

Штучний інтелект та генетичні предиктори як основа персоналізованого прогнозування перинатальної патології

Л. О. Турова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Інтеграція штучного інтелекту в медичну галузь для прогнозування перинатальної патології є одним із пріоритетних напрямків досліджень, пропонує більш точну, ефективну та інноваційну діагностику та скринінг.

Мета дослідження: розроблення моделі прогнозування перинатальної патології за допомогою штучної нейронної мережі (ШНМ) з вивченням міжгенних асоціацій досліджуваних та аналіз робочої інформаційної технології для попередження розвитку патології.

Матеріали та методи. Було проведено кореляційний аналіз між багатофакторними показниками разом із генетичними портретами як матері, так і дитини, що впливають на розвиток перинатальної патології. Розрахунки виконували за допомогою пакета MedCalc® Statistical Software (v.22.009).

Для математичного моделювання впливу генетичних факторів на розвиток перинатальної патології було обрано багатошаровий перцептрон. Для розрахунку вагових коефіцієнтів нейронів було обрано метод зворотного поширення помилки, прогностична точність якого становить 90%.

Результати. У ході дослідження було проаналізовано побудову та алгоритми роботи ШНМ, визначено суттєвий вплив генетичних портретів матері та дитини на розвиток перинатальної патології порівняно з іншими факторами. Виявлено, що навчання ШНМ прямо залежить від початкових вагових коефіцієнтів та порогів. Доведено, що метод може оцінити ступінь прогностичної значущості і взаємодію нових факторів з наявним набором. Це відрізняє його від традиційних статистичних методів.

Результати дослідження підтвердили, що підготовку вхідних і вихідних даних слід проводити способом масштабування для приведення даних в допустимий діапазон. Підкреслено, що застосування ШНМ у медицині сприяє автоматизації аналізу, обробленню великих обсягів клінічних даних та мінімізації ризику помилок.

Висновки. Головною особливістю ШНМ, які активно застосовуються в геномних дослідженнях, є їх швидка здатність до навчання, збіжність до оптимального рішення при збільшенні числа об'єктів і їх ефективність при роботі з варіабельними даними.

Прогнозування перинатальної патології за допомогою ШНМ із вивченням міжгенних асоціацій удосконалює підходи до надання медичної допомоги новонародженим та забезпечує попередження розвитку її віддалених наслідків у подальшому житті дитини.

Запропоновані методи прогнозу можуть бути використані при розробці методологічних підходів до створення Державної програми генетичного скринінгу серед населення України.

Ключові слова: штучний інтелект, генетичні предиктори, персоналізація, перинатальна патологія, прогнозування.

Artificial intelligence and genetic predictors as the basis of personalized prediction of perinatal pathology

L. O. Turova

Artificial intelligence integration into the medicine for prognosing perinatal pathology is one of the priority research areas, and offers more accurate, effective and innovative diagnosis and screening.

The objective: to develop a perinatal pathology forecasting model using an artificial neural network (ANN) with the study of intergenic associations of the investigated and to analyze the working information technology to prevent the development of pathology.

Materials and methods. Correlation analysis was conducted between multifactorial indicators along with genetic parameters of both the mother and the child, which influence the development of perinatal pathology. Calculations were performed using the package MedCalc® Statistical Software (v.22.009).

A multi-sphere perceptron was chosen for mathematical modeling of the influence of genetic factors on the development of perinatal pathology. To calculate the weight coefficients of neurons, the method of inverse error propagation was chosen, the predictive accuracy of which is 90%.

Results. During the study the structure and algorithms of the ANN were analyzed, the significant influence of genetic portraits of the mother and the child on the development of perinatal pathology compared to other factors was determined. It has been shown that the learning of ANN directly depends on the initial weighting coefficients and thresholds. It is proven that the method can estimate the degree of prognostic significance and the interaction of new factors with the available set. This distinguishes it from traditional statistical methods.

The results of the research confirmed that the preparation of input and output data should be carried out by the method of scaling to bring the data into the acceptable range. It is emphasized that the use of ANN in medicine contributes to the automation of analysis, the processing of large clinical data volumes, and the minimization of the risk of errors.

Conclusions. The main feature of ANN, which are actively used in genomic research, is its fast learning ability, convergence to the optimal solution when increasing the number of objects, and their efficiency when working with variable data.

Prognosing perinatal pathology with the help of ANN with the study of intergenic associations improves the approach to providing medical care to newborns and ensures the prevention of development of long-term outcomes in the future life of the child. The proposed method of prognosis can be used in the development of methodological approaches to the creation of the State program of genetic screening among the population in Ukraine.

Keywords: artificial intelligence, genetic predictors, personalization, perinatal pathology, prognosis.

Зниження перинатальної захворюваності і смертності є пріоритетним завданням сучасної медицини та важливим показником ефективності державної політики, спрямованої на покращення соціально-економічних умов з вирішальним значенням для зростання економічного потенціалу країни [1–3].

Війна в Україні суттєво вплинула на систему охорони здоров'я і, зокрема, на демографічну ситуацію. У багатьох регіонах, де відбуваються бойові дії, ситуація з перинатальною допомогою є критичною, що підвищує ризики для життя новонароджених [4, 5].

