

УДК 004.032.26

 10.25209/2079-3316-2022-13-3-275-290



Детектирование состояний ионных каналов на мембране клетки с помощью нейронных сетей

Дмитрий Николаевич Тумаков^{1✉}, Георгий Владимирович Каннуников²,
Марат Гусманович Минлебаев³

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³ Средиземноморский институт нейробиологии (INMED), Марсель, Франция

³ Национальный институт здоровья и медицинских исследований, Париж, Франция

³ Университет Экс-Марсель, Марсель, Франция

[✉] dtumakov@kpfu.ru

(подробнее об авторах на с. 289)

Аннотация. Рассмотрена задача автоматизации процесса анализа открытых состояний каналов на мембране нейрона живого организма. Учитывая, что регистрация электрической активности клетки сделана методом патч-кламп при различных значениях приложенного потенциала, проведено разбиение на интервалы с постоянным потенциалом. Далее для устранения шумов к данным применены режекторный фильтр, низкочастотный и высокочастотный фильтры Чебышёва. К нормированным данным применена нейронная сеть, на основе результатов работы которой, данные изменены и повторно обработаны той же нейронной сетью. В результате работы алгоритма получена динамика состояний каналов, позволяющая регистрировать до нескольких открытых каналов одновременно.

Ключевые слова и фразы: нейронные сети, ионные каналы, детектирование состояний каналов, живой организм

Благодарности: Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («ПРИОРИТЕТ-2030»)

Для цитирования: Тумаков Д.Н., Каннуников Г.В., Минлебаев М.Г. Детектирование состояний ионных каналов на мембране клетки с помощью нейронных сетей // Программные системы: теория и приложения. 2022. Т. 13. № 3(54). С. 275–290. http://psta.psir.ru/read/psta2022_3_275-290.pdf

© Тумаков Д.Н., Каннуников Г.В., Минлебаев М.Г. 2022



This Article in English: http://psta.psir.ru/read/psta2022_3_291-305.pdf

Введение

В последнее время информационные технологии демонстрируют значительный прогресс. Одним из прорывных направлений их применения являются разработка и использование методов машинного обучения в микробиологии [1–3]. Применение машинного обучения позволяет сделать рутинными процедуры, которые требовали раньше большого количества человеко-часов [4]. Машинное обучение и искусственные нейронные сети активно используются в фундаментальной науке, в частности, в нейробиологии [5–7].

Одним из приложений машинного обучения является детектирование открытых состояний ионных каналов на мембране возбудимых клеток животных (нейронов, кардиоцитов, миоцитов и др.). Наиболее распространенным методом функциональной регистрации ионных каналов является метод локальной фиксации потенциала (патч-кламп метод), который позволяет регистрировать электрическую активность одной клетки, а именно, токи, проходящие через ее мембрану [8]. Основным механизмом, формирующим ток ионов через каналы, является электрохимический градиент.

Электрохимический градиент зависит от разницы концентраций иона снаружи и внутри клетки, а также от ее мембранного потенциала, и детектирование открытого канала в ряде случаев становится нетривиальной задачей для экспериментатора. В частности, при невысоких значениях электрохимического градиента амплитуда тока, проходящего через канал, уменьшается, что сопровождается ухудшением соотношения сигнал/шум. Значит, увеличивается ложноположительное детектирование открытого состояния канала оператором. Кроме этого, детектирование открытых состояний каналов является рутинной процедурой, требующей скрупулёзного просмотра длительных записей, что увеличивает человеко-часы для анализа зарегистрированных данных. В связи с этим использование машинного обучения в этой области нейробиологии более чем оправдано. Здесь для моделирования и анализа состояний ионных каналов используют различные подходы и алгоритмы [9–12]. Однако наилучшие результаты отслеживания состояний каналов на модельных данных показывают нейронные сети [13].

При регистрации ионных токов также возникают помехи различной природы, требующие обработки и параметризации данных

[14–16]. Поэтому нейронные сети применяются уже после обработки и нормирования полученных данных.

В настоящей работе предложен алгоритм автоматизации процесса анализа открытых состояний каналов нейрона живого организма с помощью нейронной сети. Анализируемая запись длительностью 552 секунды получена патч-кламп методом на нейроне мозга молодой крысы при различных значениях приложенного потенциала¹. На начальном этапе запись разбита на отдельные участки, соответствующие постоянным значениям потенциала, и обработана фильтрами для устранения шумов и ненужных частотных интервалов. Затем к обработанным данным применена нейронная сеть [13]. На основе результатов нейронной сети исходные данные преобразованы и заново обработаны той же нейронной сетью.

