использовать аппарат марковских моделей со скрытыми состояниями.

«Расширенная» постановка задачи должна привести, в идеале, к новой (апостериорной) классификации испытуемых, основанной на их ранжировании в соответствии с тем, в каких ФС эти испытуемые реально оказываются в результате выполнения тех или иных функциональных тестов. Это подсказывает возможность постановки и обратной задачи: выбрать структуру функциональных тестов, которая позволит оптимальным образом определить структуру функциональных «макро»состояний. Апостериорная классификация также должна ответить и на вопрос о группах риска: если у изначально здорового человека имеются определённые особенности перехода из одних ФС в другие ФС, то эти особенности сохранятся и/или станут более выраженными и в случае, если он заболит БП или СП. В идеальной ситуации испытуемый, попавший по результатам выполнения стандартных тестов в группу риска, должен проходить *дополнительные* функциональные тесты, позволяющие более глубоко исследовать структуру функциональных «макро»состояний. Такой подход может быть использован, в частности, при скрининговых обследованиях, что позволяет минимизировать затраты при обеспечении высокого качества выявления патологий.

Таким образом, апостериорная классификация позволяет построить абсолютную (а не относительную) шкалу и использовать именно эту шкалу для оценки ФС испытуемых. В соответствии с этим ранжирование испытуемых может описываться, например, в виде нечёткой классификации. Если рассматривать структурные элементы анализируемых ВР как объекты, которые также могут принимать участие в построении системы распознавания, то возникает ситуация, аналогичная той, которая имеет место при оценке ФС. Действительно, сами структурные элементы (характерные фрагменты, структурные составляющие или, попросту, элементы структурного описания) заранее неизвестны, и их необходимо выделить при помощи того или иного метода обработки ВР. Здесь, как и при оценке ФС, речь идёт о реконструкции структуры анализируемых ВР на основании заданной структуры функциональных тестов. Для реализации этого подхода требуется, чтобы структурные элементы можно было бы интерпретировать как события или состояния некоторой динамической системы. В этом случае структура ВР может быть описана в виде диаграммы переходов из одних состояний в другие, тем самым для обнаружения событий следует использовать тот же аппарат марковских моделей со скрытыми состояниями, что и при оценке ФС. Основная гипотеза заключается в том, что каждому функциональному «макро»состоянию и каждому функциональному тесту соответствуют определённые набор состояний и структура переходов между ними. Критерием эффективности того или иного метода структурного анализа ВР будет являться возможность успешного (в плане описания функционирования системы построения движений) сопоставления ФС, функциональных «макро» состояний и структурных элементов анализируемых ВР. Такой подход позволяет осмысленным образом выбирать пороговые значения в применяемых на практике чисто эвристических алгоритмах и формулировать внешние по отношению к алгоритмам обработки ВР критерии оптимальности, непосредственно опираясь на данные о структуре функциональных «макро»состояний при выполнении различных функциональных тестов.

Концептуальная модель математической обработки тензотрёморограмм. ТТГ является реализацией нестационарного процесса, порождаемого нелинейной системой. Проведённые исследования [11, 12] показывают, что ТТГ обладают свойством фрактальности. Следовательно, к этим сигналам могут

применяться фрактальные методы анализа ВР. При таком подходе основным ИП оказывается фрактальная размерность. Основная гипотеза состоит в том, что состоянию в норме соответствуют процессы с более простым управлением и, соответственно, с более длинной памятью, а значит, и с меньшей фрактальной размерностью. В то же время различным видам патологии соответствуют процессы с более сложным управлением, т.е. процессы с более короткой памятью, а следовательно, и с большей фрактальной размерностью. Фрактальную размерность удобнее всего оценивать при помощи линейно связанного с ней показателя Хёрста [16]. В свою очередь значение самого показателя Хёрста может быть оценено как при помощи оригинального алгоритма, который предполагает непосредственную обработку отсчётов анализируемого ВР с применением скользящего окна [24], так и с использованием метода анализа флуктуаций для ВР с исключённым трендом (англ. Detrended Fluctuation Analysis, DFA) [49]. Совершенно другой подход к оценке фрактальной размерности предоставляет метод максимума модулей вейвлет-преобразования [48]. Этот подход был использован в [12], и, в частности, было установлено, что *«фрактальная размерность физиологического тремора меньше фрактальной размерности патологического тремора, при этом долговременные корреляции, то есть коррелированная динамика произвольных колебаний руки, наблюдаются и в том, и в другом варианте тремора. Облегчение паркинсонического дрожания, обусловленное введением больному мадопара, сопровождается уменьшением как энергетических, так и фрактальных характеристик. Уменьшение фрактальной размерности свидетельствует о возрастании степени коррелированности в динамике произвольных колебаний и, следовательно, об уменьшении степени случайности в управлении движениями»*. Более подробную информацию о природе различий между состоянием «в норме» и патологией предоставляет сингулярный спектр [31].