В умовах існуючих військових подій набуває особливої актуальності ефективне впровадження сучасних медичних технологій та персоналізованої медицини в систему охорони здоров'я [6–8]. Використання штучного інтелекту і досягнення в галузі генетики, геноміки, транскриптоміки, протеоміки, молекулярної біології, геної та білкової інженерії дозволяють розробляти та використовувати програми скринінгу з метою зниження і найголовніше – попередження перинатальної патології [5, 9–11].

Мета дослідження: створення моделі прогнозування перинатальної патології за допомогою нейронної мережі з вивченням міжгенних асоціацій досліджуваних та розроблення робочої інформаційної технології, яка дозволить широкому колу користувачів персоналізовано попереджати розвиток перинатальної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Початкові дані були зібрані й описані у попередньому дослідженні [12]. Проведено кореляційний аналіз між багаточисельними показниками разом із генетичними портретами як матері, так і дитини, що впливають на розвиток перинатальної патології. Розрахунки виконували за допомогою пакета MedCalc® Statistical Software (v.22.009).

Кореляційний аналіз продемонстрував суттєвий вплив генетичних портретів матері та дитини на розвиток перинатальної патології порівняно з іншими факторами. Для математичного моделювання взаємозв'язків між генетичними портретами обстежуваних і прогнозу перинатальної патології було використано штучну нейронну мережу (ШНМ), а саме – багаточаровий перцептрон. Для розрахунку вагових коефіцієнтів нейронів було обрано метод зворотного поширення помилки, який дозволяє у багато разів скоротити обчислювальні витрати на розрахунок градієнта порівняно з розрахунком за визначенням градієнта. Точність розрахунку становить 90%. Код програми зберігається в репозиторії системи Гітхаб.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання сучасних математичних методів моделювання складних систем генотипу людини дозволяють прогнозувати ускладнення, які можуть виникнути як на

етапі прегравідарної підготовки до вагітності, так і в будь-якому триместрі та протягом перинатального періоду. Нейронні мережі – один із типів математичних кейсів, що моделює взаємозв'язки та асоціації генотип–хвороба.

У більшості клінічних ситуацій одночасно діє безліч факторів, між якими існують складні взаємні впливи. Загальний ефект від двох чинників може перевищувати їх індивідуальну суму. Тому важливим аспектом отримання прогностичних і діагностичних даних на сучасному етапі стало використання методів обробки великих обсягів даних. Методи багатопараметричного аналізу і побудовані на їх принципі системи класифікації і прогнозу отримали застосування в кардіології, екстреній медицині, спортивній медицині, онкології та ін. Багато методів статистики, кластерний аналіз, нейронні мережі, експертні системи, потрібні матриці, головні компоненти, нечітка логіка (fuzzy) виникли або розвивалися для вирішення завдань медичної класифікації та прогнозу [13–17].

ШНМ відрізняються від інших методів математичного аналізу тим, що повторюють дедуктивні методи пошуку рішення. Більш того, нейронні мережі можуть включати практично необмежену кількість факторів для побудови прогнозу. Метод може також оцінити ступінь прогностичної значущості і взаємодію нових факторів з наявним набором. Це відрізняє його від традиційних статистичних методів. Особливістю методу ШНМ є те, що застосовувати інноваційні технології нейронних мереж значно простіше, ніж вивчати математичну статистику або нечітку логіку [18–24].

Нейронні мережі активно застосовуються в геномних дослідженнях. Головною особливістю ШНМ є їх швидка здатність до навчання, збіжність до оптимального рішення при збільшенні числа об'єктів і їх ефективність при роботі з варіабельними (sparse data) даними [18, 19, 25].

Традиційні статистичні методи: аналіз Кокса (Cox's proportional hazards) і метод логістичної регресії (logistic regression) менш дієві, проте мають сильні обмеження на стадії оцінювання отриманих результатів, коли аналізуються дані, що залежать від часу, і коли прогностичні фактори взаємодіють складним чином. Проте підвищення якості прогнозування можна досягти комбінацією методу ШНМ та інших методів прогнозування [25].

Отже, використання багаточисельних методів стає обов'язковою умовою аналізу медичних та біологічних даних. Водночас стандартні методи оцінки прогнозу мають низку недоліків і є незадовільними за величиною зафіксованих помилок. Розроблення нових інноваційних підходів для вирішення цих проблем є важливим практичним завданням.

Індивідуальний підхід до кожного маленького пацієнта, заснований на науковій інтерпретації результатів генетичного дослідження, їх зіставлення з даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження,

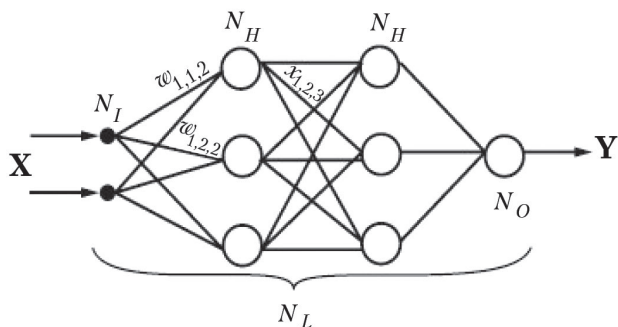


Рис. 1. Багатошаровий перцептрон

дозволяє здійснити ранню діагностику генетично детермінованих захворювань і запропонувати максимально ефективну схему профілактичних та лікувальних заходів для попередження розвитку патологічного процесу [26–29].

Вибір штучної нейронної мережі та теоретичне обґрунтування вибору

Під час дослідження було проаналізовано побудову та алгоритми роботи ШНМ. Для вирішення поставленої мети був використаний багатошаровий перцептрон (рис. 1).