Приведены графики, показывающие изменение результатов детектирования на отдельных этапах. Полученные результаты на выходе показали высокую эффективность нейронной сети. Программный код размещён на GitHub².

1. Ионные каналы и их регистрация

Ионные каналы представляют собой белковые комплексы на мембране клетки. Поскольку эти комплексы вовлечены в транспорт неорганических ионов, их называют ионными каналами. По эффективности транспортировки ионные каналы имеют высокую пропускную способность, когда через один открытый канал каждую секунду может проходить до 100 миллионов ионов – со скоростью, почти в 100 раз превышающей самую высокую скорость транспорта, опосредованную любым известным белком-переносчиком. Однако каналы не могут быть соединены с источником энергии для осуществления активного транспорта, поэтому транспорт, который они опосредуют, всегда пассивен. Основными механизмами, формирующими ток ионов через каналы, являются концентрационный градиент, связанный с разницей концентрации иона снаружи и внутри клетки, и электрический градиент, определяемый разницей зарядов, расположенных на противоположных сторонах мембраны. Совокупность обоих градиентов носит название «электрохимический градиент».

¹Измерения проведены прибором «Axopatch 200B».

²<https://github.com/DCel567/Patch-clamp-neuron>

Характеристики электрохимического градиента определяют возбудимые свойства клетки, то есть возможность описания параметров электрохимического градиента лежит в основе нашего понимания функционирования возбудимых клеток живого организма. Метод локальной фиксации потенциала позволяет регистрировать электрическую активность одной клетки [13]. Для этого фрагмент клеточной мембраны изолируется с помощью специальной стеклянной микропипетки, прижатой к мембране живой клетки. Полученный электрический доступ к клетке позволяет контролировать разность потенциалов снаружи и внутри клетки, то есть контролировать и изменять электрический градиент, значит, и выраженность ионного тока через каналы.

Контролируемые условия проведения регистрации от одной клетки позволяют измерить токи, проходящие через ее мембрану, что в итоге дает возможность сделать выводы о том, как ионные каналы реагируют на электрическое и химическое воздействие [17].

Регистрация активности одиночных каналов является одной из конфигураций методики локальной фиксации потенциала. Электрический контакт с клеткой осуществляется только через открываемые ионные каналы, находящиеся на мембране под пипеткой. Метод регистрации ионных каналов настолько чувствителен, что позволяет описать поведение отдельных, одиночных каналов, а именно, моменты и длительность их открытого состояния. В этот момент наблюдается электрический ток, амплитуда и направление которого обусловлены электрохимическим градиентом ионов, проходящих через открытый канал.

2. Постановка задачи

По полученным экспериментальным данным, содержащим динамику изменения значений тока при различных потенциалах, приложенных к пипетке (внешней среде), необходимо определить динамику открытия и закрытия ионных каналов. При этом частота дискретизации сигнала составляет 10000 измерений в секунду. Рассмотрим одну из записей таких сигналов длительностью 552 секунды со сменой значения разности потенциала. Таким образом, в общей сложности для данной записи имеем 5552000 измерений. На рисунке 1 приведены графики зависимостей значений тока (рисунок 1а) и значений потенциалов на пипетке (рисунок 1б) от времени. Дальнейшую демонстрацию работы алгоритма покажем именно на этом примере.

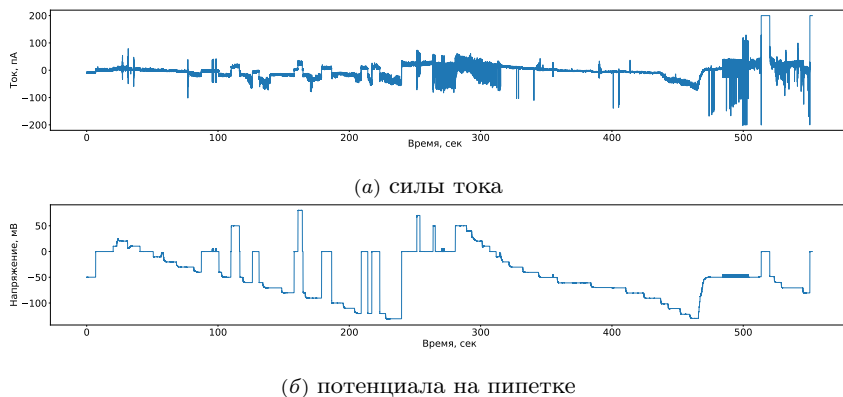


Рисунок 1. Синхронная запись динамики значений

Таким образом, имеем записи значений силы тока и приложенного потенциала. В таблице 1 приведен фрагмент данных, содержащий два

ТАБЛИЦА 1. Пример данных: значения силы тока и потенциала снаружи клетки.

