Машинное обучение при анализе данных УФ-индуцированной флуоресцентной спектроскопии в диагностике болезни Паркинсона

© Н.П. Байнаев-Мангилев[1], В.В. Салмин[1,2,3], М.В. Ершова[4], Е.О. Иванова[4], С.Н. Иллариошкин[4]

[1] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Москва, Россия
[2] Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет),
Москва, Россия
[3] Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ“,
Москва, Россия
[4] ФГБНУ „Российский центр неврологии и нейронаук“,
Москва, Россия

e-mail: nick.bainaev@gmail.com

Поступила в редакцию 25.11.2025 г.
В окончательной редакции 23.01.2026 г.
Принята к публикации 27.03.2026 г.

Продемонстрирован новый подход к диагностике болезни Паркинсона (БП), основанный на анализе УФ-индуцированной автофлуоресценции кожи с использованием методов машинного обучения. В исследование включены 123 участника (23 контрольных, 16 пациентов с неспецифическими неврологическими нарушениями и 84 пациента с БП). Спектральные данные обработаны методом главных компонент (редукция с 150 до 30 признаков) и классифицированы пятью алгоритмами. Лучшие результаты достигнуты полносвязной нейронной сетью (ROC-AUC = 0.80, чувствительность = 0.92) и логистической регрессией (ROC-AUC = 0.79). Результаты подтверждают потенциал неинвазивной спектроскопии кожи как скринингового инструмента для ранней диагностики БП в клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, флуоресценция, оптическая спектроскопия, кожа, аберрантные белки, конечные продукты гликирования, машинное обучение, нейронные сети, диагностика.

DOI: 10.61011/OS.2026.05.63342.66-25

1. Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся характерными двигательными симптомами: тремором покоя, брадикинезией, мышечной ригидностью и постуральной нестабильностью. Помимо моторных нарушений, заболевание нередко проявляется когнитивным снижением, депрессивными состояниями, вегетативной дисфункцией и расстройствами сна [1]. Болезнь Паркинсона занимает второе место среди нейродегенеративных заболеваний после болезни Альцгеймера. С начала 1990-х годов распространенность БП в мире удвоилась, и к 2019 году число пациентов превысило 8.5 миллионов человек. Патология характеризуется высокой динамикой роста инвалидизации и смертности [2]. Несмотря на успехи симптоматической терапии, эффективного нейропротективного лечения на сегодняшний день не существует, что делает задачу своевременной диагностики одной из ключевых в борьбе с прогрессированием заболевания. Однако на доклинических стадиях выявление БП осложнено неспецифичностью начальных проявлений и ограниченностью существующих диагностических инструментов. Как правило, диагноз основывается на клинической оценке симптомов. Между тем обновленные эпидемиологические данные Американской ассоциации БП демонстрируют устойчивый рост числа новых случаев, что подчеркивает необходимость внедрения чувствительных и неинвазивных диагностических подходов [3].

Ключевым звеном патогенеза БП считается аномальная агрегация альфа-синуклеина — белка, накапливающегося не только в структурах центральной нервной системы, но и в периферических тканях, включая эпидермис и кожные нервные окончания [4]. Доказано, что такие накопления могут способствовать формированию хронического воспалительного состояния кожи, ассоциированного с активностью рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) [5]. Конечные продукты гликирования (AGEs) и их взаимодействие с альфа-синуклеином оказывают влияние на спектры аутофлуоресценции тканей, что отражает характерные биохимические изменения в коже пациентов с БП [6]. Одновременно нарушение метаболизма меланина при БП [7] может уменьшать оптическое поглощение кожи в определенных спектральных диапазонах, что создает дополнительные возможности для неинвазивного анализа оптических параметров тканей. На этом фоне возрастают перспективы использования оптической биопсии — технологии, основанной на неинвазивном анализе оптического отклика тканей. Такой метод позволяет выявлять структурно-метаболические изменения на кле-

точном уровне без необходимости забора биоматериала. Исследование Wu и соавторов показало, что параметры флуоресценции кожи и ногтевых пластин могут служить прогностическими маркерами БП, демонстрируя статистически значимую корреляцию с наличием заболевания [8].

