ОТЧЕТ
ведущего ученого о научных исследованиях, проведенных в 2018 году

Договор между Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского" и Горбанем Александром Николаевичем о выделении гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях, подведомственных Федеральному агентству научных организаций, и государственных научных центрах Российской Федерации

от 5 февраля 2018 г. № 14.Y26.31.0022

Область наук «Компьютерные и информационные науки»
Направление научного исследования «Масштабируемые сети систем искусственного интеллекта для анализа данных растущей размерности»
Наименование лаборатории «Лаборатория перспективных методов анализа многомерных данных»

Ведущий ученый,
доктор физ.-мат. наук, профессор

____________________ Горбань А.Н.
(подпись) (фамилия, имя, отчество (при наличии))

Нижний Новгород

2018

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ведущий ученый Главный научный сотрудник, д.ф.-м.н., профессор	______________ подпись, дата	Горбань А.Н. (разделы 1-15)
Руководитель, д.ф.-м.н., доцент	______________ подпись, дата	Казанцев В.Б. (разделы 7,8,9,10, 11,13,16,17,18)
Ответственный Исполнитель, к.ф.-м.н.	______________ подпись, дата	Стасенко С.В. (разделы 6,7,10, 11,17,18)

Исполнители

Ведущий научный сотрудник, д.т.н.	______________ подпись, дата	Тюкин И.Ю. (разделы 1,2,4,7, 11,16)
Ведущий научный сотрудник, д.ф.-м.н.	______________ подпись, дата	Осипов Г.В. (разделы 6,7,8,9, 10,11,14,15)
Ведущий научный сотрудник, д.ф.-м.н.	______________ подпись, дата	Золотых Н.Ю. (разделы 1,6,7,9, 11)
Ведущий научный сотрудник, д.т.н.	______________ подпись, дата	Миркес Е.М. (разделы 3,5,6,7, 9,11,12,13)
Ведущий научный сотрудник, д.ф.-м.н., профессор	______________ подпись, дата	Яхно В.Г. (разделы 6,7,8,9, 11)
Ведущий научный сотрудник, д.ф.-м.н.	______________ подпись, дата	Яхно Т.А. (разделы 7,9,11)
Старший научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________ подпись, дата	Макаров В.А. (разделы 7,9,11, 13)
Старший научный сотрудник, к.т.н.	______________ подпись, дата	Зиновьев А.Ю. (разделы 3,5,6,7, 9, 11, 12)
Старший научный сотрудник, к.ф.-м.н.,доц.	______________ подпись, дата	Кузенков О.А. (разделы 6,7,9)

Старший научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Панкратова Е.В. (разделы 7,9,17)
Старший научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Нуйдель И.В. (разделы 6,7, 9,11,15)
Научный сотрудник, к.б.н.	______________________ подпись, дата	Лобов С.А. (разделы 6,7,8,9, 11,13)
Научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Бирюков Р.С. (разделы 7,16)
Научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Леванова Т. А. (разделы 7,11,17)
Научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Сидоров С.В. (разделы 1,7,11)
Научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Костин В.А. (раздел 16)
Научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Смирнов Л.А. (раздел 6,16)
Научный сотрудник, к.ф.-м.н.	______________________ подпись, дата	Кастальский И.А. (разделы 7,10,11, 13,16)
Аспирант 2 года о/ф обучения Младший научный сотрудник	______________________ подпись, дата	Лазаревич И.А. (разделы 7,11,16)
Аспирант 3 года о/ф обучения, Младший научный сотрудник	______________________ подпись, дата	Середа Я.А. (разделы 6,7,9,11, 14)
Аспирант 4 года о/ф обучения, Младший научный сотрудник	______________________ подпись, дата	Коротков А.Г. (разделы 7,11,16)
Аспирант 2 года о/ф обучения, Младший научный сотрудник	______________________ подпись, дата	Муняев В.О. (раздел 16)
Аспирант 2 года о/ф обучения, Младший научный сотрудник	______________________	Болотов М.И. (раздел 6,7,16)

подпись, дата

Младший научный сотрудник	____________________ подпись, дата	Крылова Н.П. (разделы 7,8,9,13)
Инженер	____________________ подпись, дата	Грибков А.Л. (разделы 14, 15)
Аспирант 3 года о/ф обучения, Инженер	____________________ подпись, дата	Шамшин М.О. (разделы 6,7,8,9, 11,13)
Аспирант 3 года о/ф обучения, Инженер	____________________ подпись, дата	Бажанова М.В. (разделы 7,8,9,11, 13)
Студент 4 курса о/ф обучения, Лаборант	____________________ подпись, дата	Бубнова Е.С. (разделы 8,9)
Студент магистратуры 1 года о/ф обучения, Лаборант	____________________ подпись, дата	Колосов А.В. (раздел 6)
Студент 4 курса о/ф обучения, Лаборант	____________________ подпись, дата	Алексеев С.В. (разделы 8,9,11,14)
Студент магистратуры 1 года о/ф обучения, Лаборант	____________________ подпись, дата	Казарова Е.И. (раздел 17)
Студент 4 курса о/ф обучения, Лаборант	____________________ подпись, дата	Рожнова М.А. (разделы 7,11,17)
Студент магистратуры 2 года о/ф обучения НГТУ, Лаборант	____________________ подпись, дата	Ермолаев А.А. (раздел 17)

РЕФЕРАТ

Отчет, 240 с., 75 рис., 27 источника

ИСКУСТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ, НЕЙРОННАЯ СЕТЬ, КОРРЕКЦИЯ, РОБАСТНОСТЬ, КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕРЫ, МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ, БОЛЬШИЕ ДАННЫЕ

Главная цель проекта: разработать перспективные методы для интеллектуального анализа данных высокой размерности, оптимизированные для работы в высокой (десятки и сотни) и очень высокой (тысячи, десятки тысяч и более) размерности.

Для достижения этой цели разработаны математические основы технологии создания корректоров систем ИИ. В частности, доказаны новые теоремы о стохастической разделимости для широкого класса логарифмически-вогнутых распределений.

Получены оценки эффективности корректоров, построенных из двухнейронных систем нескоррелированных нейронов и проведено вычислительное сравнение этой системы с однонейронными корректорами.

Разработан гибкий и вычислительно эффективный подход к обобщению большинства существующих методов анализа данных, использующих квадратичную форму ошибки, на произвольную функцию ошибки с субквадратичным ростом. Разработана общая схема подхода и реализующее его программное обаспечение для задач регрессии, регуляризованной регрессии, кластер-анализа и обобщенного метода главных компонент.

Для построения моделей оптимальной сложности предлагается формальная постановка задачи о игре против наблюдателя. Приводится первая основная теорема о том, что при достаточно малой ошибке модели игра против наблюдателя приводит лишь к малой ошибке в наблюдении и идентификации системы. Проблема о игре против наблюдателя погружается в задачу оценки инфляции аттракторов при наличии возмущений.

Разработан и имплементирован новый шкалируемый и робастный метод для аппроксимации множеств данных со сложной структурой, ElPiGraph (ELastic PrIncipal Graph). ElPiGraph эффективно обрабатывает большие и сложные базы данных из разных обастей знания, от биологии, где он используется для открытия динамики функционирования генома из последовательностей РНК отдельных клеток, до астрономии, где он может быть использован для исследования сложных структур в галактиках и их распределениях.

Под руководством Горбаня А.Н. была проведена серия установочных семинаров и мастер-классов для участников проекта, где были обсуждены траектории развития научных исследований участников проекта, определены результаты и сроки реализации.

Опубликованно 13 статей в изданиях из коллекции Web of Science (и Scopus), из них 6 статей принадлежат первому квартилю (Q1) по соответствующим областям знаний. Направлено в печать 16 публикаций.

7 - 15 июля 2018 года на объединенной конференции по нейронным сетям (IJCNN) в рамках Всемирного Конгресса по Вычислительному Интеллекту (WCNN) в Рио-де-Жанейро, Бразилия была организована специальная секция Всемирного конгресса «Нейронный интеллект послезавтра» (Neural Intelligence After Tomorrow) для представления результатов проекта. 22 - 27 июля 2018 года на теплоходе, следующем по курсу Нижний Новгород – Самара - Нижний Новгород, состоялась международная конференция «Нейродинамика и искусственный интеллект» (Neurodynamics and Artificial Intelligence) в рамках международного симпозиума по нейронаукам «Volga Neuroscience Meeting».

Ведущий ученый и члены научного коллектива участвовали с докладами в 11 конференциях, научных семинарах, симпозиумах.

Собрано несколько оригинальных и пополняемых коллекций данных для машинного обучения, в том числе, (1) база данных изображений поездов, проходящих мимо камеры видеонаблюдения, установленной на железнодорожной станции, (2) новая база данных аннотированных электрокардиограмм с 12 отведениями (ЭКГ), записанных с частотой 500 Гцб, (3) экспериментальная база данных по ЭМГ-паттернам во время выполнения различных жестов руки в синтетических и игровых тестах с помощью ЭМГ-интерфейса, (4) большая коллекция записей спонтанной биоэлектрической активности первичных культур клеток гиппокампа на разных этапах развития in vitro. Международные партнеры предоставили для работы обширные коллекции данных о транскриптомах отдельных клеток (scRNA-Seq данные).

Для анализа внутренней размерности данных создан принципиально новый метод, основанный на эффектах стохастической разделимости. Метод протестирован на анализе большого числа биомедицинских данных.

Коллекция ЭМГ данных обрабатывалась с помощью нейросетевых технологий (метод обратного распространения ошибки и самоорганизующиеся карты Кохонена). Выявлены факторы, лимитирующие производительность ЭМГ интерфейса. Разработан инструментарий, выявляющий проблемные жесты и испытуемых.

Исследовано, как именно ансамбль искусственных нейронных стей исправляет ошибки базовой сети на примере задачи разметки данных электрокардиограмм (ЭКГ).

Разработан и протестирован в реальных операционных условиях новый и универсальный подход к распознаванию видео информации и к поиску на захваченном видеоизображении объектов заданного типа. Проведено сравнение эффективности использования различных типов базовых признаков для кодирования изображения на примере задачи распознавания номеров железнодорожных вагонов.

Живые нейронные сети в диссоциированых нейронных культурах известны способностью генерировать устойчивые сложные пространственно-временные паттерны в экспериментальных условиях. Выведена и проанализирована новая модель сети, которая может дать объяснить появление этих паттернов. Поведение модели и ее предсказания подтверждаются эмпирическими данными.

Исследована динамика концентрации молекул - внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) в математической модели модуляции нейронной активности, регулируемой ВКМ. Установлено, что уровни концентрации ВКМ могут иметь различные режимы активности, начиная от нейронного индуцированного зажиганием протеазнезависимого переключения между стационарными состояниями концентрации ВКМ до спонтанных колебаний ВКМ.

Изучалась роль нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в процессах формирования нейронных сетей in vitro. В том числе, исследованы особенности спонтанной биоэлектрической активности первичных культур гиппокампа и особенности функциональной кальциевой активности первичных культур гиппокампа на фоне хронического воздействия на систему BDNF.

Созданное новое программное обеспечение находится в открытом доступе.

Решены задачи, поставленные на 2018 год. Результаты соответствуют требованиям задания. Достоверность результатов потверждается строгими математическими доказательствами, а также систематическим тестированием новых алгоритмов на синтетических и реальных данных из различных источников.

Содержание

Список обозначений и сокращений 14

Введение 14

1 Обобщение теорем о стохастической отделимости 18

1.1 Введение 18

1.2 Корректоры базовых систем ИИ: основные теоремы 19

1.2.1 Базовые требования к «идеальному» корректору систем ИИ 19

1.2.2 Типы отделимости 21

1.2.3 Стохастическая отделимость для распределений с ограниченной плотностью 23

1.2.4 SmAC меры и линейная стохастическая отделимость 25

1.2.5 Разделимость по Фишеру для равномерных распределенй и независимых атрибутов 27

1.2.6 Теорема о стохастической разделимости для логарифмически вогнутых распределеинй 29

1.3 Тестирование линейных дискриминантов для коррекции базовых систем ИИ 32

1.4 Передача знаний между ИИ спомощью корректоров 35

1.5 Выводы 36

2 Построение теории разделения данных в многомерных пространствах малыми нейронными сетями 38

3 Методы аппроксимации и машинного обучения, основанные на кусочно-квадратичных потенциалах субквадратичного роста (PQSQ потенциалах). Разработка, программная реализация и тестирование универсальных алгоритмов анализа данных, основанных на PQSQ потенциалах 47

3.1 Введение 48

3.2 Базовые понятия формализма PQSQ 49

3.2.1 Функции семейства PQSQ: минорантные функции семейства квадратичных функций 49

3.2.2 Минимизация минорантной функции в общем случае 50

3.3 Линейная PQSQ регрессия 52

3.4 Линейная регрессия, регуляризованная функцией PQSQ 54

3.5 Кластеризация методом k-средних с использованием PQSQ псевдометрики55

3.6 Метод Главных Компонент (МГК) с использованием PQSQ ошибки обучения 57

3.7 Семейство функций ошибки PQSQR: универсальный подход к построению ротационно-инвариантных аппроксиматоров данных 59

3.8 Примеры искуственных распределений для исследования свойств стабильности функции ошибки обучения PQSQ 63

3.8.1 Тестирование PQSQ регрессии 63

3.8.2 Тестирование метода кластеризации *k* PQSQ-средних 63

3.8.3 Тестирование МГК с PQSQ функцией ошибки обучения 64

3.9 Вычислительная реализация методов 66

3.10 Заключение 66

4 Построение теории игр против наблюдателя 69

4.1 Введение 69

4.2 Наблюдатели и ошибки модели 69

4.3 Асимптотические ошибки наблюдения и идентификации как функции ошибки модели 73

5 Разработка, программная реализация и тестирование алгоритмов, основанных на методе топологических грамматик, для отделения истинно многомерных проблем от редуцируемых проблем с малой внутренней размерностью 76

5.1 Введение: поиск топологической структуры в больших данных 76

5.2 Метод для конструирования эластичных главных графов 81

5.3 Тестирование ElPiGraph 82

5.4 Вычислительная производительность ElPiGraph 86

5.5 ElPiGraph для анализа коллекций данных об отдельных клетках 88

5.6 ElPGraph для анализа крупномасштабной структуры Вселенной....................92
5.7 Основные алгоритмы ElPiGraph 96
5.7.1 Упругая матрица..96
5.7.2 Базовый алгоритм оптимизации 97
5.7.3 Оптимизация структуры графа с использованием грамматик................102
5.7.4 Простые операции грамматики графов 104
5.7.5 Явное управление сложностью главного графа 105
5.8 Выводы 108
6 Мастер-классы и семинары для студентов, аспирантов и молодых ученых, проводимые А.Н. Горбанем..111
7 Подготовка к публикации статей по результатам проекта..................................112
7.1 Опубликованные статьи в изданиях из коллекции Web of Science и Scopus: 112
7.2 Работы, представленные в рецензируемые журналы или конференционные сборники, а также препринты: 114
7.3 Тезисы докладов 115
7.4 Лаборатория в Интернете 117
8 Организация симпозиума по тематике проекта..117
9 Участие ведущего ученого и членов научного коллектива в конференциях, научных семинарах, симпозиумах..118
10 Оснащение лаборатории оборудованием, материалами и комплектующими для проведения исследований...119
11 Отбор коллекций и потоков данных для детального анализа............................120
12 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Оценка эффективной размерности больших биологических наборов данных с использованием анализа разделимости методом линейных дискриминантов Фишера.......................................122
12.1 Введение 122
12.2 Способы определения и измерения эффективной размерности данных 126
12.3 Определение внутренней размерности данных на основе свойств разделимости..128

12.4 Стандартные тестовые наборы для оценки эффективной размерности 130
12.5 Данные по соматическим мутациям в раке: пример мелкозернистой «комковатости» в данных 135
12.6 Анализ локальной эффективной размерности одноклеточных транскрипционных данных с помощью анализа отделимости 136
12.7 Программная реализация метода 138
12.8 Выводы 138
13 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Классификация ЭМГ паттернов: алгоритмы обучения с учителем и без учителя. 140
13.1 Введение 140
13.2 Методы 142
13.3 Результаты 144
13.4 Выводы 149
14 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Сегментация ЭКГ нейросетями: ошибки и коррекция 149
14.1 Введение 149
14.2 Методы и результаты 149
14.3 Заключение 154
15 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Распознавание символьной информации на примере номерных знаков железнодорожных вагонов 155
15.1 Введение 155
15.2 Постановка задачи и описание алгоритма 157
15.3 Слабый классификатор 160
15.4 Сильный классификатор 160
15.5 Детектор 161
15.6 Вычислительный эксперимент: 161
15.6.1 Обнаружение номера 161
15.6.2 Распознавание цифр 163
15.7 Выводы 167

16 Сложная динамика нейронных культур: модели и данные....168
16.1 Введение....168
16.2 Результаты....171
16.2.1 Геометрическая модель....171
16.2.2 Динамическая модель среднего поля нейронного возбуждения....174
16.2.3 Мультиагентная модель нейронного возбуждения....185
16.2.4 Сравнение с эмпирическими данными....190
16.3 Методы....194
16.3.1 Культуры....194
16.3.2 Электрофизиология....195
16.3.3 Обнаружение и регистрация спайков....195
16.3.4 Построение параметрических портретов (Рис. 6 – 8)....195
17 Математическая модель взаимодействия популяции нейронов с молекулами внеклеточного матрикса мозга (ВКМ)....197
17.1 Введение....197
17.2 Математическая модель активности ВКМ....198
17.3 Бистабильная динамика ВКМ....200
17.4 Выводы....205
18 Изучение роли нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в процессах формирования нейронных сетей *in vitro*....206
18.1 Введение....206
18.2 Материалы и методы....207
18.3 Результаты....209
18.3.1 Исследование особенностей спонтанной биоэлектрической активности первичных культур гиппокампа на фоне хронического воздействия на систему BDNF/TrkB....209
18.3.2. Исследование особенностей функциональной кальциевой активности первичных культур гиппокампа на фоне хронического воздействия на систему BDNF/TrkB....223

Заключение..227

Список использованной литературы 232

Список обозначений и сокращений

ИИ – Искусственный интеллект;

МГК – метод главных компонент;

ЭКГ – электрокардиошрамма;

ЭМГ – запись электромиографического сигнала;

ВКМ - внеклеточный матрикс мозга;

PQSQ функции - кусочно-квадратичные функции субквадратичного роста;

$\mathbb{R}^n$ обозначает n-мерное вещественное векторное пространство

$\mathbf{x} = (x_1, \ldots, x_n)$ обозначают элементы $\mathbb{R}^n$, если не оговорено противное;

$(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \sum_k x_k y_k$ - стандартное скалярное произведение и and $\| \mathbf{x} \| = \sqrt{(\mathbf{x}, \mathbf{x})}$ стандартная эвклидова норма в $\mathbb{R}^n$.

$\mathbb{B}_n(r)$ обозначается шар радиуса r в $\mathbb{R}^n$ с центром в начале координат: $\mathbb{B}_n(r) = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n | \ (\mathbf{x}, \mathbf{x}) \leq r\}$;

$\mathbb{B}_n(1) = \mathbb{B}_n$- единичный шар;

V_n - n-мерная мера Лебега;

$V_n(\mathbb{B}_n)$ – объем единичного шара;

$\mathbb{S}^{n-1} \subset \mathbb{R}^n$ обозначает единичную сферу в $\mathbb{R}^n$;

Для конечного множества Y количество точек в Y обозначается $|Y|$.

Введение

Главная цель проекта: разработать перспективные методы для интеллектуального анализа данных высокой размерности, оптимизированные для работы в высокой (десятки и сотни) и очень высокой (тысячи, десятки тысяч и более) размерности. Для достижения этой цели будут разработаны и имплементированы в программах открытого доступа методы и алгоритмы быстрого неитеративного и обратимого исравления ошибок и передачи навыков в системах искусственного интеллекта.

Для достижения цели проекта планируется решить следующие *задачи*:

- Создать систему перспективных методов многомерного анализа данных в высоких размерностях, основанных на эффектах концентрации меры;
- Разработать методы для разделения истинно многомерных проблем от редуцируемых проблем малой внутренней размерности;
- Разработать неитеративные методы для коррекции ошибок существующих систем искусственного интеллекта;

- Разработать теорию и методы для моделирования оптимальной сложности, основанные на идее "игры против наблюдателя" (миры худшего случая);
- Реализовать разработки в библиотеке программ, открытой для общего пользования;
- Адаптировать и приложить разработанные методы к анализу многомерных данных о биологических нейронных сетях (ин витро и ин виво), к анализу больших многомерных потоков видеоданных, к сложным биофизическим, техническим и гибридным человеко-машинным системам.
- Создать лабораторию перспективных методов анализа многомерных данных и обеспечить ее устойчивое функционирование.

В данном отчете представлены результаты первого года работы. Работа велась в соответствие с календарным планом. Пункты задания календарного плана и сооответствующие им разделы отчета указаны в Таблице 1.

Таблица 1. Пункты задания календарного плана и соответствующие разделы отчета.

Пункт календарного плана первого года	Разделы отчета
1.1 Обобщение теорем о стохастической Отделимости;	1
1.2 Построение теории разделения данных в многомерных пространствах малыми нейронными сетями;	2
1.3 Построение теории аппроксимации, основанной на кусочно-квадратичных потенциалов субквадратичного роста (PQSQ potentials);	3
1.4 Построение теории игр против наблюдателя;	4
1.5 Разработка, программная реализация и тестирование универсальных алгоритмов аппроксимации данных, основанных на кусочно-квадратичных потенциалов ошибки с	3

субквадратичным ростом;	
1.6 Разработка, программная реализация и тестирование алгоритмов, основанных на методе топологических грамматик, для отделения истинно многомерных проблем от редуцируемых проблем с малой внутренней размерностью;	5
1.7 Подготовка тестовых заданий для анализа больших и многомерных видеопотоков в реальном времени, выбор и подготовка баз сравнения;	11, 15
1.8 Отбор коллекций и потоков данных для детального анализа;	5, 11, 12, 13, 14, 16, 18
1.9 Адаптация методов и программного обеспечения для анализа отобранных данных; анализ отобранных данных;	5, 12, 13, 14, 15, 16, 18
1.10 Мастер-классы для студентов, аспирантов и молодых ученых, проводимые А.Н. Горбанем;	6
1.11 Подготовка к публикации статей по результатам проведенной работы;	7
1.12 Организация симпозиума по тематике проекта;	8
1.13 Участие ведущего ученого и членов научного коллектива в конференциях, научных семинарах, симпозиумах;	9

1.14 Оснащение лаборатории оборудованием, материалами и комплектующими для проведения исследований.	10
1.15 Анализ крупномасштабных записей нейронной активности, разработка алгоритмов для анализа кальциевого имиджинга и электрофизиологических данных, разработка и анализ математических моделей.	16, 17, 18

Пункты 1.8 (Отбор коллекций и потоков данных для детального анализа) и 1.9 (Адаптация методов и программного обеспечения для анализа отобранных данных; анализ отобранных данных) отображены во многих разделах отчета, так как отбор и анализ данных является необходимой частью выполнения многих заданий. В работы по пункту 1.9 вовлечены многие участники проекта (особенно молодые), так как работа с конкретными данными позволяет точнее понять специфику проблемы, подготовить и отладить проблемно-ориентированное программное обеспечение. Планируется продолжить интенсивную работу с конкретными коллекциями данных, используя оригинальные данные, данные партнерских организаций, а также доступные данные открытых источников. На каждый новый алгоритм или технологическую инноваशию требуется апробация на различных коллекциях данных.

Задания календарного плана выполнены: получены новые теоремы о стохастической отделимости, доказаны ранее высказанные гипотезы, решена проблема, поставленная Донохо и Таннером, получены теоремы об отделимости малыми нейронными ансамблями. Построен и протестирован новый подход к определению размерности данных, основанный на свойствах отелимости. Построена технология машинного обучения, основанная на кусочно-квадратичных зпотенциалов субквадратичного роста, создано программное обеспечение, поведено тестирование на синтетических и реальных данных. Созданы основы теории игр против наблюдателя. Разработаны, реализованы протестированы алгоритмы, основанные на методе топологических грамматик, для извдечения сложных топологических структур из данных и отделения истинно многомерных проблем от редуцируемых проблем с малой внутренней размерностью. Эти алгоритмы и программы сейчас интенсивно используются как основное ядро интегрированного аналитического средства для анализа коллекций данных об отдельных клетках. Работа ведется в рамках международного консорциума, включающего Университет им.

Лобачевского (Нижний Новгород), Институт Кюри (Париж), Медицинскую Школу Гарварда, Гарвардский Университете, Массачусетский Центральный Госпиталь и других Институты Европы, США и мира. Отобраны и подготовлены коллекции данных для дальнейшего анализа и тестирования, подготовлено программное обеспечение и проведен анализ собранных данных. Проведены мастер-классы, серия семинаров, образовательных и публичных лекций. Опубликовано 13 статей в изданиях из коллекции Web of Science, 6 из них – из первого квартиля по импакт-фактору (Q1). Организована специальная секция на Всемирном Конгрессе по Вычислительному Интеллекту (WCNN2018) и Симпозиум в рамках конференции Volga-Neuroscience. Представлены доклады на 11 конференциях различного уровня. Подготовлено помещение для лаборатории, оснащено мебелью и оборудованием. Собрана коллекция крупномасштабных записей нейронной активности нейронных культур, разработаны алгоритмы для анализа кальциевого имиджинга и электрофизиологических данных, разработаны и проанализированы математические модели динамики биологических нейронных сетей.

Созданное новое программное обеспечение находится в открытом доступе.

Нумерация формул, таблиц, теорем, рисунков ведется в каждом разделе отчета, при ссылке между разделами к номеру формулы, таблицы, теоремы, рисунка приписывается номер раздела (например, формула (1.5), Теорема 1.1, Рис. 5.7).

1 Обобщение теорем о стохастической отделимости

1.1 Введение

Теоремы, изложеные в данном разделе, основаны на подготовленной и опубликованной в рамках проекта статье [1]. Там же приведены доказательства и широкая библионрафия. Дальнейшее развитие теории готовится к публикации.

Современные системы искусственного интеллекта (ИИ), предназначены для анализа больших коллекций гетерогенных данных. Внутренняя неопределенность задач обработки данных приводит к различным ошибкам (например, к неверному распознаванию, ложным тревогам в системах безопасности, ошибочным предсказаниям, и т.п.). Важность работы с такими ошибками возрастает с ростом практических приложений ИИ в таких жизненно важных областях, как безопасность, здравоохранение, автономные экипажи и различные роботы. Широко публикуемые результаты лабораторного тестирования не всегда воспроизводимы в реальных рабочих условиях. Для примера, лондонская полиция рапортовала, что распознавание лиц давало 98% ложных срабатываний [2]. Дальнейшее обсуждение статистически более правильной интерпретации этих данных приведено в комментариях статистиков [3].

Успешное функционирование систем ИИ в реальных эксплуатационных условиях требует, чтобы ошибки обнаруживались и исправлялись немедленно и локально в сетях взаимодействующих систем ИИ. Переобучение больших систем в режиме реального времени возможно далеко не всегдаю Кроме того, оно может привносить новые ошибки и повреждать имеющиеся навыки. Все достаточно сложные системы ИИ могут совершать ошибки. Коррекция этих ошибок становится постепенно все более важной проблемой.

1.2 Корректоры базовых систем ИИ: основные теоремы

1.2.1 Базовые требования к «идеальному» корректору систем ИИ

Сформулируем основные требования к «идеальному» корректору: (1) корректор быть достаточно простым для быстрого создания и модификации; (2) корректор на должен повреждать существующие навыки систем ИИ в тех ситуациях, когда их функционирование удовлетворительно; (3) алгоритм обучения корректора должен быть достаточно быстрым и неитеративным; (4) новые ошибки должны исправляться без разрушения предшествующих правок.

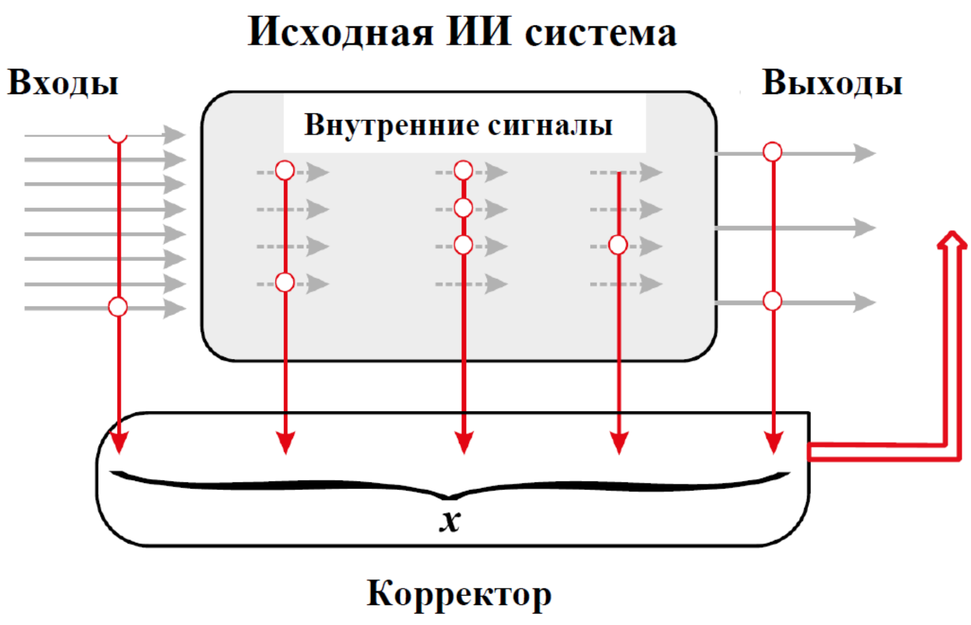


Рис. 1. Схематическое представление корректора ошибок ИИ. Входные сигналы корректора могут включать входные сигналы системы ИИ, некоторые внутренние сигналы, а также выходные сигналы.

Предложенная нами архитектура такого идеального корректора (Рис. 1) состоит из двух идеальных устройств:

1. Бинарного классификатора для отделения ситуаций с возможными ошибками от ситуаций с корректным функционированием (или, точнее, ситуаций с высоким риском ошибки от ситуаций, в которых оценка риска ошибок на основе имеющегося опыта невысока);

2. Нового решающего правила для ситуаций с возможными ошибками (высоким риском ошибок).

Подобный корректор является внешней системой по отношению к первоначально имеющейся системе ИИ. Один корректор может исправлять несколько ошибок и практически полезно производить кластеризацию ситуаций с ошибками до построения корректора. Ошибки объединеной системы «ИИ+корректор» могут исправляться далее путем создания каскадов корректоров.

Представляется удивительным, что при достаточно большой размерности данных эффективный бинарный классификатор в конструировании корректора может быть простым линейным дискриминантом Фишера даже в тех случаях, когда множество данных экспоненциально велико по отношению к размерности. Этот феномен является частичным случаем «благословения размерности» (термин предложен как антоним «проклятия размерности» для описания геометрических феноменов, облегчающих анализ данных в высокой размерности [4,5])

И проклятие, и благословление размерности являются проявлениями феномена концентрации меры, который был обнаружен при создании статистической механики и изучался далее также в контексте геометрии, функционального анализа и теории вероятности (см. обзоры в [6,7,8]). «Разреженность» пространств высокой размерности и концентреция меры делают многие подходы к анализу данных, разработанные для небольших размерностей, неприменимыми для многомерных данных [9,5,10]. Эти же феномены могут быть успешно использованы для создания методов, ориентированных на пространства большой размерности. Эти «многомерные» методы могут оказаться намного проще, чем их аналоги для данных меньшей размерности. Этот эффект и называется «благословение размерности» [4,5,7,11].

Классические теоремы о концентрации меры утверждают, что случайные точки в существенно многомерном распределении данных сконцентрированы в тонком слое вокруг множества среднего (или медианного) уровня произвольной липшицевой функции. Теоремы о стохастической отделимости дают дополнительную информацию о структуре этого тонкого слоя: случайные точки являются вершинами выпуклого многогранника (экстремальными точками). Более того, каждая точка отделима от всего остального множества линейным дискриминантом Фишера. (Все эти свойства выполняются с большой вероятностью даже для экспоненциально больших случайных множеств.). Конечно, распределение вероятности доджно быть «истинно» многомерным для справедливости эти свойств концентрации и стохастической разделимости. Различные варианты точных условий, которымдолжно удвлетворять распределение вероятности, сформулированы далее в условиях.

1.2.2 Типы отделимости

В данном разделе представлены теоремы о стохастической отделимости и описаны общие семейства распределений, обладающих эти свойством: вероятностные меры со свойством Сглаженной Абсолютной Непрерывности (‘SMeared Absolute Continuity’ или SMAC).

Первый весьма нетривиальный вопрос в анализе проклятия и благословления размерности - это вопрос об определении размерности данных: что такое «размерность данных» и что означает, что она достаточно высока? Безусловно, эта размерность не совпадает просто с числом аттрибутов (размерностью пространства, в котором расположены данные). Можно предложить два подхода к решению этой проблемы:

1. Некоторые распеределения имеют определенно ту же размерность, что и пространство, в котором расположены данные. Например, равнораспределение в шаре, кубе. Также после преобразования «отбеливания», после которого ковариационная метрица становится единичной, равнораспределение в общем выпуклом теле или логарифмически выпуклое распределения также должны рассматриваться как имеющие ту же размерность, что и объемлющие пространства. Для таких распределений теоремы о стохастической отелимости доказаны в форме асимптотики по числу атрибутов.

2. В более общем случае можно использовать «обратный» подход и определять размерность множества данных путем сравнения с распределениями, для которых теоремы отделимости уже доказаны. Мы разработали этот подход, используя

сравнения с равнораспределением на сфере. В частности, мы оцениваем рапределение вероятность p_y того, что случайно выбранная точка данных не может быть отделена дискриминантом Фишера от точки данных *y*. Значение p_y зависит от случайной точки y и является случайной величиной. Распределение вероятностей величины p_y характеризует разделимость множества данных. Мы оценивали это распределение и его моменты и сравнивали их с этими параметрами для простых равнораспределений.

Определение 1 *Точка* $\boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^n$ *линейно отделима } от множества* $Y \subset \mathbb{R}^n$, *если существует линейный функционал* l *такой, что* $l(\boldsymbol{x}) > l(\boldsymbol{y})$ *для любого* $\boldsymbol{y} \in Y$.

Определение 2 *Множество* $S \subset \mathbb{R}^n$ *линейно разделимо или 1-выпукло} [B y and Furedi(1988)] если для каждого* $\boldsymbol{x} \in S$ *существует линейный функционал* l *такой что* $l(\boldsymbol{x}) > l(\boldsymbol{y})$ *для каждого* $\boldsymbol{y} \in S, \boldsymbol{y} \neq \boldsymbol{x}$.

Известно, что если точка $\mathbf{x}$ линейно отделима от конечного множетва Y то найти l можно с помощью "машины опорных векторов" (SVM), решая системы линейных неравенств. Что касается вычислительной , то оценки наихудшего случая дают для SVM $O(M^3)$ операций [11], где M - число точек в базе данныъ. На практике, однако, сложность вычислений находится между $O(M^2)$ и $O(M^3)$ и зависит от изучаемых данных.

С другой стороны, классический линейный дискриминант Фишера требует $O(M)$ элементарных операций для составления матрицы ковариаций и затем $o(n^3)$ операций для обращения $n \times n$ матрицы, где n есть размерность. Фишеровский дискриминант дешев, прост и устойчив к возмущениям (робастен).

Мы используем удобную стандартную схему для порождения линейного дискриминанта. Для отделения изолированной точки от облака данных необходимо:

1. Централизовать облако данных (вычесть вектор средних из всех точек данных). Произвести обезразмеривание и нормализацию всех аттрибутов.
2. Избавиться от сильной мультиколлинеарности (если таковая имеет место), например, анализируя главные компоненты и удаляя малые компоненты, соответствующие малым собственным числам эмирической ковариационной (или корреляционнной) матрицы.
3. Произвести отбеливание (или сферическое преобразование), то есть такоепреобразвание, после которого ковариационная матрица становится единичной. В главных компонентах отбеливание просто означает нормализацию координат к единичному стандартному уклонению.
4. Линейное неравенство для отделения точки $\mathbf{x}$ от облака Y в новыз координатах

имеет вид

$$(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \le \alpha(\mathbf{x}, \mathbf{x}), \quad (1)$$

для всех $\mathbf{y} \in Y$,, где $\alpha \in [0,1)$ означает порог.

В ситуациях реального функционирования может быть сложно обеспечить точное отбеливание, но может быть достаточно использование грубой аппроксимации для получения полезного отделения в форме (1). Мы называет "дискриминантами Фишера" с некоторым расширением этого понятия любые дискриминанты, полученные неитеративным путем с помощью скалярных произведений (1).

Определение 3 *Конечное множество* $F \subset \mathbb{R}^n$ *разделимо по Фишеру с порогом* $\alpha \in (0,1)$ *если неравенство (1) выполнено для всех* $\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y} \in F$ *таких, что* $\boldsymbol{x} \neq \boldsymbol{y}$. *Множество* F *называется разделимым по Фишеру, если существует* $\alpha \in [0,1)$ *такое, что* F *разделимо по Фишеру с порогом* α.

Разделимость по Фишеру предполагает линейную разделимость, обратное неверно.

Неравенство (1) выполнено для векторов $\mathbf{x}$, $\mathbf{y}$ тогла и только тогда, когда $\mathbf{x}$ не принадлежит шару (Fig. 3), заданному неравенством:

$$\left\{\mathbf{z} \;\middle|\; \left\|\mathbf{z} - \frac{\mathbf{y}}{2\alpha}\right\| < \frac{\|\mathbf{y}\|}{2\alpha}\right\}. \quad (2)$$

Объем такого шара сравнительно мал во многих случаях.

Например, если Y подмножество $\mathbb{B}_n$, тогда объем любого шара (2) не превосходит $\frac{1}{(2\alpha)^n} V_n(\mathbb{B}_n)$. Точка $\mathbf{x}$ отделима от множества Y линейным дискриминантом Фишера с орогом α, если она не принадлежить объединению этих исключенных шаров. Обхем такого объединения не превосходит

$$\frac{|Y|}{(2\alpha)^n} V_n(\mathbb{B}_n).$$

Предположим, что $\alpha > 1/2$. Если $|Y| < b^n$ и $1 < b < 2\alpha$, тогда доля исключенного объема в единичном шаре экспоненциально уменьшается с размерностью n как $\left(\frac{b}{2\alpha}\right)^n$.

1.2.3 Стохастическая отделимость для распределений с ограниченной плотностью

Предложение 1 *Пусть* $0 < \theta < 1$, $Y \subset \mathbb{B}_n$ - *конечное множество,* $|Y| < \theta(2\alpha)^n$, *и* $\boldsymbol{x}$ - *случайная точка из равнораспределения в единичном шаре. Тогда с вероятностью* $p > 1 - \theta$ *точка* $\boldsymbol{x}$ *отделима по Фишеру от* Y *с порогом* α (1).

Данное Предложение 1 верно для любого конечного множества $Y \subset \mathbb{B}_n$ безо всякой гипотезы о его статистическом порождении. Не предполагается никакого распределения вероятности для точек из Y.

Вероятность того, что случайно выбранная точка $\mathbf{x}$ неотделима от заданной точки данных $\boldsymbol{y}$ дискриминантом (1) есть

$$p = p_y = \int_{\left\|\mathbf{z}-\frac{\mathbf{y}}{2\alpha}\right\| \leq \frac{\|\mathbf{y}\|}{2\alpha}} \rho(\mathbf{z})\, d\mathbf{z}, \tag{3}$$

где $\rho(\mathbf{z})d\mathbf{z}$ – вероятностная мера. Нам нужно оценить вероятность найти случайную точку вне объединения N таких исключенных объемов. Например, для равномерного распределения в шаре $\mathbb{B}_n$ и произвольного $\mathbf{y}$ из этого шара $p_y < \left(\frac{1}{2\alpha}\right)^n$. Вероятность выбрать точку внутри объединения N 'исключенных шаров' не превосходит $N\left(\frac{1}{2\alpha}\right)^n$ для любых N точек $\mathbf{y}$ в $\mathbb{B}_n$.

Вместо равнораспределения $\mathbf{x}$ в шаре $\mathbb{B}_n$, мы можем рассматривать распределения с ограниченной плотностью ρ в шаре $\mathbb{B}_n$

$$\rho(y) < \frac{C}{r^n V_n(\mathbb{B}_n)}, \tag{4}$$

где $C > 0$- произвольная константа, $V_n(\mathbb{B}_n)$ - объем шара и $1 > r > 1/(2\alpha)$. Это неравенство гарантирует, что вероятность (3) для любого шара с радиусом, не превосходящим $1/(2\alpha)$, экспоненциально стремится к нулю при $n \to \infty$. Константа $C > 0$ может быть выбрана произвольно, но не должна зависеть от n.

Согласно условию (4), плотность ρ может существенно уклоняться от равномерного распределения спостоянной плотностью $\rho^* = 1/V_n(\mathbb{B}_n)$. Это уклонение может даже увеличиваться с n, но не быстрее, чем геометрическая прогрессия со знаменателем $1/r > 1$.

Свойства отделимости для распределений, удовлетворяющих условию (4) не отличаются существенно от отделимости для равнораспределения в шаре.

Теорема 1 *Пусть* $1 \geq \alpha > 1/2$, $1 > r > 1/(2\alpha)$, $1 > \theta > 0$, $Y \subset \mathbb{B}_n$ - *конечное множество,* $|Y| < \theta(2r\alpha)^n/C$ *и* $\boldsymbol{x}$ - *случайная точка в единичном шаре из распределения с ограниченной плотностью вероятности* $\rho(\boldsymbol{x})$.. *Предположим, что* $\rho(\boldsymbol{x})$ *удовлетворяет неравенству (4). Тогда с вероятностью* $p > 1 - \theta$ *точка* $\boldsymbol{x}$ *отделима по Фишеру от* Y *с порогом* α.

Для многих важных задач число точек N велико. Требуется оценить сумму p_y для N точек $\mathbf{y}$. Для большинства практически важных вопросов и оценок достаточно иметь значения эмпирических среднего и дисперсии p_y (3), если точки $\mathbf{y} \in Y$ выбираются независимо (используем центральную предельную теорему). При этом нет необходимости, чтобы эти точки были одинаково распределены. Достаточное условие разделимости по Фишеру состоит в том, что распределения всех точек из $\mathbf{y} \in Y$ удовлетворяют неравенству (4).

Для ряда простых примеров моменты распределения величины $p = p_y$ (3) могут быть вычислены явно. Выберем $\alpha = 1$ и рассмотрим y равномерно распределенным в единичном шаре $\mathbb{B}_n$. Тогда для данного y, $p_y = (\| y \|/2)^n$ и для $a < (1/2)^n$:

$\mathbf{P}(p_y < a) = \mathbf{P}(\| y \| < 2a^{1/n}) = 2^n a,$

и $\mathbf{P}(p_y < a) = 1$ для $a \geq (1/2)^n$. Это - равномерное распределение на интервале $[0, (1/2)^n]$. $\mathbb{E}(p_y) = (1/2)^{n+1}$.

Для равномерного распределения на единичной сфере $\mathbb{S}^{n-1}$ и заданного порога α

$$p_y \approx \frac{\sin^{n-1}\phi_0}{\cos\phi_0\sqrt{2\pi(n-2)}} = \frac{(1-\alpha^2)^{(n-1)/2}}{\alpha\sqrt{2\pi(n-2)}}. \tag{5}$$

Здесь $f(n) \approx g(n)$ означает (для строго положительных функций), что $(n)/g(n) \to 1$, когда $n \to \infty$. Вероятность p_y не зависит от $y \in \mathbb{S}^{n-1}$. Она экспоненциально мала для больших n.

Эффективная размерность данных может быть оценена через вычисление $\mathbb{E}(p_y)$ для базы даннных и сравнения этой величины с $\mathbb{E}(p_y)$ для простых распределений. Сравнение со сферой становится необходимым, если векторы данных нормализованы на единичную длину каждого вектора (довольно популярная нормализация в задаче анализа изображений). Для других нормализаций это сравнение также может быть полезно после операции отбеливания.

1.2.4 SmAC меры и линейная стохастическая отделимость

Рассмотрим семейство распределений, зависящее от двух положительных целых чисел M и n (по одному распределению для каждой пары (M,n)). Общее SmAC условие состоит в следующем:

Определение 4 Совместное распределение $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \dots, \boldsymbol{x}_M$ обадает SmAC свойством, если существуют константы $A > 0$, $B \in (0,1)$, и $C > 0$, такие, что для любого положительного целого n, любого выпуклого множества $S \subset \mathbb{R}^n$ такого, что

$$\frac{V_n(S)}{V_n(\mathbb{B}_n)} \leq A^n \ , \tag{6}$$

для любого индекса $i \in \{1,2,\dots,M\}$, и любого набора точек $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{i-1}, \mathbf{y}_{i+1}, \dots, \mathbf{y}_M$ in $\mathbb{R}^n$ выполнено неравенство

$$\mathbf{P}(\mathbf{x}_i \in \mathbb{B}_n \backslash S \mid \mathbf{x}_j = \mathbf{y}_j, \forall j \neq i) \geq 1 - CB^n. \tag{7}$$

Отметим, что

• Не требуется, чтобы SmAC условие выполнялось для всех A, но только для какого-либо A. Однако константы A, B и C не дожны зависеть от M и n.

• Не требуется, чтобы $\mathbf{x}_i$ были независимыми случайными векторами. В том случае, если они являются таковыми, (7) упрощается до

$$\mathbf{P}(\mathbf{x}_i \in \mathbb{B}_n \backslash S) \geq 1 - CB^n.$$

• Не требуется, чтобы $\mathbf{x}_i$ имели одинаковое распределение.

• Не требуется, чтобы распределения имели ограниченный носитель - точки $\mathbf{x}_i$ могут находиться вне шара, но с экспоненциально малой вероятностью.

Предложение 2 *Предположим, что $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \dots, \boldsymbol{x}_M$ распределены в $\mathbb{B}_n$ с условными распределениями, удовлетворяющими условию*

$$\rho_n(\mathbf{x}_i \mid \mathbf{x}_j = \mathbf{y}_j, \forall j \neq i) \leq \frac{C}{r^n V_n(\mathbb{B}_n)} \tag{8}$$

Для любого n, любого индекса $i \in \{1,2,\dots,M\}$, и любого набора точек $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{i-1}, \mathbf{y}_{i+1}, \dots, \mathbf{y}_M$ в $\mathbb{R}^n$, где $C > 0$ и $r > 0$ – некоторые константы. Тогда SmAC условие выполняется с теми же C и $B \in (0,1)$, и $A = Br$.

Примеры SmAC распределений.

Пример 1 *(Единичный шар) Если $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \dots, \boldsymbol{x}_M$ являбтся независимыми случайными векторами, равнораспределенными в единичном шаре. Тогда (8) выполняется с $C = r = 1$.*

Пример 2 *(Случайно возмущенные данные) Выберем параметр $\varepsilon \in (0,1)$ (велчина случайного возмущения). Пусть $\boldsymbol{y}_1, \boldsymbol{y}_2, \dots, \boldsymbol{y}_M$ - произвольные M (не случайных) точек в шаре радиуса $1 - \varepsilon$ in $\mathbb{R}^n$. Пусть $\boldsymbol{x}_i, i = 1,2,\dots,M$ –точка, выбранная случайно из равноменого распределения в шаре с центром $\boldsymbol{y}_i$ и радиусом ε. В этом случае условие (9) выполнено с $C = 1, r = \varepsilon$.*

Пример 3 *(Равномерное распределение в кубе) Пусть $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \dots, \boldsymbol{x}_M$ – независимые одинаково распределенные случайные векторы, равнораспределенные в кубе.Без потери общностимы можем шкалировать это распределение в куб со стороной $s = \sqrt{4/n}$. Тогда условие (8) выполнено с $r < \sqrt{\frac{2}{\pi e}}$.*

Пример 5 *(произведение распределений в кубе) Пусть $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \dots, \boldsymbol{x}_M$ являются независимыми случайными векторами в кубе, координаты которых также независимы: $j -$я координата точки $\boldsymbol{x}_i$ имеет распределение с непрерывной плотностью $\rho_{i,j}$. Предположим, что все $\rho_{i,j}$ ограничены сверху некоторой константой K. Then (8) выполнено с $r < \frac{1}{K}\sqrt{\frac{2}{\pi e}}$ (после шкалирования стороны куба).*

Доказательство следующей теоремы использует результаты работы [13].

Теорема 2 *Пусть* $\{\boldsymbol{x}_1, \dots, \boldsymbol{x}_M\}$ *– множество независимых одинаково распределенных случайных точек в* $\mathbb{R}^n$ *распределение которых удовлетворяет SmAC-условию. Тога множество* $\{\boldsymbol{x}_1, \dots, \boldsymbol{x}_M\}$ *линейно разделимо с вероятностью, превосходящей* $1 - \delta,\ \delta > 0$ *при условии, что число точек удовлетворяет неравенству*

$$M \leq ab^n, \tag{10}$$

где

$$b = \min\{1.05, 1/B, \exp((A/3)^2)\},\ a = \min\{1, \delta/(2C), b^{-N(b)}\}.$$

Общая теорема о стохастической линейной отделимости (Теорема 2) утверждает, что существуют линейные функционалы, разделяющие точки в случайном множестве (с высокой вероятностью, при определенных условиях. Эти функционалы могут быть найдены различными итеративными методами. Тем не менее, прямые неитеративные методы имеют множество преимуществ.

1.2.5 Разделимость по Фишеру для равномерных распределенй и независимых атрибутов

Теорема 1 и две следующих теоремы демонстрируют возможности линейных дискриминантов Фишера для разделения данных в высоких размерностях.

Теорема 3 (Равнораспределение в $\mathbb{B}_n$**)** *Пусть* $\{\boldsymbol{x}_1, \dots, \boldsymbol{x}_M\}$ *независимые одинаковово распределенные случайные точки из равномерного распределения в единичном шаре* $\mathbb{B}_n$. *Пусть* $0 < r < 1$ *и* $\rho = \sqrt{1 - r^2}$. *Тогда*

$$\begin{aligned}\mathbf{P}\quad & \left(\| \mathbf{x}_M \| > r \ \text{ и } \left(\mathbf{x}_i, \frac{\mathbf{x}_M}{\|\mathbf{x}_M\|}\right) < r \text{ для всех } \ i \neq M\right) \\ & \geq 1 - r^n - 0.5(M-1)\rho^n;\end{aligned} \tag{11}$$

$$\begin{aligned}\mathbf{P}\quad & \left(\| \mathbf{x}_j \| > r \ \text{ и } \left(\mathbf{x}_i, \frac{\mathbf{x}_j}{\|\mathbf{x}_j\|}\right) < r \ \text{ для всех } \ i, j, i \neq j\right) \\ & \geq 1 - Mr^n - 0.5M(M-1)\rho^n;\end{aligned} \tag{12}$$

$$\begin{aligned}\mathbf{P}\quad & \left(\| \mathbf{x}_j \| > r \ \text{ и } \left(\frac{\mathbf{x}_i}{\|\mathbf{x}_i\|}, \frac{\mathbf{x}_j}{\|\mathbf{x}_j\|}\right) < r \ \text{ для всех} l \ \ i, j, i \neq j\right) \\ & \geq 1 - Mr^n - M(M-1)\rho^n.\end{aligned} \tag{13}$$

В соответствии с Теоремой 3, вероятность того, что один элемент $\mathbf{x}_M$ из выборки $\mathcal{S} = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_M\}$ линейно отделим от множества $\mathcal{S} \backslash \{\mathbf{x}_M\}$ гиперплосткостью $\left(\boldsymbol{x}, \frac{\mathbf{x}_M}{\|\mathbf{x}_M\|}\right) < r$ не меньше, чем

$$1 - r^n - 0.5(M-1)(1-r^2)^{\frac{n}{2}}.$$

Эта вероятность зависит отчисла точек $M = |\mathcal{S}|$ и от размерности n. Полезное следствие из этой теоремы состоит в том, что задавшись вероятностью $1 - \vartheta$, можно оценить M, для которых множество $\mathcal{S}$ остается линейно разделимым с вероятностью $p > 1 - \vartheta$. Допустимый размер множества растет экспоненциально с n.

Следствие 1 *Пусть* $\{\boldsymbol{x}_1, \dots, \boldsymbol{x}_M\}$ *– множество независимх одинаково распределенных случайных точек из равнораспределения в шаре* $\mathbb{B}_n$. *Пусть* $0 < r, \vartheta < 1$, *и* $\rho = \sqrt{1-r^2}$. *Если*

$$M < 2(\vartheta - r^n)/\rho^n, \tag{14}$$

то $\mathbf{P}((\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_M) < r \parallel \mathbf{x}_M \parallel \quad for\ all \quad i = 1, \dots, M-1) > 1 - \vartheta$. Если

$$M < (r/\rho)^n\left(-1 + \sqrt{1 + 2\vartheta\rho^n/r^{2n}}\right), \tag{15}$$

то $\mathbf{P}((\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) < r \parallel \mathbf{x}_i \parallel \quad for\ all \quad i, j = 1, \dots, M, i \neq j) \geq 1 - \vartheta$.

В частности, если выполнено неравенство (15), то множество $\{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_M\}$ является разделимым по Фишеру с вероятностью $p > 1 - \vartheta$.

Заметим, что неравенство (13) предполагает, что векторы $\{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_M\}$ попарно почти ортогональны (ε-ортогональны), т.е. $|\cos(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)| \leq \varepsilon$ для всех $i \neq j$, $1 \leq i, j \leq M$, с вероятностью не менее, чем $1 - 2Mr^n - 2M(M-1)\rho^n$. Существование экспоненциально больших ε-ортогональных семейств было обнаружено в работе [14]. Теорема 3 показывает, что это свойство в определенном смысле типично (ср. [15, 16]).

Пусть координаты случайныз векторов $\mathbf{x} = (X_1, \dots, X_n)$ в множестве $\mathcal{S}$ являются независимыми случайными величинми X_i, $i = 1, \dots, n$ м матожиданиями $\overline{X}_i$ и дисперсиями $\sigma_i^2 > \sigma_0^2 > 0$. Пусть $0 \leq X_i \leq 1$ for all $i = 1, \dots, n$.

Теорема 4 (Произведение распределенй в кубе) *Пусть* $\{\boldsymbol{x}_1, \dots, \boldsymbol{x}_M\}$ *являются независимыми одинаково распределенными случайными векторами из произведения распределений в кубе и*

$$R_0^2 = \sum_i \sigma_i^2 \geq n\sigma_0^2.$$

Предположим, что данный централизованы и $0 < \delta < 2/3$. Тогда

$$\begin{aligned} \mathbf{P} \quad & \left(1 - \delta \leq \frac{\|\mathbf{x}_j\|^2}{R_0^2} \leq 1 + \delta \quad \text{и} \quad \frac{(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_M)}{R_0\|\mathbf{x}_M\|} < \sqrt{1-\delta} \quad \text{для всех} \quad i, j, i \neq M\right) \\ & \geq 1 - 2M\exp(-2\delta^2 R_0^4/n) - (M-1)\exp(-2R_0^4(2-3\delta)^2/n); \end{aligned} \tag{16}$$

$$\mathbf{P}\quad\left(1-\delta\le\frac{\|\mathbf{x}_j\|^2}{R_0^2}\le 1+\delta\ \text{ и }\ \frac{(\mathbf{x}_i,\mathbf{x}_j)}{R_0\|\mathbf{x}_j\|}<\sqrt{1-\delta}\ \text{ для всех }\ i,j,i\neq j\right)$$
$$\ge 1-2M\exp(-2\delta^2R_0^4/n)-M(M-1)\exp(-2R_0^4(2-3\delta)^2/n). \tag{17}$$

В частности, в условиях Теоремы 4 множество $\{\mathbf{x}_1,\dots,\mathbf{x}_M\}$ разделимо по Фишеру с вероятностью $p>1-\vartheta$, при условии $M\le ab^n$, где $a>0$ и $b>1$ – константы явно определяемые по заданным ϑ и σ_0.

Для доказательства Теоремы 4 использовалось концентрационное неравенство Талагранда в для произведения мер [17].

1.2.6 Теорема о стохастической разделимости для логарифмически вогнутых распределеинй

Логарифмически вогнутые распределения являются естественной формализацией идеи унимодального распределения и представляют практически важный класс распределений. В их исследовании мы существенно использовали результаты работ [18,19,20].

Пусть $P=\{\mathbf{P}_n,n=1,2,\dots\}$ – семейство распределений вероятности с плотностями $\rho_n:\mathbb{R}^n\to[0,\infty), n=1,2,\dots$. Пусть далее $\mathbf{x}$ – случайный вектор с плотностью вероятности ρ_n, and $\mathbb{E}_n[f(\mathbf{x})]:=\int_{\mathbb{R}^n}f(z)\rho_n(z)dz$ – математическое ожидание $f(\mathbf{x})$.

Скажем, что плотность вероятности $\rho_n:\mathbb{R}^n\to[0,\infty)$ (и соответствующее распределение вероятности $\mathbf{P}_n$):

• изотропно (или отбелено), если ковариацонная матрица является единичной;

• логарифмически вогнуто (LC), если носитель $D_n=\{z\in\mathbb{R}^n\mid\rho_n(z)>0\}$ – выпуклое множество и $g(z)=-\log(\rho_n(z))$ – выпуклая функция на D_n;

• строго логарифмически вогнуто (SLC), если $g(z)=-\log(\rho_n(z))$ – строго выпуклая функция, то есть вуществует такая константа $c>0$, что

$$\frac{g(u)+g(v)}{2}-g\left(\frac{u+v}{2}\right)\ge c||u-v||^2,\qquad\forall u,v\in D_n. \tag{18}$$

Например, изотропная Гауссова плотность

$$\rho_G(z)=\frac{1}{\sqrt{(2\pi)^n}}\exp\left(-\frac{1}{2}||z||^2\right) \tag{19}$$

строго логарифмически вогнута с $c=\frac{1}{8}$;

• имеет суб-Гауссово затухание по норме (SGDN), если существует такая константа $\varepsilon>0$, что

$$\mathbb{E}_n[\exp(\varepsilon||\mathbf{x}||^2)] < +\infty. \tag{20}$$

В отличие от SLC, SGDN является асимптотическим свойством и не зависит от локальных модификаций плотностей; .

• имеет суб-Гауссово затухагие по всем направлениям (SGDD), если существует такая константа $B > 0$, что неравенство

$$\mathbf{P}_n[(\mathbf{x},\theta) \geq t] \leq 2\exp\left(-\frac{t}{B}\right)^2 \tag{21}$$

выполняется для всех $\theta \in S^{n-1}$ и $t > 0$;

• принадлежит ψ_α классу с константой $B_\alpha > 0$, $\alpha \in [1,2]$, если неравенство

$$(\mathbb{E}_n|(\mathbf{x},\theta)|^p)^{1/p} \leq B_\alpha p^{1/\alpha}(\mathbb{E}_n|(\mathbf{x},\theta)|^2)^{1/2} \tag{22}$$

выполнено для всех $\theta \in S^{n-1}$ и всех $p \geq \alpha$;

Предложение 4 *Пусть* $\rho_n: \mathbb{R}^n \to [0,\infty)$ *– изотропная логарифмически вогнутая плотность распределения,* $\alpha \in [1,2]$. *Выполнены следубщие импликации:*

$$\begin{gathered}\boxed{\rho_n \text{ есть SLC}} \Rightarrow \boxed{\rho_n \text{ имеет SGDN}} \Rightarrow \boxed{\rho_n \text{ имеет SGDD}} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \boxed{\rho_n \text{есть } \psi_2} \Rightarrow \boxed{\rho_n \text{ есть } \psi_\alpha} \Rightarrow \boxed{\rho_n \text{ есть } \psi_1} \Leftrightarrow \boxed{\text{ALL}}\ ,\end{gathered} \tag{23}$$

где последний знак $\Leftrightarrow$ означает, что класс всех изотропных логарифмически вогнутых плотностей совпадает с классом ψ_1 логарифмически вогнутых плотностей.

Теорема 5 *Пусть* $\alpha \in [1,2]$, *и* $P = \{\boldsymbol{P}_n, n = 1,2,\dots\}$ *– семейство вероятностных распределений с логарифмически вогрутыми плотностями* $\rho_n: \mathbb{R}^n \to [0,\infty), n = 1,2,\dots$, *которые принадлежат классу* ψ_α *с константой* $B_\alpha > 0$, *не зависящей от n. Пусть* $\{\boldsymbol{x}_1,\dots,\boldsymbol{x}_M\}$ *множество M независимых одинаково распределенных случайных точек из распределения* ρ_n. *Тогда существуют констаны* $a > 0$ *и* $b > 0$, *которые зависят только от* α *и* B_α, *такие что для любых* $i,j \in \{1,2,\dots,M\}$, *неравенство*

$$(\mathbf{x_i},\mathbf{x_i}) > (\mathbf{x_i},\mathbf{x_j}) \tag{24}$$

Выполняется с верятностью, не меньшей, чем

$$1 - aexp(-bn^{\alpha/2}). \tag{25}$$

Следовательно, для любого $\delta > 0$, *множество* $\{\boldsymbol{x}_1,\dots,\boldsymbol{x}_M\}$ *разделимо по Фишеру с вероятностью больше, чем* $1-\delta$, *при условии, что*

$$M \leq \sqrt{\frac{2\delta}{a}}\exp\left(\frac{b}{2}n^{\alpha/2}\right). \tag{26}$$

Следствие 2 *Пусть* $\{\boldsymbol{x}_1,\dots,\boldsymbol{x}_M\}$ *– множество независимых одинаково распределенных случайных точек из изотропного логарифмически вогнутого распределеня в* $\mathbb{R}^n$. *Тогда множество* $\{\boldsymbol{x}_1,\dots,\boldsymbol{x}_M\}$ *является разделимым по Фишерус вероятностью более, чем* $1-\delta$, $\delta > 0$, *при условии, что*

$$M \leq ac^{\sqrt{n}},$$

где $a > 0$ и $c > 1$ – константы, зависящие только от δ.

Скажем, что семейство распределений $P = \{\mathbf{P}_n, n = 1,2, \dots\}$ имеет свойство экспоненциальной разделимости по Фишеру, если существуют константы $a > 0$ и $b \in (0,1)$ такие, что для любого n неравенство (1) выполнено с вероятностью $1 - ab^n$, где $\mathbf{x}$ и $\mathbf{y}$ являются независимыми одинаково распределенными векторами в $\mathbb{R}^n$ из распределения $\mathbf{P}_n$. В этом случае, для любого $\delta > 0$, M независимых одинаково распределенных векторов $\{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_M\}$ разделимы по Ффишеру с вероятностьюне менее, чем $1 - \delta$ при условии, что

$$M \leq \sqrt{\frac{2\delta}{a}} \left(\frac{1}{\sqrt{b}}\right)^n.$$

Следствие 3 *Пусть $P = \{\boldsymbol{P}_n, n = 1,2, \dots\}$ - семейство изотропных логарифмически вогнутх распределений вероятности класса ψ_2 с одинаковыми константами $B_2 > 0$. Тогда P экспоненциально разделимо по Фишеру.*

Следствие 4 *Пусть $P = \{\boldsymbol{P}_n, n = 1,2, \dots\}$ - семейство изотропных строго логарифмически вогнутх распределений вероятности с одинаковой константой $c > 0$. Тогда P экспоненциально разделимо по Фишеру.*

Следующая теорема о доминировании позволяет переносить свойства разлеоимости с одного класса распределений на другие. Скажем, что семейство $P' = \{\mathbf{P'}_n, n = 1,2, \dots\}$ доминирует над семейством $P = \{\mathbf{P}_n, n = 1,2, \dots\}$, если существует такая константа C, что неравенство

$$\mathbf{P}_n(S) \leq C \cdot \mathbf{P'}_n(S) \tag{27}$$

выполнено для всех n и всех измеримых подмножеств $S \subset \mathbb{R}^n$. В частности, если $\mathbf{P'}_n$ и $\mathbf{P}_n$ имеют плотности $\rho'_n: \mathbb{R}^n \to [0, \infty)$ и $\rho_n: \mathbb{R}^n \to [0, \infty)$, соответственно, то (27) эквивалентно неравенствам

$$\rho_n(\mathbf{x}) \leq C \cdot \rho'_n(\mathbf{x}), \quad \forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n. \tag{28}$$

Теорема 6 *Если семейство P' экспоненциально разделимо по Фишеру и P' доминирует над P, то P также экспоненциально разделимо по Фишеру.*

Следствие 5 *Пусть $P = \{\boldsymbol{P}_n, n = 1,2, \dots\}$ –семейство распределений, над которым доминирует семейство стандартных нормальных распределений (возможно с преобразованиями масштабов). Тогда P также экспоненциально разделимо по Фишеру.*

1.3 Тестирование линейных дискриминантов для коррекции базовых систем ИИ

Проиллюстрируем теоретические результаты примерами коррекции систем ИИ. В качестве базовой системы ИИ мы выбрали сверточную нейронную сеть (CNN) обученную обнарудивать объекты (пешеходов) на визуальном изображении. Выбор был основан на том, что эта система демонстрирует высокие результаты на тестовых базых данных и опубликованы отчеты, в которых утверждается, что она выполняет задания лучше человека на популярной задаче классификации ILSVRC [22]. Несмотря на такие многообещающие результаты, ошибки (ложно-положительные распознавания, например) вполне обычны даже для наиболее современных систем распознавания. Поэтому мы выбрали одну из наиболее современных и успешных систем для тестирования работы однонейронных (одни линейный функционал) корректоров. Мы исследовали возможности одного функционала обработать все встречающиеся ложно-положительные распознавания и изучали также, насколько работа этого корректора будет повреждать имеющийся навык, то есть сколько примеров, правильно распознаваемых исходной системой, будет неправильно распознаны после коррекции. В этом техническом тестировании мы несколько выходим за рамки исходной теоретической постановки (одна ошибка-один корректор) и изучаем также возможность исправлять одним корректором много ошибок.

Для этого эксперимента мы обучали сверточную нейронную сеть VGG-11 [23]. Вместо 1000 классов Imagenet мы обучали сеть выполнению более простого задания – распознаванию только пешеходов. Сеть VGG была выбрана из-за простой однородной архитектуры и высоких классификационных способностей, проемонстрированных ею в соревнованиях Imagenet [24]. Выбор VGG-11 вместо более глубоких 16- и 19-слойных сетей диктовался техническими ограничениями (вычислительными мощностями и временем).

Данные. Для тренировки сети использовались изображения 114000 пешеходов (положительные) и 375000 непешеходов (отрицательные) RGB-изображений, шкалированных к размеру 128×128 пикселей. Тестовой множество состояло из отдельных 10000 положительных и 10000 отрицательных примеров. Тренировочное и тестовое множества не пересекались.

Процедура обучения и выбор гиперпараметров для сети следовали, в основном, авторским рекомендациям [23] с небольшими подстройками, вызванными меньшим количеством классов в нашей задаче (Momentum=0.9, Batch size=32).

Начальная скорость обучения была выбрана Learningrate=0.00125. Она уменьшалась в 10 раз после 25 эпох обучения, и далее в 10 раз после 50 эпох обучения.and this rate was reduced by a factor of 10 after 25 epochs and again after 50 epochs. Веса сети были инициализированы с использованием инициализации Xavier [25], которая ускоряет сходимость. Обучение проводилось 75 эпох и было остановлено, чтобы избежать переучивания (оверфиттинг).

Обучение проводилось с использованием публично доступного программного обеспечения «Caffe deep learning framework» [26]. Мы выбрали в качестве нуль-гипотезы отсутствие пешехода в окне изображения. Верно распознанные положительные (TP) примеры – это те образы, в которых присутствуют пешеходы и сеть сигнализирует о их наличии, распознанные отрицательные (TN) – те, для которых нет пешехода и сеть рапортует о его отсутствии. Соответственно определяются ложно-позитивные и ложно-негативные ответы. На тренировочном множестве VGG-11 давала 100% правильных ответов, как положительных, так и отрицательных. На тестовом множестве появляется некоторое количество ложно-позитивных и ложно-негативных распознаваний

В качестве свойств, подаваемых корректору (Рис. 1), мы использовали сигналы с предпоследнего полносвязного слоя нейронной сети. Этот вектор имел размерность 4096. Мы использовали этот вектор свойств для одно-нейронного корректора ложно-положительных срабатываний, которые были идентифицированы человеком. Анализ ковариационной метрицы свойств на тренировочном множестве показал, что она практически сингулярна, с большим числом почти нулевых значений собственных чисел (Рис. 2). Правило Кайзера-Гуттмана дает 45 значимых главных компонент. Мы выбирали для жкспериментирования от 50 до 2000 главных компонент (свыше 2000 собственные числа обращаются практически в 0 – см рис. 2)

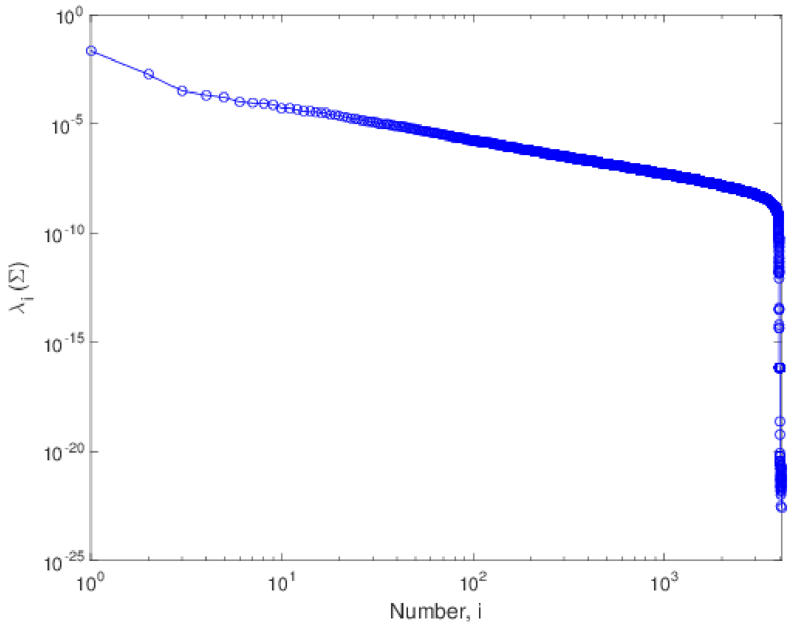


Рис. 2. Собственные числа $\lambda_i(\Sigma)$ ковариационной матрицы свойств на тренировочном множестве Σ (log-log масштаб).

Тестовые видеозаписи: Для наших экспериментов мы использовали как оригинальные тренировочные и тестовые множества, так и три дополнительных видеоматериала (никаким образом не использованных при подготовке обучающего множества). Первый материал – видеофильм, отснятый на улицах Ноттингема (435 кадров) [27], второй фильм - INRIA тестовое множество из 288 кадров [28] , третий фильм - LINTHESCHER снятый ETHZ из 1208 кадров [29].

Фишеровский линейный дискриминант демонстрирует эффективное удаление ложно-позитивных распознаваний (Рис. 3). Мы строили дискриминант для исправления ложно-положительных распознаваний по мере их накопления (для одного, двух, и т.д. ошибок). Для сравнения построен также линейный дискриминант машины опорных векторов (Рис. 4). Ожидаемый эффект: Фишеровский дискриминант демонстрирует лучшие обобщающие способности, в то время, как машина опорных векторов менее повреждает имеющиеся навыки при накоплении исправлений.

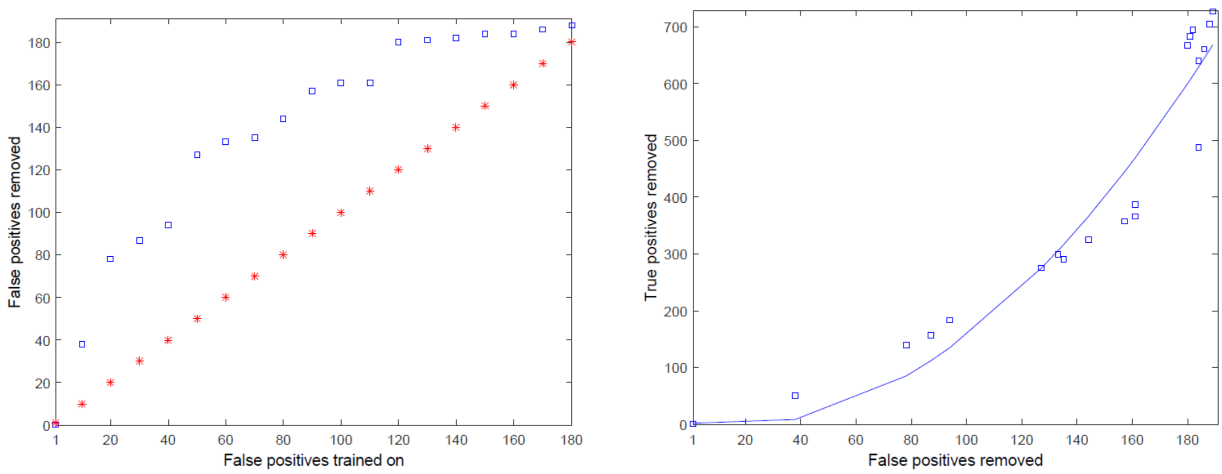


Рис. 3. Показатели работы линейного дискриминанта Фишера по коррекции ошибок нейронной сети глубокого обучения VGG-11. Левая панель: число исправленных ложно-позитивных срабатываний как функция числа ошибок, на основе которых построен корректор. Квадраты указывают на число исправленных ложно-позитивных срабатываний. Зведами омечена диагональ – число использованных для построения корректора ложно-положительных срабатываний. Правая панель: число правильных распознаваний, удаленных («испорченных») в ходе коррекции ложных распознаваний.

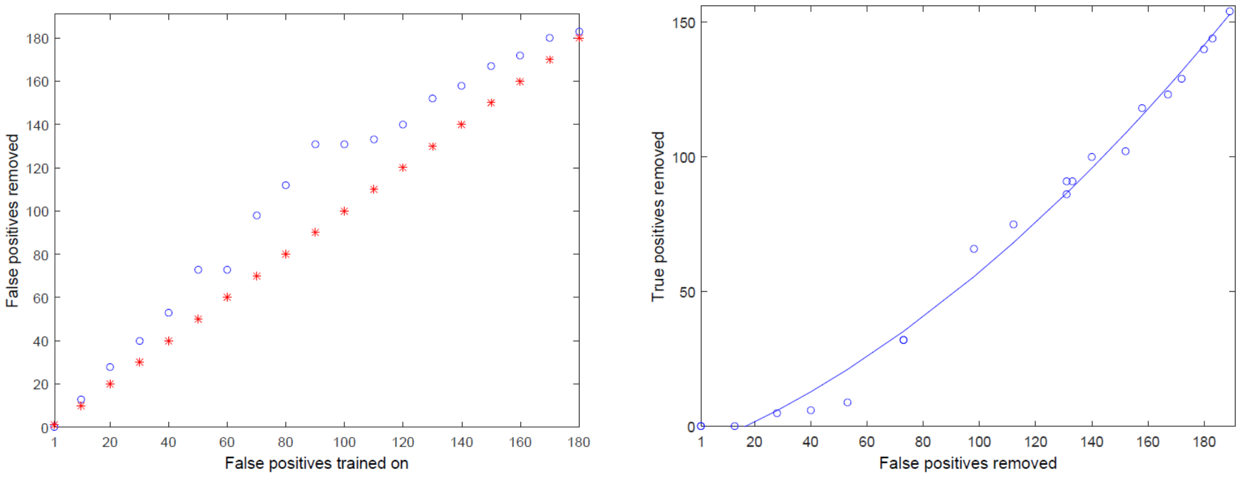


Рис. 4. Показатели работы линейного дискриминанта, постоенного машиной опорных векторов (SVM), по коррекции ошибок нейронной сети глубокого обучения VGG-11. J, Обозначения те же, что и на Рис. 3.

1.4 Передача знаний между ИИ спомощью корректоров

Мы рассматриваем фундаментальный вопрос: как «ученическая» система искусственного интеллекта (ИИ) могла бы учиться у унаследованной «учительской» системы ИИ или человеческого эксперта без переподготовки и, самое главное, не требуя значительных вычислительных ресурсов. Здесь «обучение» широко понимается как способность одной системы имитировать реакцию другой на входящую стимуляцию и наоборот. Мы называем такое обучение передачей знаний ИИ. Показано, что если внутренние переменные искусственной интеллектуальной системы "студент" имеют структуру n-мерного векторного пространства и n достаточно велико, то с вероятностью, близкой к единице, передача необходимых знаний может осуществляться простыми каскадами линейных функционалов. В частности, при N достаточно больших, с вероятностью, близкой к единице, система "ученик “может успешно и не итеративно выучить k≪n новых примеров у” учителя" (или исправить такое же количество ошибок) за счет двух дополнительных внутренних произведений. Данный подход позволяет разрабатывать неитерационные алгоритмы для распространения знаний между системами ИИ с гетерогенными неидентичными архитектурами и различными вычислительными возможностями [30].

Концепция проиллюстрирована на примере переноса знаний из одной предварительно обученной сверточной нейронной сети в другую. Осуществимость такого проуцесса была проиллюстрирована на примере передачи знаний между двумя системами ИИ для автоматизированного обнаружения пешеходов в видеопотоках.

Мы ожидаем, что предлагаемая структура может проложить путь для полностью функционального нового явления - питомника систем ИИ, в которых ИИ быстро учатся друг у друга, сохраняя при этом свои ранее существовавшие навыки в значительной степени нетронутыми.