Сила тока, пА	Значение потенциала, мВ
-8,81347643116897	-49,9572765072571
-8,77075182243061	-49,8962413496429
-8,69750963602201	-49,9267589284500
-8,67919908941986	-49,9267589284500
-8,73413072922631	-49,9267589284500
-8,75854479136251	-49,8962413496429

столбца: значения силы тока, измеряемой в пикоамперах (10^{-9} ампер), и значения потенциала, измеряемого в милливольтках (10^{-3} вольт).

Разные значения потенциала приводят к различным значениям амплитуды тока при одних и тех же внешних условиях. Поэтому разделим временные интервалы с отличающимися потенциалами и будем рассматривать их независимо. Данные, полученные во время изменения значений потенциалов, исключим из рассмотрения, так как

достоверно нельзя обнаружить открытие или закрытие каналов при нестабильном напряжении.

Необходимо отметить, что сами данные достаточно зашумлены в определенных частотных диапазонах, поэтому необходимо применять частотные фильтры для устранения или сглаживания этих помех.

3. Нейронная сеть для детектирования синтетических данных

Слои сверточной нейронной сети (CNN) являются мощным компонентом глубокого обучения, необходимым для извлечения закономерностей в сложных наборах данных. Наиболее часто встречающаяся сфера применения двумерных свёрточных слоев – область машинного зрения [18, 19]. Адаптацией двумерной CNN является одномерная CNN. Одномерный вариант был специально разработан для того, чтобы использовать возможности CNN для классификации временных рядов [20]. Чаще всего для анализа временных рядов применяется архитектура глубокого обучения, известная как рекуррентные нейронные сети (RNN) [21]. Проблема классической RNN заключена в том, что модель начинает деградировать, когда выходная информация зависит от больших временных масштабов из-за явления затухающего градиента. Развитием классической рекуррентной сети стало появление сети с долговременной памятью (LSTM) [22].

В используемой архитектуре свёрточные слои объединены с блоками LSTM для улучшения обнаружения долгосрочных временных связей в данных временного ряда (рисунок 2). Нейросеть состоит из одного свёрточного слоя, за которым установлен слой Flatten. Выровненные данные подаются на вход LSTM-слою, всего таких слоёв три. Каждый LSTM-слой содержит по 256 LSTM-ячеек. Кроме того, к каждому LSTM-слою применён метод регуляризации нейронных сетей дропаут (dropout) с коэффициентом 0,2, что позволяет снизить риск переобучения модели. После трёх слоёв LSTM на выходе имеем набор атрибутов, который, в свою очередь, подаётся на вход полносвязному слою с функцией активации SoftMax. При прохождении данных через финальную функцию активации получим значения вероятностей открытия определенного количества каналов. Последний шаг в работе

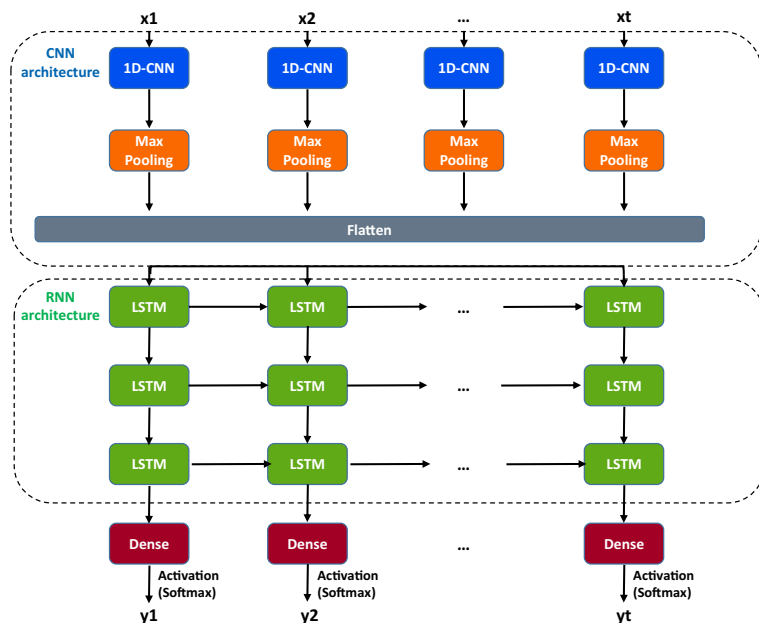


Рисунок 2. Архитектура нейронной сети [13]

модели – это выбор максимального значения вероятности из списка полученных вероятностей и определение, какому количеству открытых каналов данная вероятность соответствует.