Ранее полученные нами результаты по неинвазивной УФ-индуцированной *in vivo* спектроскопии кожи продемонстрировали высокий потенциал данного метода в качестве инструмента для оценки нейродегенерации при БП [9]. В ходе эксперимента были выявлены отчетливые различия спектров излучения между контрольной группой и группой пациентов с БП. Мы предположили, что спектральные отличия, зафиксированные в отдельных диапазонах, вероятно, отражают метаболические нарушения, связанные с периферическим накоплением альфа-синуклеина и сопутствующими изменениями биохимического профиля тканей и могут маркировать системные метаболические нарушения, ассоциированные с прогрессированием нейродегенерации. Таким образом, оптическая биопсия тканей представляет собой перспективное направление для создания неинвазивных инструментов ранней оценки нарушений метаболизма, патогенетически связанных с БП. Дальнейшее развитие спектроскопических и машинно-обучающих подходов для анализа биофотонных сигналов может существенно повысить точность и воспроизводимость предиктивных моделей диагностики.

Цель настоящей работы состояла в разработке и валидации метода автоматизированной классификации пациентов с БП на основе спектральных характеристик УФ-индуцированной автофлуоресценции кожи с применением алгоритмов машинного и глубинного обучения, а также в оценке диагностической ценности данного подхода для потенциального использования в клинической практике.

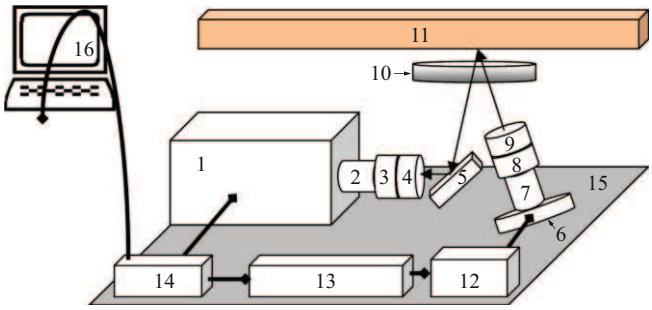


Рис. 1. Функциональная схема спектрофлуориметра: *1* — спектрометр, *2* — муфта SMA905, *3* — интерференционный отрезающий светофильтр, *4* — конденсорная линза, *5* — поворотное зеркало, *6* — УФ светодиод, *7* — муфта, *8* — конденсорная кварцевая линза, *9* — светофильтр (стекло Вуда), *10* — кварцевое окно, *11* — исследуемый объект, *13* — аппаратно-программное устройство управления светодиодом, *14* — USB-концентратор, *15* — металлическая монтажная пластина, *16* — компьютер.

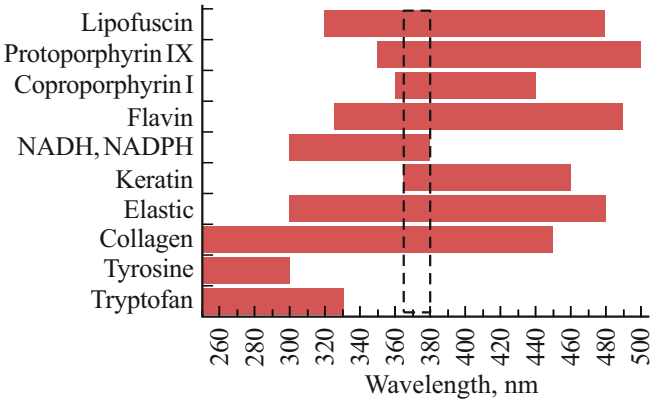


Рис. 2. Полосы интенсивного поглощения основных тканевых флуорофоров.