Мережа складається з довільної кількості шарів нейронів. Нейрони кожного шару з'єднуються з нейронами попереднього і подальшого шарів за принципом «кожен з кожним». Перший шар (ліворуч) називають сенсорним або вхідним, внутрішні шари – прихованими або асоціативними, останній (праворуч на рис. 1 складається з одного нейрона) – вихідним або результативним [29, 30]. Кількість нейронів у шарах може бути довільною. Зазвичай у всіх прихованих шарах однакова кількість нейронів.

Позначимо кількість шарів і нейронів у шарі. Вхідний шар: \$N_I\$ нейронів; \$N_H\$ нейронів у кожному прихованому шарі; \$N_O\$ вихідних нейронів; \$x\$ – вектор вхідних сигналів мережі, \$y\$ – вектор вихідних сигналів.

Існує плутанина з підрахунком кількості шарів у мережі. Вхідний шар не виконує жодних обчислень, а лише розподіляє вхідні сигнали, тому іноді його враховують, іноді – ні. Позначимо через \$N_L\$ загальну кількість шарів у мережі, враховуючи вхідний.

Робота багатошарового перцептрона (БШП) описується формулами:

$$NET_{jl} = \sum_i w_{ijl} x_{ijl}$$

$$OUT_{jl} = F(NET_{jl} - \theta_{jl})$$

$$x_{ij(l+1)} = OUT_{jl}$$

де індексом \$i\$ завжди будемо позначати номер входу, \$j\$ – номер нейрона в шарі, \$l\$ – номер шару.

\$x_{ijl}\$ – \$i\$-й вхідний сигнал \$j\$-го нейрона в шарі \$l\$;

\$w_{ijl}\$ – ваговий коефіцієнт \$i\$-го входу нейрона номер \$j\$ в шарі \$l\$;

\$NET_{jl}\$ – сигнал \$NET\$ \$j\$-го нейрона в шарі \$l\$;

\$OUT_{jl}\$ – вихідний сигнал нейрона;

\$\theta_{jl}\$ – пороговий рівень нейрона \$j\$ в шарі \$l\$;

Введемо позначення: \$w_{jl}\$ вектор-стовпець ваг для всіх входів нейрона \$j\$ в шарі \$l\$; \$W_l\$ – матриця ваг всіх нейронів

у шарі \$l\$. У стовпцях матриці розташовані вектори \$w_{jl}\$. Аналогічно \$x_{jl}\$ – вхідний вектор-стовпець шару \$l\$.

Кожен шар розраховує нелінійне перетворення від лінійної комбінації сигналів попереднього шару. Звідси видно, що лінійна функція активації може застосовуватися тільки для тих моделей мереж, де не потрібно послідовне з'єднання шарів нейронів один за одним. Для багатошарових мереж функція активації повинна бути нелінійною, інакше можна побудувати еквівалентну одношарову мережу, і багатошаровість виявляється непотрібною. Якщо застосована лінійна функція активації, то кожен шар буде давати на виході лінійну комбінацію входів. Наступний шар дасть лінійну комбінацію виходів попереднього, а це еквівалентно одній лінійній комбінації з іншими коефіцієнтами і може бути реалізовано у вигляді одного шару нейронів [30–33].

Багатошарова мережа може формувати на виході довільну багатовимірну функцію при відповідному виборі кількості шарів, діапазону зміни сигналів і параметрів нейронів. Як і ряди, багатошарові мережі виявляються універсальним інструментом апроксимації функцій. Видно відмінність роботи нейронної мережі від розкладання функції в ряд:

Ряд: $f(x) = \sum c_i f_i(x)$

Нейронна мережа: $f(x) =$

$$F \left(\frac{\sum_{i_1}^{N_1} w_{i_1 N_1} \dots \sum_{i_2}^{N_2} w_{i_2 j_2} F \left(\sum_{i_1}^{N_1} w_{i_1 j_1} x_{i_1 j_1} - \theta_{j_1} \right) - \theta_{j_2} \dots - \theta_{j_N}}{\text{шар 1}} \right)$$

шар 2

шар \$N\$

За рахунок послідовного розрахунку лінійних комбінацій і нелінійних перетворень досягається апроксимація довільної багатовимірної функції при відповідному виборі параметрів мережі.

У багатошаровому перцептроні немає зворотного зв'язку. Такі моделі називаються мережами прямого поширення. Вони не володіють внутрішнім станом і не дозволяють без додаткових прийомів моделювати розвиток динамічних систем [31–33].

Підготовка вхідних і вихідних даних

Дані, що подаються на вхід мережі і знімаються з виходу, повинні бути правильно підготовлені. Один з поширених способів – масштабування:

$$x = (x' - m)c,$$

де \$x'\$ – вихідний вектор, \$x\$ – масштабований. Вектор \$m\$ – середнє значення сукупності вхідних даних; \$c\$ – масштабний коефіцієнт.

Масштабування бажане, щоб привести дані в допустимий діапазон. Якщо цього не зробити, то можуть виникнути деякі проблем, а саме:

- 1) нейрони вхідного шару або будуть в постійному насиченні (\$|m|\$ великий, дисперсія вхідних даних мала), або будуть весь час загальмовані (\$|m|\$ малий, дисперсія мала);
- 2) вагові коефіцієнти приймуть дуже великі або дуже малі значення при навчанні (залежно від дисперсії), внаслідок чого процес навчання буде більш тривалим і знизиться точність.