Обучение нейронной сети проведем на существующих данных [13], размещенных на GitHub³. Есть возможность обучить сеть для определения одного, трёх или пяти возможных одновременно открытых каналов. В связи со спецификой реальных данных, для работы с которыми нейросеть применяется в рамках данной работы, выберем вариант открытия до пяти каналов. Кроме того, большая свобода нейросети в выборе варианта ответа позволит шире модифицировать полученные результаты. За две эпохи модель обучается до показателей accuracy = 0.9699, precision = 0.9700, recall = 0.9698, F1-score = 0.9699.

|

³<https://github.com/RichardBJ/Deep-Channel.git>

4. Предобработка данных

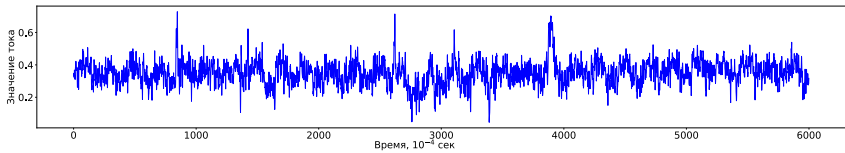
Перед тем как перейти к использованию нейронной сети, данные необходимо разбить на непрерывные блоки, соответствующие одному потенциалу, и затем убрать ненужные частотные диапазоны и помехи.

Опишем алгоритм разбиения данных на отрезки с одинаковыми значениями потенциалов. Зафиксируем количество точек на временном интервале (рамке), где потенциал должен быть постоянным. Рамку смещаем слева направо по данным с шагом равным размеру рамки и в случае, если в рамке перепад напряжения окажется большим определённого значения (напряжение изменяется), то такую рамку и соответствующие ей точки сигнала отбрасываем. Если же сильных перепадов внутри рамки нет, то данные, содержащиеся в ней, оставим для дальнейшей обработки. Используя такой алгоритм, для большого размера рамки можно получить высокую скорость обработки всего набора данных, теряя при этом много информации в рамках с перепадами напряжения.

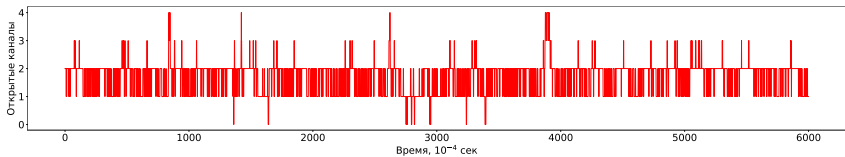
После того, как области с изменяющейся разностью потенциалов будут вырезаны, оставшиеся разделённые области сохраняются для дальнейшей обработки. Данные перед обучением сети нормируем от нуля до единицы и в качестве примера демонстрируем один и тот же участок протяжённостью 6000 точек, что соответствует первым 0,6 секундам измерения сигнала.

В дальнейших построениях будем приводить по два графика. Верхний график синего цвета является демонстрацией того участка данных, для которого нейросеть строит «предсказание» (наибольшую вероятность состояния ионных каналов: нет открытых каналов, открыт один канал, открыто два канала и т.д.). Нижний, красный график показывает предсказания, построенные нейросетью. Точки красного и синего графиков соответствуют друг другу по времени, то есть точка с порядковым числом n на синем графике имеет предсказание на красном графике в точке с порядковым числом n . Предсказание представляет собой одно из чисел от нуля до пяти, соответствующее предполагаемому количеству открытых каналов в данной точке верхнего графика.