1.5 Выводы

- Проблема корректоров сформулирована и решалась для систем ИИ, функционирующих в реальном многомерном мире Предложенная идеальная структура корректоров состоит из двух частей: (i) классификатор, который отделяет ситуации с обнаруженными ошибками от ситуаций с успешным функционированием и (ii) модифицированное перешаюшее правило для ситуации с повыгенным риском ошибки. Сформулированы требования к «идеальным» корректорам.
- Если множество данных «существенно многомерно», то каждая точка может быть отделена с большой вероятностью от остальных с помощью простого линейного дискриминанта Фишера даже для экспоненциально больших баз данных. Это – проявление эффекта «благословления размерности». Проблема о полной характеризации «существенно многомерных» данных требует дальнейших исследований.
- В данной работе мы решали проблему характеризации существенно многомерных распределений. Грубо говоря, все такие распределения построены с помощью следующего свойства: вероятность принадлежности множеству малого объема не может быть слишком большой с различной спецификацией того, что означают «малый объем» и «большая вероятность» в пространствах растущей размерности. Мы ввели широкий класс распределений со SmAC свойством, определенным через отношения между объемами и вероятностями множеств малого объема, и доказали теоремы о стохастической отделимости. В соответствии с этими теоремами, возможно отделить любую точку данных от всех остальных точкек с помощью линейных функционалов.
- Отделение с помощью линейных дискриминантов Фишера более ээффективно для приложений. Мы нашли серию условий для Фишеровской отделимости в высоких размерностях.
- Реальные данные далеко не всегда являются выборками независимых одинаково распределенных векторов (практически никогда не являются таковыми).

> Сложные корреляции и многокластеные структуры типичны для реального мира. Мы нашли и доказали серию утверждений о стохастической отделимости без предположений о независимых и одинаково распределенных векторах данных. Эта работа должна быть продолжена для приближения теоретических оснований машинного обучения к реальным эксплуатационным условиям ИИ.

В этом разделе представлена серия теорем, которая претенует быть вероятностным основанием технологии корректоров ИИ систем. Мы показали, что классический, простой и робастный дискриминант Фишера может быть успешно использован для разработки корректоров, если облако данных существенно многомерно. Представлен широкй класс распределений данных, для которых выполяется линейная разделимость и Фишеровская разделимость в высоких размерностях. В частности, SmAC распределения дают ответ на вопрос, поставленный Донохо и Таннером [31] об общих классах распределений, обадающих свойством линейной разделимости. Дальнейшее улучшение оценок для отдельных распределений получено в рамках проекта С.В. Сидоровым и Н.Ю.Золотых (ННГУ) [32,33].

Новые теоремы стохастической отделимости демонстрируют, что технология корректоров может быть использована для обработки ошибок в обработке данных при общих гипотез о вероятностных распределениях и не обязательно в рамках классиеских предположений о независимых и одинаково распределенных векторах данных.

Комбинация больших ИИ систем с каскадами простых корректоров может изменить парадигму ИИ. Предполагается, что существуют базовые системы. Из разработка и обучение требует значительного времени, вычислительных ресурсов и больших коллекций размеченных данных. Различные специальные методы разработаны и разрабатываются для создания таких систем с комбинациями различных подходов, от глубокого обучения до систем, основанных на правилах.

Функционирование базовых систем в реалистичных эксплуатационных условиях с дрейфом основных понятий и правил, неожиданными зависимостями между различными векторами данных и другими сложностями требует реглярной корректировки. Облако ‘ad hoc’ корректоров будет защищать базовые системы от ошибок и необходимости срочно переучиваться с риском повредить имеющиеся навыки. Эта защита имеет два аспекта: (i) она предохраняет базовые системы от повторения сходных ошибок и (ii) служит продлению их срока службы в реальном мире.

2 Построение теории разделения данных в многомерных пространствах малыми нейронными сетями

Однонейронные (линейные) классификаторы демонстрируют высокую эффективность в коррекции сложных ИИ, функционирующих в многомерном мире (см предыдуший раздел). Тем не менее, как показывают тесты, для коррекции большого числа ошибок приходится или использовать каскады линейных классификаторов, либо, потенциально, обращаться к более сложным моделям классификатора (но все еще относительно простым по сравнению с базовыми системами ИИ). При этом основная конструкция корректора остается неизменной: простой классификатор, отделяющий ситуации с повышенным риском ошибки базовой системы ИИ, + новое решающее правило для зоны повышенного риска, определенной данным классификатором. В данном разделе мы привелем оценки эффективности простой двухнейронной системы из нескоррелированных нейронов (с ортогональными векторами весов) и вычислительное сравнение этой системы с однонейронными корректорами.

Для детальных оценок мы ограничимся анализом данных, равнораспределенных в единичном шаре $\mathbb{B}_n$ в $\mathbb{R}^n$. Обобщения на другие распределения, рассмотренные в разделе 1, также возможны.

Напомним определение линейной разделимости множеств.

Определение 1 *Пусть X и Y – подмножества в $\mathbb{R}^n$. Скажем, что линейный функционал l на $\mathbb{R}^n$ разделяет X и Y если существует такое $t \in \mathbb{R}$, что*

$$l(x) > t > l(y) \;\; \forall \;\; x \in X, \; y \in Y. \tag{1}$$

Для оценок двухнейронной разделимости нам потребуется детальный вывод и некоторая модифиикация оценок из Теоремы 1.3.

Пусть $\mathcal{M}$ - выборка независимых одинаково распределенных векторов из равномерного распределения на $\mathbb{B}_n$. Оценим сначала вероятность того, что случайный элемент $\boldsymbol{x}$ независимо выбранный из того же распределения, отделим от $\mathcal{M}$ линейным фуркционалом в форме линейного дискриминанта Фишера (1.1). Эта вероятность $P_1(\mathcal{M}, n)$, оценивается следующей теоремой.

Теорема 1 *Рассмотрим равномерное распределение в единичном шаре $\mathbb{B}_n$ в $\mathbb{R}^n$, пусть $\mathcal{M}$ выборка независимых жлементов из этого распределения. Тогда*

$$
\begin{aligned}
P_1(\mathcal{M},n) &\geq \max_{\varepsilon\in(0,1)}(1-(1-\varepsilon)^n)\left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^M, \\
\rho(\varepsilon) &= (1-(1-\varepsilon)^2)^{\frac{1}{2}}
\end{aligned}
\tag{2}
$$

Доказательство Теоремы 1. Доказательство существенно опирается на следующую лемму.

Лемма 1 *Пусть y – случайная точка из равномерного распределеня в шаре $\mathbb{B}_n$. Пусть $x \in \mathbb{B}_n$ – точка в шаре, такая, что $1 > \| x \| > 1-\varepsilon > 0$. Тогда*

$$P\left(\left\langle\frac{x}{\|x\|}, y\right\rangle < 1-\varepsilon\right) \geq 1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}. \tag{3}$$

Доказательство Леммы 1. Напомним, что: $\mathcal{V}(\mathbb{B}_n(r)) = r^n\mathcal{V}(\mathbb{B}_n(1))$ для $n \in \mathbb{N}$ и $r > 0$. Точка x принадлежит шаровому сегменту $C_n(\varepsilon)$:

$$C_n(\varepsilon) = \mathbb{B}_n \cap \left\{\xi \in \mathbb{R}^n \middle| \ \left\langle\frac{x}{\|x\|}, \xi\right\rangle > 1-\varepsilon\right\}. \tag{4}$$

Объем этого шарового сегмента может быть оценен сверху (см. Рис. 1) как

$$\mathcal{V}(C_n(\varepsilon)) \leq \frac{1}{2}\mathcal{V}(B_n(1))\rho(\varepsilon)^n. \tag{5}$$

Вероятность того, что случайная точка $y \in \mathcal{M}$ не принадлежит $C_n(\varepsilon)$, равна $1 - \mathcal{V}(C_n(\varepsilon))/\mathcal{V}(\mathbb{B}_n)$. Оценка (3) следует немедленно из (5). ■

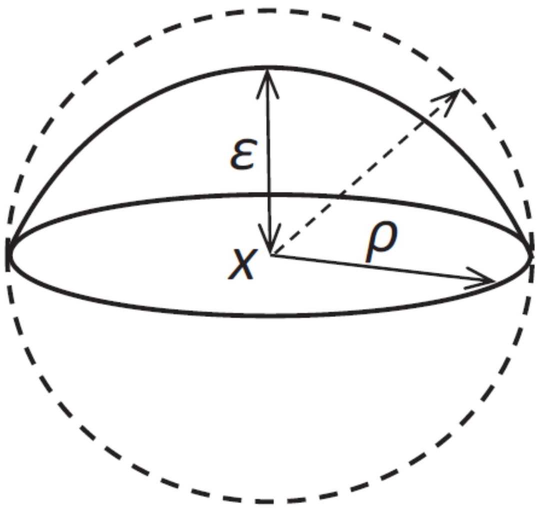


Рис. 1. Тестовая точка $\boldsymbol{x}$ на расстоянии ε от поверхности сферы, и соответствующие шаровой сегмент. Описанная сфера радиуса ρ показана пунктиром.

Вернемся к доказательству теоремы. Если $\boldsymbol{x}$ из равнораспределения в $\mathbb{B}_n$, тогда вероятности того, что $\boldsymbol{x} = 0$ или принадлежит границе шара равны нулю. Пусть $\boldsymbol{x} \neq 0$ лежит во внутренности $\mathbb{B}_n$. В соответствии с леммой 1, вероятность того что линейный функционал $l(\boldsymbol{y}) = (\boldsymbol{y},\boldsymbol{x})$ отделяет $\boldsymbol{x}$ от точки $\boldsymbol{y} \in \mathcal{M}$ больше, чем $1 - 1/2\rho(\varepsilon)^n$. Исходя из того, что точки $\mathcal{M}$ независим и равномерно распределены в $\mathbb{B}_n$, мы заключаем, что вероятность того, что l отделяет $\boldsymbol{x}$ от $\mathcal{M}$ не меньше, чем $(1 - 1/2\rho(\varepsilon)^n)^M$.

С другой стороны,

$$P(1 >\| \boldsymbol{x} \|> 1-\varepsilon \mid \boldsymbol{x} \in \mathbb{B}_n) = (1-(1-\varepsilon)^n).$$

Поскольку точка $\boldsymbol{x}$ и все $\boldsymbol{y} \in \mathcal{M}$ выбраны независимо изодного и того же равнораспределения и что вероятность выбрать $\boldsymbol{x}$ в точности на границе $\mathbb{B}_n$ или в центре равна нулю, мы заключаем, что

$$P_1(\mathcal{M},n) \geq (1-(1-\varepsilon)^n)(1-1/2\rho(\varepsilon)^n)^M. \quad (6)$$

Заметим, наконец, что (6) выполнено для всех $\varepsilon \in (0,1)$ включая те значения ε которые максимизируют правую часть (6), мы доказали, что (2) также верно. ■

Замечание 1 *Для достаточно малых $\rho(\varepsilon)^n$ (т.е. $\rho(\varepsilon)^n \ll 1$) выражение $\left(1-\frac{\rho^n}{2}\right)^M$ может быть аппроксимировано как $(1-\rho^n/2)^M \approx e^{-M\frac{\rho^n}{2}}$. Тогда оценка (2) приобретает вид*

$$P_1(\mathcal{M},n) \geq \max_{\varepsilon\in(0,1)}(1-(1-\varepsilon)^n)e^{-M\frac{\rho^n}{2}},\ \rho(\varepsilon)^n \ll 1. \quad (7)$$

Чтобы представить себе величину $P_1(\mathcal{M},n)$ уже для достаточно скромных размерностей, например, для $n = 50$, оценим правую часть (7) снизу, полагая $\varepsilon = 1/5$ и $\rho = 3/5$:

$$P_1(\mathcal{M},50) \geq 0.99998\exp(-4\times 10^{-12}M).$$

Для $M \leq 10^9$ эта оценка дает $P_1(M,50) \geq 0.996$. Так, в размерности 50 (и выше) случайная точка отделима от множества из 10^9 случайных точек в вероятностью 0.996.

Замечание 2 *Если $\boldsymbol{x}$ – элемент выборки $\mathcal{M}$, тогда вероятность того, что $\boldsymbol{x}$ отделим от всех остальных элементов $\mathcal{M}$ ограничена снизу $P_1(\mathcal{M},n)$.*

Замечание 3 *Пусть $\boldsymbol{x} \in \mathcal{M}$ - выбранная тестовая точка. Эта тестовая точка определяет значение $\varepsilon = 1-\| x \|$ как толщину наименьшего ε-раздутия единичной сферы, соержащего $\boldsymbol{x}$. С вероятнотью 1 значение ε принадлежит $(0,1)$. Пусть $p \in (0,1)$ – желаема вероятность того чтобы $\boldsymbol{x}$ был отделим от остальной быборки $\mathcal{M}$. Ясно, что оценка $P_1(\mathcal{M},n) \geq p$ выполенна для M из некоторого интервала $[1,\overline{M}]$. Для достаточно больших n максимальное $\overline{M}$ экспоненциально велико по сравнению с n. Действительно, зафиксируем значения $\varepsilon \in (0,1)$ и $p \in (0,1)$. Оценим максимальный размер выборки, для которого неравенство $P_1(\mathcal{M},n) \geq p$ сохраняется:*

$$\max\{\overline{M}\} \geq \frac{\ln(p)}{\ln\left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)} - \frac{\ln(1-(1-\varepsilon)^n)}{\ln\left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)}$$

Используя

$$\frac{x}{x-1} \leq \ln(1-x) \leq -x,$$

Мы приходим к выводу, что

$$\max\{\overline{M}\} \geq \left(\frac{1}{\rho(\varepsilon)}\right)^n C(n,\varepsilon)$$

где

$$C(n,\varepsilon) = 2\left(|\ln(p)|\left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right) - |\ln(1-(1-\varepsilon)^n)|\right).$$

Для кажддого $\varepsilon \in (0,1)$ существует такое длятаточно большое $N(\varepsilon)$, что $C(n,\varepsilon) \geq |\ln(p)|$ для всех $n \geq N(\varepsilon)$. Следовательно, для достаточно больших n верна следующая оценка:

$$\max\{\overline{M}\} \geq e^{n\ln\left(\rho(\varepsilon)^{-1}\right)}|\ln(p)|. \tag{8}$$

Равенство (8) может рассматриваться как оценка *разделяющей способности* линейных функционалов. Она связывает уровень желаемой надежности, определяемой вероятностью p, максимальный размер выборки M, и характеристики данных, n и ε.

Оценим теперь вероятность $P_M(\mathcal{M},n)$ линейной отделимости каждой точки $y \in \mathcal{M}$ от $\mathcal{M}\backslash\{y\}$ Она также близка к 1 в высокой размерности.

Теорема 2 *Рассмотрим равномерное распределение в шаре $\mathbb{B}_n$, Пусть $\mathcal{M}$ является независимой выборкой из этого распреления. Тогда*

$$P_M(\mathcal{M},n) \geq \max_{\varepsilon\in(0,1)}\left[(1-(1-\varepsilon)^n)\left(1-(M-1)\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)\right]^M. \tag{9}$$

Доказательство. Пусть $P: \mathcal{F} \to [0,1]$ – распреледение вероятностей и $A_i \in \mathcal{F}$, $i = 1, \ldots, M$. Хорошо известно, что

$$P(A_1 \vee A_2 \vee \ldots \vee A_M) \leq \sum_{i=1}^{M} P(A_i) \tag{10}$$

Вероятность того, что $\boldsymbol{y}$ лежит в ε-окрестности границы of $\mathbb{B}_n$, есть $1-(1-\varepsilon)^n$. Зафиксируем $\boldsymbol{y} \in \mathcal{M}$ и создадим шаровой сегмент $C_n(\varepsilon)$ (Рис. 1) для каждого элемента $\mathcal{M}\backslash\{\boldsymbol{y}\}$, следуя (4) с заменой $\boldsymbol{x}$ соответствующими точками из $\mathcal{M}\backslash\{\boldsymbol{y}\}$. В соответствии с (10) и Леммой 1, вероятность того, что $\boldsymbol{y}$ попадет в один из этих сегментов, не превосходит $(M-1)\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}$. Следовательно, вероятность того, что $\boldsymbol{y} \in \mathcal{M}$ линейно отделимо от точек $\mathcal{M}\backslash\{\boldsymbol{y}\}$ с помощью линейных функционалов $l(\boldsymbol{y}) = (\boldsymbol{y},\boldsymbol{x})$ не менее $(1-(1-\varepsilon)^n)(1-(M-1)\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2})$.

Поскольку точки $\mathcal{M}$ выбраны независимо и число точек равно M, вероятность того, что каждая точка $\mathcal{M}$ отделима от всех остальных, удовлетворяет (9). ■

Замечание 4 *Заметим, что используя (10), можно получить другую оценку* P_M*:*

$$P_M(\mathcal{M}, n) \geq 1 - M(1 - P_1(\mathcal{M}, n)). \tag{11}$$

Мы можем использовать эту оценку совместно с (8) и оценить снизу максимальный размер выборки. Действительно, если желаем получить $P_M(\mathcal{M}, n) \geq q$ для некоторой вероятности q, $0 < q < 1$, для этого достаточно, чтобы $P_1(\mathcal{M}, n) > p$, где $1 - p = \frac{1}{M}(1 - q)$. Используя в (8) $|\ln p| > 1 - p$, мы получаем, что $P_M(\mathcal{M}, n) > q$ if $M \leq \widetilde{M}$ для некоторого $\widetilde{M}$, удовлетворяющего условию

$$\widetilde{M} \geq e^{n\ln(\rho(\varepsilon)^{-1})}\frac{1-q}{\widetilde{M}}.$$

Немедленно из этого неравенства мы получаем явную экспоненциальную оценку$\widetilde{M}$ снизу:

$$\max\{\widetilde{M}\} \geq e^{\frac{1}{2}n\ln(\rho(\varepsilon)^{-1})}\sqrt{1-q} \tag{12}$$

Оценим правую часть (9) для некоторых значений n и M. Если $n = 50$, $M = 1000$, и $\varepsilon = 1/5$, $\rho = 3/5$, тогда эта оценка дает: $P_M(\mathcal{M}, 50) > 0.985$.

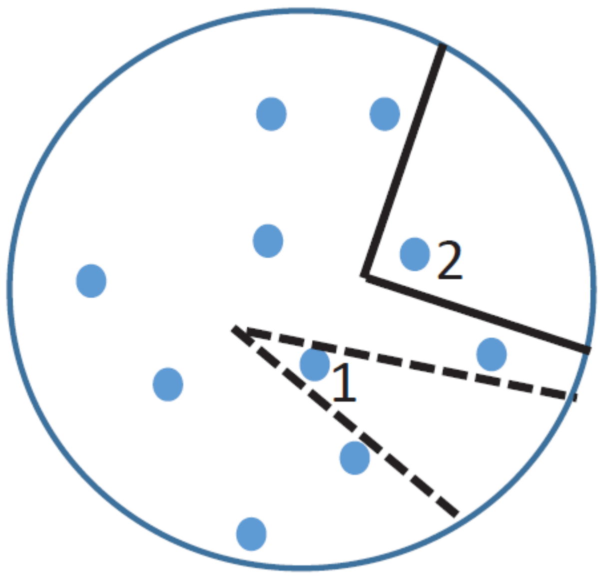


Рис. 2: Двухнейронное разделение в конечном множестве. Каждая точка может быть отделена достаточно острым углом (сильно скоррелированными нейронами). Точка 1 отделена от других точек острым углом.. Точка 2 отделена прямым углом (некоррелированные нейроны), но не может быть отделена линейным функционалом (то есть прямой линией).

Перейдем к вопросу, как можно использовать малые нейронные сити для разделения точек и построения корректоров. В частности, рассмотрим вопрос о двухнейронном разделении точек в высоких размерностях: как использовать каскад двух перцептронов, соединенный операцией коньюнкции.

Однако прежде всего нам необходимо прояснить понятие разделимости для конечных сетей. Рассмотрим, например, задачу лтделения тестовой точки двумя перцептронами. Всегда можно спроектировать данные не плоскость так, чтобы образы никаких двух точек не совпадали. На плоскости же всегда можно выбрать достаточно острый угол и отделить любую точку от всех остальных (Рис. 2). Таким образом, двух перцептронов всегда достаточно для полной разделимости. Теперь надо решить, того ли решения мы добивались. Проблемы с этим решегием состоят в том, что если острый угол, опрелеленный неравенствами $l_1(x) > \theta_1,\ l_2(x) > \theta_2$ мал, то коэффициент корреляции между коэффициентами соответствующих линейных функционалов (весами нейронов) близок к -1. Робастность такого решения очень невелика и оно разрушается малым возмущением весов. Это рассмотрение мотивирует нас рассматривать некоррелированные решения, когда угол междуплоскостями – прямой или близок к прямому.

Перейдем к анализу проблемы отделимости случайной независимой выборки $\mathcal{M}$, набраннной из равнораспределения в in $\mathbb{B}_n$, от точки $\boldsymbol{x}$, выбранной независимо из того же распрелеления, с помощью двух нескоррелированных нейронов. Более формально, нас интересует оценка вероятности $\mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n)$, что двухнейронный каскад с некоррелированными весами отделяет $\boldsymbol{x}$ от $\mathcal{M}$. Требуемая оценка обеспечивается следующей теоремой.

Теорема 3 *Рассмотрим равномерное распределение в $\mathbb{B}_n$. Пусть $\mathcal{M}$ является выборкой M независимых векторов из данного распределения. Тогда*

$$\begin{aligned} \mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n) \ \geq \max_{\varepsilon\in(0,1)} & \ (1-(1-\varepsilon)^n) \times \\ & \left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^M \ e^{(M-n+1)\left[\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right]} \times \\ & \left(1-\frac{1}{n!}\left((M-n+1)\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right)^n\right). \end{aligned} \qquad (13)$$

Доказательство. Заметим, что в случае общего положения отдельный нейрон (т.е. линейный функционал) может разделять $n+1$ точек с вероятностью 1. Это означает, что если в шаровой сегмент $C_n(\varepsilon)$, соответствующий тестовой точке (Рис.2) попало не более $n-1$ точек из $\mathcal{M}$, то второй пекрцептрон, веса которого ортогональны радиус-вектору $\boldsymbol{x}$

(весам первого перцептрона – линейного дискриминанта) может отделить эти $n-1$ точки с вероятностью 1.

Пусть p_c – вероятность того, точка из $\mathcal{M}$ попадет в сегмент $C_n(\varepsilon)$. Тогда вероятность того, что не более, чем $n-1$ точка из $\mathcal{M}$ попадет в сегмент $C_n(\varepsilon)$ равна

$$\mathcal{P}(M,n) = \sum_{k=0}^{n-1} \binom{M}{k} (1-p_c)^{M-k} p_c^k$$

Заметим, что $\mathcal{P}(M,n)$, как функция p_c, монотонная невозрастающая на $[0,1]$, $\mathcal{P}(M,n) = 0$ при $p_c = 1$ и $\mathcal{P}(M,n) = 1$ при $p_c = 0$. Следовательно, принимая во внимание оценку (5), получаем:

$$\mathcal{P}(M,n) \geq \sum_{k=0}^{n-1} \binom{M}{k} \left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^{M-k} \left(\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^k.$$

Заметим, что

$$\sum_{k=0}^{n-1} \binom{M}{k} \left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^{M-k} \left(\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^k =$$
$$\left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^{M} \sum_{k=0}^{n-1} \binom{M}{k} \left(\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right)^k,$$

И выпишем двухсторонние ограничения для $\binom{M}{k}$:

$$\frac{(M-n+1)^k}{k!} \leq \binom{M}{k} \leq \frac{M^k}{k!} \text{ для } 0 \leq k \leq n-1.$$

Получим

$$\mathcal{P}(\mathcal{M},n) \geq \left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^{M} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{1}{k!} \left(\frac{(M-n+1)\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right)^k.$$

Используем разложение Тейлора для e^x at $x=0$ с остаточным членом в форме Лагранжа:

$$e^x = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{x^k}{k!} + \frac{x^n}{n!} e^{\xi},\ \xi \in [0,x].$$

Получаем, что

$$\sum_{k=0}^{n-1} \frac{x^k}{k!} \geq e^x \left(1-\frac{x^n}{n!}\right)$$

Для всех $x \geq 0$. Следовательно,

$$\mathcal{P}(\mathcal{M},n) \geq \left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^{M} e^{(M-n+1)\left[\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right]} \times$$
$$\left(1-\frac{1}{n!}\left((M-n+1)\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right)^n\right).$$

Наконец, примем во внимание, что вероятность обнаружить тестовую точку $\boldsymbol{x}$ в ε-окрестности границы $\mathbb{B}_n$ есть, как минимум, $(1-(1-\varepsilon)^n)$ и что $\boldsymbol{x}$ is вырано независимо из того же распрелеления, что и множество $\mathcal{M}$, получим:

$$\mathcal{P}_1(\mathcal{M},n) \geq (1-(1-\varepsilon)^n)\mathcal{P}(\mathcal{M},n).$$

Отсюда следует, что оценка (13) выполнена. ■

На первый взгляд, оценка (13) выглядит сложнее, чем, например, (2). Действительно, она отличается двумя множителями. Певый множитель

$$\left(1-\frac{1}{n!}\left((M-n+1)\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right)^n\right)$$

Близок к 1 для $(M-n+1)\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2} < 1$ и достаточно больших n sufficiently large. Второй множитель,

$$e^{(M-n+1)\left[\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right]},$$

более важен. Он компенсирует затухание вероятности разделимости, вызванное членом $(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2})^M$ и удерживает значение правой части (13) близким к 1 на большом интервале значений M. Этот эффект проиллюстрирован Рис. 3. Заметим, что вероятность разделимости двухнейронным каскадом остаются неотличимой от единицы для более широкого интервала значений, в то время, как вероятность линейной разделимости уже заметно затухает с M в данном интевале значений.

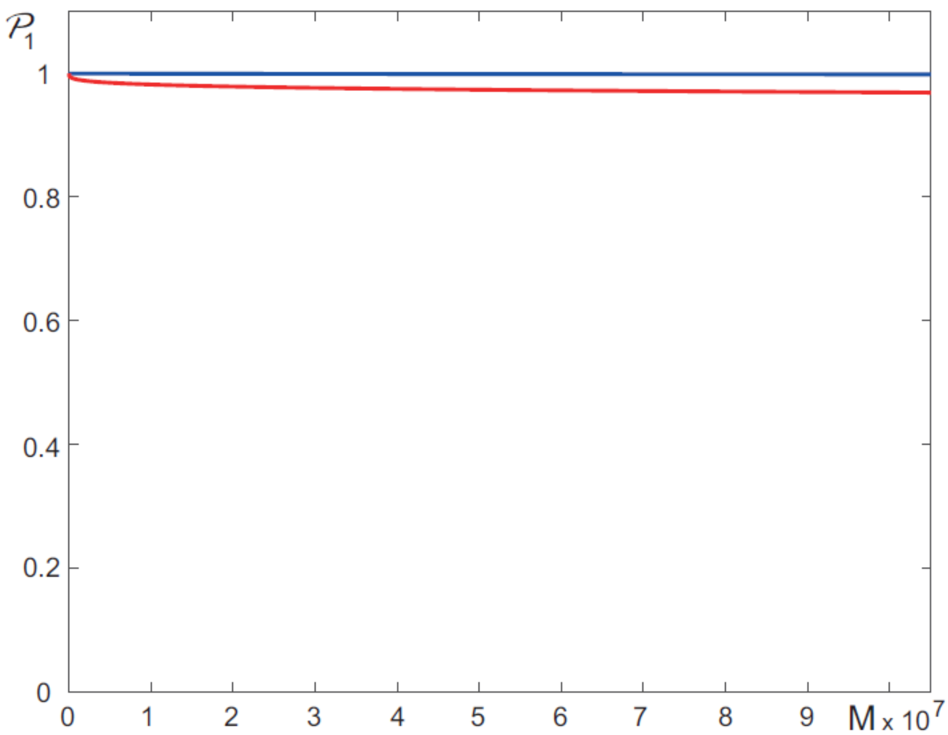


Рис. 3: Иллюстрация к Теореме 3. Голубым показано затухание правой части (13) в зависмости от M для размерности $n = 30$. Красная линия показывает правую часть (2) как функцию M при той же размерности n.

Замечание 5 *Сравнение вероятностей двухнейроннной и однонейронной (линейной разделимости $\mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n)$ использует максимзацию правой части оценок*

$$\mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n, \varepsilon) = (1-(1-\varepsilon)^n)\left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^M \tag{14}$$

и

$$\begin{aligned}\mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n, \varepsilon) = \quad & (1-(1-\varepsilon)^n)\times \\ & \left(1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}\right)^M \; e^{(M-n+1)\left[\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right]}\times \\ & \left(1-\frac{1}{n!}\left((M-n+1)\frac{\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}{1-\frac{\rho(\varepsilon)^n}{2}}\right)^n\right)\end{aligned} \tag{15}$$

по отношению к выбору ε в интервале $(0,1)$. В некоторых случаях оценки с фиксированным значением ε для тестовых точек могут оказаться важнее. В этих случаях требуется прямое сравнение $\mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n, \varepsilon)$ определенных с помощью (14) и (15). Такое сравнение проиллюстрировано на Рис. 5. Заметим, что двухнейронные разделители существенно более успешны на большом интервале значений M.

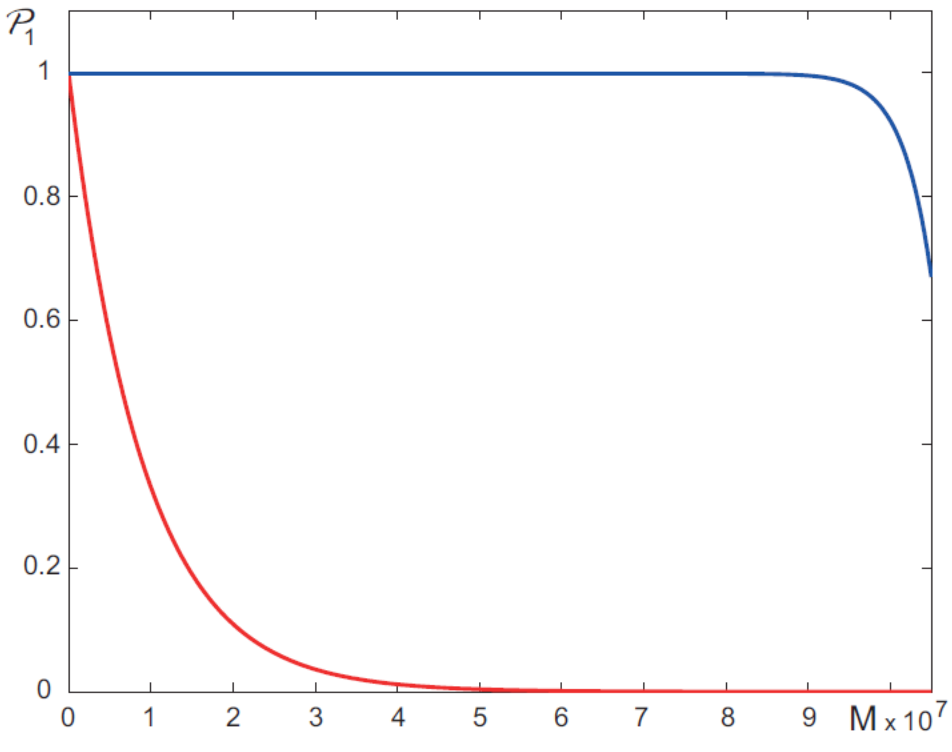


Рис. 5. Иллюстрация к замечанию 5. Голубая линия показывает оценку (15) при $\varepsilon = 1/5$, $\rho(\varepsilon) = 3/5$, и $n = 30$. Красная линия показывает оценку (14) для тех же ε, $\rho(\varepsilon)$, и n.

Замечание 6 *Вероятность $\mathcal{P}_M(\mathcal{M}, n)$ что каждая точка $\mathcal{M}$ отделима от остальных парой нескоррелированных нейронов может быть оценена так же как и в замечании 4: $\mathcal{P}_M(\mathcal{M}, n) \geq 1 - M(1-\mathcal{P}_1(\mathcal{M}, n))$.*

Статья с детальным анализом двухнейронного разделения представлена в журнал «Information Sciences» [34].

3 Методы аппроксимации и машинного обучения, основанные на кусочно-квадратичных потенциалах субквадратичного роста (PQSQ потенциалах). Разработка, программная реализация и тестирование универсальных алгоритмов анализа данных, основанных на PQSQ потенциалах

Резюме. Введение формы ошибки обучения (меры отклонения предсказания модели от данных, используемых для обучения) является критическим этапом для любого метода анализа данных, основанного на оптимизации, включая разнообразные модификации регрессии, кластеризации и сокращения размерности. Использование обычной квадратичной ошибки обучения в случае реальных данных приводит к неусточивости по отношению к выбросам в данных и другим проблемам. Для решения этой проблемы, неквадратичные функции ошибки (например, основанные на L1 метрике) ранее применялись для анализа данных и методов машинного обучения, что является актуальной областью исследований. Однако, большинство таких методов являются либо грубыми эвристиками или характеризуются непрактически большим временем вычислений. Мы предлагаем гибкий и вычислительно эффективный подход к обобщению большинства существующих методов анализа данных, использующих квадратичную форму ошибки, на произвольную функцию ошибки с субквадратичным ростом. Для этой цели мы используем формализм PQSQ функций (кусочно-квадратичных функций субквадратичного роста), которые могут быть эффективно минимизированы простым итеративным алгоритмом основанном на расщеплении. Теоретической основой подхода PQSQ является применение идемпотентной мин-плюс алгебры для аппроксимации функций. В данном исследовании мы разрабатываем общую схему подхода и приводим примеры применения подхода к стандартным методам машинного обучения: линейной регрессии, регуляризованной регрессии, методу кластеризации методом *k*-средних и метода главных компонент. Во всех случаях обобщения существующих методов на кусочно-квадратичную форму функции ошибки обучения, улучшилась устойчивость по отношению к сильному шуму в данных по сравнению со стандартными методами.

В данной главе представлен отчет по пунктам 3 и 5 Календарного плана Проекта.

3.1 Введение

Методы искуственного интеллекта, основанные на применении методов машинного обучения способны работать с большими объемами данных и конвертировать их в статистические модели, имеющие предсказательную силу. Одним из основных этапов в разработке любого метода машинного обучения является введение *функции ошибки обучения* – меры отклонения предсказаний модели от данных, использованных для обучения. Большинство существующих методов машинного обучения основаны на минимизации квадратичной ошибки обучения. Однако, большое число реальных наборов данных характеризуются высоким уровнем шума, распределениями с длинным хвостом, присутствием выбросов и контаминирующих факторов, большой размерностью. Использование квадратичной функции ошибки может давать неадекватные результаты в таких условиях – по этой причине, было разработано большое число методов с целью использовать свойства неквадратичных ошибок обучения, которые могут быть более устойчивы в некоторых типах вычислительных задач. Например, методы регуляризованной регрессии такие как лассо и упругие сетки (elastic net), основаные на использовании свойств метрики L1 [35, 36] нашли большое количество приложений в биоинформатике [37]. Методы снижения размерности, использующие метрику L1 применяются для автоматической обработки изображений [38]. Подобные подходы обычно характеризуются существенно большим временем вычислений, которое связано, например, с применением методов линейного программирования для оптимизации функции ошибки, которые являются гораздо более вычислительно затратными по сравнению со стандартными методами квадратичной оптимизации.

В практических приложениях машинного обучения было бы крайне желательно иметь возможность работать с *произвольными функциями ошибки обучения*, включающими функции обучения основанными на L1- или даже фракционных нормах, без потери производительности и масштабируемости.

Нами была предложен универсальный подход к использованию обширного семейста функций ошибки обучения [39]. В наших работах был использован математический факт, заключающийся в том, что нахождение минимума кусочно-квадратичной функции или, в других терминах, функции являющейся минорантой набора квадратичных функций, ненамного более затратно с точки зрения вычислений по сравнению с минимизацией квадратичной функции. Таким образом, если функция ошибки (например, основанная на метрике L1 или даже фракционной псевдо-метрике) может быть аппроксимирована кусочно-квадратичной функцией, то на основе этой аппроксимации может быть разработан эффективный и простой метод оптимизации. Нами было определено большое семейство кусочно-квадратичных функций субквадратичного роста (PQSQ), и была доказана сходимость простого итерационного алгоритма в наиболее общем случае.

В данной главе мы рассматриваем дальнейшее развитие и применение метода PQSQ в машинном обучении. Мы вводим основные понятия PQSQ методологии и обобщаем ее координатную версию на ротационно-инвариантную (с использованием так называемых PQSQR функций), которая может оказаться более полезной в различных приложениях. Нами показано как формализм PQSQ применяется для обобщения четырех классических методов анализа данных – регуляризованной регрессии, метода главных компонент, множественной линейной регрессии и метода k-средних. Разработанные методы тестируются на синтетических наборах данных с целью продемонстрировать как введение ошибки обучения, основанной на PQSQ функциях приводит к улучшению устойчивости классических методов анализа данных к присутствию шума, выбросов и артефактов в данных.

3.2 Базовые понятия формализма PQSQ

3.2.1 Функции семейства PQSQ: минорантные функции семейства квадратичных функций

Рассмотрим конечный набор функций $Q = \{q_k(x)\}, k = 1 \ldots s$ и функцию $f(x)$, растущую не быстрее любой из функций из Q. Мы будем аппроксимировать функцию $f(x)$ функцией миноранты, определенной на Q

$$f(x) \approx u_{q_1,q_2,\ldots,q_s}(x) = \min\{q_1(x), q_2(x), \ldots, q_s(x)\}. \quad (1)$$

Данное выражение является определением минорантной функции $u_{q_1,q_2,\ldots,q_s}(x)$ в общем случае. Особенно полезным для практических применений случаем является ситуация когда Q представляет из себя набор центрированных парабол $Q = \{q_k(x) = a_k x^2 + b_k\}, k = 1 \ldots s$. В этом случае, мы будем называть $u(x)$ "функцией PQSQ" (кусочно-квадратичной функцией субквадратичного роста). Для того, чтобы выполнялось приблизительное равенство $u(x) \approx f(x)$ на интервале $[0; R]$, необходмо определить параметры $a_k, b_k, k = 1 \ldots s$. Разделим неотрицательный интервал $x \in R_{\geq 0}$ на $p + 1$ непересекающихся интервала $R_0 = [0; r_1), R_1 = [r_1; r_2), \ldots, R_k = [r_k; r_{k+1}), \ldots, R_p = [r_p; \infty)$, используя набор пороговый значений $r_1 < r_2 < \ldots < r_p$. Для удобства обозначенй, обозначим $r_0 = 0, r_{p+1} = \infty$. Тогда $u(x)$ является кусочно-квадратичной функцией (см. Рис. 1A):

$$u(x) = b_k + a_k x^2, if \quad r_k \leq |x| < r_{k+1}, k = 0 \ldots p, \tag{2}$$

$$a_k = \frac{f(r_k) - f(r_{k+1})}{r_k^2 - r_{k+1}^2}, \tag{3}$$

$$b_k = \frac{f(r_{k+1}) r_k^2 - f(r_k) r_{k+1}^2}{r_k^2 - r_{k+1}^2} \tag{4}$$

где $f(x)$ является функцией, которая аппроксимируется через $u(x)$ с нижней границы. Например, в простейшем случае мы можем рассмотреть линейную функцию $f(x) = x$ - тогда, $\sum_k u(x^k)$ аппроксимирует метрику $L1$. Заметим, что согласно (3,4), $b_0 = 0$, $b_p = f(r_p)$. Если $a_p = 0$, то выбор r_p естественным образом приводит к “тримминговванной” форме ошибки $u(x)$ так, что на бесконечности она становится постоянной.

3.2.2 Минимизация минорантной функции в общем случае

Введем мультииндекс $I_{q_1, q_2, \ldots, q_s}(x)$, перечисляющий какие из функций q_i соответсвуют значению $u(x)$, т.е.

$$I_{q_1, q_2, \ldots, q_s}(x) = \{i | u_{q_1, q_2, \ldots, q_s}(x) = q_i(x)\}. \tag{5}$$

Используя эту нотацию, нам будет удобно проиллюстрировать процесс минимизации минорантной функции (1) в общем случае (см. Рис. 1B).

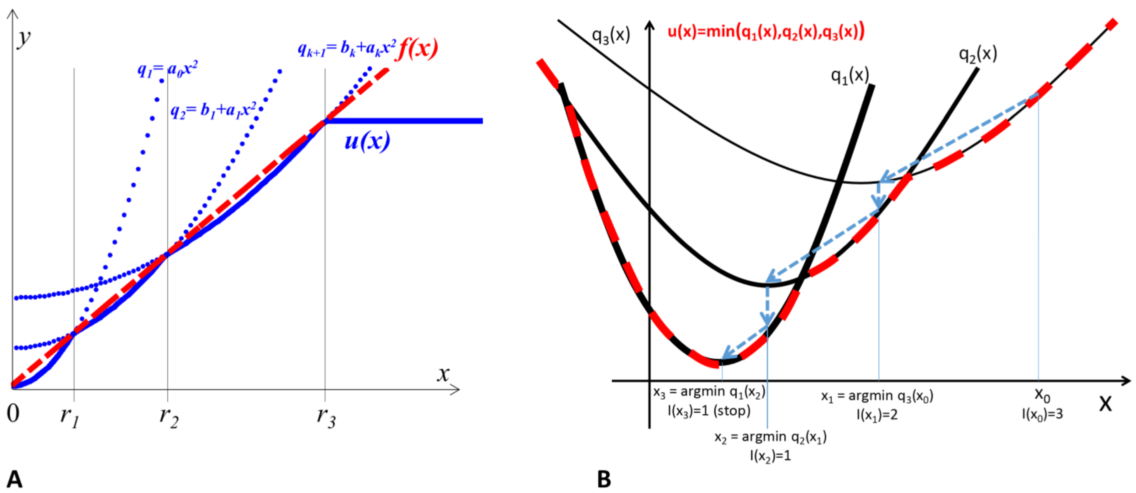


Рис. 1. А) Тримингованная кусочно-квадратичная функция $u(x)$ (жирная синяя линия) определенная для функции $f(x)$ (красная прерывистая линия) и набора пороговых значений r_k. Прерывистые синие линии показывают парабола, фрагменты которых использованы для того, чтобы построить $u(x)$. Последняя парабола вырождена и представляет из себя постоянную функцию ($a_p = 0$), что соответствует тримингованной функции ошибки обучения В) Оптимизация одномерной минорантной функции $u(x)$, определенной на множестве из трех функций $q_1(x), q_2(x), q_3(x)$ каждая из которых имеет локальных минимум. Каждый шаг оптимизации состоит из нахождения какая из функций отвечает равенству $q_{I(x)}(x) = u(x)$ и локальной минимизации $q_{I(x)}$.

Для этого достаточно итеративно повторять следующие шаги до тех пор, пока индекс $I_{q_1,q_2,\dots,q_s}(x)$ не перестанет изменяться:

1) При заданном x, определить $I_{q_1,q_2,\dots,q_s}(x)$,

2) Для каждого $i \in I_{q_1,q_2,\dots,q_s}(x)$ определить (локальный) минимум q_i, обозначим его как $\min q_i$

3) Найти такой $j \in I_{q_1,q_2,\dots,q_s}(x)$ что $\min q_j = \min_{i \in I_{q_1,q_2,\dots,q_s}(x)} \min q_i$,

4) Если существует несколько таких j то выбрать наименьший из них j (первый в списке),

5) $x \leftarrow \operatorname{argmin}_x q_j(x)$.

Если каждая из функций $q_i(x)$ представляет из себя квадратичную функцию, то ее (глобальный) минимум может быть найдем в явном виде через простейшую линейную формулу. Определение $I(x)$ требует нахождения минимального значения (или нескольких таких значений) в наборе из s чисел. Таким образом, минимизация функции PQSQ является чрезвычайно эффективной с точки зрения скорости вычислений.

3.3 Линейная PQSQ регрессия

Рассмотрим задачу регрессии с набором данных-векторов $\{x_1, \dots, x_n\}$ и соответствующим вектором ответов $y = (y_1, \dots, y_n)$. В данных обозначения нижний индекс обозначает номер примера в задачнике. Стандарное уравнение линейной регрессии для оценки $\hat{y}$ ответа при заданном входном векторе x выглядит следующим образом

$$\hat{y} = \beta_0 + x^T \beta, \tag{6}$$

где β является вектором регрессионных коэффициэнтов, а значение β_0 называется постоянным членом. В стандартном подходе (простой метод наименьших квадратов, OLS) оценка регрессионных коэффициэнтов производится через минимизацию суммы квадратов остатоков регрессии:

$$F_{OLS} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \beta_0 - x_i^T \beta)^2 \to min. \tag{7}$$

С целью улучшения устойчивости оценки к присутствию сильных выбросов в данных, была предложена модель наименьшего абсолютного уклонения (LAD) [40]

$$F_{LAD} = \sum_{i=1}^{n} |y_i - \beta_0 - x_i^T \beta| \to min. \tag{8}$$

Однако, оценка модели LAD является вычислительно дорогой и алгоритм LAD может характеризоваться численными неустойчивостями.

Сформулируем ниже задачу PQSQ регрессии, которая является задачей определения коэффициэнтов регрессии с использованием функции PQSQ вместо (7):

$$F_{PQSQ} = \sum_{i=1}^{n} u(y_i - \beta_0 - x_i^T \beta) \to min, \tag{9}$$

где $u(x)$ является функцией PQSQ. Различные формы функции $f(x)$ позволяют имитировать различные формы норм или пседво-норм. Например, $f(x) = |x|$ имитиррует LAD в регрессии PQSQ, а использование $f(x) = x^2$ эквиалентно использованию OLS (с возможностью тримминга).

Для iго примера из задачника, определим в каком интервале находятся остатки регрессии (2), и обозначим его как s_i:

$$r_{s_i-1} \leq |y_i - \beta_0 - x_i^T \beta| \leq r_{s_i}. \tag{10}$$

Тогда решение минимизационной задачи (9) сводится к решению системы линейных уравнений:

$$\beta_0 \sum_{i=1}^{n} a_{s_i} + \sum_{j=1}^{m} \beta_j \sum_{i=1}^{n} a_{s_i} x_i^j = \sum_{i=1}^{n} a_{s_i} y_i \tag{11}$$

$$\beta_0 \sum_{i=1}^{n} a_{s_i} x_i^k + \sum_{j=1}^{m} \beta_j \sum_{i=1}^{n} a_{s_i} x_i^j x_i^k = \sum_{i=1}^{n} a_{s_i} y_i x_i^k \tag{12}$$

Система уранений (11), (12) может быть записана в матричной форме

$$Z^T Q Z \beta' = Z^T Q y, \tag{13}$$

где Z является дополненной матрицей данных $Z = \{\vec{1}, x_1, \dots, x_n\}$ (т.е., содержащей дополнительную строку содержащую только значение 1), и вектов β' содержит в себе постоянный член β_0 в качесте первого элемента и остальных значений $\vec{\beta}$ начиная со второй компоненты. Q является диогональной матрицей

$$\begin{matrix} a_{q_1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_{q_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & a_{q_n} \end{matrix}$$

Формула (13) эквивалентна использоанию взвешенному методу наименьших квадратов (WLS) с весами определяемыми через коэффициэнты PQSQ.

Задача (9) может быть решена итеративно. Для этого необходимо инициализировать начальные значения коэффициэнтов β, после чего определяется вектор индексов $\{s_i\}$ и решается уравнение (13). Эти этапы итеративно повторяются до тех пор пока вектор индексов $\{s_i\}$ в двух последовательных итерациях не останется неизменным. Подчеркнем здесь что данный критерий останова не требует введения дополнительных параметров для определения обычного «уровня точности» (хотя на практике он может быть определен, для сокращения времени вычислений).

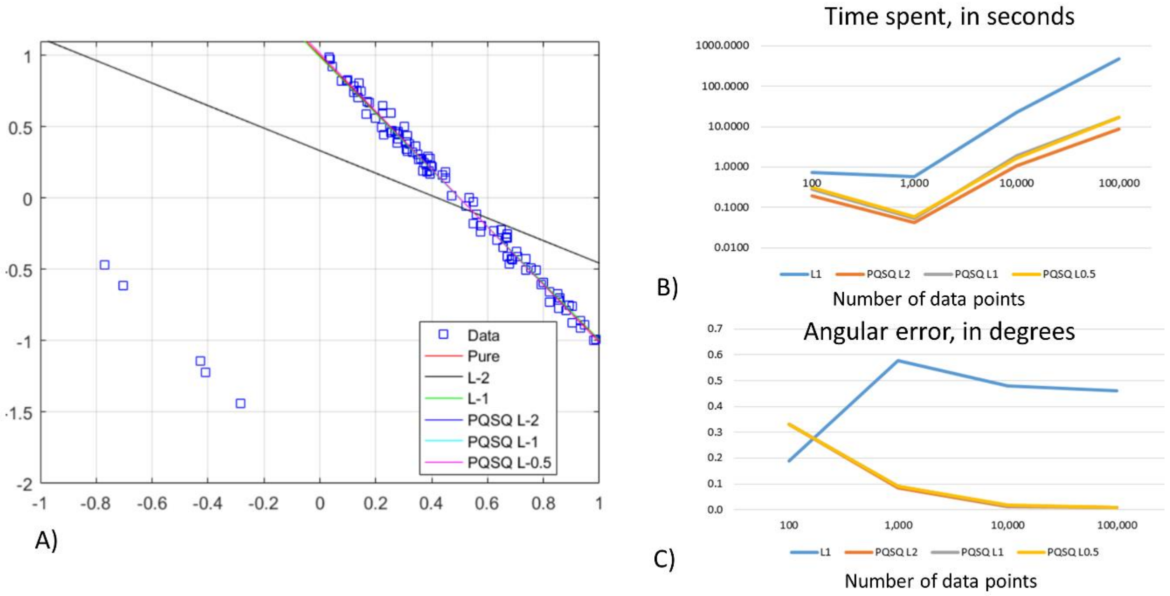


Рис. 2. Сравенение регрессии, основанной на PQSQ со стандартной регрессией OLS (Ordinary Least Squares), обозначенной как "L-2", и LAD (Least Absolute Deviation), обозначенной как "L-1". A) Данный пример содержит определенной число точек сконцетрированных в окрестности регрессионной прямой, а также 5% очевидных точек-выбросов. B) Оценка вычислительного времени для трех алгоритмов. C) Оценка угловой точности оценки регрессии. Три функции PQSQ были использованы в этом примере (PQSQ L-2, PQSQ L-1 и PQSQ L-0.5), которые соответствуют трем определениям функции ошибки обучения путем ее аппроксимации минорантной функцией с нижней границы. Все три функции дают схожие результаты. На всех графиках, ’Pure’ означает регрессию вычисленную на наборе без выбросов. Детали этого вычисления приводятся в разделе ’Тестирование PQSQ регрессии’ этой главы.

3.4 Линейная регрессия, регуляризованная функцией PQSQ

Одним из основных приложений свойств неэвклидовых метрик в машинном обучени является использование неквадратичных членов в функции штрафующей большие по модулю значения коэффициэнтов линейной регрессии [35,36]. В зависимости от выбранной формы штрафного члена, возможно добиться различных эффектов в распределении оценок коэффициэнтов регрессии, таких как разреженность или группирование коэффициэнтов для коррелированных переменных. В общей форме, регуляризованная регрессия решает следующую оптимизационную задачу:

$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(y_i - \sum_{k=1}^{m}\beta^k x_i^k\right)^2 + \lambda f(\beta) \to \min, \qquad (14)$$

где N – число примеров, m - число независимых переменных в матрице $\{x_i^k\}$, $\{y_i\}$ – вектор зависимых переменных, λ – внутренний параметр определяющий степень регуляризации (штраф на амплитуду значений коэффициэнтов регрессии β). $f(z)$ является функцией регуляризации, такой как $f(z) = \| z \|_{L2}^2$ для регуляризации Тихонова (также известной как ridge), $f(z) = \| z \|_{L1}$ для регуляризации по типу лассо и $f(z) = (1-\alpha) \| z \|_{L2}^2 + \alpha \| z \|_{L1}$ для метода регуляризации по типу упругой сетки.

Мы предлагаем использовать какую-либо функцию PQSQ в качестве $f(x)$., т.е. вместо (14) решать следующую задачу

$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \left(y_i - \sum_{k=1}^{m} \beta^k x_i^k\right)^2 + \lambda \sum_{k=1}^{m} u(\beta^k) \to \min, \tag{15}$$

где $u(x)$ яляется функцией PQSQ имитирующую произольную функцию регуляризации, растущую не быстрее чем квадратичная функция.

Решение (15) эквивалентно итеративному решению системы линейных уравнений

$$\begin{gathered}\frac{1}{N}\sum_{k=1}^{m} \beta^k \sum_{i=1}^{N} x_i^k x_i^j + \lambda a_{I(\beta^j)}\beta^j \\ = \sum_{i=1}^{N} y_i x_i^j, j = 1, \dots, m,\end{gathered} \tag{16}$$

где константа $a_{I(\beta^j)}$ вычисляется согласно определению функции $u(x)$ (см. (3)). Индекс I определяется из условия $r_I \leq \beta^j < r_{I+1}$, при заданных коэффициэнтах регрессии β^k на данном шаге итерации. На практике итерирование (16) сходится за несколько шагов – по этой причине данных алгоритм характеризуется малым временем вычислений и превосходит по этому параметру широко используемые регрессию, основанную на методе наименьших угло, или метод покоординатного спуска, использующийся для решения (14) в случае L_1 штрафа.

Примеры применения регуляризованной регрессии PQSQ к реальным наборам данных были приведены в наших предыдущих работах [39].

3.5 Кластеризация методом k-средних с использованием PQSQ псевдометрики

Определение вектора средних по Фреше $\bar{x}_F$ для набора векторов $X = \{x_i\}$, $i = 1, \dots, N$, in R^m и функции ошибки обучения $f(x)$ определяется как вектор минимизирующий сумму отклонений от $\bar{x}_F$ всех векторов в X.

$$\sum_i \sum_k f(x_i^k - \bar{x}_F^k) \to \min. \quad (17)$$

В случае Эвклидовой метрики L_2 ($f(x) = x^2$) среднее по Фреше соответствует станадартному арифметическому среднему. Для метрики L_1 ($f(x) = |x|$), определение (17) приводит к неявному уравнению $\#(x_i^k > \bar{x}^k) = \#(x_i^k < \bar{x}^k)$, где # обозначает число точек, и сооственствует определению медианы. Уранение медианы имеет в общем случае неединственное решение случае четного числа точек или в случае, когда некоторые из точек данных в точности сопадают. В общем случае, любая неквадратичная функция $f(x)$ (17) может служить для определения (неединственного) значения среднего по Фреше. Для функции PQSQ (2), среднее значение определяется путем решения оптимизационной задачи (17) с помощью простого итерационного алгоритма (см., Алгоритм Вычисление среднего PQSQ значения). В обшем случае, данный алгоритм сходится к локальному минимуму, который зависит от начального приближения.

Алгоритм : Вычисление среднего PQSQ значения
1) Определить интервалы $r_s^k, s = 0, \dots, p, k = 1, \dots, m$ 2) Вычислить коэффициэнты a_s^k 3) Инициализироать $\bar{x}_{PQSQ}$ (например, арифметическим средним) 4) **Повторять до сходимости** $\bar{x}_{PQSQ}$: 5) **для каждой** координаты k 6) определить набор индексов $\mathcal{R}_s^k = \{i: r_s^k \le \lvert x_i^k - \bar{x}_{PQSQ}^k \rvert < r_{s+1}^k\}$, $s = 0, \dots, p$ 7) вычислить новое значение $\bar{x}_{PQSQ}$ $\bar{x}_{PQSQ}^k \leftarrow \frac{\sum_{s=1,\dots,p} a_s^k \sum_{i \in \mathcal{R}_s^k} x_i^k}{\sum_{s=1,\dots,p} a_s^k \lvert \mathcal{R}_s^k \rvert}$ 8) **конец цикла** (5) 9) **конец цикла** (4)

Используя меру аппроксимации основанную на функциях семейства PQSQ и вышеприведенный алгоритм для вычисления среднего значения по Фреше с использованием функции PQSQ, можно предложить PQSQ версию алгоритма кластеризации методом k-средних, где процедура кластеризации строится обычным способом (Алгоритм кластеризация методом PQSQ k-средних).

3.6 Метод Главных Компонент (МГК) с использованием PQSQ ошибки обучения

Согласно классическому определению, первая главная компонента данных является прямой наилучшего приближения набора точек X [41]. Определим линию в пространстве данных в параметрической форме $\vec{y} = \vec{V}\nu + \vec{\delta}$, где $\nu \in R^1$ – параметр прямой.

Первая главная компонента определяется векторами $\vec{V}, \vec{\delta}$ минимизирующими функцию уклонения проекций точек на прямую от самих точек

$$\sum_i \sum_k u(x_i^k - V^k \nu_i - \delta^k) \to \min, \tag{18}$$

где проекция задается с помощью решения уравнения

$$\nu_i = \underset{s}{\operatorname{argmin}} \sum_k u(x_i^k - V^k s - \delta^k). \tag{19}$$

Алгоритм: кластеризация методом PQSQ k-средних
1. Задается значение k 2. Инициализируются центры кластеров $c_i, i = 1...k$ (случайными точками данных или с использованием обычных эвристик) **3. Повторять до сходимости** по K_i 4. Разделить данные на k непересекающихся множества точек $K_i, i = 1...k$, так чтобы если $\vec{x} \in K_i$, то $c_i = argmin_j \sum_l u(x^l - c_j^l)$ 5. Для каждого множества $K_i, i = 1...k$, вычислить среднее PQSQ значение и вычислить новые цетры кластеров $c_i = PQSQ\_Mean\_value(K_i)$ 6. **конец цикла** (3)

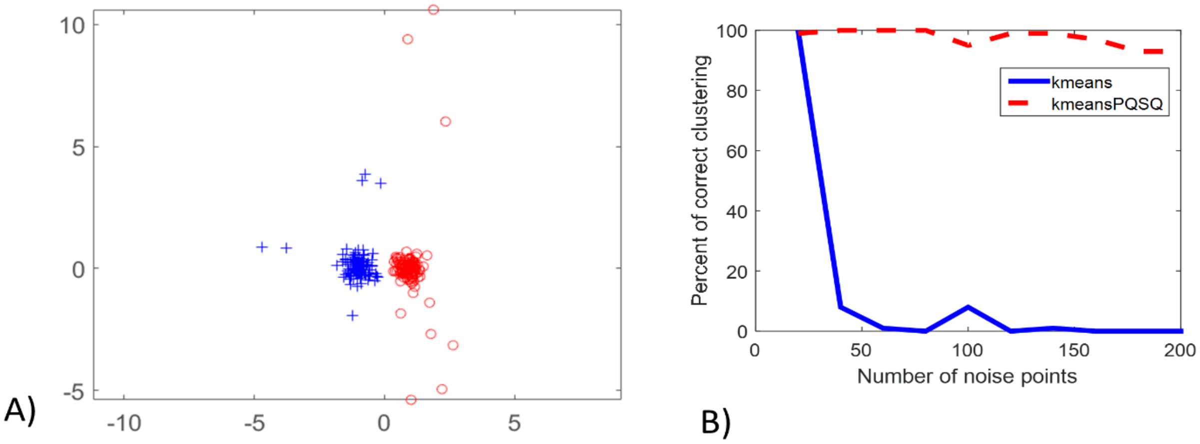


Рис. 3. Тестирование метода PQSQ k-средних и сравнение с референсной имплементацией метода k-средних в среде MATLAB. A) Пример с двумя (известными) кластерами, с добавлением p выбросов (шумовая компонента). Пример правильной кластеризации методом 2-средних (исходные кластера показаны формой точек, результат кластеризации показан цветом). B) Способность алгоритмов производить корректную кластеризацию на два кластера в зависимости от числа p точек в шумовой компоненте. Детали построения примера приводятся в разделе ’Тестирование метода PQSQ k-средних’.

.

Стандартная первая главная компонента (PC1) соответствует выбору $u(x) = x^2$ где вектора $\vec{V}, \vec{\delta}$ могут быть найдены простым итеративным алгоритмом для сингулярного разложения матрицы (Singular Value Decomposition (SVD)), основанном на расщеплении. Если X не содержит пропущенных значений, то $\vec{\delta}$ является вектором арифметического среднего. Нахождение первой главной компоненты в случае использования метрики L_1 ($u(x) = |x|$) представляет из себя гораздо более сложную вычислительную задачу [42-46].

В то же время, вычисление главных компонент с использованием функции PQSQ для определения ошибки обучения, лишь ненамного превышает сложность вычисления стандартных главных компонент с использованием метрики L_2, с использованием SVD. Псевдо-код этого алгоритма (Алгоритм «Вычисление МГК с использованием PQSQ ошибки») имеет гарантированную сходимость, что было ранее доказано нами в работе [39].

Нам достаточно определить алгоритм для вычисления первой главной компоненты – компоненты высших порядков могут быть вычислены с помощью стандартного дефляционного подхода. Рис. 4 иллюстрирует как применение функции PQSQ в качестве ошибки обучения МГК, улучшает стабильность оценки компонент МГК.

3.7 Семейство функций ошибки PQSQR: универсальный подход к построению ротационно-инвариантных аппроксиматоров данных

Определение среднего значения (17) в случае неквадратичной функции $f(x)$ может быть непрактичным в приложениях по двум причинам: оно является ротационно неивариантным и оно приводит, в общем случае, к неединственности среднего. В этом разделе мы рассматриаем вопрос о том, как избежать таких неудобств, тем не менее, сохраняя полезные свойства неквадратичных функций ошибки, такие как значительное улучшение устойчивости оценок по отношению к выбросам в данных (как показано в предыдущих разделах).

Алгоритм: Вычисление МГК с использованием PQSQ ошибки обучения

1. Определяются интервалы $r_s^k, s = 0, \ldots, p, k = 1, \ldots, m$
2. Вычисляются коэффициэнты a_s^k
3. Инициализируется вектор $\vec{\delta} \leftarrow \bar{X}_{PQSQ}$
4. Инициализируется вектор $\vec{V}$ (например, стандартной первой главной компонентой)
5. Инициализируются значения проекций, например $\nu_i = \frac{\sum_k V^k\left(x_i^k - \delta^k\right)}{\sum_k (V^k)^2}$
6. **Повторять до** сходимости $\vec{V}$:
7. Нормализовать $\vec{V}$: $\quad \vec{V} \leftarrow \frac{\vec{V}}{\|\vec{V}\|}$
8. **Для каждой** координаты k :
9. Определяется набор индексов $\mathcal{R}_s^k = \{i : r_s^k \le |x_i^k - V^k \nu_i - \delta^k| < r_{s+1}^k\}$, $s = 0, \ldots, p$
10. **конец цикла** (8)
11. **Для каждой точки** i **данных и каждой координаты** k
12. Найти все индексы $s_{i,k}$ для которых $i \in \mathcal{R}_{s_{i,k}}^k$

    Если все $a_{s_{i,k}}^k = 0$, то $\nu'_i \leftarrow 0$, иначе $\nu'_i \leftarrow \frac{\sum_k a_{s_{i,k}}^k V^k (x_i^k - \delta^k)}{\sum_k a_{s_{i,k}}^k (V^k)^2}$
13. **конец цикла** (11)
14. **Для каждой координаты** k
15. Определить $V^k \leftarrow \frac{\sum_s a_s^k \sum_{i \in \mathcal{R}_s^k} (x_i^k - \delta^k)\nu_i}{\sum_s a_s^k \sum_{i \in \mathcal{R}_s^k} (\nu_i)^2}$
16. **конец цикла** (14)
17. **Для каждой** точки данных i
18. $\nu_i \leftarrow \nu'_i$
19. **конец цикла** (17)
20. **конец цикла** (6)

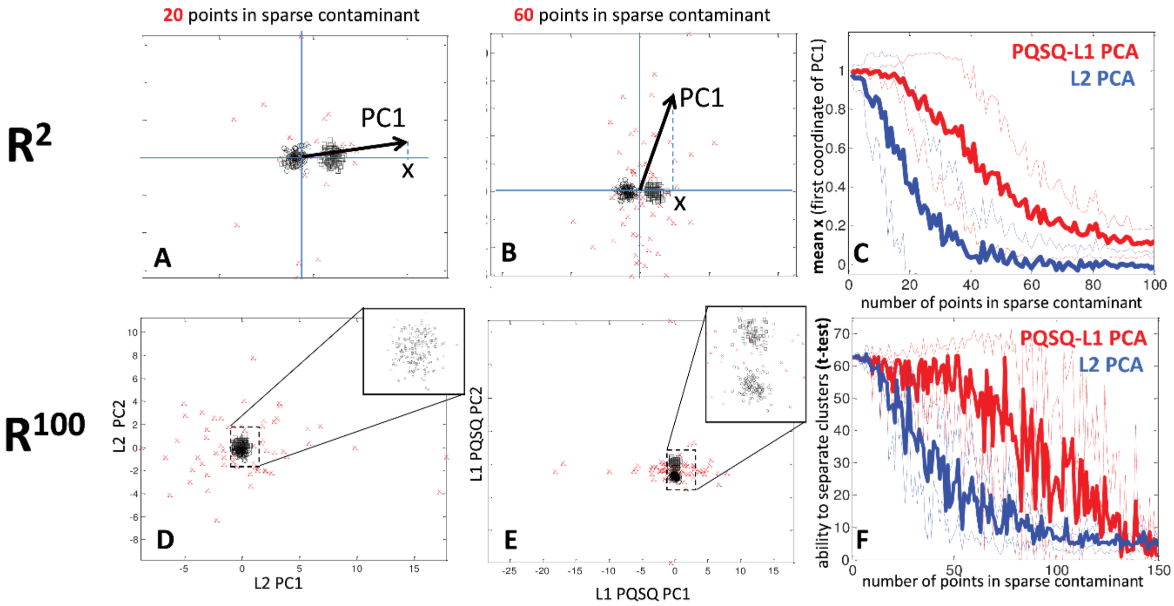


Рис. 4. Сравнение методов гланых компонент, использующих L_2- и PQSQ функцию ошибки обучения, с использованием примера двухкластерного распределения (100 черных окружностей and 100 квадратов), сопровождаемого разреженной шумовой составляющей (красные кресты). A) Плтоное двухкластерное распределение с разреженной шумовой составляющей (20 точек) с большой дисперсией. Координата x вектора первой главной компоненты PC1 лишь немного отличается от еденицы. B) То же, что и A) но в случае сильно зашумленного сигнала (60 точек в шумовой составляющей). Значение координаты x существенно меньше в этом случае. C) Среднее значение модуля координаты x вектора PC1, $|x|$ (толстая линия) показанная со стандартным интервалом (тонкие линии) для 100 случайно генерируемых конфигураций k точек в шумовой составляющей. D) Проекция распределения данных на две первые главные компоненты, вычисленные с помощью стандартного алгоритма L_2 МГК. Число точек в шумовой компоненте равняется 40. Кластерная структура плотной части распределения полностью скрыта, как показано в окне с увеличением. E) То же, что и D) но вычисленное с помощью алгоритма МГК, основанного на PQSQ L_1. Кластерная структура полностью сохраняется после снижения размерности. F) Значение t-теста вычисленного на основе маркированных точек в кластерах в плотной части распределения, после проекции на две первые гланые компоненты глобального распределения. Как и в C), средние значения 100 случайных конфигураций шумовой состаляющей показанные с доверительными интервалами. Детали вычислений в этом примере приведены в разделе "Тестирование МГК, основанного на PQSQ".

.

С этой целью мы показываем как произвольный метод аппроксимация данных, основанный на использовании функций PQSQ, может быть модифицирован так, что ошибка обучения PQSQ определяется не покоординатно, но с использованием обычного

Эвклидового расстояния $||\vec{x}-\vec{y}||_2 = \sqrt{\sum_l (x^l - y^l)^2}$ (которое является ротационно инвариантным). Мы будем систематически обозначать такую формулировку метода, используя префикс "PQSQR".

Используя функцию PQSQR определим псевдо-расстояние между векторами данных $\vec{x}$ и $\vec{y}$ как

$$d_{PQSQR}(\vec{x},\vec{y}) = u(||\vec{x}-\vec{y}||_2), \tag{20}$$

где $u(x)$ является одномерной функцией PQSQ (1).

Мы можем определить среднее значение по Фреше $\bar{X}$ с использованием функции PQSQR как решение следующей задачи минимизации:

$$\sum_i u(||\vec{x}_i - \bar{X}||_2) \to \min. \tag{21}$$

Аналогично, PQSQR-проекция на линию $\vec{y} = \vec{V}\nu + \vec{\delta}$, где $\nu \in R^1$, является решением следующей задачи:

$$\nu_i = \operatorname*{argmin}_s \sum_k u(||x_i^k - V^k s - \delta^k||_2), \tag{22}$$

И первая главная PQSQR-компонента определяется векторами $\vec{V},\vec{\delta}$, которые удовлетворяют условию

$$\sum_i \sum_k u(||x_i^k - V^k \nu_i - \delta^k||_2) \to \min. \tag{23}$$

Таким образом, обобщение вышеприведенных алгоритмов для вычисления среднего, кластеризации методом k-средних, и метода МГК, на случай PQSQR функции ошибки обучения является тривиальным. Соответствующий псевдокод для этих алгоритмов будет опубликован позднее. Также тривиальным является обобщение метода линейной регрессии с регуляризацией на случай использования PQSQR функции для определения штрафа на значения коэффициэнтов регрессии.

Сами по себе определения (21) и (22) не гарантируют однозначное определение средней точки. Однако, при определенных условиях (выпуклость функции $f(x)$ и отсутсвие тримминга), число локальных минимумов должно быть меньше и их конфигурация должна быть более компактной, по сранению с покоординатным определением функции PQSQ. Последнее утверждение требует более тщательной формулировки и изучения.

Также вполне ожидаемо ускорение методов, реализованных с использованием функций PQSQR по сравнению с соответствующими реализациями с использованием функций PQSQ, поскольку они требуют меньшего число индивидуальных минимизаций функций PQSQ.

3.8 Примеры искуственных распределений для исследования свойств стабильности функции ошибки обучения PQSQ

С целью систематического тестирования преимуществ использования функции обучения ошибки PQSQ для решения стандартных задач анализа данных (регрессия, метод k-средних, МГК), нами было сгенерировано несколько примеров искусственных распределений данных.

3.8.1 Тестирование PQSQ регрессии

В этом разделе мы исследуем насколько хорошо работает функция PQSQ для оценки регрессионной прямой для распределения близкого к линейному сегменту, в ситуации когда к данным добавлено 5% очевидных выбросов (Рис. 2A). Мы сравнили регрессию, основанную на использовании функции ошибки PQSQ, имитирующую функцию $f(x) = |x|$, и стандартную OLS регрессию, а также открыто доступную реализацию регрессии LAD (ссылка - http://matlabdatamining.blogspot.fr/2007/10/l-1-linear-regression.html) (основанную на L1 ошибке, использующую итеративное перевзвешивание данных [40]). Время вычислений для трех методов, тестируемых на обычном персональном лаптопе, показано на Рис. 2B. Угловая ошибка (Рис. 2C) означает угловое расстояние между «истинной» регрессионной линией (ориентация линейного сегмента, вокруг которого сконцентрировано 95% данных) и линией оцененной соответствующим алгоритмом регрессии.

3.8.2 Тестирование метода кластеризации k PQSQ-средних

В этом разделе мы демонстрируем преимущеста использования кластеризации методом k-средних, с использованием ошибки обучения PQSQ. Мы используем простой пример распределения данных, которое состоит из плотной двух-кластерной составляющей на которую наложена случайно генерируемая разреженная шумовая составляющая с относительно большой дисперсией, так что главные направления двухosталяющих сильно отличаются (ортогональны). Мы моделируем два кластера как две 100-точечных выборки S1 и S2 из нормальных распрелений с центрами в точках $[-1; 0]$ и $[1; 0]$ с изотропной дисперсией со стандартным отклонением 0.1. Разреженная шумоая составляющая моделируется как выборка из k точек из произведения двух распределений Лапласа с нулевым средним и со стандартным отклонением 2 вдоль абсциссы и 4 вдоль ординаты (Рис. 3A).

Исследуется способность кластеризации методом k PQSQ-средних к разделению двух кластеров из плотной составляющей распределения. Два метода, стандартная реализация k-средних и метод PQSQ k-средних (функция PQSQ ошибки обучения, имитирующая метрику L1), были применены 5 раз с использованием случайной инициализации центроидов и выбором оптимальной кластеризации (путем стандартного сравнения внутрикластерной и межкластерной дисперсии). С целью выбора оптимальной кластеризации в случае использования функции ошибки обучения PQSQ, использовался следующий тест. Для каждой точки x_i, определялся ближайший центроид $c(x_i)$ (как центроид с минимальной PQSQ-нормой вектора $x_i - c(x_i)$). Выбиралась кластеризация с минимальной суммарной нормой PQSQ векторов $x_i - c(x_i)$. Другими словами, для определения наилучшей кластеризации использовалась аппроксимация ошибки, основанная на использовании функции PQSQ. В случае стандартной реализации метода k-средних, использовалась встроенный в функцию MATLAB критерий оптимальности кластеризации.

Данная процедура была повторена 100 раз, с подсчетом числа случаев в которых корректная кластеризация была произведена алгоритмом. Для оценки «корректной» кластеризации принимались во внимание только те точки данных, которые принадлежали плотной двухкластерной составляющей распределения. Кластеризация была сочтена «корректной», если по крайней мере 95% точек данных набора S1 принадлежали к одному из вычисленных кластеров и по крайней мере 95% точек данных набора S2 принадлежали к другому вычисленному кластеру (Рис. 3B). Пример, показанный на Рис. 3 может быть воспроизведен путем запуска скрипта benchmarkPQSQKmeans.m из папки
https://github.com/lamhda/PQSQ-DataApproximators/tree/master/test_data/kmeans_test.

3.8.3 Тестирование МГК с PQSQ функцией ошибки обучения

В данном разделе используется тот же пример двухкластерного распределения данных с шумом, что и в предыдущем разделе. Изучается способность метода главных компонент, основанного на функции ошибки обучения PQSQ быть устойчивым по отношению к добавлению точек в разреженную шумовую составляющую тестововго распределения. Результаты сравниваются со стандартным МГК, осноанном на использовании метрики L_2. В отсутствии шума, в данном примере, первая главная компонента совпадает с вектором соединяющим центры кластеров – следовательно, она четко разделяет кластера после того, как точки данных спроецированы на нее. Добавление шумовой составляющей нарушает способность первой главной компоненты разделять кластеры. Начиная с определенного уровня шума, первая главная компонента начинает объяснять скорее дисперсию шумовой составляющей, чем дисперсия между кластерами (Рис. 4A,B). В более высоких расмерностях, не только первая, но также две первых главных компоненты становятся неспособны разделить два кластера. Таким образом, сигнал в шумовой составляющей начинает маскировать важную структуру, содержащуюся в данных, при применении стандартных методов визуализации многомерных данных (таких как МГК).

В этом примере интервалы для вычисления функции PQSQ были определены набором пороговых значений $R = \{0, 0.01, 0.1, 0.5, 1\}$ для каждой из координат. Увеличение числа точек в шумовой составляющей уменьшает среднее значение координаты абсциссы вектора PC1, поскольку PC1 начинает «притягиваться» шумовой составляющей (Рис. 4C). В случае использования МГК, использующего PQSQ L_1-подобную функцию ошибки обучения, в среднем шумовая составляющая оказывает свое влияние при большем число точек в ней (метод ведет себя устойчиво вплоть до добавления 20-30 точек, т.е. 10-20% добавления сильного шума) по сравнению со стандартном МГК, использующим метрику L_2 (который ведет себя устойчиво лишь до добаления 2-3% шума).

Во втором примере изучается способность первых двух главных компонент к разделению двух кластеров в проекции на них, в пространстве R^{100} (Рис. 4D-F). Как и в предыдущем тесте, мы моделировали двухкластерное распределение как две 100-точечные выборки из двух нормальных распределений, с центрами в точках $[-1, 0, \dots, 0]$ и $[1, 0, \dots, 0]$ и изотропной дисперсией со стандартным отклонением 0.1 во всех 100 размерностях. Разреженная шумовая составляющая моделируется как k-точечная выборка из произведения 100 одномерных распределений Лапласа с нулевым средним и стандартным отклонением 1 вдоль каждой из координат, за исключением третьей координаты (стандартное отклонение 2) и четвертой координаты (стандартное отклонение 4). Следовательно, первые две главные компоненты в отсутствии шума, имеют наибольших вклад от координат 1 и 2, в то время как в присутствии сильной шумовой составляющей первые две главные компоненты «притягиваются» размерностями 3 и 4, что приводит к маскировке кластерной структуры в плотной части распределения. Определения интервалов для PQSQ функции были взяты идентичными предыдущему тесту. Мы измеряем способность первых двух главных компонент разделять два кластера путем вычисления t-теста между проекциями кластеров спроецированными на двумерное пространство натянутое на вектора первых двух главных компонент глобального распределения (содержащего двухкластерный сигнал и разреженную шумовую составляющую) (Рис. 4D-F). Как видно из графика, в среднем способность первых двух главных компонент разделять кластера существенно выше в случае использования PQSQ L_1-подобной функции ошибки обучения по сравнению со стандартным МГК. PQSQ версия МГК устойчиво разделяет кластера даже в присутствии сильного шума (вплоть до 80 шумовых точек, т.е. 40% в шумоой составляющей).

3.9 Вычислительная реализация методов

Мы реализовали в MATLAB высокопроизводительные пакеты методов для анализа данных, использующих PQSQ функции ошибки обучения. Методы простой регрессии, основанной на использованиии PQSQ доступны в гитхабе Лаборатории перспективных методов анализа многомерных данных https://github.com/lamhda/PQSQ-regression. Методы регуляризованной регрессии PQSQ могут быть использованы в https://github.com/lamhda/PQSQ-regularized-regression. Методы аппроксимации данных, включающие PQSQ и PQSQR метода k-средних, PQSQ и PQSQR метод главных компонент находятся в https://github.com/lamhda/PQSQ-DataApproximators. Использование функций анализа данных, основанных на использовании PQSQ функций в MATLAB аналогично использованию соответствующих стандартных функция MATLAB. Все численные тесты, приведенные в этой главе, были проведены с использованием версии MATLAB R2013a. Код тестов приводится в составе соответствующих программных пакетов.

3.10 Заключение

В этой главе мы разработали новый подход к использованию методов машинного обучения, позволяющий использовать произвольные функции ошибок обучения, имеющих субквадратичный рост, имитируемых кусочно-квадратичной функцией субквадратичной скорости роста (функции PQSQ).