2. Материалы и методы

Описание спектрофлуориметра

Функциональная схема спектрофлуориметра включает следующие элементы (рис. 1): информация о спектрах получается с помощью спектрометра; излучение от исследуемого объекта поступает в спектрометр через кварцевое окно, поворотное зеркало, конденсорную линзу и интерференционный отрезающий светофильтр, которые устанавливаются с помощью муфты SMA905 на входной апертуре спектрометра. Для возбуждения флуоресценции используется псевдопродольное освещение УФ-светодиодом, излучение которого фокусируется для получения параллельного пучка с помощью конденсорной кварцевой линзы и фильтруется от паразитной флуоресценции с помощью светофильтра. В качестве последнего возможно использование стекла Вуда. УФ-светофильтр, линза и светодиод соединяются между собой посредством соответствующей муфты. Для синхронного с запуском спектрометра включения и выключения светодиода используется аппаратно-программное устройство управления светодиодом. Сигнал с устройства управления подаётся на драйвер светодиода, обеспечивающий необходимый уровень тока с помощью встроенного аккумулятора (не показан). Зарядка аккумулятора осуществляется от цепи питания устройства управления. Запуск сигнала измерения осуществляется по команде с компьютера. Для подключения USB-устройств — спектрометра и контроллера — используется USB-концентратор. Передача данных на компьютер и питание прибора осуществляются посредством USB-кабеля. Компоненты спектрофлуориметра, кроме выходного окна, монтируются на жёсткой металлической монтажной пластине, которая выполняет дополнительную функцию охлаждения спектрометра и размещается внутри корпуса прибора.

Протокол регистрации УФ-индуцированной аутофлуоресценции кожи

У всех участников исследования проводилась регистрация спектральных характеристик УФ-индуцированной автофлуоресценции кожных покровов с применением оригинального портативного спектрофлуориметра с УФ-светодиодным источником возбуждения (центральная длина волны 375 nm) на базе спектрометра STS-VIS OCEAN OPTICS. Дополнительная калибровка спектральной чувствительности детектора не производилась. Измерения выполнялись на вентральной поверхности предплечья. Спектральный анализ охватывал диапазон электромагнитного излучения от 400 до 680 nm с дискретностью регистрации 1.87 nm (всего 150 точек спектра). С целью элиминации влияния суточных флуктуаций метаболической активности тканей и связанных с ними колебаний интенсивности автофлуоресценции все измерения проводились в первой половине дня. С каждой точки спектр снимался 8 раз. Измерение одного спектра занимало с учетом снятия темнового сигнала 8 s. Относительный разброс амплитудного значения спектров составлял не более 1%.

Задача контроля метаболического статуса по спектру аутофлуоресценции кожи включает возбуждение флуоресценции флуорофоров, входящих в ее состав. Как видно из представленных на рис. 2 данных, области полос поглощения большинства наиболее значимых флуорофоров имеют пересечение в области 365–380 nm.

При люминесцентном анализе живых клеток наибольший интерес представляют восстановленные формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН и НАДФН), имеющие пик полосы люминесценции в области 440–470 nm, и окисленные формы флавиновых коферментов (ФАД, ФМН), имеющие пик в области 520–540 nm. Выбор излучения с длиной волны 385 nm и более „выключит“ флуоресценцию НАДН и НАДФН, сделает редокс-флуориметрию осложненной.

Продвижение в коротковолновую область целесообразно только при переходе до пика полосы триптофана 280 nm, что позволяет „включить“ его флуоресценцию. Менее существенные сдвиги в коротковолновую область не только не добавляют информации по аутофлуоресценции тканей, но в значительной степени повышают риск радиационного повреждения

Дизайн исследования и характеристика участников

В рамках настоящего исследования была сформирована многоуровневая выборка, включающая три стратифицированные группы участников, отобранных в соответствии с четко определенными критериями включения и исключения. В исследовании приняли участие пациенты ФГБНУ „Российский центр неврологии и нейронаук“, работы выполнены в соответствии с решением Локального этического комитета.