Таким образом, ТТГ содержат точную и достоверную информацию о системе построения движений. Отсюда вытекает необходимость в проведении всестороннего математического анализа имеющихся ВР. Результатом математического анализа ВР должна быть их классификация. Если найденные классы полностью соответствуют тем ФС, в которых может находиться система построения движений, то задача автоматизации диагностики БП оказывается решённой. В противном случае, найденная классификация будет лишь основанием для построения решающих правил.

Существует три различных подхода к анализу ВР.

Первый подход заключается в непосредственной обработке анализируемых ВР и вычислении числовых характеристик, описывающих те или иные свойства анализируемых временных рядов. Сюда относятся методы, основанные на вычислении размерности и энтропии [23, 26, 43, 44, 45]: корреляционная размерность, фрактальная размерность, энтропия Колмогорова, аппроксимационная энтропия, энтропия (или размерность) Реньи и перестановочная энтропия. В самом простом варианте реализации этого подхода выбирается некоторое свойство и строится соответствующая ему *идентификационная шкала*. Например, используя понятие вариационного размаха, можно построить фрактальную идентификационную шкалу, которая хорошо подходит для классификации ВР с известными распределениями [18]. Более сложный вариант реализации этого подхода предполагает переход от исходного представления ВР в виде упорядоченной во времени последовательности отсчётов к тому или иному структурному представлению. Сюда относятся методы спектрального анализа, основанные на разложении анализируемых ВР по заданной системе ортогональных функций, и методы обобщённого спектрального анализа, основанные на понятии вейвлета [25]. Таким же образом можно рассматривать и методы мультифрактального анализа ВР, основанные на построении сингулярного спектра. Совершенно другой вариант описания структуры связан с разбиением анализируемых ВР на фрагменты и последующей классификацией выделенных фрагментов. Сюда относится метод выделения «мотивов» [47], основанный на специальном символьном представлении ВР, а также метод лингвистического анализа [38], основанный на матрицах структурных отношений между характерными точками ВР. Кроме того, существует метод структурного анализа, основанный на построении той или иной «функции сложности», которая оценивает степень близости каждого фрагмента к соседним фрагментам [4]. В зависимости от исходных данных и решаемой задачи, «простые» фрагменты могут интерпретироваться либо как фрагменты с определённой «простой» динамикой, допускающей построение относительно простой математической модели, либо как однородный «фон», не содержащий никаких значимых событий. В то же время «сложные» фрагменты могут интерпретироваться либо как фрагменты, содержащие реализации переходных процессов, либо как значимые события или артефакты, которые возникают на определённом нейтральном «фоне». Согласно другому варианту определения [10], функция сложности – это функция, которая оценивает количество информации, необходимое для восстановления значений ВР для соответствующего фрагмента с заданной точностью. Этот вариант определения восходит к работам А. Н. Колмогорова.

В действительности, большинство методов математического анализа ВР следует рассматривать не как методы, предназначенные для вычисления потенциально ИП, а как методы *препроцессинга*, позволяющие получить развёрнутое представление анализируемых ВР в виде матричных или структурных описаний, свободных от случайных (шумовых) составляющих, содержащихся во ВР, отражающих наиболее важные для анализа свойства ВР и более удобные для построения решающих правил. Особое

внимание при разработке таких методов должно быть направлено на построение *инвариантных представлений* анализируемых ВР, т.е. таких представлений, которые являются инвариантными по отношению к определённым классам преобразований исходных данных. Такие представления позволяют рассматривать целые наборы близких друг к другу (в том или ином смысле) ВР и строить решающие правила, устойчивые относительно некоторых вариаций значений информативных признаков.

Второй подход к анализу ВР заключается в применении методов машинного обучения. Эти методы основаны на формировании обучающих выборок экспериментальных данных; построении соответствующих им матриц типа «объект – свойство»; применении специализированных алгоритмов, основанных на деревьях решений, случайных лесах, байесовском выводе, машинах опорных векторов, логическом выводе и нейронных сетях. Центральная проблема машинного обучения – это проблема обобщающей способности. Эта проблема становится особенно актуальной при наличии малых выборок экспериментальных данных. Одним из способов повысить обобщающую способность систем решающих правил является применение ансамблей или коллективов «слабых» алгоритмов [5]. Такие алгоритмы (а точнее, алгоритмические модели решающих правил) опосредованно связаны с отдельными свойствами анализируемых ВР. Наоборот, при наличии значительных объёмов экспериментальных данных, когда можно найти достаточное количество объектов каждого класса, используются методы «глубокого обучения», основанные на применении многослойных нейронных сетей [9, 29].