На основе этого подхода мы адаптировали стандартные методы аппроксимации данных (вычисление среднего значения, кластеризации методом k-средних, регрессии, метода главных компонент) на произвольные неквадратичные функции ошибки обучения с субквадратичным ростом. Эти задачи решаются путем применения процедур квази-квадратичной оптимизации, которые организованы как последовательности решений линейных задач с помощью стандартных и вычислительно эффективных алгоритмов.

Предлагаются два подхода к использованию функций PQSQ. В первом используется покоординатное определение функции PQSQ, где каждой из координат соответстует независимое определение одномерной функции PQSQ, которая в теории может быть разной для каждой из координат. Координатная формулировка неинвариантна по отношению к вращению облака данных в многомерном пространстве (к ортонормальной трансформации), подобно методу МГК использующему метрику L1. Второй подход является ротационно инвариантным, что достигается путем применения функции ошибки PQSQ к стандартному Эвклидову расстоянию (функция PQSQR). В случае второго подхода, результат оптимизации остается неизменным даже в случае орнонормальной трансформации матрицы данных.

Ротационно-инвариантая версия метода МГК описанная в этой главе коцептуально близка к методу, описанному в [47]: однако, ошибка обучения PQSQR может применяться в гораздо более общем случае, а не только в случае имитирования метрики L1. Кроме того, разработанный метод является гораздо более производительным с точки зрения времени вычислений. Подход PQSQR к кластеризации методом k-средних может рассматриваться как существенное обобщение как метода k-медоидов и триммингованого метода k-средних [48]. В случе метода k-средних с использованием функции PQSQR становится возможным избежать необходимости вводить жесткий порог обрезания (тримминга): вместо этого, становится возможным постепенно снижать влияние удаленных точек на определение положения цетроидов кластеров.

Теория функций PQSQ основана на понятии конуса минорантных функции и представляет из себя естественный подход к применению идемпотентной мин-плюс алгебры к аппроксимации функций [39].

Функции ошибки обучения, основанные на подходе PQSQ могут быть с легкость использованы буквально в любом методе машинного обучения, освнованном на использовании квадратичной ошибки оптимизации. В общем случае, применение PQSQ подхода при работе с неквадратичными метриками ведет к улучшению баланса между вычислительной точностью и объемом необходимых вычислений, поскольку методы машинного обучения основанные на использовании функции PQSQ работают на порядок быстрее соответствующих аналогичных методов, имея при этом сравнимую или лучшую ошибку аппроксимации теоретического решения задач.

В основе этой главы отчета лежит доклад [49] на Межлународной конференции IJCNN2018 в рамках Всемирного Конгресса Вычислительного Интеллекта (WCCN2018), Рио-де-Жанейро, 8-13 Июля 2018.

Програмные продукты доступны на GITHUB странице проекта https://github.com/lamhda.

4 Построение теории игр против наблюдателя

4.1 Введение

Каждая реальная система (или сеть связанных систем) допускает практически бесконечно глубокую иерархию динамических моделей с возрастающей сложностью. Каждая модель в этой иерархии включает набор параметров. Для оптимальных значений этих параметров ошибка модели минимальна, и она должна убывать с возрастанием сложности. К сожалению, проблема определения оптимальных параметров становится плохо обусловленной (стремится к некорректно поставленной) при увеличении сложности. Поэтому ошибки будут возрастать со сложностью после некоторого порога. Необходима теория оптимальной сложности. Разработка этой теории для управляемых обучаемых систем – одна из наших основных задач.

Модель оптимальной сложности определяется как такая модель, для которой состояние и параметры могут быть оценены надежно в наихудшем случае при заданных условиях точности и ее ошибка в наихудших предположениях является наименьшей. Мы не предполагаем и не можем предположить никаких условий, которым должна удовлетворять неопределенная часть реальной системы. Основные средства для оценки ошибки и проектирования моделей оптимальной сложности поставляет теория наблюдателей, а тестирование состоит не просто в установлении наблюдаемости/идентифицируемости моделей, но в анализе специального процесса, называемого «игрой против наблюдателя»

В данной главе предлагается формальная постановка задачи о игре против наблюдателя. В следующем разделе определяется класс наблюдателей в канонической форме и приводится первая основная теорема о том, что при достаточно малой ошибке модели игра против наблюдателя приводит лишь к малой ошибке в наблюдении и идентификации системы. В разделе 4.3 проблема о игре против наблюдателя погружается в задачу оценки инфляции аттракторов при наличии возмущений. Взрывная инфляция аттракторов связана с появлением «призрачных аттракторов» (“ghost attractors”).

4.2 Наблюдатели и ошибки модели

Рассматриваются системы [50], линейно зависящие от вектора параметров θ, в которых для непосредственного наблюдения доступна только часть переменных состояния:

$$\frac{dy}{dt} = a(y,z,u,t) + b(y,z,u,t)\theta,$$
$$\frac{dz}{dt} = Z(y,z,u,t), \quad (1)$$
$$y \in \mathbb{R}^p, u \in \mathbb{R}^m, z \in \mathbb{R}^r, \theta \in \mathbb{R}^q,$$

Где $a, b, Z -$ векторно- и матрице-значные функкции соответствующих размерностей (предполагаются известными).

Вектор y представляет непосредственно наблюдаемую часть состояния системы, вектор z – компонеты состояния, скрытые от непосредственного наблюдения, θ - априори неизвестные параметры системы. Гипотеза о линейной зависимости правой части от θ может быть преодолена [51].

Динамика адаптивных оценок $\hat{y}, \hat{z}, \hat{\theta}$ дается системой уравнений, в которую входит известная (наблюдаемая) динамика $y = y(t)$ и известный вход (управление) $u = u(t)$:

$$\frac{d\hat{y}}{dt} = a(y,\hat{z},u,t) + b(y,\hat{z},u,t)\hat{\theta} + k_y(y-\hat{y}),$$
$$\frac{d\hat{z}}{dt} = Z(y,\hat{z},u,t),$$
$$\frac{d\hat{\theta}}{dt} = k_\theta b^T(y,\hat{z},u,t)(y-\hat{y}), \quad (2)$$
$$k_y, k_\theta > 0$$

Для того, чтобы «естественная» динамика оценки ненаблюдаемых переменных состояния $\hat{z}$ сходилась к истинному значению z, на исходную систему накладываются специфические условия глобальной стабильности, которые состоят в существовании глобальной функции Ляпунова для уравнений $\frac{d\hat{z}}{dt} = Z(y,\hat{z},u,t)$ из (2) при условии, что y удовлетворяет «истинной» динамике, а функции входа $u = u(t)$ принадлежат заранее заданному классу. В классической форме эти условия сформулированы в работе [50], а для более общих ситуаций с нелинейным вхождением параметров – в [51]. При выполнении этих условий $\|\hat{z}(t) - z(t)\| \to 0$ и $\|\hat{y}(t) - y(t)\| \to 0$ при $t \to \infty$ и широкого диапазона начальных условий для (2) [].

Обозначим $e(t) = \hat{z}(t) - z(t)$. Для любой функции $V(t,e)$ ее производная в силу систем (1), (2) есть

$$\frac{dV(t,e)}{dt} = \frac{\partial V(t,e)}{\partial t} + \frac{\partial V(t,e)}{\partial e}\big(Z(y,\hat{z},u,t) - Z(y,z,u,t)\big)$$
$$= \frac{\partial V(t,e)}{\partial t} + \frac{\partial V(t,e)}{\partial e}\big(Z(y,e+z,u,t) - Z(y,z,u,t)\big)\,, \tag{3}$$

Пусть функции $a(y,z,u,t), b(y,z,u,t), Z(y,z,u,t)$ – равномерно Липшицевы и существует такие положительно определенные функция $V(t,e), \kappa(e)$, что

$$\frac{dV(t,e)}{dt} = \frac{\partial V(t,e)}{\partial t} + \frac{\partial V(t,e)}{\partial e}\big(Z(y,e+z,u,t) - Z(y,z,u,t)\big) < -\kappa(e),$$
$$\|a(y,z+e,u,t) - a(y,z,u,t)\| < \gamma_a\sqrt{\kappa(e)}$$
$$\|b(y,z+e,u,t) - b(y,z,u,t)\| < \gamma_b\sqrt{\kappa(e)} \tag{4}$$
$$\|b(y,z+e,u,t) - b(y,z,u,t)\| < b_0$$

для всех значений y,z,e,u,t и некоторых $\gamma_a, \gamma_b, b_0 > 0$.

Для ограниченности $V(t,e)$ сверху предполагается следующее условие невозрастания: для некоторой заданной монотонно возрастающей функции одного положительного переменного $\delta(x)$ выполнено неравенство

$$V(t,e) < \delta(\|e\|) \text{ для всех } t, e. \tag{5}$$

Классическая теорема сходимости [50] утверждает, что при этих условиях имеет место сходимость оценок к истинным значениям: $\|\hat{z}(t) - z(t)\| \to 0$ и $\|\hat{y}(t) - y(t)\| \to 0$.

При этом, гарантируется ограниченность уклонения оценки параметров от их истинного значения, но не сходимость. Для сходимости оценок параметров требуется дополнительное условие «постоянно действующего возбуждения». Оно означает, что множество значений вектор-функции $b(y,z,u,t)$ имеет «полную размерность» на любом отрезке времени $[t, t+T]$ для некоторого $T > 0$:

$$k_1 Id \geq \int_t^{t+T} b^T(y,z,u,t)b(y,z,u,t)\ dt \geq k_2 Id, \tag{6}$$

где $k_{1,2} > 0$, Id – единичная матрица в соответствующей размерности, а неравенства понимаются как неравенства между положительными симметричными матрицами (крадратичными формами).

Необходимо подчеркнуть, что условие (6) зависит от конкретной реализации управления $u(t)$ и траекторий системы. Дополнительно предполагается равномерная ограниченность производных $b(y,z,u,t)$.

Рассмотрим теперь системы, которые удовлетворяют исходной модели (1) с некоторой ошибкой w (7).

$$\begin{gathered}\frac{dy}{dt} - a(y,z,u,t) - b(y,z,u,t)\theta = w_y,\\ \frac{dz}{dt} - Z(y,z,u,t) = w_z,\\ y \in \mathbb{R}^p, u \in \mathbb{R}^m, z \in \mathbb{R}^r, \theta \in \mathbb{R}^q, \|w_y\| < \varepsilon, \|w_z\| < \varepsilon, \varepsilon > 0.\end{gathered} \tag{7}$$

Закон изменения w предполагается неизвестным. Ошибка может зависеть от дополнительных ненаблюдаемых непосредственно переменных, от каких-либо внешних воздействий, и т.п. Априори не имеется оснований для каких-нибудь предположений о случайности и законе распределения w, равно и как о функциональной природе ошибки. Предполагается только, что функции $w(t)$ являются кусочно-Липшицевыми функциями времени, а их значения ограничены по норме некоторым малым $\varepsilon > 0$.

Канонические уравнения для обзервера выглядят аналогично (2), с добавлением слагаемых, ответственных за ошибку модели:

$$\begin{gathered}\frac{d\hat{y}}{dt} - a(y,\hat{z},u,t) - b(y,\hat{z},u,t)\hat{\theta} - k_y(y-\hat{y}) = w_y,\\ \frac{d\hat{z}}{dt} - Z(y,\hat{z},u,t) = 0,\\ \frac{d\hat{\theta}}{dt} = k_\theta b^T(y,\hat{z},u,t)(y-\hat{y}),\\ k_y, k_\theta > 0\end{gathered} \tag{8}$$

Следует подчеркнуть, что второе уравнение в (2) остается в (8) немодифицированным, поскольку слагаемое w_z не является наблюдаемым (в отличие от w_y, которое предполагаеся наблюдаемым). В этом случае невозможно утверждать, что $\|\hat{z}(t) - z(t)\| \to 0$. Следовательно, и результаты типа $\|\hat{y}(t) - y(t)\| \to 0$ или $\|\hat{\theta}(t) - \theta(t)\| \to 0$ становятся невозможными.

«Игрой против обзервера» будем называть задачу выбора оптимального управления w_y, w_z для системы, описываемой уравнениями (7), (8) максимизирующего уклонение $\|\hat{z}(t) - z(t)\|$ при $t \to \infty$ и удовлетворяющего заданным ограничениям $\|w_y\| < \varepsilon, \|w_z\| < \varepsilon$.

Из классического в теории обзерверов условия о существовании глобальной функции Ляпунова для динамики ошибки следует, что в случаях, когда динамика расширенной системы устойчива от входа к состоянию (где входом является (w_y, w_z), а состоянием $(\hat{y} - y, \hat{z} - z, \hat{\theta} - \theta)$), при $\varepsilon \to 0$ ошибка обзервера стремится к нулю. Допущение об устойчивости вход-состояние как правило выполняется для широкого класса систем с адаптивным наблюдателем при выполнении условия постоянно действующего возбуждения (см., например [51], где это свойство использовано для построения наблюдателей для моделей с нелинейной параметризацией). С учетом этого дополнительного допущения можно сформулировать следующие положения.

Теорема 1. В рамках сформулированных условий (4), (5) для системы, описываемой уравнениями (7), (8),

$$\lim_{\varepsilon \to 0} \sup_{\|w_y\|, \|w_z\| < \varepsilon, t < \infty} \|\hat{z}(t) - z(t)\| = 0.$$

Теорема 2. В рамках сформулированных условий (4), (5), (6) для системы, описываемой уравнениями (7), (8),

$$\lim_{\varepsilon \to 0} \sup_{\|w_y\|, \|w_z\| < \varepsilon, t < \infty} \|\hat{\theta}(t) - \theta(t)\| = 0.$$

4.3 Асимптотические ошибки наблюдения и идентификации как функции ошибки модели

Введем следующие функции:

асимптотическая ошибка наблюдателя

$$\begin{aligned} \Delta_y(\varepsilon) &= \limsup_{\|w_y\|, \|w_z\| < \varepsilon, t \to \infty} \|\hat{y}(t) - y(t)\| \\ \Delta_z(\varepsilon) &= \limsup_{\|w_y\|, \|w_z\| < \varepsilon, t \to \infty} \|\hat{z}(t) - z(t)\| \end{aligned} \tag{9}$$

и асимптотическая ошибка идентификации

$$\Delta_\theta(\varepsilon) = \limsup_{\|w_y\|, \|w_z\| < \varepsilon, t \to \infty} \|\hat{\theta}(t) - \theta(t)\| \tag{10}$$

Эти функции зависят от ошибки модели ε.

Следует отметить, что определение асимптотических ошибок через верхний предел (lim sup) имеет смысл для систем при условии постоянно действующего возбуждения (6). В других условиях и для наблюдения транзитных состояний такое определение не имеет особого смысла. Использовать оценки с ограниченным временем наблюдения (с взятием верхней грани по ограниченному интервалу $t \in [t_0, t_0 + T]$) возможно, но такой подход приводит к дополнительной и неустранимой зависимости от начальных условий.

Ошибки $\Delta_y(\varepsilon), \Delta_z(\varepsilon), \Delta_\theta(\varepsilon)$ являются монотонными функциями ε (не возрастают). Используя эти функции, легко продемонстрировать возникновения феномена «оптимальной сложности». Рассмотрим последовательность усложняющихся и уточняющихся моделей. Будем нумеровать все величины и функции соответствующим номером модели. Последовательность ошибок модели, по предположению, убывает: $\varepsilon_1 > \varepsilon_2 > \varepsilon_3 > \cdots$. Можно также принять, что данная последовательность моделей является асимптотически точной, то есть $\varepsilon_i \to 0$ при $i \to \infty$.

Практическая применимость данных моделей зависит также от их наблюдаемости и идентифицируемости. Рассмотрим (в простейшем предположении) ошибки в форме $\Delta_{..}(\varepsilon) = k_{..}\varepsilon + o(\varepsilon)$. Ключевой вопрос: как коэффициенты $k_{..}$ зависят от номера модели? Если более сложные модели более чувствительны к ошибкам (вполне естественная ситуация), то необходимо рассмотреть последовательности $k_{..i}\varepsilon_i$ и $\Delta_{..i}(\varepsilon_i)$. Если $k_{..i}\varepsilon_i \to 0$ при $i \to \infty$, то использование более сложных моделей полностью оправдано и ограничивается только доступными ресурсами. Если же существует минимум в последовательности $\Delta_{..i}(\varepsilon_i)$ при конечном $i = i^*$, то модель с номером i^* имеет оптимальную сложность. Для однозначного выбора $i = i^*$ необходимо комбинировать $\Delta_y(\varepsilon), \Delta_z(\varepsilon), \Delta_\theta(\varepsilon)$ в единую меру ошибки, например, одним из стандарных способов (максимум, сумма, сумма квадратов, или иная l_p комбинация).

Проблема о построении моделей оптимальной сложности разбивается, таким образом, на две группы задач. Во-первых, необходимо построить эффективные оценки функций $\Delta_y(\varepsilon), \Delta_z(\varepsilon), \Delta_\theta(\varepsilon)$. Во-вторых, надо создать систематический способ рассмотрения последовательностей уточняющихся моделей. Для работы со второй группой проблем мы выбрали предметную область – системы (био)химичекой кинетики. Систематический обзор методов работы с иерархиями моделей различной сложности подготовлен и опубликован в рамках проекта [52]. Разработан оригинальный метод семантического иерархического предсталения кинетических моделей, аналогичный ГИС-системам в Google maps (semantic zooming) [52]. Совместно с международными партнерами (Институт Кюри, Париж) начата работа по подготовке данных о кинетике биохимических процессов в клетке к представлению в данной форме.

Первая задача представляется ключевой. Требуется оценить аттракторы дифференциальных включений (7), (8) [53], получаемых «раздутием» (или «инфляцией») исходных уравнений системы с обзервером. Задача о раздутии (инфляции) аттракторов возникала в различном контексте [54]. Основные известные теоремы касаются непрерывности операции раздутия в точке $\varepsilon = 0$. Для систем с обзервером такие теоремы нами получены (Теоремы 1,2). Это дает нулевое приближение, пока недостаточное для конструктивных оценок. Следующий шаг – получение оценок первого порядка для малых ε и поиск первой бифуркации по ε – точки скачкообразного увеличения аттракторов («взрыв» аттракторов). Такие «взрывы» уже при сколь угодно малых ε могут иметь место для наблюдателй, в которых целевая динамика не устойчива по Ляпунову, а имеет слабые аттракторы [51] или же для наблюдателей, не удовлетворяющих свойству устойчивости вход-состояние. Первая работа в данном направлении готовится к публикации. Взрывы аттракторов тесно связаны с явлениями критического замедления релаксации в областях пространства состояний, где при дальнейшем движении по параметру появятся точки раздутого аттрактора. Это критическое замедление при численном моделировании или эмпирическом наблюдении воспринимается, как существование «теневых» (или «призрачных» аттракторов) там, где настоящих предельных точек пока нет.

5 Разработка, программная реализация и тестирование алгоритмов, основанных на методе топологических грамматик, для отделения истинно многомерных проблем от редуцируемых проблем с малой внутренней размерностью

5.1 Введение: поиск топологической структуры в больших данных

Большие базы данных, представленные многомерным облаком точек данных часто следуют нетривиальным распределениям с ветв\щимися траекториями и исключунными областеми. Современные изучения транскриптом отдельных клеток в эмбриогенезе дают примечательные примеры такого поведения. Уменьшение сложности и создание компактных и интерпретируемых представлений данных остается вызовом современным исследователям. Большинство существуюших вычислительных методов, пытающихся ответить на этот вызов, основано на использовании локального соседства в точках данных, однако это рассмотрение может быть неадекватным и не давать делаемых результатов в высоких размерностях и при обработке данных с шумом. Здесь мы представляем ElPiGraph (ELastic PrIncipal Graph), шкалируемый и робастный метод для аппроксимации множеств данных со сложной структурой. Этот метод не требует вычисления матрицы расстояний между данными в графе соседства. Метод выдердживает значительный уровень шума в данных и способен аппроксимировать сложные топологии посредством создания ансамбля главных графов, который может быть конфигурирован в итоговый главный граф. ElPiGraph эффективно обрабатывает большие и сложные базы данных из разных обастей знания, от биологии, где он используется для открытия динамики функционирования генома из последовательностей РНК отдельных клеток, до астрономии, где он может быть использован для исследования сложных структур в галактиках и их распределениях.

Современные «большие данные» часто характеризуются сложными структурами, которые трудно обнаружить и исследовать простой визуализацией данных и методами аппроксимации данных. Например, полученные в последнее время последовательности распределений состояний отдельных клеток в развитии организма (от эмбрионов до взрослых особей), в пространстве их транскриптомных профилей демонстрируют сложные облака данных, характеризуемые как ветвлением, так и конвергенцией (с образованием петель) траекторий развития, областями различной локальной размерности данных, а такде высоким уровнем шума биологической и технологической природы [55,56,57]. Для того, чтобы лучше характеризовать и количесвенно описать структуры этих данных, требуется разработать вычслительные методы, которые позволяют выделить описания невысокой сложности при сохранении существенных черт многомерного распределения данных.

При рассмотрении распределения данных в высоких размерностях следует иметь в виду два противоположных сценария [58,59]. В одних случаях, облако точек данных может быть локализовано в окрестности объекта сравнительно малой размерности (такого, как главное многообразие) и демонстрирует, тем самым, *малую внутреннюю размерность*. В таких ситуациях многочисленные методы сокращения описания, используемые в настоящее время, могут быть полезны при воссоздании

Скрытого объекта мелой размерности, явно или неявно, и в проецировании данных на него. Это - случай большой внешней, но малой внутренней размерности, когда существует информативная проекция данных в малую размерность. С другой стороны, некоторые коллекции данных могут демонстрировать истинно многомерное распределение. В таких случаях математические феномены, такие, как концентрация меры, начинают играть важную роль, а методы сокращения описания становятся неадекватными [60]. Несмотря на это, такое проклятие размерности может быть также благослованием, и подходы, основанные на самоусреднении или приложениях стозастической отделимости могут быть очень успешными [61,62].

Методы обучения многообразий ставят своей целью моделирование многомерных данных как выборок с шумом их скрытого «порождающего многообразия», обычно сравнительно малой размерности. Шум, представленный в выборке, имеет двойную природу. Шум выборки рассеивает точки данных вокруг порождающего многообразия в его сравнительно малой окрестности, а шум в основании поставляет точки из другого источника, отличного от многообразия (эти точки могут рассматриваться как выбросы – оутлаеры). Классический метод обучения линейных многообразий – метод главных компонент (PCA), ввеленный в практику более ста лет назад [63]. Начиная с 1990х, были предложены многочисленные обобщения PCA на нелинейные многообразия, включая самоорганизующиеся карты (SOMs) [64], эдастичные карты [65,66], ISOMAP [67], докально линейное погружение (LLE) [68], t-распределенное стохастическое погружение соседства [69], регуляризированные главные кривые и многообразия [70], UMAP [71] и многие другие [72]. В определенных прикладных задачах формальное определение многообразия может быть слишком онраничительно и может быть полезно конструировать аппроксиматоры данных в формах более общих математических структур (многообразий с особенностями), полученных склеиванием многообразий и порождение особенностей, например, в форма точек или подмногообразий ветвления. Симплициальные или, скорее, клеточные комплексы могут предоставлять базис для конструкции достаточно общих аппроксиматоров данных [73]. Более того, они могут обеспечивать базис для отбражения нетривиальной топологии, которая может быть скрыта в данных, а также учитывать переменную локальную размерность данных. Однако методы для извлечения столь общих объектов из данных на сегодняшний день отсутствуют. В настоящее время наиболее используемые аппроксиматоры, не являющиеся многообразиями, это – главные графы [74] с главными деревьями как простейшим и проще всего интерпретируемым типом главного графа. Главные графы – это аппроксиматоры данных, строящиеся путем погружения графа в пространство данных «в середину данных» и удовлетворяющие некоторым требованиям регулярности, которые ограничивают сложность графа [74,75] (см. Рис. 1А и формальные определения ниже).

Большая потребность в рабочих методах реконструкции главных графов появилась в настоящее время в связи в новыми технологиями секвенирования в молекулярной биологии, которые часто порождают данные сложной геометрии. Напрмер, облака точек данных, представляющих гетерогенность транскриптомных профилей тысяч отдельных клеток часто характеризуются кривизной и ветвящимися структурами. Эти структуры отображают постоянные изменения регуляторных клеточных программ и их бифуркаций при сложных решениях, изменяющих судьбу клеток. Существование и биологическая релевантность ветвящихся траекторий были ясно продемонстрированы при изучении развития [76], клеточной дифференцировки [77,78,79] и биологии рака [80]. Потенциал такого анализа стимулируетпоявление большого числа средств для реконструирования так называемых клеточных траекторий и ветвящегося псевдовремени в биоинформатике [81,82,83]. Некоторые из этих средств используют понятия главных кривых и главных графов явно [84,85], тогда как другие используют иногда другую терминологию, имеющую те же цели и задачи, что иглавные графы и деревья [86,87]. Биология не является единственным потребителем главных графов. Они могут использоваться как полезные аппроксиматоры данных в других областях науки и практики, от анализа политических данных до обработки изображений [66,88].

Многие методы, применяемые в настоящее время, используют для построения нелинейных аппроксиматоров данных вспомогательный объект, так называемый граф k-ближайшего соседства (*k*NN граф), контруируемы соединением каждой точки данных с *k* ее ближайшими соседями в выбранной метрике (Рис. 1B). Чтобы избежать ненужной громоздкости объекта, *k*NN граф и подобные объекты могут строиться или на пре-кластеризованных данных, или на выборке точек даных [89]. Популярным средством для извлечения аппроксиматора из структуры kNN графа является мининмальное остовное дерево (Minimal Spanning Tree – MST) или вычислительно доступные методы для его оценки. Несмотря на популярность, использование MST или близких подходов вносит существенные ограничения в результирубщую аппроксимацию данных. Например, при наличи шума оснований или при сравнительно большой размарности порождающего многообразия в пространстве данных структрура kNN графа и реконструированного MST становится слишком сложной, неробастной и даже вводящtq в заблуждение (см. Рис. 1B). На практике большинство используемых методов извлечения ветвязихся структур требуют предварительного сокращения размерности до 2D или 3D, чтобы обеспечить более стабильные и интрерпретируемые свойства kNN графа [90,91]. Тем не менее, легко сконструировать простые примеры гладких кривых, содержащие интересные ветвления во всех 2D линейных проекциях. Более того, большинство методов, описанных в литературе, полагаются на эвристики для оценки оптимальной структуры графа, такие, как MST для главных деревьев, и не исследуют достаточно обширного пространства структур для выбора наилучшей (в каком-то смысле) структуры, аппроксимирующей данные.

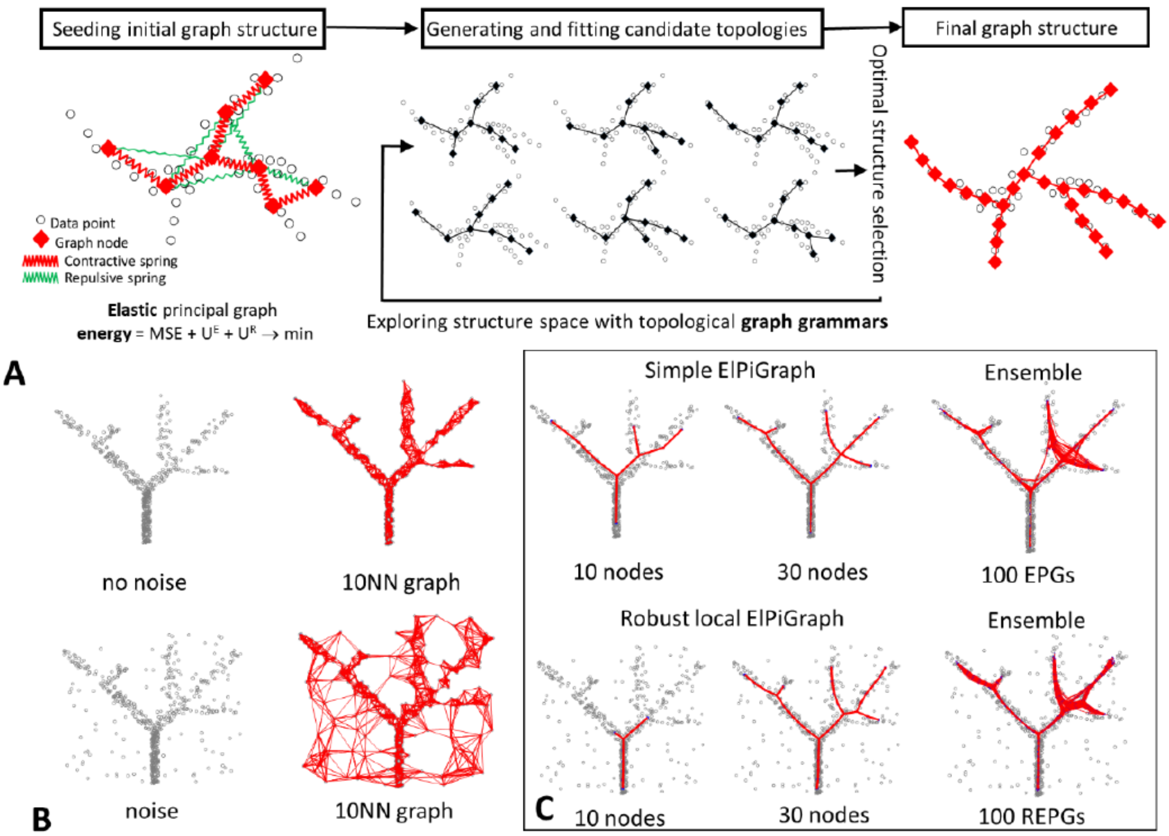


Рис 1. Базовые принципы и примеры использования ElPiGraph.

(A) Схематическая последовательность работ в ElPiGraph методе. Слева, конструкция упругого графа стартуетс определения топологии исходного графа и погружении его в пространство данных. Структура графа подстраивается под данные, используя миниизацию среднеквадратичной ошибки, регуляризованной эластичной энергией. Эластичная энергия включает слагаемое, отображающее общее растяжение графа (символически показана с помощью сжимающих красных пружин и слагаемые, отображающие общий изгиб, а также условие гармоничности ветвления (комбинация сжимающих красных и отталкивающих зеленых пружин). В центре ElPiGraph обследует большой регион пространства состояний путем последовательных проб различных операции переписывания графа (грамматики графов) – аналог дискретного градиентного метода. На каждом шаге пересчитывается погружение графа в пространство данных путем минимизации упругой энергии.

(B) Структура *k*NN графа, используемого во многих методах обучения мгногообразий, может вводить в заблуждение для многомерных данных, в случаях, когда данные отобраны с порождающего многообразия с шумом, или когда присутствует шум оснований.

(C) Слева и в центре, иллюстрация робастной локальной работы ElPiGraphв присутствии шума. В глобальной версии структура графа подстраивается сразу под все множество данных, тогда как в локальной версии структура подстраивается под точки данных, лежащие в окрестности графа, которая расширяется с ростом графа. Справа – иллюстрациа подхода, основанного на ансамбле главных графов («главном лесе»): 100 упругих главных графов построены и объединены, кажлый скнструирован на основе случайно выбранной части точек данных.

5.2 Метод для конструирования эластичных главных графов

Мы представляем метод для конструирования эластичных главных графов совместно с их алгоритмической имплементацией, которую мы назвали ElPiGraph. ElPiGraph на использует *k*NN граф, MST, или пре-кластеризацию данных. Он не требует препроцессинга данных с существенным снижением размерности и не использует матрицы расстояний между точками данных. Базовый алгоритм, используемый в ElPiGraph для подгонки графа под данные почти столь же быстр, как стандартный алгоритм k средних. Метод может быть сделан робастным к разным вариантам шума без ущерба для вычислительной эффективности, что делает его высоко конкурентноспособным по сравнению с методами, преследующими аналогичные цели [83].

ElPiGraph комбинирует идеи, разработанные ранее в методах упругих карт и топологических грамматик [65,92,93]. Однако привнесено несколько существенных технологических улучшений, включающих оптимизацию алгоритмов для обеспечения маштабируемости на большие размерности и объемы данных.

ElPiGraph имплементирован в пяти популярных языках (R, Matlab, Python, Scala, Java), что делает его широко доступным для использования.

Далее мы демонстрируем результаты тестирования ElPiGraph и его применения к анализу реальных данных. ElPiGraph – гибкий и общий метод для построения и оценки точности аппроксиматоров для данных, имеющих нетривиальные топологические свойства, такие как ветвление и петли. Аппроксиматор в форме упругого главного графа представляет собой погружение графа в многомерное пространство данных. Это погружение минимизирует среднеквадратичное расстояние между образами вершин (узлами) и точками данных при учете функций штрафа, оценивающих сложность графа и его погружения [66,74]. Вычислительным ядром ElPiGraph является алгоритм, получающий на вход конечное множество точек данных и структуру графа (множество узлов и ребер). На выходе получаем отображение узлов графа в пространство данных, минимизирующее функцию, определяющую баланс между точносью аппроксимации и слоностью отображения.

Главная проблема в аппроксимации множества точек данных, характеризуемого сложной топологией, с помощью главного графа состоит в отыскании оптимальной структуры графа, соответствующей скрытой структуре данных. Для решения этой проблемы ElPiGraph начинает с простых начальных догадок о структуре графа и его вложения и применяет множество правил редактирования графа, задаваемое заранее (грамматика графов), В результате множество допустимых структур исследуется дискретным аналогом метода градиентного спуска, сходимость которого, к (локальному) минимуму гарантирована (Рис. 1). Одна из наиболее популярных грамматик графов порождает главные деревья, но модификация грамматик может приводить как к упрощению, так и к усложнению порождаемых структур.

Результаты работы ElPiGraph могут меняться под воздействием выбросов (оутлайеров) в точках данных, расположенных на большом удалении от основной части облака данных. Для устранения чрезмерного влияния выбросов ElPiGraph использует так называемую «остриженную» (trimmed) функцию ошибки аппроксимации, которая делает точки данных, удаленных от всех узлов графа более, чем на радиус острижки R_0, невидимыми для процедур оптимизации. Во время роста главнй граф постепенно захватывает новые точки данных, формируя представление сложной структуры данных из простых малых фрагментов. Такой подход «от локального к глобальному» позволяет достичь одновременно и робастности, и большой гибкости конструкции. Например, от позволяет строить модели многообразий с кластерами исамопересечениями.

Тем не менее, финальная структура графа может сохранять чувствительность к несущественным деталям локальной конфигурации точек данных, особенно в тех областях, где внутренняя размерность данных больше 1-2. Для ограничения этого эффекта и для оценки степени доверия к найденным свойствам графа (позициям точек ветвления петель, и т.п.) ElPiGraph строит ансамбль главных графов для различных выборок из множества данных. Апостериорный анализ этого ансамбля главных графов позволяет присваивать различные уровни доверия топологическим свойствам графа и оценивать доверительные интервалы для их положения. Свойства ансамбля главных графов суммируются в «консенсусном главном графе», обладающем более робастными свойствами, чем индивидуальные графы ансамбля.

Дополнительно ElPiGraph дает возможность явного контроля сложности графа путем функций штрафа структурных элементов (точек ветвления). Более детальное описание приведено далее при описании методов.

5.3 Тестирование ElPiGraph

В качестве первого шага нашего тестирования мы применили ElPiGraph к синтетическому 2D множеству данных с известной топологией, представляюшей собой окружность, соединенную с ветвящейся структурой. ElPiGraph легко восстановил структур при выборе адекватной грамматики, предполагающей как возмодность ветвления, так и возможность соединения точек ребром (Рис. 2B). Подчеркнем, что гибкость ElPiGraph в аппроксимации сложных топологий обусловлено широтой возможного выбора грамматических правил. Если существует правдоподобная гипотеза о топологии, то выбор грамматики и построение графа упрощаются. Существуют, однако, и достаточно универсальные грамматики, позволяющие строить аппроксимирующие графы без начальных гипотез о их топологии.

Вторым тестом является исследоване робастности ElPiGraph по отношению к уменьшению и увеличению выборок (down- and oversampling).

Для простого тестового примера ветвящегося распределения данных на плоскости (Рис. 2A), мы отбирали часть данных (15%) или генерировали 20 доплнительных точекк в окрестности каждой точки. Главный граф был восстановлен практически без изменений (с малым сдвигом узлов для разреженных данных). Далее, мы тестировали устойчивость ElPiGraph к существованию однородного основного шума, закрывающего ветвфщиеся данные (Рис. 2C). При возрастании процента шума до 1000% от сигнала, некоторые свойства главного графа теряются аппроксиматором, что ожидаемо. Тем не менее, даже при таком уровне шума ElPiGraph оказывается способным восстановить (хотя бы частично) основные свойства распределения даных. В примерах Рис 2C дерево начинает конструироваться с точек максимальной плотности данных.

Распутывание пересекающихся кривых является стандартной «трудной проблемой» аппроксимации данных, возникающей в разных областях (проблема путешествия по лабиринту или Travel Maze problem),включая компьютеное зрение [94]. Внутренняя упругость (к изгибу) и применение остриженных оценок ошибок аппроксимации позволяет ElPiGraph успешно решать эту задачу и разделять различные пути (Рис. 2D).

Редукция размерности одним из стандартных методов дает большие возможности визуализации данных. Тем не менее, при таком снидении размерности некоторые свойства данных теряются. Эти потери могут быть критически важны, если редукция размерности происходит на первых этапах и служит препроцессингом для дальнейшей обработки даннных. Чтобы проиллюстрировать эту проблему, мы порождали 10-мерное множество, описывающее заранее известный процесс с ветвлением. После проецирования на двумерную плоскость, порожденную первыми двумя главными компонентами одна из ветвей исчезает (коллапсирует) и ее обнаружение оказывается невозможным (Рис. 2E). Этот еффект появляется, так как обсуждаемая ветвь ортогональна плоскости первых двух главных компонент. As expected, ElPiGraph неспособен расшифровать структуру, стартуя на плоскости после сокращения размерности, но в исходном 10-мерном пространстве он корректно восстанавливает объект.

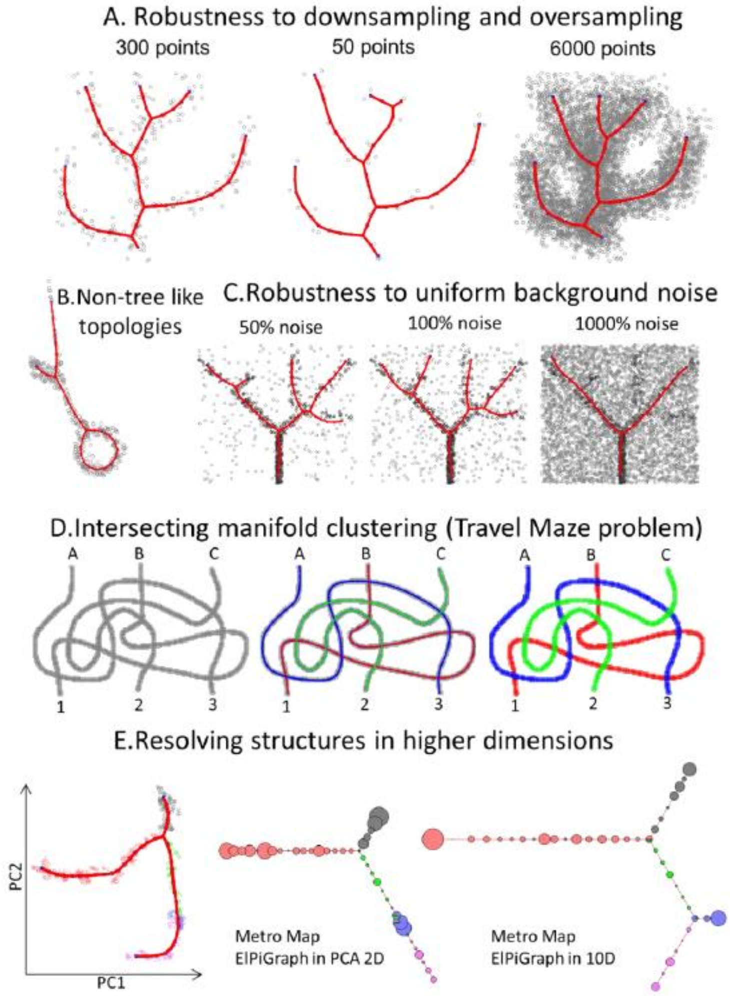


Рис. 2. Простые тестовые примеры для демонстрации возможностей ElPiGraph**.**

(A) ElPiGraph робастен по отношению к случайному сокращеню и увеличению выборки (downsampling & oversampling). Здесь базовый пример ветвящейся структуры [85] уменьшен до 50 точек (в центре) или расширен добавлением 20 точек в окрестности каждой точки данных.

(B) ElPiGraph способен восстанавливать топологии, отличные от дерева.

(C) ElPiGraph робастен по отношению к равномерному основному шуму. Исходное множество данных показано черными точками, а добавленный шум – белыми. ElPiGraph применялся без какой-либо начальной гипотезы о структуре данных.

(D) ElPiGraph способен обучаться приближению пресекающихся («запутанных») кривых. Слева представлено исходное множество из трех кривых в равномерным выбором точек на них. ElPiGraph учится восстанавливать главные кривые по локальному алгоритму, стартуя несколько раз на полной выборке, но с инициализацией каждый раз в точках данных, не захваченных предыдущими кривыми. В центре – обцченные главные кривые, помеченные различным цветом. Кластеризация данных, основанная на приближении кривыми, показана справа.

(E) Аппроксимация синтетического множества данных с известной структурой ветвлений (разными цветами показаны различные ветви), где одна из ветвей (голубая) сливается с другими при проецировании на плоскость первых двух главных компонент (слева). В центре, при применении к проекции на первые две главные компоненты ElPiGraph не может обнаружить скрытую ветвь, но модет сделать это в полной размерности (справа). В обоих случаях главный граф представлен в форме «карты метро» [92] с круговой диаграммой в каждом узле, показывающей долю точек каждой популяции, среди точек, ассоциированных с данным узлом. Размер круга в диаграмме показывает общее число точек, ассоциированных с узлом.

5.4 Вычислительная производительность ElPiGraph

Ключевые функции ElPiGraph основаны на быстрых алгоритмах оптимизации, применимых к очень большим базам данных. ElPiGraph.R успешно реализован на многопроцессорных архитектурах. На одном процессорном ядре ElPiGraph.R способен реконструировать главные кривые и циклы за несколько минут для десятков тысяч точек и размерности несколько десятков (Рис. 3A). Конструкция ветвязихся структур может быть существенно медленнее из-за усложнения грамматики, но, тем не менее, остается достаточно быстрой для использования (Рис 3A). Для сравнения, R реализация DDRTree [85] неспособна обрабатывать большие базы данных в приемлемое время (Рис. 3C). Отметим, что большинство существующих методов невозможно применть прямо к множествам данных, имеющим более нескольких тысяч точек, поэтому они требуют препроцессинга в форме пре-кластеринга, малых выборок или интенсивного снижения размерности, что влияет на результирующую структуру аппроксиматора.

Многопроцессорная реализация позволяет еще более повысить производительность ElPiGraph.R, например, позволяя ему построить деревья более чем с 60 узлами на основе более, чем миллион трехмерных точек данных за менее, чем 3 часа с четыремя процессорными ядрами (Рис. 3B).

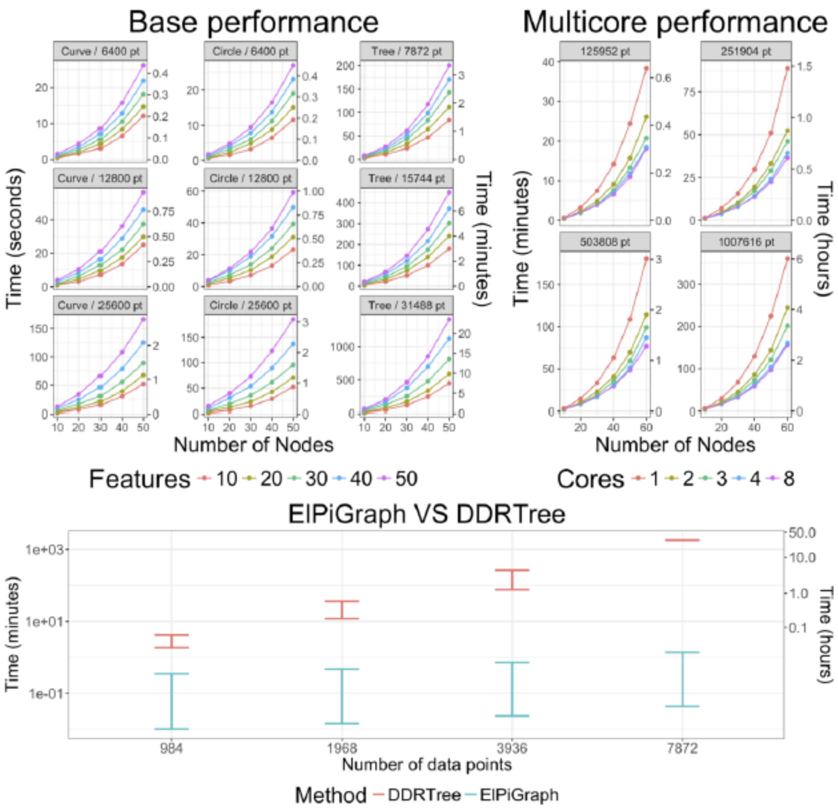


Рис 3. Вычислительная производительность ElPiGraph.R.

(A) (слева вверху) Время, необходимое для построения главных кривых, деревьев и петель (ось *y*) с различным количесвом узлов (ось *x*) для синтетических множеств данных, содержащих различные количества точек, различные размерности (обозначены цветом), без параллелизации.

(B) (справа сверху) Время, необходимое для построения главных кривых, деревьев и петель (ось *y*) с различным количеством узлов (ось *x*) для синтетических множеств данных, содержащих различные количества точек в размерности 3, с различным количесвом процессоров (обозначено цветом).

(D) (внизу) Сравнение производительности DDRTree (y axis) и ElPiGraph.R на 10-мерном множестве данных при одинаковых числах узлов

Все тесты проводились на рабочей станции CentOS 7 64bit с 16GB RAM и Intel Xeon X5472 процессор с 8 ядрами при 3.00GHz.

Построение с помощью *ElPiGraph* ветвящегося псевдовремени для RNASeq данных отдельных клеток стало возможным благодаря новым технологиям секвенирования РНК (scRNA-Seq). Сейчас стало возможным измерять уровни активности генов для тысяч и миллионов отдельных клеток. Используя эти данные, можно искать траектории в данных и позиции клеток вдоль этих траекторий (так называемое псевдовремя) (Рис. 4A). Этот тип анализа становится мощным средством, которое используется ы изучении развития [76], клеточной дифференцировки [77,78,79] и биологии рака [80].

5.5 ElPiGraph для анализа коллекций данных об отдельных клетках

ElPiGraph используется как основное ядро STREAM [95], интегрированного аналитического средства для анализа коллекций scRNA-Seq и других данных об отдельных клетках. Начинается интенсивное использование STREAM нашими партнерам в Институте Кюри (Париж), Медицинской Школе Гарварда, Гарвардском Университете, Массачусетском Центральном Госпитале и других Институтах Европы, США и мира. В данном отчете приведем только один пример анализа scRNA-Seq ланных, относящихся к гематопоэзису [96]. Использовалась scRNA-Seq технология для секвенирования 4 различных популяший клеток [96]: common myeloid progenitors (CMPs), granulo-monocyte progenitors (GMPs), megakaryocyte-erythroid progenitors (MEPs), and dendritic cells (DCs). Мы использовали тот же самый препроцессинг, как STREAM, который включает выбор генов с наибольшими вариациями активности (LOESS метод [97]) и понижение размерности, использующее иодифицированное локально линейное погружение (MLLE [98]) и приготовили для анализа 3D проекцию исходных данных, к которым применили ElPiGraph (Рис. 4B-E).

Как показывают Рис. 4B,C, ElPiGraph способен отобразить дифференциацию клеток CMPs в GMPs и MEPs. Дальнейшее ветвление соответствующее ранним или промежуточным переходам GMPs в DCs также может наблюдаться. Эта траектория дифференциации характеризуется определенным уровнем неопределенности, ассоциированным с положением точки ветвления. Такая биологическая картина согласована с появлением DC в широком диапазоне условий. С другой стороны, необходимо подчеркнуть, что в этом эесперименте количество DC в базе данных было сравнительно невелико (30 клеток), что тоже может вызвать значительный уровень неопределенности.

Примечательно, что когда мы использовали ElPiGraph для матрицы экспрессии, ограниченной наиболее вариативными генами, и использовали PCA для сохранения 250 главных компонент, мы все еще могли обнаружить точку ветвления, связанную с дифференциацией CMPs на GMPs и MEPs. Однако, отсутствовала точка ветвления, связанная с DCs. Таким образом, MLLE демонстрирует лучшие свойства, чем линейный PCA.

Мы можем далее исследовать генетические изменения, связанные с дифференциацией DC, проецируя ближайшую траекторию, следовательно, получая значение псевдовремени, которое мы можем использовать для изучения вариации экспрессии генов по ветвям и поиска потенциально интересных паттернов. На Рис. 4D приведена динамика набора значимых генов, выбранных, в основном, из-за их высокой дисперсии и большой взаимной информации при взгляде на порядок моментов псевдовремени. Обратим внимание, что во всех графиках псевдовремя со значением 0,5 соответствует точке ветвления, связанной с DC, а вертикальная серая область указывает на 95% доверительный интервал, вычисленный с использованием положения точек ветвления пересчитанных главных графов. Доверительный интервал дает хорошее представление о неопределенности, связанной с определением точек ветвления, и в первом приближении указывает на диапазон псевдовремени, когда программы транскрипции двух клеточных популяций начинают расходиться.

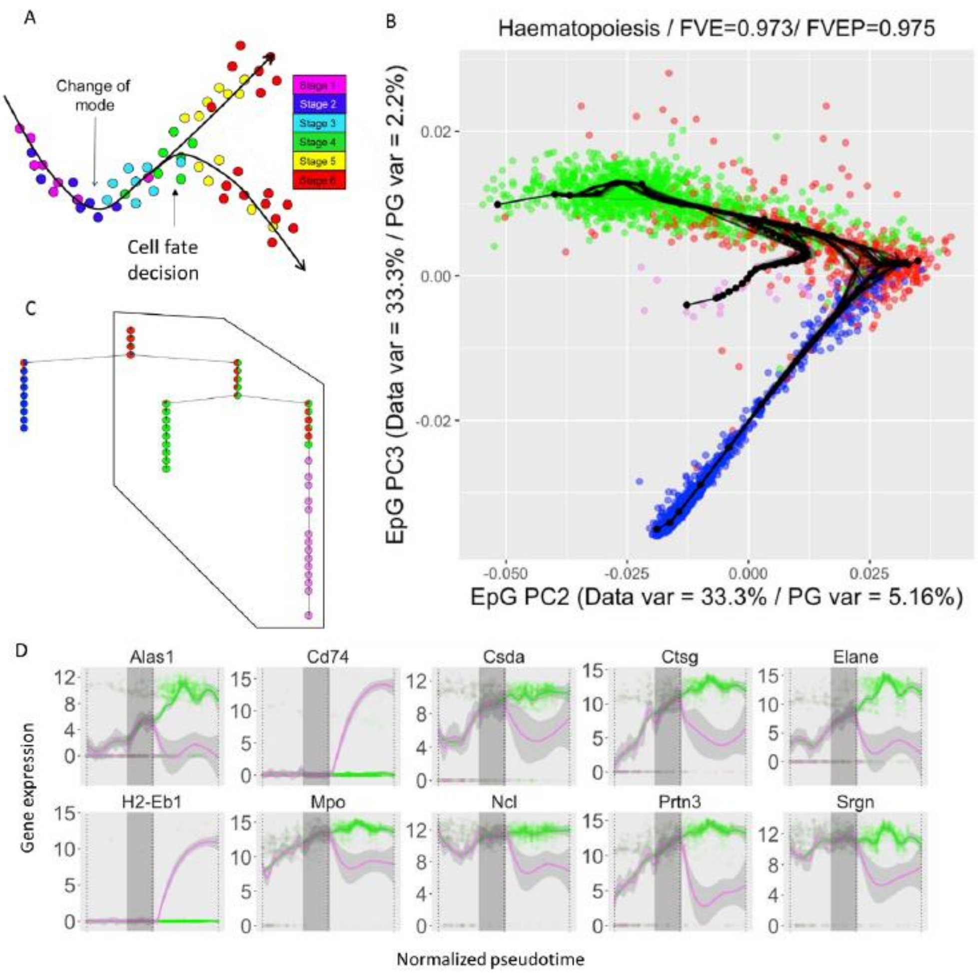


Рис. 4. ElPiGraph способен количесвенно описывать псевдовремя в биологических данных.

(A) Схематическое представление концепции биологического псевдоыремени в произвольном двумерном пространстве, связанном с экспрессией генов: по мере продвижения клеток от Стадии 1 они дифференцируются (Стадия 2 и 3) и разветвляются (Стадия 4) на две различные субпопуляции (Стадия 5 и 6). Локальные расстояния между клетками указывают на генетическое сходство. Обратим внимание, как встраивание дерева в данные позволяет восстановить генетические изменения, связанные с изменениями клеток в двух дифференцированных состояниях.

(B) Применение ElPiGraph к scrna-Seq данным [96]. Каждая точка соответствует клетке и закодирована цветом с использованием клеточного фенотипа по данным исходной работы (CMP красным, DC фиолетовым, GMP зеленым и MEP синим). 100 деревьев, полученных в режиме бутстрапа (на малых выборках данных) представлены (черным), вместе с деревьями, полученными обучением на всех данных (черные узлы и ребра). 2D проекция была получена путем выбора главные компоненты 2 и 3 в ElPiGraph. Процент дисперсии, объясняемый проекциями по двум измерениям данных (Data var) и узлам дерева (PG var), представлен вместе с долей дисперсии исходных данных, объясняемой проекцией на узлы (FVE) и на ребра (FVEP).

(C) схематическое представление распределения клеток по ветвям дерева, реконструированного с помощью ElPiGraph, с использованием той же цветовой схемы, что и на панели B. Круговые диаграммы показывают распределение популяций, связанных с каждым узлом. Черный многоугольник выделяет поддерево, используемое для изучения псевдовремени гена.

(D) Изменение экспрессии генов по пути от корня дерева (вверху панели C) до ветви, соответствующей DC и GMP. Точки на заднем плане представляют клетки и окрашены, чтобы показать путь, к которому они принадлежат. Профили экспрессии подогнаны LOESS сглаживателем и окрашенны в соответствии с типом клетки, соответсвующим "большинству" в ветви, указан 95% доверительный интервал (серым цветом). Вертикальная серая область представляет собой 95% доверительный интервал, полученный путем проецирования соответствующих точек ветвления пересчитанного дерева, показанного на панели B главного графа.

Аппроксимации сложной структуры развития или дифференциации на основе RNASeq данных об отдельных клетках. В последнее время было проведено несколько крупномасштабных экспериментов, направленных на получение одноядерных снимков развивающейся эмбриональной [55,56] или дифференцирующейся клетки во взрослом организме [57]. Стандартные ресурсоемкие алгоритмы, применяемые к kNN графам, соединяющим отдельные ячейки в транскриптомном пространстве с уменьшенной размерностью, способны создавать информативные представления этих больших сножеств данных [99]. Однако такие представления могут характеризоваться сложными распределениями точек с областями различной плотности, различной локальной размерностью и исключенными областями. Следовательно, может быть полезно получить скелеты облака данных, что упростит понимание и изучение этих распределений.

С этой целью мы использовали scRNA-seq данные, полученные от стадии 22 Xenopus эмбрионов [55] (рис.5A). Учитывая сложность данных, мы решили использовать расширенный многоступенчатый аналитический процесс на основе ElPiGraph. В качестве первого шага мы получили в общей сложности 1280 главных деревьев с десятью различными радиусами обрезки (для учета различий в плотности данных в пространстве данных). Это вылилось в 10 бутстрапированных главных леса (рис. 5Б). Затем, для каждого главного леса, мы построили консенсусные графы, в котором обобщены их особенности (рис. 5C). Затем был построен окончательный консенсусный граф путем объединения ранее полученных графов (рис. 5D). Затем этот граф был отфильтрован и расширен, чтобы лучше захватить распределения данных (рис. 5E). Из этого анализа можно четко наблюдать появление четких нетривиальных структур: линейных путей, взаимосвязанных замкнутых петель и точек ветвления.

Различные ветви (определенные как линейные пути между узлами степени, отличающимися от 2), показывают статистически значимую (Chi-Squared тест p-val $< 5\cdot10^{-4}$) ассоциацию в ранее определенными популяциями [55] (Рис. 5F). Используя полученный главный граф, можно также получить псевдовремя, которое может быть использовано для изучения того, как разные гены изменяют активность вдоль разных ветвей (Рис. 5г,). В частности, наш подход способен выявить структурированное вариации транскриптомных ввариаций в группе клеток, которые ранее были определены как “аутсайдеры” (Рис. 5г, верхняя панель). Кроме того, заметим, как наш подход идентифицирует петлю в части графика, ассоцииированной с нервной трубки (Рис. 5E, вверху слева), что свидетельствует о наличии сложной дивергентно-конвергентной клеточной динамики.

Такой же анализ использовался для изучения транскриптомных данных целого организма, полученных от планарий [57]. Как и в случае данных о развитии Xenopus, возникает сложная структура (Рис. 5H), отображающая статистически значимую ассоциацию (Chi-Squared тест p-val < $5 \cdot 10^{-4}$) с ранее определенными типами клеток (Рис. 5I). Как и выше, такая структура может быть использована для определения того, как изменяется динамика генов при выборе клетками определенного клеточглшл типа (Рис. 5I).

5.6 ElPGraph для анализа крупномасштабной структуры Вселенной

Аппроксимация крупномасштабной структуры Вселенной с помощью ElPiGraph. Астрономия является классически богатой данными дисциплиной. Данные, собранные датским астрономом Тихо Браге, возможно, являются одним из первых документированных примеров научных больших данных. В настоящее время научному сообществу доступны каталоги астрономических данных, содержащие обширную информацию о многих особенностях больших и малых небесных объектов для изучения свойств Вселенной. В частности, положения галактик в трехмерном пространстве скоростей красного смещения галактик, вероятно, дадут важную информацию о начальной структуре вселенной [100].

Для исследования потенциала ElPGraph в этой области был получен каталог V8k, содержащий сверхгалактические координаты в пространстве красного смещения 30124 галактик со скоростями меньше 8000 км/с [100]. Даже путем визуального контроля, довольно легко видеть различные крупномасштабные нити, присутствующие в данных. Сложное распределение данных явно ограничивает применение простых методов обучения многообразий, предполагающих предварительно заданную топологию

Мы вновь использовали многоступенчатый подход. Изначально мы использовали 100 деревьев для выборок, начальные точки которых случайным образом располагались в самой плотной области данных. Затем мы удалили точки, захваченные по крайней мере 20 деревьями, и повторили процедуру, пока большинство точек не были связаны по крайней мере с 20 деревьями. Это привело к бутстрапированным главным лесам (Рис. 6A), которые затем мы использовали для построения консенсусных главных графов (Рис. 6Б). Этот пример также показывает способность ElPiGraph извлекать структурную информацию, даже если ожидаемая топология рассматриваемых данных неизвестна или слишком сложна для описания простыми грамматиками.

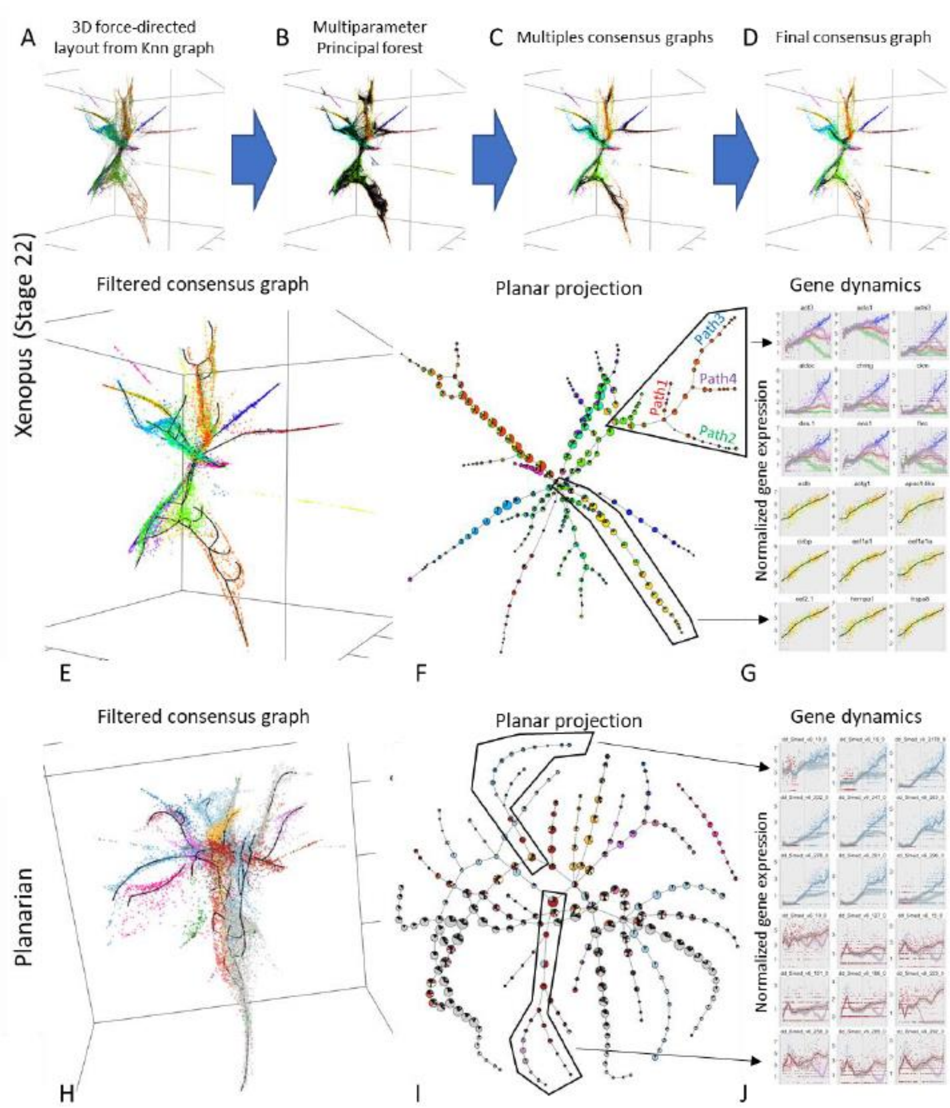


Рис 5. ElPiGraph способен аппроксимировать сложные данные, описываюшие развитие эмбрионов (Xenopus) и взрослых организмов (Planarian).

(A) kNN граф, построенный с использованием экспрессии генов 7936 клеток эмбриона Xenopus 22 стадии, был спроецирован на трехмерное многообразие. Цвет в этой и связанных панелях указывает на популяции, к которым клетки отнесены в исходной публикации.

(B) Координаты точек с панели A использовались для обучения 1280 главных деревьев с различными параметрами, что позволило получить главный лес.

(C) Основной лес, показанный на панели B, использовался для создания 10 консенсусных графов (по одному для каждого набора параметров).

(D) Окончательный консенсуный граф был подготовлен с использованием консенсусных графов, показанных на панели C.

(E) Окончательный главный граф был получен путем применения стандартных грамматических операций к консенсусному графу, показанному на панели D.

(F) Ассоциации различных клеточных типов с узлами консенсусного графа консенсуса, показанного на панели E, отображаются на плоскости с круговой диаграммой для каждого узла. Обратим внимание на сложность графа и преобладание разных типов клеток в разных ветвях, соответствующее преобладанию отдельных цветов.

(G) Динамика значимых генов была получена путем построения псевдовремени для ветвящейся структуры (сверху) и линейной структуры (снизу), представленных в главном графе панели E (см. черные многоугольники). Каждая точка представляет собой экспрессию гена клетки, а их цвет указывает либо связанный с ними путь (вверху) или тип клетки (внизу). Профили экспрессии генов обработаны LOESS сглаживателем, который включает 95% доверительный интервал. В верхней панели сглаживатель был покрашен для того чтобы выделить различные пути, с цветом показанным в тексте панели F.

(H-J) Тот же подход, описанный для панелей A-G, был использован для изучения транскриптома отдельных клеток планарий. На панели J цвет сглаживания указывает на преобладающий тип клетки на пути.

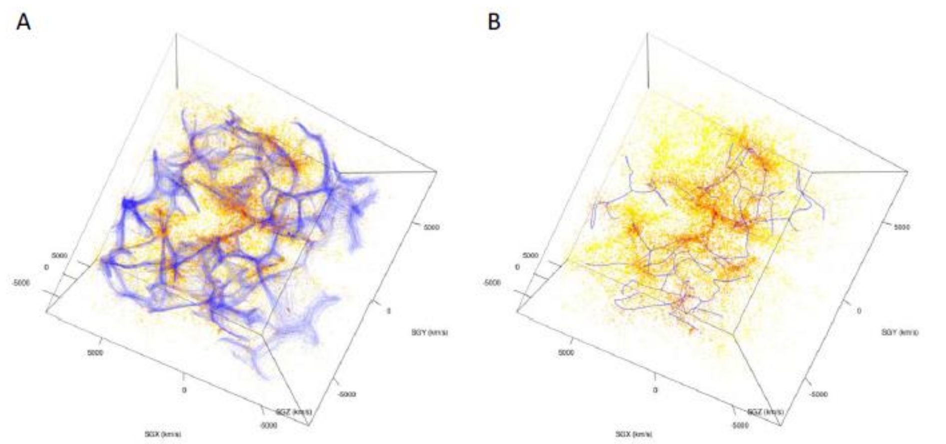


Рис 6. ElPiGraph способен исследовать сложные астрономические данные.

(A) Основной лес (синие линии), построенный по каталогу V8k с помощью бутстрапа. (B) Несвязный консенсусный граф (синие линии), полученный из главного леса, представленного панелью А. В обеих панелях точки представляют галактики, а оси указывают декартовые компоненты скорости в пространстве красного смещения. Цвет точек показывает расстояние от ближайшего главного графа, с более сильными оттенками или красным, указывающим на меньшее расстояние

5.7 Основные алгоритмы ElPiGraph

Далее вкратце описываются основные алгоритмы ElPiGraph.

5.7.1 Упругая матрица

Функционал упругой энергии для ElPiGraph определяется как

$$U^{\phi}(G) = U_E^{\phi}(G) + U_R^{\phi}(G),$$

$$U_E^{\phi}(G) = \sum_{E^{(i)}} \left[\lambda_i + \alpha\left(\max\left(2, \deg\left(E^{(i)}(0)\right), \deg\left(E^{(i)}(1)\right)\right) - 2\right)\right] \left(\phi(E^{(i)}(0)) - \phi(E^{(i)}(1))\right)^2,$$

$$U_R^{\phi}(G) = \sum_{S^{(j)}} \mu_j \left(\phi(S^{(j)}(0)) - \frac{1}{\deg\left(S^{(j)}(0)\right)} \sum_{i=1}^{\deg\left(S^{(j)}(0)\right)} \phi(S^{(j)}(i))\right)^2. \qquad (1)$$

$U_R^{\phi}(G)$ может быть переписчана в виде

$$U_R^{\phi}(G) = \sum_{S^{(j)}} \frac{\mu_j}{\deg\left(S^{(j)}(0)\right)} \sum_{i=1}^{\deg\left(S^{(j)}(0)\right)} \left(\phi(S^{(j)}(0)) - \phi(S^{(j)}(i))\right)^2 -$$

$$- \sum_{S^{(j)}} \frac{\mu_j}{\left(\deg\left(S^{(j)}(0)\right)\right)^2} \sum_{i=1, p=1, i<>p}^{\deg\left(S^{(j)}(0)\right)} \left(\phi(S^{(j)}(i)) - \phi(S^{(j)}(p))\right)^2,$$

$U_R^{\phi}(G)$ можно рассматривать как сумму энергии упругих пружин, соединяющих центры звезд с их соседями (с модулями упругости $\mu_j/deg(S^{(j)})$) и энергия отрицательных (отталкивающих) пружин, соединяющих все нецентральные узлы в звездах по парам (с отрицательными модулями упругости $-\mu_j/(deg(S^{(j)}))^2$).

В простых терминах, эластичность графов состоит из трех частей: положительной пружины, соответствующая эластичности ребер графа (Рис. 1А, Рис. 7В), отрицательные отталкивающие пружины, чтобы сделать отображение вложения графа как можно более гладким (Рис. 7С), положительные пружин, обеспечивающие минимизацию отклонения вложения звезд от гармоничности (Рис. 7Д).

По алгоритмическим причинам удобно описывать структуру и упругие свойства графа упругой матрицей $EM(G)$. Упругая матрица $|V|\times|V|$ - симметричная матрица с неотрицательными элементами, содержащими модули упругости ребер λ_i на пересечении строк и линий, соответствующих каждой паре $E^{(i)}(0)$, $E^{(i)}(1)$, и модуль упругости звезды μ_j в диагональном элементе, соответствующем $S^{(j)}(0)$. Таким образом, $EM(G)$ может быть представлена как сумма двух матриц Λ и M:

$EM(G) = \Lambda(G) + M(G)$,

где Λ является аналогом взвешенной матрицы смежности для графа G, с модулями упругости, играющими роль весов, и $M(G)$ диагональная матрица, имеющая ненулевые значения только для узлов, являющихся центрами стартов, в этом случае значение указывает на модуль упругости звезды. Пример упругой матрицы показан на Рис. 7A.

Также удобно представлять упругую энергию в матричном виде, преобразуя $EM(G$в три вспомогательные матрицы Λ, Λ^{star_edges} and Λ^{star_leafs}. Λ^{star_edges} взвешенная матрица смежности ребер соединеных с центрами звезд, с модулями упругости μ_j/k_j, где k_j количество ребер, Соединенных с центром jth звезды. Λ^{star_leafs} взвешенная матрица смежности для отрицательных пружин (показана зеленым цветом на рисунке 1A) с модулями упругости $\mu_j/(k_j)^2$. Пример преобразования упругой матрицы $EM(G)$ в три взвешенные матрицы смежности Λ, Λ^{star_edges} , Λ^{star_leafs} показан на Рис. 7A-D.

Для системы пружин, показанной на рис. 1A, если приложить к узлам распределенную силу, то распространение возмущения узла будет описано матрицей, представляющей собой сумму Лапласианов трех графов:

$$L(G, EM(G)) = L(\Lambda) + L(\Lambda^{star\_edges}) + L(\Lambda^{star\_leafs}) .$$

Напомним, что матрица Лапласиана для взвешенной матрицы смежности a вычисляется как

$$L(\mathrm{A})_{ij} \;=\; \delta_{ij} \sum_k \mathrm{A}_{kj} - \mathrm{A}_{ij},$$

где δ_{ij} - дельта Кронекера.

5.7.2 Базовый алгоритм оптимизации

Основной алгоритм оптимизации подгоняет граф заданной структуры к конечному набору векторов данных. Мы определяем оптимальное вложение графа как отображение$\phi: V \to \mathbf{R}^m$ которое минимизирует среднее квадратное расстояние между положением узлов графа и точками данных в комбинации с упругой энергией вложения графа, служащей штрафным членом за “неравномерность” вложения графа. Неравномерность может проявляться растяжением и неравномерным расстоянием между позициями узлов графа (наказывается и частично) или отклонением от гармоничности (наказывается$U_E^{\phi}(G)$ и частично $U_R^{\phi}(G)$) или отклонением от гармоничности (наказывается $U_R^{\phi}(G)$).

Предположим, что мы определили разбиение K всех точек данных таким образом, что $K(i) = \arg\min_{j=1\ldots|V|}\|X_i - \phi(V_j)\|$ возвращает индекс узла в графе, который является ближайшим к i-ой data точке данных среди всех узлов графа. Итак, целевая функция минимизации:

$$U^{\phi}(X,G) = \frac{1}{\sum w_i}\sum_{j=1}^{|V|}\sum_{K(i)=j} w_i \cdot \min\left(\left\|X_i - \phi(V_j)\right\|^2, R_0^2\right) + U^{\phi}(G),$$

где w_i вес точки данных i (может быть единицей для всех точек), $|V|$ количество вершин, $\|..\|$ обычное Евклидово расстояние, а R_0 - радиус обрезания («стрижки»), который можно использовать для ограничения эффекта точек, удаленных от узлов графа (Рис.8).

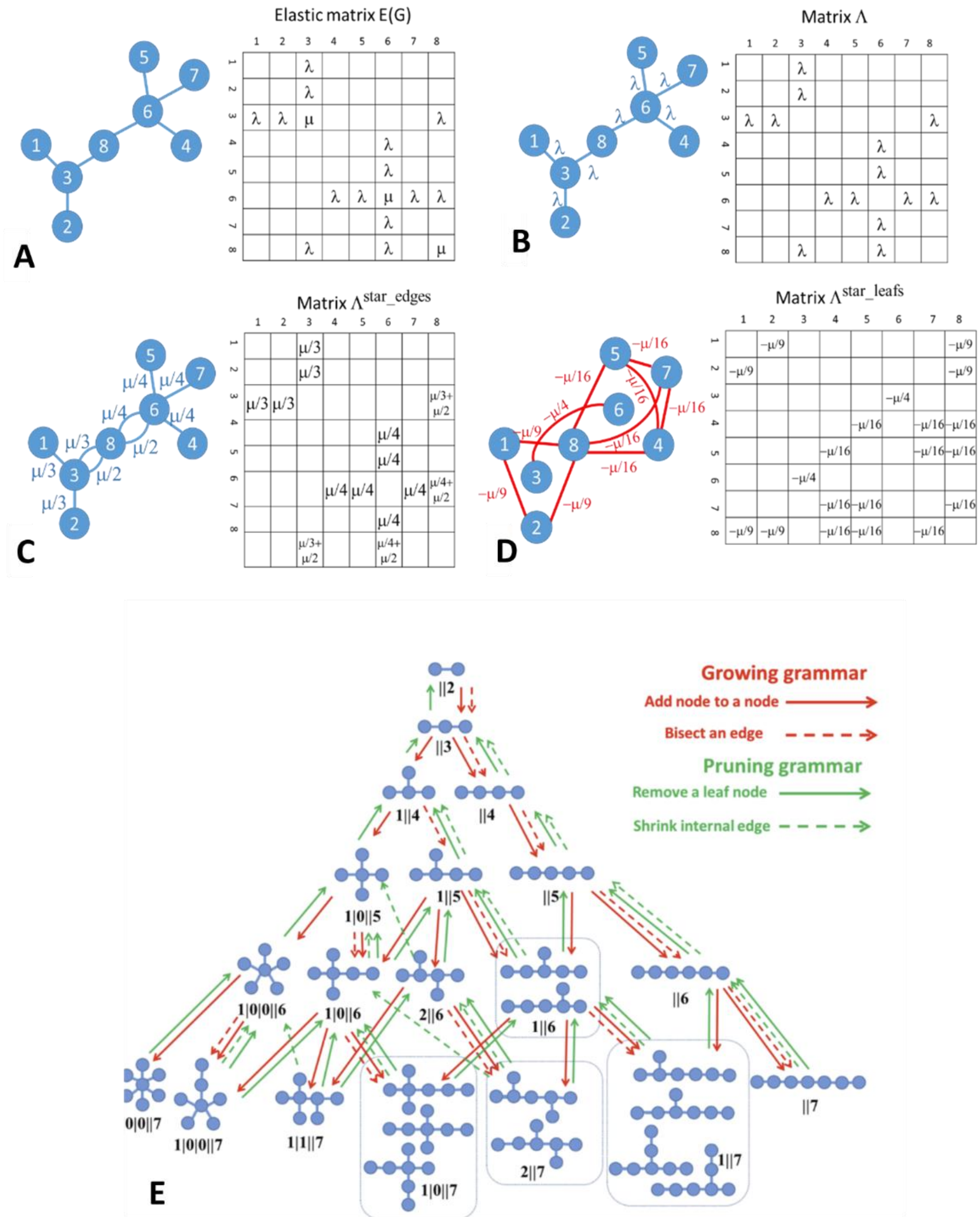


Рис. 7. Определение упругой энергии графа, основанное на матрицах упругости, и поиск оптимальной топологии графа в пространстве структур.

(A-D) Упругая матрица имеет размерность N×N, где N-количество узлов графа (в данном случае 8). Модули растяжения появляются на пересечении строк и столбцов, соответствующих каждому ребру (взвешенная матрица смежности, показанная на панели (B). Модуль изгиба появляется на диагональных элементах матрицы, соответствующих центрам *k*-звезд графа. Упругая энергия изгиба графа описывается двумя взвешенными матрицами смежности: с положительными весами, где каждое ребро получает вес μ/k от каждой k-звезды, к которой он принадлежит (панель C), и с отрицательными весами, соответствующими всем возможным попарным связям между листьями каждой k-звезды, с весами $-\mu/k^2$ (панель D).

(E) Для графов с числом узлов от 1 до 7 показаны все возможные различные древовидные топологии. Каждая стрелка иллюстрирует применение правила перезаписи графа (операции грамматики графа). Правило может увеличивать количество узлов (растет, отображается красным цветом) или уменьшать количество узлов (обрезка, отображается зеленым цветом). ElPiGraph исследует пространство структур, начиная с начального узла на этом графе и следуя траектории, определяемой локальным уменьшением упругой энергии графа, встраиваемого в пространство данных. В стандартной стратегии за двумя растущими операциями следует одна операция обрезки, чтобы избежать необратимого захвата в субоптимальную структуру графа.

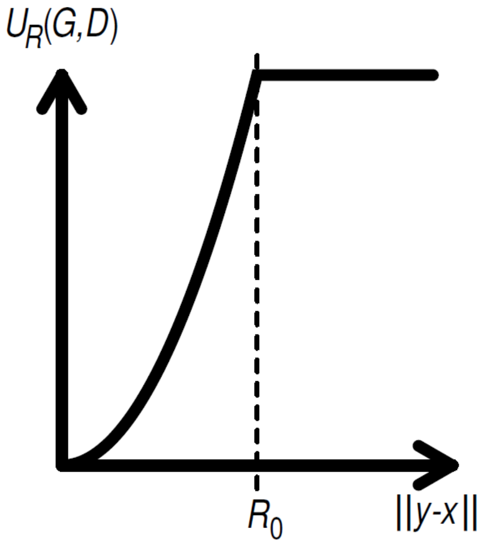


Рис. 8. Энергия робастной пружины, связывающей узлы главного графа с точками данных. Используется для построения робастных главных графов. R_0 - радиус обрезания («стрижки»).