Контрольная группа — „Control“ ($n = 23$) — была представлена практически здоровыми лицами обоих полов в возрастном диапазоне 50–80 лет, не имеющими в анамнезе неврологических расстройств и прошедшими медицинское обследование, подтверждающее отсутствие значимых патологических отклонений.

Группа сравнения — „Comparison“ ($n = 16$) — включала пациентов обоих полов (50–80 лет) с неинвалидизирующей неврологической симптоматикой, в частности с синдромом головной боли мышечного напряжения, регистрируемыми дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночных структур различной степени выраженности, а также клиническими и инструментально подтвержденными признаками дисциркуляторной энцефалопатии.

Группа БП — „PD“ ($n = 84$) состояла из верифицированных пациентов с идиопатической БП обоих полов в возрасте 50–80 лет. Степень функциональной дезадаптации у всех участников этой группы оценивалась по унифицированной рейтинговой шкале Хёна и Яра (Hoehn & Yahr Staging Scale) и соответствовала 1–3 степеням инвалидности.

Критериями исключения служили наличие декомпенсированных хронических заболеваний, включая неконтролируемую гипергликемию (сахарный диабет II типа без адекватной фармакологической коррекции), терминальную почечную недостаточность, требующую проведения заместительной почечной терапии, а также прогрессирующую печеночную дисфункцию с нарушением синтетической функции органа.

В рамках решения задачи бинарной классификации (по наличию/отсутствию БП) исходная совокупность наблюдений была разделена на две непересекающиеся подвыборки: обучающую и тестовую. Обучающая выборка включала данные 83 испытуемых и использовалась для подбора параметров моделей и их внутренней валидации. Ввиду ограниченного набора данных валидационная выборка не была сформирована отдельно. Тестовая выборка содержала 40 человек, из которых 20 пациентов имели клинически верифицированную БП, а 20 участников не имели данного заболевания, что обеспечивало сбалансированное представительство классов при итоговой оценке качества классификатора.

Предварительная обработка и анализ данных

Полученные спектральные массивы подвергались стандартной нормализации путем центрирования относительно выборочного среднего и масштабирования в соответствии с величиной стандартного отклонения (z-score normalization). Данная процедура обеспечила сопоставимость признаков и устранила влияние индивидуальных различий в абсолютных значениях интенсивности флуоресценции.

Для снижения размерности признакового пространства и выявления скрытых закономерностей в структуре данных применялся метод анализа главных компонент

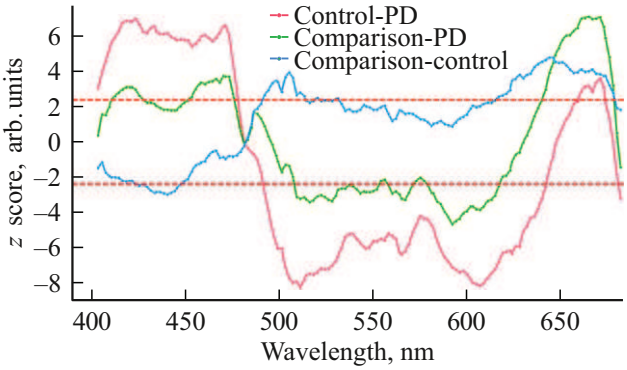


Рис. 3. Значения Z-оценки в тесте Манна–Уитни в зависимости от длины волны для трех пар групп сравнения. Горизонтальные штриховые линии обозначают критические значения $Z_{crit} = \pm 2.39$ при уровне значимости $\alpha = 0.05$ с поправкой Бонферрони.

Таблица 1. Параметры обучения нейронной сети

Параметр	Значение
Hidden sizes	[64,32]
Learning Rate	0.0005
Batch size	256
Epochs	100
Learning Rate Gamma	0.95
Learning Rate Step Size	5
Positive Class Weight	0.05

(principal component analysis, PCA), позволяющий идентифицировать направления максимальной дисперсии в исходных спектральных данных. Метод PCA представляет собой линейное ортогональное преобразование, которое проецирует данные в новое координатное пространство таким образом, чтобы максимизировать дисперсию вдоль первых нескольких осей. Это позволяет существенно сократить вычислительную сложность последующего обучения моделей при сохранении информативности признаков.

Статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Модели машинного и глубинного обучения

В качестве базовых алгоритмических подходов использовались следующие методы классификации: логистическая регрессия (LR), метод опорных векторов (support vector machine, SVM), ансамблевый метод случайного леса (random forest, RF) и алгоритм градиентного бустинга на основе решающих деревьев (gradient boosting, GB). Первые три модели реализованы с использованием библиотеки Scikit-learn (версия 1.6.1) на языке Python 3.13, тогда как алгоритм градиентного

Таблица 2. Результаты оценки метрик классификации на тестовом датасете. Использованы метрики accuracy (AC), precision (PR), recall (RE), specificity (SP), receiver operating characteristic — area under curve (ROC-AUC)

Модель	Accuracy	Precision	Recall	ROC-AUC
LR	0.75	0.79	0.79	0.79
SVM	0.68	0.69	0.86	0.71
RF	0.65	0.65	0.92	0.72
GB	0.75	0.75	0.90	0.76
FNN	0.73	0.71	0.92	0.8

бустинга развертывался посредством специализированной библиотеки XGBoost (версия 3.0.1) с применением оптимизации по метрикам классификации. Для всех моделей использовалась автоматическая балансировка классов.

Дополнительно была разработана архитектура полносвязной искусственной нейросети (feedforward neural network, FNN), включающая два скрытых слоя с нелинейной функцией активации ReLU (rectified linear unit) и выходной слой с сигмоидальной активацией. Нейросеть была реализована с использованием фреймворка PyTorch (версия 2.6.0) и обучалась методом стохастической оптимизации на валидационной выборке для предотвращения переобучения.

Обучение нейронной сети проходило с использованием оптимизатора Adam и бинарной кросс-энтропией в качестве функции потерь. В табл. 1 приведены параметры обучения модели.

3. Результаты и обсуждение

Статистический анализ спектральных различий

Для верификации результатов, полученных ранее, был проведен статистический анализ с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. На уровне $\alpha = 0.05$ (критическое значение $Z_{crit} = \pm 2.39$) наблюдаются значимые отличия в парах „Control-PD“ и „Comparison-PD“, в то время как значимых отличий в паре „Comparison-Control“ практически не обнаружено в выбранном диапазоне, за исключением области 600–680 nm (рис. 3).

Значимые различия подтверждают результаты предыдущей работы и указывают на специфичность обнаруженных спектральных изменений именно для БП. Различия в паре „Control-PD“ можно связать с изменением концентрации и пространственного распределения эндогенных флуорофоров в коже пациентов с БП.

