

НЕЙРОСЕТЕВАЯ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ МОДЕЛЬ РЕТИНО-ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В МЕДИЦИНЕ ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ

¹Скобцов Ю.А., ¹Секирин А.И., ²Бусурин М.Ю., ³Цыба И.В., ¹Атанова О.В.

Донецкий национальный технический университет¹, г. Донецк,

кафедра автоматизированных систем управления

E-mail: alx@kita.dgtu.donetsk.ua

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,

НИИ медицинских проблем семьи², г. Донецк

Донецкий областной наркологический диспансер³, г. Донецк

Abstract.

Skobtsov Yu.A., Sekirin A.I., Busurin M.Yu., Tzieba I.V., Atanova O.V. Neuronal and evolutionary model of the retino-hypothalamic functional system in medicine of the borderline states. We propose a novel approach to decision of the problem of definition and forming of suboptimal patterns of stabilized optical stimuli (PSOS) with the aim of research and correction neuropathological syndromes (NS) — a combined use of the modified genetic algorithm with the neuronal net simulation of the retino-hypothalamic functional system. Proposed neuronal net simulation predicts of the transitory intensification and interruption of NS and other reactions of organism when we act by means of the different PSOS upon retina.

Пограничные состояния, как известно, являются самой распространенной патологией и предметом специального исследования медицины пограничных состояний [1]. К ним относят: **психосоматические расстройства**, в структуре которых соматический компонент может включать гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, ревматоидный артрит, бронхиальную астму, нейродермит, крапивницу, сахарный диабет II типа, тиреотоксикоз, язвенную болезнь, дискинезии и синдромы раздраженных полых органов, нервную анорексию и нервную Булимию, расстройства сна и сексуальные дисфункции неорганической природы, нейроциркуляторную дистонию; **гипоталамические синдромы**: бесплодие и аменорею центрального генеза, климактерический синдром, синдром предменструального напряжения, центральные формы ожирения; **посттравматические стрессовые расстройства** у лиц, пострадавших от последствий катастрофы на ЧАЭС, шахтеров, участников боевых действий в разных конфликтах; **хронический алкоголизм и наркомании в стадии ремиссии** и многие другие. С позиций нейрофизиологии, пограничные состояния целесообразно определить как нейропатологические синдромы [2].

В комплексном лечении пограничных состояний используют физические и фармакологические воздействия на структуры гипоталамуса (небольшой отдел промежуточного мозга), которые являются центрами нейровегетативной, нейроиммунной и нейроэндокринной регуляции гомеостаза организма, а также центрами базальных эмоций и мотиваций. Однако эффективность известных методов в отдаленном (6–12 месяцев и более) периоде крайне низка, а побочные эффекты лечения зачастую перекрывают по степени выраженности основную патологию: причина кроется в недостаточной точности и специфичности указанных воздействий.

Специалистами Донецкого медицинского университета и НИИ медицинских проблем семьи предложен новый подход к разработке методов диагностики и терапии нейропатологических синдромов в русле концепции ретино-гипоталамической (сетчатка — гипоталамус) функциональной системы (РГФС). Специфическим раздражителем РГФС, в отличие от зрительной (сетчатка — зрительные центры в коре головного мозга) системы, являются неподвижные относительно сетчатки глаза (стабилизированные) оптические стимулы (СОС). При воздействии этими стимулами на ретинорефлексогенные зоны, обнаруженные в парафовеальных и периферических отделах сетчатки, у человека возникают различные незрительные ретино-

рефлекторные реакции. Ретинорефлексогенные зоны предположительно имеют нервные проекции в гипоталамические центры патологических и физиологических систем [1, 3].

Учитывая потребности практического здравоохранения [1], для исследования РГФС необходимо построение ее адекватных моделей и разработка эффективных алгоритмов формирования субоптимальных паттернов СОС. При этом субоптимальными паттернами СОС определили такие воздействия, которые позволяют с заданной точностью и в приемлемые сроки получить ожидаемые психовегетативные реакции, а также транзиторное обострение и купирование нейропатологических синдромов. Формирование эффективных СОС и их констелляций — сложная задача, поскольку стимул может принимать множество состояний, а психофизиологические реакции имеют многокомпонентный динамический характер. Отдельные положения данной статьи впервые были опубликованы в тезисах [4].