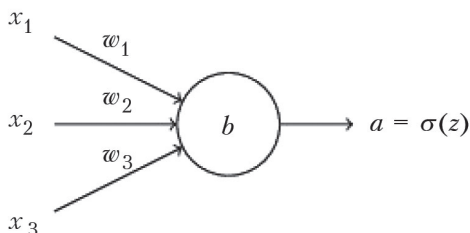


Рис. 2. Схема формального нейрону

Розглянемо набір вхідних даних для мережі з одним входом:

$$\{x^{(s)}\} = \{10, 10,5, 10,2, 10,3, 10,1, 10,4\}$$

Якщо функція активації – гіперболічний тангенс з безліччю значень, то при вагових коефіцієнтах близько одиниці нейрони вхідного шару опиняться в насиченні для всіх $x^{(s)}$. Застосуємо масштабування з $m = 10,2$ і $c = 4$. Це дасть значення в допустимих межах $(-1; 1)$.

Виходи мережі масштабуються так само. Оскільки ми самі обираємо зміст вихідного вектора при створенні мережі, то повинні підготувати дані так, щоб діапазон зміни вихідних сигналів лежав на робочій ділянці функції активації.

Оптимізація навчання нейронної мережі

Використовуючи зворотне поширення помилки та квадратичну функцію цілі, ми очікували, що нейронна мережа буде навчатися швидко на її помилках. Але цього не було отримано на практиці.

Введення крос-ентропії як функції цілі

Щоб розібратися з цією проблемою, розглянемо детальніше нейрон (рис. 2).

Ми будемо навчати нейрон досить легкому завданню – на вхід 1 необхідно отримати вихід 0. Це досить тривіальна задача, яку ми можемо вирішити, виставивши ваги та поріг руками, без використання алгоритму зворотного поширення помилки. Цей приклад досить ясно розкриває алгоритм градієнтного спуску.

Встановимо початкові ваги наприклад 0.6 та початковий поріг 0.9. Цього достатньо для початку навчання мережі. З цими початковими умовами ми отримуємо вихід = 0.82, що досить далеко від бажаного виходу 0. Запустивши алгоритм навчання, отримаємо графік залежності функції помилок від кількості епох (рис. 3).

За даними рис. 3 нейрон досить швидко навчається та встановлює необхідні ваги та пороги для того, щоб отримати бажаний вихід 0. Змінимо початкові умови та встановимо початкові ваги та поріг на значенні 2. У цьому випадку мережа розраховує вихід 0.98, що зовсім не співпадає з бажаним. Запустивши алгоритм, мережа навчається і ми отримуємо графік, зображений на рис. 4.

На рис. 4 показано, що навчання почалося досить повільно. Для перших 150 епох навчання ваги та пороги не змінювалися значуще та помилка змінювалася дуже повільно. Згодом алгоритм стає швидшим та вихід мережі стає ближче до необхідного значення 0.

Цей приклад ілюструє, що навчання нейронної мережі дуже залежить від початкових вагових коефіцієнтів та порогів. Тому необхідно з'ясувати, чому ми спостерігаємо саме таку поведінку.

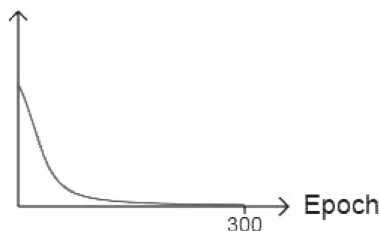


Рис. 3. Залежність значення квадратичної функції цілі від кількості епох навчання

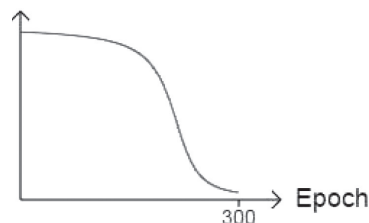


Рис. 4. Залежність значення квадратичної функції цілі від кількості епох навчання

Відомо, що нейрон навчається зміною вагових коефіцієнтів та порогів зі швидкістю, яка визначається частинними похідними від функції цілі $\partial C/\partial w$ та $\partial C/\partial b$. Отже, можна зробити висновок, що повільне зменшення функції цілі, та, як наслідок, повільне навчання, спричинене малими (близькими до 0) похідними. Замінімо квадратичну цільову функцію (тут номер формули), вихід (символ виходу) на $\sigma(z)$, де $z = wx + bz = wx + b$. Використовуючи таку саму диференційну схему, отримаємо такі вирази:

$$\frac{\partial C}{\partial w} = (a - y)\sigma'(z)x = a\sigma'(z)$$

$$\frac{\partial C}{\partial b} = (a - y)\sigma'(z) = a\sigma'(z),$$

де, у нашому випадку, $x = 1$ та $y = 0$. Для того, щоб зрозуміти поведінку цих виразів, розглянемо більш детально $\sigma'(z)$. З графіку сигмоїдної функції (див. рис. 4) видно, що коли вихід нейрону близький до 1, крива стає досить рівною та пологою, тому $\sigma'(z)$ приймає малі значення, а з ним і значення часткових похідних (номер формули вище). Така сама поведінка притаманна і більшим нейронним мережам.