Третий подход к анализу ВР заключается в применении методов математического моделирования. Фактически здесь необходимо строить модели трёх типов. Первый тип моделей непосредственно связан с описанием самих ВР. Эти модели могут описываться как при помощи функций распределения, так и при помощи дифференциальных уравнений. Однако наибольший интерес представляют модели, описывающие ВР в виде систем событий и диаграмм переходов между ними. Второй тип моделей связан с описанием системы построения движений. Эти модели также могут описываться в виде дифференциальных уравнений. При этом такие модели должны использоваться при моделировании самих ВР в качестве способа описания собственного поведения системы построения движений. В этом смысле модели, описывающие ВР, следует рассматривать как модели *порождения* системой построения движений ВР, искусственным образом возникающих в ходе измерительного эксперимента. Третий тип моделей связан с описанием тех ФС, в которых может находиться система построения движений в различных функциональных «макро»состояниях и при различных функциональных тестах.

В итоге концептуальная модель (обобщённая схема) математической обработки ТТГ представляет собою иерархию, причем на нижнем уровне иерархии находятся структурные элементы анализируемых ВР (события). Последовательное восхождение по иерархии – это процесс последовательной идентификации моделей различных типов. В то же время на верхнем уровне иерархии находится финальное решающее правило, выражающее собою конечный результат работы системы распознавания. На каждом уровне иерархии фактически строится своя локальная система распознавания – со своими объектами и со своими критериями качества распознавания. Применение математических моделей позволяет связать между собой различные уровни при помощи задания зависимостей результатов распознавания одного уровня системы от результатов распознавания другого уровня системы. В свою очередь, методы машинного обучения существенным образом опираются на различные методы математического анализа ВР, связанных с их различными свойствами. Кроме того, подход к описанию ВР, основанный на событиях, позволяет связать воедино различные идентификационные шкалы, спектральные разложения и символичные представления анализируемых ВР. При этом результаты решения промежуточных задач описывают информацию о ФС системы построения движений в виде диагностических оценок и наглядных структурных представлений.

Реализация концептуальной модели начинается с разработки методики математического анализа ТТГ, схематично представленной на рисунке.

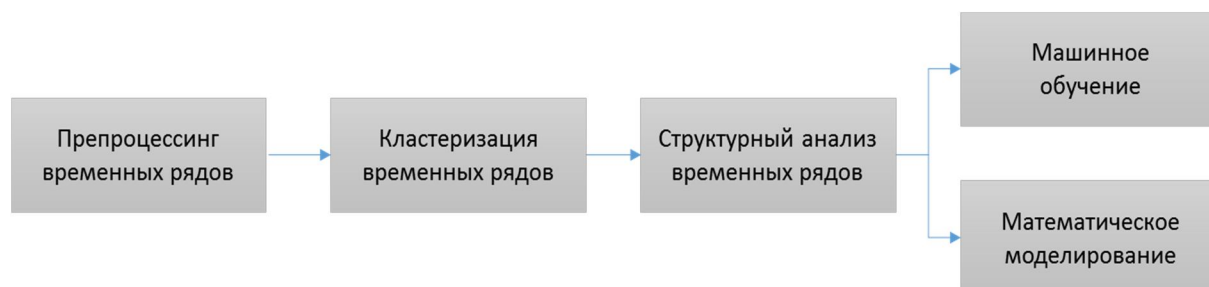


Рисунок – Методика математического анализа временных рядов

Эта методика предполагает выполнение трёх основных этапов. На первом этапе применяются всевозможные методы препроцессинга ВР, а также строятся меры сходства/различия ВР. На втором этапе производится кластеризация имеющихся ВР. На третьем этапе осуществляется глубокий структурный анализ ВР и выделяются те объекты, которые могут быть использованы для построения решающих правил. Дальнейшая обработка экспериментальных данных предполагает применение методов машинного обучения и методов математического моделирования.

Заключение. Автоматизация диагностики БП заключается в построении многоуровневой системы распознавания. Ее можно воспринимать как обобщённую схему (концептуальную модель) математической обработки ТТГ – физиологических сигналов, несущих точную и достоверную информацию о системе построения движений. Эта система представляет собою разветвлённую иерархию алгоритмических и математических моделей различных типов и видов. Традиционное решение *стандартных задач* обработки экспериментальных данных предполагает рассмотрение только отдельных элементов этой общей схемы, без указания взаимосвязей между различными элементами. В то же время *системный подход* требует разбиения решения каждой задачи на фрагменты, которые являются взаимосвязанными и взаимозависанными. Другими словами, решение каждой отдельной задачи обработки экспериментальных данных необходимо вписывать в общую схему. Именно такой (системный) подход предоставляет возможность осмысленного выбора используемых критериев оптимальности. В свою очередь это обеспечивает корректность результатов обработки экспериментальных данных, а также возможность корректной интерпретации самих этих результатов. Предложенная концептуальная модель позволит организовать решение задач обработки ТТГ в виде целенаправленного процесса последовательного уточнения текущих представлений о системе управления движениями. Таким образом, концептуальная модель математической обработки ТТГ описывает системную сложность проблемы автоматизации диагностики болезни Паркинсона и показывает в общем виде способ её решения.