Результаты обработки нейронной сетью демонстрируют, что большая часть записи представлена состояниями 1 и 2, что соответствует открытому состоянию одного или, одновременно, двух ионных каналов. Однако, вероятность открывания ионных каналов на мембране нейрона значительно ниже, что, свидетельствует об избыточном детектировании открытых состояний ионных каналов нейронной сетью. Причиной избыточного детектирования является наличие паразитных колебаний значений тока (электромагнитных и сетевых наводок во время регистрации). Чтобы снизить их вклад, необходимо оставить частоты, на которых фиксируется только изменения состояний ионных каналов. Для этого применим к данным низкочастотный и высокочастотный фильтры Чебышёва второго рода. При помощи низкочастотного фильтра обрежем частоты выше 1 кГц (функция в python – `cheby2(4, 40, 1000, 'low', 10000)`), при помощи высокочастотного фильтра обрежем частоты ниже 5 Гц, использовав функцию `cheby2(4, 40, 5, 'high', 10000)`. На рисунке 3 видны периодические подъёмы и опускания колебаний – это стандартные наводки от электроприборов в 50 Гц. Для



(а) нормированные значения силы тока



(б) динамика открытия и закрытия каналов

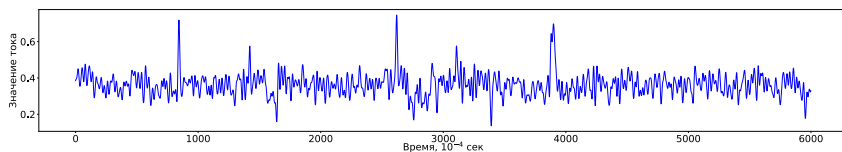
Рисунок 3. Первые 0,6 сек записи рисунка 1

избавления от этого шума используем режекторный фильтр на 50 Гц, реализованный в python следующим кодом:

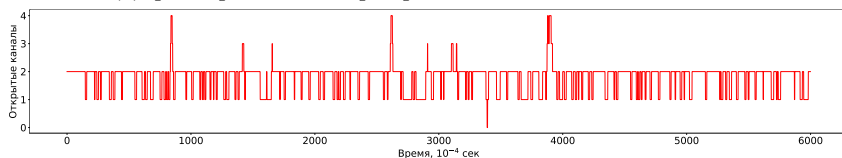
```
bnotcn, anotch = iirnotcn(10000, 30, 50)
filtfilt(bnotch, anotch, data).
```

Здесь **data** – фильтруемые данные с базовой частотой 10000 (Гц) и добротностью, равной 30.

Отфильтрованные данные пропустим через нейросеть, полученный результат представлен на рисунке 4. Синий график показывает



(а) фильтрованные нормированные значения силы тока



(б) динамика открытия и закрытия каналов

РИСУНОК 4. Первые 0,6 сек отфильтрованной записи рисунка 1

отфильтрованный участок данных на интервале 0–0,6 сек. Красный график – предсказания нейросети для данного отфильтрованного сигнала. Сравнив рисунки 3б и 4б, нетрудно заметить, что частота открытия и закрытия каналов стала существенно меньше, что, прежде всего, обусловлено удалением высокочастотного спектра.

С точки зрения микробиологии, на рисунках 3а и 4а всплески вниз можно трактовать как открытие анионных каналов [23]. Нас интересуют, прежде всего, катионные каналы [24], то есть участки на графиках, имеющие всплески вверх. С другой стороны, нейронная сеть обучена на обработку именно с катионными каналами [13]. Поэтому для правильной работы нейронной сети и интерпретации результатов необходимо обрезать скачки тока «вниз».

Фактически график рисунка 4б явно указывает на то, что три канала однозначно открыты (три самые большие пика). На данном участке требуется обнаружить три открытия канала. Такие открытия

нейросеть отметила уровнем пяти одновременных открытий, что не совсем верно, но, по крайней мере, открытия обнаружены.

5. Детектирование ионных каналов реальных данных после предобработки

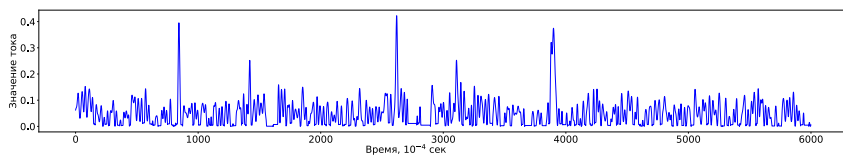
Для дальнейшей обработки данных применим следующий алгоритм: пропустим интересные нас данные через нейронную сеть, затем, получив предсказания для данного отрезка (красный график), найдем число каналов, на которое больше всего открывается клетка. Например, для рисунков 3б и 4б максимальное количество точек имеет значение, равное двум, значит, для точек на графике, принимающих это значение, условно считаем, что клетка неактивна (не имеет открытых каналов). Назовем этот уровень базовой линией.