Для формирования СОС разработано устройство, которое включает контактную линзу-присоску и матрицу из 56 оптических модулей, размещенных на этой линзе (рис. 1). Регулируемый источник оптического излучения в каждом модуле соединен посредством тонкого оптоволокна с прозрачным локусом в составе линзы, которую располагают на глазу. Такая конструкция обеспечивает стабилизацию оптических стимулов, спроецированных на определенные зоны сетчатки.

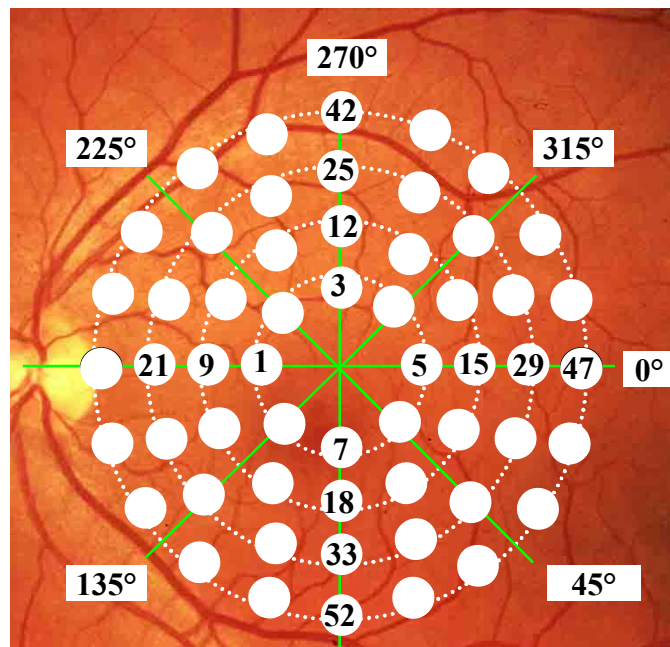


Рисунок 1 — Схема расположения оптических модулей на контактной линзе-присоске

Использовали СОС с параметрами в следующих диапазонах: угловые размеры — 2–5°, яркость — 0,1–36 кд/м², максимальная длина волны — 400–760 нм, экспозиция — 0,5–120 с. В психофизиологических экспериментах приняли участие добровольцы: практически здоровые мужчины (2) и женщины (2); больные с соматоформными расстройствами (3), нервной булимией (4), алкоголизмом (3) и полинаркоманией (4).

Положения Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей, проводящих биомедицинские исследования на человеке» (1964) с поправками Всемирных медицинских ассамблей 29 (Токио, 1975), 35 (Венеция, 1983), 41 (Гонконг, 1989), 48 (Западный Сомерсет, 1996), 52 (Эдинбург, 2000), «Принципы экспериментальных исследований на человеке», принятые Британской медицинской ассоциацией (1963), соответствующие положения Конституции и Закона о здравоохранении Украины были соблюдены всеми участниками эксперимента.

Для построения модели РГФС в комплексных психофизиологических исследованиях были выбраны следующие психовегетативные реакции (выходные параметры): сердечно-сосудистые — по изменению систолического артериального давления на правой и левой руках, частоте сердечного ритма; электродермальные реакции сердца и желудка — по изменению электрического потенциала кожи в соответствующих зонах Захарьина-Геда; пупиломоторные — по изменению диаметра зрачка глаза, свободного от линзы; незрительные ретинорефлекторные протопатические; мотивационные — по объекту мотива, его эмоциональной окраске и вегетативному сопровождению. Объектами патологических мотивов при булимии была еда, у больных алкоголизмом и полинаркоманией, соответственно, — алкоголь и наркотики. Оценку нейропатологических синдромов (содержание, структура, степень выраженности в баллах, обострение, купирование) осуществляли эксперты — сотрудники ДонГМУ, НИИ МПС, Донецкого ОНД — врачи высшей категории со стажем работы по специальности 17–25 лет.