Список литературы

1. Пат. 2613446 Российская Федерация. Способ оценки функционального состояния центральной нервной системы человека / З. А. Алексанян, П. Н. Буренев, О. Б. Кострова, Н. Н. Разин, Н. М. Сафьянников ; рег. от 16.03.2017.
2. Антонен Е. Г. Немоторные и дополнительные моторные расстройства при паркинсонизме : учеб. пос. / Е. Г. Антонен. – Петрозаводск : Издательство ПетрГУ, 2015. – 79 с. – ISBN 978-5-8021-2009-5.
3. Бернштейн Н. А. О построении движений / Н. А. Бернштейн. – Москва : Медгиз, 1947. – 254 с.
4. Браверман Э. М. Структурные методы обработки эмпирических данных / Э. М. Браверманн, И. Б. Мучник. – Москва : Наука, 1983. – 464 с.
5. Воронцов К. В. Обзор современных исследований по проблеме качества обучения алгоритмов / К. В. Воронцов // Таврический вестник информатики и математики. – 2004.
6. Вьюгин В. Математические основы машинного обучения и прогнозирования / В. Вьюгин. – Москва : МЦНМО, 2018. – 384 с.
7. Гласс Л. От часов к хаосу: Ритмы жизни / Л. Гласс, М. Мэки. – Москва : Мир, 1991. – 248 с.
8. Голубев В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – Москва : МЕДпресс, 1999. – 416 с.
9. Гудфеллоу Я. Глубокое обучение / Я. Гудфеллоу, А. Курвилль, И. Бенджио. – Москва : ДМК Пресс, 2018. – 654 с. – ISBN 978-5-97060-618-6.
10. Дарховский Б.С. О подходе к оценке сложности кривых (на примере электроэнцефалограммы человека) / Б.С. Дарховский, А.Я.Каплан, С.Л.Шишкин // Автоматика и телемеханика. – 2002. – № 3. – С. 134–140.
11. Дик О. Е. Энергетические и фрактальные характеристики физиологического и патологического тремора руки человека / О. Е. Дик, С. П. Романов, А. Д. Ноздрачев // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 92–100.
12. Дик О.Е. Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательной патологии / О. Е. Дик, А. Д. Ноздрачев // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 2. – С. 53–59.
13. Домингос П. Верховный алгоритм: как машинное обучение изменит наш мир / П. Домингос. – Москва : Манн, Иванов и Фербер, 2016. – 336 с.
14. Жвалецкий О. В. Автоматизация диагностики болезни Паркинсона: постановка проблемы // Имитационное моделирование. Теория и практика (ИММОД-2017), : сб. тр. Восьмой Всерос. науч.-практ. конф. по имитационному моделированию и его применению в науке и промышленности. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 379–383.
15. Иванова-Смоленцева И. А. Современные инструментальные методы регистрации тремора / И. А. Иванова-Смоленцева, А. В. Карабанов, А. В. Червяков, С. Н. Иллариошкин // Бюллетень национального общества по изучению болезни Паркинсона. – 2011. – № 2. – С. 17–23.
16. Калуш Ю.А. Показатель Херста и его скрытые свойства / Ю. А. Калуш, В. М. Логинов // Сибирский журнал индустриальной математики. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 29–37.
17. Катунина Е. А. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях / Е. А. Катунина, Н. В. Титова, Г. Н. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 12. – С. 112–118.
18. Кобенко В. Ю. Фрактальная идентификационная шкала / В. Ю. Кобенко // Омский научный вестник. – 2009. – № 3. – С. 205–213.
19. Кобринский Б. А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении / Б. А. Кобринский // Врач и информационные технологии. – 2010. – № 2. – С. 39–45.