Теперь удалим точки, лежащие ниже базовой линии, в соответствии со следующим алгоритмом. Найдя очередной диапазон точек, расположенных ниже базовой линии, заменим каждую из них средним арифметическим значений двух точек, которые являются границами этого диапазона. Таким способом гарантированно изменим значения ниже базовой линии на значения, превышающие значения тока на базовой линии, и удалим информацию о возможных открытиях анионных каналов.

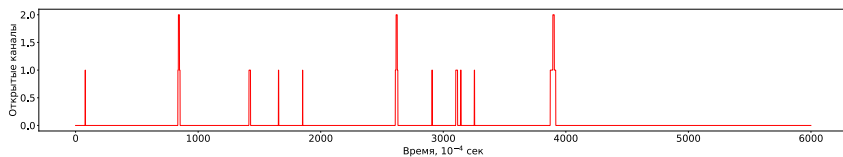
Теперь, когда нормированные значения токов изменены в соответствии с требованиями нейросети на входные данные, отправим полученные значения токов в нейросеть повторно. Уменьшим значения токов, вычтя минимальное значение для всего диапазона из всех значений так, чтобы минимальное значение было равно нулю, «опустим» таким образом синий график вниз, чтобы диапазон детектируемых открытий каналов был от нуля, а не от уровня базовой линии. Результат работы алгоритма представлен на рисунке 5а. На рисунке 5б приведены детектированные открытия и закрытия каналов.

После «обрезания» анионных каналов необходимо нормировать данные, поделив всю выборку на два. В этом случае видно, что значения графиков уменьшились при переходе от рисунка 5а к рисунку 6а.

Как следствие, уменьшилось и число открытых каналов – осталось только три. Отметим, что график на рисунке 5б в окрестности значения

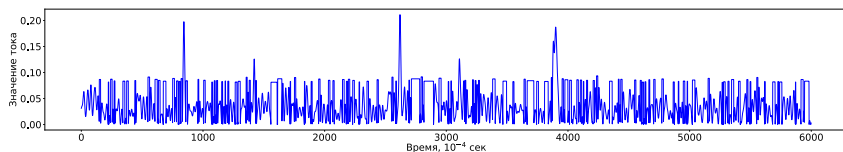


(а) фильтрованные нормированные значения силы тока с убранными «анионными токами»

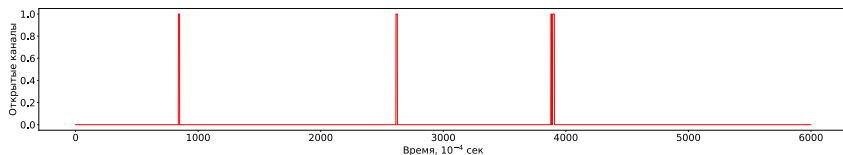


(б) динамика открытия и закрытия каналов

Рисунок 5. Первые 0,6 сек отфильтрованной записи рисунка 1



(а) значения тока, приведенные к требованиям нейронной сети



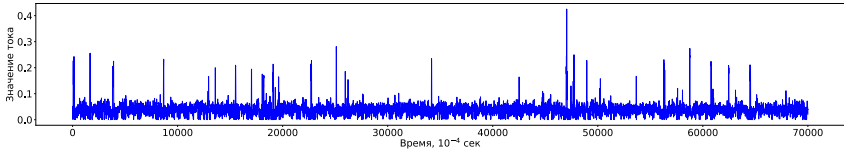
(б) динамика открытия и закрытия каналов

Рисунок 6. Первые 0,6 сек отфильтрованной записи рисунка 1

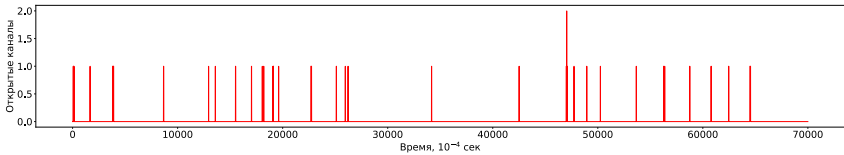
4000 свидетельствует о том, что сначала открылся один канал, затем, пока он был открыт, открылся второй канал. Из графика на рисунке 6б можно сделать вывод, что в том же временном диапазоне открылся и закрылся один канал, затем сразу снова открылся канал, то есть имело место не одновременное открытие двух каналов, а последовательное.

Экспертные заключения подтвердили правильность сделанных выводов.