С учетом особенностей и сложности объекта исследований в качестве метода моделирования предложено использовать нейросетевой подход, который позволяет учитывать все необходимые входные параметры (паттерны СОС) и после предварительного обучения модели на известных статистических данных производить прогнозирование реакций РГФС с необходимой точностью и в приемлемые сроки. В основу построения нейросетевой модели (НС) положена многослойная нейронная сеть прямого распространения. Количество входов НС (56) соответствует количеству оптических модулей, а количество выходов (8) — количеству регистрируемых параметров ответной реакции организма. Для обучения НС использована экспериментальная обучающая выборка из 1800 записей. Апробация НС РГФС на незнакомой выборке показала расхождение результатов моделирования и психофизиологических экспериментов в пределах 8–15%, что подтверждает адекватность разработанной модели. Основной проблемой является формирование субоптимальных паттернов СОС. Число возможных комбинаций определяется по формуле:

$$\underbrace{C * C * \dots * C}_m,$$

где m — количество оптических модулей;

C — количество режимов работы одного оптического модуля — определили по формуле:

$$C = \prod_{i=1}^{k_{\phi}} n_i,$$

где k_{ϕ} — количество регулируемых параметров СОС,

i — порядковый номер параметра,

n_i — количество значений i -го параметра.

Таким образом, вычислительная сложность поиска оптимального значения для каждого СОС равна 2048, что в целом составляет:

$$\underbrace{2048 * 2048 * \dots * 2048}_m !$$

Следовательно, формирование субоптимальных паттернов СОС относится к задачам комбинаторной оптимизации большой размерности. В настоящее время основными методами решения таких задач являются метод полного перебора и эвристические методы, основанные на экспертных оценках.

Метод полного перебора заключается в последовательной оценке всех потенциальных решений с последующим отбором оптимального. Недостатком этого метода является невозможность его применения для решения задач большой размерности и в приемлемые сроки.

Эвристический метод основан на использовании набора правил, составленного группой экспертов в конкретной предметной области. Основным недостатком данного метода является существенная погрешность решений, поскольку применяемые правила содержат субъективные оценки экспертов.

В силу указанных недостатков, ни один из перечисленных методов не позволяет получать решения, близкие к оптимальным, за приемлемое время.

Для решения задачи формирования субоптимальных паттернов СОС предложено использовать эволюционный подход — **генетические алгоритмы (ГА)**, которые представляют собой случайный направленный поиск, основанный на эволюционных процессах живых организмов: биологические популяции развиваются в течение нескольких поколений, подчиняясь законам естественного отбора по принципу «выживает сильнейший», впервые сформулированному Ч. Дарвином. Имитируя процессы развития и естественного отбора особей (потенциальных решений), ГА позволяет находить субоптимальные решения комбинаторных задач большой размерности, для которых методы точных вычислений практически неприемлемы [5–7].

Основные принципы ГА были сформулированы Холландом (Holland J.P., 1975) [5]. В отличие от эволюции, происходящей в природе, ГА моделируют только те процессы, которые являются наиболее существенными для развития популяции. Особи, которые наиболее приспособлены к окружающим условиям, имеют больше шансов произвести потомство. Слабо приспособленные особи потомство не произведут вовсе, или такое потомство будет малочисленным. Количество генов от высокоадаптированных особей будет расти за счет увеличения количества потомков в каждом последующем поколении. Таким способом реализуется целевая функция, и происходит развитие (улучшение) популяции.

ГА работают с совокупностью особей (хромосом) — популяцией. Каждая особь оценивается мерой ее "приспособленности", позволяющей оценить близость каждой особи к оптимальному решению задачи. Наиболее приспособленные особи получают возможность воспроизводить потомство с помощью перекрестного скрещивания (оператор кроссинговера — ОК) с другими особями популяции. Это приводит к появлению новых особей (хромосомы-потомки), которые сочетают в себе некоторые характеристики, наследуемые от хромосом-родителей (более ранних решений). Менее приспособленные особи (применительно к целевой функции) с меньшей вероятностью могут воспроизводить потомков, так что те свойства, которыми они обладали, будут постепенно исчезать из популяции в процессе эволюции. Таким образом, из поколения в поколение «хорошие» характеристики распространяются по всей популяции. Скрещивание наиболее приспособленных особей приводит к тому, что исследуются наиболее перспективные участки пространства поиска. Изменение генетического материала также происходит за счет изменения случайно выбранного элемента хромосомы (оператор мутации — ОМ). В процессе работы генетического алгоритма популяция сходится (приближается) к субоптимальному решению.