20. Количественные признаки раннего паркинсонизма в электрофизиологических сигналах / О. С. Сушкова, Ю. В. Обухов, И. А. Малюта // Журнал радиоэлектроники. – 2015. – № 9. – Режим доступа: <http://jre.cplire.ru/jre/may14/12/text.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. (дата обращения 05.10.2018).
21. Крыжановский Г. Н. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др. – Москва : Медицина, 2002. – 334 с.
22. Крыжановский Г. Н. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева, Н. В. Карабань. – Киев : Институт геронтологии АМН Украины, 1995. – 186 с.
23. Кузнецов В. П. Динамический хаос / В. П. Кузнецов. – Москва : Физматлит, 2006. – 356 с.
24. Любушкин А. А. Фрактальный анализ временных рядов / А. А. Любушкин. – Москва : РГГУ, 2006. – 22 с.
25. Малла С. Вейвлеты в обработке сигналов / С. Малла. – Москва : Мир, 2005. – 671 с.
26. Мандельброт Б. Б. Фрактальная геометрия природы / Б. Б. Мандельброт. – Москва : Институт компьютерных исследований, 2002. – 656 с.
27. Пат. 2195869 Российская Федерация. Способ оценки функционального состояния центральной нервной системы человека и устройство для его реализации / В. В. Манойлов, С. П. Романов ; рег. от 10.01.2003.
28. Немирко А. П. Математический анализ биомедицинских сигналов и данных / А. П. Немирко, Л. А. Манило, А. Н. Калининко. – Санкт-Петербург : Физматлит, 2017. – 248 с.
29. Николенко С. И. Глубокое обучение. Погружение в мир нейронных сетей / С. И. Николенко, А. А. Кадурин, Е. О. Архангельская. – Санкт-Петербург : Питер, 2018. – 480 с.
30. Обухов Ю. В. Электрофизиологические подходы к диагностике болезни Паркинсона в ранней стадии / Ю. В. Обухов, А. В. Габова, З. А. Залялова, С. Н. Иллариошкин, А. В. Карабанов, И. А. Кершнер, М. С. Королев, Г. Д. Кузнецова, А. А. Морозов, Р. Р. Нигматуллина, К. Ю. Обухов, О. С. Сушкова // Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма : в 2 т. / под ред. М. В. Угрюмова. – Москва : Научный мир, 2014. – С. 177–193. – Т. 1.
31. Павлов А. Н. Мультифрактальный анализ сложных сигналов / А. Н. Павлов, В. С. Анищенко // Успехи физических наук. – 2007. – Т. 177. – С. 859–859.
32. Паркинсонизм / В. К. Каменецкий. – 2-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 414 с.
33. Паркинсонизм (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Е. Г. Антонен. – Петрозаводск : Издательство ПетрГУ, 2014. – 140 с.
34. Программно-аппаратный комплекс оценки состояния центральной нервной системы ПАК-ЦНС-01. – Режим доступа: <http://iairas.ru/pakcns01.php>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. (дата обращения 19.10.2018).
35. Рангайян Р. М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Р. М. Рангайян. – СПб.: Физматлит, 2010. – 440 с.
36. Романов С. П. Метод тензометрии для количественной оценки тремора / С. П. Романов, А. Ф. Якимовский, М. Г. Пчелин // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 2. – С. 118–123.
37. Сафьянников Н. М. Интеллектуальная измерительная система для реализации способа оценки функционального состояния центральной нервной системы человека / Н. М. Сафьянников, П. Н. Бурнев // Труды конференции SCM-2017. Санкт-Петербург, 24–26 мая 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 179–182.
38. Сенкевич Ю. И. Лингвистический анализ физиологических сигналов / Ю. И. Сенкевич // Цифровая обработка цифровых сигналов. – 2008. – № 2. – С. 54–57.
39. Страчунская Е. Я. Паркинсонизм с позиций современных информационных концепций медицины / Е. Я. Страчунская. – Смоленск : СГМА, 2008. – 207 с. – ISBN 978-5-87349-132-2.
40. Сушкова О. С. Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и механического тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии / О. С. Сушкова, М. С. Королев, А. В. Габова, С. Н. Иллариошкин, А. В. Карабанов, К. Ю. Обухов, Ю. В. Обухов // Журнал радиоэлектроники. 2014. – № 5. – Режим доступа: <http://jre.cplire.ru/jre/may14/12/text.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. (дата обращения 05.10.2018).
41. Сушкова О. С. Метод частотно-временного анализа совместных измерений ЭЭГ, ЭМГ и механического тремора при болезни Паркинсона / О. С. Сушкова, А. В. Габова, А. В. Карабанов, И. А. Кершнер, К. Ю. Обухов, Ю. В. Обухов // Нелинейный мир. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 49–51.
42. Флах П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных : учеб. / П. Флах. – Москва : ДМК Пресс, 2015. – 400 с. – ISBN 978-5-97060-273-7; 978-1-107-09639-4.
43. Федер Е. Фракталы / Е. Федер. – Москва : Мир, 1991. – 254 с.
44. Чумак О. В. Энтропии и фракталы в анализе данных / О. В. Чумак. – Ижевск : НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2011. – 164 с.
45. Шустер Г. Детерминированный хаос: Введение / Г. Шустер. – Москва : Мир, 1988. – 240 с.
46. Hoehn M. Parkinsonism: onset, progression and mortality / M. Hoehn, M. Yahr // Neurology. – 1967. – Vol. 17 (5). – P. 427–42.
47. Lin J. Finding Motifs in Time Series / J. Lin, E. Keogh, S. Lonardi, P. Patel // Proceedings of the 2nd Workshop on Temporal Data Mining, at the 8th ACM SIGKDD Int'l Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. Edmonton, July 23–26. – Alberta, Canada. – P. 53–68.
48. Muzy J. F. Multifractal formalism for fractal signals: the structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method / J. F. Muzy, E. Bacry, A. Arneodo // Physical Review E. – 1993. – Vol. 47. – P. 875–875.
49. Peng C. K. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series / C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, A. L. Goldberger // Chaos. – 1995. – Vol. 5, № 1. – P. 82–82.