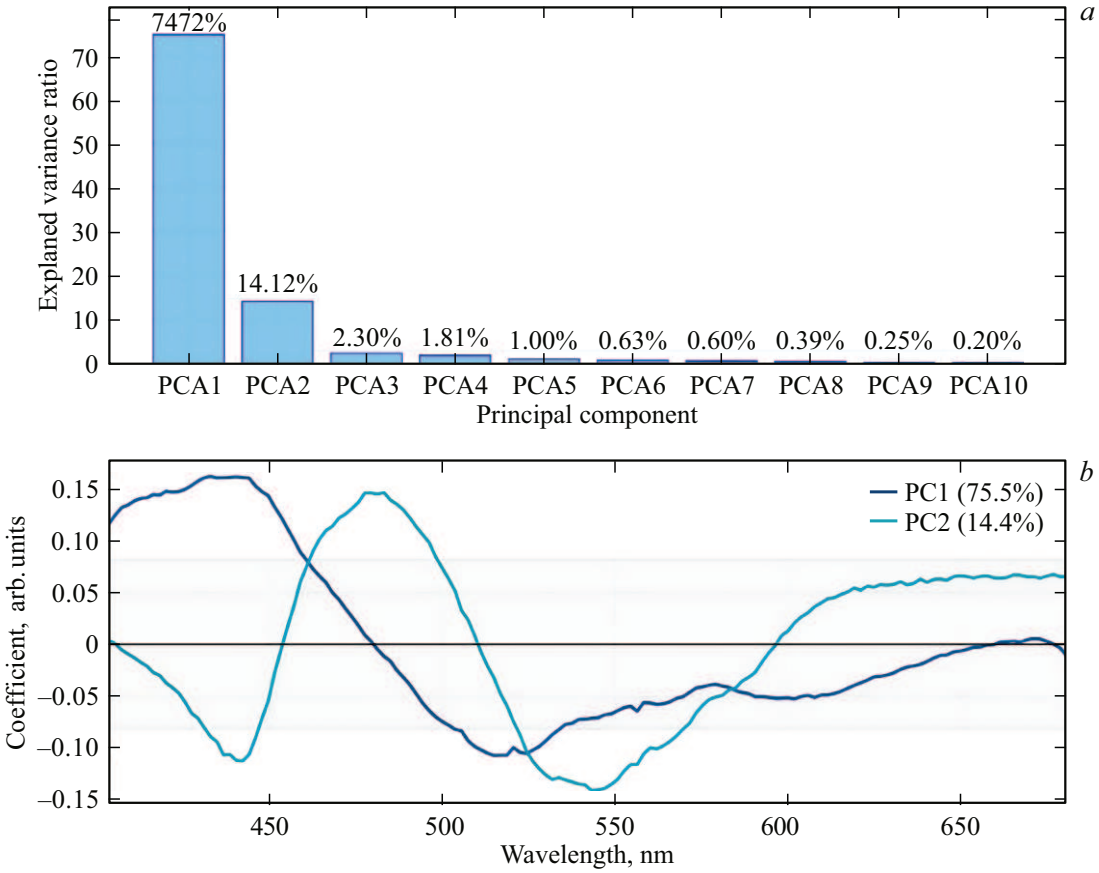


Рис. 4. (*a*) Гистограмма объясненной вариации данных методом PCA для 10 главных компонент, кумулятивная объясненная вариация для 10 компонент составляет 96%. (*b*) Распределение весов для первых двух компонент, серая область соответствует диапазону IQR.

Снижение размерности данных методом главных компонент

Анализ данных с помощью метода главных компонент позволил уменьшить размерность признакового пространства со 150 до 30 главных компонент, при этом выбор большего числа компонент не давал значимого прироста к точности классификации. Кумулятивная объясненная вариация для 30 главных компонент составила приблизительно 97.5%, что свидетельствует о сохранении практически всей информативности исходных спектральных данных.

Анализ распределения объясненной вариации показал, что основной вклад вносят первые 10 главных компонент (рис. 4, *a*), на долю которых приходится около 96% кумулятивной вариации. Это указывает на наличие относительно небольшого числа независимых спектральных признаков, определяющих различия между группами. Последующие компоненты вносят минимальный дополнительный вклад, однако их включение в модель способствует повышению устойчивости классификации и учету тонких спектральных особенностей.

Первые 10 главных компонент (PC) объясняют 96% вариативности, где PC1 отражает общий уровень флуоресценции (варьирование интенсивности по всему спектру, максимальная дисперсия в данных), а PC (2–10) отражают форму спектра (относительные различия интенсивностей на разных диапазонах длин волн, связанные с накоплением конечных продуктов гликирования AGEs и другими биомаркерами). Компоненты PC(11–30) представляют более тонкие особенности спектра с малой долей полезной информации.

На рис. 4, *b* показано распределение весов исходных признаков для первых двух компонент. Видно, что основной вклад вносит область, соответствующая флуоресценции NADH. Вторая компонента также отражает флуоресценцию NADH (~ 475 nm), а также флавинам (~ 525–575 nm).