ГА имеют ряд положительных отличительных особенностей [7]:

- поиск осуществляется из популяции точек, а не из одной точки;
- используется целевая функция, а не ее приращение;
- используются вероятностные правила поиска решений;
- каждая новая популяция состоит из жизнеспособных особей и лучше предыдущей, по значению целевой функции;
- в процессе поиска решений последующая популяция зависит только от предыдущей.

Для решения поставленной задачи (формирование субоптимальных паттернов СОС) разработан модифицированный генетический алгоритм и определены следующие его особенности:

- фиксированный размер популяции;
- постоянная размерность хромосом;
- пропорциональный отбор на основании колеса рулетки;

- особи для скрещивания выбираются случайным образом;
- применение проблемно-ориентированных операторов кроссинговера и мутации;
- применение метода элитного отбора: в новую популяцию обязательно попадает элитная группа хромосом, а остальные проходят пропорциональный отбор (De Jong, 1975).

Реализация модифицированного ГА предполагает решение задач: кодирование особей, выбор целевой функции и оператора репродукции, разработка проблемно-ориентированных операторов кроссинговера и мутации.

Каждое потенциальное решение предложено кодировать двоичной мультихромосомой. Первая строка мультихромосомы представляет собой паттерн (возможные комбинации активных/неактивных СОС). Начиная со второй строки, каждый столбец мультихромосомы кодирует набор значений параметров СОС.

Для кодирования каждой особи применяется двоичный алфавит: “0” соответствует неактивному СОС, а “1” — активному. Для кодирования паттерна необходимо количество бит, соответствующее числу СОС, а для возможных значений параметров каждого СОС — 11 бит хромосомы, что достаточно для кодирования числа состояний: $2^3 = 8$ (длины волны СОС); $2^3 = 8$ (состояний интенсивности СОС); $2^5 = 32$ (состояний экспозиции СОС). В общем виде мультихромосома представлена на рисунке 2.

S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}	S_{15}		S_{1k}
S_{21}	S_{22}	S_{23}	S_{24}	S_{25}		S_{2k}
S_{31}	S_{32}	S_{33}	S_{34}	S_{35}		S_{3k}
S_{41}	S_{42}	S_{43}	S_{44}	S_{45}		S_{4k}
...
S_{t1}	S_{t2}	S_{t3}	S_{t4}	S_{t5}		S_{tk}

Рисунок 2 — Мультихромосома (k — количество бит для кодирования паттерна; t — количество бит для кодирования возможных значений параметров СОС)

Экспериментально был определен диапазон эффективных значений параметров СОС (таблица 1).

Таблица 1 — Эффективные значения параметров стабилизированных оптических стимулов

Параметры СОС	Диапазон изменений параметра	Значения	Количество бит для кодировки
Длина волны, нм	400–760	400; 445; 490; 535; 580; 625; 670; 715; 760	3
Яркость, Кд	0,1–36	0,1; 0,3; 0,9; 2,7; 8,1; 24,3; 30,0; 36,0	3
Экспозиция, с	0,5–120	0,5–30 (16 шагов) 30–60 (8 шагов) 60–120 (8 шагов)	5

В качестве целевой (fitness) функции $f_u(S_k)$, которая позволяет оценить качество полученного решения, предложено использовать НС РГФС человека. Данная модель позволяет прогнозировать реакции РГФС на произвольный паттерн СОС.

Критерием оценки эффективности паттерна СОС, полученного в результате совместной работы модифицированного ГА и НС, может служить минимизация отклонения полученной реакции от ожидаемой. Обобщенная схема взаимодействия ГА с НС представлена на рис. 3.

Поиск оптимального решения выполняется в процессе эволюции исходной популяции путем последовательного преобразования одного конечного множества решений в другое с

помощью генетических операторов репродукции (reproduction operator), кроссинговера (crossover operator) и мутации (mutation operator) [5–7].