Для вирішення проблеми повільного навчання необхідно обрати цільову функцію, яка не матиме $\sigma'(z)$ у часткових похідних. У цьому випадку часткові похідні будуть мати вигляд:

$$\frac{\partial C}{\partial w_j} = x_j(a - y)$$

$$\frac{\partial C}{\partial b} = (a - y)$$

Замінивши похідну по порогам, отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial b} = \frac{\partial C}{\partial a} \sigma'(z).$$

Використовуючи $\sigma'(z) = \sigma(z)(1 - \sigma(z)) = a(1 - a)$, отримаємо:

$$\frac{\partial C}{\partial b} = \frac{\partial C}{\partial a} a(1 - a)$$

$$\frac{\partial C}{\partial a} = \frac{a - y}{a(1 - a)}$$

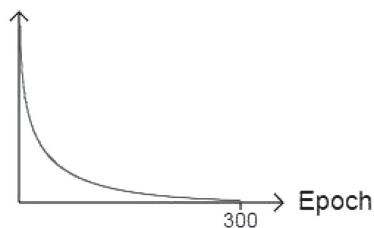


Рис. 5. Залежність значення крос-ентропії від кількості епох навчання

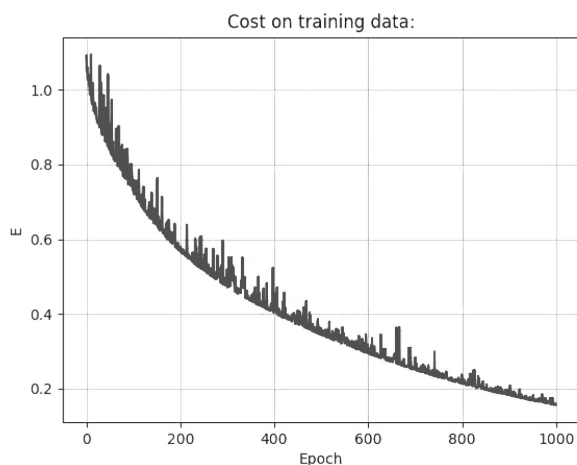


Рис. 6. Залежність значення крос-ентропії від кількості епох навчання на тренувальних даних з генетичними портретами обстежуваних

Інтегруючи останній вираз по a , отримуємо:

$$C = - [y \ln a + (1 - y) \ln(1 - a)] + constant.$$

Це функція цілі, яка була отримана для одного вхідного вектора. Для розрахунку функції для всіх векторів необхідно використовувати вираз:

$$C = - \frac{1}{n} \sum_x [y \ln a + (1 - y) \ln(1 - a)] + constant.$$

Отримана функція називається крос-ентропією.

Дві властивості дозволяють інтерпретувати цю функцію як функцію цілі. По-перше, $C > 0$, по-друге, якщо вихід нейрону близький до бажаного для всіх вхідних векторів, то крос-ентропія буде близька до 0. Отже, ця функція має такі самі якісні характеристики, як і квадратична. Чим же вона краще її?

Обраховуючи часткові похідні по вагам, ми маємо:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial w_j} &= - \frac{1}{n} \sum_x \left(\frac{y}{\sigma(z)} - \frac{(1-y)}{1-\sigma(z)} \right) \frac{\partial \sigma}{\partial w_j} = \\ &= - \frac{1}{n} \sum_x \left(\frac{y}{\sigma(z)} - \frac{(1-y)}{1-\sigma(z)} \right) \sigma'(z) x_j. \end{aligned}$$

Спростивши вираз, отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial w_j} = \frac{1}{n} \sum_x \frac{\sigma'(z) x_j}{\sigma(z)(1-\sigma(z))} (\sigma(z) - y).$$

Використовуючи вираз для сигмоїди та замінивши $\sigma'(z) = \sigma(z)(1-\sigma(z))$, отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial w_j} = \frac{1}{n} \sum_x x_j (\sigma(z) - y),$$

який не містить похідної $\sigma'(z)$.

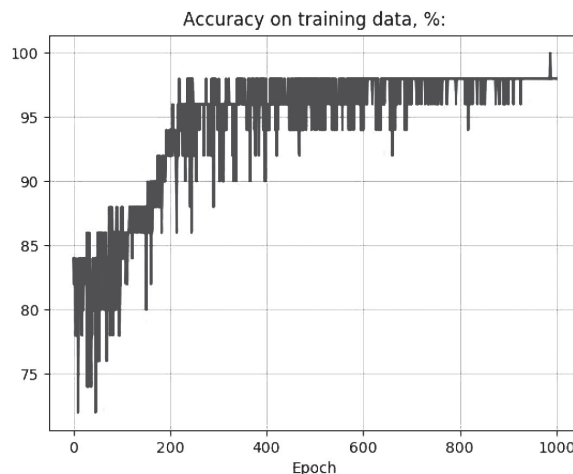


Рис. 7. Залежність значення точності від кількості епох навчання на тренувальних даних з генетичними портретами обстежуваних

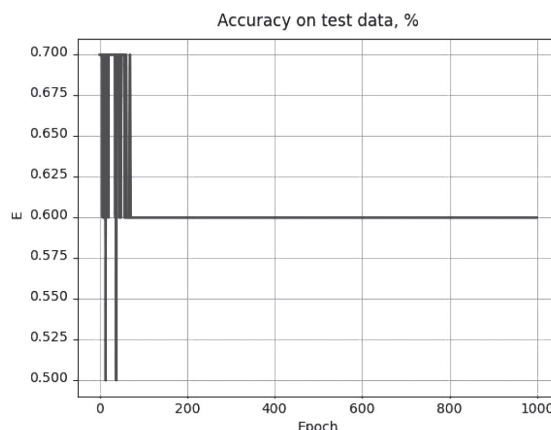


Рис. 8. Залежність значення точності від кількості епох навчання на тестових даних з генетичних портретів обстежуваних

Використавши крос-ентропію як функцію цілі, отримаємо графік, зображений на рис. 5.