Рассмотрим теперь другой интервал верхнего рисунка 1 длительностью 7 секунд: с 70-й до 77-й секунды. После обработки данных нормированные значения тока примут вид, приведенный на рисунке 7а. Нейронная сеть в этом случае выдает несколько открытых одиночных



(а) значения тока, приведенные к требованиям нейронной сети



(б) динамика открытия и закрытия каналов

Рисунок 7. Отфильтрованная запись интервала с 70-й до 77-й секунды рисунка 1

каналов и одновременное открытие двух каналов около значения 45000.

6. Заключение

Рассмотрена задача определения состояний каналов при записи значений тока при разных напряжениях методом локальной фиксации потенциала. Для детектирования каналов использована нейронная сеть, представляющая собой совместное использование сетей CNN и LSTM [13]. Общий алгоритм обработки и детектирования данных разбит на следующие этапы:

- (1) Разбиение на интервалы.
- (2) Применение фильтров.
- (3) Нормирование данных.
- (4) Использование нейронной сети.
- (5) Отсечение данных, расположенных ниже заданного уровня. Умножение на коэффициент.
- (6) Повторное применение нейронной сети.

Алгоритм показал высокие устойчивость к реальным данным и точность детектирования состояний каналов.

Список литературы

- [1] K. Qu, F. Guo, X. Liu, Y. Lin, Q. Zou *Application of machine learning in microbiology* // *Frontiers in Microbiology*.– 2019.– Т. **10**.– 827.– 19 с. doi ↑276
- [2] A. Egli *Digitalization, clinical microbiology and infectious diseases* // *Clinical Microbiology and Infection*.– 2020.– Т. **26**.– № 10.– с. 1289–1290. doi ↑276
- [3] S. J. Goodswen, J. L. N. Barratt, P. J. Kennedy, A. Kaufer, L. Calarco, J. T. Ellis *Machine learning and applications in microbiology* // *FEMS Microbiology Reviews*.– 2021.– Т. **45**.– № 5.– fuab015.– 19 с. doi ↑276
- [4] N. Peiffer-Smadja, S. Dellière, C. Rodriguez, G. Birgand, F.-X. Lescure, S. Fourati, E. Ruppé *Machine learning in the clinical microbiology laboratory: Has the time come for routine practice?* *Clinical Microbiology and Infection*.– 2020.– Т. **26**.– № 10.– с. 1300–1309. doi ↑276
- [5] A. N. Nielsen, D. M. Barch, S. E. Petersen, B. L. Schlaggar, D. J. Greene *Machine learning with neuroimaging: Evaluating its applications in psychiatry* // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.– 2020.– Т. **5**.– № 8.– с. 791–798. doi ↑276
- [6] O. Barak *Recurrent neural networks as versatile tools of neuroscience research* // *Current Opinion in Neurobiology*.– 2017.– Т. **46**.– с. 1–6. doi ↑276
- [7] G. R. Yang, X.-J. Wang *Artificial neural networks for neuroscientists: A primer* // *Neuron*.– 2020.– Т. **107**.– № 6.– с. 1048–1070. doi ↑276
- [8] B. Sakmann, E. Neher *Single-Channel Recording*, 2nd ed.– New York: Springer.– 1995.– ISBN 978-0-306-44870-6.– 700 с. doi ↑276
- [9] Md. Ashrafuzzaman *Artificial intelligence, machine learning and deep learning in ion channel bioinformatics* // *Membranes*.– 2021.– Т. **11**.– № 9.– 672.– 35 с. doi ↑276
- [10] L. Venkataramanan, R. Kuc, F. J. Sigworth *Identification of hidden Markov models for ion channel currents. II. State-dependent excess noise* // *IEEE Transactions on Signal Processing*.– 1998.– Т. **46**.– № 7.– с. 1916–1929. doi ↑276
- [11] F. Qin, A. Auerbach, F. Sachs *Hidden Markov modeling for single channel kinetics with filtering and correlated noise* // *Biophysical Journal*.– 2000.– Т. **79**.– № 4.– с. 1928–1944. doi ↑276
- [12] F. Pein, B. Eltzner, A. Munk *Analysis of patchclamp recordings: Model-free multiscale methods and software* // *European Biophysics Journal*.– March 2021.– Т. **50**.– № 2.– с. 187–209. doi ↑276
- [13] N. Celik, F. O'Brien, S. Brennan, R. D. Rainbow, C. Dart, Y. Zheng, F. Coenen, R. Barrett-Jolley *Deep-Channel uses deep neural networks to detect single-molecule events from patch-clamp data* // *Communications Biology*.– 2020.– Т. **3**.– 3.– 10 с. doi ↑276, 277, 278, 281, 284, 287
- [14] L. Moffatt *Estimation of ion channel kinetics from fluctuations of macroscopic currents* // *Biophysical Journal*.– 2007.– Т. **93**.– № 1.– с. 74–91. doi ↑277
- [15] F. Pein, A. Bartsch, C. Steinem, A. Munk *Heterogeneous idealization of ion channel*