References

1. Patent 2613446 Russian Federation. Aleksanyan Z. A., Burenev P. N., Kostrova O. B., Razin N. N. *The method for human central nervous system function state estimation* ; reg. of 16.03.2017.

2. Antonen E. G. *Nemotornye i dopolnitelnye motornye rasstroystva pri parkinsonizme* [Non-motor and additional motor manifestations of parkinsonism]. Petrozavodsk, Petrozavodsk State University Publ., 2015. 79 p. ISBN 978-5-8021-2009-5.
3. Bernshteyn N. A. *O postroenii dvizheniy* [On movement construction]. Moscow, Medgiz Publ., 1947. 254 p.
4. Braverman E. M., Muchnik I. B. *Strukturnye metody obrabotki empiricheskikh dannykh* [Structured methods for empiric data processing]. Moscow, Nauka Publ., 1983. 464 p.
5. Vorontsov K. V. *Obzor sovremennykh issledovaniy po probleme kachestva obucheniya algoritmov* [Review of modern investigations on problem of learning algorithms quality]. *Tavricheskiy vestnik informatiki i matematiki* [Taurida Journal of Computer Science Theory and Mathematics], 2004.
6. Vyugin V. *Matematicheskie osnovy mashinnogo obucheniya i prognozirovaniya* [Mathematical basis of machine learning and prognostics]. Moscow, Moscow Center for Continuous Mathematical Education, Publ., 2018. 384 p.
7. Glass L., Mehki M. *Ot chasov k khaosu: Ritmy zhizni* [From Clocks to Chaos The Rhythms of Life]. Moscow, Mir, 1991. 248 p.
8. Golubev V. L., Levin Y. I., Veyn A. M. *Bolezn Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and parkinsonism]. Moscow, MEDpress Publ., 1999. 416 p.
9. Gudfellou Y. A., Kurvill A., Bendzhio I. *Glubokoe obuchenie* [Deep learning]. Moscow, DMK Press, 2018. 654 p.
10. Darkhovskiy B. S., Kaplan A. Y., Shishkin S. L. *O podkhode k otsenke slozhnosti krivykh (na primere elektroentsefalogrammy cheloveka)* [To approach at curves complex estimation (by the example of human electroencephalogram)]. *Avtomatika i telemekhanika* [Automation and remote control], 2002, no. 3, pp. 134–140.
11. Dik O. E., Romanov S. P., Nozdrachev A. D. *Energeticheskie i fraktalnye kharakteristiki fiziologicheskogo i patologicheskogo tremora ruki cheloveka* [Energy and fractal characteristics physiological and pathological tremor]. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology], 2010, vol. 36, no. 2, pp. 92–100.
12. Dik O. E., Nozdrachev A. D. *Nelineynaya dinamika neproizvolnykh kolebaniy ruki cheloveka pri dvigatelnoy patologii* [Nonlinear dynamic of non-voluntary movements of human arm in movement disorder]. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology], 2015, vol. 41, no. 2, pp. 53–59.
13. Domingos P. *Verkhovnyy algoritm: kak mashinnoe obuchenie izmenit nash mir* [The Master Algorithm: How the Quest for the Ultimate Learning Machine Will Remake our World]. Moscow, Mann, Ivanov i Ferber Publ., 2016. 336 p.