Целью алгоритма базовой оптимизация является построение отображения ϕ:$V\rightarrow \mathbf{R}^m$ такого, что $U^\phi(X,G) \rightarrow \min$ по всем возможным вложениям упругого графа G в $\mathbf{R}^m$ На практике мы ищем локальный минимум $U^\phi(X,G)$ применяя алгоритм типа расщепления (expectation-minimization), который описывается псевдокодом ниже:

АЛГОРИТМ 1: БАЗОВАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ВЛОЖЕНИЯ ГРАФА ДЛЯ ФИКСИРОВАННОЙ СТРУКТУРЫ УПРУГОГО ГРАФА

1) Инициализировать граф G, его эластичную матрицу $E(G)$ и отображение ϕ.
2) Вычислить матрицу $L(G, E(G))$
3) Разбить данные по близости к вложенным узлам графа (т. е. вычислить отображение K:{X}→{V} точек данных i на узлы графа j)
4) Решите следующую систему линейных уравнений, чтобы определить новое отображение ϕ:

$$\sum_{j=1}^{|V|}\left(\frac{\sum_{\{K(i)=j\}} w_i}{\sum_{i=1}^{|V|} w_i}\delta_{ij} + L(G, EM(G))_{ij}\right)\phi(V_j) = \frac{1}{\sum_{i=1}^{|V|} w_i}\sum_{K(i)=j} w_i X_i\ ,$$

где δ_{ij} - дельта Кронекера.

Итерируем 3-4 пока ϕ не будет меняться более, чем на ε (в некоторой соответствующей норме).

Сходимость алгоритма может быть легко доказана, так как $U^\phi(X, G)$ является функцией Ляпунова по отношению к алгоритму 1. Базовый алгоритм оптимизирует вложение графа ϕ, но не содержит ни рецепта инициализации отображения ϕ, ни рецепта выбора структуры графа G. Эта инициализация может быть получена несколькими способами, начиная со структурного анализа kNN после некоторого уменьшения размерности и/или предварительной кластеризации или другими эвристическими подходами.

5.7.3 Оптимизация структуры графа с использованием грамматик

Аппроксиматор данных на основе графа должен одновременно заниматься двумя взаимосвязанными аспектами: определением оптимальной топологической структуры графа и определением оптимального отображения для встраивания этой топологии графа в многомерное пространство. Исчерпывающий подход состоял бы в том, чтобы рассмотреть все возможные топологии графов (или топологии определенного класса, например, все возможные деревья), найти наилучшее отображение всех их в пространство данных и выбрать лучшее. На практике, из-за комбинаторного взрыва, тестирование всех возможных топологий графов возможно только тогда, когда в графе присутствует небольшое количество узлов или при ограничительных ограничениях (например, только тривиальные линейные графы или предполагая ограниченный набор топологий с предопределенным числом и типами ветвления). Определение глобально оптимального вложения графа с заданной топологией обычно является сложной задачей из-за сложности энергетического ландшафта. Это означает, что на практике необходимо использовать оптимизационный подход, при котором и топология графа, и функция отображения должны изучаться одновременно.

Использование подхода, основанного на грамматиках, для построения такого алгоритма было предложено нами ранее [92,93]. Алгоритм начинается с начального графа G_0 и начального отображения $\phi_0(G_0)$. В простейшем случае исходный граф может быть инициализирован двумя узлами и одним ребром, а отображение может соответствовать сегменту первого главного компонента.

Затем набор заранее определенных грамматических операций, которые могут преобразовать как топологию графа, так и отображение, применяется, начиная с заданной пары $\{G_i,\ \phi_i(G_i)\}$. Каждая грамматическая операция Ψ^p создает набор новых вложений графа, возможно, с учетом набора данных X:

$$\{\{D^k, \phi(D^k)\}, k = 1 \dots s\} = \Psi^p\left(\{G_i, \phi_i(G_i)\}, X\right).$$

Для заданной пары $\{G_i,\ \phi_i(G_i)\}$, множества r различных («элементарных») операций $\{\Psi^1, \dots, \Psi^r\}$ (который мы называем «грамматикой»), и функции энергии $\overline{U}^{\phi}(X, G)$, на каждом шаге алгоритма определяется энергетически оптимальное пробной вложение графа определяется как:

$$\{G_{i+1}, \phi_{i+1}(G_{i+1})\} = \operatorname{argmin}_{\{D^k, \phi(D^k)\}} \left\{ U^{\phi(D^k)}(D^k, X) : \{D^k, \phi(D^k)\} \in \bigcup_{p=1\ldots r} \Psi^p\ (\{G_i, \phi_i(G_i)\}, X) \right\}$$

где $\{D^k, \phi(D^k)\}$ должен быть оптимизирован (соответствовать данным) после применения грамматики графа с использованием АЛГОРИТМА 1 с инициализацией, определяемой грамматикой.

Псевдокод этого алгоритма приведен ниже:

АЛГОРИТМ 2: ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ И ВЛОЖЕНИЯ ГРАФОВ НА ОСНОВЕ ГРАММАТИКИ ГРАФОВ

1. Инициализируйте текущее вложение графа некоторой топологией графа и некоторым начальным отображением $\{G_0, \phi_0(G_0)\}$.
2. Для текущего вложения графа $\{G_i, \phi_i(G_i)\}$, применим операции $\{\Psi^1, \ldots, \Psi^r\}$ из грамматики, и породим s пробных вложений графа $\{D^k, \phi(D^k), k = 1 \ldots s\}$.
3. Далее оптимизируем каждое пробное вложения графа, используя АЛГОРИТМ 1, и получаем множество s значений энергии $\{\overline{U}^{\phi(D^k)}(D^k)\}$.
4. Среди всех пробных вложений графа выбираем вложение с минимальной энергией $\{G_{i+1}, \phi_{i+1}(G_{i+1})\}$.

Повторяйте 2-4, пока граф не будет содержать необходимое количество узлов.

Заметим, что энергия $\overline{U}^{\phi}(X, G)$, используемая для выбора ортимального графа, ис обязательно совпадает с (1-3) и может включать в себя различные дополнительные штрафы, чобы снидать приоритеты определенных конфигураций (например, имеющих избытьчное ветвление). Различение энергетичеких функций $U^{\phi}(X, G)$, используемых для подгонки к данным вложения графа заданной структуры, от $\overline{U}^{\phi}(X, G)$, используемых для оптимизации структуры, позволяется добиваться желаемой гибкости в оптимизации графов.

5.7.4 Простые операции грамматики графов

Ниже определены две базовые грамматические операции “рассечь ребро пополам” и “добавить узел к узлу”.

ОПЕРАЦИЯ ГРАММАТИКИ ГРАФА "РАССЕЧЬ РЕБРО ПОПОЛАМ” <u>Применимо</u> к: любому ребру графа <u>Обновление структуры графа:</u> для заданного ребра {A,B}, соединяющего узлы A и B, удалите {A,B} из графа, добавьте новый узел C и введите два новых ребра {A, C} и {C,B}. <u>Обновление матрицы эластичности:</u> эластичность ребер {A,C} и {C,B} равна упругости {A,B}. <u>Обновление вложения графа:</u> C помещается в среднее положение между вложениями A и B.	ОПЕРАЦИЯ ГРАММАТИКИ ГРАФА "ДОБАВИТЬ УЗЕЛ К УЗЛУ” <u>Применимо к:</u> любому узлу графа <u>Обновление структуры графа:</u> для данного узла a добавьте новый узел C и введите новое ребро {A, C} <u>Обновление матрицы эластичности:</u> *Если A – лист (не центр зведы),* то модуль упругости{A,C} равен модулю упругости ребра, соединяющего A с соседней вершиной. Упругость новой звезды с центром A равна упругости звезды, центрированной в соседней точке. Если граф содержит только одно ребро, то задаются заранее определенные значения. *В другом случае* упругость ребра {A, C} - это средняя упругость всех ребер в звезде с центром в A, упругость звезды с центром в A не изменяется <u>Обновление вложения графа:</u> *Если A – лист (не центр зведы)* то C размещается на том же расстоянии и в том же направлении, что и ребро, соединяющее A и его соседа *В другом случае* C помещается в среднюю точку всех точек данных, для которых A является ближайшим узлом

Применение АЛГОРИТМА 2 с грамматикой графа, содержащей только операцию "РАССЕЧЬ РЕБРО ПОПОЛАМ", и начального графа, состоящего из четырех узлов, соединенных четырьмя ребрами без ветвления, создает замкнутую упругую главную кривую (называемую упругой главной окружностью, для простоты).

Применение АЛГОРИТМА 2 с грамматикой графа, содержащей как операции "РАССЕЧЬ РЕБРО ПОПОЛАМ", так и "ДОБАВИТЬ УЗЕЛ К УЗЛУ”, и начальный граф, состоящий из двух узлов, соединенных одним ребром, создает эластичное главное дерево.

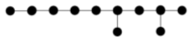
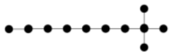
В случае дерева или других сложных графов выгодно улучшить алгоритм 2, предоставив возможность "отката" изменений структуры графа. Это дает возможность избавиться от ненужного ветвления или объединить разбитые ветви, созданные в истории оптимизации графа, если это энергетически обосновано (см. Рис. 7В). Эта возможность может быть достигнута путем введения сокращающейся грамматики. В случае деревьев грамматика сжатия состоит из двух операций "удалить листовой узел" и "сжать внутреннее ребро". Тогда рост графа может быть достигнут путем чередования двух шагов применения растущей грамматики с одним шагом применения сокращающейся грамматики. В каждом таком цикле в график будет добавлен один узел.

5.7.5 Явное управление сложностью главного графа

Во многих случаях может оказаться важным контролировать уровень ветвления аппроксиматора данных. Например, это происходит в том случае, если имеется некоторая априорная информация о структуре данных или об уровне шума. Чтобы справиться с этой ситуацией ElPiGraph может использоваться с параметром тюнинга α, который позволяет наказывать появление сложных точек ветвления. В частности, если. α=0, ветвление не наказывается, а пр $\alpha\approx1$ ветвления полностью запрещены. Рис. 9 иллюстрирует, используя стандартную базу данных Фишеровских ирисов и синтетический набор данных, как изменение этого параметра устраняет несущественные ветви подогнанного главного дерева, вплоть до их запрета и упрощения структуры главного дерева до простой главной кривой. Без этого штрафного термина в областях распределения данных могут появиться обширные ветви, характеризующиеся "толстым поворотом", т. е. когда увеличение локальной кривизны внутреннего базового многообразия приводит к увеличению локальной дисперсии набора данных (Рис. 9).

Изменение значения α от 0 до большего значения (например, 1) позволяет постепенно перейти от отсутствия чрезмерного штрафа за ветвление к эффективному запрету ветвления (таким образом, в результате будет построена главная кривая вместо дерева, см. Рис. 9).

Предполагается, что наиболее эффективным способом включения этого штрафа является упругая растяжимая часть $U_E^{\phi}(G)$ упругой энергии. Чтобы проиллюстрировать этот аспект, рассмотрим графовые структуры, каждая из которых имеет 11 узлов и 10 ребер одинаковой длины. Тогда, например, граф характеризуется вкладом $U_E^{\phi}(G) = 10\lambda$ в упругую энергию. Граф с одной звездой будет характеризоваться штрафом

$U_E^{\phi}(G) = 10\lambda + 3\alpha$, граф  характеризуется штрафом $U_E^{\phi}(G) = 10\lambda + 6\alpha$, а  штрафом $U_E^{\phi}(G) = 10\lambda + 8\alpha$.

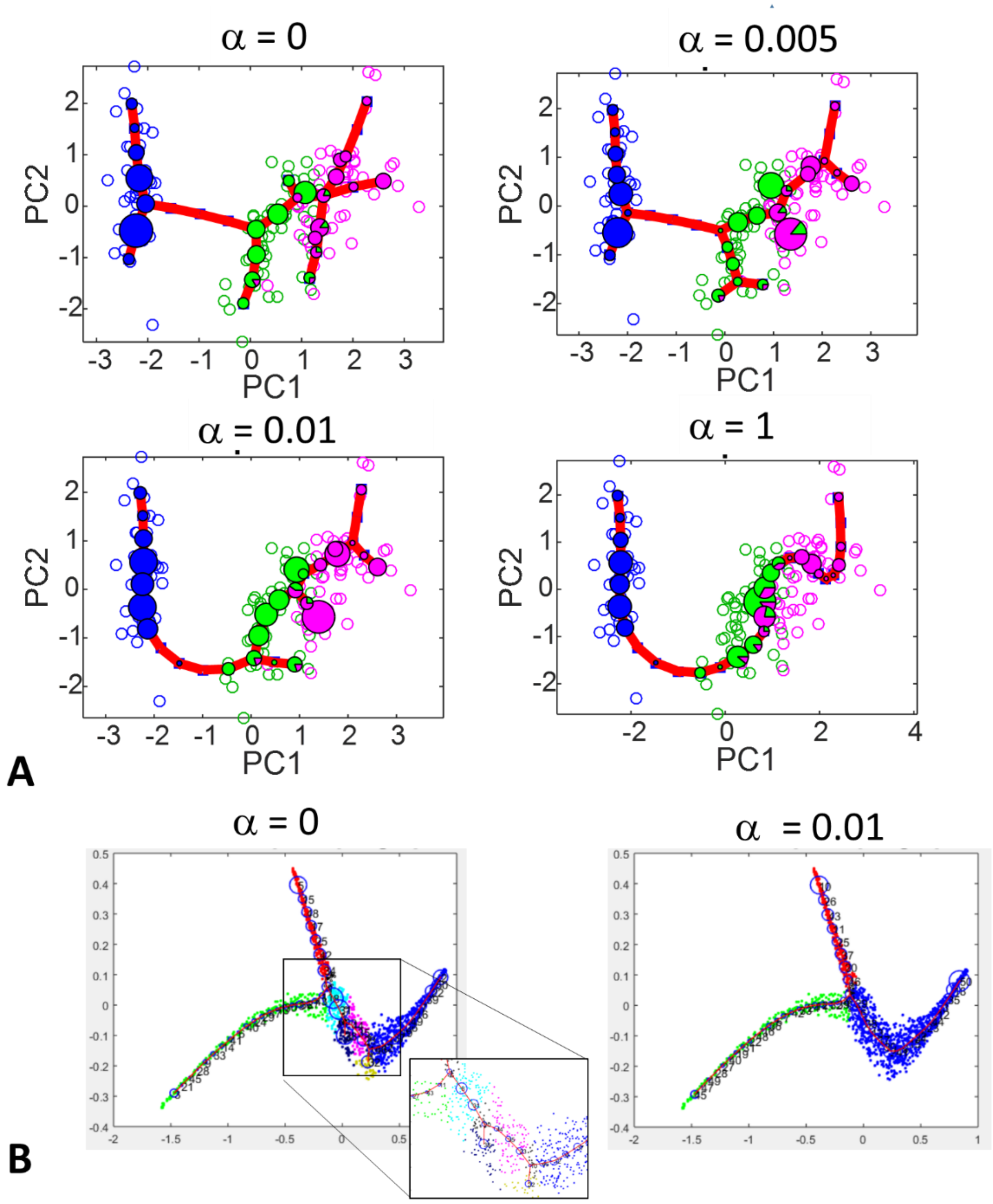


Рис. 9. Явный контроль за топологической сложностью в ElPiGraph с использованием параметра α.

(A) База данных Iris (классическая база по ирисам, исследованная Фишером), аппроксимированный ElPiGraph с параметрами по умолчанию, с использованием возрастающих значений α.

(B) синтетический набор данных, характеризующийся ”толстым поворотом" (когда локальная дисперсия набора данных увеличивается в области, характеризующейся наибольшей кривизной главной кривой). Используя явный контроль топологической сложности, можно подавлять малые ветви, сохраняя при этом главную. Небольшие фиктивные ветви появляются здесь из-за эффективного увеличения локальной размерности данных, которое не изменяет топологию данных.

Методологический подход, используемый упругими главными графами, не ограничивается реконструкцией одномерных аппроксиматоров данных. Подобно самоорганизующимся картам, главные графы, организованные в регулярные сетки, могут эффективно аппроксимировать данные многообразиями относительно внутренней размерности (до четырех измерений на практике из-за экспоненциального увеличения числа узлов). Ранее такой подход был реализован в методе упругих карт [65, 72] который требует введения непримитивных упругих графов, характеризующихся несколькими выборками подграфов (звезд) в определении упругой энергии. Метод упругих карт успешно применен для нелинейной визуализации данных в рамках нескольких областей знания [66, 101,102,103,104]. Концептуально, остается интересным исследовательским направлением для изучения применения методов упругих главных графов для реконструкции внутренних многообразий данных, характеризующихся переменной внутренней размерностью.

5.8 Выводы

В целом, ElPiGraph позволяет создавать гибкие и надежные аппроксиматоры больших наборов данных, характеризующихся высокой топологической и структурной сложностью. Более того, ElPiGraph не полагается на специальные методы уменьшения набора свойств или размерности, что делая его легко интегрируемым в различные технологические цепочки обработки данных. Ансамбли главных деревьев позволяют более надежное построение сложных аппроксиматоров данных по сравнению с любым методом построения одного древовидного приближения. Ансамблевый подход обеспечивает достоверные оценки предполагаемых нетривиальных характеристик данных (таких как ветвящиеся или исключенные области) и позволяет построить консенсусный главный граф, топология которого может быть более сложной по сравнению с простым деревом. В целом, это указывает на то, что ElPiGraph может быть полезным инструментом для все более сложного ландшафта данных научной литературы.

Метод ElPiGraph реализован на нескольких языках программирования и доступен онлайн:

- R https://github.com/sysbio-curie/ElPiGraph.R
- MATLAB https://github.com/sysbio-curie/ElPiGraph.M
- Python https://github.com/sysbio-curie/ElPiGraph.P

Детальное описание методов и алгоритмов доступно онлайн.

Теоретические основы метода и описание более ранних частных реализаций и тестов доступны в публикациях [65,66,72,75,92,93,101,102,105-108].

Эта глава основана на рукописи статьи [108], опубликованной в виде препринта (представлена в журнал). Описание приложений новой технологии, включающей ElPiGraph, описано в совместной публикации большой группы исследователей [95] (представлено в Nature), включающей исполнителей проекта и исследователей из следующих организаций:

1 Molecular Pathology Unit & Cancer Center, Massachusetts General Hospital Research Institute and Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA

2 Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02215, USA

3 Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02215, USA

4 Department of Computer Science and Technology, Tongji University, Shanghai 201804, China

5 Institut Curie, PSL Research University, F-75005 Paris, France

6 INSERM, U900, F-75005 Paris, France

7 MINES ParisTech, PSL Research University, CBIO-Centre for Computational Biology, F-75006 Paris, France

8 Department of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA.

9 Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA 02142, USA

10 Department of Mathematics and Computer Science, University of Palermo, Palermo 90123, ITALY

11 Department of Sciences for technological innovation, Euro-Mediterranean Institute of Science and Technology, Palermo 90139, ITALY

12 Shanghai Key Lab of Intelligent Information Processing, and School of Computer Science, Fudan University, Shanghai 200433, China

13 Department of Mathematics, University of Leicester, University Road, Leicester LE1 7RH, UK

14 Lobachevsky University, Nizhni Novgorod, Russia

15 Division of Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital, & Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute Boston, Massachusetts, USA.

16 Harvard Society of Fellows, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA

17 Harvard Stem Cell Institute, Cambridge, MA 02138, USA

Этот неформальный консорциум возник в 2018 г. для создания и освоения технологии по обработке биологических данных нового типа – транскриптом большого количества отдельных клеток. Наш метод ElPiGraph является одним их основных элементов этой новой технологии.

6 Мастер-классы и семинары для студентов, аспирантов и молодых ученых, проводимые А.Н. Горбанем

Под руководством Горбаня А.Н. была проведена серия установочных семинаров и мастер-классов для участников проекта, где были обсуждены траектории развития научных исследований участников проекта, определены результаты и сроки реализации. А.Н. Горбань провел публичные лекции для студентов (в ННГУ) и школьников (Лицей "Вторая Школа", Москва). Лекция А.Н.Горбаня «Икусственный Интеллект Послезавтра» записана и выложена в открытом доступе: https://www.youtube.com/watch?v=YkP-lJlt2UM

Список семинаров (в обратном хронологическом порядке):

- Середа Я., Золотых Н.Ю. – нейросетевая обработка ЭКГ данных
- Лобов С.А., Шамшин М. – нейросетевая обработка ЭМГ данных
- Тельных А.А., Шемагина О.В., Нуйдель И.В. - обработка видеоизображений и другое применение нейронных сетей
- Золотых Н.Ю. - обработка ЭКГ данных
- Зиновьев А.Ю. «Методы машинного обучения в современной молекулярной биологии: обучение без учителя»
- Середа Я.А. «Опыт применения глубокого обучения для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний по ЭКГ»
- Золотых Н.Ю. «Предобработка ЭКГ сигналов»
- Горбань А.Н. «Доклады на Всемирном конгрессе вычислительного интеллекта»
- Тельных А.А. «Преобразование видеопотока в поток семантической информации»
- Казаков А. «Квази и гиперболические аттракторы»
- Болотов М. «Исследование химерных состояний в нейронных сетях»
- Кузенков О. «Математическое моделирование наследственного поведения биологических систем»
- Стасенко С.В. «Inhibitory control of feature detection in visual cortex: a computational study. Dynamics of extracellular matrix molecular»
- Колосов А.В. «Исследование преобразований внешнего сигнала в модели таламокортикальной ячейки»
- Яхно В.Г. «О функциональных обязанностях, архитектуре и моделировании режимов обработки сенсорных сигналов в таламокортикальных сетях»
- Лобов С.А. «Задачи лаборатории нейростетевых технологий»
- Бирюков Р.С. «Нейро-нечеткое управление агентом в меняющейся среде»
- Середа Я.А. «Новая архитектура для нейросетей с активным вниманием»
- Смирнов Л.А. «Редукция Отта-Антонсена в сетях фазовых осцилляторов»

• Горбань А.Н. «Задачи проекта ‘Масштабируемые сети систем искусственного интеллекта для анализа данных растущей размерности’»
• Горбань А.Н. «Послезавтрашний искусственный интеллект»

7 Подготовка к публикации статей по результатам проекта

7.1 Опубликованные статьи в изданиях из коллекции Web of Science и Scopus:

1. A.N. Gorban, A. Golubkov, B. Grechuk, E.M. Mirkes, I.Y. Tyukin, Correction of AI systems by linear discriminants: Probabilistic foundations, Information Sciences 466 (2018), 303-322 – **(IF 2016 4.832, Q1 in Computer Science, Information Systems)**.
2. J. Lages, D.L. Shepelyansky, A. Zinovyev,. Inferring hidden causal relations between pathway members using reduced Google matrix of directed biological networks. PLoS ONE, 13(1) (2018). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190812 - (**IF 2016 2.806, Q1 in Multidisciplinary Sciences**)
3. S. Lobov, N. Krilova, I. Kastalskiy, V. Kazantsev, V.A. Makarov, Latent Factors Limiting the Performance of sEMG-Interfaces. Sensors 2018, 18, 1122. doi: 10.3390/s18041122 – (**IF 2016 2.677, Q1 in Instruments and Instrumentation**)
4. A. Naldi, C. Hernandez, N. Levy, G. Stoll, P.T. Monteiro, C. Chaouiya, T. Helikar, A. Zinovyev, L. Calzone, S. Cohen-Boulakia, D. Thieffry, L Paulevé. The CoLoMoTo Interactive Notebook: Accessible and Reproducible Computational Analyses for Qualitative Biological Networks, Front. Physiol., 19 June 2018, https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00680 - (**Frontiers in Physiology, IF 2016 4.134, Q1 in Physiology**)
5. N. Levy, A. Naldi, C. Hernandez, G. Stoll, D. Thieffry, A. Zinovyev, L. Calzone, L. Pauleve, Prediction of Mutations to Control Pathways Enabling Tumor Cell Invasion with the CoLoMoTo Interactive Notebook (Tutorial), Front. Physiol., 06 July 2018 | https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00787 **(Frontiers in Physiology, IF 2016 4.134, Q1 in Physiology**)
6. A.N. Gorban, Model reduction in chemical dynamics: slow invariant manifolds, singular perturbations, thermodynamic estimates, and analysis of reaction graph, Current Opinion in Chemical Engineering 21 (2018), 48-59. – (**Current Opinion in Chemical Engineering, IF 2016 3.403, Q1 in Engineering, Chemical)**
7. A.N. Gorban, N. Cabukoğlu, Basic model of purposeful kinesis. Ecological Complexity, 33 (2018)., 75–83. https://doi.org/10.1016/j.ecocom.2018.01.002 - (**IF 2016 1.784, Q3 in Ecology**)

8. I.Y. Tyukin, A.N. Gorban, K.I. Sofeykov, I. Romanenko, Knowledge transfer between artificial intelligence systems, Frontiers in Neurorobotics 12 (2018), https://doi.org/10.3389/fnbot.2018.00049 **(IF 2.606)**
9. A.N. Gorban, N. Cabukoğlu, Mobility cost and degenerated diffusion in kinesis models, Ecological Complexity 36 (2018), 16-21. (**IF 2016 1.784, Q3 in Ecology**)
10. A.N. Gorban, E.M. Mirkes, A. Zinovyev, Data analysis with arbitrary error measures approximated by piece-wise quadratic PQSQ functions, Proceedings of IJCNN 2018*⁾, paper #18525. https://doi.org/10.1109/IJCNN.2018.8489568
11. C.C. Tapia, J.A.V.-Atienza, I. Kastalskiy, S. DiezHermano, A.S. Jimenez, V.A. Makarov, Cognitive Neural Network Driving DoF-Scalable Limbs in Time-Evolving Situations, Proceedings of IJCNN 2018*⁾, paper #18786. https://doi.org/10.1109/IJCNN.2018.8489562
12. I.Y. Tyukin, A.N. Gorban, D. Prokhorov, S. Green, Efficiency of Shallow Cascades for Improving Deep Learning AI Systems, Proceedings of IJCNN 2018*⁾, paper #18433. https://doi.org/10.1109/IJCNN.2018.8489266
13. Tyukin, I., Gorban, A. N., Calvo, C., Makarova, J., & Makarov, V. A. High-Dimensional Brain: A Tool for Encoding and Rapid Learning of Memories by Single Neurons. Bulletin of Mathematical Biology, 2018 1–33. https://doi.org/10.1007/s11538-018-0415-5 (**IF 2016 1.26, Q3 in Biology, Q3 in Mathematical and Computational Biology**)**⁾.

*⁾ Труды ежегодной всемирной конференции IJCNN (International Joint Conference in Neural Networks) публикуются IEEE и индексируются в Scopus и в Web of Science (core collection). Данные три статьи уже проиндексированы в Scopus и будут проиндексированы в Web of Science в ближайшее время.

**⁾ В статье 13 из списка этого раздела есть благодарности грантам нескольких российских фондов, так как участие различных авторов на различных этапах жанной работы поддердивалось различными грантами. Во всех остальных статьях 1-12 из списка этого раздела упоминается только один российский проект, данный проект № 14.Y26.31.0022.

Таким образом, план по публикациям первого года выполнен даже без учета статьи 13 из списка этого раздела: опубликовано 12 индексируемых статей, из них 6 статей в изданиях Q1 (WoS).

7.2 Работы, представленные в рецензируемые журналы или конференционные сборники, а также препринты:

1. A.N. Gorban, V.A. Makarov, I.Y. Tyukin, The unreasonable effectiveness of small neural ensembles in high-dimensional brain, Physics of Life Reviews, 2019, accepted. https://arxiv.org/pdf/1809.07656.pdf.
2. I.Y. Tyukin, A.N. Gorban, S. Green, D. Prokhorov, Fast Construction of Correcting Ensembles for Legacy Artificial Intelligence Systems: Algorithms and a Case Study, Information Sciences, 2019, accepted. https://arxiv.org/pdf/1810.05593.pdf
3. A.G. Korotkov, A.O. Kazakov, T.A. Levanova, G.V. Osipov, The dynamics of ensemble of neuron-like elements with excitatory couplings, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 2019, accepted.
4. A.N. Gorban, I. Romanenko, R. Burton, I.Y. Tyukin, One-Trial Correction of Legacy AI Systems and Stochastic Separation Theorems. Informational Sciences, 2019, accepted.
5. I.Y. Tyukin, D. Iudin, F. Iudin, T. Tyukina, V. Kazantsev, I. Mukhina, A.N. Gorban, Simple model of complex dynamics of activity patterns in developing networks of neuronal cultures. PLoS One, Submitted. https://arxiv.org/abs/1812.09611
6. Chen H., Albergante L., Hsu J.Y., Lareau C.A., Bosco G.L., Guan J., Zhou S., Gorban A.N., Bauer D.E., Aryee M.J., Langenau D.M., Zinovyev A., Buenrostro J.D., Yuan G.-C., Pinello L. STREAM: Single-cell Trajectories Reconstruction, Exploration And Mapping of omics data. Nature Communication, submitted (bioRxiv. 2018 Jan 1:302554) https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2018/04/18/302554.full.pdf
7. L Albergante, EM Mirkes, H Chen, A Martin, L Faure, E Barillot, L Pinello, AN Gorban, A Zinovyev, Robust and scalable learning of data manifolds with complex topologies via ElPiGraph. https://arxiv.org/abs/1804.07580.
8. S. Sidorov, On the 1-convexity of random points in the d-dimensional spherical layer, https://arxiv.org/abs/1806.04732.
9. A.N. Gorban, B. Grechuk, I.Y. Tyukin, Augmented Artificial Intelligence: a Conceptual Framework, https://arxiv.org/abs/1802.02172
10. IA Lazarevich, SV Stasenko, MA Rozhnova, EV Pankratova, AE Dityatev, VB Kazantsev, Dynamics of the brain extracellular matrix governed by interactions with neural cells, https://arxiv.org/abs/1807.05740
11. T.A. Yakhno, V.G. Yakhno, A study of structural organization of water and aqueous solutions by means of optical microscopy, https://arxiv.org/abs/1809.00906.

12. E.V. Pankratova, A.I. Kalyakulina, S.V. Stasenko,·S.Yu. Gordleeva, I.A. Lazarevich, V.B. Kazantsev, Neuronal synchronization enhanced by neuron-astrocyte interaction, Nonlinear Dynamics, 2018 (submitted)
13. L Albergante, J Bac, A Zinovyev. Estimating the effective dimension of large biological datasets using Fisher separability analysis. IJCNN 2019, submitted.
14. Ya.A. Sereda, S.V. Alekseev, A.D. Koneva, R.D. Kataev, M.P. Protas, G.V. Osipov, ECG Segmentation by Neural Networks: Errors and Correction, IJCNN 2019, submitted. https://arxiv.org/pdf/1812.10386.pdf
15. S.V. Sidorov, N.Yu. Zolotykh, On the linear separability of random points in the d-dimensional spherical layer and in the d-dimensional cube, IJCNN2019, submitted.
16. O. Kuzenkov, A. Morozov. Towards constructing a mathematically rigorous framework for modelling evolutionary fitness. Bulletin of Mathematical Biology, submitted.
17. S.K. Sandhu, A. Morozov, O. Kuzenkov. Revealing Evolutionarily Optimal Strategies in Self-Reproducing Systems via a New Computational Approach. Bulletin of Mathematical Biology, submitted
18. О.А. Кузенков, Г.В. Кузенкова «Распознавания качественных характеристик эволюционно устойчивых стратегий поведения» на 26-ую Международную конференцию серии "Математика. Компьютер. Образование", симпозиум "Биофизика сложных систем: вычислительная биология и молекулярное моделирование". г. Пущино, 2019

7.3 Тезисы докладов

1. S.V. Stasenko, M.A. Rozhnova, E.V. Pankratova, I.A. Lazarevich, V.B. Kazantsev Nonlinear Dynamics in the Two-Dimensional Mathematical Model of the Extracellular Matrix of the Brain, Section NEURODYNAMICS & ARTIFICIAL INTELLIGENCE at the international conference “Volga Neuroscience meeting 2018”, NIZHNY NOVGOROD – SAMARA – NIZHNY NOVGOROD, RUSSIA, JULY 22-27, 2018 (постерный доклад)
2. А.И. Калякулина, Е.В. Панкратова, С.В. Стасенко, С.Ю. Гордлеева, И.А. Лазаревич, В.Б. Казанцев. Астроцитарная регуляция постсинаптической клеточной активности в нейроглиальных сетях. Труды XXII научной конференции по радиофизике, с. 478-481, 2018. http://www.rf.unn.ru/rus/sci/books/18/index.html (секционный доклад)
3. Rozhnova M.A., Pankratova E.V, Lazarevich I.A., Stasenko S.V., Kazantsev V.B., Bifurcations leading to periodic solutions in mathematical model of neural extracellular matrix, 2018, Shilnikov Workshop (секционный доклад)

4. Осипов Г.В. «Структуры в сети локально и глобально связанных нейроноподобных элементов» // II международная школа-конференция молодых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (DCNAIR 2018), 8-10 октября 2018, Саратов (приглашенный доклад);
5. Бирюков Р.С. «Оптимальное обобщенное H_2-управление и фильтрация в линейных объектах» // II международная школа-конференция молодых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (DCNAIR 2018), 8-10 октября 2018, Саратов (пленарный доклад);
6. Болотов М.И., Смирнов Л.А., Осипов Г.В., Пиковский А.С. «Сложные химерные состояния в системе фазовых осцилляторов» // II международная школа-конференция молодых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (DCNAIR 2018), 8-10 октября 2018, Саратов (секционный доклад);
7. Бирюков Р.С., Левин В.А. «Планирование движения мобильного агента в динамическом окружении» // II международная школа-конференция молдых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (DCNAIR 2018), 8-10 октября 2018, Саратов (секционный доклад)
8. Кузенков О.А. «Информационные технологии распознавания эволюционно устойчивого поведения» на XIII Международной конференции «Современные информационные технологии и ИТ-образование». МГУ, Москва, 29 ноября - 2 декабря 2018 года.
9. Кузенков О.А., Рябова Е.А., Рябов В.И. «Информационно-компьютерная поддержка распознавания эволюционно-устойчивых миграций зоопланктона» на Международной конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики», ВГУ, г. Воронеж, 18 - 20 декабря 2018 г.
10. Шамшин М.О., Крылова Н.П., Бажанова М., Казанцев В.Б., Макаров В.А., Лобов С.А. «Self-organizing maps of electromyography patterns (Самоорганизующиеся карты электромиогрфических паттернов)», 6-12 июля 11-й нейронаучный форум FENS 2018, г. Берлин, Германия, стендовый доклад
11. Лобов С.А., Макаров В.А., Казанцев В.Б.Self-learning robot controlled by stdp-driven neural network,Section NEURODYNAMICS & ARTIFICIAL INTELLIGENCE at the international conference “Volga Neuroscience meeting 2018”, NIZHNY NOVGOROD – SAMARA – NIZHNY NOVGOROD, RUSSIA, JULY 22-27, 2018 (секционный доклад)

7.4 Лаборатория в Интернете

Интернет страница лаборатории, где представлен проект, основные достижения и публикации http://dalab.unn.ru/.

Github страница лаборатории, где постепенно консолидируются открытые коллекции данных и программные разработки https://github.com/lamhda.

8 Организация симпозиума по тематике проекта

1. 7 - 15 июля 2018 года на объединенной конференции по нейронным сетям (The International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)) в рамках Всемирного Конгресса по Вычислительному Интеллекту (World Congress in Computational Intelligence, WCNN) в Рио-де-Жанейро, Бразилия была организована специальная секция Всемирного конгресса «Нейронный интеллект послезавтра» (Neural Intelligence After Tomorrow) для представления результатов проекта. Было представлено три доклада исполнителей проекта, имеющих международную репутацию (А.Н. Горбаня, И.В. Тюкина, В.А. Макарова), для представления открытия новой лаборатории как значимого научного события и для включения лаборатории в международные консорциумы.

2. 22 - 27 июля 2018 года на теплоходе, следующем по курсу Нижний Новгород – Самара - Нижний Новгород, состоялась международная конференция «Нейродинамика и искусственный интеллект» (Neurodynamics and Artificial Intelligence) в рамках международного симпозиума по нейронаукам «Volga Neuroscience Meeting», посвященная актуальным проблемам нейродинамики и искусственного интеллекта. Организатором конференции был Нижегородский государственный университет им.Н.И.Лобачевского.

Конференция собрала достаточно представительный состав участников, 37 человек, из которых 29 – ведущие ученые в области исследования динамики живых систем и нейронауки, в частности, сотрудники зарубежных университетов и исследовательских центров (Великобритании, Германии, Испании, Китая, США, Франции, Турции, Мексики). Россию представляли исследователи из Москвы, Калининграда, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода и Саратова. Среди участников было много молодых исследователей, в том числе и из России. Программа конференции была крайне насыщенной, и включала в себя пленарные часовые доклады наиболее выдающихся ученых в области (2-3 доклада от каждой конференции в рамках симпозиума, объединяющего конференции по различным областям нейронауки), секционные доклады приглашенных ученых, 2 постерных сессии студентов, аспирантов и молодых ученых.

Научная работа конференции проходила в двух секциях: основная секция (доклады ведущих ученых, секция 1), 2 постерные сессии для студентов, аспирантов и молодых ученых (секция 2). Также были сделаны три пленарных доклада (продолжительностью 50 минут каждый) выдающихся ученых: «Эффективный компромисс в нейронных связях и нейронной активности» (Чансонг Жоу, Баптистский университет Гонконга, Китай, Индекс Хирша 37), «Динамика крупномасштабных сетей с эпилепсией в мозге» (Клаус Ленертц, Университет г.Бонн, Германия, Индекс Хирша 50), «Биологически реалистичные модели ритмогенерирующих контуров» (Андрей Шильников, Университет штата Джорджия, США, Индекс Хирша 19). В рамках основной секции выступали приглашенные докладчики (блоки по 3-4 доклада длительностью 30 минут каждый). Также были организованы стендовые доклады, чтобы дать возможность сделать доклады всем заинтересованным молодым участникам конференции. Всего на конференции было сделано 38 докладов.

9 Участие ведущего ученого и членов научного коллектива в конференциях, научных семинарах, симпозиумах

Коллектив исполнителей проекта принял участие в следующих конференциях и семинарах:

1. 7 - 15 июля 2018 года, объединенная конференция по нейронным сетям (The International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)) в рамках Всемирного Конгресса по Вычислительному Интеллекту (IEEE World Congress in Computational Intelligence, WCNN) в Рио-де-Жанейро, Бразилия. Организована *специальная секция* Всемирного конгресса «Нейронный интеллект послезавтра» (Neural Intelligence After Tomorrow) для представления результатов проекта. Представлено *три доклада* исполнителей проекта (А.Н. Горбань, И.В. Тюкин, В.А. Макаров).
2. 16-17 октября 2018 года. Открытые инновации. Источники цифрового прорыва , Московский международный форум инновационного развития 2018, Россия, Мо сква, Инновационный центр «Сколково». А.Н. Горбань, приглашенный доклад. По итогам форрума агенство РИА новости опубликовало интервью с А.Н. Горбанем. https://ria.ru/science/20181025/1531400759.html .

3. 22 - 30 июня 2018 года, международный семинар «Complex Heterogeneous Multiphase Systems» Эдинбург, Великобритания, Горбань А.Н., приглашенный доклад (Keynote).
4. 30 июня -7 июля 2018 года, международный семинар «International Workshop on Nonequilibrium Thermodynamics IWNET 2018» Синт-Михильсгестель, Нидерланды Горбань А.Н., приглашенный доклад (Keynote).
5. II международная школа-конференция молодых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике», 8-10 октября 2018, Саратов, Осипов Г.В., Бирюков Р.С., Левин В.А., Болотов М., приглашенные доклады;
6. XIII Международной конференции «Современные информационные технологии и ИТ-образование». МГУ, Москва, 29 ноября - 2 декабря 2018 года, Кузенков О.А., приглашенный доклад;
7. Международная конференция «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики», ВГУ, г. Воронеж, 18 - 20 декабря 2018 г, Кузенков О.А., приглашенный доклад.
8. 6-12 июля 11-й нейронаучный форум FENS 2018, г. Берлин, Германия, Лобов С.А., стендовый доклад;
9. 22-27 июля Volga Neuroscience Meeting 2018, Section NEURODYNAMICS & ARTIFICIAL INTELLIGENCE, Н.Новгород – Самара – Н.Новгород, Лобов С.А., Макаров В.А., Казанцев В.Б., секционный доклад, Стасенко С.В., Лазаревич И.А., стендовый доклад;
10. XXII научная конференция по радиофизике, Нижний Новгород, 15-22 мая 2018 г., Рожнова М.А., Панкратова Е.А., устный доклад.
11. Shilnikov Workshop, Нижний Новгород, 17-19 декабря 2018 г, Рожнова М.А., Панкратова Е.А., стендовый доклад.

10 Оснащение лаборатории оборудованием, материалами и комплектующими для проведения исследований

С целью выполнения научно-исследовательских работ по проекту было закуплено специализированное вычислительное оборудование «Программно-аппаратный нейровычислительный комплекс» в составе: вычислительный узел с аппаратным нейроускорителями, вычислительные станции с повышенной шумоизоляцией и высокоскоростными интерфейсами, тонкие клиенты для предобработки данных, мобильные станции для разметки и предобработки данных, рабочей станции для регистрации видео- и аудио данных, рабочей станцией для предобработки данных, а также «Программно-аппаратный комплекс для предобработки данных». Офисные помещения лаборатории оснащены необходимой мебелью и оргтехникой.

11 Отбор коллекций и потоков данных для детального анализа

Для решения задачи обнаружения номера вагона на видеоизображении в реальном времени была собрана база данных изображений поездов, проходящих мимо камеры видеонаблюдения, установленной на железнодорожной станции. Из полученных видеороликов были отобраны те кадры, на которых виден номер железнодорожного вагона или цистерны. Общее число отобранных кадров составляет 1139 изображений. Все изображения были приведены к размеру 640×480 пикселей и обесцвечены (приведены к формату в оттенках серого). Разметка была проведена вручную следующим образом: на каждом из указанных изображений была помечена область, содержащая номер железнодорожного вагона. Размер минимальной апертуры детектора был установлен в 54×18 пикселей. Затем, окрестность каждой размеченной области экспортируется в обучающую выборку в качестве образцов полезного сигнала. Размер полученной выборки зависит от степени перекрытия размеченного объекта и сканирующей системы детектора.

https://github.com/telnykha/trains_dataset

Новая база данных аннотированных ЭКГ LUDB содержит 200 10-секундных электрокардиограмм с 12 отведениями (ЭКГ), записанных с частотой 500 Гц. Границы существенных точек (волн и комплексов) аннотированы вручную врачами-кардиологами. База данных представляет различные морфологии сигналов. Кроме того, для каждой записи указан диагноз. База содержит 143 записи с синусовым ритмом, 4 - с синусовой тахикардией, 25 - с синусовой брадикардией, 8 - с синусовой аритмией, 2 - с нерегулярными синусовым ритмом, 19 - несинусовым ритмом.

http://www.cyberheart.unn.ru/database

В результате выполнения первого этапа работы была набрана экспериментальная база данных по ЭМГ-паттернам во время выполнения различных жестов руки в синтетических и игровых тестах с помощью ЭМГ-интерфейса. База данных, соответствующая синтетическим тестам опубликована, в общем доступе: https://github.com/UNNLobachevsky/EMG_data_for_gestures.

Собрана большая коллекция записей спонтанной биоэлектрической активности первичных культур клеток гиппокампа на разных этапах развития in vitro (DIV).

Клетки гиппокампа получали от 18-дневных эмбрионов мыши C57BL/6. В результате выполнения хирургических манипуляций выделенные гиппокампы подвергались механическому измельчению и ферментативной диссоциации 0,25% раствором трипсина (Gibco, США). Полученная суспензия клеток раскапывалась в центр мультиэлектродной матрицы MEA 60 (Multichannel Systems, Германия), предварительно покрытой полиэтиленимином (Sigma, США) для повышения адгезии клеток на их поверхность. Исходная плотность клеток на матрице составляла 9000кл./мм2. Культивирование первичных культур осуществлялось в культуральной среде, содержащей 94,5% Neurobasal mediumTM (Thermo Fisher Scientific, США), 4% B27 supplement (Thermo Fisher Scientific, США), 1% L-glutamine (Thermo Fisher Scientific, США), 0,5% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) в условиях CO2-инкубатора (MCO-18AIC, Sanyo) при температуре 35.5oC и газовой смеси, содержащей 5% CO2

Регистрация спонтанной биоэлектрической активности проводилась с помощью программы MC RackTM (Multichannel Systems, Германия).

Некоторые из культур на определенных сроках культивирования подвергались воздействию острой нормобарической гипоксии по оригинальной методике – путем замены нормоксической культуральной среды на среду с низким содержанием кислорода в течение 10 минут.

Данные предобработаны и анализируются. Подробнее о экспериментах с культурами и о полученных данных рассказано в разделе 18 данного отчета

Наши международнае партнеры предоставили для работы обширные коллекции данных о транскриптомах отдельных клеток (scRNA-Seq данные). В данном отчете приведен пример анализа scRNA-Seq ланных, относящихся к гематопоэзису (раздел 5.5.). Для получения этих данных использовалась scRNA-Seq технология для секвенирования 4 различных популяший клеток: common myeloid progenitors (CMPs), granulo-monocyte progenitors (GMPs), megakaryocyte-erythroid progenitors (MEPs), and dendritic cells (DCs) [96].

Мы также систематически используем открытые источники данных, такие, как Атлас Раковых Геномов (TCGA) и другие.

12 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Оценка эффективной размерности больших биологических наборов данных с использованием анализа разделимости методом линейных дискриминантов Фишера

Резюме. Современные наборы данных все чаще характеризуются большим количеством признаков (большой размерностью). Однако, соответстующие многомерные облака точек данных характеризуются структурами, которые существенно снижают их эффективную размерность (ЭД) в связи с присутствием в данных кластеров, расположения точек данных в окрестности малоразмермых множеств или многообразий, или феномену мелкозернистой комковатости (микрокластеризации) данных. В этой главе мы систематически тестируем оценки эффективной размерности, основанные на свойствах отделимости точек данных, на нескольких искусственных и реальных наборах данных. Нами было показано, что мера эффективной размерности, использующая свойства отделимости, дает результаты сравнимые с существующими методами оценки, и может применяться в широком диапазоне значений размерности. В случае добавления шума к данным, введенная мера обладает рядом преимуществ по сравнению с существующими методами. Более того, исследования отделимости точек данных позволяют оценивать эффективную размерность в тех случаях, когда в пространстве данных не существует никакого маломерного вложенного многообразия.

12.1 Введение

Многомерные данные становятся все более доступными в практических задачах во многих областях науки и инженерии. Большое число разрабатываемых подходов, связанных с машинным обучением, направлены на анализ и извлечение полезной информации из многомерных данных, для чего данные часто трактуются как многомерные облака точек данных. Одной из основных характеристик многомерного облака данных является такая их характеристика как эффективная размерность. Эффективная размерность также часто называется внутренней размерностью (intrinsic dimensionality, ID), подразумевая наличие объекта меньшей размерности вложенного в многомерное пространство данных. В этой главе мы будем использовать термины эффективной и внутренней размерности (ID) как синонимы. Нестрого говоря, ID соответствует эффективному числу переменных, которое требуется для того, чтобы аппроксимировать данные с достаточной точностью ID может измеряться глобально и локально (например, с помощью сегментирования облака данных) [109].

Для формализации и вычисления ID было предложено множество конкурирующих между собой подходом. Мы отсылаем читателя к другим работам для получения полного представления о существующих методах [109, 110]. Компактный обзор наиболее используемых существующих подходов к вычислению ID также приведен ниже в разделе «Определение и измерение эффективной размерности».

Несмотря на большое разнообразие существующих определений эффективной размерности, большая часть из них подразумевает существование сравнительно малоразмерного множества (объекта) вложенного в многомерное пространство, так что большая часть точек данных располагается в его окрестности. Более того, часто подразумевается, что это вложенное множество преставляет из себя многообразие, так что набор точек данных моделируется как равномерно распределенная выборка на поверхности многообразия с добавлением шума, следующего опреленной простой модели. Также на практике размерность многообразия предполагается малой и в абсолютных значениях. Например, любое полезное нелинейное многообразие должно иметь внутреннюю размерность не выше трех или четырех.

Концепция вложенного многообразия, однако, не обязана быть универсальной в случае реальных данных. Даже если малоразмерное вложенное множество является хорошей моделью, оно может иметь более сложную структуру чем многообразие – например, оно может содержать точки ветвления или характеризоваться переменной внутренней размерностью. Такие объекты как главные деревья, главные графы или главные кубические комплексы (прямые произведения графов) были предложены для того, чтобы иметь дело с подобными сложными случаями [74,93]. В случае существоваиния хорошо определенной кластерной структуры, вложенное множество может трактоваться как разрывное (например, возможно использование модели главного леса [108]).

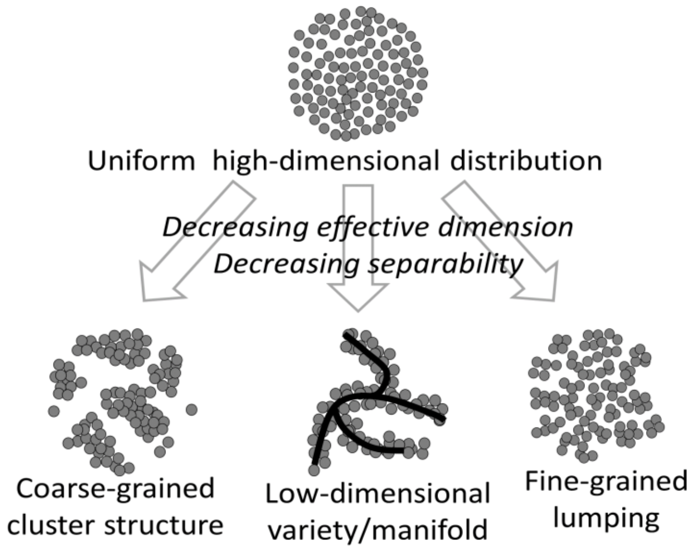


Рис. 1: Стереотипные сценарии неоднородностей реальных многомерных наборов данных, которые могут приводить к уменьшению эффективной размерности данных. (Сверху) Простейшей моделью многомерных данных является близкое к равномерному многомерное распределение. В этом случае при анализе таких данных может использоваться феномен “благословения высокой размерности". (Внизу справа). Облако точек данных может быть характеризовано сравнительно небольшим числом хорошо отделенных друг от друга кластеров. (Внизу в центре) Облако точек данных может быть расположено в окрестности малоразмерного множетва (многообразия, в простом случае). (Внизу слева) Облако точек данных может быть охарактеризовано неоднородностью по типу мелкозернистой «комковатости», наличием множества мелких и плохо определенных кластеров, которые не организованы в структуру более высокого порядка (как маломерное многообразие). Любое из нарушение однородности может быть характеризовано как уменьшение эффективной размерности данных ID по сравнению с полным числом признаков, формирующих пространство.

С другой стороны, типичным ментальным образом «истинного многомерного» облака точек данных является равномерное распределение определенное на n-размерной сфере или гиперкубе, где $n \gg 1$ (как минимум, несколько десятков). Примечательно, что в этом случае методы анализа таких облаков могут воспользоваться феноменом “благословения размерности", который приводит к тому, что любые два вектора данных почти ортогональны с большой вероятностью и что любая точка данных с большой вероятностью линейно отделима от всех остальных точек в облаке данных [62]. Свойства отделимости могут быть, например, использованы для не-деструктивной (не требующей переобучения) корректировки масштабных систем искусственного интеллекта [1,30,34]. В этом смысле истинно многомерные распределения данных характеризуются «простотой» в противоположность маломерным множествам, которые могут иметь достаточно нетривиальную нелинейную, ветвящуюся или дырчатую структуру.

Реальные наборы данных могут характеризоваться свойствами, которые может быть трудно охарактеризовать в рамках вышеупомянутых простых моделей. В частности, реальные наборы данных значительно уклоняются от и нарушают предположение о независимой, одинаково распределенной случайной выборке. Неоднородность данных может проявлять себя в существовании микрокластерной «комковатой» структуры, которая не организована глобально в маломерное вложенное множество [1]. Такие микрокластеры могут быть необнаружимы стандартными кластерными подходами в связи с их малым размером, размытостью границ и нестабильностью. Существование такого мелкозернистой неоднородности в данных (Рис. 1) также может рассматриваться как способ понизить эффективную размерность данных. Например, такая структуа приводит к разрушению свойств отделимости и концентрации мер и делает данные более схожими с равномерными распределениями меньшей, чем полная, размерности.

Одно и тоже облако точек данных может содержать в себе области, характеризуемые различными типами структур, описаными выше, в различных областях пространства данных – следовательно облако точек данных может быть охарактеризовано переменной эффективной размерностью. В этом контексте представляет важность ответ на два вопроса: 1) какие части облака точек данных могут быть с достаточной точностью аппроксимированы маломерными объектами (например, главными кривыми или деревьями), а какие части не могут? 2) для тех частей облака точек данных, которые не могут быть описаны как имеющие малую эффективную размерность, можно ли сказать насколько мы близко к сценарию “благословения размерности" и насколько мы можем воспользоваться им? В данной главе мы предлагает вариант ответа на оба этих вопроса.

В рамках работы по данному проекту были доказаны теоремы о стохастической отделимости (см. Главы 1, 2), которые могут быть использованы с целью охарактеризовать свойста многомерных облаков точек данных вычислительно эффективным способом. Был предложен удобный подход с использованием линейных Фишеровских дискриминантов (см. [1,34,62] и другие главы этого отчета). Было показано, что такой подход может быть использован для оценки локальной эффективной размерности данных, при этом учитывая различные типы организации неоднородности в данных (Рис. 1). Данный подход к оценке эффективной размерности применяется ниже для демонстрации его эффективности в случае анализа биологических данных, с целью извлечения информации полезной для определения дальнейших этапов аналиа.

12.2 Способы определения и измерения эффективной размерности данных

Несмотря на широкое использование словосочетания эффективной (или внутренней) размерности данных в машинном обучении, сам термин не имеет консенсусного определения [109]. Одно из первых использований термина уходит корнями в контекст анализа сигналов и обозначает минимальное число параметров, необходимое генератору сигнала, с тем, чтобы с достаточной точностью аппроксимировать сигналы из определенного набора [111]. Другие авторы [112, 113] определяют эффективную размерность облака точек данных как n, если это облако целиком размещается в n-размерном многообразии в R^n без потери (либо с минимальной потерей) информации. Это и подобные ему определения основаны на так называемой *гипотезе многообразия*, заключающейся в том, что данные предполагаются выборкой из n-размерного многообразия с добалением сранительно малого шума. Следуя этой гипотезе, цель определения эффективной размерности является нахождение n.

Несмотря на то, что многие определения эффективной размерности позволяют обозначить задачу и осмыслить ее, они не являются конструктивными, т.е. не содержат рецепта вычисления эффективной размерности. В течение нескольких десятилетий исследователи разработали множество способов оценки эффективной размерности данных, которые грубо могут быть классифицированы на следующие группы (детальное описание см. в [109]).

Топологические методы предоставляют явную оценку топологической размерности (например, определенной как покрывающую размерность или размерность Хаусдорфа) многообразий. Однако, их применение непрактично в большинстве приложений [109,115,116]. *Фрактальные методы* базируются на теории фрактальной геометрии и используют идеи, изначально разработанные для изучения размерности странных аттракторов. *Проективные методы* используют разнообразные подходы (такие как метод главных компонент или многомерное шкалирование), которые проецируют данные в некоторое наименьшее подпространство минимизирующее определенную функцию цены (например, ошибку реконструкции в ISOMAP), вплоть до порогового значения [117,118,67]. *Методы из теории графов* используют свойства масштабируемости графов, такие как рост длины минимального остоного дерева [119]. Наконец, методы категории *Ближайших соседов* исследуют локальные свойства данных, таких как свойства распределения точек, расстояний, или углов. Некоторые из этих оценок используют свойства концентрации мер в многомерных пространствах [114, 120-122].

Классическим примером метода оценивающего эффективную размерность является фрактальный метод корреляционной размерности [123], основанной на математическом факте, используемом многими методами, о том, что число точек в шаре растущего радиуса r зависит экспоненциально от эффективной размерности многообразия, на котором лежат точки данных. Процесс подсчета выполняется с использоанием так называемой корреляционной суммы:

$$C(r) = \lim_{N\to\infty} \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i<j} \mathcal{H}(r - ||\mathbf{x}(i) - \mathbf{x}(j)||)$$

где $\mathcal{H}$ - функция Хэвисайда. Размерность n определеяется пределом :

$$n = \lim_{r\to 0} \frac{\log C(r)}{\log r}$$

На практие n оценивается через построение графика значений корреляционной суммы от значений радиуса в логарифмических координатах, и определения наклона аппроксимирующей прямой.

Как обсужалось ранее в [110], идеальная оценка эффективной размерности должна быть устойчива к шуму, эффектам высокой размерности и многомасштабности данных. Также желательно, чтобы оценка имела достаточную точность (разрешение) и была вычислительно эффективной. На данный момент, является затруднительным определить метод, удовлетворяющий всем этим требованиям одновременно – по этой причине, на практике применяется ансамблевый подход, в котором одновременно используются несколько альтернативных методов оценки эффективной размерности данных.

Оценки подобные корреляционной размерности сопосталяют единственное значение размерности для всего набора данных и принадлежат, таким образом, к категории глобальных оценок эффективной размерности. Разумеется, реальные пространства данных могут содержать области, характеризующиеся различной локальной размерностью. В этом случае, облако точек данных может быть исследовано с использованием локальных оценок размерности, так что размерность оценивается отдельно в некоторой окрестности каждой точки данных. Чаще всего такая окрестность определяется как многомерный шар определенного радиуса, с центром в исследуемой точке пространства. Другой способ определения окрестности состоит в определении k ближайших соседей. Такой подход также позволяет применять и глобальные оценки размерности в качестве локальных. Также возможно применение сегментации данных на связные области по какому-либо критерию, и вычисление размерности каждой их них – однако, на практике это может приводить к нежелательным краевым эффектам.

Идея оценки локальной размерности состоит в нахождении корректного масштаба на котором гипотетическое многообразие данных может быть локально аппроксимировано касательным линейным пространством [110]. Также часто используется гипотеза о том, что данные в каждой локальной окрестности распределены равномерно в n-мерном шаре [114, 120-122]. На практике оценки локальной размерности оказываются чувствительными к выбору масштаба и автоматический способ определения размера окрестности может быть затруднительным, поскольку он должен балансировать противоположные требования к нему [109, 124]. В идеале окрестность точки должна быть достаточно большой по сравнению с масштабом шумовой составляющей в данных, и содержать достаточное количество точек чтобы обеспечить устойчивую оценку размерности тем или иным методом. В то же время, окрестность должна быть достаточно малой, чтобы многообразие данных можно было бы считать локально плоским.

12.3 Определение внутренней размерности данных на основе свойств разделимости

В данной работе мы используем подходы, разработанные в рамках данного проекта (теоремы стохастической отделимости) для оценки эффективной размерности, что является новым подходом к данной проблеме [1].

Напоминаем, что точка $\mathbf{x} \in R^n$ является линейно отделимой от множества $Y \subset R^n$, если существует линейный функционал l такой что $l(\mathbf{x}) > l(\mathbf{y})$ для всех точек $y \in Y$. Если для каждой точки $\mathbf{x}$ в наборе данных существует линейный функционал (разный для разных точек) отделяющий ее от всех остальных точек в наборе то такое облако точек данных называется линейно разделимы или 1-выпуклым. Разделяющий функционал l может быть вычислен с использованием таких методов как линейная машина опорных векторов (SVM), перцептрона Розенблатта, или других методов. Однако такие вычисления могут быть крайне неэффективны в случае больших наборов данных. В данном проекте предлагается использовать простейшую неитеративную схему вычисления линейного функционала путем применения линейного метода Фишеровского дискриминантного анализа, которые является крайне вычислительно эффективным, при условии предварительной обработки данных, описанной ниже [7].

Предположим что набор данных X нормализован следующим стандартным способом:

1. Центровка (среднее векторов данных обращается в нулевой вектор)
2. Проекция в линейное подпространство, натянутой на первые k главных компонент, где k может быть достаточно большим
3. Отбеливание (т.е., применение линейного преобразования после которого матрица ковариаций становится единичной матрицей)
4. Нормировка каждого вектора данных на единичную длину, что соответствует проекции на единичную сферу S^n.

Последнее, четвертое преобразование (проекция на сферу) необязательно для общего подхода, однако дает ряд удобств для оценки эффективной размерности из анализа разделимости данных. Выбор определенного числа компонент на 2м этапе предобработки имеет своей целью избежать ситуации сильной вырожденности ковариационной матрицы (сильной колинеарности в данных). Эффективным способом оценить k является выбор наибольшего k (при стандартном ранжировании главных компонет) так что соответствующее собственное значение ковариационной матрицы λ_k оказывется большим λ_1/C, где C – некоторое пороговое значение. В большинстве задача использование $C = 10$ (т.е., когда наименьшее из собственных значение в 10 раз меньше наибольшего) ведет к устойчивой работе большинства линейных методов.

После нормализации набора данных X таким способом, точка $\mathbf{x} \in X$ называется Фишер-линейно отделимой от облака точек Y с параметром α, если

$$(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \leq \alpha(\mathbf{x}, \mathbf{x})$$

для всех $\mathbf{y} \in Y$, где $\alpha \in [0,1)$. Если это условие выполняется для любой точки $\mathbf{x} \in X$ такой что Y есть набор точек $\mathbf{y} \neq \mathbf{x}$, то будем называть X Фишер-разделимым с параметром α. С целью оценить отклонение от идеальной разделимости, введем $p_\alpha(\mathbf{y})$, вероятность того, что $\mathbf{y}$ отделима от остальных точек. Обозначим через $\bar{p}_\alpha(\mathbf{y})$ среднее значение распределения значений $p_\alpha(\mathbf{y})$ по всем точкам данных.

Следуя [1], для равномерного распределения на единичной сфере $S^n \in R^n$, p_α не зависит от точки данных вследствие симметрии распределения и:[1]

[1] Отметим, что в другой части отчета эта формула, выведенная в пределе больших n, имеет выражение $\alpha\sqrt{2\pi(n-1)}$ в знаменателе. Нами было эмпирически протестировано (см. раздел «Численные примеры») что изменение знаменателя на $\alpha\sqrt{2\pi n}$ делает эту формулу применимой также для малых размерностей. Два выражения оказываются очень близки для больших n, поскольку $n/(n-1) \to 1$.

$$p_\alpha = \bar{p}_\alpha = \frac{(1-\alpha^2)^{\frac{n-1}{2}}}{\alpha\sqrt{2\pi n}} \quad (1)$$

Следовательно, распределение p_α в случае равномерной выборки с поверхности n −сферы представляет из себя дельта-функцию с центром в $\bar{p}_\alpha$. Эффективная размерность набора данных может быть оценена путем сравнения эмпирически оцененного $\bar{p}_\alpha$ для этого набора со значением $\bar{p}_\alpha$ для равномерного распределения на сфере (как вариант - в шаре или с нормальным распределением). Сравнение со сферой удобно благодаря наличию простой явной формулы (1). Для ее использования, требуется спроецировать нормализоанный набор данных на единичную сферу. Если $\bar{p}_\alpha$ может быть эмпирически оценен для данного α (не является в точности нулем), то эффективная размерность оценивается путем разрешения (1) относительно n:

$$n_\alpha = \frac{W\left(\frac{-\ln(1-\alpha^2)}{2\pi\bar{p}_\alpha^2\alpha^2(1-\alpha^2)}\right)}{-\ln(1-\alpha^2)} \quad (2)$$

где $W(x)$ – функция Ламберта. Псевдокод алгоритма для определения эффективной размерности n_α методом анализа разделимости по Фишеру приведен ниже.

Основываясь на ранее введенных определениях, структура распределения точек внутри многомерного облака данных характеризуется двумя графиками: гистограммами эмпирических оценок распределения p_α (вероятности отделимости отдельных точек данных) и профилем эффективной размерности n_α (2), для некоторого интервала значений α (например, $\alpha \in [0.5, \ldots, 1.0]$).

12.4 Стандартные тестовые наборы для оценки эффективной размерности

В первую очередь нами было проверено, что метод корректно определяет размерности n-мерных сфер, по равномерной выборке с их поверхностей (Рис. 2). Было сделано заключение о том, что возможность корректной оценки размерности в этом случае зависит от точности оценки средней вероятности неотделимости для α достаточно близкому к 1, что требует определенного минимального количества точек данных. Остается открытым вопрос о минимальной оценке снизу эффективной размерности в случае, если эмпирическая вероятность неотделимости численно равняется нулю.

Алгоритм 1: Вычисление эффективной размерности облака точек данных путем анализа разделимости облака с помощью линейных Фишеровских дискриминантов
1. Матрица данных X центрируется $X \leftarrow X - \bar{X}$

2. Применить метод главных компонент : $[V,U,S] = PCA(X)$, где U – матрица проекций, V – матрица векторов компонент, S – вектор собственных значений ковариационной матрицы
3. Выбрать число k первых главных компонент согласно условию $k = max(i\colon \frac{S(1)}{S(i)} < C\ )$
4. Применить отбеливание данных: $u_i \leftarrow u_i/||u_i||, i = 1\ldots k$, где u_i – вектор проекций точек данных на i-ую главную компоненту
5. Вычислить матрицу Грама : $G = UU^T$
6. Нормализовать строки матрицы Грама на диагональные элементы : $G_{ji} \leftarrow G_{ji}/G_{ii}$
7. Обнулить диагональные элементы нормализованной матрицы Грамма : $G_{ii} = 0$
8. Для каждой строки матрицы G подсчитать количество элементов, превосходящих α: $v_j = \#G_{ji} > \alpha, i, j = 1\ldots N$
9. Вычислить вероятности неотделимости для каждой из точек: $p_\alpha^j = v_j/N$
10. Вычислить среднюю вероятность неотделимости $\bar{p}_\alpha = \frac{1}{N}\sum_{i=1\ldots N} p_\alpha^j$
11. Вычислить эффективную размерность с помощью формулы (2)

После этого мы провели тестирование сформулированного метода на стандартном наборе искусственных данных, для которых эффективная размерность была известна (тестовые наборы обычно представляют из себя выборки с поверхности линейных или нелинейных поверхностей, вложенных в многомерное пространство). Как и в предыдущих работах других авторо, результаты оценивались согласно *средней процентной ошибки* :

$$Mean\%error = \frac{100}{\#\{M_i\}}\sum_{i=1}^{\#\{M_i\}} \frac{|\hat{n}_{M_i} - n_{M_i}|}{n_{M_i}}$$

где $\hat{n}_{M_i}$ – оцененная эффективная размерность и n_{M_i} – известная внутренняя размерность M_i [126]. Мы использовали библиотеку тестов ранее созданную Hein и Audibert [127], которая на данный момент является стандартным набором тестов в недавних публикациях на тему методологии измерения эффективной размерности. Она состоит из 13 равномерных выборок с поверхности многообразий, к которым мы добавили изотропный гауссов шум со стандартным отклонением $\sigma = .05$. Мы также добавили в тест реальный набор данных ISOMAP Faces dataset [67], который состоит из изображений лица скульптуры снятых с многих сторон и при разном освещении, что теоретически должно соответствовать трем независимым степеням свободы.

Тестировались несколько методов, включенных в последние обзоры, посвященные этому вопросу, а также несколько новых методов, не вошедших в них [109, 114, 128], см. Таблицу 1.

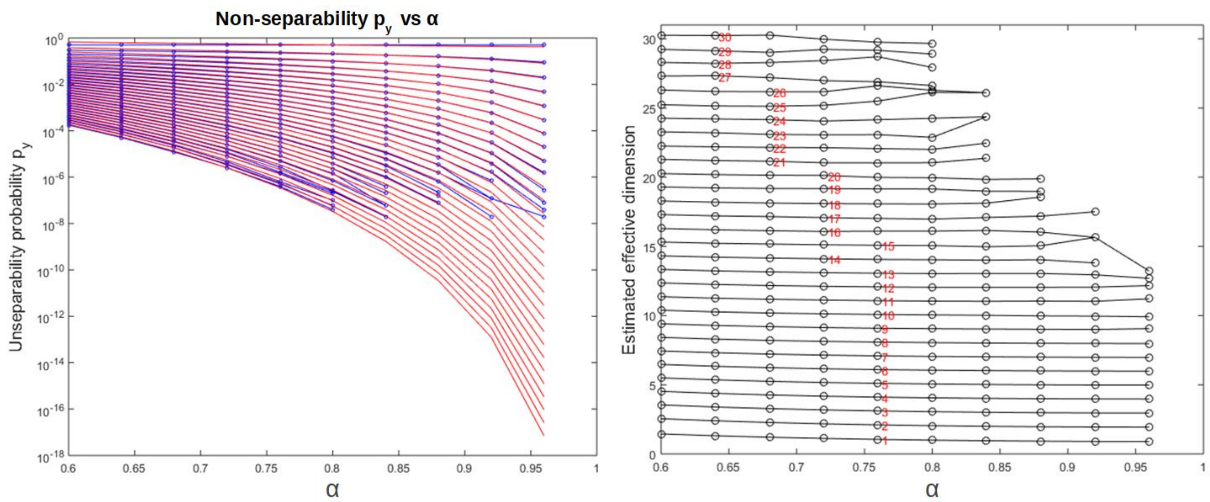


Рис. 2. Оценивание эффективной размерности равномерных выборок с поверхности n-мерных сфер различных размерностей (от 1 до 30). (Слева) Сравнение теоретической (красная линия) и эмпирической (синия линия с маркерами) оценок средней вероятности неотделимости $\bar{p}_\alpha$. (Справа) Оценка эффективной размерности n-мерных сфер ($n = 1..30$), как функция α. Единственно значение n выбранное ad-hoc обозначено числом, как такое n_α для которого $\alpha = 0.8\alpha_{max}$, где α_{max} – максимальное значение α для которого эмпирическая оценка $\bar{p}_\alpha > 0$.

Таблица 1. Оценка эффективной размерности искусственных наборов данных, сделанная глобально, с добалением многомерного изотропного гауссова шума (стандартное отклонение $\sigma = .05$), и тестового набора ISOMAP Faces. Cardinality: число точек в наборе, N: полная размерность, n: внутренняя размерность генерирующего многообразия. *FisherS*: метод этой работы, отделимость по Фишеру (Число в скобках показывает число главных компонент взятое для вычислений оценок отделимости, согласно Алгоритму 1), *CD*: Correlation Dimension [123], *GMSTL*: Geodesic Minimum Spanning Tree Length [119], *DANCo*: Dimensionality from Angle and Norm Concentration, *LBMLE*: Levina-Bickel Maximum Likelihood Estimation [129], *ESS*: Expected Simplex Skewness, *FanPCA*: оценка основанная на применении МГК [130], *TwoNN*: Two Nearest Neighbors [28]

	Cardinality	N	n	**FisherS**	**CD**	**GMSTL**	**DANCo**	**LBMLE**	**ESS**	**FanPCA**	**TwoNN**
$\mathbf{M_{13}}$	2500	13	1	1.67 (3)	1.64	3.73	4	3.74	3.16	2	5.50
$\mathbf{M_5}$	2500	3	2	2.57 (3)	2.14	2.47	3	2.66	2.74	1	2.73
$\mathbf{M_7}$	2500	3	2	2.94 (3)	2	2.24	2	2.39	2.93	2	2.67
$\mathbf{M_{11}}$	2500	3	2	1.96 (2)	2.33	2.21	2	2.49	2.34	1	2.69
Faces	698	4096	3	3.12 (28)	0.78	1.64	4	4.31	7.49	8	3.49

$\mathbf{M_2}$	2500	5	3	2.66 (3)	3.60	4.61	4	4.42	2.66	2	4.69
$\mathbf{M_3}$	2500	6	4	2.87 (4)	3.16	3.36	4	4.40	3.11	2	4.36
$\mathbf{M_4}$	2500	8	4	5.78 (8)	3.90	4.33	4	4.38	7.79	5	3.96
$\mathbf{M_6}$	2500	36	6	8.50 (12)	5.99	6.62	7	7.05	11.98	9	6.27
$\mathbf{M_1}$	2500	11	10	11.03 (11)	8.96	9.02	11	9.88	10.81	7	9.43
$\mathbf{M_{10a}}$	2500	11	10	9.46 (10)	7.86	9.50	10	8.90	10.31	7	8.57
$\mathbf{M_8}$	2500	72	12	17.41 (24)	10.97	13.04	17	14.74	24.11	18	13.15
$\mathbf{M_{10b}}$	2500	18	17	15.94 (17)	11.88	13.15	16	13.89	17.35	13	13.59
$\mathbf{M_{12}}$	2500	20	20	19.83 (20)	10.62	16.05	20	17.07	19.90	11	16.94
$\mathbf{M_9}$	2500	20	20	19.07 (20)	13.51	14.26	19	15.73	20.26	11	15.68
$\mathbf{M_{10c}}$	2500	25	24	22.62 (24)	15.15	21.94	23	18.24	24.42	17	17.36
$\mathbf{M_{10d}}$	2500	71	70	68.74 (70)	29.89	36.62	71	38.92	71.95	43	39.18
Mean%err				28.82	32.45	36.35	43.04	43.83	66.78	67.56	74.91

Мы сделали заключение о том, что метод оценки эффективной размерности на основе анализа разделимости точек данных по Фишеру (FisherS) является достаточно качественным методом оценки эффективной размерности для всей библиотеки примеров. Заметим, что FisherS является одним из немногих примеров работающих адекватно в пространстве высокой размерности. Действительно, лишь методы использующие феномен концентрации мер при оценке размерности (*FisherS*, *DANCo*, *ESS*) смогли дать приблизительно правильную оценку набору $\mathbf{M_{10d}}$, (выборке из 70-мерного куба) в то время как остальные методы дали гораздо меньшую оценку. Из таблицы видно, что качество метода *FisherS* близко к *DANCo* и *ESS*. Однако, *FisherS* дал лучшие оценки также для наборов с малой эффективной размерностью. Оба метода *ESS* (реализованного в R) и *FisherS* (реализованного в Python 3) оказались гораздо быстрее, чем *DANCo* (реализованного в MATLAB), скорость которого быстро падает с ростом размерности (соответственно 500ms, 1.9s, 25.6s для трех методов в случае теста $\mathbf{M_{10d}}$, значение усреднено по 7 запускам).

В заключении, мы сгенерировали три версии набора данных содержащего кластера разной степени компактности для того, чтобы проиллюстрировать тот факт, что FisherS способен трактовать наличие неоднородности в данных как понижение эффективной размерности данных (Рис. 3). Эти наборы содержали выборку из многомерного равномерного распределения (n=10), к которой был добавлены равномерные выборки из шаров заданного радиуса с центрами в случайно выбранных точках.

Полный и детальный анализ рассмотренных тестовых наборов доступен в форме интерактивного Python 3 журнала вычислений, содержащего программный код с возможностью тестировать другие набор данных В журнале могут быть использованы методы, реализованные на самых разных языках программирования – таким образом, он может служить базой для будущих тестов качеста методов оценки эффективной размерности.

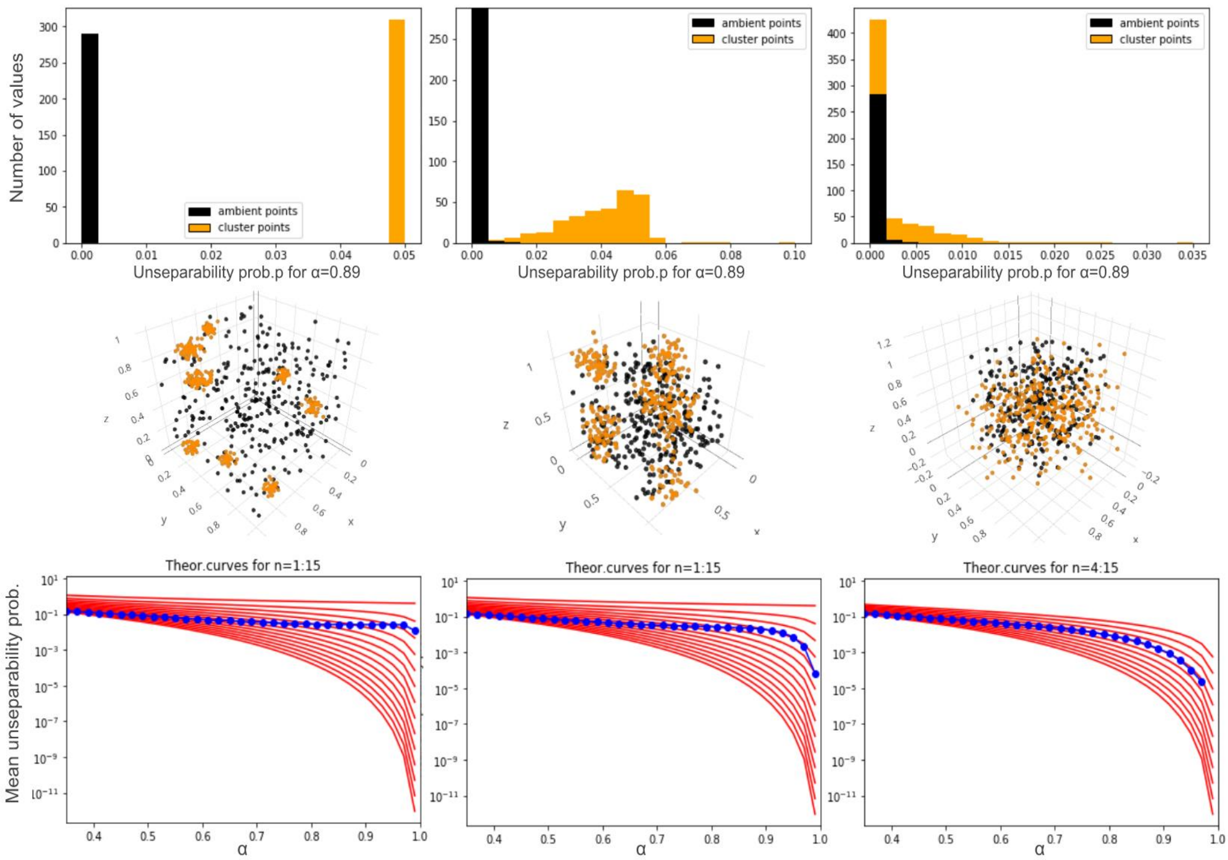


Рис. 3: Иллюстрация разработанного метода на искусственных наборах данных, построенных из выборки из равномерного 10-мерного распределения и 10 кластеров, сгенерированных с центрами в случайно выбранных точках данных. Каждый класте представляет из себя равномерную выборку из 10-мерного шара с различными радиусами (слева направо) 0.1, 0.3 и 0.6. Первая строка: гистограмма распределения вероятности неотделимости. Вторая строка: 3D график наборо данных. Цвет отличает фоновое распределение (черный) и точки из кластеров (оранжевый). Третья строка: Эмпирическое распределение средней вероятности неотделимости как функция параметра α (синяя линия), показанное поверх теоретических кривых (красные линии).