- recordings – Open channel noise* // IEEE Transactions on NanoBioscience.– 2021.– Т. **20**.– с. 57–78. doi ↑277
- [16] M. A. Navarro, M. Amirshenava, A. Salari, M. Milesco, L. S. Milesco *Parameter optimization for ion channel models: Integrating new data with known channel properties* // *Computational Methods for Estimating the Kinetic Parameters of Biological Systems*, Methods in Molecular Biology.– т. **2385**, New York: Humana.– 2021.– ISBN 978-1-0716-1766-3.– с. 353–375. doi ↑277
- [17] Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович *Структурно-функциональная характеристика ионных каналов и методы исследования их активности* // Биомедицина.– 2021.– Т. **17**.– № 1.– с. 35–42. doi ↑278
- [18] A. Mumuni, F. Mumuni *CNN Architectures for geometric transformation-invariant feature representation in computer vision: A review* // SN Computer Science.– 2021.– Т. **2**.– 340.– 23 с. doi ↑280
- [19] Z. Kayumov, D. Tumakov, S. Mosin *Hierarchical convolutional neural network for handwritten digits recognition* // Procedia Computer Science.– 2020.– Т. **171**.– с. 1927–1934. doi ↑280
- [20] W. Tang, G. Long, L. Liu, T. Zhou, J. Jiang, M. Blumenstein *Rethinking 1D-CNN for time series classification: A stronger baseline* // *Proc. on The Tenth International Conference on Learning Representations, ICLR 2022 (25–29 April 2022, Virtual-only)*.– 2022.– 17 с. URL ↑280
- [21] F.-C. Tsui, M. Sun, C.-C. Li, R. J. Scabassi *Recurrent neural networks and discrete wavelet transform for time series modeling and prediction* // *Proc. on 1995 International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing*.– Т. 5 (09–12 May 1995, Detroit, MI, USA).– IEEE.– 1995.– ISBN 0-7803-2431-5.– с. 3359–3362. doi ↑280
- [22] S. Hochreiter, J. Schmidhuber *Long short-term memory* // Neural Computation.– 1997.– Т. **9**.– № 8.– с. 1735–1780. doi ↑280
- [23] C. Fahlke, D. Körtzak, J.-P. Machtens *Molecular physiology of EAAT anion channels* // Pflügers Archiv – European Journal of Physiology.– 2016.– Т. **468**.– № 3.– с. 491–502. doi ↑284
- [24] M. Biel, C. Wahl-Schott, S. Michalakis, X. Zong *Hyperpolarization-activated cation channels: From genes to function* // Physiological Reviews.– 2009.– Т. **89**.– № 3.– с. 847–885. doi ↑284


Поступила в редакцию 31.07.2022;
одобрена после рецензирования 12.08.2022;
принята к публикации 28.09.2022.

Рекомендовал к публикации

д.ф.-м.н. А. М. Елизаров

Информация об авторах:**Дмитрий Николаевич Тумаков**


канд. физ.-мат. наук, заместитель директора по научной деятельности Института вычислительной математики и информационных технологий К(П)ФУ. Область научных интересов – машинное обучение, искусственный интеллект, машинное зрение, распознавание образов, математическое моделирование, высокопроизводительные вычисления.

 0000-0003-0564-8335

e-mail: dtumakov@kpfu.ru

**Георгий Владимирович Каннуников**


студент Института вычислительной математики и информационных технологий К(П)ФУ. Область научных интересов – программирование на C++ и Python, машинное обучение, нейронные сети.

 0000-0002-9507-6248

e-mail: dcel567@gmail.com

**Марат Гусманович Минлебаев**

канд. мед. наук, вед. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейробиология» Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, сотрудник Средиземноморского института нейробиологии (ИНМЕД), ИНСЕРМ, университет Экс-Марсель. Область научных интересов – развитие центральной нервной системы, ритмы активности.

 0000-0002-0722-7027

e-mail: Marat.minlebaev@inserm.fr

*Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*