14. Zhvalevskiy O. V. *Avtomatizatsiya diagnostiki bolezni Parkinsona: postanovka problem* [Parkinson's disease diagnostics automation: problem formulation]. *Imitatsionnoe modelirovanie. Teoriya i praktika (IMMOD-2017) : sbornik trudov Vosmoy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii po imitatsionnomu modelirovaniyu i ego primeneniyu v nauke i promyshlennosti* [Simulation modeling. Theory and practice (IMMOD-2017) : Proceedings of the Eighth All-Russian Scientific-Practical Conference on Imitation Modeling and Its Application in Science and Industry]. Saint-Petersburg, 2017, pp. 379–383.
15. Ivanova-Smolentseva I. A., Karabanov A. V., Chervyakov A. V., Illarionov S. N. *Sovremennye instrumentalnye metody registratsii tremora* [The modern instrumental methods for tremor registration]. *Byulleten natsionalnogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona* [Bulletin of the National Parkinson's Disease Society], 2011, no. 2, pp. 17–23.
16. Kalush Y. A., Loginov V. M. *Pokazatel Hursta i ego skrytye svoystva* [Hurst exponent and its hidden features]. *Sibirskiy zhurnal industrialnoy matematiki* [Siberian Journal of Industrial Mathematics], 2002, vol. 5, no. 4, pp. 29–37.
17. Katunina E. A., Titova N. V., Avakyan G. N. *Metody diagnostiki bolezni Parkinsona na rannih stadiyakh* [Parkinson's disease diagnostics methods in early stages]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2010, no. 12, pp. 112–118.
18. Kobenko V. Y. *Fraktalnaya identifikatsionnaya shkala* [Fractal identification scale]. *Omsk nauchnyy vestnik* [Omsk Scientific Bulletin], 2009, no. 3, pp. 205–213.
19. Kobrinskiy B. A. *Sistemy podderzhki prinyatiya resheniy v zdravoohranenii i obuchenii* [Decision support system for medicine and education]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* [Doctor and Information Technology], 2010, no. 2, pp. 39–45.
20. Sushkova O. S., Obukhov Yu. V., Malyuta I. A. *Kolichestvennye priznaki rannego parkinsonizma v elektrofiziologicheskikh signalakh* [Quantitative features of parkinsonism in early stage in electrophysiological signals]. *Zhurnal Radioelektroniki* [Journal of Radio Electronics], 2015, no. 9. Available at: <http://jre.cplire.ru/jre/may14/12/text.html> (accessed 05.10.2018).
21. Kryzhanovskiy G. N., Karaban I. N., Magaeva S. V. *Bolezn Parkinsona (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)* [Parkinson's disease (etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, prevention)]. Moscow, Medicina, 2002. 334 p.
22. Kryzhanovskiy G. N., Karaban I. N., Magaeva S. V., Karaban N. V. *Kompensatornye i vosstanovitelnye processy pri parkinsonizme* [Compensation and regeneration processes in parkinsonism]. Kiev, Institute of Gerontology of Academy of Medical Sciences of Ukraine Publ., 1995. 186 p. ISBN 5-7707-7508-4.
23. Kuznetsov V. P. *Dinamicheskiy khaos* [Dynamic chaos]. Moscow, Fizmatlit Publ., 2006. 356 p.
24. Lyubushkin A. A. *Fraktalnyy analiz vremennykh ryadov* [Fractal series of time analysis]. Moscow, Russian State Geological Prospecting University, 2006. 22 p.
25. Malla S. *Veyvlety v obrabotke signalov* [Wavelets in signal processing]. Moscow, Mir, 2005. 671 p.
26. Mandelbrot B. B. *Fraktalnaya geometriya prirody* [The fractal geometry of nature]. Moscow, Computer Research Institute Publ., 1982. 480 p.