12.5 Данные по соматическим мутациям в раке: пример мелкозернистой «комковатости» в данных

Рак является заболеванием вовлекающим сложным молекулярные процессы, сопровождающиеся накоплением соматических мутаций в клетках организма. Масштабное профилирование обеспечивает нас информацией о том, какие гены мутированы в клетках ракового образца в момент постановки диагноза или хирургической операции. Существует надежда, что эта информация может помочь в принятии терапевтических решений. Однако, применение стандартных методов машинного обучения к этому типу данных является затруднительным из-за чрезвычайной их разреженности не гетерогенности мутационных профилей [131]. Мутационная матрица (гены х опухоли) в ее простейшей форме представляет собой бинарную матрицу где отмечены наблюдения соматических мутаций в тех или иных генах в когорте пациентов, диагностированных раком. Поскольку пересечение мутационных профилей между любыми двумя опухолями крайне мало, облако точек данных, соответствующее мутационной матрице часто представляется истинно многомерным и стандартные методы машинного обучения считаются непременимыми из-за проклятия размерности.

Мы проанализировали мутационную матрицу 945 опухолей рака груди из Атласа Раковых Геномов (TCGA) в том виде, в котором она была предоставлена в [131]. После фильтрации генов, имеющих менее 5 мутаций во всех опухолях, в мутационной матрице содержалось 2932 гена. Мутационный профиль каждой опухоли был нормализован на суммарное число мутаций в нем, с целью компенсировать большую разнице в суммарной мутационной нагрузке между опухолями. Мы анализировали облака точек данных, где каждой точке соответствовал ген, и изучали свойства его разделимости, используя Алгоритм 1. Критерий, используемый Алгоритмом 1 для опреееления числа главных компонент (C=10) дал 34 компоненты, что указывает на сравнительно большую размерность линейного многообразия, аппроксимирующего мутационные данные. Несмотря на это, анализ отделимости показал, что свойства облака по этому признаку близки к 7-мерной сфере (Рис. 4).

Было отмечено, что форма распределения вероятности неотделимости p_α в целом близка к дельта-функции (Рис. 4B), указывая на хорошую разделимость облака точек данных. Тем не менее, непренебрежимая часть точек данных, которые не могут быть отделены от облака данных существует даже для относительно больших значений $\alpha = 0.88$. Облако точек данных было визуализировано с использованием метода стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE) [132], что показало существование малых кластеров (в которых точки данных хуже отделимы друг от друга), погруженных в разреженное облако хорошо отделимых точек (Рис. 4D).

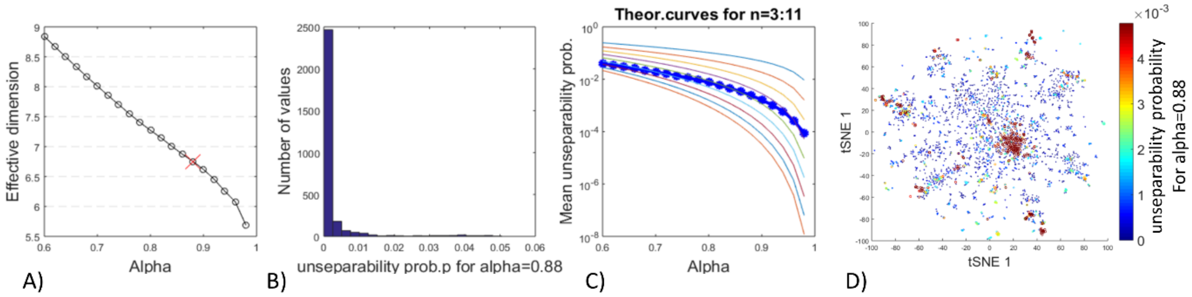


Рис. 4. Анализ соматических мутаций в раке груди. Исходный набор данных представляет из себя бинарную матрицу (гены x опухоли) с отмеченными единицами наблюдениями мутаций нарушающими функцию белка среди множества опухолей. A) График показывющий диапазон оценок эффективных размерностей для диапазона значений параметра α. Одно из значений обозначено крестом, согласно ad-hoc критерию (как и на Рис. 2). B) Распределение вероятности неотделимости для выбранного значения параметра $\alpha = 0.88$. C) Эмпирические оценки средней вероятности неотделимости для диапазона значений α, показанные поверх теоретических кривых для равномерных выборок с поверхности n-мерных сфер (начиная с n=3). D) Визуализация мутационно матрицы методом tSNE (каждая точка соответствует гену). Цвета отражают эмпирическую оценку вероятности неотделимости p_α в данной точке данных.

.

12.6 Анализ локальной эффективной размерности одноклеточных транскрипционных данных с помощью анализа отделимости

Одноклеточный подход к исследованиям транскриптома позволяет одновременно измерить экспрессию тысяч генов в десятках тысяч клеток отдельно для каждой из клеток, в результате чего возникают большие и сложно организованные большие наборы данных, которые могут позволить определить новые типы клеток или реконструировать динамику биологических процессов таких как дифференциация [108, 133].

В недавних работах, эта технология была использована для изучения клеточных типов внутри взрослого организма червя планарии *Schmidtea mediterranea,* который характеризуется высокой способностью к регенерации [134]. Используя одноклеточные данные, авторы статьи [134] обнаружили посредством вычислительного подхода 51 различных типов клеток и охарактеризовали транскрипционные изменения связанные с коммитментом различных типов мультипотентных клеток (*необласто*) в различные суб-популяции (органы и ткани).

Учитывая сложную природу данных, мы использовали анализ отделимости по Фишеру с целью изучения структуры соотвествующего облака точек данных и связи особенностей этой структуры с биологическими типами клеток организма планарии. После стандартного препроцессинга данных, включающего выбор генов с неожиданно высокой дисперсией и преобразованию измерений экспрессии в логарифмический масштаб, набор данных содержал 21612 клетки характеризуемых экспрессией 4515 генов. Вышеприведеннй критерий выбора числа компонент оставил 7 главных компонент. Анализ отделимости дал глобальную оценку эффективной размерности в n=4 (Рис. 5А), что дает основание полагать, что 2D или 3D проекции данные (даже будучи нелинейными) могут быть неспособными к адекватному отражению существенной сложности содержащейся в данных. Анализ распределение вероятности неотделимости для каждой клетки позволяет построить карту изменения эффективной размерности в различных участках данных (Рис. 5C). С целью дальнейшего исследования этой гетерогенности, мы проанализировали распределение вероятности неотделимости в различных ранее определенных клеточных типах.

Интересным результатом оказалось, что различные популяции клеток показывают тенденцию иметь характерный диапазон вероятностей неотделимости (Рис. 5E-F), что не связано с числом клеток в каждой из популяций (Рис. 5D). Распределение вероятности неотделимости показывает несколько пиков, (Рис. 5E), что указывает на присутствие в данных областей с различным значением эффективной размерности, что, возможно, связано с наличием микро/мезо-кластеров в распреелении точек данных.

Было показано, например, что нейроны планарии характеризуются большими значениями вероятности неотделимости, что свидетельствует о более компактном и структурированном распределении точек в многомерном пространстве, в то время как клетки эпидермиса находятся на другом конце спектра значений неотделимости. Различные популяции необластов показывают сравнимые значения вероятности неотделимости, в промежуточном диапазоне их величин.

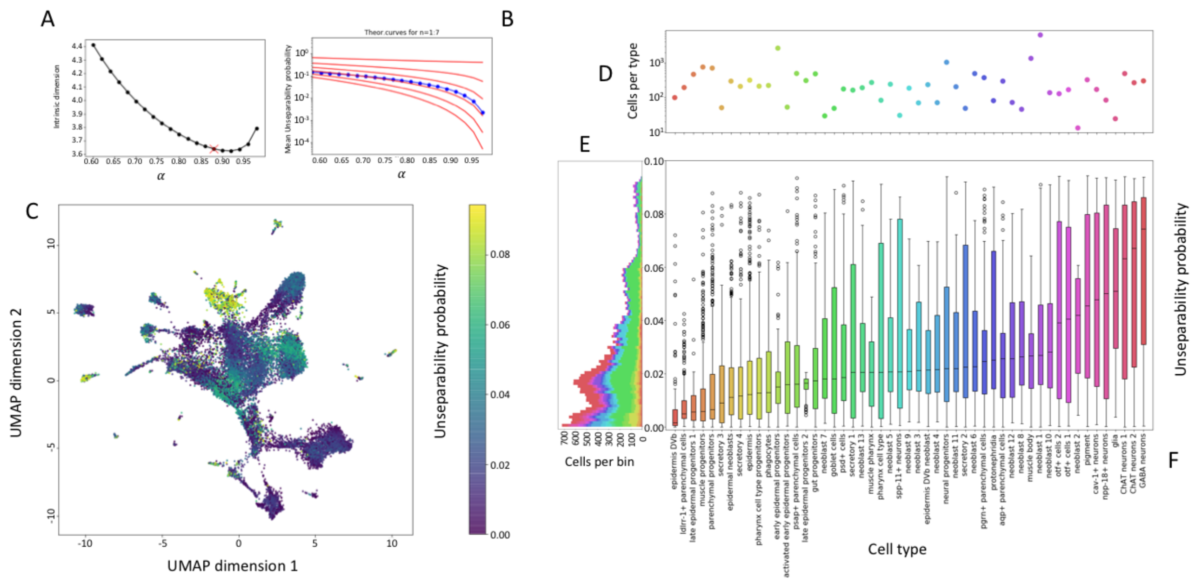


Рис. 5. Изучение эффективной размерности одноклеточных транскриптомов планарии из данных статьи [134]. (A-B) Эффективная размерность и средняя вероятность неотделимости как функция α с обозначениями разъясняемыми в подписях других рисунков этой главы. (C) Двумерная UMAP проекция данных, где точки данных (клетки планарии) раскрашены в соответствии со значениями вероятноости неотделимости. (D) Число клеток планарии каждого типа. Отметим логарифмический масштаб оси y. (E) Гистограмма вероятности неотделимости для $\alpha = 0.88$. (F) Распределения вероятности неотделимости для $\alpha = 0.88$ в каждом из клеточных типов. Заметим что на панелях D-E различные цвета отражают различные типы клеток так, как они были определены в изначальной публикации.

12.7 Программная реализация метода

Метод оценки эффективной размерности изложенный в этой главе реализован в среде MATLAB и Python 3 и доступен по адресу https://github.com/lamhda/FisherSeparabilityAnalysis. Нами также был разработан интерактивный журнал Python 3 для вычисления глобальных и локальных эффективных размерностей данных с использованием различных методов, обсуждающихся в этой главе.

12.8 Выводы

В этой главе содержится отчет об использовании подхода к анализу разделимости облака точек данных на основе линейных Фишеровских дискриминантов с целью определения эффективной размерности данных. Метод тестируется на стандартной библиотеке искусственных тестовых данных, а также на реальных биологических данных. Предложенный подход не предполагает организации данных вокруг малоразмерного множетсва, вложенного в полное пространство данных. Согласно этому подходу, отклонения от равномерности в распределении точек приводят к снижению эффективной размерности данных. Несмотря на столь общее предположение, метод демонстрирует хорошие показатели на тестовых наборах данных, предсталяющих из себя равномерные выборки с поверхностей многообразий различной размерности, вложенных в пространство данных, с добавление шумовой составляющей. Преимущества метода состоят в его вычислительной эффективности и способности давать адекватную оценку эффективной размерности в широком диапазоне эффективной размерности. Метода устойчив к шуму и способен оценивать снижение эффективной размерности в сценарии мелкозернистой «комковатости данных», не предполагающей существования вложенного ммногообразия.

Структуры найденные в облаках точек данных, которые отражают результаты измерений с помощью современных биотехнологий, могут давать понимание деталей молекулярных механизмов, лежащих в основе живого. Действительно, подходы вычислительной биологии способны приводить к новым открытиям на основе майнинга больших молекулярных данных, что может приводить к лучшему пониманию функционирования живых организмов, а также предлагать новые подходы к лечению болезней таких как рак. В этой главе показано как предложенный подход может быть использован для исследования структуры многомерных биологических данных двух типов, которые традиционно считаются сложными для применения методов машинного обучения (мутационные и одноклеточные транскрипционные данные). Проведенный анализ позволяет нам сделать заключение, что анализ отделимости дает полезную информацию о способе организации многомерных облаков точек данных.

13 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Классификация ЭМГ паттернов: алгоритмы обучения с учителем и без учителя.

13.1 Введение

Многоканальные записи электромиографических сигналов (ЭМГ) позволяют сделать вывод об активности различных групп мышц, участвующих в определенных движениях [135–139]. Каждое конкретное движение может быть связано с так называемым ЭМГ-паттерном, отражающим степень сокращения регистрируемых групп мышц. Это, в свою очередь, позволяет идентифицировать движения на основе классификации ЭМГ-паттернов и использовать результаты распознавания в интерфейсах человек-машина [140–143].

Последние достижения в области аппаратного и программного обеспечения для регистрации ЭМГ и анализа данных в реальном времени способствовали использованию ЭМГ-интерфейсов для управления различными устройствами, такими как, например, персональные компьютеры [142, 144], протезы верхних конечностей [145, 146], и экзоскелеты [140, 142, 147, 148]. Несмотря на разнообразие устройств, успешность реализации различных математических стратегий, связанных с распознаванием и классификацией образов, незначительно отличается друг от друга [145, 149]. В целом производительность ЭМГ-интерфейсов еще не достигла уровня, приемлемого для их массового коммерческого использования.

Большинство методов извлечения репрезентативных признаков из ЭМГ сигналов основаны либо на амплитудных характеристиках и моделях авторегрессии, либо на частотно-временном анализе и пространственно-временных признаках [143, 150, 151]. Классификация паттернов осуществляются с помощью линейного дискриминантного анализа (ЛДА), машин опорных векторов, байесовской статистики и искусственных нейронных сетей (artificial neural network, ANN) [150, 152–158]. Одной из важнейших мер эффективности ЭМГ-интерфейсов является точность распознавания движения, которая чаще всего применяется в синтетических тестах. Сравнение различных классификаторов на основе ЛДА [159–161], моделей линейной регрессии [162] и ANN [143,146,163] показало, что средняя точность распознавания довольно простых движений тела может быть достаточно высокой. Это зависит от количества распознаваемых жестов и может лежать в диапазоне (0,93, 0,96) [154, 160, 164]. В среднем, разные подходы могут отличаться друг от друга на несколько процентов. Однако в то же время точность распознавания и производительность интерфейса могут значительно различаться (до 70%) у разных пользователей. Последнее сильно ограничивает внедрение ЭМГ-интерфейсов в обществе.

Основная сложность в достижении высокой производительности с разными людьми заключается в широком наборе индивидуальных характеристик человека, что требует утомительной тонкой настройки интерфейсов. Более того, даже для одного и того же испытуемого некоторые характеристики могут изменяться во времени. Например, производительность интерфейса может значительно ухудшиться из-за смещения регистрирующих электродов, потовыделения, усталости, мышечных кросс-токов, мышечной подготовленности и т. д. [144, 165]. Таким образом, остается открытым вопрос: каковы основные факторы, определяющие производительность интерфейса? Экспериментально подтвержденный ответ на этот вопрос может перенаправить исследовательские усилия, направленные на решение скрытых проблем ЭМГ-интерфейсов, что может привести к качественному скачку в их дизайне.

В ЭМГ интерфейсах на основе ANN настоящее время как правило используется многослойный персептрон. Для регулировки синаптических весов (силы связей между нейронами) используется алгоритм обратного распространения ошибки [166]. Это контролируемое обучение, направленное на минимизацию ошибки классификации. Несмотря на хорошую эффективность, алгоритм обратного распространения нельзя признать биологически релевантным. До сих пор нет доказательств того, что биологический нейрон может регулировать силу своего синапса, чтобы минимизировать общую сетевую ошибку в какой-либо задаче.

В то же время экспериментально доказано [167], что в живых нейронных сетях реализуется Хеббовский вид пластичности: вес синапса увеличивается в ответ на ко-активацию пре- и постсинаптических нейронов [168]. Более того, предполагается, что самоорганизующиеся нейронные карты (self organized map, SOM) формируются в неокортексе также на основе пластичности Хебба. Такое отображение присуще первичной соматосенсорной коре (так называемый гомункулус соматосенсорной коры) [169], энторинальной [170], зрительной [171] и слуховой [172] коре.

Кохонен предложил искусственную нейронную сеть, которая реализует СОМ на основе обучения Хебба и нейронной конкуренции [173]. Основным свойством СОМ является возможность представлять данные в выходном слое, сохраняя при этом топологические особенности исходного пространства ввода. Практическая значимость этого свойства предполагает возможность уменьшения размерности входных данных [174]. Кроме того, SOM может использоваться в качестве промежуточного этапа в системе классификации данных [175, 176]. Однако в настоящее время существующие ЭМГ-интерфейсы не используют SOM для реализации задачи распознавания.

13.2 Методы

В исследовании принимали участие 36 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 18 до 41 года и различной физической подготовки. В контексте данной работы под «тренированными» понимались люди, регулярно занимающиеся спортом или другими видами деятельности, связанными с мелкой моторикой рук (игрой на гитаре, вышивкой и т. д.). Четырнадцать испытуемых также участвовали в десятидневной тренировке, которая состояла в выполнении синтетических и игровых тестов с применением ЭМГ-интерфейсов

Для экспериментальной оценки ЭМГ-интерфейса использовался программно-аппаратный комплекс MyoCursor. Система состоит из браслета MYO Thalmic, надетого на предплечье испытуемого, и ПК с установленным специальным программным обеспечением (рис. 1А). Браслет оснащен восемью датчиками, равномерно расположенными вокруг предплечья, которые одновременно регистрирует миографические сигналы. Сигналы отправляются через интерфейс Bluetooth на ПК. Мы использовали MYO SDK для доступа к необработанным восьмиканальным данным, в то время как встроенное программное обеспечение браслета было отключено. Полученные сигналы обрабатываются программным обеспечением MyoCursor в режиме реального времени. Программное обеспечение распознает жесты рук и оценивает мышечное усилие, которое в конечном итоге используется для управления игровым модулем.

Игровой модуль копирует известную аркадную игру «pacman» (рис. 1А, врезка). Задача пользователя - контролировать с помощью жестов руки перемещение виртуального объекта (pacman) и как можно быстрее ловить вишенки. Для управления виртуальным объектом были выбраны следующие семь жестов рук в качестве основных моторных паттернов: G0, рука в покое (Rst на рисунке 1А), использовалась для расслабления и устранения постоянного тренда; G1 и G2 - сгибание и разгибание запястья, имитирующие движения влево и вправо соответственно; G3 и G4 – радиальное и локтевое отведение кисти, имитирующие движения вверх и вниз, соответственно. Кроме того, использовались четыре дополнительных жеста (5–8 на рис. 1А), которые представляют собой комбинации пар G1 – G4. Например, одновременное сгибание запястья G1 и радиальное приведение G3 служили для диагонального движения влево-вверх.

Игровая среда воспроизводит реальные сценарии использования ЭМГ-интерфейса. Тем не менее, ее динамическая природа делает сложным количественное определение ошибок и настройки интерфейса. Поэтому также использовались синтетические тесты, в ходе которых испытуемые выполнять последовательно отдельные статические жесты (влево, пауза, идти вправо, пауза и т. д.). Собранные данные были обработаны в офф-лайн режиме. Данные синтетических тестов также использовались для обучения ИНС.

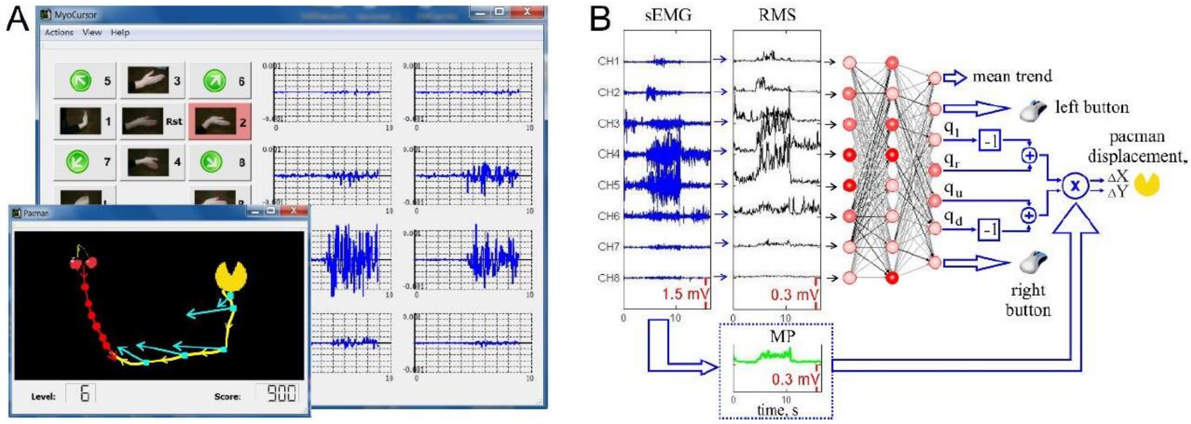


Рис. 1. Программное обеспечение ЭМГ-интерфейса MyoCursor: A) Главное окно ПО (на заднем плане) и игровое окно (на переднем плане). (B) Схема обработки ЭМГ сигнала с помощью ИНС.

Для оценки степени мышечного усилия использовалось среднее абсолютное значение сигнала - MAV (англ. Mean Absolute Value). Классификация ЭМГ-паттернов производилась с помощью многослойного персептрона (МСП). Для сравнения полученных результатов также использовался классификатор на основе линейного дискриминантного анализа. В качестве входного сигнала сети использовалось среднее квадратичное значение ЭМГ-сигнала – RMS (англ. Root Mean Square), рассчитываемое для каждого канала. Интервал усреднения включал в себя 100 значений. Обучение нейронной сети осуществлялось с помощью алгоритма обратного распространения ошибки, при этом использовалась обучающая выборка, содержащая 50-60 образцов каждого класса (ЭМГ-паттерна). Для определения момента остановки обучения использовалась тестовая выборка, в среднем обучение длилось около 5000 эпох и занимало около 0,5 мин. Система ЭМГ-интерфейса с обученной нейронной сетью классифицировала ЭМГ-паттерны и оценивала степень напряжения мышц каждые 100 мс. Направление движения управляемого объекта определялось распознанным классом ЭМГ-паттерна, а его скорость – мышечным усилием.

Траектории ЭМГ-управляемого виртуального объекта регистрировались для дальнейшего компаративного анализа. В качестве математической модели принятия решений был выбран алгоритм SR (сокращение от Simple Rules или “простые правила”). В ситуациях, моделируемых в игре, SR позволяет определить оптимальные траектории движения. Поэтому, в каждой точке траектории проводилось сравнение направления движения, выбранное человеком (рис. 1A, желтые стрелки), с оптимальным (рис. 1A, голубые стрелки). При несовпадении этих направлений более чем на 50 градусов управляющий жест в данной временной точке считался некорректным. Доля оптимальных и некорректных жестов усреднялась для каждого пользователя и далее по всем пользователям раздельно для четырех основных жестов, соответствующих направлениям «Вправо», «Влево», «Вверх», «Вниз».

В работе по исследованию SOM использовались ЭМГ сигналы, зарегистрированные в ходе выполнения синтетических тестов. Использовались ЭМГ паттерны, генерирующиеся при выполнении основных и дополнительных жестов. RMS подавались на вход сети Кохонена [173] размером 10×10 Для количественного описания функционирования SOM в ходе работы были разработаны оценки качества кластеризации: внутри-кластерный индекс E1, определяющийся степенью разброса кластеров, и меж- кластерный индекс E2, определяющийся степенью пересечения различных кластеров.

13.3 Результаты

В результате выполнения первого этапа работы была набрана экспериментальная база данных по ЭМГ-паттернам во время выполнения различных жестов руки в синтетических и игровых тестах с помощью ЭМГ-интерфейса. На рисунке 2 представлен пример необработанного ЭМГ сигнала и его репрезентативного признака RMS. База данных, соответствующая синтетическим тестам опубликована в общем доступе: https://github.com/UNNLobachevsky/EMG_data_for_gestures

База содержит необработанные данные и метки классов (выполняемые жесты) 36 испытуемых.

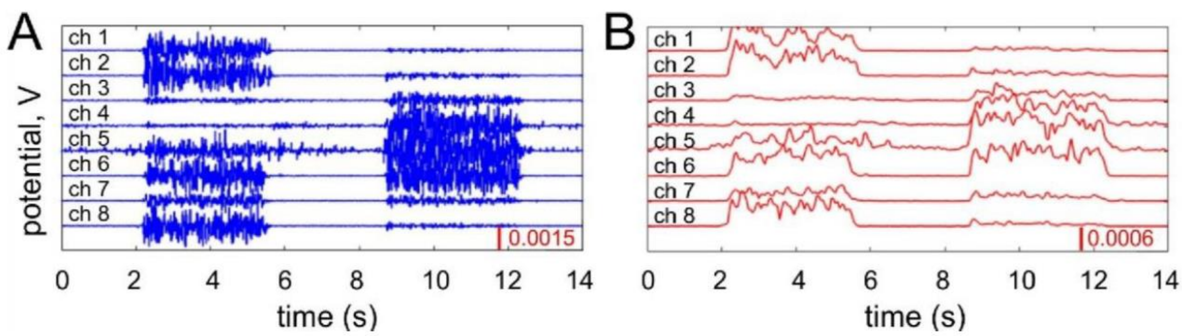


Рис. 2. Пример ЭМГ-паттернов, записанных при сгибании (интервал времени 2.1-5.7 с) и разгибании (8.8-12.4 с) кисти: A) Необработанный сигнал B) RMS.

ЭМГ паттерны классифицировались ANN, обученной с помощью алгоритма обратного распространения ошибки (обучение с учителем). Сравнение точности классификации с результатами, полученными с помощью классификатора на базе LDA не выявило статистически значимых различий (средние значения точности для различных жестов лежат в довольно узком интервале (0,88, 0,95)). Однако при применении обоих типов классификаторов получен большой индивидуальный разброс точности. Так разброс, оцениваемый по межквартильным интервалам Q1 – Q3 по разным испытуемым лежит в диапазоне (0,8, 0,98).

Рис. 3 демонстрирует результаты анализа факторов, лимитирующих производительность ЭМГ интерфейса. Такими факторами оказались уровень общей тренированности (рис. 3A, B) и анатомические особенности испытуемых, прежде всего содержание подкожного жира (рис. 3C). Для оценки скоординированности мышечных усилий на основе анализа независимых компонент ЭМГ-сигнала был введен коэффициент синергистов-антагонистов, SAC. Величина SAC оказалась выше у тренированных людей (рис. 3B).

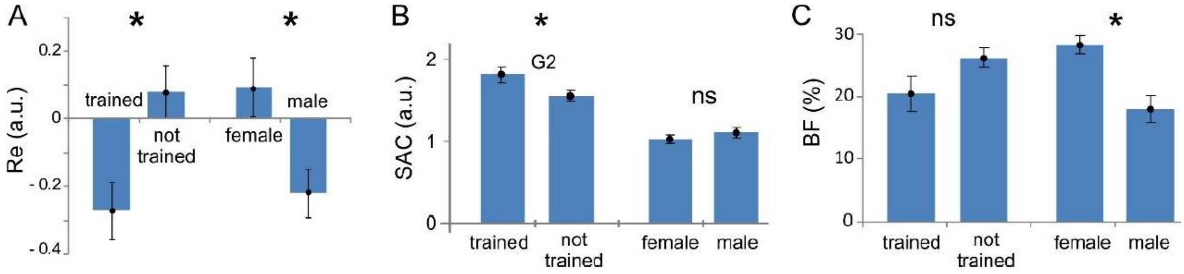


Рис. 3. Оценка скрытых факторов, лимитирующих производительность ЭМГ-интерфейса (показаны средние значения и стандартные ошибки; звездочками отмечены статистически значимые различия, $p < 0,05$): A) Индекс производительности в синтетических тестах (относительная ошибка классификации), Re. B) Коэффициент синергистов-антагонистов, SAC. C) Индекс жировой ткани, BF.

Показано, что кратковременная (10 дней) тренировка испытуемых ведет к увеличению производительности ЭМГ интерфейса в игровых тестах (рис.4). Тренировочный эффект нельзя объяснить изменениями «качества» ЭМГ-паттернов, о чем говорит отсутствие статистически значимых различий в точности классификации паттернов, полученных в синтетических тестах в разные тренировочные дни. Результаты сравнения траекторий управляемого виртуального объекта в первый и последний тренировочный день (рис. 6) позволили выявить фактор, опосредующий тренировочный эффект. На характерном примере, представленном на рисунке 6A видно, что в первый день траектория объекта имеет «зигзагообразный» характер, что говорит о наличии ЭМГ-паттернов и, соответственно управляющих жестов (движений), некорректных в контексте текущей динамической задачи. С течением тренировки можно наблюдать сокращение количества таких некорректных движений, что ведет к оптимизации траекторий. Усреднение данных по всем испытуемым показало, что доля всех некорректных жестов после тренировки уменьшилась, а доля всех оптимальных жестов увеличилась. Таким образом полученные результаты говорят о том, что кратковременное обучение приводит к улучшению четкости выполнения движений, управляющих виртуальным объектом в динамически меняющихся условиях.

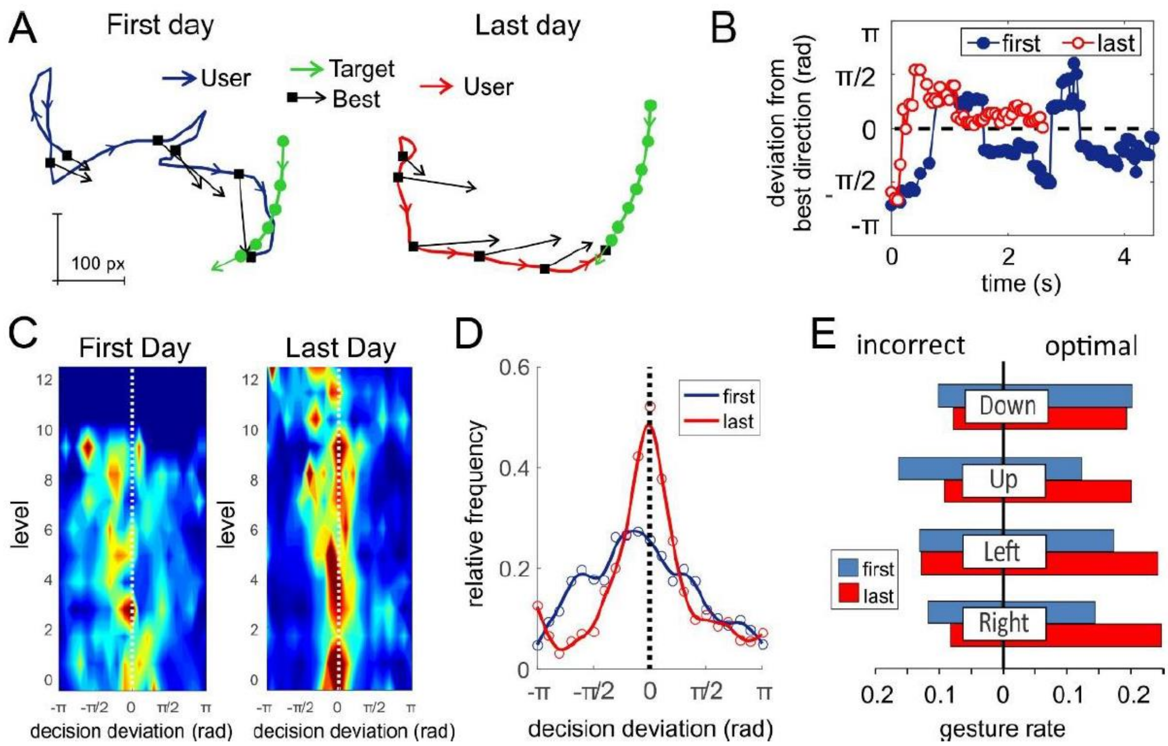


Рис. 4. Анализ результатов игрового теста одного испытуемого в первый день и после десятидневной тренировки. (A) Репрезентативный пример двух игровых испытаний (в первый день First day и после тренировки Last day). Кривые с зелеными стрелками показывают движение цели. Синие и красные кривые соответствуют траектории управляемого объекта. Черные стрелки отмечают лучшие игровые решения по траекториям. (B) Отклонение выбора пользователя от лучшего игрового решения по траекториям, показанным в (A). (C) Гистограммы отклонения решения от наилучшего направления по игровым уровням (цвет от синего до красного представляет частоту соответствующего отклонения). (D) Относительная частота (вероятность) отклонения траектории от оптимального направления. (E) Частота неправильных и оптимальных жестов, используемых для управления пакманом до и после тренировки.

В работе также исследовалась возможность применения SOM в задаче анализа ЭМГ паттернов. На рисунке 5 представлен пример картирования жестов руки с помощью сети Кохонена. Важно отметить топологическое подобие кластеров нейронной сети и пространственного расположения кисти относительно центра, соответствующего расслабленному состоянию всех мышц. Это подобие выражается в том, что пространственно близким положениям кисти соответствуют близкие ЭМГ-паттерны и их картируют топологически близкие нейроны в SOM. Соответственно, максимально различающимся жестам соответствуют максимально удаленные друг от друга нейроны.

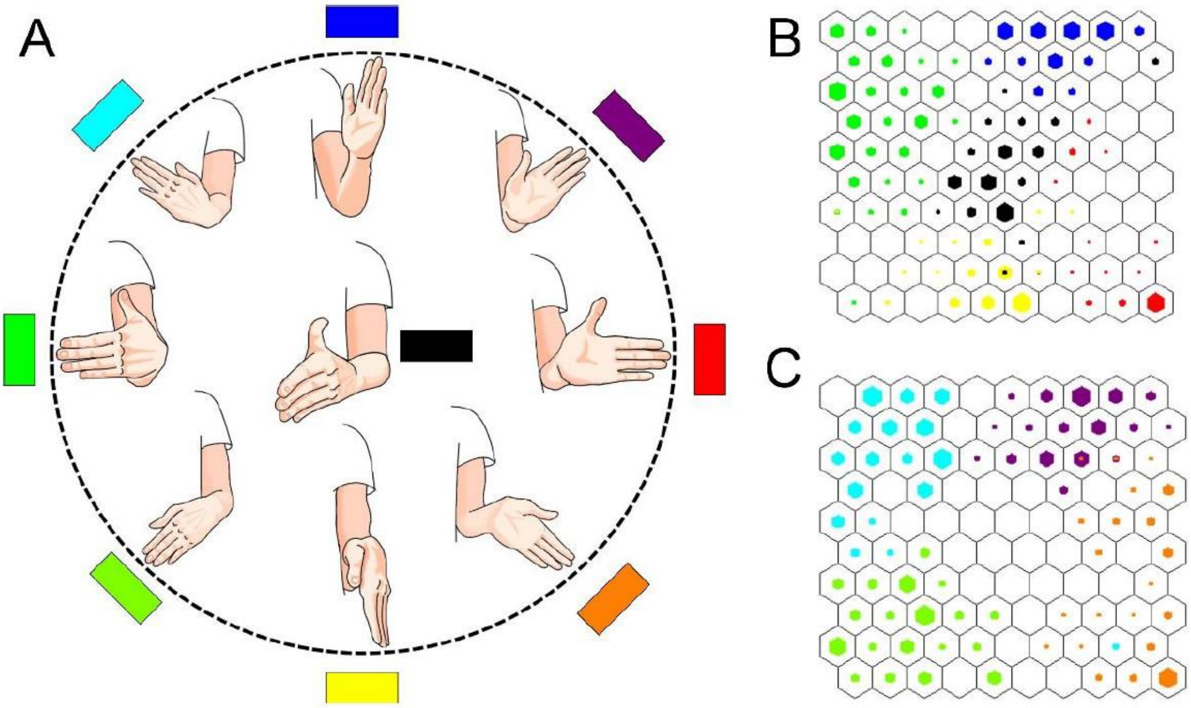


Рис. 5. Пример картирования жестов с помощью SOM. Применяемые в синтетических тестах жесты (A) и цветовые обозначения кластеров основных (B) и дополнительных (C) жестов.

В ходе работы были разработаны внутри-кластерный индекс E1, определяющийся степенью разброса кластеров, и меж-кластерный индекс E2, определяющийся степенью пересечения различных кластеров. Индекс E1 вычисляется путем расчёта удаленностей возбуждаемых нейронов-победителей относительно центра того же кластера. На примере, представленном на рисунке 6 для кластера, отвечающего за жест «вверх-вправо» (рис. 6A), индекс E1 равен 7.96. Индекс E1 для кластера с меньшим разбросом, соотвествующего жесту «вправо», меньше и составляет 3.91 (рис. 6B). Оба рассматриваемых кластера вносят свой вклад в индекс E2 за счет их области пересечения, вычисляемой путем взятия нечеткой конъюнкции применительно к каждому из элементов диаграммы попаданий.

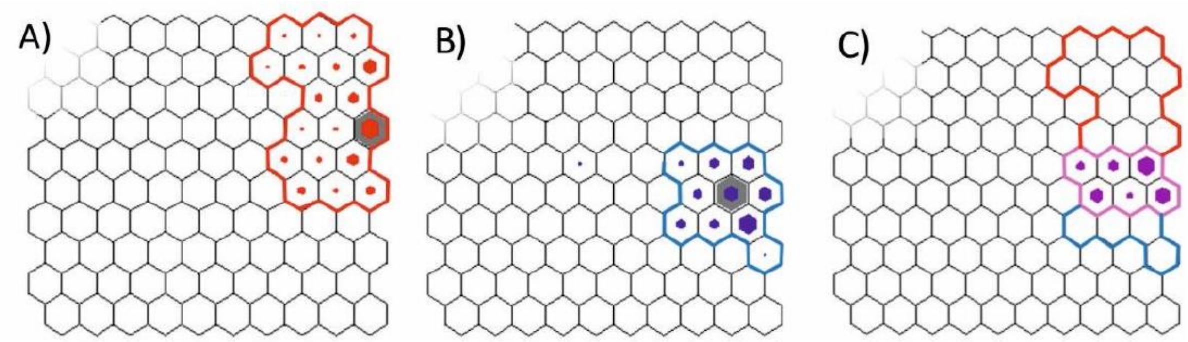


Рис. 6. Пример картирования двух различных жестов с разными характеристиками картирования (индексами). Показаны кластеры с большим (A) и меньшим (B) индексом разброса, область пересечения данных кластеров (C), определяющая меж-кластеровый индекс.

Для проверки релевантности введенных оценок качества кластеризации они сравнивались со значениями ошибок классификации ЭМГ-паттернов с помощью многослойного персептрона. Выявлены значения корреляций между меж-кластерным индексом и ошибкой классификации r=0.51 (рис. 7A) и между внутри-кластерным индексом и ошибкой классификации r=0.46 (рис. 7B) при уровне значимости $\alpha<0.05$.

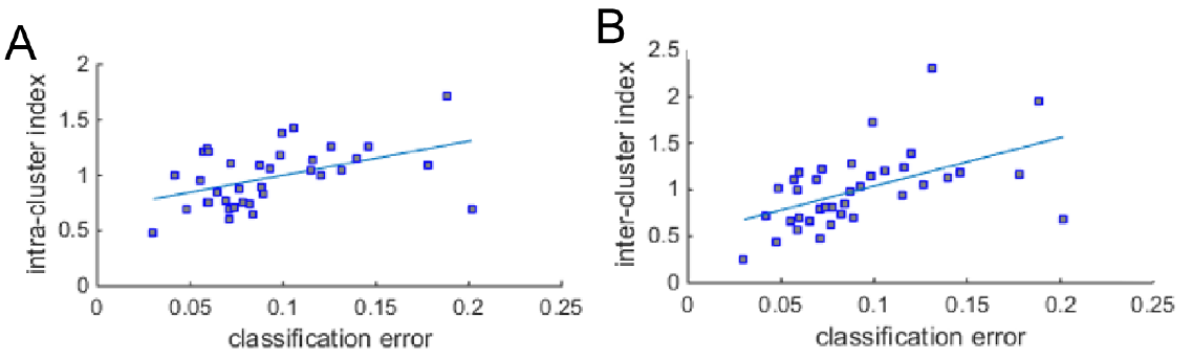


Рис. 7. Корреляции между индексами кластеризации и ошибкой классификации: A) внутри-кластерный индекс и(B) меж-кластерный индекс.

Высокая степень линейной зависимости между ошибкой классификации, демонстрирующей ANN, обучаемой с учителем и индексами кластеризации SOM, обучаемой без учителя, указывает на возможность эффективного применения SOM в задаче биомеханики, когда нужно выявить корректность выполнения того или иного движения в какой-то спортивной дисциплине новичком/профессиональным спортсменом. Кроме того, дальнейшие исследования на предмет самоорганизации нейронных сетей могут послужить полезным заделом в задаче обучения живых нейронных сетей, выращиваемых in vitro.

13.4 Выводы

1. Набрана экспериментальная база данных по ЭМГ паттернам во время выполнения различных жестов руки в статических и динамических условиях управления с помощью нейромышечного интерфейса. База данных опубликована в открытом доступе.
2. ЭМГ паттерны классифицированы с помощью алгоритма обратного распространения ошибки (обучение с учителем). Получен большой индивидуальный разброс точности классификации. Выявлены факторы, лимитирующие производительность ЭМГ интерфейса – анатомические особенности испытуемых (содержание подкожного жира) и степень их тренированности (занятие спортом и фитнесом).
3. Показано, что кратковременная (2 недели) тренировка пользователей ведет к увеличению производительности ЭМГ интерфейса (динамические тесты в условиях компьютерной игры), но не точности классификации ЭМГ паттернов (синтетические тесты в статических ситуациях). Разработан инструментарий, выявляющий проблемные жесты и испытуемых.
4. Проведены исследования с самоорганизующейся нейронной картой Кохонена (SOM, алгоритм обучения без учителя). Показано, что качество кластеризации с помощью SOM коррелирует с точностью классификации с помощью нейронной сети, обученной алгоритмом обратного распространения ошибки.

14 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Сегментация ЭКГ нейросетями: ошибки и коррекция

14.1 Введение

Известно, что в большинстве случаев ансамбль нейросетей улучшает производительность базовой сети по выбранным метрикам качества [178]. Поэтому ансамбли широко используется в настоящее время в качестве последнего шага решения задачи методами машинного обучения. Нами было исследовано, как именно ансамбль исправляет ошибки базовой сети на примере задачи разметки данных электрокардиограмм (ЭКГ). Выявление несовершенств в выученном нейросетью представлении данных важно в свете известной проблемы с плохой интепретируемостью современных сетей [177].

14.2 Методы и результаты

В работе мы использовали открытый набор данных LUDB, содержащий записи ЭКГ 200 разных людей [179]. Каждая запись представляет собой 10-секундный сигнал, зарегистрированный из двенадцати отведений с частотой дискретизации 500 Гц. Для каждого пациента имеется экспертная аннотация трёх компонентов сердечного цикла: P, QRS и T. Их правильная разметка важна для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

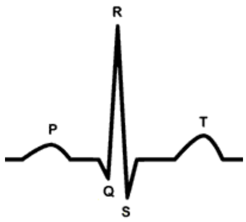


Рис. 1. Схематичное изображение стандартного сердечного цикла

Под аннотацией понимается определение начальной и конечной точки для каждого из указанных компонентов. Нами была проведена предварительная обработка ЭКГ, которая состояла в удалении дрейфа изолинии (рисунок 2). Такая обработка используется в качестве стандартного первого шага в задачах, связанных с анализом ЭКГ. Входным сигналом для нейросети было выбрано отведение I.

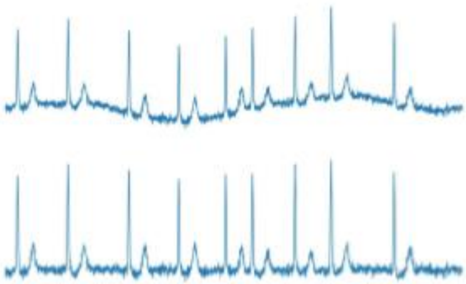


Рис. 2. Отведение I до и после выравнивания дрейфа изолинии

.

В качестве базовой сети была выбрана 8-слойная сверточная сеть (причиной этого выбора послужила устойчивая популярность сверточных сетей, в том числе, в работе с ЭКГ [180]). Результаты обучения были усреднены по 20 экспериментам и оценены с помощью обычных метрик, принятых для измерения качества в рассматриваемой медицинской задаче (чувствительность, положительная прогностическая ценность). Полученные значения этих метрик качества оказались сравнимыми с аналогичными значениями метрик качества, получаемыми с помощью прямых методов (приведенных, например, в [179]).

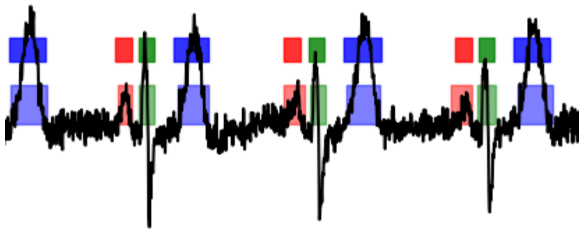


Рис. 3. Разметка зашумленного случая базовой нейросетью. Верхний ряд разметки предоставлен сетью, нижний – получен от эксперта. Совпадение разметок хорошее (каждый компонент цикла найден). Цветовые обозначения: P-волна – красный, T-волна – синий, QRS-комплекс – зеленый.

При анализе ошибок базовой сети было выяснено, что базовая сеть устойчива к высокочастотному шуму в данных (рисунок 3), и что сеть имеет тенденцию ошибаться на ЭКГ, соответствующих заболеваниям сердечно-сосудистой системы или артефактам снятия ЭКГ. Однако, наличие артефакта записи или проявления патологии не обязательно означало, что ЭКГ будет размечена сетью неверно.

После изучения того, как ошибается базовая сеть, мы перешли к формированию ансамбля сетей. В него входили сети, по архитектуре совпадающие с базовой сетью. Протокол обучения ансамбля был направлен на то, чтобы каждая вновь добавляемая в ансамбль сеть исправляла ошибки уже имеющихся в ансамбле сетей. Формирование ансамбля завершалось, когда для любого ЭКГ из тренировочного набора данных в ансамбле находилась хотя бы одна сеть, которая могла бы его разметить с превосходным качеством (F-мера выше 0.99). Выходной сигнал каждой из сетей ансамбля усреднялся по всему ансамблю и на его основе генерировалась итоговая разметка ЭКГ. Значение F-меры для ансамбля во всех экспериментах было выше, чем значение F-меры для базовой сети, что являлось ожидаемым результатом.

В экспериментах нами было продемонстрировано, что новые добавленные к ансамблю сети часто исправляют ошибки базовой сети и не только на тренировочной, но и на тестировочной выборке пациентов (рисунок 4). То, что они должны исправлять ошибки друг друга (рисунок 5), следовало напрямую из процедуры формирования ансамбля.

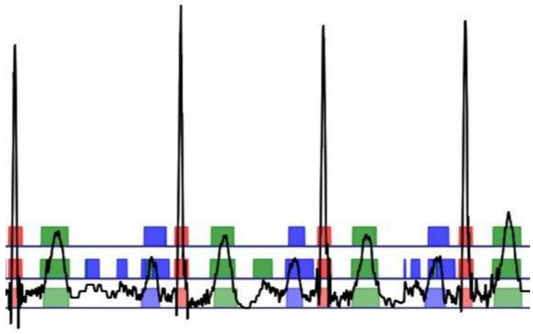


Рис. 4. Пример случая, когда ошибки базовой сети (средний ряд разметки) оказались исправлены ансамблем (верхний ряд разметки). Нижний ряд разметки представлен экспертом. Ложноположительные обнаружения P-волн (синий) и T-волн (зеленый) исчезли полностью.

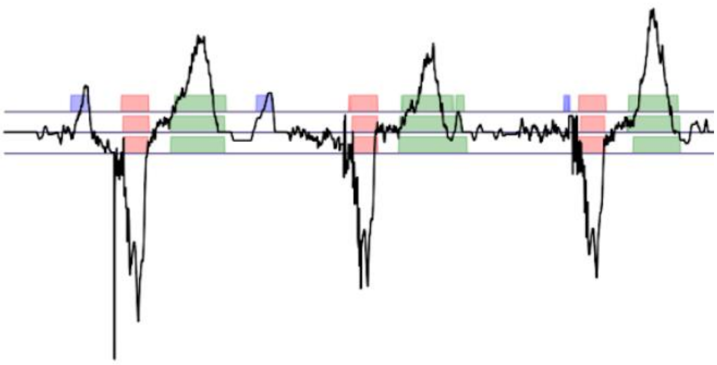


Рис. 5. Пациент с кардиостимулятором – пример улучшения разметки новым членом ансамбля. Нижний ряд разметки дан экспертом. Верхний ряд сгенерирован сетью, которая была добавлена в ансамбль третьей. Средний ряд –сетью, которая была добавлена в ансамбль четвертой. Особенностью этой ЭКГ является отсутствие P –волн на экспертной разметке и нестандартный вид QRS-комплекса (отмечен красным).

После установления этих фактов (что базовая сеть ошибается, и что ансамбль исправляет часть ее ошибок) мы перешли к изучению вопроса о том, как именно ансамбль исправляет ошибки. Далее было экспериментально показано, что улучшение формальной метрики качества ансамбля (по сравнению с базовой сетью) произошло в основном за счет случаев, которые были размечены базовой сетью с относительно неплохим, но не идеальным качеством (F-мера>0.9). Количество же случаев с существенно плохим качеством (0.6<=F-мера<=0.9) при этом осталось примерно одинаковым для базовой сети и ансамбля (рисунок 6). Исправление ошибок ансамблем носило выражено неравномерный характер.

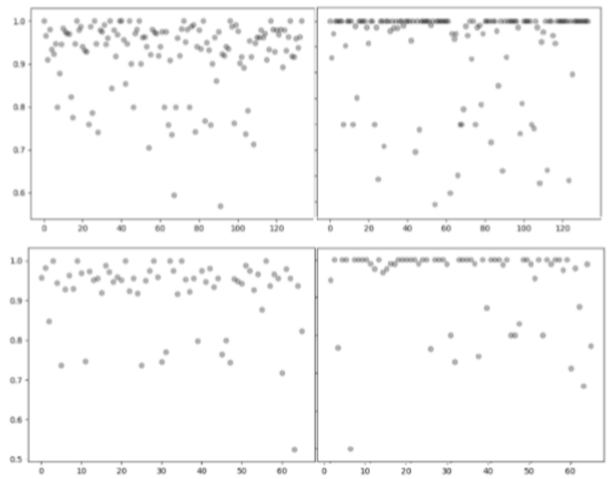


Рис. 6. Неравномерность эффекта исправления ошибок ансамблем. Слева показаны значения F-меры для ЭКГ, размеченых базовой сетью. Справа – значения F-меры для тех же пациентов при разметке ансамблем сетей. Верхние картинки соответствуют тренировочному набору пациентов, а нижний – тестовому. Эффект «конденсации» виден одинаково хорошо и на тренировочной, и на тестовой выборках.

Эффект исправления ошибок ансамблем основан на эксплуатации разных локальных минимумов функции ошибки. В построенном нам ансамбле использовались существенно разные локальные минимумы (в том смысле, что на одних и тех же пациентах сети они были вынуждены давать существенно разную разметку).

Дополнительно был исследован вопрос о способности к генерализации, приобретенной каждой сетью, входящей в ансамбль. Было показано, что некоторые сети ансамбля, обучившись всего на ЭКГ нескольких пациентов, могли качественно (F-мера>=0.99) размечать ЭКГ в несколько раз большего количества пациентов (рисунок 7).

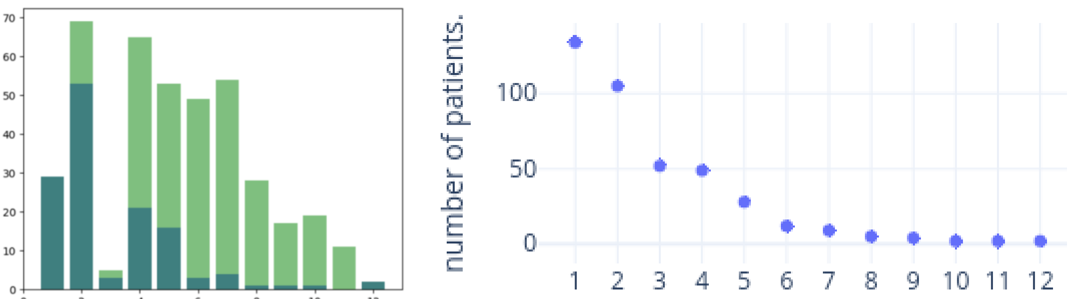


Рис. 7. Способность к генерализации сетей ансамбля, состоящего из 12 сетей. Темно-зеленым показано количество пациентов, входивших в обучающую выборку данной сети, на которых она выдала высокое значение F-меры. Светло-зеленым показано количество пациентов для нее же – но таких, на которых она выдала высокое значение F-меры, не обучаясь на них. На графике справа показано количество пациентов, на которых обучалась

каждая из сетей. Видно, что способность сети к обобщению при небольшом количестве примеров значительно зависит от содержимого этих примеров.

Этот результат интересен в свете факта, что в медицинских наборах данных (таких как рассматриваемый) большинство патологий представлены очень маленьким количеством образцов [181], поэтому способность глубокой модели строить эффективное обобщение по нескольким пациентам важна.

14.3 Заключение

Продемонстрированный нами эффект «дистилляции» (Рис. 6) в некоторых случаях может помочь оценить, какие типы ошибок можно исправить путем поиска других локальных минимумов базовой модели, а какие, скорее всего, потребуют других архитектур или других процедур обучения.

Было показано (в ходе анализа ошибок базовой сети и ансамбля), что при относительно хороших показателях формальных метрик качества (рассматривающих сеть как черный ящик) существует скрытые факторы в наборе данных, для которых сеть, даже находясь в существенно разных локальных минимумах, не может построить хорошее представление.

По результатам работ подготовлена статья ECG Segmentation by Neural Networks: Errors and Correction, представлена на конференцию JICNN2019.

Код проекта доступен по адресу: https://github.com/Namenaro/ecg_segmentation.

15 Методы, программное обеспечение и анализ данных. Распознавание символьной информации на примере номерных знаков железнодорожных вагонов

Резюме. Мы развиваем и тестируем в реальных условиях общий универсальный подход к распознаванию видео информации, который состоит в поиске на захваченном видеоизображении объектов заданного типа (например лица людей, транспортные средства, специальные символы, цифры и буквы и т.п.). Новизна и универсальность предложенного подхода состоит в уникальной комбинации известных методов от создания детекторов до принятия решения, которые получаются независимыми от типа объектов распознавания. В работе проводится сравнение эффективности использования различных типов базовых признаков для кодирования изображения на примере задачи распознавания номеров железнодорожных вагонов. В частности, исследованы признаки Хаара, модифицированный признаки LBP и модифицированное преобразование Ценсуса. С использованием этих признаков построены 11 видов детекторов различных объектов и проведен сравнительный анализ их эффективности.

Ключевые слова: распознавание символьной информации, распознавание номеров вагонов, адаптивный бустинг.

15.1 Введение

В настоящее время повсеместно внедряются системы видеонаблюдения. В связи с этим высок спрос на системы интеллектуальной видеоаналитики – технологии, использующей методы компьютерного зрения для автоматизированного получения различной информации на основании анализа последовательности изображений, поступающих с видеокамер в режиме реального времени или из архивных записей [184]. Интерес к модулям видеоаналитики для обнаружения, распознавания и трекинга объектов символьной информации чрезвычайно высок. Типичными объектами символьной информации являются номерные знаки транспортных средств, номера вагонов и т.п.

Оптическое распознавание любых образов – это задача обнаружения и идентификации объекта или определения каких-либо его свойств по поступающему изображению [185]. Общий алгоритм распознавания образов включает в себя следующие этапы: 1) захват кадра; 2) предварительная обработка (предобработка); 3) локализация объекта; 4) распознавание объекта.

На заключительном этапе область, содержащую объект (или объекты), необходимо распознать, то есть отнести ее к одному из множества классов. Например, в задаче распознавания символьной информации - распознавать символы в детектированном номерном знаке транспортного средства или в задаче распознавания лиц - идентифицировать детектированное лицо.

В настоящей работе делается акцент на распознавании символьной информации, а именно, на распознавании номеров вагонов, т.е. захват объекта из видеопотока и распознавание движущихся символьных объектов.

Существуют различные методы для решения задачи распознавания подвижных (движущихся) символьных объектов в системах видеонаблюдения и распознавания: методы, основанные на шаблонах, методы с использованием контурных моделей, нейросетевые методы, метод Виолы-Джонса [182], метод опорных векторов и др.

На данный момент основополагающим методом для поиска объектов на изображении в реальном времени, который обладает низкой вероятностью ложного обнаружения, является метод Виолы-Джонса [182], разработанный для распознавания лиц.

Метод Виолы-Джонса основан на следующих принципах [182]:

1) используются изображения в интегральном представлении; 2) используются признаки Хаара; 3) используется бустинг для выбора наиболее подходящих признаков для искомого объекта на данной части изображения; 4) все признаки поступают на вход бинарного классификатора, который даёт результат «верно» либо «ложь»; 5) используются каскады признаков для быстрого отбрасывания окон, где не найден искомый объект (например, номерной знак).

AdaBoost выбирает набор слабых классификаторов для объединения и присваивает каждому из них свой вес. Эта взвешенная комбинация и является сильным классификатором. Виола и Джонс объединили серии классификаторов AdaBoost как последовательность фильтров, что особенно эффективно для классификации областей изображения. Каждый фильтр является отдельным классификатором AdaBoost с достаточно небольшим числом слабых классификаторов. Основной недостаток метода состоит в том, что результат работы сильно зависит от обучающей выборки, так как в качестве входных данных выступает яркостное изображение, которое чувствительно к освещенности.

Метод адаптивного бустинга используется для распознавания номерных знаков [188, 189] автомобилей. В работе [190] рассматривается селекция изображения номерных знаков вагонов по пространственным частотам с помощью фильтров Хаара; классификация локальной области поиска в пространстве информативных признаков и с учётом перепадов яркостей на два класса: объект - не объект. Но [190] задачу распознавания знака не решает.

Итак, задача обнаружения символьной информации и распознавание номера на основе комбинации методов Виолы–Джонса и AdaBoost, как показал анализ литературы, привлекает внимание многих исследователей. Важно, чтобы разработанные системы достигали высокой точности обнаружения и распознавания номеров. Данная работа является развитием исследований [191-194].

15.2 Постановка задачи и описание алгоритма

Для обнаружения номеров на железнодорожных вагонах и распознавания цифр взят подход, предложенный в работе Виолы и Джонса [182]. В отличие от использованных в их работе признаков рассматриваемый подход задействует так называемое модифицированное преобразование Ценсуса, предложенное в работе [183] и расширен на прямоугольник любого размера, находящийся внутри области детектирования. Признаки определяются как ядро, размером 3×3 элемента, отражающее пространственную структуру изображения. Внутри ядра применятся бинарное кодирование информации {0,1} и результирующие бинарные шаблоны могут представлять собой границы, отрезки, седловые точки, точки соединения и так далее. Это проиллюстрировано на Рис.1.

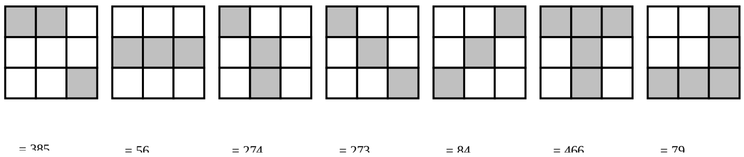
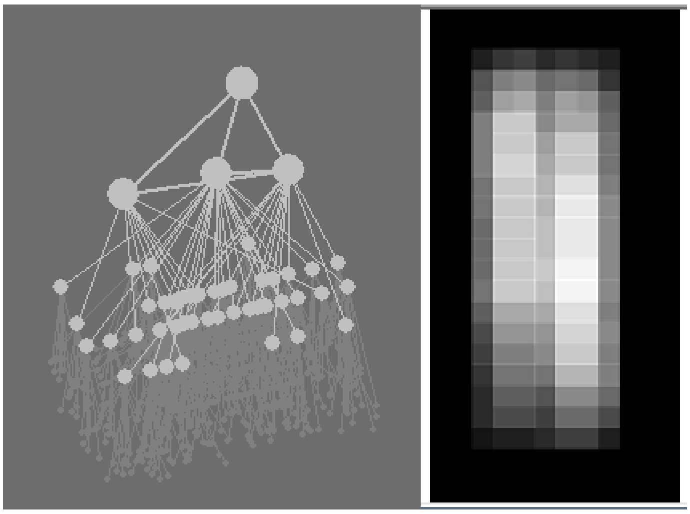


Рис. 1. Пример бинарных шаблонов, которые используются для кодирования информации на изображении

На решетке, размером 3×3 элемента существуют 2^9=512 подобных ядер. При этом, для кодирования графической информации мы используем прямоугольные ядра различных размеров, как показано на Рис.2.



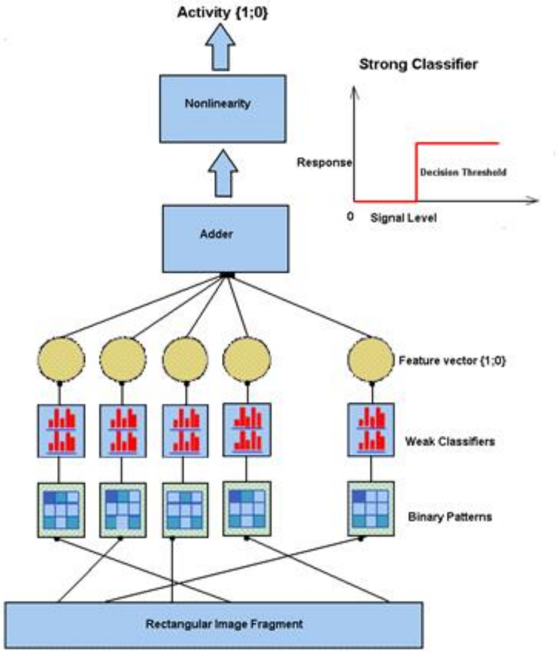


Рис. 2. а – 3D изображение сформированной в результате обучения сети; б - пример наложения прямоугольных решеток 3×3 внутри области апертуры; в – схема сильного классификатора.

В отличие схемы кодирования в работе [183] используемая схема кодирования не позволяет фильтровать изображение, а, как в схеме Виолы и Джонса, [182] преобразует изображение в пространство признаков с размерностью много большей, чем размер исходного изображения. Такой вид преобразования мы будем называть «нелокальным бинарным шаблоном». Формирование кодового описания изображения поясняется на Рис.3.

Средняя яркость прямоугольного фрагмента изображения определяется следующим образом:

$$< I_F >= \frac{1}{w \cdot h} \sum_{x=x_o}^{x=x_0+w} \sum_{y=y}^{y=y_0+h} I(x,y) \ (1),$$

где $I(x,y)$ - яркость пикселя с координатами x,y. Область формирования кодового описания разбивается на 9 равных частей и анализируется средняя яркость $< I_f >$ каждой части по сравнению со средней яркостью всей области формирования кодового описания. Средняя яркость $< I_{f^n} >$ области f^n принадлежащей фрагменту F определяется следующим образом:

$$< I_{f^n} >= \frac{9}{w \cdot h} \sum_{x=x_i}^{x=x_i+w/3} \sum_{y=y_j}^{y=y_j+h/3} I(x,y) \ (2),$$

$$c_{f^n} = \begin{cases} 1, < I_{f^n} > \ \geq \ < I_F > \\ 0, < I_{f^n} > \ < \ < I_F > \end{cases} \quad (3),$$

где $0 \leq i < 3, 0 \leq j < 3, n = i \cdot j$. Для каждой области f^n яркость будет кодироваться по правилу (3), где c_{f^n} - бинарный код яркости для каждой области. В соответствии с (3) для каждого фрагмента изображения имеется набор из девяти кодовых бит. $c_{f^0} ......c_{f^8}$, последовательность которых рассматривается, как код *С* любого фрагмента изображения *I*.

Таким образом, любой прямоугольный фрагмент изображения описывается целым числом С, имеющим разрядность 9 бит, т.е. в десятичной системе счисления $0 \leq C < 512$.

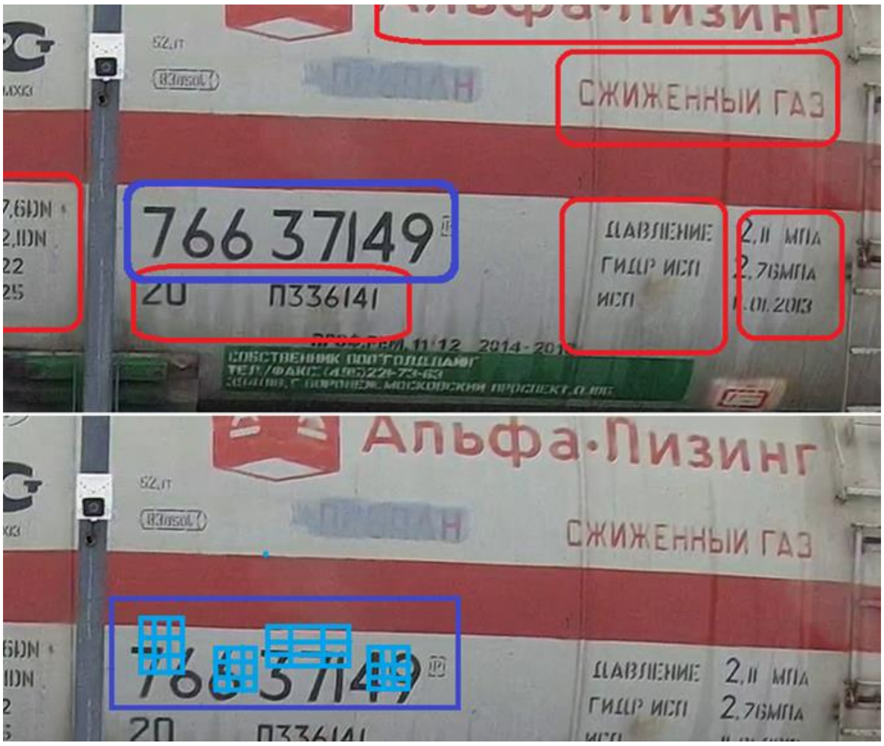


Рис. 3. Формирование кодового описания прямоугольной области изображения в двоичной форме: а - рассматриваемый участок изображения на котором красным помечены области всевозможных помех, а синим – область полезного сигнала; б – область апертуры детектора, на которой показаны несколько вариантов нелокальных бинарных шаблонов, которое применяются для поиска заданного объекта на изображении (номера вагона).

15.3 Слабый классификатор

На основе каждого признака, представляющего собой нелокальный бинарный шаблон, создается слабый классификатор, который представляет собой бинарную функцию, принимающую значения (0,1). Ноль в случае отсутствия искомого объекта в заданной прямоугольной области изображения, 1 – в противном случае (4).

$$h_k = \begin{cases} 1, \hat{L} > 0 \\ 0, \hat{L} = 0 \end{cases} \qquad (4),$$

$$\hat{L} = \frac{\hat{\omega}_n(u'|\Omega = 1)}{\hat{\omega}_n(u'|\Omega = 0)} \qquad (5),$$

где $\hat{L}$ – функция активации слабого классификатора. Для формирования функции активации мы применяли правило принятия решения на основе «критерия максимального правдоподобия» с использованием его оценки (5);

$\hat{\omega}_n(u'|\Omega = 1)$ - оценка плотности вероятности значения входного сигнала, полученная при анализе обучающей выборки, при условии, что обучающая выборка представляет собой образцы «полезного сигнала»;

$\hat{\omega}_n(u'|\Omega = 0)$ -оценка плотности вероятности значения входного сигнала, полученная при анализе обучающей выборки, при условии, что обучающая выборка представляет собой образцы фона.

Поскольку код имеет целочисленную природу, то оценка плотности вероятности его распределения соответствует гистограмме распределения кодов, полученных в результате анализа обучающей выборки.

15.4 Сильный классификатор

С использованием алгоритма обучения AdaBoost [195, 196], набора признаков и слабых классификаторов, формируется так называемый «сильный классификатор» Рис. 2в, который представляет собой бинарную функцию {0,1}, включающую в себя порог принятия решения, который определяется в процессе обучения [195, 196]. Процесс обучения выполняет минимизацию ошибки распознавания на обучающей базе данных.

$$H_i = \begin{cases} 1, \sum_{k=1}^{n} w_k h_k > \Theta \\ 0, \sum_{k=1}^{n} w_k h_k \le \Theta \end{cases} \quad (6),$$

где h_k – слабый классификатор, w_k – вес слабого классификатора, полученный в процессе обучения с использованием процедуры AdaBoost, n – число слабых классификаторов, Θ – порог принятия решения.

15.5 Детектор

Ключевым элементом системы поиска и распознавания номеров на железнодорожных вагонах является детектор объектов заданного типа. Обнаружение объектов на изображении осуществляется с использованием техники каскадного детектирования. Детектор представляет собой каскад сильных классификаторов Рис 2-в, соединённых последовательно. Для поиска и распознавания номера на железнодорожных вагонах было создано 11 видов детекторов: детектор номера на вагоне и детектор всех цифр 0…9. Общая схема подобного детектора описана в [182]. Для сравнения эффективности работы различных признаков были построены детекторы с использованием признаков Ценсуса, как описано выше, с использованием бинарных шаблонов [184] и с использованием признаков Хаара [182]. Затем проведено их сравнение.

15.6 Вычислительный эксперимент:

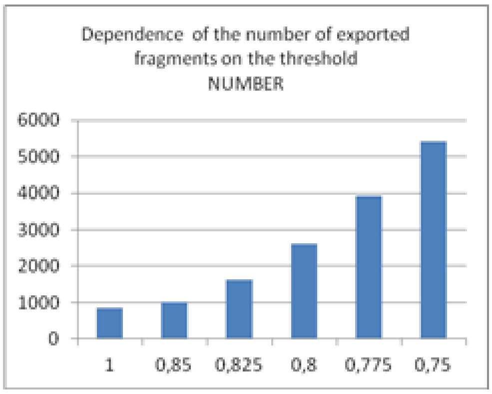
15.6.1 Обнаружение номера

Для обнаружения номера была собрана база данных изображений поездов, проходящих мимо камеры видеонаблюдения, установленной на железнодорожной станции. Из полученных видеороликов были отобраны те кадры, на которых виден номер железнодорожного вагона или цистерны. Общее число отобранных кадров составляет 1139 изображений. Все изображения были приведены к размеру 640×480 пикселей и обесцвечены (приведены к формату в оттенках серого). Разметка была проведена вручную следующим образом: на каждом из указанных изображений была помечена область, содержащая номер железнодорожного вагона. Размер минимальной апертуры детектора был установлен в 54×18 пикселей. Затем, окрестность каждой размеченной области экспортируется в обучающую выборку в качестве образцов полезного сигнала. Размер полученной выборки зависит от степени перекрытия размеченного объекта и сканирующей системы детектора.

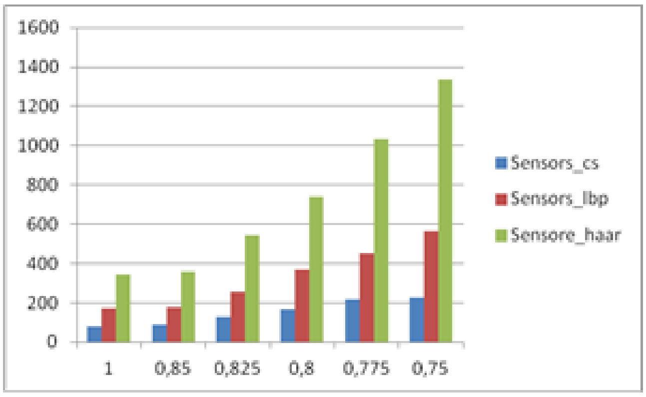
Затем исходная база данных [198] случайным образом была разделена на две части в соотношении 3:1. Большая часть использовалась для обучения каскадной структуры детектора (нейросети), а меньшая не участвовала в обучении и использовалась для нахождения уровня ошибок полученного детектора. Размер обучающей выборки получился 865 изображений для обучения и 274 изображения для тестирования.

Было проведено исследование описанной выше схемы распознавания при различных параметрах. Первый параметр – степень перекрытия фрагментов изображения для распознавания; второй параметр – тип используемого признака: CS - cs – модифицированное преобразование Ценсуса [183], LBP – Local Binary Patterns для работы с текстурами [184] , haar – признаки Хаара [182]. При этом обучающая и тестовые выборки были одинаковыми для всех вариантов.

В результате вычислительных экспериментов было построено 18 детекторов и проанализированы характеристики каждого из них. Результаты вычислительного эксперимента по поиску номера на железнодорожном вагоне представлены на рисунках 4 и 5. Рис. 4 показывает зависимость числа признаков различного типа от объема обучающей выборки, а Рис.5 – зависимость второго рода от степени прекрытия и типа использоуемого признака. При этом ошибка первого рода для каждого из детекторов, в среднем, составляет ~5e-5 на тестовой выборке.



а) Число фрагментов, выбранных для обучения из базы данных number [198] в зависимости от порога прекрытия.



б) Число признаков (sensors) задействованных в результирующем детекторе, в зависимости от порога перекрытия и для различных типов признаков – Хаара, LBP и CS

Рис 4. Исследование размера нейронной сети для нахождения номера железнодорожного вагона, в зависимости от порога перекрытия и типа используемых признаков.

Анализ числа используемых признаков для достижения ошибки первого рода ~5e-5 показывает, что их количество растет при увеличении объема обучающей выборки. При этом скорость роста зависит от типа используемого признака. Наибольшей она является для признаков Хаара [182], а наименьшей для модицифированных признаков Ценсуса.

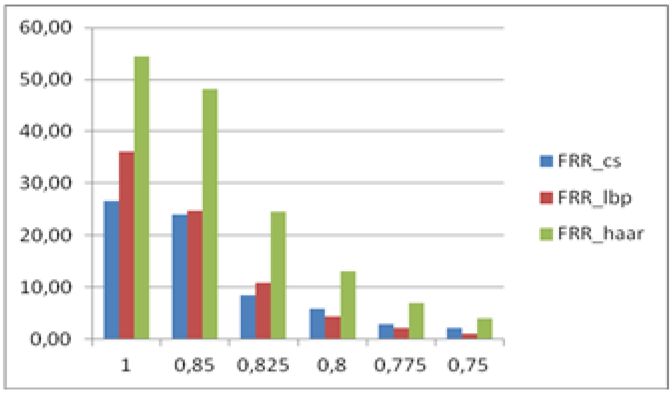


Рис. 5. Зависимость ошибки второго рода (False rejection rate) у нейронной сети для обнаружения номеров железнодорожных вагонов от степени перекрытия и типа используемого признака.

Анализ ошибки второго рода показывает, что детекторы, построенные с использованием признаков Хаара [182], значительно уступают детекторам, построенным на бинарных шаблонах различных видов (LBP и CS) не только по количеству используемых элементов, но и по качеству распознавания.

15.6.2 Распознавание цифр

Для обучения детектора цифр использовалась база данных изображений номеров, полученных в результате работы детектора. Каждое изображение было нормировано до размеров 240×76 пикселей и на каждом из них были размечены видимые цифры. Размер апертуры детектора цифр был установлен в 12×24 пикселя. Затем окрестности изображения каждой цифры были экспортированы в базу данных для обучения. В результате подготовительной работы была получена база данных цифр со следующими характеристиками (см. Таблица 1):

Таблица 1

Цифра	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Обучение	544	367	507	390	487	973	589	984	845	463
Тестирование	121	106	160	139	186	361	203	279	302	151
Frr (%)	2.48	31.13	1.25	2.88	3.76	2.77	7.39	4.84*	2.32	0.66

Методология обучения детектора каждой цифры в точности соответствовала методологии обучения детектора номера: исходные базы данных разбивались в соотношении 3:1 на обучающую и тестовую части. На обучающей части строились детекторы каждой цифры в зависимости от степени перекрытия и типа используемых признаков. В результате было получено 180 детекторов цифр, характеристики которых были проанализированы. Результат анализа детекторов цифр качественно совпадает с результатом анализа для детектора номера: скорость роста числа используемых признаков разная для разных типов признаков.

Для признаков Хаара ошибка выше, а для признаков CS минимальная, при этом уровень ошибок первого и второго рода для признаков Хаара выше, чем для признаков, построенных на бинарных шаблонах. В качестве иллюстрации на Рис. 6 показано число используемых признаков для различных значений степени перекрытия и типов признаков. При этом надо заметить, что некоторые цифры, в частности 1 и 7 сложны для распознавания этим методом. Это можно объяснить особенностью разметки и начертанием номера.