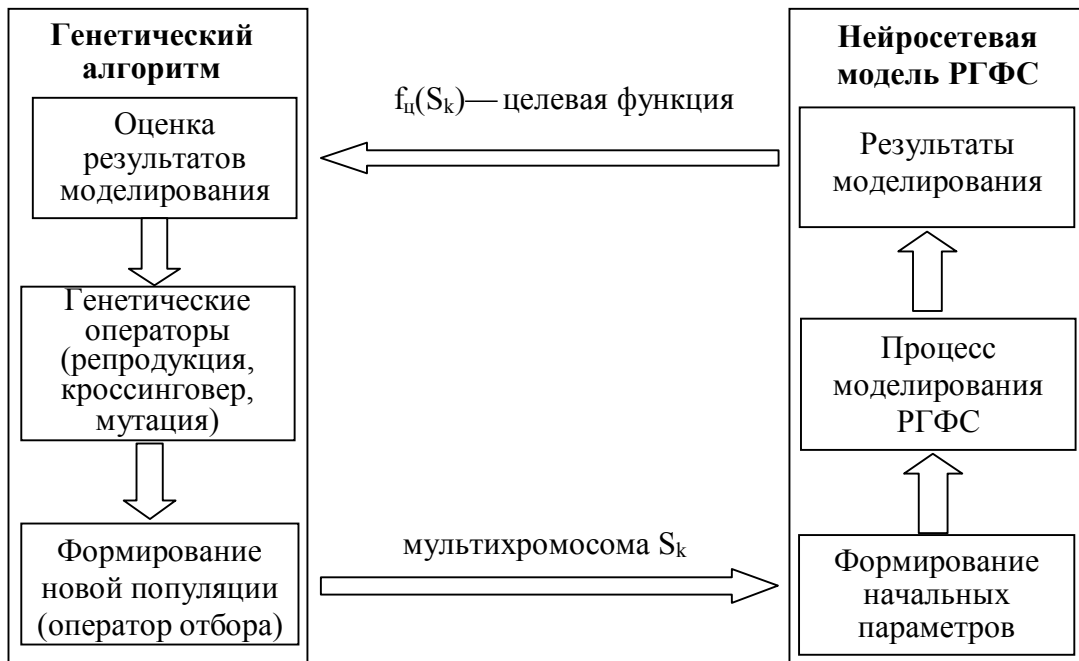


Рисунок 3 — Обобщенная схема взаимодействия модифицированного генетического алгоритма с нейросетевой моделью

Оператор репродукции является аналогом естественной селекции и предназначен для копирования хромосом в промежуточную популяцию согласно значениям целевой функции. В качестве метода реализации оператора репродукции использовано колесо рулетки (roulette-wheel reproduction), в котором каждая особь имеет сектор, пропорциональный значению целевой функции (рис. 4).

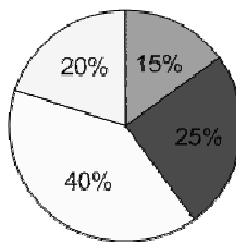


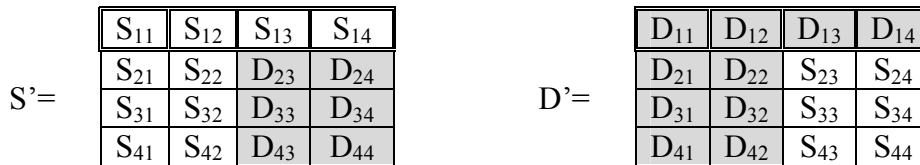
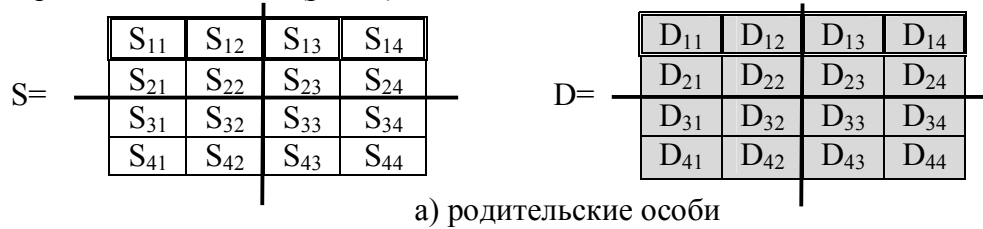
Рисунок 4 — Пример применения пропорционального отбора для популяции четырех хромосом

Для каждой особи вычисляют вероятность отбора для следующего оператора алгоритма $P_s(i)$, как отношение индивидуальной и популяционной приспособленности:

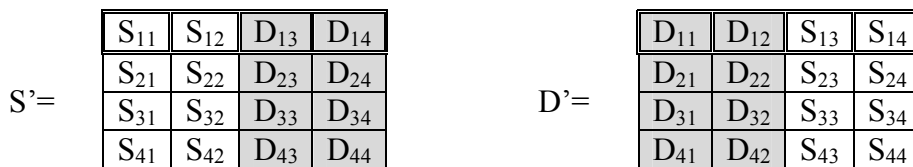
$$P_s(i) = \frac{f(i)}{\sum_{i=1}^n f(i)}$$

Затем производят отбор n особей для дальнейшей генетической обработки, согласно значению $P_s(i)$. Размер i -ого сектора пропорционален соответствующей величине $P_s(i)$. При таком отборе более приспособленные особи популяции имеют большую вероятностью включения в следующий оператор ГА.

Оператор кроссинговера является основным генетическим оператором, посредством которого производится обмен генетическим материалом между особями. Моделирует процесс скрещивания особей (рис. 5).



б) вертикальный оператор кроссинговера без использования первой строки мультихромосомы (K_1)



в) вертикальный оператор кроссинговера с использованием первой строки мультихромосомы (K_2)



г) горизонтальный оператор кроссинговера (K_3)

Рисунок 5 — Проблемно-ориентированные операторы кроссинговера

С учетом особенности представления хромосом для данной задачи разработаны проблемно-ориентированные операторы кроссинговера (рис. 5): без использования первой строки мультихромосомы (5б); с использованием первой строки мультихромосомы (5в); горизонтальный кроссинговер (5г). В начале выполнения оператора кроссинговера в составе хромосом-родителей случайным образом определяется точка разрыва (crossover point), в которой обе хромосомы делятся на две части. После чего происходит обмен частями хромосом-родителей с последующим образованием хромосом-потомков.

При разработке модифицированного ГА использован оператор кроссинговера, вероятность которого удовлетворяет следующему неравенству:

$$K_1 + K_2 + K_3 \leq 1,$$

где K_1 — вероятность выполнения вертикального оператора кроссинговера без использования первой строки мультихромосомы; K_2 — вероятность выполнения

вертикального оператора кроссинговера с использованием первой строки мультихромосомы; K_3 — вероятность выполнения горизонтального оператора кроссинговера.

Оператор мутации позволяет дать хромосомам-потомкам свойства отсутствующие у хромосом-родителей, что позволяет сместить поиск решения за пределы зоны возможного локального экстремума (Рис. 6).

$S =$

S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}
S_{21}	S_{22}	S_{23}	S_{24}
S_{31}	S_{32}	S_{33}	S_{34}
S_{41}	S_{42}	S_{43}	S_{44}

а) исходная мультихромосома

$S' =$

S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}
S_{21}	S_{22}	S_{23}	S_{24}
S_{31}	S_{32}	S_{33}	S_{34}
S_{41}	S_{42}	S_{43}	S_{44}

б) инверсия по столбцу: столбец выбирается случайным образом (M_1)

$S' =$

S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}
S_{21}	S_{22}	S_{23}	S_{24}
S_{31}	S_{32}	S_{33}	S_{34}
S_{41}	S_{42}	S_{43}	S_{44}

в) инверсия по строке: строка выбирается случайным образом (M_2)

$S' =$

S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}
S_{21}	S_{22}	S_{23}	S_{24}
S_{41}	S_{42}	S_{43}	S_{44}
S_{31}	S_{32}	S_{33}	S_{34}

г) обмен строками внутри мультихромосомы: случайным образом выбираются 2 строки (M_3)

$S' =$

S_{13}	S_{12}	S_{11}	S_{14}
S_{23}	S_{22}	S_{21}	S_{24}
S_{33}	S_{32}	S_{31}	S_{34}
S_{43}	S_{42}	S_{41}	S_{44}

д) обмен столбцами внутри мультихромосомы: случайным образом выбираются 2 столбца (M_4)

$S' =$

S_{14}	S_{13}	S_{12}	S_{11}
S_{24}	S_{23}	S_{22}	S_{21}
S_{34}	S_{33}	S_{32}	S_{31}
S_{44}	S_{43}	S_{42}	S_{41}

е) зеркальное отображение по вертикали (M_5)