Імплементувавши функцію крос-ентропії для нашої мережі та запустивши мережу навчатися на даних з генами жінок, отримаємо графіки, зображені на рис. 6–8.

Визначено, що після ~150 епохи точність мережі на тестових даних починає коливатися та навіть падати (див. рис. 8). Проте, з іншого боку, точність для даних для навчання зростає та функція цілі падає.

Отже, збільшення кількості епох навчання може спричинити проблему перенавчання, коли функція цілі продовжує падати до 0 та кількість вірно розрахованих виходів (точність) буде падати. З точки зору даних, на яких мережа навчалася, вона класифікує вектори коректно, але для даних для валідації розрахунки вона робить некоректно.

Регуляризатор як керуючий параметр функції цілі

Припустимо, що нейронна мережа має малі ваги. Це впливає на те, що поведінка нейронної мережі досить слабо залежить від поданих векторів, а малі зміни у поданих даних не приведуть до змін на виході мережі.

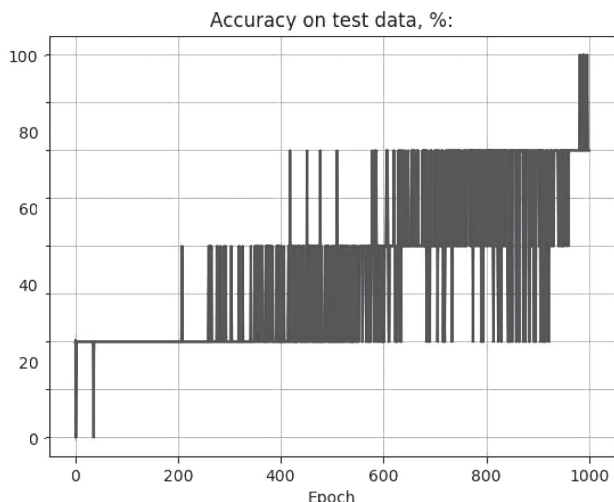


Рис. 9. Залежність значення точності від кількості епох навчання на тестових даних з генетичними портретами жінок

З іншого боку, мережі з великими ваговими коефіцієнтами оброблятимуть незначні зміни в поданому векторі та будуть видавати значні зміни на виході.

Отже, мережа з великими вагами має більш генералізуючі корисні якості, а мережа з малими – більш детальні. Для вирішення питання вибору золотої середини між генералізацією та детальним запам'ятовуванням даних та шумів необхідно ввести деякий керуючий параметр, який буде регулювати швидкість збільшення або зменшення вагових коефіцієнтів.

Подолати цю проблему можна за допомогою технік регуляризації. Головна ідея цієї техніки – додати додатковий доданок до функції цілі, який є регулюючим параметром із сумою квадратів вагових коефіцієнтів:

$$C = -\frac{1}{n} \sum_{xj} [y_j \ln a_j^L + (1 - y_j) \ln(1 - a_j^L)] + \frac{\lambda}{2n} \sum w^2$$

Інтуїтивно, цей доданок регулює вплив вагових коефіцієнтів на функцію цілі. Коли λ мала, ми зменшуємо оригінальну функцію цілі, коли λ велика, ми зменшуємо ваги.

Часткові похідні з урахуванням регуляризатора будуть мати вигляд:

$$\frac{\partial C}{\partial w} = \frac{\partial C_0}{\partial w} + \frac{\lambda}{n} w$$

$$\frac{\partial C}{\partial b} = \frac{\partial C_0}{\partial b}$$

Перша частина може бути розрахована за допомогою формул.

Формули для розрахунку вагових коефіцієнтів матимуть такий вигляд:

$$w \rightarrow w - \eta \frac{\partial C_0}{\partial w} - \frac{\eta \lambda}{n} w = \left(1 - \frac{\eta \lambda}{n}\right) w - \eta \frac{\partial C_0}{\partial w}$$

Імплементувавши необхідні зміни в алгоритмі, отримуємо такий графік точності роботи мережі на тестових даних (рис. 9).

Як видно з рис. 9, точність не падає, чого ми і прагнули.

Кореляційний аналіз продемонстрував суттєвий вплив генетичних портретів матері та дитини на розвиток перинатальної патології порівняно з іншими факторами. Тому дослідження генетичних предикторів з використанням математичного прогнозування на основі штучного інтелекту мають перспективу широкого використання в галузі точної персоналізованої медицини.

Отже, багат шаровий перцептрон, як приклад нейронної мережі, має досить гнучку структуру і може вирішувати велику кількість завдань. Тому для моделювання впливу генетичних факторів на розвиток перинатальної патології було обрано саме цей метод, завдяки якому вдалося досягти прогностичної точності 90%.

Нейронні мережі є одним із пріоритетних напрямків досліджень у галузі штучного інтелекту. В Україні вперше було застосовано метод штучного інтелекту у прогнозуванні перинатальної патології на основі генетичних предикторів матері та дитини.