В частности, цифра «один» всегда занимает меньшую площадь, чем другие цифры, поэтому апертура детектора 12×24 для нее велика. При обучении в нее постоянно попадают фрагменты других цифр, и результирующая база данных, с учетом перекрытия становится нерепрезентативной. Поэтому для решения этой проблемы следует провести дополнительное исследование относительно цифры 1, уменьшив апертуру до значения 8×24.

Также примечателен тот факт, что для большинства цифр число используемых признаков CS примерно равно числу используемых признаков этого же типа в детекторе номера железнодорожного вагона.

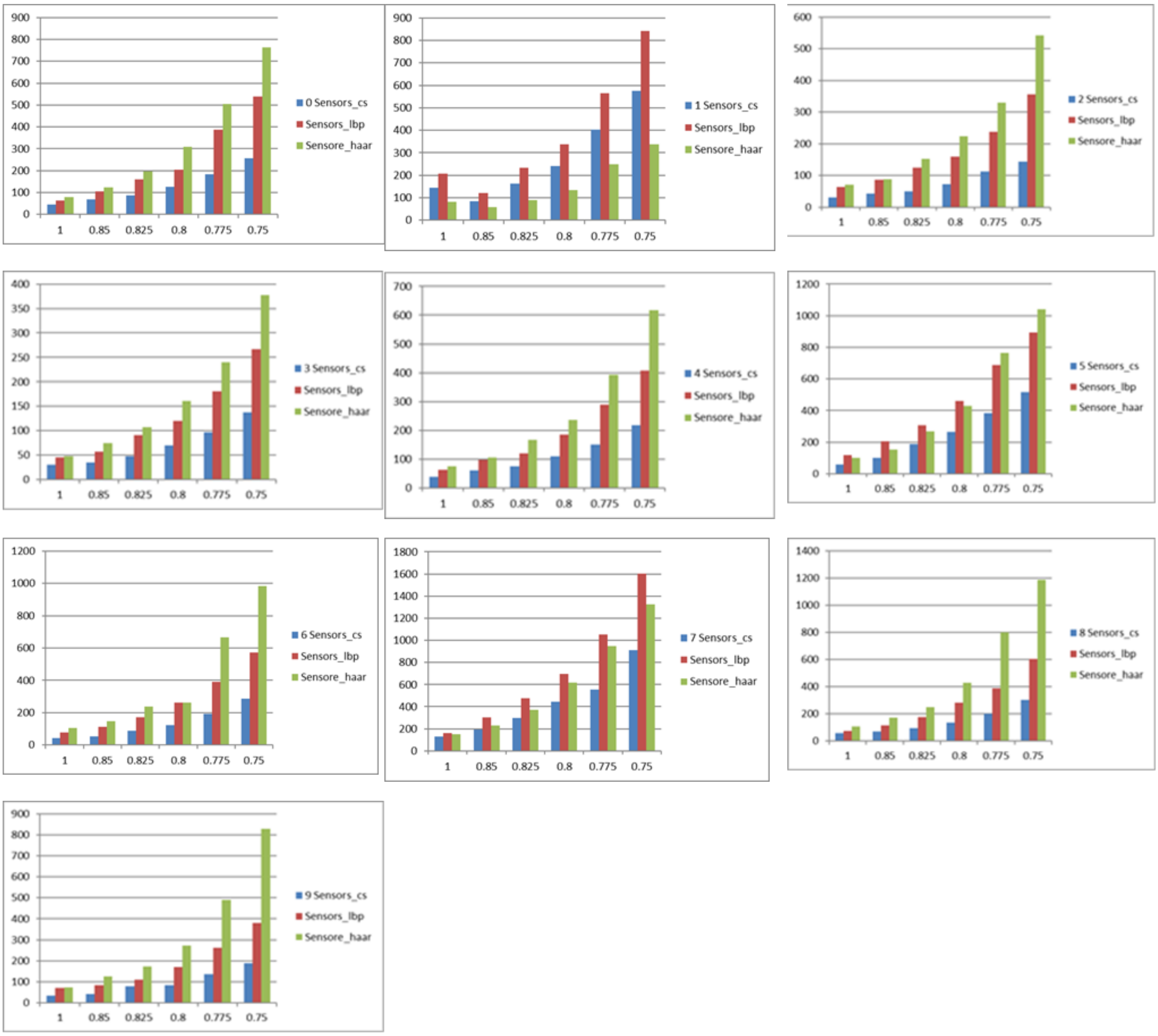


Рис. 6. Исследование размера нейронной сети для нахождения цифр на номере железнодорожного вагона, в зависимости от порога прикрытия и типа используемых признаков

Рис. 7. Зависимость ошибки второго рода (False rejection rate) у нейронной сети для обнаружения цифр на номерах железнодорожных вагонов от степени перекрытия и типа используемого признака.

15.7 Выводы

Рассматривается задача распознавания номерных знаков железнодорожных вагонов: захват объекта (номера) из видеопотока и распознавание объектов. Для обнаружения номеров на железнодорожных вагонах и распознавания цифр на вагонах используется модификация общего подхода построения каскадного детектора объектов заданного типа, предложенного в работе Виолы и Джонса [182].

Проведено сравнительное исследование различных вариантов базовых признаков, включая признаки Хаара [182], модифицированные бинарные шаблоны [184] и модифицированное преобразование Ценсуса [183].

Модификация признака производится таким образом, чтобы формировался нелокальный бинарный шаблон прямоугольной формы, при этом формальное кодовое описание шаблона сохраняется. На основе каждого признака создается слабый классификатор, который представляет собой бинарную функцию, определяемую оценкой функции распределения для полезного сигнала и помех. На основе оценок функции распределения и строится слабый классификатор, который участвует в построении сильного классификатора по алгоритму AdaBoost. Процесс обучения выполняет минимизацию ошибки распознавания на обучающей выборке из размеченной базы данных.

Были проанализированы характеристики 198 детекторов, построенных из базы данных [198] в зависимости от параметра перекрытия и типа используемых признаков. Было показано, что скорость роста числа используемых признаков зависит от их типа и максимальна у признаков Хаара [182], минимальна у признака, построенного на модифицированном преобразовании Ценсуса. При этом ошибка второго рода минимальна именно у этого признака. Показано, что этот вывод справедлив как для решения задачи обнаружения номера, так и для распознавания большинства цифр, за исключением цифры 1.

Исходя из результатов вычислительных экспериментов, можно сказать, что для решения задач поиска объектов заданного типа наилучшие значения параметра перекрытия между размеченным объектом и сканирующей системой детектора лежат в диапазоне [0.75, 0.8].

16 Сложная динамика нейронных культур: модели и данные

Резюме. Живые нейронные сети в диссоциированых нейронных культурах известны способностью генерировать устойчивые сложные пространственно-временные паттерны в эксперетальных условиях. Проимером таких паттернов являются нейронные лавины. Статистика последних соотстветстует степенным законам и является проявлением самооргаинзованной критичности в живых системах. Важнейший вопрос заключается в том, как эти паттерны можно объяснить и смоделировать таким образом, чтобы модели были с одной стороны биологически значимыми, математически поддающимся изучению и в то же время достаточно широкими, чтобы учитываьб нейронную гетерогенность и сложность. Здесь мы выводим и анализируем простую модель сети, которая может составить ответ на этот вопрос. Наши выводы основаны на нескольких феноменологических наблюдениях, касающихся поведения входа-выхода изолированного нейрона. Отличительной особенностью модели является то, что на простейшем уровне описания она состоит только из двух переменных: переменной сетевой активности и экзогенной переменной, соответствующей энергии, необходимой для поддержания активности, и нескольких параметров, таких как сетевое подключение и эффективность передачи сигнала. Эффективность передачи сигнала модулируется феноменологической переменной энергии. Показано, что эта простая модель уже способна объяснить возникновение сетевых всплесков и всплесков в развивающихся культурах нейронов. Поведение модели и ее предсказания подтверждаются эмпирическими наблюдениями и опубликованными экспериментальными данными о поведении культивируемых нейронов, подверженных воздействию кислорода и лишению энергии. На более широком масштабе моделирования, учитывающем пространственную огранизацию системы, внедрение энергозависимого регулирующего механизма приводит к общему поведению модели, которое можно охарактеризовать как балансирование на границе перколяционного перехода сети. Сетевая активность в этом состоянии показывает всплески активности, удовлетворяющие условиям сетевой лавины. Это состояние сети является представляет собой энергетический баланс между глобальными общесетевыми процессами и спонтанной активностью отдельных элементов.

16.1 Введение

Использование концепций физики для решения проблем в науках о жизни является широко признанной и успешной стратегией для развития систематического и законного понимания сложных явлений, наблюдаемых в эмпирических данных. Одной из наиболее ярких и популярных иллюстраций, раскрывающих потенциал и мощь этого подхода, является хорошо известный пример использования концепции самоорганизованной критичности (СОК) - способности систем автоматически настраиваться на критическое состояние - для объяснения ряда загадочные эффекты в биологических системах. Первоначально предложенная в качестве модели для объяснения того, как абстрактная система может оставаться в критическом состоянии при наличии возмущений [200, 218], в настоящее время эта концепция широко используется для описания биологических нейронных сетей (см., например, [204, 206]). Было показано, что адаптивно развивающиеся сети, то есть сети, сочетающие структурную эволюцию топологии сети с динамикой в узлах сети [221], могут демонстрировать очень устойчивое глобальное СОК-подобное поведение, поддерживаемое простыми правилами настройки.

Яркие примеры СОК-подобного поведения были обнаружены в экспериментальных исследованиях нейрональных культур [201, 202, 227]. Культуры растут автономно и образуют синаптически связанные сети живых клеток. После периода первоначального роста и развития культуры начинают генерировать модели спонтанной активности в виде всплесков активности. Было показано, что эти всплески удовлетворяют степенному закону и поэтому их часто называют лавинами нейронов [201, 202].

С тех пор был предложен ряд математических моделей для моделирования и анализа генерации спонтанных всплесков в нейронных сетях. Спектр характеристик сети, связанных с появлением постоянных всплесков, включает, но не ограничивается, например, изменение топологии, задержки [210, 211], частотно-зависимая и спайко-временная зависимая пластичность [222, 223, 237]. Что касается математических основ, описывающих нейронные лавины, в литературе были предложены модели роста сетей [199] и стохастических сетей [203]. Тем не менее, макроскопические физические механизмы (выраженные, например, в терминах энергетических балансов), которые ответственны за приведение живых нейронных сетец к такой динамике все еще неясны.

Недавно было показано (см., например, [225] и ссылки, приведенные в этой работе), что всплески и всплески активности могут быть связаны с адаптацией клеток и механизмами кратковременной пластичности. Авторы показали, что всплески активности, подобные тем, которые наблюдаются в культурах in vitro, могут происходить в сетях возбуждающих модельных нейронов с простейшей динамической «интегрировать и сработать». Эти нейроны подвержены воздействию гауссовского белого шума и оснащены механизмом адаптации и кратковременной пластичности. Влияние растущей нейрональной связности на вспышки изучалось в [217]. Было обнаружено, что число синаптических связей на нейрон может играть важную роль для спайковой и бёрстовой активности в культурах. Дополнительные взаимосвязи между топологией, гомеостазом активности и критичностью раскрыты в [235].

В этой работе мы показываем что некоторые особенности сложного и критического поведения (например, лавины нейронов, супер-всплески, периодические и хаотические всплески), наблюдаемые в живых нейрональных культурах и сетях, можно объяснить лишь несколькими переменными. Эти переменные могут быть связаны с локальными паттернами связи (выраженными, например, плотностями соединений между клетками) и динамикой активации нейронов.

Мы показываем, что основные критические переходы могут быть охвачены иерархией простых моделей. Начиная с элементарного феноменологического описания нейронной активности, мы приводим простую двухмерную модель среднего поля, которая охватывает широкий спектр наблюдаемых динамических режимы в культурах. Примечательно, что топологическая связность является естественным параметром бифуркации модели. Она регулирует возникновение всплесков активности, начиная от начального режима нулевой активности до пакетов спайков и заканчивая активацией всей сети. Это хорошо согласуется с предыдущими работами, в которых изучались явления СОК в развивающихся нейронных сетях [224, 235]. Однако, в отличие от [224, 235], мы рассматриваем проблему под другим углом. Вместо того чтобы сосредоточиться на взаимодействии активность-связность, мы рассматриваем и анализируем динамику системы в плоскости активность-энергия для различных значений связности. Это добавляет дополнительные возможности моделирования в отношении изучения влияния недостатка кислорода и энергии на поведение нейронных сетей, сохраняя при этом важные связи между сетевой активностью и топологичей. Переход к мультиагентной модели позволяет моделировать появление нейронных лавин, демонстрирующих масштабно-инвариантные свойства.

популяции. Эти взрывы соответствуют закону степеного шкалирования и поэтому часто их называют, нейронами лавинами [201,202].

Дальнейшее описание работы в этой части организована следующим образом. В разделе **Результаты (12.2)** представлены компоненты модели на трех разных уровнях феноменологической детализации, начиная с простой перколяционной геометрической модели, описывающей эволюцию связности клеток. Модель позволяет учесть биологически значимые признаки, такие как аксоны и дендриты; это также позволяет реплицировать направленную связь, которая присуща живым системам, включая нейронные культуры. Анализ модели показывает, что резкие изменения в общей кластеризации и связности развивающейся сети как в направленной, так и в ненаправленной настройках определяются одним параметром, описывающим среднюю плотность соединений в сети. Дальнейший анализ сопровождается описанием одномерной динамики активности нейронов в приближении среднего поля. Показано, что соответствующая одномерная модель не объясняет сетевых всплесков, часто наблюдаемых в развивающихся культурах. Это ограничение, однако, может быть устранено, если нейронная активация увязывается с дополнительной экзогенной регуляторной переменной энергии. Введение последней переменной требует дополнительного комментария. Он ведет себя как своего рода «энергия» или ресурс. Тем не менее, его физическая природа может быть или не быть связана с конкретным типом физической энергии. Прототип такой энергии, понятие энергии адаптации, был введен Селье в его анализе физиологической адаптации [232, 233] и успешно использовался при моделировании различных сложных явлений [215, 216]. Продемонстрировано, что расширенная модель способна воспроизводить периодические всплески, нерегулярную динамику и бёрсты сетевой активности, наблюдаемые в живых культурах. Важно то, что динамические режимы, демонстрируемые моделью, могут регулироваться только одним параметром, соответствующим плотностью связей. Далее мы приводим результаты крупномасштабного моделирования развивающейся мультиагентной сети, вероятность активации которой зависит от их текущего уровня энергии нейронов. Динамика сети в этом состоянии показывает бёрсты, похожие на нейронные лавины. Это состояние сети представляет собой энергетический баланс между глобальными общесетевыми процессами и спонтанной активностью отдельных элементов. Результаты сравниваются с эмпирическими данными. Секция **Методы (12.3)** описывает детали электрофизиологических измерений и экспериментов.

16.2 Результаты

16.2.1 Геометрическая модель

Начнем с геометрического расположения элементов сети. Рассмотрим сеть из N нейронов, чьи пространственные координаты случайно и равномерно распределены в единичном квадрате. Каждый отдельный нейрон описывается двумя основными элементами. Первый описывает входы и представляется кружком радиуса R. Круг моделирует способность нейрона воспринимать входные сигналы от других нейронов и называется *дендритной областью* (в биологии дендрит является входом в клетку). Второй элемент - это аксон (в биологии, выход), который в нашей модели моделируется прямым отрезком длины H (на зрелой стадии развития сети $H > R$) и конечная точка которого выступает в качестве передатчика сигнала от нейрона. Если эта точка достигает дендритной области другого нейрона, то между этими нейронами устанавливается связь [199]. Рассматриваются три случая:

Случай 1: клетки без аксонов, т.е. $H = 0$. В этом случае N окружностей с радиусом R случайно и равномерно распределены в единичном квадрате. Если окружность **A** перекрывается с окружностью **B**, а окружность **B** связана с окружностью **C**, то **A** соединяется с **C**. Таким образом, путь между двумя удаленными клеткамт может быть определен как цепочка перекрывающихся окружностей, соединяющих эти клетки. Возникновение больших групп связанных элементов в этой сети можно проанализировать в рамках стандартной задачи перколяции. Пусть n будет плотностью клеток, задаваемой, например, количеством центров окружностей в единичной области. Согласно [232, 234], возникновение больших групп взаимосвязанных клеток, *перколяционный переход*, в наборе случайно распределенных окружностей определяется средним числом центров, попадающих в окружность радиуса R:

$$B = \pi R^2 n. \tag{1}$$

В частности, существует критическая концентрация $B = B_c$, при которой с высокой вероятностью две произвольные окружности становятся связанными. В отличие от типичных тепловых фазовых переходов, когда переход между двумя фазами происходит при критической температуре, перколяционный переход относится к распределению и топологии кластеров, соответствующих значениям B в окрестности B_c. При низких значениях B возможны лишь небольшие кластера перекрывающихся дисков. Когда концентрация B увеличивается, средний размер кластеров тоже увеличивается. При критическом значении концентрации $B = B_c$ появляется большой кластер; он включает группы клеток, которые находятся близко к противоположным границам исходного квадрата. Этот кластер называется *охватывающим кластером* или *перколирующим кластером*. Для скалярной задачи значение $B_c \approx 1.1$.

Случай 2. Клетки имеют аксоны, $H > 0$, и аксоны могут передавать сигналы в двух направлениях. Каждый нейрон может быть представлен в виде неориентированной пары окружностей (головы и хвоста), имеющих радиус R. Когда окружность головы или хвостовая окружность нейрона перекрываются с окружностями головы или хвоста другого нейрона, мы считаем эти нейроны *связанными*. Несмотря на очевидное отличие этого случая от ранее рассмотренного (здесь мы работаем с диполями, а не просто с кружками, как в случае 1), проблема остается в пределах класса скалярной перколяции.

Случай 3. Клетки имеют аксоны, *H> 0*, и эти аксоны могут передавать сигналы только по прямой линии, которая определяет направление соединения для данной клетки. Направление связи от сомы к синаптическому концу имеет изотропное распределение, и, следовательно, каждый нейрон может быть представлен в виде направленной пары окружностей головы и хвоста, имеющих радиус R. Векторы, связывающие центры окружностей головы и хвоста, могут иметь произвольное направление. Их длины, H, однако, являются фиксированными. Когда хвостовой круг нейрона перекрывается с головным кругом другого нейрона, пара считается связанной. В отличие от двух других способов установления нейрональной связности, рассмотренных выше, это наиболее реалистичный сценарий. Он больше не входит в рамки простых скалярных перколяций, а является проблемой векторных перколяций.

Три случая проиллюстрированы на рис. 1. На рис. 2 показана зависимость параметра порога протекания, B_c, от отношения $H\ /\ R$.

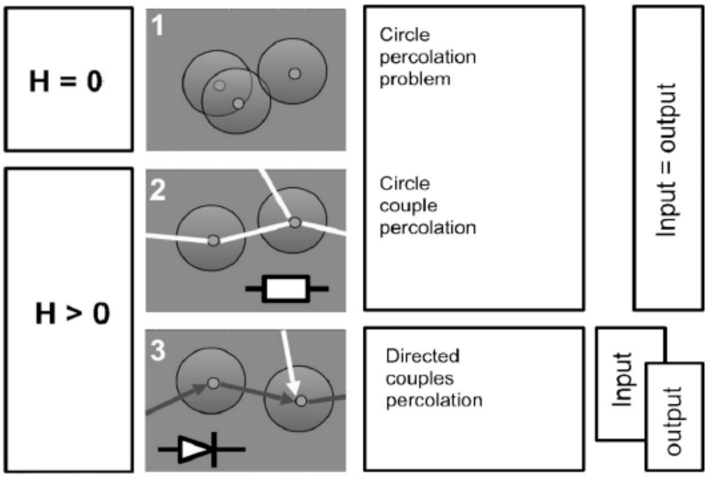


Рис. 1: Схематическое изображение трех различных настроек перколяции для геометрической модели.

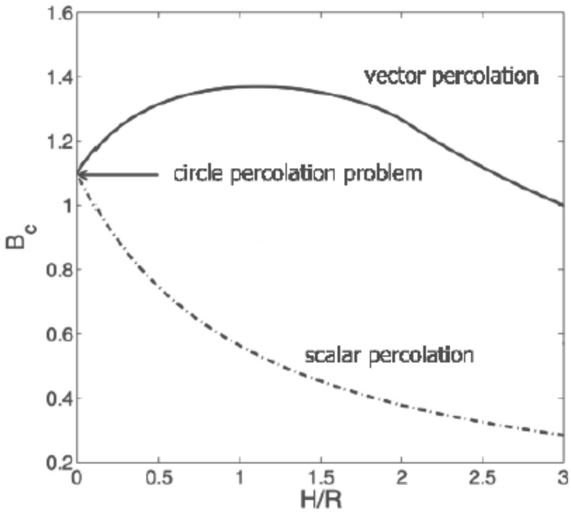


Рис. 2. Зависимость порогового параметра перколяции B_c от $H\ /\ R$ для двумерных скалярных и векторных задач перколяции (случаи 2 и 3 соответственно).

В соответствии с определением величины B в (1), можно определить среднюю концентрацию клеток. Последняя величина известна как среднее координационное число сети z. Как видно из рис. 2, значение координационного числа z, которое соответствует B_c, всегда ограничено сверху. $B_c \leq 1.4$ для всех рассмотренных конфигураций.

Приведенный анализ показывает, что сети с координационными числами, превышающими эти критические значения, могут образовывать охватывающий кластер, способный соединять противоположные края системы [219, 220]. Более того, можно предполагать, что сигналы, инициируемые спонтанной активацией нейронов в таком большом кластере, могут вызывать волны активности по всей сети. Этот вывод основан на ограничивающем допущении, что нейроны всегда генерируют отклики активности в ответ на ненулевой сингал на входе. К сожалению, это предположение не всегда верно. К тому же одна лишь геометрическая модель не позволяет объяснить богатство явлений распространения возбуждения, наблюдаемых в неронных культурах. Для объяснения более вероятных ситуаций, а также для возможного увеличения объяснительной силы модели вводятся две дополнительные переменные: одна - максимальная вероятность p активации нейронов в ответ на входящий спайк, а другая - экзогенная «ресурсная» переменная E, определяющая если у нейрона достаточно энергии, чтобы сгенерировать спайк. Модели с добавлением этих двух переменных обсуждаются в следующих разделах.

16.2.2 Динамическая модель среднего поля нейронного возбуждения

Начнем с простого приближения среднего поля динамики нейронного возбуждения в системе. Рассмотрим связную сеть нейрональных клеток. Положим, что z - координационное число, то есть среднее число соседей случайно выбранной клетки. Переменной q_t обозначим число активных нейронов относительно общего количества клеток всей сети в момент времени t. Если значение z достаточно велико, то число возбужденных нейронов среди всех соседей данного нейрона можно оценить как zq_t. Пусть p - вероятность активации нейрона в ответ на активацию одного нейрона из его соседей. Предположим, что все возбуждающие сигналы независимы. Таким образом, вероятность активации нейрона равна $1-(1-p)^{zq_t}$ и, следовательно, ожидаемая доля всех возбужденных нейронов на временном шаге $t + 1$ составляет:

$$q_{t+1} = 1-(1-p)^{zq_t}. \qquad (2)$$

Динамические режимы, которые модель (2) способна воспроизвести, приводятся в предложении 1.

Предложение 1: *Рассмотрим (2) и предположим, что* $p \in (0,1)$, $z > 0$ - *постоянные. Тогда интервал* $[0,1]$ *является инвариантным, все орбиты* q_t *являются монотонными функциями* t, *а отображение (2) имеет в качестве аттракторов только фиксированные точки. Более того*

1. если $-z\,log(1-p) \le 1$, *то у отображения есть только одна фиксированная точка,* $q_1^* = 0$, *и она является аттрактором;*

2. если $-z\,log(1-p) > 1$, то у отображения есть только две неподвижные точки, причем $q_1^*=0$ является репеллером, а другая, $q_2^* \in (0{,}1)$, устойчивым аттрактором.

Согласно предложению 1, все переходные процессы являются монотонными траекториями. Появление ненулевой асимптотической активности полностью определяется значениями параметра связности z и вероятностью нейронной активации, p. Критические значения этих параметров, например, критическая связность $\bar{z}_1$, при которой происходит переход, удовлетворяет:

$$\overline{z}_1 = \frac{-1}{\log(1-p)}. \quad (3)$$

Для $\overline{z}_1 \gg 1$ это соотношение имеет вид: $p \simeq 1/\overline{z}_1$. Действительно, выражая $p = 1 - \exp\left(-\frac{1}{\bar{z}_1}\right)$ из (3) и разлагая $\exp\left(-\frac{1}{\bar{z}_1}\right)$ в степенной ряд по $1/\overline{z}_1$, получаем:

$$p = \frac{1}{\overline{z}_1} + O\left(\frac{1}{\overline{z}_1^{\,2}}\right).$$

Значение устойчивого равновесия, q_2^*, можно оценить следующим образом. В стационарном состоянии имеем, что $1 - q_2^* = (1-p)^{zq_2^*}$. Следовательно $(1-q_2^*)^{\frac{1}{q_2^*}} = (1-p)^z$. Хорошо известно, что $(1-x)e^{-1} < (1-x)^{\frac{1}{x}}$ для всех $x \in (0{,}1)$, таким образом

$$(1-q_2^*) < e(1-p)^z \Rightarrow q_2^* > 1 - e(1-p)^z.$$

Следует заметить, что чем больше значение параметра связности, z, тем выше уровень активности сети среднего поля.
Хотя модель (3) согласуется с базовым наблюдением о том, что увеличение общей связности сети может привести к появлению самостоятельной активности в сети, возможности объяснения модели ограничены. Модель не объясняет богатство динамики в живых нейрональных культурах, включая появление спонтанных всплесков активности и нерегулярных и хаотических бёрстов.
Это ограничение не удивительно, поскольку модель (2) не учитывает широкий спектр биологических механизмов, участвующих в генерации спайков, и предполагает, что способность нейрона генерировать спайки зависит исключительно от стимуляции. Возможный способ преодолеть этот недостаток состоит в том, чтобы явно ввести эти недостающие механизмы. В наиболее упрощенном случае учёт этих механизмов можно осуществить введя дополнительную энергетическую переменную E_t в (2). Новая переменная определяет способность нейрона / сети генерировать спайк в зависимости от количества доступных ресурсов или «энергии». Универсальные модели этого типа были

предложены и проанализированы в [214, 215] в контексте адаптации к стрессу и внешним факторам окружающей среды. Было показано, что эти модели фиксируют периодическое и нерегулярное поведение в мультиагентных системах [216].

Здесь мы расширим исходную феноменологическую модель среднего поля (2) следующим образом:

$$\begin{aligned} q_{t+1} &= 1-(1-p\cdot\sigma(E_t,\underline{E}))^{zq_t} \\ E_{t+1} &= (1-\varepsilon)E_t+\varepsilon\overline{E}-rq_t\mathcal{H}(E_t-rq_t), \end{aligned} \tag{4}$$

где

$$\sigma(E_t,\underline{E})=\frac{1}{2}\left(\tanh\left(wE_t-\underline{E}\right)+1\right),$$

и $\mathcal{H}$ - функция Хевисайда. В системе (4) p - максимальная вероятность активации нейронов, $z>0$ - координационное число, E_t - экзогенная феноменологическая переменная «энергетический ресурс»; $r>0$ - затраты энергии на активацию нейронов, $\underline{E}>0$ и $w>0$ - параметры, определяющие минимальную вероятность активации и порог активации энергии, $\overline{E}>\underline{E}$- значение восстановления энергии, $\varepsilon\in(0,1)$- параметр релаксации энергии. Общая форма функции $\sigma(\cdot,\underline{E})$ в энергозависимом компоненте синаптической эффективности, $p\sigma(\cdot,\underline{E})$, показана на рис. 3

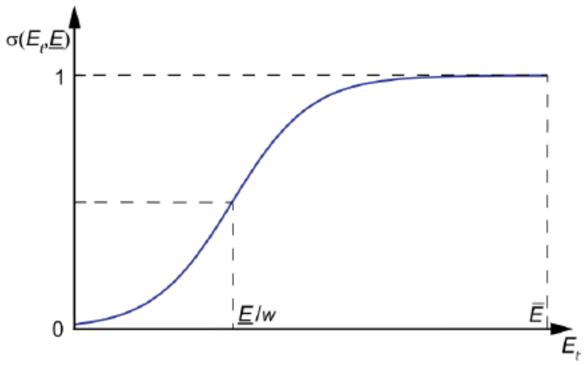


Рис. 3: Общая форма функции $\sigma(\cdot,\underline{E})$

Модель среднего поля (4) наследует феноменологическую прозрачность (3). В дополнение к этому, она учитывает общие ограничения генерации спайков благодаря новой энергетической переменной и энергозависимой синаптической эффективности $p\sigma(\cdot,\underline{E})$. Несмотря на сохраняющуюся простоту, модель демонстрирует удивительно богатую динамику. Положения равновесия модели, однако, все еще могут быть описаны только несколькими параметрами, как следует из предложения 2 ниже.

Предложение 2. *Рассмотрим (4) с* $p\in(0,1)$. *Тогда область*

$$\{(q,E)\ |q\in[0,1],E\in[0,\overline{E}]\}$$

является инвариантной. Кроме того,

1. Если $-zlog\left(1-p\sigma\left(\overline{E},\underline{E}\right)\right) \leq 1$ *тогда (4) имеет только одну стационарную точку:*

$$(q_1^*, E_1^*) = (0, \overline{E}). \tag{5}$$

Эта стационарная точка является аттрактором, когда $-zlog\left(1-p\sigma\left(\overline{E},\underline{E}\right)\right) <$ 1.

2. Если $-zlog\left(1-p\sigma\left(\overline{E},\underline{E}\right)\right) > 1$ *и* $\overline{E}/r \geq 1$, *то (4) имеет не более двух фиксированных точек: фиксированная точка (5) и, если существует, дополнительная фиксированная точка* (q_2^*, E_2^*)*:*

$$\begin{aligned}&(q_2^*, E_2^*),\ 0 < q_2^* \leq \frac{\overline{E}}{r\left(1+\frac{1}{\varepsilon}\right)},\ q_2^* < 1,\\ &q_2^* = 1-\left(1-p\sigma\left(\overline{E}-\frac{rq_2^*}{\varepsilon},\underline{E}\right)\right)^{q_2^* z},\ E_2^* = \overline{E}-\frac{rq_2^*}{\varepsilon}.\end{aligned} \tag{6}$$

Фиксированная точка (q_1^*, E_1^*) *- репеллер.*

3. Если $-zlog\left(1-p\sigma\left(\overline{E},\underline{E}\right)\right) > 1$ *и* $\frac{\overline{E}}{r} < 1$, *то (4) имеет не более трех неподвижных точек. Фиксированная точка* (q_1^*, E_1^*), *указанная в (5), и, возможно, дополнительные две фиксированные точки: фиксированная точка* (q_2^*, E_2^*), *описанная в (6), и фиксированная точка*

$$\begin{aligned}&(q_3^*, E_3^*),\ 1 > q_3^* > \frac{\overline{E}}{r},\\ &q_3^* = 1-(1-p\sigma(\overline{E},\underline{E}))^{q_3^* z},\ E_3^* = \overline{E}.\end{aligned} \tag{7}$$

Фиксированная точка (q_1^*, E_1^*) *является репеллером, а* (q_3^*, E_3^*), *если существует, является устойчивым аттрактором.*

Иллюстрация, показывающая взаимосвязь между параметрами модели и появлением трех различных положений равновесия, описанных в предложении 2, представлена на рис. 4. Положения равновесия показаны в виде белых кружков. Зеленые линии показывают кривые

$$E^* = \sigma^{-1}(q^*, \underline{E}) = \frac{1}{w}\tanh^{-1}\left(\frac{2}{p}\left(1-(1-q^*)^{\frac{1}{q^* z}}\right)-1\right)+\frac{\underline{E}}{w} \tag{8}$$

как функции параметра $q^* > 0$. Согласно первому уравнению (4) все положения равновесия модели с $q^* \neq 0$ должны лежать на этих кривых (см. также доказательство предложения 2 в приложении). В зависимости от значения z, кривые перемещаются вверх и вниз и пересекаются с отрезками линии (показаны на рис. 4 как красные сплошные линии):

$$E^* = \overline{E} - r\frac{q^*}{\varepsilon}, \qquad 0 < q^* \leq \frac{\overline{E}}{r\left(1+\frac{1}{\varepsilon}\right)}, \qquad q^* < 1$$

и

$$E^* = \overline{E},\ \frac{\overline{E}}{r} < q^* < 1.$$

Эти пересечения соответствуют положениям равновесия (6) и (7) соответственно.

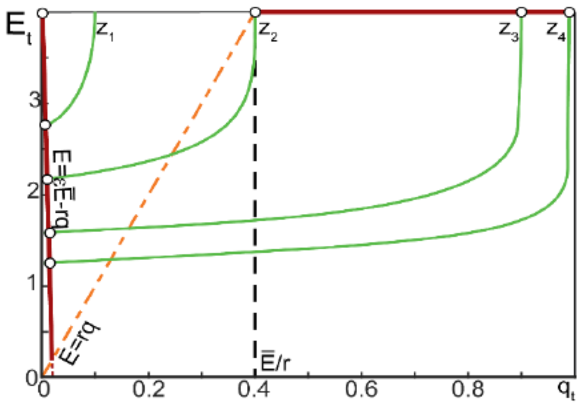


Рис. 4: Расположение положений равновесия в (4). Параметры модели были выбраны следующим образом: $w = 1.5$, $p = 0.1$, $\overline{E} = 4$, $\underline{E} = 2$, $\varepsilon = 0.05$, $r = 10$, причем z принимает значения в множестве $\{10, 12.2, 25, 50\}$ (эти значения обозначены как z_1, z_2, z_3 и z_4).

Положения равновесия сохраняются на интервалах z, и наибольшие нижние границы этих интервалов (критические значения z):

$$\overline{z}_2 = \frac{-1}{\log(1 - p\sigma(\overline{E}, \underline{E}))} \quad \text{и} \quad \overline{z}_3 = \frac{\log\left(1 - \frac{\overline{E}}{r}\right)}{\frac{\overline{E}}{r}\log(1 - p\sigma(\overline{E}, \underline{E}))},\ \frac{\overline{E}}{r} < 1. \qquad (9)$$

Отметим также (см. доказательство предложения 2), что положения равновесия (6) всегда выше или на линии $E = rq$ (пунктирная оранжевая линия на рис. 4), тогда как положения равновесия (7) должны быть ниже этой линии.

Согласно предложениям 1, 2, модели (2) и (4) имеют некоторое сходство. При достаточно малых z все орбиты притягиваются к одному положению равновесия. В этом положении равновесия в сети не наблюдается никакой активности. Когда z увеличивается и в конечном итоге превышает первое критическое значение (уравнение (3) для (2) и $\overline{z}_2$ для (4)), исходное «неактивное» положение равновесия становится репеллером, и обе системы начинают проявлять ненулевую активность. Однако дальнейшее увеличение z в этих моделях приводит к существенно разной динамике. Все орбиты модели (2) с $q_0 \neq 0$, как это предусмотрено предложением 1, монотонно сходятся к одному ненулевому стационарному состоянию независимо от того, насколько большими становятся значения z. Спектр орбит в модели (4) отличается. Наши численные эксперименты показали, что помимо положений равновесия модель способна также генерировать периодические орбиты. Более того, для широкого диапазона параметров наблюдаются сложные и хаотические движения. Примеры этих сложных движений показаны на рис. 5.

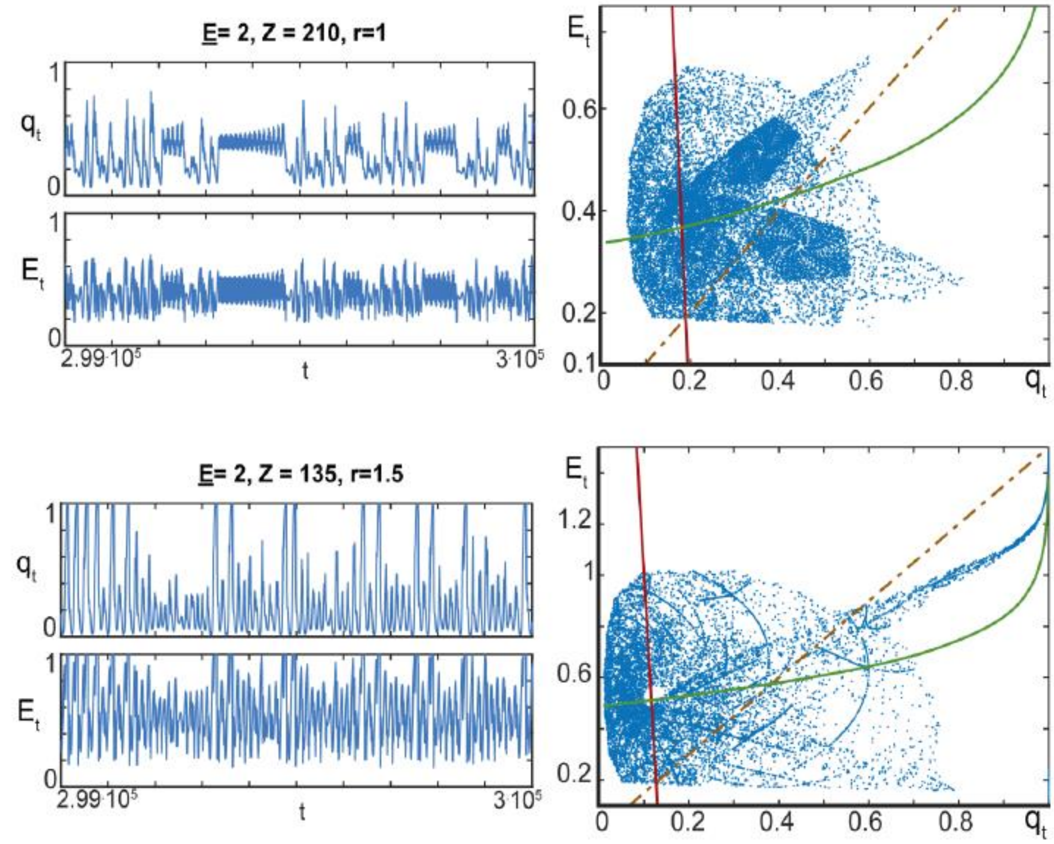


Рис. 5: Сложное поведение орбит, порожденных (4). Верхние панели соответствуют $z = 210,\ r = 1$, а нижние панели показывают динамику (4) для $z = 135,\ r\ = 1.5$. Другие параметры модели: $w = 1.5,\ p = 0.1,\ E = 4,\ E = 2,\ E = 0.05$. Зеленые кривые соответсвуют (8), сплошная красная линия показывает $E^* = \overline{E} - rq^*/\varepsilon$, а пунктирная оранжевая линия соответствует $E^* = rq^*$. Пересечение сплошной зеленой и красной кривых над пунктирной кривой показывает положение равновесия (6). Левые панели представляют эволюцию q_t и E_t как функции от t. Правые панели показывают значения пар (q_t, E_t) для $t \in\ [2.8 \cdot 10^5, 3 \cdot 10^5]$.

Заметим, что параметры модели, соответствующие траекториям на рис. 5, удовлетворяют утверждению 2) предложения 2. В этом случае может существовать не более двух положений равновесия. Как видно из рис. 5, эти положения равновесия (фиксированные точки (5) и (6)) не притягивают орбиты, и траектории кажутся хаотическими с некоторой перемежаемостью.

Чтобы получить дополнительное представление о динамике модели, мы численно исследовали асимптотические режимы (4) для различных значений z, $\underline{E}$, и r. Другие параметры были следующими: $\varepsilon = 0.05$, $w = 1.5$, $\overline{E} = 4$, $p = 0.1$. Результаты этих экспериментов суммированы на рис. 6 - 8 (подробности о шагах, предпринятых для получения этих рисунков см. в разделе «Методы»).

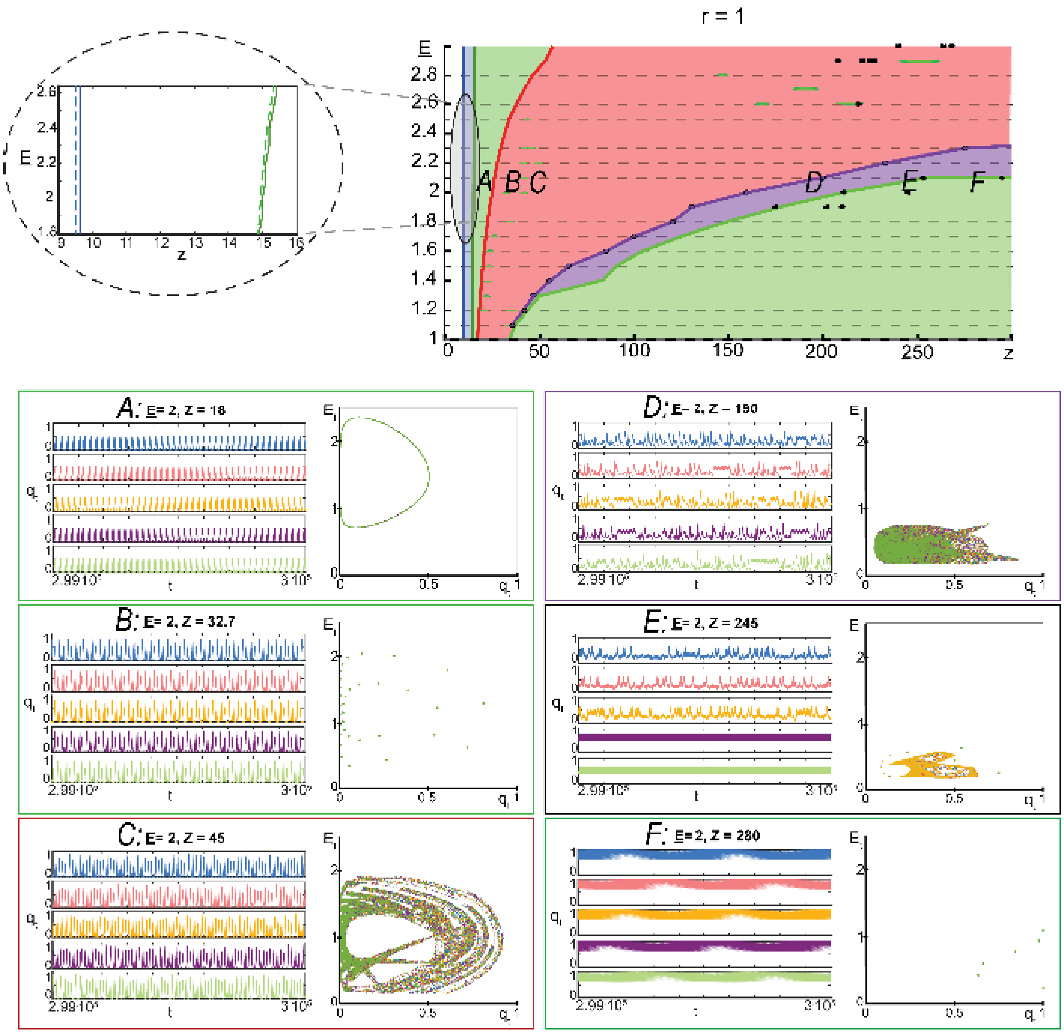


Рис 6: Сложная динамика модели (4). Верхний ряд: параметрический портрет качественной динамики модели (4) в области$\{(\underline{E},z)|\underline{E} \in [1,3],\ z \in (0,300]\}$ при $r = 1, w = 1.5,\ p = 0.1,\ \overline{E} = 4,\ \varepsilon = 0.05$. Белые области показывают области параметров, в которых была обнаружена только одна фиксированная точка (5). Эта фиксированная точка является аттрактором. Синяя область, граничащая с белой, соответствует случаю, в котором фиксированная точка (5) становится репеллером, и возникает второе равновесие (6). Равновесие (6) локально асимптотически устойчиво. Зеленые области - это области, в которых была обнаружена притягивающая периодическая орбита. Красные и фиолетовые области соответствуют областям, где наблюдалась динамика подобная хаотической. Черные звезды,*, указывают на наблюдаемое сосуществование множества аттракторов. Серая область показывает теоретические оценки границ переходов (пунктирные синие и зеленые линии) относительно тех, которые наблюдались в экспериментах. A, B, C, D, E, F: типичная динамика, наблюдаемая в соответствующих параметрических областях.

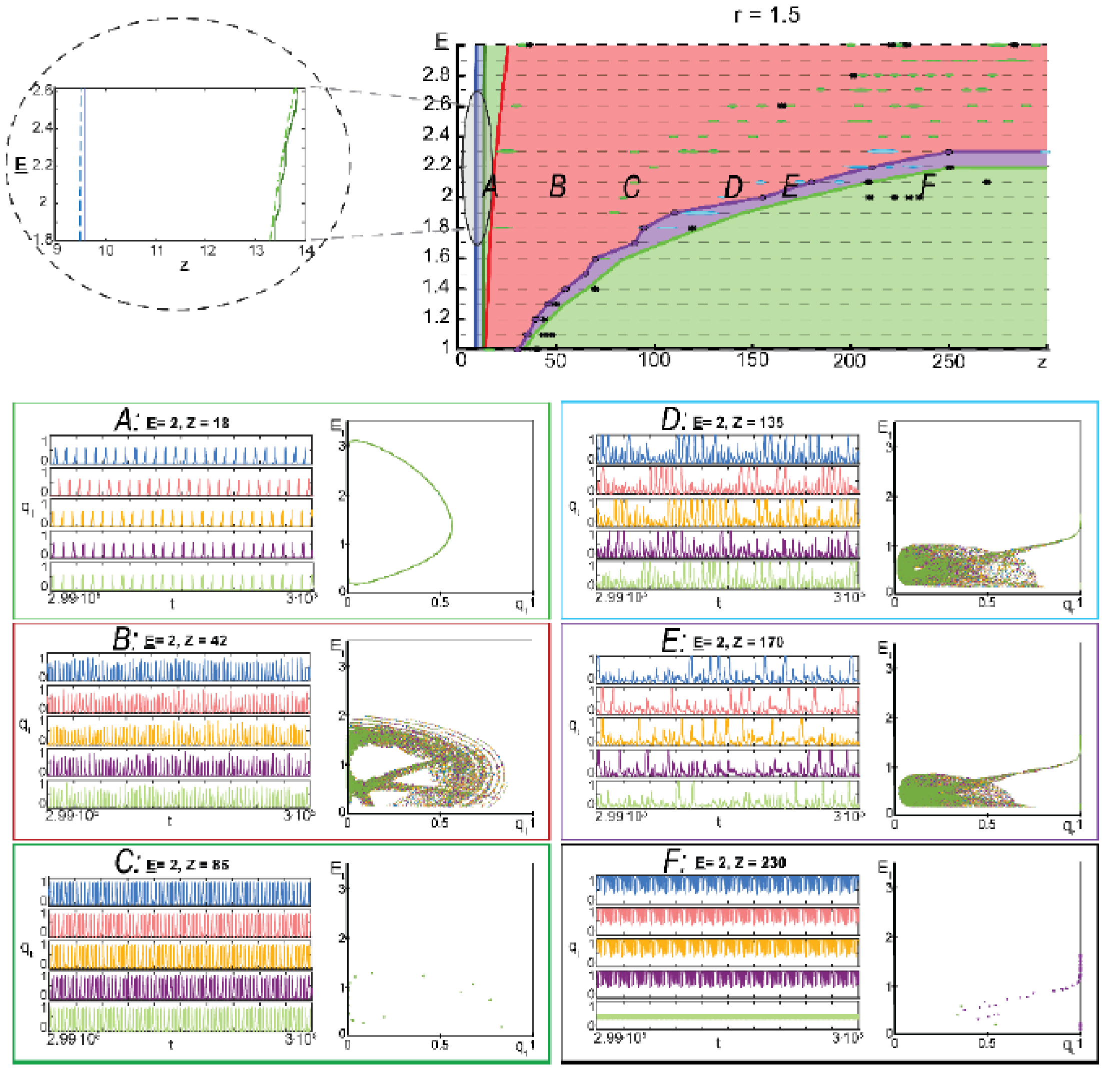


Рис. 7: Сложная динамика модели (4). Верхний ряд: параметрический портрет качественной динамики модели (4) в области $\{(\underline{E}, z) | \underline{E} \in [1,3],\ z \in (0,300]\}$ при $r = 1.5$, $w = 1.5,\ p = 0.1,\ \overline{E} = 4,\ \varepsilon = 0.05$. Белые области показывают области параметров, в которых была обнаружена только одна фиксированная точка (5). Эта фиксированная точка является аттрактором. Синяя область, граничащая с белой, соответствует случаю, в котором фиксированная точка (5) становится репеллером, и возникает второе положение равновесия (6). Положение равновесия (6) локально асимптотически устойчиво. Зеленые области - это области, в которых была обнаружена притягивающаяся периодическая орбита. Красные и фиолетовые области соответствуют областям, где сложны наблюдалась динамика подобная хаотической. Черные звезды, *, указывают на наблюдаемое сосуществование множества аттракторов. Острова бирюзовых областей соотсветсвтуют бёрстам. В серой области показаны теоретические оценки границ перехода (пунктирная синяя полоса) и зеленые линии) относительно наблюдаемых в экспериментах. A, B, C, D, E, F: наблюдаемая типичная динамика в соответствующих параметрических областях.

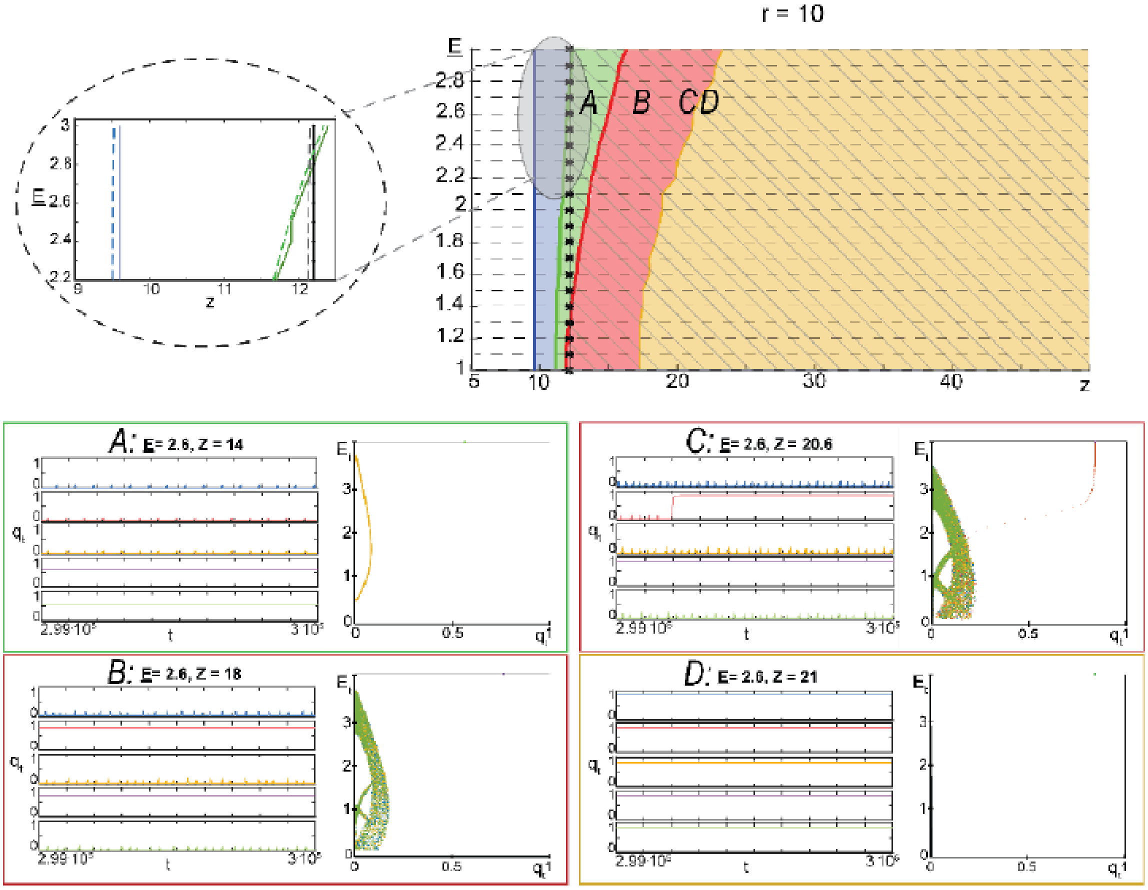


Рис. 8: Сложная динамика модели (4). Верхний ряд: параметрический портрет качественной динамики модели (4) в области $\{(\underline{E}, z) | \underline{E} \in [1,3],\ z \in (0,50]\}$ at $r = 10$, $w = 1.5$, $p = 0.1$, $\overline{E} = 4$, $\varepsilon = 0.05$. Белые области показывают области параметров, в которых была обнаружена только одна фиксированная точка (5). Эта фиксированная точка является аттрактором. Синяя область, граничащая с белой, соответствует случаю в которой фиксированная точка (5) становится репеллером, и возникает второе равновесие (6). Равновесие (6) локально асимптотически устойчиво. Зеленые области - это области, в которых была обнаружена притягивающаяся периодическая орбита. Красная область соответствует областям, где сложное наблюдалась динамика подобная хаотической. Черная линия указывает границу, за которой сосуществование нескольких аттракторов наблюдалось последовательно во всех экспериментах. Серая область показывает оценки границ перехода (пунктирная синяя ($\overline{z}_2$ в (9)), зеленые и черные ($\overline{z}_3$ в (9)) линии относительно наблюдаемых в экспериментах. Желтым цветом показывана область, в которой все траектории соответствуют (7). A, B, C, D: типичная динамика, наблюдаемая в соответствующих параметрических областях.

Согласно фиг. 6–8, развитие и эволюция динамики (4) происходят по робастному сценарию. При фиксированном значении $\underline{E} \in [1,3]$ и малых z траектории модели сходятся к единственному аттрактору (фиксированная точка 5). Этот аттрактор соответствует состоянию системы, в котором элементы / нейроны не возбуждаются. Когда значение z увеличивается и превышает $\overline{z}_2$ (указанное в (9) и показано в виде синих пунктирных линий в 6–8), положение равновесия (5) становится отталкивающим, и возникает второе равновесие (фиксированная точка (6). Численная оценка собственных значений якобиана в этом положении равновесия показала, что оно локально асимптотически устойчиво. Дальнейшее увеличение z приводит к тому, что фиксированная точка (6) теряет устойчивость по бифуркации Неймарка-Саккера и возникает притягивающаяся периодическая орбита (границы области изображены зелеными пунктирными линиями на рисунках 6–8). С увеличением значения z возникает нетривиальная и сложная динамика (красная область на рисунках 6–8). Сложные орбиты и поведение сохраняются на интервалах значений z. Некоторые из сложных траекторий, показанных на панели C, 8, в конечном итоге сходятся к устойчивому равновесию (7). Это эмпирическое проявление медленных релаксаций и критических задержек в модели (4) [212], [213]. Для достаточно больших занчений z, эти сложные орбиты исчезают и переходят в периодические, рис. 6, 7, или просто положения равновесия, рис. 8.

Динамика среднего поля, показанная, например, в панелях D и E на фиг. 6, 7, напоминает всплески популяции нейроноы, наблюдаемые в живых нейрональных культурах. Важным фактором успешной репликации этого поведения оказалась переменная энергии E_t в сочетании с зависящей от энергии вероятностью активации $p\sigma(E_t, \underline{E})$. Модель среднего поля, однако, не учитывает пространственные эффекты. В следующем разделе мы расширим предлагаемую модель среднего поля (4) для мультиагентной сети со случайной активацией элементов зависящей от энергии и проведем численную оценку соответствующих параметров ее динамики, включая распределения размеров и продолжительностей лавин возбуждения.

16.2.3 Мультиагентная модель нейронного возбуждения

В качестве естественного продолжения (4) мы рассмотрели связную сеть из N нейронов, активность которой определяется внешними переменными энергии. Топология сети определяется матрицей C, элементы которой c_{ij}:

$$c_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{если существет связь мужду } \; i - \text{м и } \; j - \text{м элементами} \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Соединения нейрона с самим собой не допускаются, но циклы внутри сети разрешены. Для простоты всем звеньям в сети были назначены равные веса, значение которых предполагалось равным 1. Для данной матрицы C, среднее количество входов, $\langle N_{\mathrm{in}}\rangle$, и среднее количество выходов $\langle N_{\mathrm{out}}\rangle$ определяются в виде:

$$\langle N_{\mathrm{in}}\rangle = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N} c_{ji}, \qquad \langle N_{\mathrm{out}}\rangle = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N} c_{ij}.$$

Каждый i-й узел в сети описывается двумя переменными: переменной активности, $q_{i,t} \in \mathbb{R}$ и энергетической переменнай, $E_{i,t} \in \mathbb{R}$. Динамика этих переменных определяется следующим образом:

$$\begin{aligned} q_{i,t+1} &= a_{i,t}; \\ E_{i,t+1} &= (1-\varepsilon)E_{i,t} + \varepsilon\overline{E} - a_{i,t}E_{i,t}^{\mathrm{fire}}, \end{aligned} \qquad (10)$$

где

$$E_{i,t}^{\mathrm{fire}} = \frac{r_1\sum_{j=1}^{N} c_{ij}}{\langle N_{\mathrm{out}}\rangle} + \frac{r_2\sum_{j=1}^{N} c_{ji}q_{j,t}}{\langle N_{\mathrm{in}}\rangle},$$

и

$$\begin{aligned} a_{i,t} &= \begin{cases} 1 \ \text{ с вероятностью } \ p_{i,t}^{\mathrm{fire}}, & \text{если } \ E_{i,t} > E_{i,t}^{\mathrm{fire}}; \\ 0, & \text{иначе}, \end{cases} \\ p_{i,t}^{\mathrm{fire}} &= (1 - p\sigma(E_{i,t}, \underline{E}))^{1+\sum_{j=1}^{n} c_{ji}q_{j,t}}. \end{aligned}$$

Переменные $q_{i,t}$ принимают значения в множестве $\{0,1\}$, а $E_{i,t}$ находятся в интервале $[0, \overline{E}]$. Функция $\sigma(\cdot, \underline{E})$ такая же, как в (4).

Феноменологическая мотивация динамики отдельных узлов в модели (10) аналогична мотивации модели среднего поля (4). Однако есть несколько ключевых отличий. Эволюция переменных $q_{i,t}$ и $E_{i,t}$ в (10) явно зависит от топологии сети и активности соседних клеток для каждого узла сети. Уравнение баланса энергии, второе уравнение в (10), учитывает затраты на передачу активных сигналов на входе нейрона (компонента $r_2\sum_{j=1}^{N} c_{ji}q_{j,t}\langle N_{\mathrm{in}}\rangle^{-1}$) и генерирование сигналов активности на выходе нейрона (компонента $r_1\sum_{j=1}^{N} c_{ij}\langle N_{\mathrm{out}}\rangle^{-1}$). Если уровень энергии узла недостаточен для генерации спайка, $E_{i,t} \le E_{i,t}^{\mathrm{fire}}$, то спайки не будут генерироваться. Последнее свойство трудно полностью реализовать на уровне приближения среднего поля, поскольку низкие подпороговые значения суммарной энергии не обязательно подразумевают отсутствие активности на уровне отдельных нейронов (см. Предложение 2, вариант 3, и рис. 4). В наших численных экспериментах мы сосредоточились на полносвязных сетях, для которых $c_{ij} = 1 - \delta_{ij}$, где δ_{ij}- символ Кронекера. Отметим, что введение ингибиторных соединений не изменяет качественно динамику сети. Эти упрощения согласуются с подходами, использованными в более ранних работах [26]. Параметры модели установлены следующим образом:

$$p = 0.01, \quad \underline{E} = 2, \quad \overline{E} = 4, \quad w = 1.5, \quad \varepsilon = 0.0025, \quad N = 625,$$

а параметры r_1 и r_2 варьировались в интервалах [1,1,5] и [4,6] соответственно.

Орбиты модели (10) были сгенерированы для различных начальных условий и значений параметров, после чего мы определили размеры и длительность лавин спайков. В наших экспериментах лавины были определены как события, соответствующие интервалам $T_j = [t_j, t_{j+1}]$ ненулевой сетевой активности, таких что $\sum_{i=1}^{N} q_{i,t} > 0$ для всех $t \in [T_j]$ и $\sum_{i=1}^{N} q_{i,t_{j-1}} = \sum_{i=1}^{N} q_{i,t_{j+1}+1} = 0$. Каждая орбита моделировалась на 10^6 временных шагах, с $q_{i,0} = 0,\ i = 1,\dots,N$ и $E_{i,0},\ i = 1,\dots,N$, выбранных случайным образом в интервале $[0.5\underline{E}, \overline{E}]$. Для каждой орбиты мы собрали статистику размеров и продолжительности наблюдаемых лавин. Результаты этих экспериментов показаны на рис. 9 и рис. 10.

На рис. 9 представлены гистограммы размера и продолжительности лавин в зависимости от параметров r_1 и r_2 в (10). Как видно из этого рисунка, энергетическая обратная связь обладает способностью подавлять события большого размера в сетях с одинаковыми топологиями графа. При этом параметры такой обратной связи могут влиять на показатели гистограмм. В частности, мы наблюдали, что увеличение значений ε приводит к увеличению событий размера системы и в конечном итоге переводит систему в сверхкритическое состояние.

На рис. 10 приведена статистика и показатели лавин $r_2 = 5.5$, $r_1 = 1.1$.

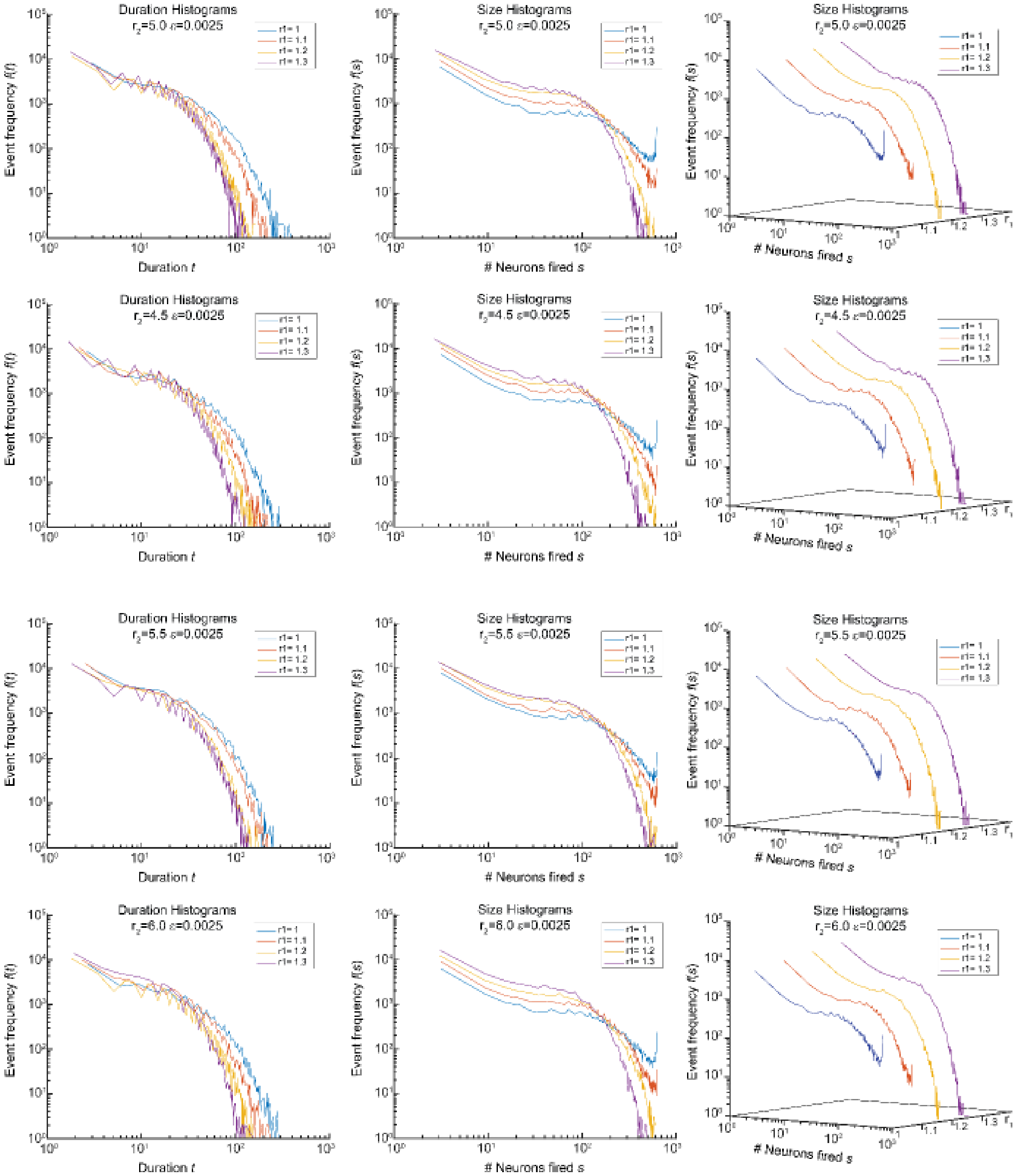


Рис. 9: Размеры и длительность лавин для различных параметров модели.

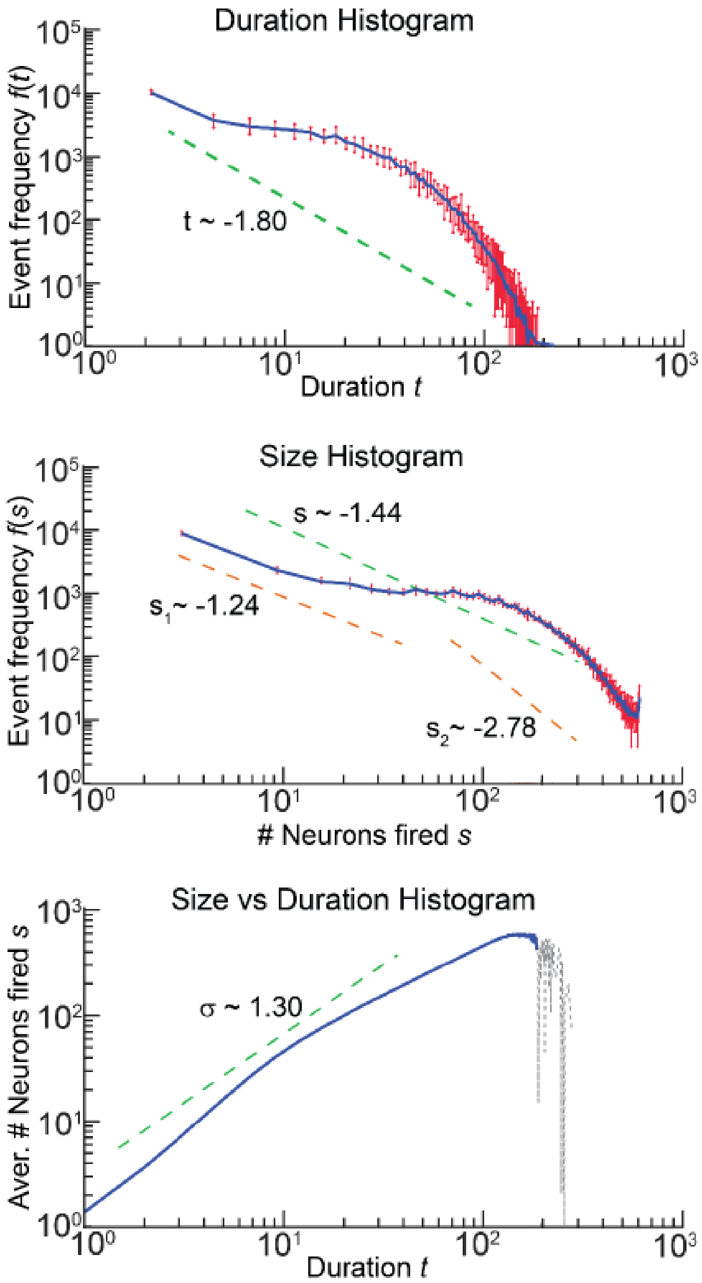


Рис. 10: Статистика размеров и продолжительности лавин для $r_2 = 5.5, r_1 = 1.1$ и их показателей. Красные столбцы показывают интервалы, в которых значения эмпирических частот варьировались для 10 различных прогонов. Синие кривые показывают эмпирические средние. Пунктирная серая кривая на нижнем графике соответствует событиям, для которых данные были ограничены лишь несколькими записями (недостаточная информация). Модельные показатели близки к показателям, указанным для живых нейрональных культур [202], [227], [208]. Обратите внимание, что кривые размера и продолжительности имеют характерные горбы (ср. [208], рис. 2).

Всплески сетевой активности синхронизированы со спайками энергетии. Это согласуется с тем, что наблюдалось в сетевых моделях, в которых связи изменяются в зависимости от скорости синаптической пластичности [237]. Более того, такое же поведение можно наблюдать в динамике приближения среднего поля (4) (Рис. 6-8). Следовательно, переменная экзогенной энергии, введенная здесь из простых феноменологических соображений, может быть приемлемой макроскопической моделью генерации спайков динамики сети. Отметим, что в наших симуляциях плотность связей всегда поддерживалось выше порогов перколяции, для которых должны наблюдаться нейронные лавины. Однако лавины появились только тогда, когда уровень энергии был достаточно высоким.

16.2.4 Сравнение с эмпирическими данными

Модель среднего поля, представленная в предыдущих разделах обладает широким диапазоном динамических режимов, которые в свою очередь управляются всего несколькими параметрами. Эти параметры могут быть явно связаны с конкретными физическими переменными. Так в частности графики, представленные на рис. 6 - 8 показывают эволюцию моделей активности в сети как функцию параметра z (плотность связи).

На рис. 11 показана типичная активность живых развивающихся нейрональных культур во времени.

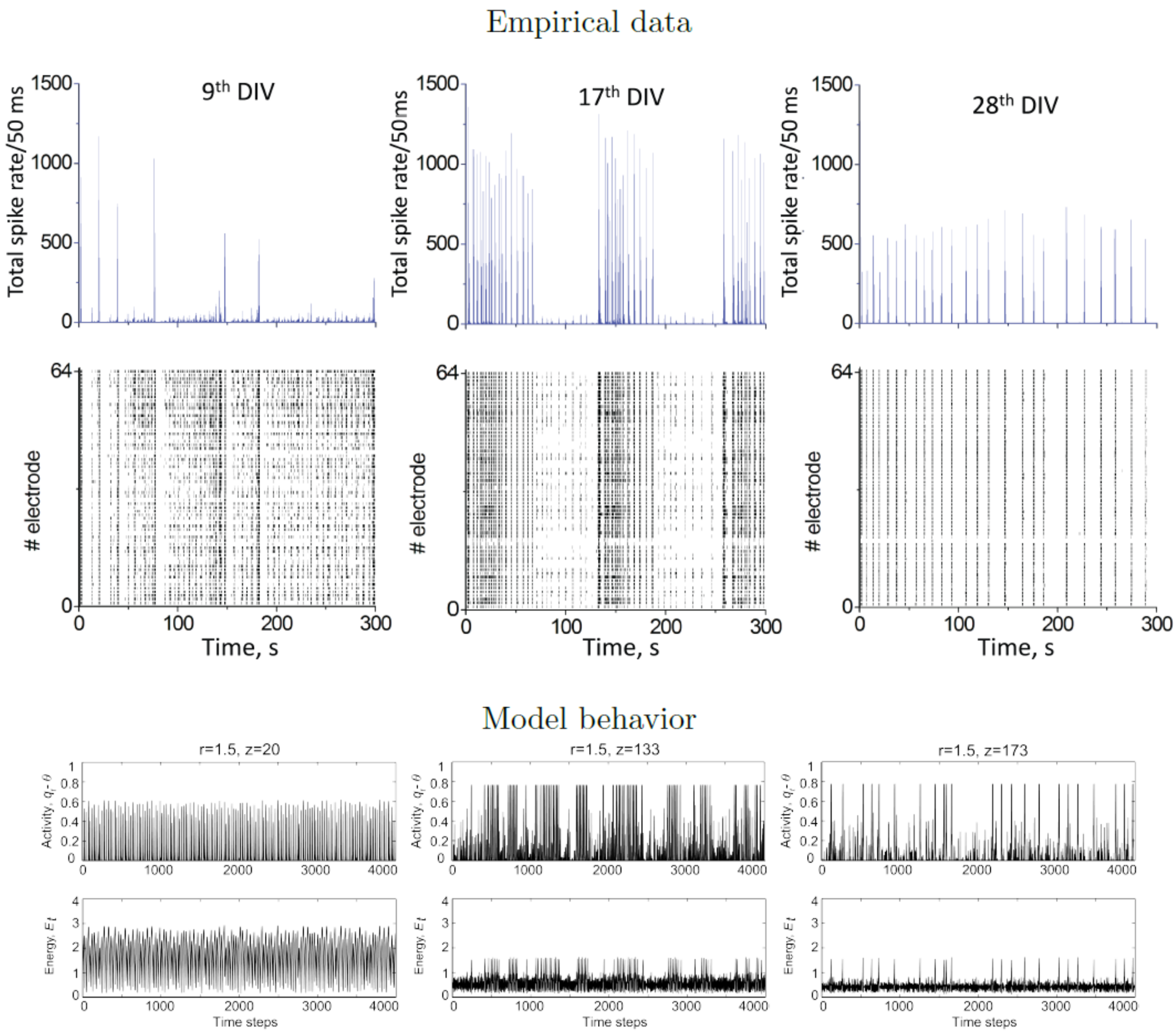


Рис. 11: Верхний ряд: типичные растровые диаграммы спонтанной сетевой активности в живых нейрональных культурах (in vitro). Левый график соответствует девятому дню развития (DIV), средний - 17-му DIV, а самый правый - 28-му DIV. Нижний ряд: эволюция переменных модели для различных значений параметра плотности связей, z. Значение параметра r было выбрано равным 1,5. Значения остальных параметров модели не менялись. Показанная переменная активности q_t была подвергнута предобработке (произведено вычитание под-пороговой активности).

Из рисунка 11 видно, что в зависимости от дней развития, сети живых культур демонстрируют нерегулярные всплески активности (бёрсты), спорадические бёрсты и (почти) периодические всплески активности. Динамика среднего поля переменной активности q_t в нашей модели показывает качественно похожие режимы. Рис. 11, нижний ряд, показывает поведение модели для растущих значений z. Значение порога θ было устанлено равным 1 / 0,6745 от медианы значений q_t , посчитанной для всего интервала моделирования [0,4000]. Эволюция переменной q_t качественно соответствует эволюции культурной активности. Спайки q_t в крайнем левом рафике, однако, представляются достаточно узкими и не соответствуют сетевым спайкам. С увеличением значений z их ширина увеличивается, и они начинают появляться в пачках (средняя картинка); это соответствует сетевым бёрстам, показанным в первом ряду. При дальнейшем увеличении значения z всплески начинают распадаться (самый правый график), а когда параметр z достигает еще больших значений, в модели не генерируются спайки с большой амплитудой (не показаны на рисунке). Последний эффект не наблюдался в живых культурах в экспериментальных условиях. Вместе с тем, плотность связей в культурах, однако, также не растет бесконечно, и явление ингибирования сетевых спайков для больших значений z можно рассматривать как выход за пределы зоны применимости модели.

Наконец, что не менее важно, поведение модели согласуется с результатами исследования влияния недостатка кислорода в культурах на их электрофизиологическую активность. На рис. 12 показана активность сети во время и после острой, но кратковременной кислородной недостаточности (см. также [239]). В этих экспериментах культуры клеток гиппокампа подвергались 10-минутной острой кислородной депривации в 21-м DIV (см. методы). Реоксигенация после кратковременной гипоксии быстро восстанавливает дефицит энергии и уровни АТФ в нейронах и увеличивает выброс глутамата. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих. Глутаматергические нейроны образуют основную возбуждающую систему в мозге и играют ключевую роль во многих нейрофизиологических функциях [241]. Чрезмерное высвобождение глутамата является гомеостатическим ответом на вызванное гипоксией сетевое молчание [228]. Он направлен на восстановление сетевой активности и приводит к чрезмерной активации АТФ-зависимых ионных насосов и биоэнергетически-зависимому разрыву сети. Однако чрезмерное высвобождение глутамата чрезмерно активирует его рецепторы и изменяет гомеостаз кальция, что, в свою очередь, приводит к каскаду внутриклеточных событий, вызывающих дегенерацию нейронов и называемых эксайтотоксичностью [207], [229].

Чтобы увидеть, как предлагаемая модель может отражать гипоксию, а также последовательность сложных биологических изменений, связанных с кислородной депривацией, были проведены следующие эксперименты. Модель (4) с параметрами $r = 1.5,\ z = 170,\ \varepsilon = 0.05,\ w = 1.5,\ \underline{E} = 2,\ \overline{E} = 4,\ p = 0.1$ была просимулирована для 1500 шагов. После этого на следующих 1000 шагах значение $\overline{E}$ было установлено равным 0,4, а затем восстановлено до номинального уровня 4 для t> 2500. Это соответствует дефициту энергии, вызванному острой кислородной недостаточностью. При t = 2500 значение p было увеличено до 0,15 с целью моделирования высвобождения глутамата, а затем уменьшено до уровня p = 0,07 в интервале [2700,5000] для имитации подавления активности, вызванной глутаматом [226]. Для t> 5000 значение p линейно уменьшалось с целью имитации дегенеративных процессов, вызванных недостатком кислорода. Поведение модели, а также эволюция p и $\overline{E}$ во времени показаны на рис. 12.