$S' =$

S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}
S_{41}	S_{42}	S_{43}	S_{44}
S_{31}	S_{32}	S_{33}	S_{34}
S_{21}	S_{22}	S_{23}	S_{24}

ж) зеркальное отображение по горизонтали (без использования первой строки мультихромосомы) (M_6)

Рисунок 6 — Проблемно-ориентированные операторы мутации

При реализации алгоритма были определены вероятности выполнения каждого вида оператора мутации: M_1 — вероятность выполнения инверсии по столбцу; M_2 — вероятность выполнения инверсии по строке; M_3 — вероятность выполнения обмена строками внутри мультихромосомы; M_4 — вероятность выполнения обмена столбцами внутри мультихромосомы; M_5 — вероятность выполнения зеркального отображения по вертикали; M_6 — вероятность выполнения зеркального отображения по горизонтали. Указанные вероятности удовлетворяют следующему неравенству:

$$M_1+M_2+M_3+M_4+M_5+M_6 \leq 0,1.$$

В качестве условия остановки выполнения алгоритма предложено использовать достижение заданной точности решения P , где S^* — значение выбранного критерия:

$$|f_n(S_k) - S^*| \leq P.$$

Программная реализация модифицированного генетического алгоритма поиска субоптимальных паттернов СОС выполнена с помощью объектно-ориентированного языка высокого уровня Delphi 7.0 и обеспечивает формирование решений, близких к оптимальным (отклонение ожидаемых психоvegetативных реакций от результатов эксперимента не превышало 18%).

Выводы.

1. Разработана адекватная нейросетевая модель ретино-гипоталамической функциональной системы, которая позволяет прогнозировать транзиторное обострение и купирование нейропатологических синдромов и другие психоvegetативные реакции при воздействии на сетчатку стабилизированными оптическими стимулами в заданных комбинациях.

2. Разработан и модифицирован генетический алгоритм, который совместно с нейросетевой моделью позволяет формировать субоптимальные паттерны стабилизированных оптических стимулов для получения ожидаемых реакций организма с заданной точностью и в допустимые сроки.

3. В качестве целевой функции для оценки эффективности хромосом впервые предложено использовать нейросетевую модель, позволяющую формировать ожидаемые психоvegetативные реакции и транзиторное обострение/ купирование нейропатологических синдромов.

Предложенный нейросетевой подход раскрывает новый уровень возможностей в экспериментальной и теоретической нейрофизиологии, поскольку позволяет создавать адекватные модели функциональных систем с более сложной организацией сравнительно с примитивными рефлекторными дугами. Комбинированное использование генетического алгоритма и нейросетевой модели ретино-гипоталамической функциональной системы позволит повысить объективность и ускорить разработку нового поколения методов специфической патогенетической диагностики и коррекции широкого круга пограничных состояний в различных областях медицины.

Литература

1. Казаков В.Н., Уманский В.Я., Лях Ю.Е., Бусурин М.Ю., Цыба И.В. Медицина пограничных состояний: междисциплинарный подход и ретино-гипоталамическая функциональная система // Матеріали спільного засідання колегії Донецької обласної державної адміністрації та Президії Національної академії наук України і науково-практичної конференції „Донбас-2020: наука і техніка — виробництво”. — Донецьк: ДОДА, 2004. — С. 153–157.
2. Дизрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина. — 632 с.
3. Бусурин М.Ю., Копылова Т.Г. Приоритетные направления в разработке методов терапии и диагностики нейропатологических синдромов. Ретино-гипоталамическая функциональная система // Арх. клин. эксп. мед. — 2002. — Т. 11, №3. — С. 376–386.
4. Скобцов Ю.А., Секирин А.И., Бусурин М.Ю., Цыба И.В. Принцип доминанты и генетические алгоритмы при исследовании ретинорефлексогенных зон. // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2005. Т. 1, № 1. — С. 113.
5. Holland J.P. Adaptation in Natural Artificial systems. University of Michigan Press Ann. Arbor. — 1975.
6. Goldberg D.E. Genetic Algorithms in Search, Optimization & Machine Learning / Addison-Wesley Publishing Company Inc. — 1989.
7. Скобцов Ю.А., Скобцов В.Ю. Современные модификации и обобщения генетических алгоритмов // Таврический вестник компьютерных наук и математики. — 2004, N 1. — С. 60–71.