В якості розробленого алгоритму персоналізованого прогнозу перинатальної патології на основі генетичного портрету майбутньої мами наводимо програму (рис. 10), яку можна встановити на будь-який носій і використовувати в якості прогностичного інструменту при зверненні подружньої пари чи вагітної до медичної устави.

Крім того, на основі використання інноваційних методів прогнозування було розроблено практичний

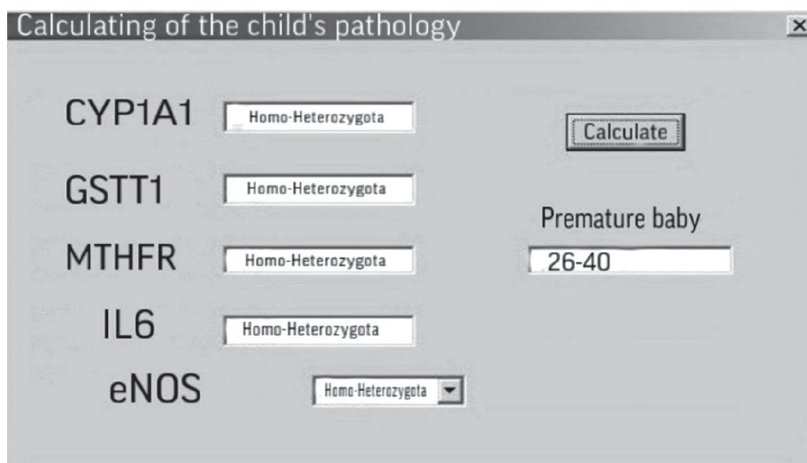


Рис. 10. Приклад розробленої програми

алгоритм обстеження родини на всіх етапах розвитку дитини з метою зниження/невільювання захворюваності у майбутньому дорослому житті. Це зменшить втрати на збереження здоров'я та лікування як дитини, так і дорослої людини.

Розроблена програма може використовуватися в практичній медицині для прогнозування перинатальної патології при наданні медичної допомоги населенню на всіх її рівнях, починаючи з первинної ланки. Застосування прогностичного показника дозволить не тільки поліпшити стратифікацію ризику, але і своєчасно проводити терапію для запобігання прогресуванню патології вагітності та ускладнень перинатального періоду.

ВИСНОВКИ

Прогнозування перинатальної патології за допомогою нейронної мережі із вивченням міжгенних асоціацій дозволить своєчасно провести профілактику та персоналізовану корекцію ранніх проявів перинатальної патології, що удосконалює підходи до надання медичної допомоги новонародженим та забезпечує

попередження розвитку її віддалених наслідків у подальшому житті дитини.

Запропоновані методи прогнозу можуть бути використані при розробленні методологічних підходів до створення Державної програми генетичного скринінгу серед населення України та для впровадження моделі персоналізованої медицини в умовах реформування спроможної мережі закладів охорони здоров'я з метою профілактичних заходів генетично зумовленої патології.

Перспективи подальших досліджень: на базі ядра створеної програми імплементується додаток, який буде використовуватися для профілактики перинатальної патології та впровадження необхідних попереджувальних заходів під час прегравідарної підготовки та на ранніх термінах вагітності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Відомості про автора

Турова Людмила Олександрівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 590-62-71. *E-mail:* Turova_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4481-3009

Information about the author

Turova Liudmyla O. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 590-62-71. *E-mail:* Turova_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4481-3009