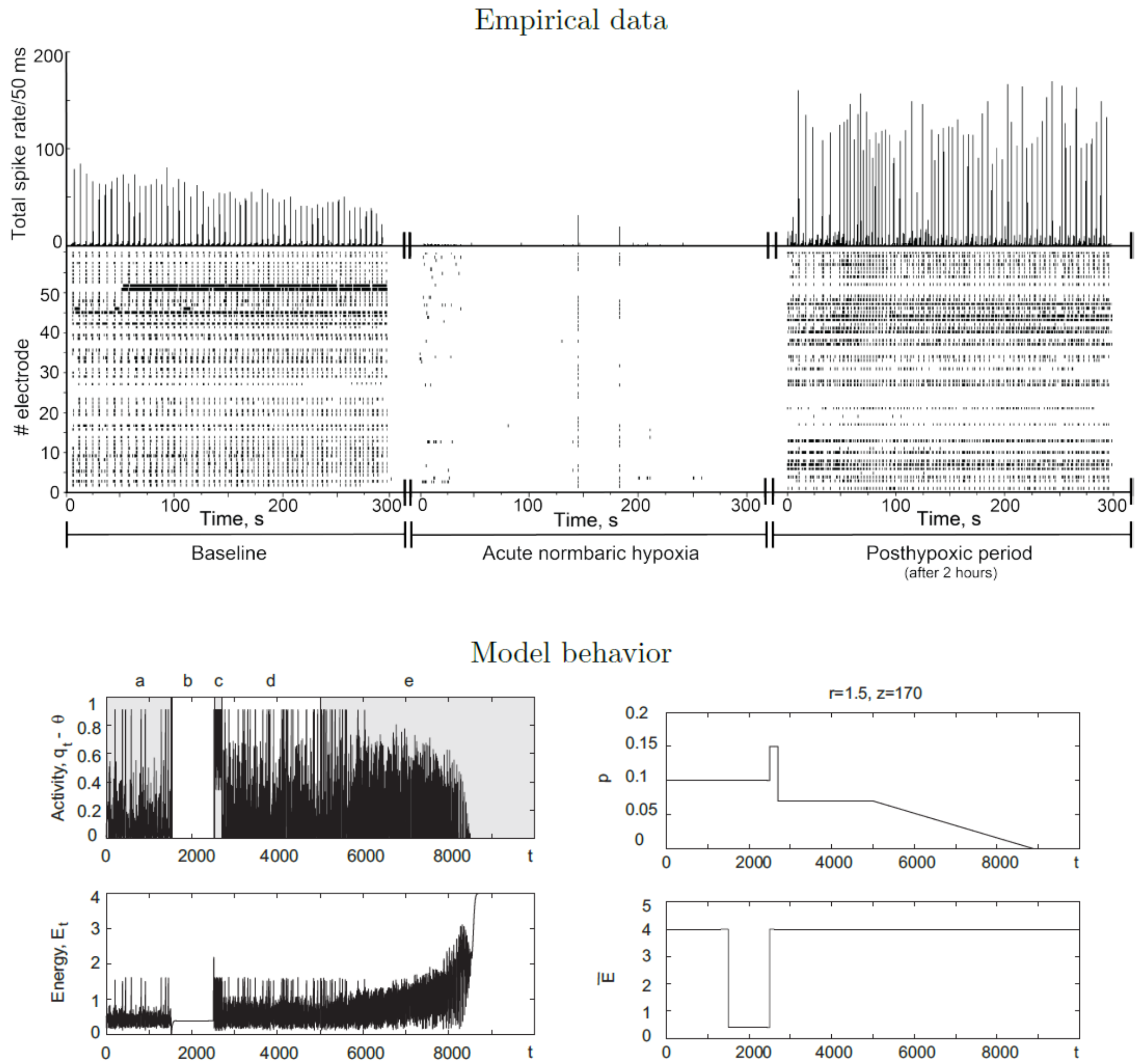


Рис. 12: Верхняя панель: динамика сети до, во время и после острой нормобарической гипоксии. Нижняя панель: поведение модели с феноменологическим моделированием

эффекта острой кислородной депривации. Зона a на левом графике соответствует нормальному функционированию, b показывает эффект острой гипоксии, c эмулирует повышение активности, вызванное глутаматом, d и e - интервалы, соответствующие подавлению нейронов и дегенеративному повреждению.

Общие режимы развития нейронных культур, которые модель производит качественно, совпадают с эмпирическими наблюдениями. Отметим также, что наши эмпирические данные показали увеличение уровня активности после 2 ч гипоксии. Похожее поведение было воспроизведено моделью. В этом режиме значение параметра нервной возбудимости p было ниже, чем в номинальном прегипоксическом состоянии. Это было сделано с целью имитации комбинированного подавления активности, вызавнного глутаматом. Несмотря на меньшие значения параметров возбудимости, модель воспроизвела большее количество всплесков по сравнению с номинальным состоянием (как и в реальном эксперименте). Здесь также следует отдельно отметить наблюдения, описанные и в других работах. Например, в [209] показано, что культуры, подверженные гипоксии, могут проявлять пониженную активность во время кислородной депривации и после реоксигенации в течение 2 часов (рис. 5 в 209]). Тем не менее и несмотря на общую пониженную актовность, авторы обнаружили, что количество синхронизированных событий увеличилось по сравнению с номинальным. Протокол эксперимента в [209], однако, отличался от нашего тем, что гипоксия была вызвана воздействием на культуры 3% O_2 в течение двух часов, ивозраст культур составлял 11 и 18 DIV. Различия в наблюдаемом поведении могут быть объяснены тем, что более длительная экспозиция изменила временную шкалу событий в культуре, фактически «сдвигая» рамки измерения во времени. Такой сдвиг может соответствовать поведению модели в интервале t> 5000 на левом графике нижнего ряда на рис. 12. Различия в наблюдаемом поведении также могут быть вызваны разными условиями развития самих нейронов.

16.3 Методы

16.3.1 Культуры

Клетки гиппокампа диссоциировали от эмбриональных мышей 57L / 6J (на 18-й день эмбриона) и высевали с высокой начальной плотностью, приблизительно 9000 клеток / мм ^{2}, на наборы микроэлектродов (Alpha MED Science, Japan), предварительно обработанные молекулой, стимулирующей адгезию, полиэтиленимином. (Sigma P3143) согласно протоколу [238]. Клетки культивировали в постоянных условиях при 35,5 ° C, 5% CO2 и 95% воздуха при насыщающей влажности в инкубаторе для клеточных культур (MCO-

18AIC, Sanyo) в среде, содержащей нейробазальную среду (Invitrogen 21103-049) с 2% B27 (Invitrogen 17504-044), 1 мМ L-глютамин (Invitrogen 25030-024) и 0,4% фетальная сыворотка теленка (PanEco 055) без каких-либо антибиотиков или противогрибковых средств. Глиальный рост не был подавлен, в силу того, что глиальные клетки необходимы для долгосрочного поддержания культуры. Половина среды менялась каждые 2 дня.

16.3.2 Электрофизиология

Внеклеточные потенциалы регистрировались одновременно с помощью 64 плоских платино-черных электродов из оксида индия и олова (ITO) с интегрированной системой MED64 (Alpha MED Science, Japan). МЭА были 8 × 8 (64) с размером электрода 50 × 50 мкм и расстоянием 150 мкм, а частота дискретизации составляла 20 кГц / канал. Все анализы сигналов и статистика выполнялись с использованием программного обеспечения, разработанного в Matlab®.

16.3.3 Обнаружение и регистрация спайков

Обнаружение зарегистрированных внеклеточных спайков основывалось на расчете порога с использованием медианы сигнала: $T = N_s\sigma,\ \sigma = \mathrm{median}(|x|/0.6745)$, где x - сигнал данных с полосовой фильтрацией (0,3–8 кГц), σ - оценка стандартного отклонения от сигнала без спайков, а N_s - коэффициент, определяющий порог обнаружения [230]. Значение N_s = 4 было использовано для всех данных, что привело к надежному обнаружению спайков с амплитудами, превышающими 20 мкВ. Минимальный интервал между спайками был установлен равным 1 мс. Обнаруженные таким образом спайки наносились на растровые диаграммы.

Чтобы обнаружить небольшие сетевые спайки, оценивалась общая частоту всплесков (TSR), учитывающая общее количество спайков от всех электродов в течение временных интервалов 50 мс. Критерием небольшого сетевого всплеска активности являлось появление большого количества всплесков на всех электродах в небольшом (50 мс) интервале времени (подробнее см. [230]).

Сверхвспышки в электрической активности, записанные из многоэлектродных матриц, обнаруживались аналогично процедуре, изложенной в [238].

16.3.4 Построение параметрических портретов (Рис. 6 – 8)

Для построения рисунков были выполнены $3 \cdot 10^5$ итераций модели (4) из 5 случайных начальных условий для каждого набора параметров $\underline{E}, z, r$. Значения $w, p, \overline{E}$, и ε. не менялись ($w = 1.5$, $p = 0.1$, $\overline{E} = 4$, $\varepsilon = 0.05$). Значения параметра $\underline{E}$ были выбраны в равномерной сетке из 21 узлов на интервале [1,3]. Значения z менялись адаптивно. В интервалах (0,50] и (200,300] эти значения были взяты из равномерных сеток с расстояниями между узлами сетки, равными 0,1. В интервале (50,200] эти расстояния были равны 5. Для каждого набора параметров модели и каждого начальное условия записывались лишь последние $2 \cdot 10^4$ точки в каждом прогоне. Точки, соответствующие орбитам из различных начальных условий были собраны вместе (с цветовой кодировкой), нанесены на график в пространстве(q_t, E_t) и сохранены в виде файлов в формате .gif в [236] (32000 изображений для r = 1 и r = 1,5 и около 10000 изображений для r = 10). Полученные цифры были визуально классифицированы как орбиты, сходящиеся к а) положению равновесия (5), b) положению равновесия (6) в) единственной периодической орбите, г) сложным множествам, подобные показанным на рис. 5, и д) множественным аттракторам. Эти различные альтернативы были размечены разными цветами и нанесены на карту в соответствующих параметрических областях.

Изложение в данном разделе базируется на статье [242], представленной в журнал PLOS One.

17 Математическая модель взаимодействия популяции нейронов с молекулами внеклеточного матрикса мозга (ВКМ)

17.1 Введение

В ряде экспериментальных исследований было показано, что молекулы ВКМ способны модулировать эффективность синаптической передачи и возбудимости нейронов. Предполагается, что эти механизмы играют ключевую роль в гомеостатической регуляции активности нейронов на относительно длительных временных масштабах [243, 244]. Гомеостатическая форма пластичности, вызванная ВКМ, позволяет сохранять нейрональные клетки, предотвращая патологическую гипо- и гипервозбудимость нейронов, что может привести к дисфункции нейронов и гибели клеток. Например, такой известный эффект, как синаптическое шкалирование, наблюдаемое в эксперименте, позволяет нейронам поддерживать частоту генерации спайков на нейроне в определенном диапазоне в ответ на различные изменения афферентных входов [247, 248]. Изменение концентрации ВКМ-рецепторов на постсинапсах (интегринах) приводит к изменению экспрессии АМРА-рецепторов, что в конечном итоге меняет эффективность синаптической передачи [243]. Другой каскад регуляции включает изменение Са2 + тока в нейрон посредством взаимодействия между гиалуроновой кислотой и кальциевыми каналами L-типа (L-VDCC) [244]. Регуляция концентрации ВКМ осуществляется не только посредством контроля синтеза и секреции молекул ВКМ во внеклеточное пространство, но также посредством активности протеаз (тканевого активатора плазминогена, плазмина, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, аггреканаз 1 и 2, нейропсина и нейротрипсин), которые высвобождаются пре и постсинаптически и расщепляют молекулы ВКМ. Как видно из экспериментальных исследований по интернейронам гиппокампа, ВКМ-нейронные взаимодействия с участием нейрональных Kv-каналов эффективно приводят к модуляции порога генерации потенциала действия, так что дефицит ВКМ способствует активизации интернейронов [251, 252]. С другой стороны, недавние экспериментальные данные для пирамидных нейронов позволяют предположить, что уменьшение конценрации ВКМ связано с активностью SK каналов [253]. Таким образом, рассмотренные регуляторы, опосредованные активностью молекул ВКМ, могут приводить к возбуждению или торможению нейрональной активности. На основе математической модели ВКМ-нейрональных взаимодействий исследовалось, как различные механизмы регуляции, вовлеченные в нейрон-матричные взаимодействия, формируют динамику производства и деградации ВКМ.

Феноменологическая модель, описывающая гомеостатическую регуляцию активности нейронов молекулами ВКМ, была впервые предложена Казанцевым и другими [244]. Модель строилась на основе описания кинетических функций активации ВКМ и предсказывала, что модуляция синаптической передачи и порога спайка может привести к появлению двух стабильных уровней гомеостатической активности нейронов.

17.2 Математическая модель активности ВКМ

Процесс синтеза и деградации молекул ВКМ в нейронной сети феноменологически описан в работе [244]. Нейронная активность описывалась среднеполевым типом модели Вилсона-Кована [253]. В связи с тем, что характерный временной масштаб нейронной активности намного меньше, чем у молекул ВКМ, средняя нейронная активность была равна стационарному значению, определяемому как функция от концентрации молекул ВКМ:

$$Q = Q_{\inf}(Z).$$

В модели не рассматривается бистабильность, вызванная E-I взаимодействием в модели Вилсона-Кована [253]. В зависимости от полярности ВКМ-нейрон взаимодействий, функция $Q_{\inf}(Z)$ может монотонно расти или убывать. Основные переменные, описывающие ВКМ активность : концентрация ВКМ, *Z,* концентрация рецепторов к ВКМ, *R,* и концентрация протеаз, *P*.

Динамика модели описывается следующими уравнениями:

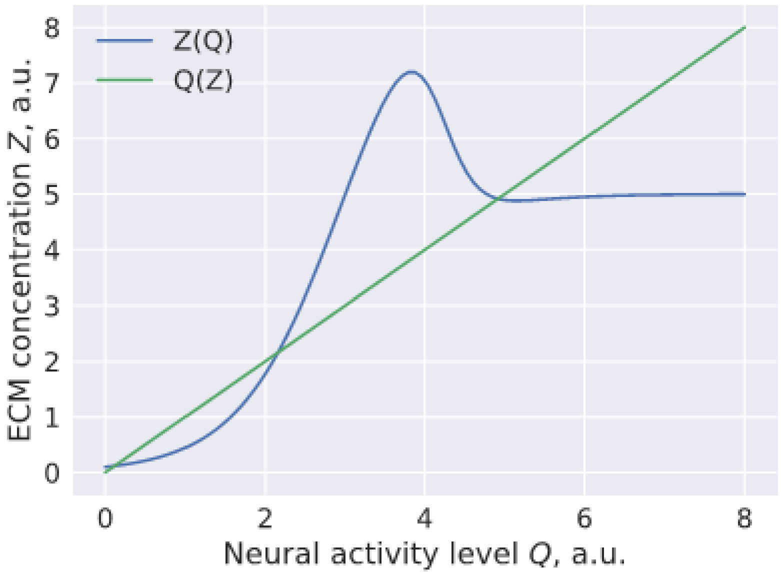
$$\frac{dZ}{dt} = -(\alpha_Z + \gamma_P P)Z + \beta_Z H_Z(Q_{\inf}(Z)) \qquad (1)$$

$$\frac{dP}{dt} = -\alpha_P P + \beta_P H_P(Q_{\inf}(Z)) \qquad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = -\alpha_R R + \beta_R H_R(Q_{\inf}(Z)) \qquad (3)$$

Здесь активационные функции $H_{P,Z,R}$ имеют сигмоидальную форму. Предполагается, что увеличение концентрации протеаз *P* линейно по отношению к скорости ВКМ деградации $\alpha_Z^* = \alpha_Z + \gamma_P P$.

Если ВКМ-нейрональные взаимодействия включают в себя эффект синаптического шкалирования [254], то стационарный уровень нейрональной активности также может зависеть от концентрации ВКМ рецепторов. Мы предполагаем, что совокупный эффект синатпического шкалирования пропорционален произведению концентрации молекул ВКМ и концентрации рецепторов ВКМ, ZR, в случае, если продукция молекул ВКМ и рецепторов являются некоррелированными процессами. В случае синаптического шкалирования, было показано [244] для модели типа Ходжкина-Хаксли, что результирующий уровень нейронной активности Q_{inf} может быть аппроксимирован линейной функцией *ZR*. Временной масштаб динамики ВКМ рецепторов на порядок короче, чем для молекул ВКМ и рецепторов в оригинальной модели [244], поэтому переменная *R* может быть аппроксимирована значением устойчивого состояния $R_{inf}(Q)$. Для других механизмов ВКМ-нейронных взаимодействий нет зависимости от концентрации рецепторов ВКМ *R*. В любом случае, динамическая система может быть редуцирована до двумерной системы, что позволяет провести аналитическое исследование модели.



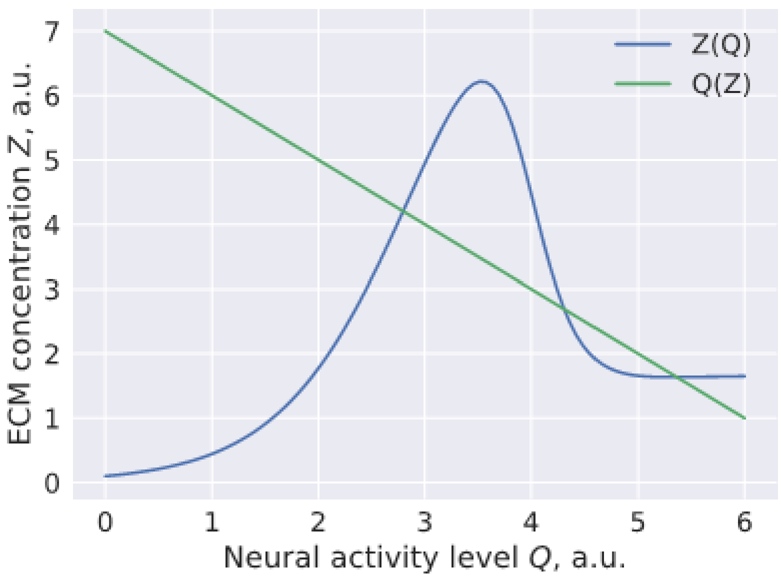


Рисунок 1- Примеры равновесных кривых, соответствующих уравнениям (4)-(6) в фазовой плоскости (*Z*,*Q*) для случаев: (верхний рисунок) возбуждающее ВКМ-нейрональное взаимодействие и (нижний рисунок) тормозное ВКМ-нейрональное взаимодействие.

17.3 Бистабильная динамика ВКМ

Рассмотрим случай, когда ВКм-нейрональное взаимодействие включает модуляцию, опосредованную K_v каналами (тормозный ВКМ эффект) и SK натриевые каналы (возбуждающий ВКМ эффект). В данном случае ВКМ-нейрональное взаимодействие не зависит от концентрации ВКМ рецепторов R.

Предположим, что эффект влияния ВКМ концентрации на нейронную активность может быть аппроксимирована линейной зависимостью $Q_{\inf} = Q_0 + \alpha_Q Z$. Это справедливое предположение относительно случая, когда порог срабатывания потенциала действия моделируется ВКМ [244], поэтому при модуляции через SK каналы можно использовать этот же случай:

$$\frac{dZ}{dt} = -(\alpha_Z + \gamma_P P)Z + \beta_Z \hat{H}_Z(Q_{\inf}(Z)) \tag{4}$$

$$\hat{H}_Z(Z) = \left(Z_0 - \frac{Z_0 - Z_1}{1 + \exp(k_Z^{-1}(Q_0 + \alpha_Q Z - \theta_Z))} \right) \tag{5}$$

$$\frac{dP}{dt} = -\alpha_P P + \beta_P \hat{H}_P(Q_{\inf}(Z)) \tag{6}$$

$$\hat{H}_P(Z) = \left(P_0 - \frac{P_0 - P_1}{1 + \exp(k_P^{-1}(Q_0 + \alpha_Q Z - \theta_P))} \right) \tag{7}$$

Концентрация ВКМ может быть бистабильной в системе независимо от знака параметра α_Q. Равновесные кривые на фазовом пространстве концентрации ВКМ и нейрональной активности (*Z*,*Q*) показаны на рисунке 1. Очевидно , что существуют случаи бистабильности, которые соответствуют пересечению кривой $Q_{\inf} = Q_0 + \alpha_Q Z$ кривой Z_{inf} в трех точках, которые соответствуют двум устойчивым состояниям равновесия и одному неустойчивому. Следует отметить, что в зависимости от знака параметра α_Q, который определяет тормозное или возбуждающее влияние ВКМ на нейроны, бистабильность может быть индуцирована разными механизмами. Когда ВКМ-нейрональное взаимодействие возбуждающее, и следовательно, наклон линии $Q_{inf}(Z)$ положительный, могут существовать бистабильные решения независимо от того, что кривая $Z_{\inf}(Q)$ имеет выпуклость на ряде значений Q. Монотонное увеличение сигмоидальной формы $Z_{\inf}(Q)$ (который соответствует отсутствию эффекта протеаз на ВКМ α_P будет достаточно для возникновения бистабильных решений. С другой стороны, если ВКМ-нейрональный эффект является тормозным (отрицательное α_Q), то бистабильные решения существуют при пересечении выпуклости на кривой $Z_{\inf}(Q)$. Данная выпуклость образуется, так как нейрональная активность Q повышается, синтез молекул ВКМ увеличивается, концентрация протеаз также увеличивается чуть больше чем значение нейрональной активности. Увеличение концентрации протеаз приводит деградации ВКМ, следовательно, равновесное значение Z_{inf} становится меньше при более высокой нейрональной активности по сравнению с промежуточными значениями Q. Высота выпуклости определяется силой протеаз-индуцированной деградацией ВКМ (α_P).

С точки зрения биофизики модель предсказывает, что если регуляторный каскад, определяющий ВКМ-нейрональные взаимодействия, ограничивает нейронную возбудимость, тогда бистабильность ВКМ может быть реализована только в том случае, если протеазы демонстрируют сильный эффект на деградацию ВКМ. Если ВКМ-нейрональные взаимодействия определяются в основном влиянием на нейрональную возбудимость, то эффект бистабильности не зависит от силы протеаз-ВКМ взаимодействий и может быть реализовано даже при отсутствии протеаз-зависимой деградации ВКМ.

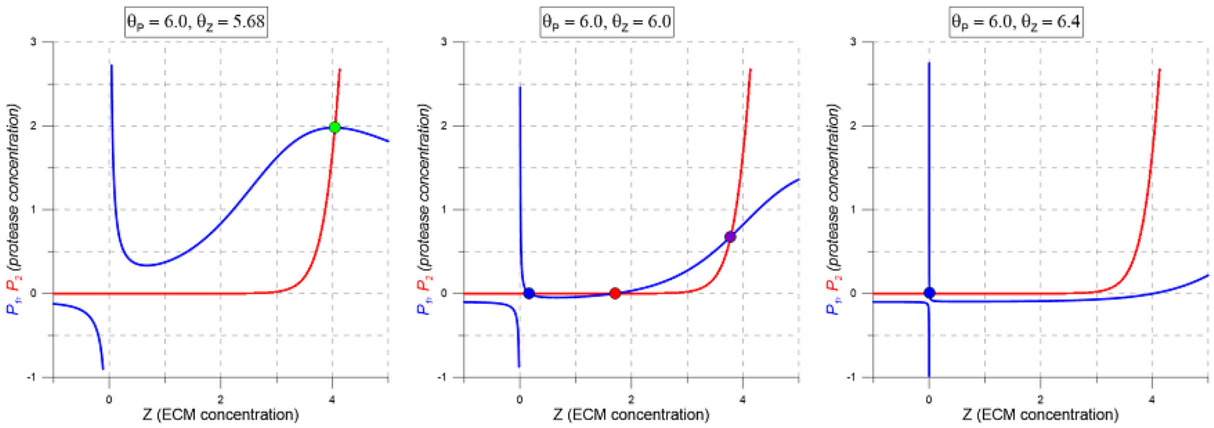


Рисунок 2 - *Z, P* уравнения нульизоклин для различных значений θ_Z порога продукции ВКМ.

Число состояний равновесия определяется числом точек пересечения изоклин вертикальных и горизонтальных наклонов $P(Z,P)=0$ и $Q(Z,P)=0$, соответственно. На рисунке 2 представлены пересечения изоклин для трех значений параметра θ_Z: $\theta_Z=5.68$, $\theta_Z=6$, и $\theta_Z=6.4$. Из рисунка видно, что изменение θ_x приводит к изменению вида только функции $Q(Z,P)=0$. Так как параметр θ_Z не входит в функцию $P(Z,P)$, то кривая, изображенная на рисунке красным цветом, не меняется. При увеличении θ_Z верхняя ветвь кривой $Q(Z,P)=0$, изображенной синим цветом, опускается относительно красной кривой. Из существования трех точек пересечения при $\theta_Z=6$ нетрудно заключить, что существуют два значения параметра $\theta_Z=\theta_{Z1}<6$ и $\theta_Z=\theta_{Z2}>6$, когда происходят касания синей и красной кривой, при которых наблюдается совпадение точек синего и красного цвета (при $\theta_Z=\theta_{Z1}<6$) либо точек красного и фиолетового цвета (при $\theta_Z = \theta_{Z2} > 6$). В интервале $\theta_Z \in (\theta_{Z1}, \theta_{Z2})$ система имеет три состояния равновесия.

Помимо устойчивых равновесных состояний в системе возможно установление колебательных режимов, которым в фазовом пространстве будут соответствовать различные предельные циклы. На рисунке 3 кривые синего цвета соответствуют минимальным и максимальным значениям, принимаемым переменной x на устойчивом предельном цикле при изменении параметра θ_Z, кривые красного цвета - на неустойчивом предельном цикле . В частности, при $\theta_Z \approx 5.685$ в результате бифуркации двойного предельного цикла происходит рождение устойчивого и неустойчивого циклов. Фазовый портрет при $\theta_Z \approx 5.69$ представлен на рисунке 3C. Здесь и далее на фазовых портретах синим цветом изображен устойчивый предельный цикл, а красным – неустойчивый. При $\theta_Z \approx 5.755$ в результате бифуркации Андронова-Хопфа неустойчивый предельный цикл влипает в состояние равновесия, при этом устойчивый фокус становится неустойчивым, рисунок 3D. В интервале $\theta_Z \in (5.755, 5.904)$ в фазовом пространстве системы остается единственное притягивающее множество - устойчивый предельный цикл. Его исчезновение происходит в результате бифуркации петли сепаратрис седло-узла при $\theta_Z \approx 5.904$. Появившиеся при этом два равновесия (устойчивый узел и седло) при дальнейшем увеличении θ_Z расходятся друг от друга и, в частности, при $\theta_Z \approx 5.92$ фазовый портрет системы имеет вид, представленный на рисунке 3E.

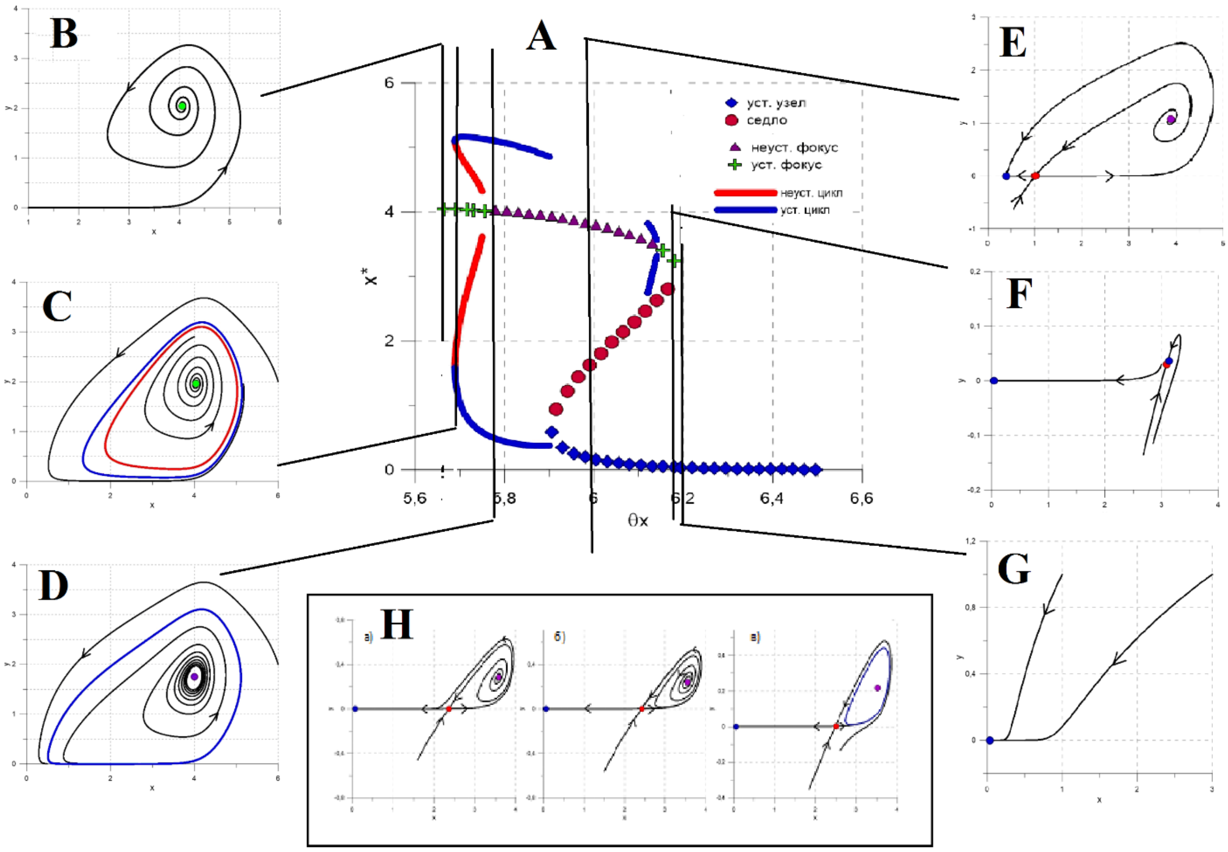


Рисунок 3 - A) Бифуркационная диаграмма, B)-H) фазовые портреты при различных значениях параметра θ_Z. B) Глобально устойчивое равновесие при θ_Z =5.65 C) Сосуществование равновесного и колебательного (появившегося в результате бифуркации двойного предельного цикла) режимов при θ_Z =5.69 D) Глобально устойчивый колебательный режим при θ_Z =5.77 E) θ_Z =5.92 F) θ_Z =6.186 G) θ_Z =6.2 H) Рождение цикла малой амплитуды в результате бифуркации петли седла θ_Z =6.1, θ_Z =6.11, θ_Z =6.12.

На рисунке 4 различными символами отмечены разные типы состояний равновесия. В частности, устойчивые равновесные режимы на Z-образной кривой равновесий отмечены зелеными и синими символами. В рассматриваемом диапазоне изменения параметра θ_Z система демонстрирует глобально устойчивые (моностабильные) равновесные режимы, в частности, при θ_Z <5.68 в фазовом пространстве единственным притягивающим множеством является устойчивый фокус, а при θ_Z >6.19 – устойчивый узел. Бистабильное поведение системы, обусловленное сосуществованием двух равновесных режимов, наблюдается в интервале $\theta_Z \in (6.15, 6.19)$.

Было рассмотрено, как преобладание определенных механизмов ВКМ-нейрональных взаимодействий может определять динамику уровней концентрации ВКМ. Было показано, что бистабильность со стабильными стационарными состояниями может наблюдаться независимо от полярности влияния ВКМ на нейроны - она может быть либо тормозной, либо возбуждающей. Тем не менее, в случае, когда ВКМ оказывает ингибирующее влияние на активность нейронов, было показано, что бистабильность зависит от активности протеаз. Возбуждающие сигналы обратной связи от ВКМ-нейронального взаимодействия также могут приводить к спонтанным колебаниям концентрации молекул ВКМ, которые могут сосуществовать со стабильным стационарным состоянием (рисунок 4 и 5).

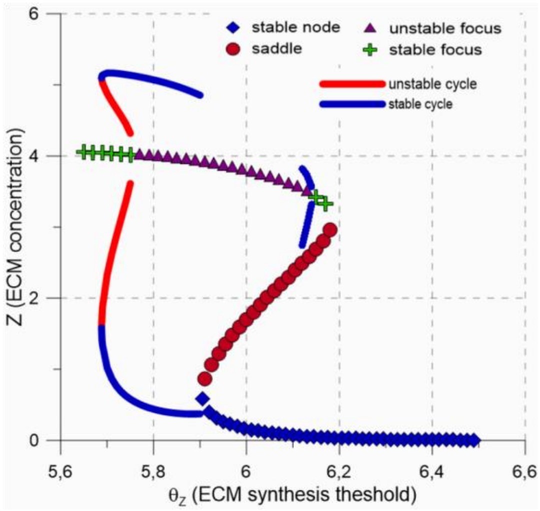


Рисунок 4- Бифуркационная диаграмма системы при изменении значения θZ. Фазовые портреты системы, соответствующие различным фиксированным значениям θZ, показаны на рисунке 5

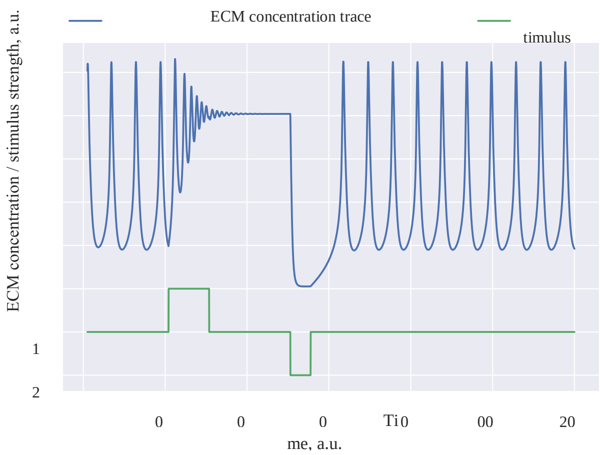


Рисунок 5 - Изменение концентрации ВКМ в условиях, когда система ВКМ-протеазы демонстрирует сосуществование стабильного предельного цикла и стабильного стационарного состояния. Применение внешнего стимула (например, спонтанное увеличение или уменьшение нервной активности) может вызвать динамическое переключение между состояниями активности

17.4 Выводы

Таким образом, исследована динамика концентрации молекул ВКМ в математической модели модуляции нейронной активности, регулируемой ВКМ. Модель основана на следующих ключевых допущениях: (а) синтез молекул ВКМ и ферментов, деградирующих ВКМ, контролируется уровнем нейронной активности, (б) изменения уровней ВКМ могут в свою очередь модулировать нейронную активность, возбуждающим или ингибирующим образом, в зависимости от преобладающего механизма ECM-нейронного взаимодействия.

Математически модель может быть сведена к набору из двух или трех связанных дифференциальных уравнений в зависимости от предположений о природе ВКМ-нейрональных взаимодействий и характерных временных масштабах производства постсинаптических рецепторов ВКМ. Наблюдалось ингибирующее действие повышенных уровней ВКМ на нейронную активность, индуцирующее бистабильную динамику, зависящую от протеазы, в то время как возбуждающий эффект ВКМ-нейронного взаимодействия приводил к более богатому репертуару наблюдаемых динамических состояний.

Установлено, что для возбуждающих ВКМ-нейронных взаимодействий, реализуемых, например, модуляцией соматических SK-каналов или синаптическим масштабированием, уровни концентрации ВКМ могут иметь различные режимы активности, начиная от нейронного индуцированного зажиганием протеазнезависимого переключения между стационарными состояниями концентрации ВКМ до спонтанных колебаний ВКМ, которые могут сосуществовать со стационарным уровнем концентрации на одном фазовом портрете.

С точки зрения активности нейронов, это означает, что существуют различные динамические режимы сверхмалой пороговой модуляции или модуляции мощности эффекта синаптического масштабирования. Разработка более детальных сетевых моделей нейронной активности с учетом этих ультра-медленных модуляций может выявить функциональные эффекты, с помощью которых изменения во внеклеточном матриксе могут формировать активность нейронных цепей.

Данный раздел основан на статье [255].

18 Изучение роли нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в процессах формирования нейронных сетей *in vitro*

18.1 Введение

В последние несколько лет в мировом научном сообществе происходит интенсивное развитие концепции нейронной сети как минимальной функциональной единицы нервной системы, отвечающей за процессы консолидации памяти, обработки и передачи информации, формирование эмоций и поведенческих реакций [256,257]. Особый интерес представляет изучение особенностей функционирования нейронных сетей в процессе их формирования, в условиях развития патологических процессов, а также роли клеточного и белкового ансамблей их окружающих (клеток глии, компонентов внеклеточного матрикса мозга) в характере паттерна нейросетевой активности.

К настоящему времени известно, что формирование нейронных сетей головного мозга представляет собой сложный процесс, характеризующийся рядом критических этапов, каждый из которых имеет свои морфо-функциональные особенности [258]. Процесс формирования устойчивой нейросетевой структуры, а также реконсолидация синаптических связей в условиях стресса связан с активацией огромного количества внутриклеточных сигнальных каскадов [259]. В рамках данной проблематики ведется поиск эндогенных соединений, участвующих в формировании сложной пространственной и функциональной структуры нейронной сети. К таким соединениям относят нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). BDNF является не только сигнальной молекулой, участвующей в регуляции нейрогенеза, росте и выживаемости нейронов, но и эндогенным соединением, играющим решающую роль в ранней дифференциации нейронов, формировании синаптических контактов, а также выживании полностью развитых нейронов и синаптической активности [260-263]. Основные функции BDNF опосредованы его взаимодействием с TrkB рецептором и возможностью активации внутриклеточных сигнальных каскадов, которые опосредованно могут влиять на синаптическую передачу и формирование синаптических контактов, обуславливающих структуру сети [264,265].

Особый интерес представляет возможность исследования формирования нейронных сетей на разных уровнях организации нейрон-глиальной сети в процессе развития при хроническом влиянии на систему TrkB. Применение методов математического анализа биологических данных может не только позволить выявить особенности формирования внутренней структуры нейронной сети и влияние TrkB-опосредованных сигнальных механизмов на процессы передачи нервных импульсов, но и спрогнозировать эффекты, оказываемой эндогенной динамикой данного нейротрофина на нейронные сети.

18.2 Материалы и методы

Материалом для исследований служили первичные культуры клеток гиппокампа, полученные от эмбрионов мыши линии C57Bl6 (18 день гестации). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали «Правилам для проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Россия, 2010) и «Международным рекомендациям (этическому кодексу) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (CIOMS и ICLAS, 2012), при этом неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

Более ранние экспериментальные работы позволили получить убедительные доказательства того, что первичные нейрональные культуры являются наиболее адекватной биологической моделью нативного мозга *in vitro* [266-268]. В свою очередь диссоциированные культуры гиппокампа характеризуются относительной простотой клеточного состава, что позволяет изучить как системный нейросетевой ответ, так и индивидуальные морфо-функциональные особенности каждого элемента сети.

Посадка и длительное культивирование диссоциированных клеток гиппокампа осуществлялось согласно ранее разработанному протоколу [238]. Кратко, в условиях стерильности проводилось извлечение эмбрионов из полости матки мыши. Хирургически извлеченная ткань гиппокампа подвергалась последовательной механической и ферментативной диссоциации 0.25% раствором трипсина (Life Technologies, США). Полученную суспензию клеток раскапывали на стекла размером 18x18мм, предварительно покрытых полиэтиленимином (Sigma, США) для повышения эффективности прикрепления к субстрату культивирования. Исходная плотность клеток составляла 9000 кл./см^2. Культивирование первичных культур проводилось в культуральной среде Neurobasal™ (Thermo Fisher Scientific, США), с добавлением 4% биологически активной добавки B27 (Thermo Fisher Scientific, США), 1% L-глутамина (Thermo Fisher Scientific, США), 0.5% эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, Россия). Жизнеспособность клеток поддерживалась в условиях CO_2-инкубатора Shellab (Sheldon Manufacturing, США) при температуре 35.5°C и газовой смеси, содержащей 5% CO_2. Основные этапы формирования первичных гиппокампальных культур оценивались с помощью инвертированного флуоресцентного микроскопа «Axio Observer.A1» (Carl Zeiss, Германия).

Добавление нейротрофического фактора BDNF (1нг/мл), селективного блокатора TrkB-рецепторов - ANA-12 (1 мкМ) и их комбинация (BDNF, 1нг/мл+ANA-12, 1 мкМ) осуществлялось ежедневно в среду культивирования, начиная с третьего дня развития культур *in vitro* (DIV). Исследование особенностей спонтанной биоэлектрической и кальциевой активности нейронных сетей на фоне хронического применения соединений проводили на 7, 10 и 14 DIV.

Для исследования спонтанной биоэлектрической нейросетевой активности культивирование первичных гиппокампальных культур проводили на мультиэлектродных матрицах MEA60 (Multichannel Systems, Германия). Технология мультиэлектродных систем регистрации внеклеточных потенциалов действия в комплексе с ранее разработанным в программной среде MATLAB оригинального пакета алгоритмов MEAMAN (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2012611190) позволила не только осуществить длительную и неивазивную регистрацию единичных электрических событий - внеклеточных потенциалов действия (спайков), но и провести комплексную оценку основных параметров сетевой пачечной активности (количество пачек, количество спайков в пачке, длительность спайков в пачке). Поскольку сетевые пачечные события обусловлены сложной динамикой, способной варьироваться в разных пачках, был проведен анализ функциональной структуры сетевой активности, путем вычисления времени возникновения последовательности спайков внутри сетевой пачки и построения паттернов активации [230]. Также с помощью метода корреляционных графов [215,269] проведен анализ структуры функциональных взаимосвязей в нейронной сети с определением ее ключевых элементов - хабов.

Для исследования особенностей метаболической активности первичных культур клеток гиппокампа была применена методика Ca^{2+}-имиджинга [270,271]. Регистрация и последующий анализ колебаний концентрации кальция в цитоплазме нейронов и глиальных клеток позволяет оценить состояние кальциевого гомеостаза клеток, а также определить роль отдельных компонентов сети в реализации системного нейросетевого ответа на воздействие исследуемых соединений.

Регистрация спонтанных кальциевых событий (осцилляций) осуществлялась с помощью с помощью специфического кальциевого красителя Oregon Green 488 BAPTA-1 AM (OGB1) (Invitrogen, США) и конфокального лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM 510 (Zeiss, Германия). Флуоресценция красителя возбуждалась линией излучения аргонового лазера 488 нм, регистрировалась с помощью светофильтра с полосой 500-530 нм. Регистрировались временные серии изображений поля флуоресценции. В дальнейшем с использованием оригинального программного пакета алгоритмов «Astroscanner» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014662670) было определено количество клеток в культуре, проявляющих кальциевую активность и другие ключевые параметры кальциевой активности, таких как общая длительность и частота кальциевых осцилляций согласно работе [272].

18.3 Результаты

18.3.1 Исследование особенностей спонтанной биоэлектрической активности первичных культур гиппокампа на фоне хронического воздействия на систему BDNF/TrkB

Согласно классическим представлениям малой сетевой пачкой импульсов следует считать событие, при котором внеклеточные потенциалы действия (спайки) регистрируются минимум на 4-х различных электродах матрицы с интервалом, не превышающим 100 мс [230,273]. Однако с целью проведения комплексной оценки активности нейронной сети с учетом анализа внутренней функциональной структуры сети и определением ее ключевых компонентов в настоящем исследовании учитывались события, которые одновременно вовлекали превалирующую часть функционально активных клеток. Поэтому при анализе электрофизиологических данных были проанализированы большие сетевые пачки, критерием которых являлось возникновение 101 и более спайков за 50 мс. В результате проведенного анализа было показано, что хроническое экзогенное применение нейротрофического фактора BDNF, селективного блокатора TrkB-рецепторов ANA-12 и их комбинации модулирует спонтанную биоэлектрическую активности нейронных сетей первичных культур клеток гиппокампа (таблица 1).

На 7 день культивирования in vitro, когда подавляющее большинство синаптических контактов в культуре составляют электрические синапсы, спонтанная биоэлектрическая активность в основном представлена несинхронизированными единичными спайками и малыми сетевыми пачечными событиями. Тем не менее, регистрируются и первые большие сетевые пачки. В интактной группе культур количество таких пачек составляло 15.25±11.12% от общего числа зарегистрированных пачечных событий. Количество больших пачек в течение 5 минутной записи в данной группе в среднем составляло 31.23±8.01, в составе которых находилось в среднем 117.16±16.27 спайков. На 10 DIV количество больших сетевых пачечных событий снижалось (23.56±2.55), однако количество спайков, формирующих сетевую пачку увеличилось и в среднем составляло

216.27±33.12. На 14 день развития in vitro в культурах происходит усложнение структуры синаптических контактов с появлением аксошипиковых зрелых контактов, в том числе перфорированных синапсов. В этот период в интактной группе культур наблюдалось тенденция к увеличению числа больших пачек и стабилизация биоэлектрических показателей (количество больших пачек за 5 минут 28.72±4.86, количество спайков в большой пачке 488.32±67.64).

Хроническая блокада TrkB-рецепторов приводит к модуляции нейросетевой активности. На 14 день развития количество больших пачек (13.51±4.78) и количество спайков в большой пачке (225.03±72.48) достоверно снижалось относительно интактной группы.

Наибольшее количество больших пачек отмечено при хроническом применении BDNF (на 14 DIV количество больших пачек за 5 минут составило 47.42±5.53), при этом количество спайков в пачке оставалось соизмеримо с значениями интактной группы (количество спайков в большой пачке на 14 день развития 427.41±91.03).

Совместное применение BDNF и ANA-12 приводило к активации нейросетевой активности, особенно в период, когда в культуре происходит переформатирование биоэлектрических процессов и смена магистральных путей передачи информации с электрических синапсов на химические (10 DIV). В этот период количество больших пачек составляет за 5 минут составило 44.28±9.12, количество спайков в большой пачке 311.24±52.17. К 14 DIV несмотря на высокое количество больших пачек (37.17±7.13) не происходит увеличения количества спайков в большой пачке, данный показатель остается на уровне показателей 10 DIV (296.57±45.82) (рис. 1).

Таблица 1

Основные параметры спонтанной биоэлектрической активности первичных культур клеток гиппокампа на разных стадиях развития культур *in vitro*

Параметр	Группа	DIV 7	DIV 10	DIV 14
Количество больших сетевых пачек / 5 мин	Интактные	31.23±8.01	23.56±2.55	28.72±4.86
	BDNF	4.79±2.98*	12.03±5.25*	47.42±5.53*
	ANA-12	1.88±1.11*	14.21±4.07*	13.51±4.78*
	BDNF+ANA-12	37.97±5.82	44.28±9.12*	37.17±7.13
Количество спайков в пачке	Интактные	117.16±16.27	216.27±33.12	488.32±67.64
	BDNF	101.79±21.87	102.66±20.31*	427.41±91.03
	ANA-12	102.88±19.41	114.01±20.11*	225.03±72.48*
	BDNF+ANA-12	109.54±11.43	311.24±52.17	296.57±45.82*

* значения достоверны относительно группы «Интактные», $p<0.05$, ANOVA, N=6

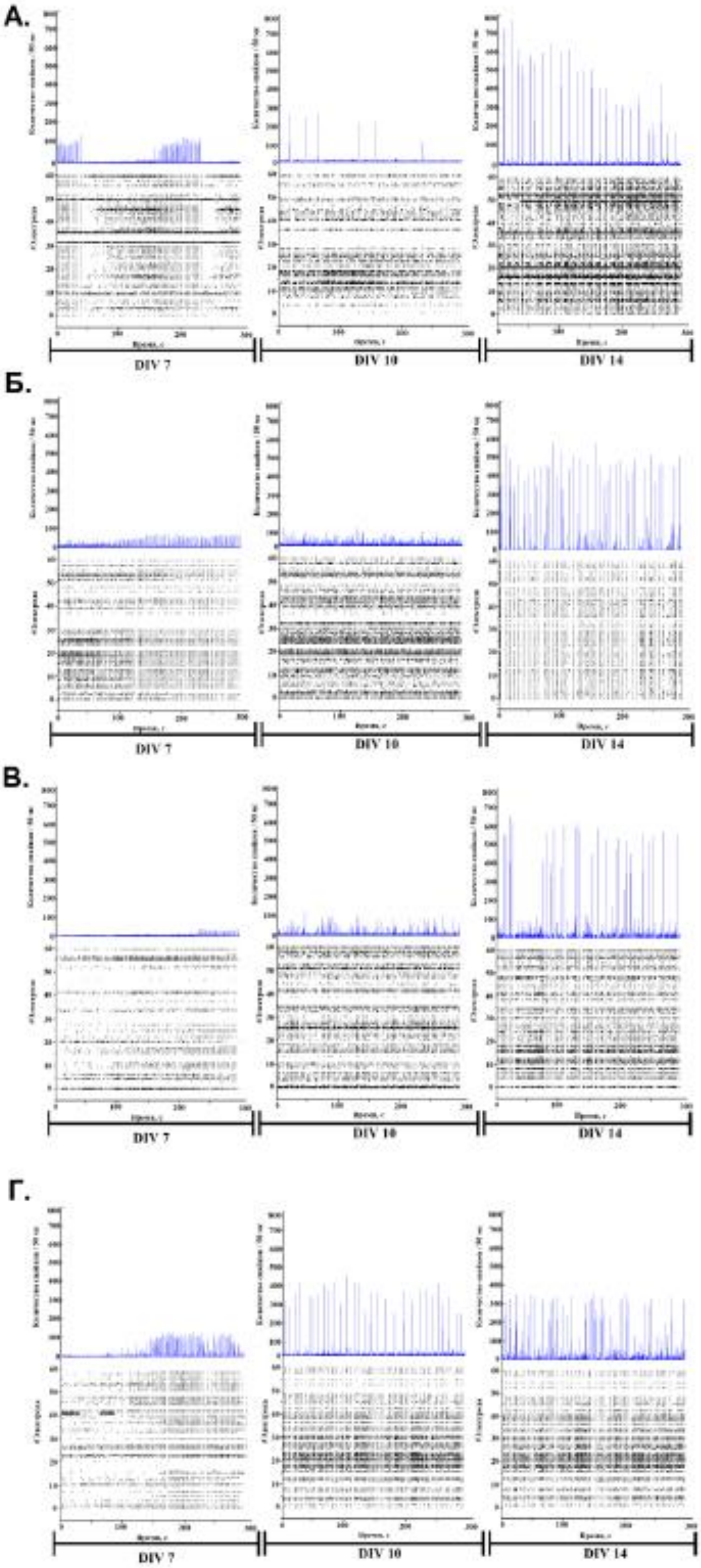


Рисунок 1. Количество спайков за 50 мс и растровые диаграммы спонтанной нейросетевой активности первичной культуры гиппокампа на разных этапах развития *in vitro*. А – интактные, Б – BDNF, В – ANA-12, Г – BDNF+ ANA-12

Исследование характерного профиля активации нейросетевой пачки показал, что в процессе развития происходит увеличение времени активации. Это связанно с тем что, передача сигнала через химические синапсы имеет временную задержку, а также с усложнением структуры сети в процессе развития. Применение BDNF приводит к еще более выраженному эффекту удлинения передачи первого импульса, что вероятно связано с изменением пропорции различных синапсов при хроническом применении нейротрофина. В других группах значимых изменений в профиле активации пачки не обнаружено (рис. 2).

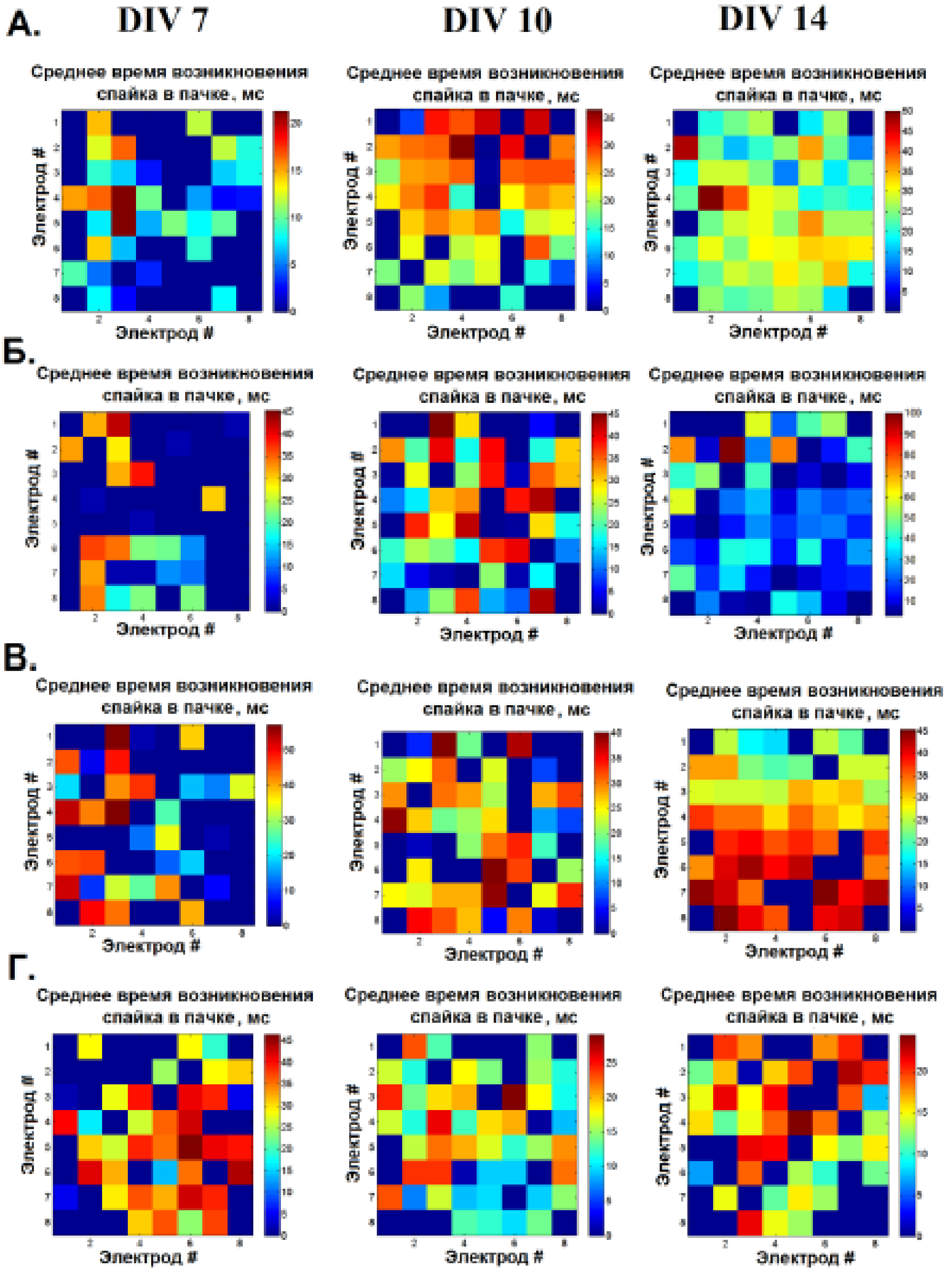


Рисунок 2. Динамика изменения паттерна активации сетевой пачки импульсов в процессе развития первичных культур клеток гиппокампа *in vitro*. А – интактная, Б – BDNF, В – ANA-12, Г – BDNF+ ANA-12. Цветовая диаграмма - время появления спайков в сетевой малой пачке, регистрируемых с электродов, мс

Методами кросс корреляционного анализа показано, что в процессе развития идет усложнение структуры нейросетевых пачек и появление хабов активности (рис. 3-10). В интактной группе культур происходит поэтапное формирование устойчивой сети без перераспределения ее активных центров. В течение всего периода наблюдения 77.81±20.06% связей остаются стабильными. Хроническая блокада TrkB-рецепторов, а также воздействие нейротрофического фактора BDNF значимо влияют на стабильность сети. В экспериментальных группах культур происходит активное перераспределение функциональных элементов сети. В ходе развития культур in vitro идет активное увеличение количества хабов, что видимо непосредственно связано с усложнением структуры сети. В интактной группе и группе BDNF в процессе развития происходит поэтапное формирование хаб-структуры и увеличение значимости отдельных электродов. Количество активных элементов сети в культурах, подверженных хронической блокаде TrkB-рецепторов было достоверно ниже интактных значений во все периоды развития (табл. 2).

Таблица 2

Количество хабов в нейронной сети первичных культур клеток гиппокампа на разные этапы развития *in vitro*

Наименование группы	DIV 7	DIV 10	DIV 14
Интактные	1.87±0.123	3.11±0.38	5.964±0.496
BDNF	2.33±0.378	3.576±0.592	5.952±0.437
ANA-12	0.79±0.28*	1.013±0.387*	2.183±0.825*
BDNF+ANA-12	0.71±0.09*	0.63±0.271*	0.42±0.11*

* - различия достоверны относительно группы «Интактные», $p < 0.05$, ANOVA, N=6

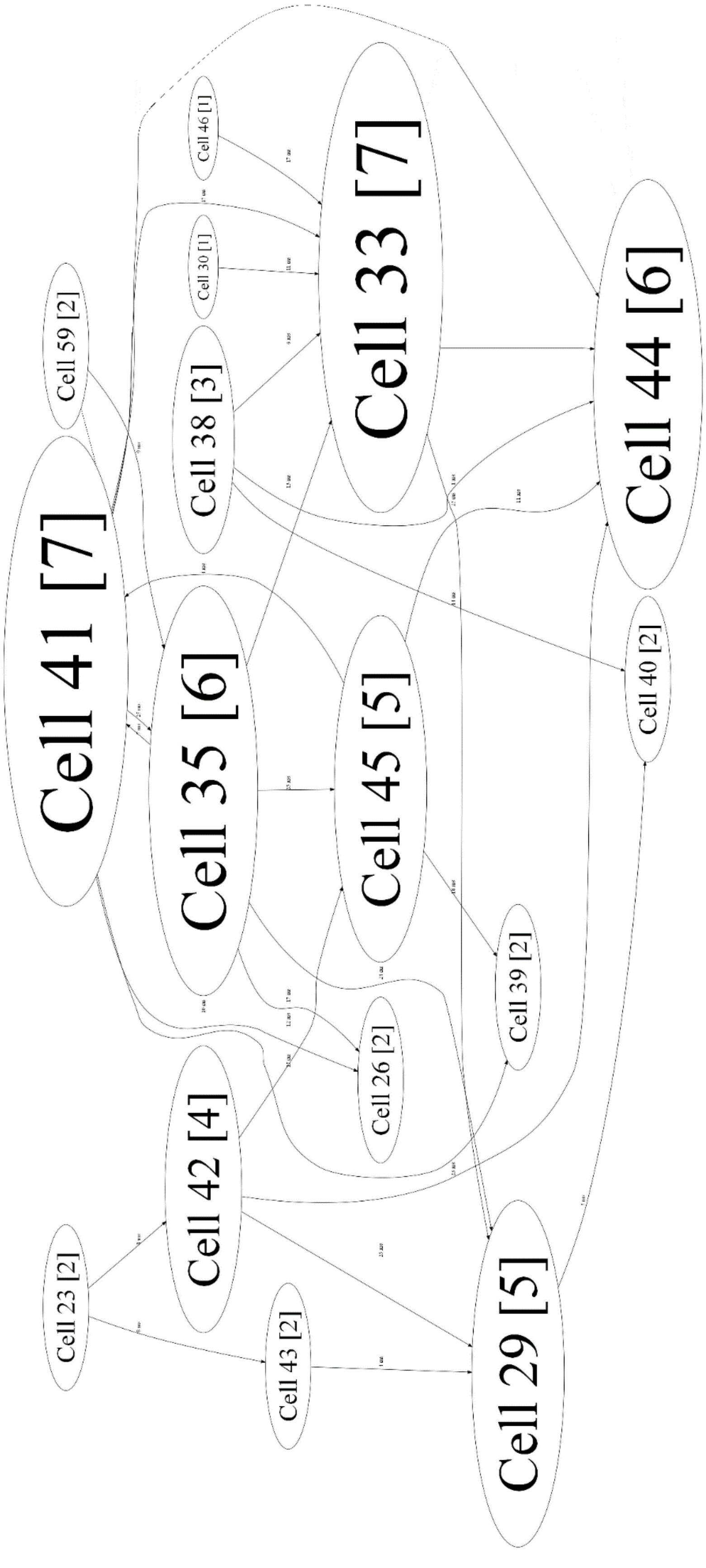


Рисунок 3. Графическое отображение структуры сети интактной культуры на 7 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

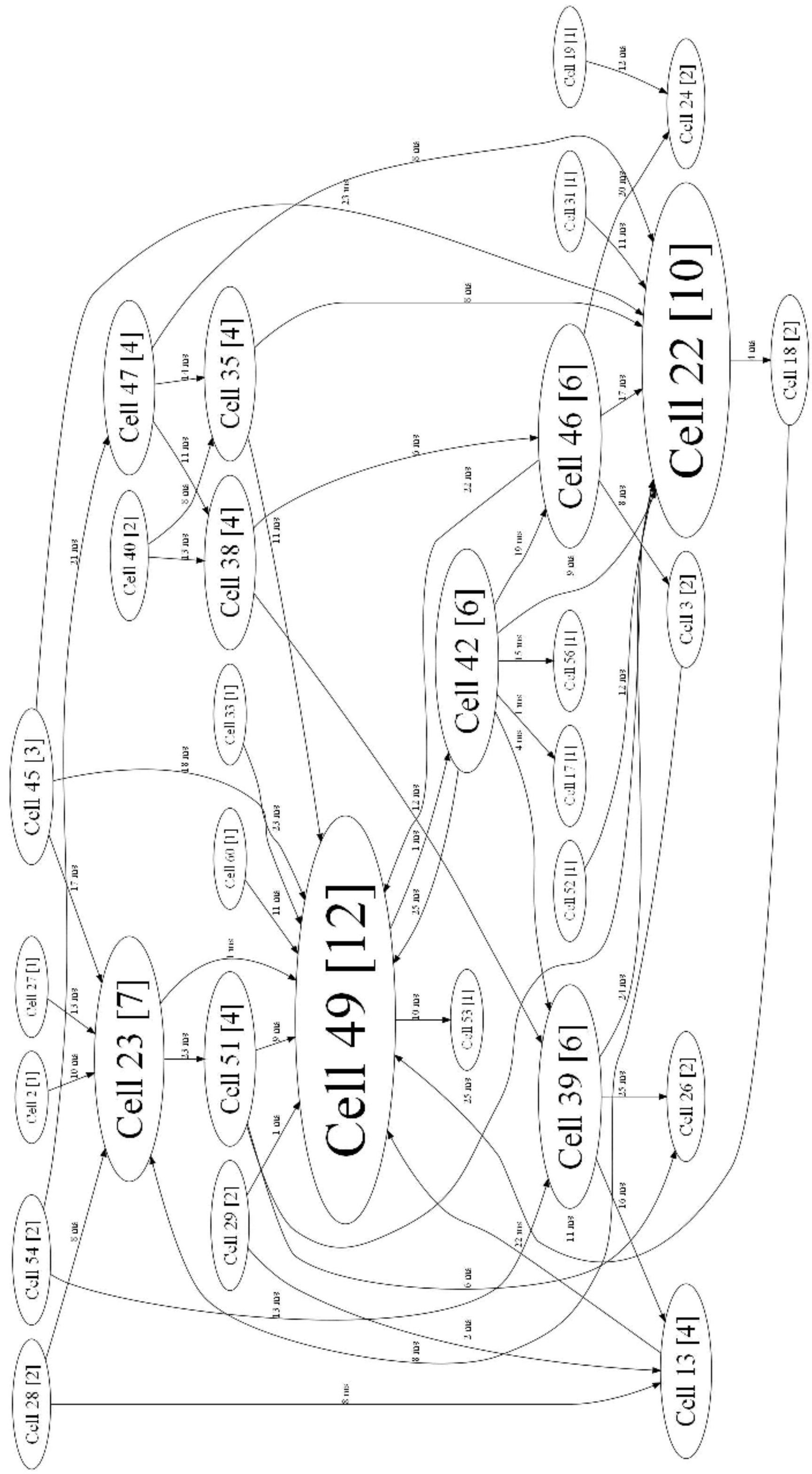


Рисунок 4. Графическое отображение структуры сети интактной культуры на 14 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

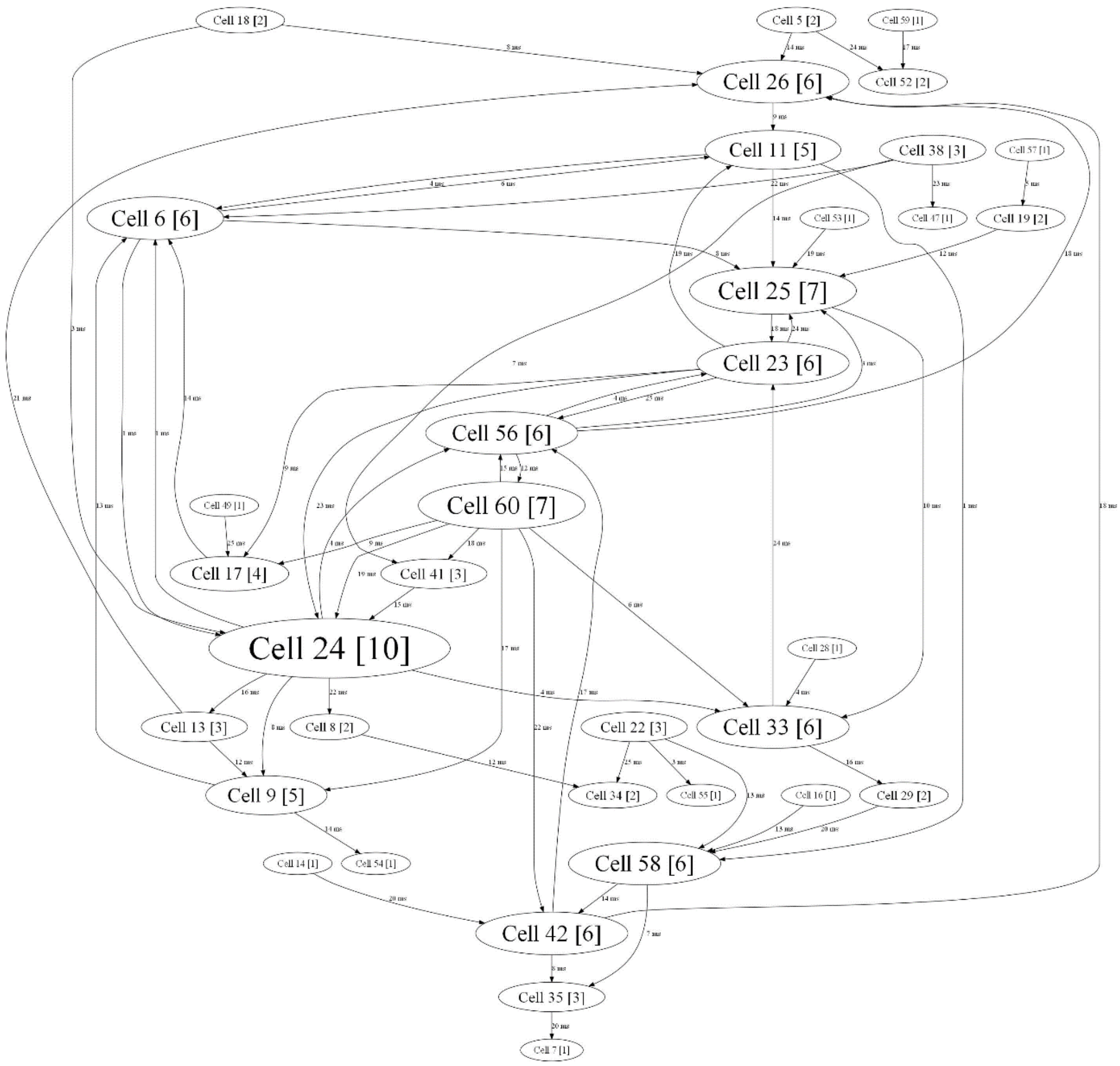


Рисунок 5. Графическое отображение структуры сети культуры с хроническим применением нейротрофического фактора BDNF на 7 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

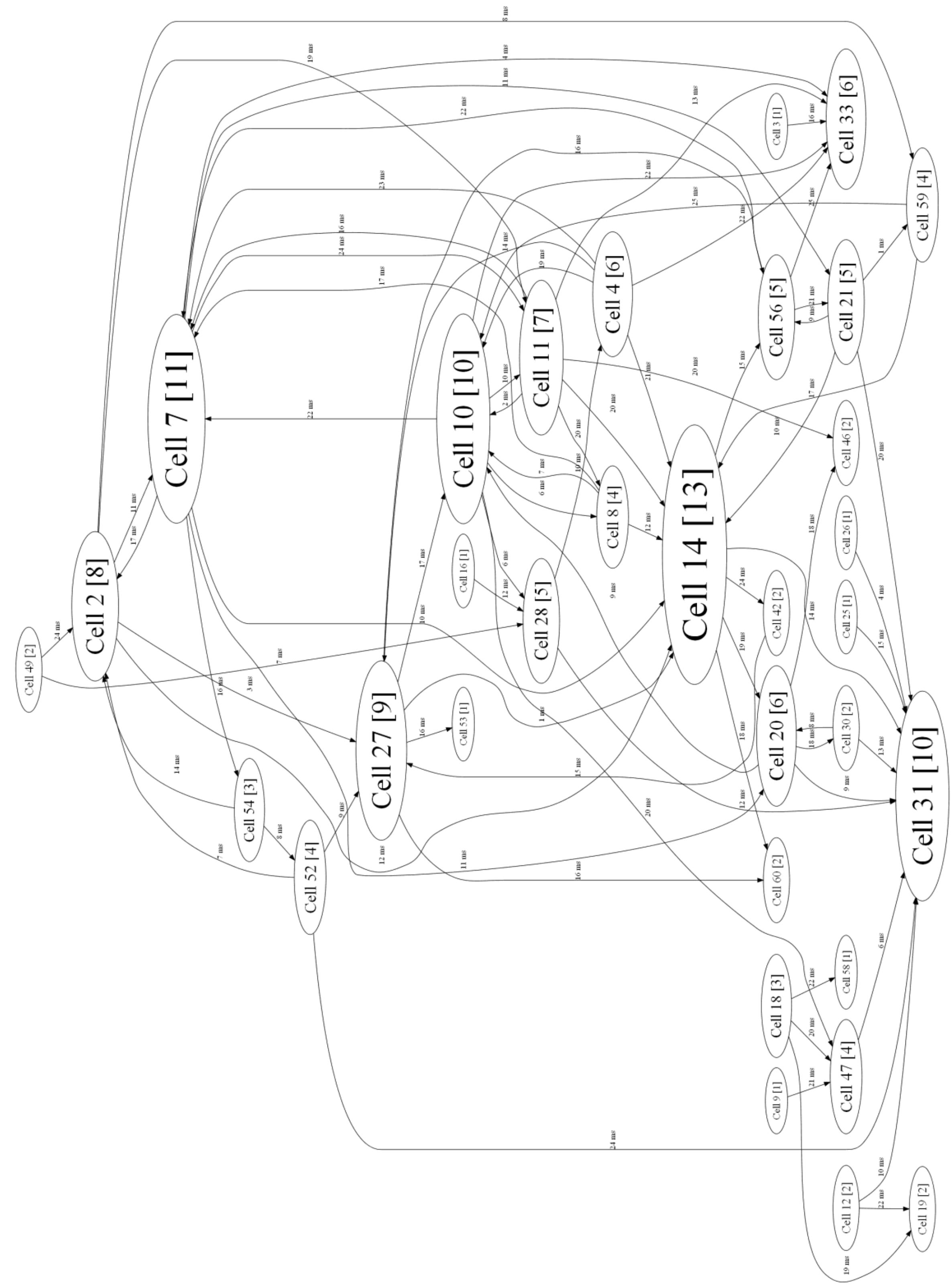


Рисунок 6. Графическое отображение структуры сети культуры с хроническим применением нейротрофического фактора BDNF на 14 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

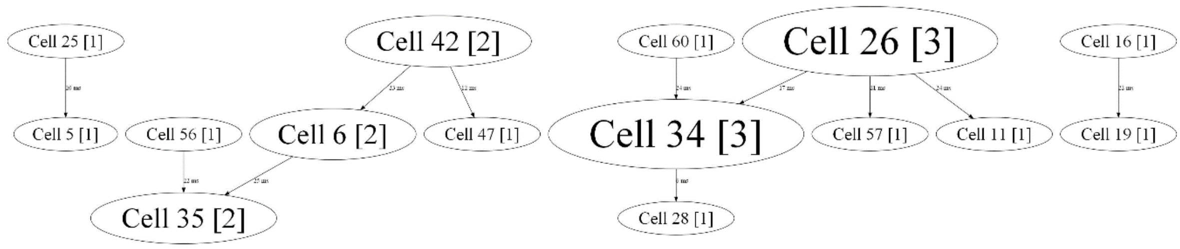


Рисунок 7. Графическое отображение структуры сети культуры с хроническим применением селективного блокатора TrkB-рецепторов ANA-12 на 7 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

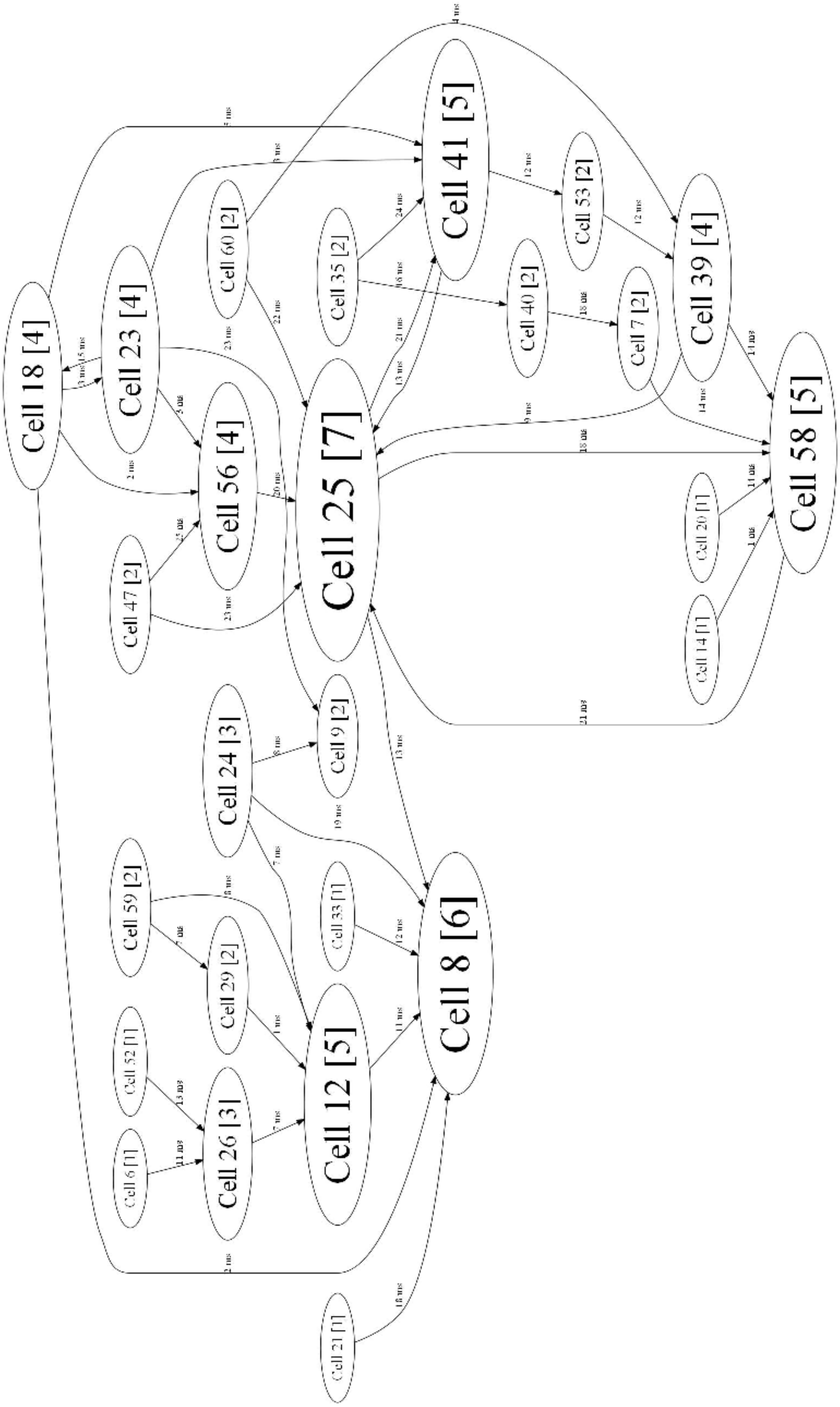


Рисунок 8. Графическое отображение структуры сети культуры с хроническим применением селективного блокатора TrkB-рецепторов ANA-12 на 14 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

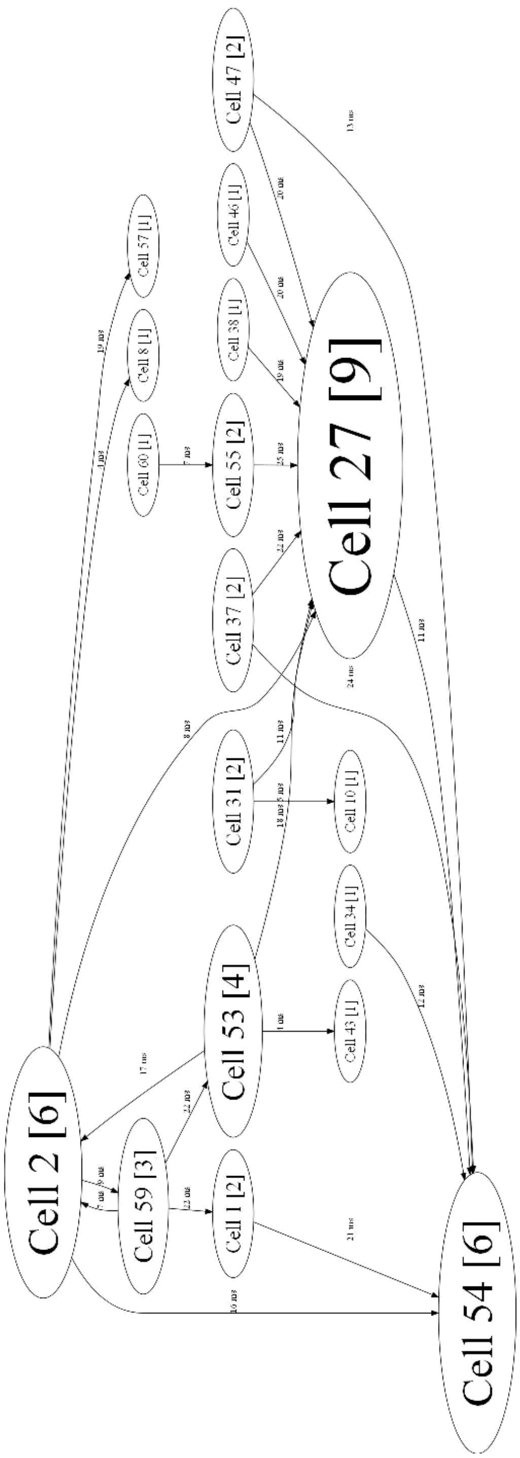


Рисунок 9. Графическое отображение структуры сети культуры с хроническим применением ANA-12 и BDNF на 7 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

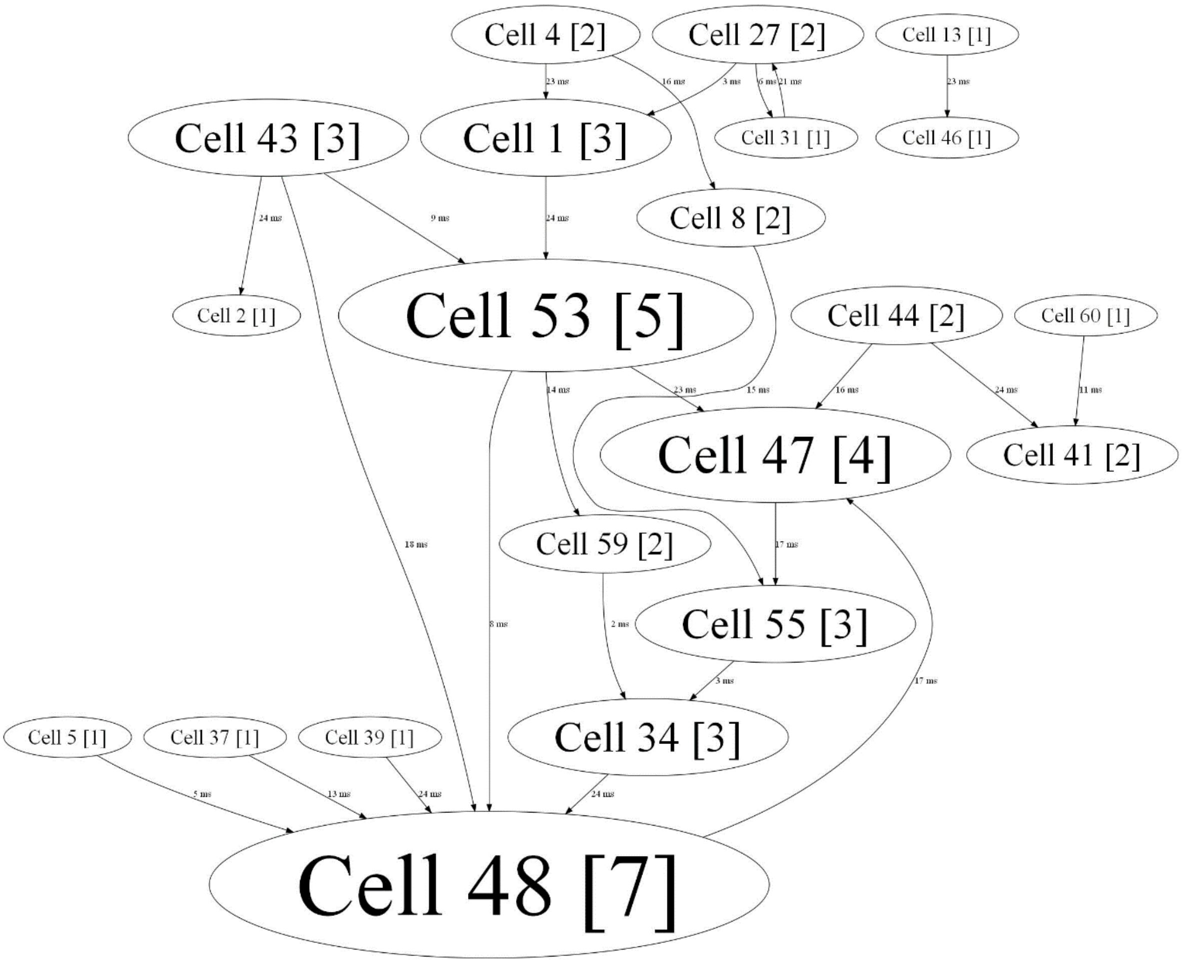


Рисунок 10. Графическое отображение структуры сети культуры с хроническим применением ANA-12 и BDNF на 14 день развития *in vitro*, полученное с помощью метода кросс-корреляционных графов

Таким образом, применение нейротрофического фактора BDNF, блокатора TrkB рецепторов - ANA-12 и их комбинации модулирует спонтанную биоэлектрическую активность первичных культур клеток гиппокампа в процессе развития in vitro. Более выраженные изменения отмечены для групп с применением нейротрофического фактора BDNF, так и ANA-12, заключающиеся в изменении основных параметров нейросетевой активности, так и профиля сетевых пачечных событий и внутренней функциональной структуры сети. Достаточно высокий уровень показателей биоэлектрической активности на 14 DIV при хронической блокаде TrkB рецепторов может быть обусловлена долгосрочными эффектами адаптации, связанными с изменением экспрессии TrkB в условиях хронического воздействия на данную рецепторную систему. Однако, методы кросс-корреляционного анализа позволили выявить низкое количество хабов в структуре сети в данной группе культур (ANA-12), что особенно примечательно в условиях высоких абсолютных значений спонтанной биоэлектрической активности.