Результаты классификации

Обучение классификаторов на тренировочном датасете после преобразования размерности и последующая оценка метрик на тестовом датасете дали результаты, представленные в табл. 2.

Анализ полученных результатов показывает, что модели логистической регрессии (LR) и полносвязной нейронной сети (FNN) продемонстрировали наилучшую

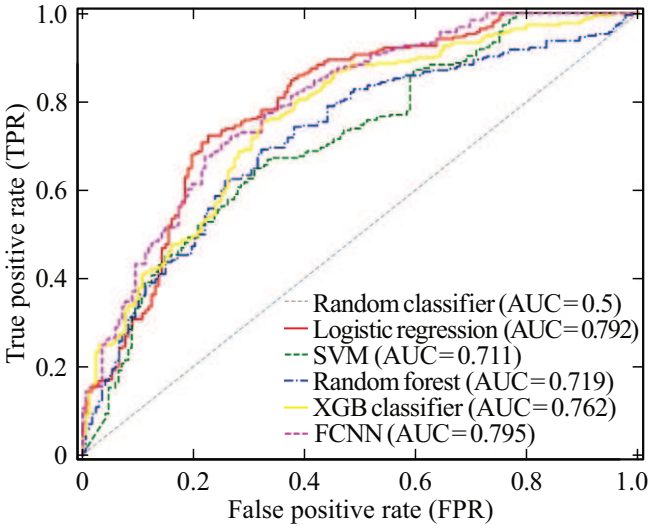


Рис. 5. ROC-кривые (receiver operating characteristic curves) для пяти исследованных моделей машинного и глубинного обучения. Площадь под кривой (AUC) для каждой модели указана в легенде. Диагональная штриховая линия соответствует случайному классификатору (AUC= 0.5).

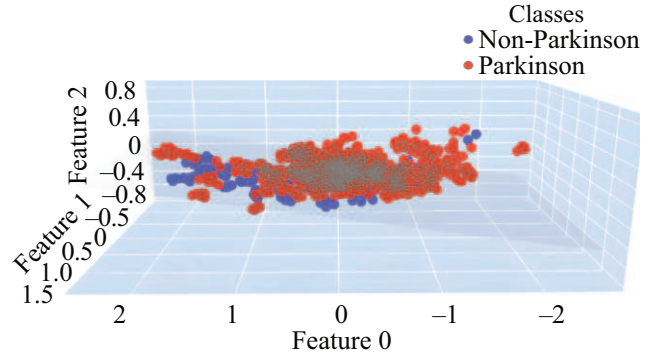


Рис. 6. 3D-визуализация данных (по первым трем PCA-признакам) с построенной разделяющей границей для логистической регрессии.

производительность, достигнув значений ROC-AUC 0.79 и 0.80 соответственно (рис. 5). Данные показатели свидетельствуют о достаточном предиктивном потенциале разработанных моделей для решения задачи бинарной классификации пациентов с БП.

3D-визуализация данных по первым трем наиболее информативным PCA-признакам (рис. 6) показывает сложное распределение классов, тем не менее логистическая регрессия может разделить $\sim 75\%$ объектов, что говорит о потенциальной разделимости в более высоких размерностях. Также наблюдается пространственное разделение (большая часть объектов негативного класса находится в левой части графика в отличие от положительного класса).

Модель FNN показала максимальное значение чувствительности (Recall = 0.92), что особенно важно в контексте медицинской диагностики, поскольку минимизирует риск пропуска истинно больных пациентов (ложноотрицательных результатов). В то же время модель LR продемонстрировала лучшую точность (Precision = 0.79), что снижает вероятность ложноположительных диагнозов.

Модели SVM, RF и GB показали несколько более низкие результаты по метрике ROC-AUC (0.71–0.76), однако также характеризовались высокой чувствительностью (0.86–0.92). Относительно низкая точность этих моделей может быть связана с меньшей способностью к обобщению на ограниченном объеме данных и склонностью к переобучению на тренировочной выборке.