27. Patent 2195869 Russian Federation. Manoylov V. V., Romanov S. P. *The method for human central nervous system function state estimation and equipment for its realization* : reg. of 10.01.2003.
28. Nemirko A. P., Manilo L. A., Kalinichenko A. N. *Matematicheskiy analiz biomeditsinskikh signalov i dannykh* [Mathematical analysis of biomedical signals and data]. Saint Petersburg, Fizmatlit Publ., 2017. 248 p.
29. Nikolenko S. I., Kadurin A. A., Arkhangel'skaya E. O. Glubokoe obuchenie. Pogruzhenie v mir neyronnykh setey [Deep learning: dipping to world of neural nets]. Saint Petersburg, Piter Publ., 2018. 480 p.
30. Obukhov Yu. V., Gabova A. V., Zalyalova Z. A., Illarionov S. N., Karabanov A. V., Kershner I. A., Korolev M. S., Kuznetsova G. D., Morozov A. A., Nigmatullina R. R., Obukhov K. Yu., Sushkova O. S. *Elektrofiziologicheskie podkhody k diagnostike bolezni Parkinsona v ranney stadii* [Electroencephalography approach to Parkinson's disease diagnostics at early stage]. *Neurodegenerativnye zabolovaniya: ot genoma do tselostnogo organizma* [Neurodegenerative diseases: from genome to whole organism] : in 2 vol. Moscow, Nauchnyy mir Publ., 2014, vol. 1, pp. 177–193.
31. Pavlov A. N., Anishchenko V. S. *Multifraktalnyy analiz slozhnykh signalov* [Multifractal analysis of complex signals]. *Uspekhi fizicheskikh nauk* [Advances in Physical Sciences], 2007, vol. 177, pp. 859–859.
32. Kamenetskiy V. K. *Parkinsonizm* [Parkinsonism]. Saint Petersburg, Piter Publ., 2001, 414 p.
33. Antonen E. G. *Parkinsonizm (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie)* [Parkinson's disease (pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment)]. Petrozavodsk, Petrozavodsk State University, 2014. 140 p.
34. *Programmno-apparatnyy kompleks ocenki sostoyaniya centralnoy nervnoy sistemy PAK-CNS-01* [Software and hardware system for assessing the state of the central nervous system PAK-CNS-01]. Available at: <http://iairas.ru/pakcns01.php> (accessed 19.10.2018).
35. Rangayan R. M. *Analiz biomeditsinskikh signalov. Prakticheskiy podkhod* [Analysis of biomedical signals: practice approach]. Saint Petersburg, Fizmatlit Publ., 2010. 440 p.
36. Romanov S. P., Yakimovskiy A. F., Pchelin M. G. *Metod tenzometrii dlya kolichestvennoy otsenki tremora* [The method of tenzometry for tremor estimation]. *Fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian Journal of Physiology], 1996, vol. 82, no. 2, pp. 118–123.
37. Safyanikov N. M., Burenev P. N. *Intellectual'naya izmeritelnaya sistema dlya realizatsii sposoba otsenki funktsionalnogo sostoyaniya centralnoy nervnoy sistemy cheloveka* [Intellectual measurement system for realization of the method for human central nervous system function state estimation]. *Trudy konferentsii SCM-2017* [Proceedings of the Conference SCM-2017], Saint Petersburg, 24–26 May 2017. Saint Petersburg, 2017, pp. 179–182.
38. Senkevich Y. I. *Lingvisticheskiy analiz fiziologicheskikh signalov* [Linguistic analysis of physiological signals]. *Tsifrovaya obrabotka tsifrovyykh signalov* [Digital Processing of Digital Signals], 2008, no. 2, pp. 54–57.
39. Strachunskaya E. Ya. *Parkinsonizm s pozitsiyi sovremennykh informatsionnykh kontseptsiy meditsiny* [Parkinsonism from point of view of modern information concepts of medicine]. Smolensk, Saratov State Medical Academy Publ., 2008. 207 p.
40. Sushkova O. S., Korolev M. S., Gabova A. V., Illarionov S. N., Karabanov A. V., Obukhov K. Yu., Obukhov Yu. V. *Sovmestnyy analiz signalov elektroentsefalogramm, elektromiogramm i mekhanicheskogo tremora pri bolezni Parkinsona v ranney stadii* [Modern analysis of electroencephalograms, electrocardiograms and mechanic tremor in Parkinson's disease at early stage]. *Zhurnal Radioelektroniki* [Journal of Radio Electronics], 2014, no. 5. Available at: <http://jre.cplire.ru/jre/may14/12/text.html> (accessed 05.10.2018).
41. Sushkova O. S., Gabova A. V., Karabanov A. V., Kershner I. A., Obukhov K. Yu., Obukhov Yu. V. *Metod chastotno-vremennogo analiza sovmestnykh izmereniy EHEHG, EHMG i mekhanicheskogo tremora pri bolezni Parkinsona* [The frequency-time complex analysis of EEG, EMG and mechanic tremor in Parkinson's disease]. *Nelineynyy mir* [Non-linear World], 2015, vol. 13, no. 2, pp. 49–51.
42. Flah P. *Mashinnoe obuchenie. Nauka i iskusstvo postroyeniya algoritmov, kotorye izvlekayut znaniya iz dannykh*. *uchebnik* [Machine Learning: The Art and Science of Algorithms That Make Sense of Data : textbook]. Moscow, DMK Press Publ., 2015. 400 p.
43. Feder E. *Fraktaly* [Fractals]. Moscow, Mir, 1991. 254 p.
44. Chumak O. V. *Entropii i fraktaly v analize dannykh* [Entropy and fractals in data analysis]. Izhevsk, 2011, 164 p.
45. Shuster G. *Determinirovannyi khaos: Vvedenie* [Determined chaos]. Moscow, Mir Publ., 1988. 240 p.
46. Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967, vol. 17 (5), pp. 427–42.
47. Lin J., Keogh E., Lonardi S., Patel P. Finding Motifs in Time Series. *Proceedings of the 2nd Workshop on Temporal Data Mining, at the 8th ACM SIGKDD Int'l Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. Edmonton, July 23-26. Alberta, Canada, 2002, pp. 53–68.
48. Muzy J. F., Bacry E., Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: the structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Physical Review E*, 1993, vol. 47, pp. 875–875.
49. Peng C. K., Havlin S., Stanley H. E., Goldberger A. L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 1995, vol. 5, no. 1, pp. 82–82.