18.3.2. Исследование особенностей функциональной кальциевой активности первичных культур гиппокампа на фоне хронического воздействия на систему BDNF/TrkB

Следующим этапом наших исследований стало выявление особенностей функциональной кальциевой активности первичных культур гиппокампа при хроническом воздействии на систему TrkB-рецептора. Анализировались такие параметры, как количество клеток, проявляющих спонтанную кальциевую активность, а также длительность и частота кальциевых событий (рис. 11, табл. 3).

Показано, что во всех исследуемых группах культур спонтанная кальциевая активность регистрировалась уже на 7 день развития *in vitro*. Процент работающих клеток в интактной группе в среднем составляло 43.67±3.69%. Хроническое применение нейротрофического фактора BDNF, блокатора ANA-12 и их комбинаций не повлияло на количество клеток в культуре, проявляющих кальциевую активность на данном этапе культивирования: BDNF 49.54±2.57%; ANA-12 38.54±3.58; BDNF+ANA-12 39.74±6.31.

В ходе дальнейшего наблюдения было установлено, что на фоне хронической блокады TrkB-рецепторов происходит необратимое снижение процента метаболически активных клеток (10 DIV: интактные 54.95±1.68; ANA-12: 33.71±3.53; 14 DIV: интактные 60.47±4.12; ANA-12: 35.82±4.96).

Ежедневное добавление нейротрофического фактора BDNF способствовало активации спонтанной кальциевой активности в первичных культурах клеток гиппокампа на более поздних этапах развития. На 14 DIV процент работающих клеток в данной группе в среднем составлял 75.88±3.21%, что достоверно превышало значения интактной группы.

Хроническое воздействие нейротрофического фактора BDNF и ANA-12 также не повлияло на частоту кальциевых осцилляций на ранних этапах развития культур in vitro. На 7 DIV в экспериментальных группах «BDNF» и «ANA-12» данный параметр составлял 0.91±0.21 осц./мин и 0.79±0.15 осц./мин соответственно, что не отличалось от значений интактной группы (0.84±0.12 осц./мин). На фоне применения BDNF наблюдалось повышение частоты кальциевых осцилляций на 10 DIV (1.42±0.18 осц./мин), однако к 14 дню развития наблюдалась нормализация данного параметра относительно интактной группы (14 DIV: интактные 1.62±0.22 осц./мин; BDNF 1.51±0.46 осц./мин)

Сочетанное применение BDNF и ANA-12 приводило к достоверному повышению частоты кальциевых событий как в раннем (7 DIV: 1.45±0.22 осц./мин), так и более позднем этапе развития культур in vitro (10 DIV: 1.89±0.41 осц./мин). Однако на 14 день культивирования наблюдалось снижение частоты кальциевых осцилляций относительно интактной группы (14 DIV: интактные 1.62±0.22 осц./мин; BDNF+ ANA-12: 0.91±0.19 осц./мин).

На ранних этапах развития первичных культур гиппокампа ежедневное применение всех исследуемых веществ не повлияло на длительность кальциевых осцилляций по сравнению со значениями интактной группы (7 DIV: интактные 7.99±0.67 с, BDNF 9.5±0.81 с, ANA-12 9.77±0.41, BDNF+ANA-12 10.86±0.80). Достоверное снижение длительности кальциевых событий наблюдалось в группах культур с применением ANA-12 и BDNF+ANA-12 начиная с 10 дня культивирования.

Хроническое применение нейротрофического фактора BDNF не повлияло на длительность кальциевых событий. Данный параметр был сопоставим со значениями интактной группы культур в течение всего периода культивирования (табл. 3)

Таким образом, было показано, что активация системы TrkB-рецептора в процессе развития способствует повышению нейросетевой функциональной кальциевой активности, проявляющееся в увеличении количества клеток, проявляющих кальциевую активность, а также частоты сетевых кальциевых событий. Блокада TrkB рецепторов приводит к необратимому угнетению спонтанной кальциевой активности нейронных сетей начиная с 10 DIV.

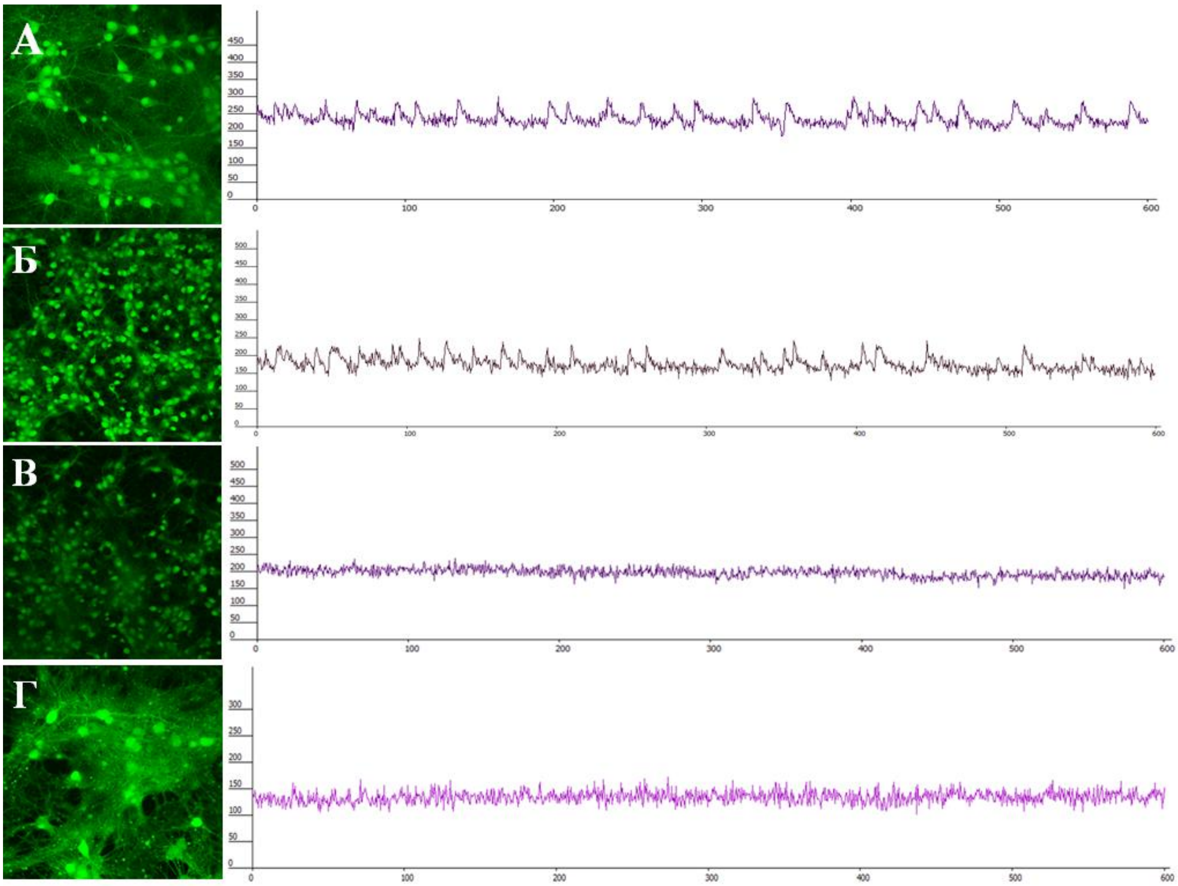


Рисунок 11. Характерные профили сетевой кальциевой активности клеток на 14 DIV. А - интактные, Б - BDNF, В - ANA12, Г - BDNF+ANA12

Таблица 3

Основные параметры спонтанной кальциевой активности первичных культур клеток гиппокампа в процессе развития *in vitro*

А. Количество клеток, проявляющих кальциевую активность, %

	DIV 7	DIV 10	DIV 14
Интактные	43.67±3.69	54.95±1.68	60.47±4.12
BDNF	49.54±2.57	62.31±2.46	75.88±3.21*
ANA-12	38.54±3.58	33.71±3.53*#	35.82±4.96*#
BDNF+ANA-12	39.74±6.31	67.04±4.97*	52.73±4.79*#

Б. Частота кальциевых осцилляций, осц./мин

	DIV 7	DIV 10	DIV 14
Интактные	0.84±0.12	1.09±0.16	1.62±0.22
BDNF	0.91±0.21	1.42±0.18*	1.51±0.46
ANA12	0.79±0.15	0.81±0.05	0.75±0.09*
BDNF+ANA-12	1.45±0.22*#	1.89±0.41*	0.91±0.19*

B. Длительность кальциевых осцилляций, с

	DIV 7	DIV 10	DIV 14
Интактные	7.99±0.67	8.94±0.78	9.68±0.91
BDNF	9.5±0.81	8.61±0.55	10.04±0.88
ANA12	9.77±0.41	8.16±0.72*	9.01±0.95
BDNF+ANA-12	10.86±0.80	7.02±0.62*#	8.02±0.65*#

* значения достоверны относительно группы «Интактные»; # значения достоверны относительно группы «BDNF», $p < 0.05$, ANOVA, N=6

Таким образом, было показано, что применение нейротрофического фактора BDNF способствует повышению функциональной кальциевой активности первичных культур клеток гиппокампа в процессе их развития, проявляющееся в увеличении количества клеток, проявляющих кальциевую активность, а также частоты сетевых кальциевых событий. Блокада высокоафинного рецептора к нейротрофическому фактору BDNF - TrkB приводит к необратимому угнетению спонтанной кальциевой активности нейронных сетей уже к 10 дню развития культуры, тем самым показана важность связывания нейротрофина и рецептора для реализации своих функций.

Заключение

Главная цель проекта: разработать перспективные методы для интеллектуального анализа данных высокой размерности, оптимизированные для работы в высокой (десятки и сотни) и очень высокой (тысячи, десятки тысяч и более) размерности.

Для достижения этой цели разработаны математические основы технологии созания корректоров систем ИИ. Показано, что классический, простой и робастный дискриминант Фишера может быть успешно использован для разработки корректоров, если облако данных существенно многомерно. Представлен широкий класс распределений данных, для которых выполяется линейная разделимость и Фишеровская разделимость в высоких размерностях. В частности, новые теоремы о стохастической разделимости доказаны для широкого класса логарифмически-вогнутых распределений.

Однонейронные (линейные) классификаторы демонстрируют высокую эффективность в коррекции сложных ИИ, функционирующих в многомерном мире. Тем не менее, как показывают тесты, для коррекции большого числа ошибок приходится или использовать каскады линейных классификаторов. Получены оценки эффективности корректоров, построенных из двухнейронных системы нескоррелированных нейронов и проведено вычислительное сравнение этой системы с однонейронными корректорами.

Для построения моделей оптимальной сложности предлагается формальная постановка задачи о игре против наблюдателя. Приводится первая основная теорема о том, что при достаточно малой ошибке модели игра против наблюдателя приводит лишь к малой ошибке в наблюдении и идентификации системы. Проблема о игре против наблюдателя погружается в задачу оценки инфляции аттракторов при наличии возмущений. Взрывная инфляция аттракторов связана с появлением «призрачных аттракторов» (“ghost attractors”).

Использование обычной квадратичной ошибки обучения для рещения задач регрессии, классификации, прогнозирования или сокращения размерности приводит к неусточивости по отношению к выбросам в данных и другим проблемам. Для решения этой проблемы, и для построения разреженных аппроксимаций можно использовать неквадратичные функции ошибки. Однако, большинство таких методов приводят к сложным задачам неквадратиной и даже невыпуклой нелинейной оптимизации. Разработан гибкий и вычислительно эффективный подход к обобщению большинства существующих методов анализа данных, использующих квадратичную форму ошибки, на произвольную функцию ошибки с субквадратичным ростом. Разработана общая схема подхода и реализующее его программное обаспечение для задач регрессии, регуляризованной регрессии, кластер-анализа и обобщенного метода главных компонент. Во всех случаях обобщения существующих методов на кусочно-квадратичную форму функции ошибки обучения улучшилась устойчивость по отношению к сильному шуму в данных по сравнению со стандартными методами, а также появилась дополнительная вожможность порождения разреженных решений с исключением существенной части аттрибутов. Программное обеспечение находится в открытом доступе.

Разработан и имплементирован новый шкалируемый и робастный метод для аппроксимации множеств данных со сложной структурой, ElPiGraph (ELastic PrIncipal Graph). Этот метод не требует вычисления матрицы расстояний между данными в графе соседства. Метод выдерживает значительный уровень шума в данных и способен аппроксимировать сложные топологии посредством создания ансамбля главных графов, который может быть конфигурирован в итоговый главный граф. ElPiGraph эффективно обрабатывает большие и сложные базы данных из разных обастей знания, от биологии, где он используется для открытия динамики функционирования генома из последовательностей РНК отдельных клеток, до астрономии, где он может быть использован для исследования сложных структур в галактиках и их распределениях. Программное обеспечение находится в открытом доступе.

Эти алгоритмы и программы интенсивно используются международным консорциумом для аппроксимации сложной структуры развития или дифференциации на основе RNASeq данных об отдельных клетках. Эффективность метода показана на большом массиве данных об отдельных клетках. Важно отметить, что новая технология получения таких данных расценивается в мире как один из главных научных прорывов года (см. публикацию в “Science” [274]). Эффективное использование нашей технологии для обработки таких данных может оказаться наиболее значимым достижением проекта за 2018 г.

Под руководством Горбаня А.Н. была проведена серия установочных семинаров и мастер-классов для участников проекта, где были обсуждены траектории развития научных исследований участников проекта, определены результаты и сроки реализации.

Опубликованно 13 статей в изданиях из коллекции Web of Science (и Scopus), из них 6 статей принадлежат первому квартилю (Q1) по соответствующим областям знаний. Направлено в печать 16 публикаций.

7 - 15 июля 2018 года на объединенной конференции по нейронным сетям (IJCNN) в рамках Всемирного Конгресса по Вычислительному Интеллекту (WCNN) в Рио-де-Жанейро, Бразилия была организована специальная секция Всемирного конгресса «Нейронный интеллект послезавтра» (Neural Intelligence After Tomorrow) для представления результатов проекта. 22 - 27 июля 2018 года на теплоходе, следующем по курсу Нижний Новгород – Самара - Нижний Новгород, состоялась международная конференция «Нейродинамика и искусственный интеллект» (Neurodynamics and Artificial Intelligence) в рамках международного симпозиума по нейронаукам «Volga Neuroscience Meeting».

Ведущий ученый и члены научного коллектива участвовали с докладами в 11 конференциях, научных семинарах, симпозиумах.

Собрано несколько оригинальных и пополняемых коллекций данных для машинного обучения, в том числе, (1) база данных изображений поездов, проходящих мимо камеры видеонаблюдения, установленной на железнодорожной станции, (2) новая база данных аннотированных электрокардиограмм с 12 отведениями (ЭКГ), записанных с частотой 500 Гцб, (3) экспериментальная база данных по ЭМГ-паттернам во время выполнения различных жестов руки в синтетических и игровых тестах с помощью ЭМГ-интерфейса, (4) большая коллекция записей спонтанной биоэлектрической активности первичных культур клеток гиппокампа на разных этапах развития in vitro. Международные партнеры предоставили для работы обширные коллекции данных о транскриптомах отдельных клеток (scRNA-Seq данные).

Для анализа внутренней размерности данных создан принципиально новый метод, основанный на эффектах стохастической разделимости. Показано, что мера эффективной размерности, использующая свойства отделимости, дает результаты сравнимые с существующими методами оценки, и может применяться в широком диапазоне значений размерности. В случае добавления шума к данным, введенная мера обладает рядом преимуществ по сравнению с существующими методами. Более того, исследования отделимости точек данных позволяют оценивать эффективную размерность в тех случаях, когда в пространстве данных не существует никакого маломерного вложенного многообразия. Метод протестирован на анализе большого числа биомедецинских данных.

Коллекция ЭМГ данных обрабатывалась с помощью нейросетевых технологий (метод обратного распространения ошибки и самоорганизующиеся карты Кохонена).

Выявлены факторы, лимитирующие производительность ЭМГ интерфейса. Разработан инструментарий, выявляющий проблемные жесты и испытуемых.

Исследовано, как именно ансамбль искусственных нейронных стей исправляет ошибки базовой сети на примере задачи разметки данных электрокардиограмм (ЭКГ). Выявление несовершенств в выученном нейросетью представлении данных важно в свете известной проблемы с плохой интепретируемостью современных сетей.

Разработан и протестирован в реальных операционных условиях новый и универсальный подход к распознаванию видео информации и к поиску на захваченном видеоизображении объектов заданного типа. Проведено сравнение эффективности использования различных типов базовых признаков для кодирования изображения на примере задачи распознавания номеров железнодорожных вагонов. В частности, исследованы признаки Хаара, модифицированный признаки LBP и модифицированное преобразование Ценсуса. С использованием этих признаков построены 11 видов детекторов различных объектов и проведен сравнительный анализ их эффективности.

Живые нейронные сети в диссоциированых нейронных культурах известны способностью генерировать устойчивые сложные пространственно-временные паттерны в экспериментальных условиях. Важнейший вопрос заключается в том, как эти паттерны можно объяснить и смоделировать таким образом, чтобы модели были с одной стороны биологически значимыми, математически поддающимся изучению и в то же время достаточно широкими, чтобы учитывать нейронную гетерогенность и сложность. Выведена и проанализирована новая модель сети, которая может дать ответ на этот вопрос. Поведение модели и ее предсказания подтверждаются эмпирическими данными о поведении культивируемых нейронов, подверженных воздействию дефицита кислорода.

Исследована динамика концентрации молекул ВКМ в математической модели модуляции нейронной активности, регулируемой ВКМ. Установлено, что для возбуждающих ВКМ-нейронных взаимодействий, реализуемых, например, модуляцией соматических SK-каналов или синаптическим масштабированием, уровни концентрации ВКМ могут иметь различные режимы активности, начиная от нейронного индуцированного зажиганием протеазнезависимого переключения между стационарными состояниями концентрации ВКМ до спонтанных колебаний ВКМ, которые могут сосуществовать со стационарным уровнем концентрации на одном фазовом портрете.

Изучалась роль нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в процессах формирования нейронных сетей in vitro. В том числе, исследованы особенности спонтанной биоэлектрической активности первичных культур гиппокампа и особенности функциональной кальциевой активности первичных культур гиппокампа на фоне хронического воздействия на систему BDNF.

Полученные результаты соответствуют календарному плану проекта.

Список использованной литературы

1. A.N. Gorban, A. Golubkov, B. Grechuk, E.M. Mirkes, I.Y. Tyukin, Correction of AI systems by linear discriminants: Probabilistic foundations, *Information Sciences* 466 (2018), 303-322. https://arxiv.org/pdf/1811.05321.pdf

2. C. Foxx, Face recognition police tools 'staggeringly inaccurate', BBC News, Technology, 15 May 2018. http://www.bbc.co.uk/news/technology-44089161

3. Face recognition systems and error rates - is this a concern? Biometrics Institute, Thu 24 May 2018, https://www.biometricsinstitute.org/blogs/face-recognition-systems-and-error-rates-is-this-a-concern-

4. P.C. Kainen, Utilizing geometric anomalies of high dimension: when complexity makes computation easier. In Computer-Intensive Methods in Control and Signal Processing: The Curse of Dimensionality, Springer, 1997, pp. 283–294.

5. D.L. Donoho, High-dimensional data analysis: The curses and blessings of dimensionality. AMS Math Challenges Lecture, 1, 32 pp., 2000. https://pdfs.semanticscholar.org/63c6/8278418b69f60b4814fae8dd15b1b1854295.pdf.

6. A.A. Giannopoulos, V.D. Milman, Concentration property on probability spaces. Adv. Math. 156 (2000), 77–106.

7. A.N. Gorban, I.Y. Tyukin, Blessing of dimensionality: mathematical foundations of the statistical physics of data, Phil. Trans. R. Soc. A 376 (2018) 20170237.

8. M. Ledoux, The Concentration of Measure Phenomenon, (Mathematical Surveys & Monographs No. 89), AMS, 2005.

9. G.V. Trunk, A Problem of Dimensionality: A Simple Example, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence PAMI-1 (3) (1979) 306–307.

10. V. Pestov, Is the k-NN classifier in high dimensions affected by the curse of dimensionality? Comput. Math. Appl. 65 (2013) 1427–1437.

11. J. Anderson, M. Belkin, N. Goyal, L. Rademacher, J. Voss, The more, the merrier: the blessing of dimensionality for learning large Gaussian mixtures, Journal of Machine Learning Research: Workshop and Conference Proceedings 35 (2014) 1–30.

12. A. Bordes, S. Ertekin, J. Weston, L. Bottou, Fast kernel classifiers with online and active learning. Journal of Machine Learning Research 6 (2005), 1579–1619.

13. I. Bárány, Z. Füredi, Approximation of the sphere by polytopes having few vertices, Proceedings of the American Mathematical Society 102(3) (1988) 651–659.
14. P. Kainen, V. Kůrková, Quasiorthogonal dimension of Euclidian spaces, Appl. Math. Lett. 6 (1993), 7–10.
15. A.N. Gorban, I.Y. Tyukin, D.V. Prokhorov, K.I. Sofeikov, Approximation with random bases: Pro et contra, Information Sciences 364 (2016), 129–145.
16. V. Kůrková, M. Sanguineti, Probabilistic lower bounds for approximation by shallow perceptron networks, Neural Netw. 91 (2017) 34–41.
17. M. Talagrand, Concentration of measure and isoperimetric inequalities in product spaces, Publications Mathematiques de l'IHES 81 (1995) 73–205.
18. S. Bobkov, M. Ledoux, From Brunn-Minkowski to Brascamp-Lieb and to logarithmic Sobolev inequalities, Geometric & Functional Analysis 10(5) (2000) 1028–1052.
19. S. Bobkov, Isoperimetric and analytic inequalities for log-concave probability measures, The Annals of Probability 27(4) (1999) 1903–1921
20. O. Guédon, E. Milman, Interpolating thin-shell and sharp large-deviation estimates for isotropic log-concave measures, Geometric and Functional Analysis, 21(5) 2011) 1043–1068.
21. S. Brazitikos, A. Giannopoulos, P. Valettas, B. Vritsiou, Geometry of Isotropic Convex Bodies. Mathematical Surveys and Monographs, vol. 196. American Mathematical Soc., 2014.
22. K. He, X. Zhang, S. Ren, J. Sun, Deep Residual Learning for Image Recognition, in: Proc. of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 770–778, arXiv:1512.03385, 2016.
23. K. Simonyan, A. Zisserman, Very deep convolutional networks for largescale image recognition, in: International Conference on Learning Representations, arXiv:1409.1556, 2015.
24. O. Russakovsky, J. Deng, H. Su, J. Krause, S. Satheesh, S. Ma, Z. Huang, A. Karpathy, A. Khosla, M. Bernstein, A. C. Berg, L. Fei-Fei, ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge, Int. J. Comput. Vis. (2014) 1–42.
25. X. Glorot, Y. Bengio, Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks, in: Proc. of the 13th International Conference on Arificial Intelligence and Statistics (AISTATS), vol. 9, 249–256, 2010.
26. Y. Jia, Caffe: An open source convolutional architecture for fast feature embedding, http://caffe.berkeleyvision.org/, 2013.
27. R. Burton, NOTTINGHAM video, URL https://youtu.be/SJbhOJQCSuQ, a test video for pedestrians detection taken from the streets of Nottingham by an action camera, 2016.

28. N. Dalal, B. Triggs, Histograms Of Oriented Gradients For Human Detection, in: Proc. of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 886–893, 2005.

29. A. Ess, B. Leibe, K. Schindler, L. van Gool, A Mobile Vision System for Robust Multi-Person Tracking, in: Proc. of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 1–8, DOI: 10.1109/CVPR.2008.4587581, 2008.

30. I.Y. Tyukin, A.N. Gorban, K.I. Sofeykov, I. Romanenko, Knowledge transfer between artificial intelligence systems, Frontiers in Neurorobotics 12 (2018), https://doi.org/10.3389/fnbot.2018.00049

31. D. Donoho, J. Tanner, Observed universality of phase transitions in high-dimensional geometry, with implications for modern data analysis and signal processing. Phil. Trans. R. Soc. A 367 (2009) 4273–4293.

32. S. V. Sidorov, On the 1-convexity of random points, in the d-dimensional spherical layer, arXiv:1806.04732v1 [math.CO], https://arxiv.org/pdf/1806.04732v1.pdf.

33. S. V. Sidorov, N. Yu. Zolotykh, On the linear separability of random points in the d-dimensional spherical layer and in the d-dimensional cube, IJCNN2019, submitted.

34. A.N. Gorban, I. Romanenko, R. Burton, I.Y. Tyukin, One-Trial Correction of Legacy AI Systems and Stochastic Separation Theorems. Informational Sciences, 2018, Submitted. Preliminary e-print https://arxiv.org/abs/1610.00494

35. R. Tibshirani, "Regression shrinkage and selection via the lasso," *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pp. 267–288, 1996.

36 H. Zou and T. Hastie, "Regularization and variable selection via the elastic net," *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, vol. 67, no. 2, pp. 301–320, 2005.

37. E. Barillot, L. Calzone, P. Hupe, J.-P. Vert, and A. Zinovyev, *Computational Systems Biology of Cancer*. 1em plus 0.5em minus 0.4em Chapman & Hall, CRC Mathemtical and Computational Biology, 2012.

38. J. Wright, Y. Ma, J. Mairal, G. Sapiro, T. S. Huang, and S. Yan, "Sparse representation for computer vision and pattern recognition," *Proceedings of the IEEE*, vol. 98, no. 6, pp. 1031–1044, 2010.

39. A. N. Gorban, E. M. Mirkes, and A. Zinovyev, "Piece-wise quadratic approximations of arbitrary error functions for fast and robust machine learning," *Neural Networks*, vol. 84, pp. 28–38, 2016. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.neunet.2016.08.007

40. D. P. O'Leary, "Robust regression computation using iteratively reweighted least squares," *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications*, vol. 11, no. 3, pp. 466–480, 1990.

41. K. Pearson, “On lines and planes of closest fit to systems of points in space,” *Philos. Mag.*, vol. 2, no. 6, pp. 559–572, 1901.
42. J. Brooks, J. Dulá, and E. Boone, “A pure L1-norm principal component analysis. ” *Comput Stat Data Anal*, vol. 61, pp. 83–98, May 2013. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1016/j.csda.2012.11.007
43. J. Brooks and S. Jot, “pcal1: An implementation in r of three methods for l1-norm principal component analysis,” *Optimization Online preprint*, 2012.
44. Y. W. Park and D. Klabjan, “Algorithms for l1-norm principal component analysis,” 2014.
45. Q. Ke and T. Kanade, “Robust l 1 norm factorization in the presence of outliers and missing data by alternative convex programming,” in *Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference on*, vol. 1. 1em plus 0.5em minus 0.4em IEEE, 2005, pp. 739–746.
46. N. Kwak, “Principal component analysis based on l1-norm maximization,” *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, vol. 30, no. 9, pp. 1672–1680, 2008.
47. C. Ding, D. Zhou, X. He, and H. Zha, “R1-PCA: rotational invariant L1-norm principal component analysis for robust subspace factorization,” *ICML*, pp. 281–288, 2006.
48. J. Cuesta-Albertos, A. Gordaliza, C. Matrán *et al.*, “Trimmed k-means: An attempt to robustify quantizers,” *The Annals of Statistics*, vol. 25, no. 2, pp. 553–576, 1997.
49. A.N. Gorban, E.M. Mirkes, A. Zinovyev, Data analysis with arbitrary error measures approximated by piece-wise quadratic PQSQ functions, Proceedings of IJCNN 2018, paper #18525. DOI: 10.1109/IJCNN.2018.8489568/
50. G. Besançon, Remarks on nonlinear adaptive observer design. Systems & control letters, 41(4) (2000), 271-280.
51. I.Yu. Tyukin, E. Steur, H. Nijmeijer, and Cees van Leeuwen. Adaptive Observers and Parameter Estimation for a Class of Systems Nonlinear in Parameters. Automatica, 49(8) (2013), 2409-2423,
52. A.N. Gorban, Model reduction in chemical dynamics: slow invariant manifolds, singular perturbations, thermodynamic estimates, and analysis of reaction graph, Current Opinion in Chemical Engineering 21 (2018), 48-59.
53. J.P. Aubin and A. Cellina, Differential Inclusions. Springer–Verlag, Berlin, 1984.
54. P.E. Kloeden, V.S. Kozyakin. The inflation of attractors and their discretization: the autonomous case. Nonlinear Analysis-Series A Theory and Methods and Series B Real World Applications. 2000 Apr 1;40(1):333-344.

55. J. Briggs et al. The dynamics of gene expression in vertebrate embryogenesis at single-cell resolution. Science (80-.). 360, eaar5780 (2018).
56. D. Wagner et al. Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo. Science (80-.). 360, 981–987 (2018).
57. M. Plass, et al. Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics. Science (80-.). 360, eaaq1723 (2018).
58. A.N. Gorban, G.S. Yablonsky, Grasping Complexity. Comput. Math. with Appl. 65, 1421–1426 (2013).
59. A. Zinovyev, Overcoming Complexity of Biological Systems: from Data Analysis to Mathematical Modeling. Math. Model. Nat. Phenom. 10, 186–205 (2015).
60. P. Rayón, M. Gromov, Isoperimetry of waists and concentration of maps. Geom. Funct. Anal. 13, 178–215 (2003).
61. A.N. Gorban, I.Y. Tyukin, Stochastic separation theorems. Neural Networks 94, 255–259 (2017).
62. A.N. Gorban, I.Y. Tyukin, Blessing of dimensionality: mathematical foundations of the statistical physics of data. Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci. 376, (2018).
63. K. Pearson, 1901. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. 559–572 (1901).
64. T. Kohonen, The self-organizing map. Proc. IEEE 78, 1464–1480 (1990).
65. A. Gorban, A. Zinovyev, Elastic principal graphs and manifolds and their practical applications. Computing (Vienna/New York) 75, 359–379 (2005).
66. A.N. Gorban, A. Zinovyev, Principal manifolds and graphs in practice: from molecular biology to dynamical systems. Int. J. Neural Syst. 20, 219–232 (2010).
67. J.B. Tenenbaum, V. De Silva, J.C. Langford, A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. Science (80-.). 290, 2319–2323 (2000).
68. S.T. Roweis, L.K. Saul, Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding. Science (80-.). 290, 2323–2326 (2000).
69. L.J.P. Van Der Maaten, G.E. Hinton, Visualizing high-dimensional data using t-sne. J. Mach. Learn. Res. 9, 2579–2605 (2008).
70. A.J. Smola, R.C. Williamson, S. Mika, B. Schölkopf, Regularized Principal Manifolds. In: European Conference on Computational Learning Theory 1999 Mar 29, Springer, Berlin, Heidelberg. 214–229 (1999)..
71. L. McInnes, J. Healy, UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. arXiv (2018).

72. A. Gorban, B. Kégl, D. Wunch, A. Zinovyev, Principal Manifolds for Data Visualisation and Dimension Reduction. Lect. notes Comput. Sci. Eng. 340, Springer (2008). doi:10.1007/978-3-540-73750-6

73. G. Carlsson, V. de Silva, Topological approximation by small simplicial complexes. Preprint 1–36 (2003).

74. A.N. Gorban, A.Y. Zinovyev, Principal graphs and manifolds, in Handbook of Research on Machine Learning Applications and Trends: Algorithms, Methods and Techniques, eds. Olivas E.S., Guererro J.D.M., Sober M.M., Benedito J.R.M., Lopes A.J.S., IGI Global, Hershey, PA, USA, 2009, pp. 28-59. doi:10.4018/978-1-60566-766-9

75. A. Zinovyev, E. Mirkes, Data complexity measured by principal graphs. Computers & Mathematics with Applications. 2013 May 1;65(10):1471-82. arXiv12125841 (2012). doi:10.1016/j.camwa.2012.12.009

76. A. Furlan, et al. Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. Science (80-.). 357, (2017).

77. C. Trapnel, et al. Pseudo-temporal ordering of individual cells reveals dynamics and regulators of cell fate decisions. Nat Biotechnol 29, 997–1003 (2012).

78. E.I. Athanasiadis, et al. Single-cell RNA-sequencing uncovers transcriptional states and fate decisions in haematopoiesis. Nat. Commun. 8, 2045 (2017).

79. L. Velten, et al. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. Nat. Cell Biol. 19, 271–281 (2017).

80. I. Tirosh, et al. Single-cell RNA-seq supports a developmental hierarchy in human oligodendroglioma. Nature 539, 309–313 (2016).

81. R. Cannoodt, W. Saelens, Y. Saeys, Computational methods for trajectory inference from single-cell transcriptomics. European Journal of Immunology 46, 2496–2506 (2016).

82. K.R. Moon, et al. Manifold learning-based methods for analyzing single-cell RNA-sequencing data. Curr. Opin. Syst. Biol. (2017). doi:10.1016/j.coisb.2017.12.008

83. W. Saelens, et al. A comparison of single-cell trajectory inference methods: towards more accurate and robust tools. bioRxiv 276907 (2018). doi:10.1101/276907

84. Y. Drier, M. Sheffer, E. Domany, Pathway-based personalized analysis of cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. 110, 6388–6393 (2013).

85. X. Qiu, et al. Reversed graph embedding resolves complex single-cell trajectories. Nat. Methods (2017). doi:10.1038/nmeth.4402

86. J.D. Welch, A.J. Hartemink, J.F. Prins, SLICER: Inferring branched, nonlinear cellular trajectories from single cell RNA-seq data. Genome Biol. 17, (2016).

87. M. Setty, et al. Wishbone identifies bifurcating developmental trajectories from single-cell data. Nat. Biotechnol. 34, 637–645 (2016).
88. B. Kégl, A. Krzyzak, Piecewise linear skeletonization using principal curves. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 24, 59–74 (2002).
89. F.A. Wolf, et al. Graph abstraction reconciles clustering with trajectory inference through a topology preserving map of single cells. bioRxiv 208819 (2017). doi:10.1101/208819
90. V. Pestov, Indexability, concentration, and VC theory. Journal of Discrete Algorithms 13, 2–18 (2012).
91. E. Chávez, G. Navarro, R. Baeza-Yates, J. L. Marroquín, Searching in metric spaces. ACM Comput. Surv. 33, 273–321 (2001).
92. A.N. Gorban, N.R. Sumner, A.Y. Zinovyev, Beyond the concept of manifolds: principal trees, metro maps, and elastic cubic complexes. in Lecture Notes in Computational Science and Engineering 58, 219–237 (2008).
93. A.N. Gorban, N.R. Sumner, A.Y. Zinovyev, Topological grammars for data approximation. Appl. Math. Lett. 20, 382–386 (2007).
94. A. Babaeian, A. Bayestehtashk, M. Bandarabadi, Multiple manifold clustering using curvature constrained path. PLoS One 10, (2015).
95. H. Chen, et al. STREAM: Single-cell Trajectories Reconstruction, Exploration And Mapping of omics data. bioRxiv 302554 (2018). https://www.biorxiv.org/content/early/2018/04/18/302554
96. F. Paul, et al. Transcriptional Heterogeneity and Lineage Commitment in Myeloid Progenitors. Cell 163, 1663–1677 (2015).
97. G. Guo, et al. Serum-Based Culture Conditions Provoke Gene Expression Variability in Mouse Embryonic Stem Cells as Revealed by Single-Cell Analysis. Cell Rep. 14, 956–965 (2016).
98. Z. Zhang, J. Wang, MLLE: Modified Locally Linear Embedding Using Multiple Weights. Adv. Neural Inf. Process. Syst. 1593–1600 (2006).
99. C. Weinreb, S. Wolock, A.M. Klein, SPRING: a kinetic interface for visualizing high dimensional single-cell expression data. Bioinformatics (2017). doi:10.1093/bioinformatics/btx792
100. H.M. Courtois, D. Pomarède, R.B. Tully, Y. Hoffman, D. Courtois, Cosmography of the local universe. Astron. J. 146, (2013).
101. A.N. Gorban, A. Zinovyev, Visualization of data by method of elastic maps and its applications in genomics, economics and sociology. IHES Prepr. (2001).

102. A.N. Gorban, A.Y. Zinovyev, D.C. Wunsch, Application of the method of elastic maps in analysis of genetic texts. Proc. Int. Jt. Conf. Neural Networks, 2003. 3, (2003).
103. H. Failmezger, B. Jaegle, A. Schrader, M. Hülskamp, A. Tresch, Semi-automated 3D Leaf Reconstruction and Analysis of Trichome Patterning from Light Microscopic Images. PLoS Comput. Biol. 9, (2013).
104. D.P.A. Cohen, et al. Mathematical Modelling of Molecular Pathways Enabling Tumour Cell Invasion and Migration. PLOS Comput. Biol. 11, e1004571 (2015).
105. A.N. Gorban, E. Mirkes, A.Y. Zinovyev, Robust principal graphs for data approximation. Arch. Data Sci. 2, 1:16 (2017).
106. D. Politis, J. Romano, M. Wolf, Subsampling. (Springer, 1999).
107. L. Albergante, J.J. Blow, T.J. Newman, Buffered Qualitative Stability explains the robustness and evolvability of transcriptional networks. Elife 3, e02863 (2014).
108. L. Albergante, E.M. Mirkes, H. Chen, A. Martin, L. Faure, E. Barillot, L. Pinello, A.N. Gorban, A. Zinovyev, Robust And Scalable Learning Of Complex Dataset Topologies Via Elpigraph, arXiv:1804.07580 [cs.LG]
109. P. Campadelli, E. Casiraghi, C. Ceruti, and A. Rozza, "Intrinsic Dimension Estimation: Relevant Techniques and a Benchmark Framework," *Mathematical Problems in Engineering*, vol. 2015, pp. 1–21, 2015. [Online]. Available: http://www.hindawi.com/journals/mpe/2015/759567/
110. F. Camastra and A. Staiano, "Intrinsic dimension estimation: Advances and open problems," *Information Sciences*, vol. 328, pp. 26–41, jan 2016. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020025515006179
111. R. Bennett, "The intrinsic dimensionality of signal collections," *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 15, no. 5, pp. 517–525, September 1969.
112. C. M. Bishop *et al.*, *Neural networks for pattern recognition*. Oxford university press, 1995.
113. K. Fukunaga, *Intrinsic dimensionality extraction*, ser. in: P.R. Krishnaiah, L.N. Kanal (Eds.), Pattern Recognition and Reduction of Dimensionality, Handbook of Statistics, Vol. 2, North-Holland, Amsterdam, 1982, pp. 347–362, 1982. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/S0169-7161(82)02018-5
114. K. Johnsson, "Structures in high-dimensional data: Intrinsic dimension and cluster analysis" Ph.D. dissertation, Faculty of Engineering, LTH, 8 2016.

115. P. Mordohai and G. Medioni, “Dimensionality estimation, manifold learning and function approximation using tensor voting,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 11, no. Jan, pp. 411–450, 2010.
116. C.-G. Li, J. Guo, and B. Xiao, “Intrinsic dimensionality estimation within neighborhood convex hull,” *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, vol. 23, no. 01, pp. 31–44, 2009.
117. R. N. Shepard, A. K. Romney, and S. B. Nerlove, “Multidimensional scaling: Theory and applications in the behavioral sciences: Vol.: 1: Theory.” Seminar Press New York, 1972.
118. I. Jolliffe, Principal Component Analysis, ser. Springer Series in Statistics. Springer, 2002. [Online]. Available: https://books.google.fr/books?id=_olByCrhjwIC
119. J. A. Costa and A. O. Hero, “Geodesic entropic graphs for dimension and entropy estimation in manifold learning,” *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 52, no. 8, pp. 2210–2221, August 2004.
120. C. Ceruti, S. Bassis, A. Rozza, G. Lombardi, E. Casiraghi, and P. Campadelli, “DANCo: An intrinsic dimensionality estimator exploiting angle and norm concentration,” *Pattern Recognition*, vol. 47, no. 8, pp. 2569–2581, aug 2014. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003132031400065X
121. M. Díaz, A. J. Quiroz, and M. Velasco, “Local angles and dimension estimation from data on manifolds,” 2018.
122. D. R. Wissel, “Intrinsic dimension estimation using simplex volumes,” Ph.D. dissertation, 2018. [Online]. Available: http://hss.ulb.uni-bonn.de/2018/4951/4951.htm
123. P. Grassberger and I. Procaccia, “Measuring the strangeness of strange attractors,” *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 9, no. 1-2, pp. 189–208, oct 1983. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167278983902981
124. A. V. Little, Y.-M. Jung, and M. Maggioni, “Multiscale Estimation of Intrinsic Dimensionality of Data Sets,” Tech. Rep., 2009.
125. A. N. Gorban, V. A. Makarov, and I. Y. Tyukin, “The unreasonable effectiveness of small neural ensembles in high-dimensional brain,” *Physics of Life Reviews*, Oct 2018. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1016/j.plrev.2018.09.005
126. J. V. Lindheim, “On intrinsic dimension estimation and minimal diffusion maps embeddings of point clouds,” Master’s thesis, Freien Universität Berlin, 2018. [Online]. Available: http://www.zib.de/ext-data/manifold-learning/thesis.pdf

127. M. Hein and J.-Y. Audibert, "Intrinsic dimensionality estimation of submanifolds in R^d," in *Proceedings of the 22nd international conference on Machine learning*. ACM, 2005, pp. 289–296.
128. E. Facco, M. D'Errico, A. Rodriguez, and A. Laio, "Estimating the intrinsic dimension of datasets by a minimal neighborhood information," *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, p. 12140, dec 2017. [Online]. Available: http://www.nature.com/articles/s41598-017-11873-y
129. E. Levina and P. J. Bickel, "Maximum Likelihood estimation of intrinsic dimension," pp. 777–784, 2004. [Online]. Available: https://dl.acm.org/citation.cfm?id=2976138
130. M. Fan, N. Gu, H. Qiao, and B. Zhang, "Intrinsic dimension estimation of data by principal component analysis," Tech. Rep., 2010. [Online]. Available: https://pdfs.semanticscholar.org/7d4d/936df2f628550123cef40996277628468e61.pdf
131. M. Le Morvan, A. Zinovyev, and J. P. Vert, "NetNorM: Capturing cancer-relevant information in somatic exome mutation data with gene networks for cancer stratification and prognosis," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 13, no. 6, p. e1005573, Jun 2017.
132. L. van der Maaten and G. Hinton, "Visualizing data using t-SNE," *Journal of Machine Learning Research*, vol. 9, pp. 2579–2605, 2008. [Online]. Available: http://www.jmlr.org/papers/v9/vandermaaten08a.html
133. H. Chen, L. Albergante, J. Y. Hsu, C. A. Lareau, G. Lo Bosco, J. Guan, S. Zhou, A. N. Gorban, D. E. Bauer, M. J. Aryee, D. M. Langenau, A. Zinovyev, J. D. Buenrostro, G.-C. Yuan, and L. Pinello, "Stream: Single-cell trajectories reconstruction, exploration and mapping of omics data," *bioRxiv*, 2018. [Online]. Available: https://www.biorxiv.org/content/early/2018/04/18/302554.1
134. M. Plass, J. Solana, F. A. Wolf, S. Ayoub, A. Misios, P. Glažar, B. Obermayer, F. J. Theis, C. Kocks, and N. Rajewsky, "Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics," *Science*, vol. 360, no. 6391, 2018. [Online]. Available: http://science.sciencemag.org/content/360/6391/eaaq1723
135. Basmajian, J.V.; De Luca, C.J. Muscles Alive: Their Functions Revealed by Electromyography; Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, 1985.
136. Winter, D.A. Electromyogram recording, processing, and normalization: Procedures and considerations. J. Hum. Muscle Perform 1991, 1, 5–15.
137. Bishop, M.D.; Pathare, N. Considerations for the use of surface electromyography. Phys. Theor. Korea 2004, 11, 61–69.

138. Pullman, S.L.; Goodin, D.S.; Marquinez, A.I.; Tabbal, S.; Rubin, M. Clinical utility of surface EMG. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000, 55, 171–177.

139. Wakeling, J.M. Spectral properties of the surface EMG can characterize motor unit recruitment strategies. J. Appl. Physiol. 2008, 105, 1676–1677.

140. Gopura, R.A.R.C.; Kiguchi, K.; Li, Y. SUEFUL-7: A 7DOF upper-limb exoskeleton robot with muscle-model-oriented EMG-based control. In Proceedings of the IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, St. Louis, MO, USA, 10–15 October 2009; pp. 1126–1131.

141. Kiguchi, K.; Hayashi, Y. An EMG-based control for an upper-limb power-assist exoskeleton robot. IEEE Trans. Syst. Man Cybern. Part B Cybern. 2012, 42, 1064–1071.

142. MyoTM Gesture Control Armband—Wearable Technology by Thalmic Labs. Available online: www.myo.com (accessed on 26 May 2016).

143. Lobov, S.A.; Mironov, V.I.; Kastalskiy, I.A.; Kazantsev, V.B. A spiking neural network in sEMG feature extraction. Sensors 2015, 15, 27894–27904.

144. Chowdhury, A.; Ramadas, R.; Karmakar, S. Muscle computer interface: A review. In ICoRD’13, Lect. Notes Mechan. Eng.; Chakrabarti, A., Prakash, R.V., Eds.; Springer: New Delhi, India, 2013; pp. 411–421.

145. Roche, A.D.; Rehbaum, H.; Farina, D.; Aszmann, O.C. Prosthetic myoelectric control strategies: A clinical perspective. Curr. Surg. Rep. 2014, 2, 44.

146. Hahne, J.M.; Biessmann, F.; Jiang, N.; Rehbaum, H.; Farina, D.; Meinecke, F.C.; Muller, K.-R.; Parra, L.C. Linear and nonlinear regression techniques for simultaneous and proportional myoelectric control. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2014, 22, 269–279.

147. Gordon, K.E.; Kinnard, C.R.; Ferris, D.P. Locomotor adaptation to a soleus EMG-controlled antagonistic exoskeleton. J. Neurophysiol. 2013, 109, 1804–1814.

148. Mironov, V.I.; Lobov, S.A.; Kastalskiy, I.A.; Kazantsev, V.B. Myoelectric control system of lower limb exoskeleton for re-training motion deficiencies. Lect. Notes Comput. Sci. 2015, 9492, 428–435.

149. Peerdeman, B.; Boere, D.; Witteveen, H.J.B.; Hermens, H.; Stramigioli, S.; Rietman, J.S.; Veltnik, P.H.; Misra, S. Myoelectric forearm prostheses: State of the art from a user-centered perspective. J. Rehabil. Res. Dev. 2011, 48, 719–738.

150. Chu, J.U.; Moon, I.; Mun, M.S. A real-time EMG pattern recognition system based on linear-nonlinear feature projection for a multifunction myoelectric hand. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2006, 53, 2232–2239.

151. Chan, B.S.; Sia, C.L.; Wong, F.; Chin, R.; Dargham, J.A.; Siang, Y.S. Analysis of surface electromyography for on-off control. Adv. Mater. Res. 2013, 701, 435–439.
152. Englehart, K.; Hudgins, B. A robust, real-time control scheme for multifunction myoelectric control. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2003, 50, 848–854.
153. Farina, D.; Fevotte, C.; Doncarli, C.; Merletti, R. Blind separation of linear instantaneous mixtures of nonstationary surface myoelectric signals. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2004, 51, 1555–1567.
154. Huang, Y.; Englehart, K.B.; Hudgins, B.; Chan, A.D. A Gaussian mixture model based classification scheme for myoelectric control of powered upper limb prostheses. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2005, 52, 1801–1811.
155. MacIsaac, D.T.; Parker, P.A.; Englehart, K.B.; Rogers, D.R. Fatigue estimation with a multivariable myoelectric mapping function. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2006, 53, 694–700.
156. Kiguchi, K.; Imada, Y.; Liyanage, M. EMG-based neuro-fuzzy control of a 4DOF upper-limb power-assist exoskeleton. In Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Lyon, France, 22–26 August 2007; pp. 3040–3043.
157. Shenoy, P.; Miller, K.J.; Crawford, B.; Rao, R.P. Online electromyographic control of a robotic prosthesis. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2008, 55, 1128–1135.
158. Lorrain, T.; Jiang, N.; Farina, D. Influence of the training set on the accuracy of surface EMG classification in dynamic contractions for the control of multifunction prostheses. J. Neuroeng. Rehabil. 2011, 8, 25.
159. Fougner, A.; Stavdahl, O.; Kyberd, P.J.; Losier, Y.G.; Parker, P.A. Control of upper limb prostheses: Terminology and proportional myoelectric control—A review. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2012, 20, 663–667.
160. Wurth, S.M.; Hargrove, L.J. A real-time comparison between direct control, sequential pattern recognition control and simultaneous pattern recognition control using a Fitts' law style assessment procedure. J. Neuroeng. Rehabil. 2014, 11, 91.
161. Earley, E.J.; Hargrove, L.J.; Kuiken, T.A. Dual window pattern recognition classifier for improved partial-hand prosthesis control. Front. Neurosci. 2016, 10, 58.
162. Hahne, J.M.; Farina, D.; Jiang, N.; Liebetanz, D. A novel percutaneous electrode implant for improving robustness in advanced myoelectric control. Front. Neurosci. 2016, 10, 114.

163. Jiang, N.; Vest-Nielsen, J.L.; Muceli, S.; Farina, D. EMG-based simultaneous and proportional estimation of wrist/hand kinematics in uni-lateral trans-radial amputees. J. Neuroeng. Rehabil. 2012, 9, 92.

164. Hargrove, L.; Englehart, K.; Hudgins, B. A comparison of surface and intramuscular myoelectric signal classification. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2007, 54, 847–853.

165. Farina, D.; Merletti, R.; Indino, B.; Graven-Nielsen, T. Surface EMG crosstalk evaluated from experimental recordings and simulated signals. Reflections on crosstalk interpretation, quantification and reduction. Methods Arch. 2004, 43, 30–35.

166. Rumelhart, D.; Hinton, G.; Williams, R. Learning internal representations by error propagation. Parallel Distributed Processing: explorations in the microstructure of cognition. 1985, 1, 318-362.

167. Bi, G.; Poo, M. Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited. Annual Review of Neuroscience. 2001, 24, 139-166.

168. Hebb, D.O. The Organization of Behavior: A neuropsychological theory. New York: Wiley & Sons. 1949.

169. Nguyen, B.; Tran, T.; Hoshiyama, M.; Inui, K.; Kakigi, R. Face representation in the human primary somatosensory cortex. Neuroscience Research. 2004, 50, 227-232.

170. Moser, E.; Roudi, Y.; Witter, M.; Kentros, C.; Bonhoeffer, T.; Moser, M. Grid cells and cortical representation. Nature Reviews Neuroscience. 2014, 15, 466-481.

171. Cottrell, M.; Fort, J. A stochastic model of retinotopy: a self-organizing process. Biological Cybernetics. 1986, 53, 405-411.

172. Jamshed J. Bharucha; Einar Mencl W. Two Issues in Auditory Cognition: Self-Organization of Octave Categories and Pitch-Invariant Pattern Recognition. Psychological science. 1996, 7, 142-149.

173. Kohonen, T. Self-organized formation of topologically correct feature maps. Biological Cybernetics. 1982, 43, 59-69.

174. Kumar S.; Premkumar, P.; Dutta, A.; Behera, L. Visual motor control of a 7DOF redundant manipulator using redundancy preserving learning network. Robotica. 2010, 28, 795-810.

175. Huang, H.; Liu, Y.; Liu, L.; Wong, C. EMG classification for prehensile postures using cascaded architecture of neural networks with self-organizing maps. IEEE International Conference on Robotics and Automation. 2003, 1, 1497-1502.

176. Christodoulou, C.; Pattichis, C. Unsupervided pattern recognition for the classification of EMG signals. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1999, 46, 169–178.

177. Q.-s. Zhang and S.-C. Zhu, “Visual interpretability for deep learning: a survey,” Frontiers of Information Technology & Electronic Engineering, vol. 19, no. 1, pp. 27–39, 2018.
178. G. Huang, Y. Li, G. Pleiss, Z. Liu, J. E. Hopcroft, and K. Q. Weinberger, “Snapshot ensembles: Train 1, get m for free,”arXiv preprint arXiv:1704.00109, 2017.
179. Kalyakulina, Alena I.and Yusipov, A. A. Nikolskiy, Alexander V.and Kozlov, K. A. Kosonogov, N. Y. Zolotykh, and M. V.Ivanchenko, “Lu electrocardiography database: a new open-access validation tool for delineation algorithms,” eprint arXiv:1809.03393, 2018.
180. P. Rajpurkar, A. Y. Hannun, M. Haghpanahi, C. Bourn, and A. Y. Ng, “Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks,” arXiv preprint arXiv:1707.01836, 2017.
181. B. W. Yap, K. A. Rani, H. A. A. Rahman, S. Fong, Z. Khairudin, and N. N. Abdullah, “An application of oversampling, undersampling, bagging and boosting in handling imbalanced datasets,” in Proceedings of the First International Conference on Advanced Data and Information Engineering (DaEng-2013). Springer, 2014, pp. 13–22.
182. Viola P., Jones M.J. Rapid object detection using a boosted cascade of simple features // IEEE Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition. – Kauai, Hawaii, USA – 2001. V. 1. P. 511–518.
183. Froba B., Ernst A. Face Detection with the Modified Census Transform // Proceedings of the Sixth IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition (FGR’04) 0-7695-2122-3/04. 2004. IEEE.
184. Торстен А., Иво К., Харальд Л. Видеоаналитика: Мифы и реальность // Security Focus. 2012. 176 с.
185. Ту Д., Гонсалес Р. Принципы распознавания образов. // М.: Мир, 1978.
186. Chapelle O., Haffiier P., Vapnik V. Support Vector Machines for Histogram-Based Image Classification // IEEE transactions on Neural Networks. 1999. V. 10(5) P. 1055-1064.
187. Wing T. H., HaoWooi L., Yong H. Two-Stage License Plate Detection Using Gentle Adaboost and SIFT-SVM // First Asian Conference on Intelligent Information and Database Systems. 2006. P. 109-114.
188. Zheng D., Zhao Y., Wang J. An efficient method of license plate location // Pattern Recognit. Lett. 2005. V. 26 (15). P. 2431–2438.
189. Choo Kar Soon, Kueh Chiung Lin, Chung Ying Jeng and Shahrel A. Suandi Malaysian Car Number Plate Detection and Recognition System //Australian Journal of Basic and Applied Sciences. 2012.V. 6(3). P. 49-59.

190. И.В.Бекетов, С.Л.Каратеев, Ю.В.Визильтер. Алгоритм автоматического обнаружения изображений номерных знаков железнодорожного подвижного состава на основе методов адаптивного бустинга // Материалы конференции GraphiCon’2013. Владивосток . 16-20 сентября 2013. С.219-221.
191. Беллюстин Н.С., Калафати Ю.Д., Ковальчук А.В., Тельных А.А., Шемагина О.В., Яхно В.Г. Системы обнаружения, сопровождения и кластеризации объектов на основе нейроноподобного кодирования // Информационно-измерительные и управляющие системы. 2010. Т. 8. № 2. С. 29-34.
192. Bellustin N., Kalafati Y., Kovalchuck A., Telnykh A., Shemagina O., Sharma P., Vaish A., Verma S. and Yakhno V. Instant Human Face Attributes Recognition System // International Journal of Advanced Computer Science and Applications (IJACSA). Special Issue on Artificial Intelligence. 2011. P. 112 -120.
193. Н.С., Беллюстин Ю.Д., Калафати А.А., Тельных, О.В. Шемагина Применение алгоритмов адаптивной сегментации и семантического описания изображений в задаче распознавания «изображений для взрослых» // Информационно-измерительные и управляющие системы. 2013. Т.11 № 7. С. 37 – 42.
194. N. S. Belliustin, Yu. D. Kalafati, A. A. Telnykh, and O. V. Shemagina Neuron Like Algorithms of Adaptive Segmentation and Semantic Description of Images in the ―Adult Image Recognition Problem // Optical Memory and Neural Networks (Information Optics). 2014. V. 23 (1). P. 26–33.
195. Schapire R.E. (2013) Explaining AdaBoost. In: Schölkopf B., Luo Z., Vovk V. (eds) Empirical Inference. Springer, Berlin, Heidelberg.
196. Schapire, Robert E.; Freund, Yoav; Bartlett, Peter; Lee, Wee Sun. Boosting the margin: a new explanation for the effectiveness of voting methods. Ann. Statist. 26 (1998),no.5,1651-1686.doi:10.1214/aos/1024691352. https://projecteuclid.org/euclid.aos/1024691352
197. Cheung, Yiu-ming & Deng, Junping. (2014). Ultra local binary pattern for image texture analysis. Proceedings 2014 IEEE International Conference on Security, Pattern Analysis, and Cybernetics, SPAC 2014. 290-293. 10.1109/SPAC.2014.6982701. Journal of Network Communications and Emerging Technologies (JNCET) www.jncet.org Volume 7, Issue 5, May (2017) ISSN: 2395-5317 ©EverScience Publications 56 A Review on Character Recognition Using OCR Algorithm MamtaKadyan M.Tech Scholar,N.C.College of Engineering, Israna, Panipat, India. Deepti Ahlawat Assistant Professor, N.C.College of Engineering, Israna, Panipat, India.
198. https://github.com/telnykha/trains_dataset/

199. L. Abbott, R. Rohrkemper A single growth model constructs critical avalanche networks, Prog. Brain Res., 165 (2007), 9–13.
200. P. Bak. How Nature Works. The Science of Self-organized Criticality, Oxford Univ. Press (1997).
201. J. M. Beggs, D. Plenz. Neuronal avalanches in neocortical circuits, J Neurosci., 23 (2003), 11167–11177.
202. J. M. Beggs, D. Plenz. Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures, J Neurosci., 24 (2004), 5216–5229.
203. M. Benayoun, J.D. Cowan, W. van Drongelen, E. Wallace. Avalanches in a stochastic model of spiking neurons, PLOS Computational Biology, 6(7) (2010), e1000846.
204. S. Bornholdt, T. Rohlf. Topological Evolution of Dynamical Networks: Global Criticality from Local Dynamics, Phys. Rev. Lett., 84 (26) (2000), 6114–6117.
205. F. Censi, A. Giuliani, P. Bartolini, G. Calcagnini. A multiscale graph theoretical approach to gene regulation networks: a case study in atrial fibrillation, Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 58 (10) (2011), 2943-2946.
206. K. Christensen , R. Donangelo, B. Koiller , K. Sneppen. Evolution of Random Networks, Phys. Rev. Lett. 81.2380 (1998).
207. X.-X. Dong, Y. Wang, and Z.-H. Qin. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases, Acta Pharmacologica Sinica, (30) 4 (2009), 379-387.
208. N. Friedman, S. Ito, B.A. Brinkman, M. Shimono, R.L. DeVille, K.A. Dahmen, J.M. Beggs, T.C. Butler. Universal critical dynamics in high resolution neuronal avalanche data. Phys. Rev. Lett., 108 (20) (2012), p.208102.
209. D. Gavello, J. Rojo-Ruiz, A. Marcantoni, C. Franchino, E. Carbone, V, Carabelli. Leptin Counteracts the Hypoxia-Induced Inhibition of Spontaneously Firing Hippocampal Neurons: A Microelectrode Array Study, PLOS ONE, (2012) doi: 10.1371/journal.pone.0041530.
210. P. Gong, C. van Leeuwen. Evolution to a small-world network with chaotic units, Europhysics Letters, 67(2) (2004), 328.
211. P. Gong, C. van Leeuwen. Dynamically maintained spike timing sequences in networks of pulse-coupled oscillators with delays, Phys. Rev. Lett., 98 (4) (2007), 048104.
212. A. N. Gorban, V. M. Cheresiz. Slow Relaxations of Dynamic-Systems and Bifurcations of Omega-Limit Sets. Doklady Akademii Nauk SSSR, 261 (5) (1981), 1050-1054 *(communicated by S.L. Sobolev)*.

213. A.N. Gorban. Singularities of Transition Processes in Dynamic al Systems: Qualitative Theory of Critical Delays. Electron. J. Diff. Eqns., Monograph 05, 2004. https://ejde.math.txstate.edu/Monographs/05/abstr.html

214. A.N. Gorban, E.V. Smirnova, T.A. Tyukina. General Laws of Adaptation to Environmental Factors: from Ecological Stress to Financial Crisis. Math. Model. Nat. Phenom., 4(6) (2009), 1-53.

215. A.N. Gorban, E.V. Smirnova, T.A. Tyukina. Correlations, risk and crisis: From physiology to finance, Physica A, 389 (16) (2010), 3193–3217.

216. A.N. Gorban, T.A. Tyukina, E.V. Smirnova, L.I. Pokidysheva. Evolution of adaptation mechanisms: Adaptation energy, stress, and oscillating death. Journal of theoretical biology;405 (2016), 127-139.

217. T. A. Gritsun, J. le Feber, W. L. C. Rutten. Growth Dynamics Explain the Development of Spatiotemporal Burst Activity of Young Cultured Neuronal Networks in Detail, PLOS ONE. 7(9) (2012), e43352, doi: 10.1371/journal.pone.0043352.

218. D.I. Iudin, E.V. Koposov. Fractals: as simple as complex, NiSOC (2013).

219. D.I. Iudin, Ya.D. Sergeyev, M. Hayakawa. Interpretation of percolation in terms of infinity computationts. Applied Mathematics and Computation. 218(16) (2012), 8099–8111.

220. D.I. Iudin, Ya.D. Sergeyev, M. Hayakawa. Infinity computations in cellular automaton forest-fire model., 20(3) (2015), 861–870.

221. F.D. Iudin, D.I. Iudin, V.B. Kazantsev. Percolation treshold in active neural networks with adaptive geometry, JETP Lett., 101 (4) (2015).

222. E.M. Izhikevich, J.A. Gally, G.M. Edelman. Spike-Timing Dynamics of Neuronal Groups, Cereb Cortex, 14 (2004), 933–944.

223. E.M. Izhikevich. Polychronization: Computation With Spikes, Neural Comput., 18 (2006), 245–282.

224. A. Levina, J.M. Hermann, T. Geisel. Dynamical synapses causing self-organized criticality in neural networks, Nature Physics, 3 (12) (2007), 857–860.

225. T. Masquelier, G. Deco. Network Bursting Dynamics in Excitatory Cortical Neuron Cultures Results from the Combination of Different Adaptive Mechanisms, PLoS ONE 8(10) (2013): e75824. doi:10.1371/journal.pone.0075824.

226. D. P. Mohapatra, H. Misonou, P. Sheng-Jun, J. E. Held, D. J. Surmeier, J. S. Trimmer. Regulation of intrinsic excitability in hippocampal neurons by activity-dependent modulation of the KV2.1 potassium channel, Channels, (3) 1 (2009), 46-56, DOI: 10.4161/chan.3.1.7655.

227. V. Pasqualea, P. Massobriob, L.L. Bolognaa, M. Chiappalone, S. Martinoia. Self-organization and neuronal avalanches in networks of dissociated cortical neurons, Neuroscience, 153 (4) (2008), 1354–1369.
228. B. S. Meldrum. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology, Journal of Nutrition, 130 (4) (2000), 1007S-1015S.
229. D. Nguyen, M. V. Alavi, K.-Y. Kim, T. Kang, R. T. Scott, Y. H. Noh, J. D. Lindsey, B. Wissinger, M. H. Ellisman, R. N. Weinreb, G. A. Perkins, and W.-K. Ju. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics, Cell Death and Disease, 2 (12) (2011), article e240.
230. A.S. Pimashkin, I.A. Kastalskiy, A.Yu. Simonov, E.A. Koryagina, S.A. Korotchenko, I.V. Mukhina, V.B. Kazantsev. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures. Frontiers in Computational Neuroscience, 5(46) (2011). https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00046
231. John A. Quintanilla, R. M. Ziff. Near symmetry of percolation thresholds of fully penetrable disks with two different radii, Phys, Rev. E 76 (5) (2007), 051115.
232. H. Selye. Adaptation energy, Nature 141 (3577) (1938), 926.
233. H. Selye. Experimental evidence supporting the conception of “adaptation energy”, Am. J. Physiol. 123 (1938), 758–765.
234. K. S. Shante, S. Kirkpatrick. An introduction to percolation theory. Advances in Physics 20 (85): 325–357.
235. C. Tetzlaff, S. Okujeni, U. Egert, F. Wörgötter, M. Butz. Self-Organized Criticality in Developing Neuronal Networks. PLOS Comp. Bio. 6(12) (2010): e1001013.
236. Supplementary materials for “Simple model of complex dynamics of activity patterns in developing networks of neuronal cultures”. https://github.com/tt51Storage/Simple-model-of-complex-dynamics-in-neuronal-cultures .
237. M. Tsodyks, A. Uziel, H. Markram. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses, J. Neuroscience, 20 (2000), 825–835.
238. M. Vedunova, T. Sakharnova, E. Mitroshina, M. Perminova, A. Pimashkin, Yu. Zakharov, A. Dityatev, I. Mukhina. Seizure-like activity in hyaluronidase-treated dissociated hippocampal cultures, Frontiers in Cellular Neuroscience, 149 (8) (2013), doi: 10.3389/fncel.2013.00149.
239. M. V. Vedunova, E. V. Mitroshina, T. A. Sakharnova, M. Yu. Bobrov, V. V. Bezuglov, L. G. Khaspekov, I. V. Mukhina. Effect of N-Arachidonoyl Dopamine on Activity of Neuronal

Network in Primary Hippocampus Culture upon Hypoxia Modelling, Bulletin of Experimental Biology and Medicine 156 (4) (2014), 461-464.
240. M.V. Vedunova, T.A. Mishchenko, E.V. Mitroshina, I.V. Mukhina. TrkB-mediated neuroprotective and antihypoxic properties of Brain-derived neurotrophic factor, Oxidative Med. Cell. Longevity, 2015, p. 9, 10.1155/2015/453901.
241. Zhouand, N.C. Danbolt. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain, Journal of Neural Transmission, 121 (8) (2014), 799-817.
242. I.Y. Tyukin, D. Iudin, F. Iudin, T. Tyukina, V. Kazantsev, I. Mukhina, A.N. Gorban, Simple model of complex dynamics of activity patterns in developing networks of neuronal cultures. PLoS One, Submitted
243. A. Dityatev, D.A. Rusakov. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. 21 (2), 353–359.
244. V Kazantsev, S Gordleeva, S Stasenko, A Dityatev -. A homeostatic model of neuronal firing governed by feedback signals from the extracellular matrix. // PLoS One. 2012. 7 (7), e41646.
245. A. Semyanov, D.M. Kullmann. Kainate receptor-dependent axonal depolarization and action potential initiation in interneurons. // Nat. Neurosci. 2001. 4 (7), 718–23.
246. M. Min, Z. Melyan, D. Kullmann. Synaptically released glutamate reduces gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic inhibition in the hippocampus via kainate receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999. 96 (17), 9932–7.
247. M.M. Rich, P. Wenner. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity // Trends Neurosci. 2007. 30 (3), 119–125.
248. G. Turrigiano Homeostatic signaling: the positive side of negative feedback. // Curr. Opin. Neurobiol. 2007. 17. (3), 318–324..
249. Kochlamazashvili G. et al. The Extracellular Matrix Molecule Hyaluronic Acid Regulates Hippocampal Synaptic Plasticity by Modulating Postsynaptic L-Type Ca 2 + Channels // Neuron. 2010. 67 (1), (116–128).
250. Dityatev A. et al. Activity-dependent formation and functions of chondroitin sulfate-rich extracellular matrix of perineuronal nets // Dev. Neurobiol. 2007, 67 (5), 570–588.
251. H. Hayani, I. Song, A. Dityatev. Increased Excitability and Reduced Excitatory Synaptic Input Into Fast-Spiking CA2 Interneurons After Enzymatic Attenuation of Extracellular Matrix, Front. Cell. Neurosci. 2018. 12. 149.
252. Y. Dembitskaya, I. Song, M. Doronin, A. Dityatev, and A. Semyanov. Effects of enzymatic removal of chondroitin sulfates on neural excitability and synaptic plasticity in the

hippocampal ca1 region // Proceeding of 9th FENS Meeting, Milan, Italy, 2014 , July 5-9. (2014).

253. H.R. Wilson, J.D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. // Biophys. J. 1972. 12 (1), 1–24.

254. R. Frischknecht, E.D. Gundelfinger. The brain's extracellular matrix and its role in synaptic plasticity // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2002. 970, 153–171. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8_7

255. I. Lazarevich, S. Stasenko, M. Rozhnova, E. Pankratova, A. Dityatev, V. Kazantsev Dynamics of the brain extracellular matrix governed by interactions with neural cells, arXiv:1807.05740 [q-bio.NC],

256. R. Yuste, 2015. From the neuron doctrine to neural networks. *Nature reviews neuroscience*, *16*(8), 487–497.;

257. G.E. Sedighi, G.H. Riazi, M.R.V. Mahdavi, T. Cheraghi, D. Atarod, S. Rafiei. Chronic, Long-Term Social Stress Can Cause Decreased Microtubule Protein Network Activity and Dynamics in Cerebral Cortex of Male Wistar Rats, Journal of Molecular Neuroscience, March 2015, Volume 55, Issue 3, pp 579–586

258. О.М. Широкова, Л. Е. Фрумкина, М. В. Ведунова, Е. В. Митрошина, Ю. Н. Захаров, Л. Г. Хаспеков, and И. В. Мухина. "Морфофункциональные закономерности развития нейронных сетей в диссоциированных культурах клеток гиппокампа." *Современные технологии в медицине*5, no. 2 (2013), 7-13.

259. L. Yu, Y. Yu, Energy-efficient neural information processing in individual neurons and neuronal networks, Journal of Neuroscience Research 95:2253–2266 (2017) https://doi.org/10.1002/jnr.24131.

260. S.D. Skaper Neurotrophic Factors: An Overview, in Neurotrophic Factors pp 1-17, series *Methods Mol. Biol.* Springer 2018;

261. P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba, M. Waśkow, A. Steliga, J. Moryś, BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity, Cellular and Molecular Neurobiology, April 2018, Volume 38, Issue 3, pp 579–593

262. O. von Bohlen und Halbach, V. von Bohlen und Halbach, BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function." *Cell and tissue research* Volume 373, Issue 3, pp 729–741 (2018).

263. G. Leal, P.M. Afonso, I.L. Salazar, and C.B. Duarte,. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain research*, *1621*, 2015, 82-101.

264. M. Mitre, A. Mariga, M.V. Chao. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. Clinical Science (Lond.). 2017 Jan 1;131(1):13-23.;
265. A. Patapoutian, L.F. Reichardt. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. Current opinion in neurobiology. 2001 Jun 1;11(3):272-80.
266. А.А. Гладков, М.В. Ведунова, С.А. Коротченко, Ю.Н. Захаров, А.Н. Балашова, И.В. Мухина. Развитие пространственно-временной структуры нейронной сети гиппокампа in vitro. Вестник Нижегородского университета им. НИ Лобачевского. 2011(2-2).;
267. Е.В. Митрошина, М.В. Ведунова, О.М. Широкова, Ю.Н. Захаров, Я.И. Калинцева, И.В. Мухина. Оценка динамики функционального состояния диссоциированной культуры клеток гиппокампа in vitro, Вестник Нижегородского университета им. НИ Лобачевского, 2-2, 283-286, 2011
268. О.М. Широкова, Л.Е. Фрумкина, М.В. Ведунова, Е.В. Митрошина, Ю.Н. Захаров, Л.Г. Хаспеков, И.В. Мухина, Морфофункциональные закономерности развития нейронных сетей в диссоциированных культурах клеток гиппокампа. *Современные технологии в медицине*, *5*(2), 6-13, 2013
269. T.V. Shishkina, T.A. Mishchenko, E.V. Mitroshina, O.M. Shirokova, A.S. Pimashkin, I.A. Kastalskiy,..., M.V. Vedunova, Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) counteracts hypoxic damage to hippocampal neural network function in vitro. *Brain research*, *1678*, 310-321 (2018).
270. R.M. Paredes, J.C., Etzler, L.T. Watts, W. Zheng, J.D. Lechleiter, Chemical calcium indicators. *Methods*, *46*(3), 143-151 (2008).
271. P. Vanden Berghe, Fluorescent molecules as tools to study Ca2+ signaling, mitochondrial dynamics and synaptic function in enteric neurons. Verh K Acad Geneeskd Belg. 66:5-6 (2004), 407-425
272. А.И.Рыбников, В.В. Дуденкова, М.С. Муравьева, Ю.Н. Захаров, Применение цифровых внеосевых голограмм для исследования изменений состояния живых нейронных культур Оптический журнал, 80 (7) (2013), 66-73.
273. D.A. Wagenaar, J. Pine, S.M. Potter, An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures, *BMC Neurosci*. 2006, 7:11, https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-11
274. E. Pennisi, Development cell by cell, Science, 362 (6421), 2018, 1344-1345.