Модель FNN оптимизирована для максимизации чувствительности, тогда как LR демонстрирует сбалансированное соотношение точности и чувствительности. Их комплементарность предполагает возможность использования ансамблевых методов (стекинга или взвешенного голосования) для достижения синергетического эффекта и повышения ROC-AUC.

Стоит отметить, что полученные результаты получены на общей выборке из 123 человек, и важной задачей дальнейших исследований является увеличение объема выборки для более тонкой настройки гиперпараметров моделей и более стабильного обучения. Расширение датасета позволит также реализовать полноценную валидацию с выделением независимой валидационной выборки, что повысит достоверность оценки обобщающей способности моделей и снизит риск переобучения.

4. Выводы

В настоящем исследовании продемонстрирована возможность применения УФ-спектроскопии кожи с алгоритмами машинного обучения для диагностики БП. Статистический анализ выявил значимые спектральные различия между группами, что подтверждает биологическую обоснованность метода. Применение PCA снизило размерность данных до 97.5% информативности. Модели полносвязной нейронной сети (ROC-AUC = 0.80, чувствительность = 0.92) и логистической регрессии (ROC-AUC = 0.79) показали наилучшие результаты. Неинвазивный, быстрый и потенциально автоматизируемый метод может служить скринингово-диагностическим инструментом БП.

Соблюдение этических стандартов

Все исследования с привлечением добровольцев и пациентов проводились в соответствии с решением локального этического комитета ФГБНУ „Российский центр неврологии и нейронаук“ при подписании пациентами информированного согласия на проведение исследования.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках гранта на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития от 12.07.2024 г. № 075-15-2024-638.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] С.К. Евтушенко, Ю.И. Головченко, Е.А. Труфанов. Международный неврологический журнал, **4** (66), 16 (2014).
[2] *World Health Organization* [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief
[3] M. Baldereschi, A. Di Carlo, W.A. Rocca, P. Vanni, S. Maggi, E. Perissinotto, F. Grigoletto, L. Amaducci, D. Inzitari. Neurology, **55** (9), 1358 (2000). DOI: 10.1212/WNL.55.9.1358
[4] Z. Wang, K, Becker, V. Donadio, S. Siedlak, J. Yuan, M. Rezaee, A. Incensi, A. Kuzkina, C.D. Orrú, C. Tatsuoka, R. Liguori, S.A. Gunzler, B. Caughey, M.E. Jimenez-Capdeville, Xi. Zhu, K. Doppler, Li Cui, Shu G Chen, J. Ma, W. Zou. JAMA Neurology, **78** (1), 30 (2021). DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.3311
[5] P.A. Videira, M. Castro-Caldas. Frontiers in Neuroscience, **12**, 381 (2018). DOI: 10.3389/fnins.2018.00381
[6] R. Meerwaldt, T. Links, R. Graaff, J. Thorpe, J. Baynes, R. Gans, J. Hartog, A. Smit. Ann. N. Y. Acad. Sci., **1043** (1), 290 (2005). DOI: 10.1196/annals.1333.036
[7] D. Leupold, L. Szyc, G. Stankovic, S. Strobel, H. Völker, U. Fleck, T. Müller, M. Scholz, P. Riederer, C. Monoranu. Cells, **8** (6), 592 (2019). DOI: 10.3390/cells8060592
[8] D. Wu, Y. Tao, M. Zhang, Y. Li, L. Shen, Y. Li, W. Ying. bioRxiv, 322222 (2018). DOI: 10.1101/322222
[9] V.V. Salmin, V.B. Loschenov, A.B. Ochirova, N.P. Bainaev-Mangilev, M.N. Andreev, E.Yu. Fedotova, A.B. Salmina, S.N. Illarioshkin. Dokl. Biol. Sci., **520** (1), 12 (2025). DOI: 10.1134/S0012496624600398