ПОСИЛАННЯ

1. World Health Organization, Government of South Australia. Adelaide statement on health in all policies: moving towards a shared governance for health and well-being [Internet]. Geneva: WHO; 2010. 4 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44365>.
2. Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. Evolution of infant mortality in Ukraine. *Modern Pediatr Ukr.* 2021;113(1):6-14. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.
3. Östlin P, Schrecker T, Sadana R, Bonnefoy J, Gilson LA, Hertzman C, et al. Priorities for research on equity and health: Implications for global and national priority setting and the role of WHO to take the health equity research agenda forward [Internet]. Geneva: WHO; 2010. Available from: doi: 10.1371/journal.pmed.1001115.
4. International Organization for Migration. Ukraine Internal Displacement Report. General Population Survey Round 5 [Internet]. International Organization for Migration; 2022. 13 p. Available from: <http://surl.li/tudiv>.
5. Vezhnovets TA, Korotkyi OV, Orabina TM, Gurianov VG, Marushko YV, Pysariev AO. Mathematical modeling of the dynamics of newborns' morbidity and mortality in Ukraine by 2026. *Modern Pediatr Ukr.* 2024;139(3):37-45. doi: 10.15574/SP.2024.139.37.
6. Qoronfleh MW, Chouchane L, Mifsud B, Al Emadi M, Ismail S. The future of medicine, healthcare innovation through precision medicine: policy case study of Qatar. *Life Sci Soc Policy.* 2020;16(1):12. doi: 10.1186/s40504-020-00107-1.
7. Turova LO, Vezhnovets TA, Kurchenko AI. Medical genetics as a basis for personalized medicine in contemporary Ukraine. *Wiad Lek.* 2024;77(11):2340-47. doi: 10.36740/WLek/197123.
8. Algahtani MS. Assessment of Pharmacist's Knowledge and Perception toward 3D Printing Technology as a Dispensing Method for Personalized Medicine and the Readiness for Implementation. *Pharmacy (Basel).* 2021;9(1):68. doi: 10.3390/pharmacy9010068.
9. Pritchard D, Hulick PJ, Wells CJ. The integration of personalized medicine into health systems: progress and a path forward. *Per Med.* 2021;18(6):527-31. doi: 10.2217/pme-2021-0102.
10. Vogenberg FR, Isaacson Barash C, Pursel M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into therapeutics. *P.T.* 2010;35(10):560-76.
11. Slabkiy GO, Dudnyk SV, Shcherbinska OS, Butusov AD, Kozodayev SP, et al. Trends and structure of infant mortality in Ukraine. *Ukr Health Nation.* 2024;(2):27-34. doi: 10.32782/2077-6594/2024.2/05.
12. Turova L, Kurchenko A. Immunogenetic predictors of risk of miscarriage. *Immunol Allergol Sci Pract.* 2020;(3-4):79-87. doi: 10.37321/immunology.2020.3-4-09.
13. Atkov OYu, Gorokhova SG, Sboev AG, Gerozov EV, Muraseyeva EV, Moroshkina SY, et al. Coronary Heart Disease Diagnosis by Artificial Neural Networks Including Genetic Polymorphisms and Clinical Parameters. *J Cardiol.* 2012;59(2):190-4.
14. Moghaddasi H., Mahmoudi L., Sajadi S. Comparing the Efficiency of Artificial Neural Network and Gene Expression Programming in Predicting Coronary Artery Disease. *J Health Med Inform.* 2017;8(2):1-5. doi: 10.4172/2157-7420.1000250.
15. Korablev NM, Ivaschenko GS. Parallel immune algorithm of short-term forecasting based on model of clonal selection. *RIC.* 2014;5(2):73-8. doi: 10.15588/1607-3274-2014-2-11.
16. Ivaschenko GS, Korablev NM. Time series forecasting on the basis of the case-based reasoning using the models of artificial immune systems. *System Technol.* 2014;95(6):43-51.
17. Mohammed AS, Ivaschenko H, Filimonchuk T, Ivanisenko I, Barkovska O. Green Hybrid Models Based on Clonal Selection and Case-based Reasoning for Short-term Time Series Forecasting. *J Green Eng.* 2020;10(5):2139-54.
18. Avirmed S, Khuanbai Y, Sanjaajants A, Selenge B, Dagvadorj BU, Ohashi M. Modifying Effect of Smoking on GSTM1 and NAT2 in Relation to the Risk of Bladder Cancer in Mongolian Population: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(8):2479-85. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2479.
19. Bonilla C, Albuquerque SV, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Scheffer MC. Medical geneticists, genetic diseases and services in Brazil in the age of personalized medicine. *Per Med.* 2022;19(6):549-63. doi: 10.2217/pme-2021-0153.
20. Lorencin I, Andelić N, Španjol J, Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. *Artif Intell Med.* 2020;102:101746. doi: 10.1016/j.artmed.2019.101746.
21. Website of the Neural Network and Deep Learning [Internet]. Available from: <http://neuralnetworksandsdeeplearning.com/index.html>.
22. Website of the Artificial Intelligence Portal [Internet] Available from: <http://www.aiportal.ru/articles/neural-networks>.
23. Engelbrecht AP, Cloete I, Zurada JM. Determining the significance input parameters using sensitivity analysis. In: *Proceeding of International Workshop on Artificial Neural Network; Malaga. Malaga;* 2001, p. 382-8.

24. Henderson R. Analysis of multivariate survival data. New York: Springer; 2000. 542 p.
25. Yen GG, Meesad P. Constructing a fuzzy rule-based system using the ILFN network and Genetic Algorithm. *Int J Neural Syst.* 2001;11(5):427-43. doi: 10.1142/S0129065701000618.
26. Burger J, Epskamp S, van der Veen DC, Dablander F, Schoevers RA, Fried EI, et al. A clinical PREMISE for personalized models: Toward a formal integration of case formulations and statistical networks. *J Psychopathol Clin Sci.* 2022;131(8):906-16. doi: 10.1037/abn0000779.
27. Cinti C, Trivella MG, Joulie M, Ayoub H, Frenzel M; International Consortium for Personalised Medicine and Working Group 'Personalised Medicine in Healthcare' (WG2). The Roadmap toward Personalized Medicine: Challenges and Opportunities. *J Pers Med.* 2024;14(6):546. doi: 10.3390/jpm14060546.
28. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539.
29. Ali R, Hussain J, Lee SW. Multilayer perceptron-based self-care early prediction of children with disabilities. *Digit Health.* 2023;(9):20552076231184054. doi: 10.1177/20552076231184054.
30. Colakoglu N, Akkaya, B. Comparison of multi-class classification algorithms on early diagnosis of heart diseases. In: *Material y-BIS 2019 Conference: Recent Advances in Data Science and Business Analytics.* 2019 Sep 25-28; Istanbul. Istanbul; 2019, p. 162-72.
31. Bikku T. Multi-layered deep learning perceptron approach for health risk prediction. *J Big Data.* 2020;50(7):1-14. doi: 10.1186/s40537-020-00316-7.
32. Panesar A. *Machine learning and AI for healthcare.* Coventry, UK: Springer; 2019. 428 p.
33. Bento C. Multilayer Perceptron explained with a real-life example and python code: sentiment analysis [Internet]. *Towards Data Science.* 2021. Available from: <https://medium.com/towards-data-science/multilayer-perceptron-explained-with-a-real-life-example-and-python-code-sentiment-analysis-cb408ee93141>.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2025. – Дата першого рішення 14.01.2025. – Стаття подана до друку 17.02.2025