

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911373-78>

НОВЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИСТОНИИ

В.В. Беленький¹, О.В. Леонтьев^{2,3}, О.А. Клиценко³, В.Я. Гельман³, Е.М. Королева⁴, В.И. Головкин³

¹ ГБУЗ Ленинградской области «Гатчинская клиническая межрайонная больница», Ленинградская область, Гатчина;

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург;

³ ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Беленький В.В., Леонтьев О.В., Клиценко О.А., и др. Новый тест для диагностики дистонии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 73–78. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911373-78>

Поступила: 02.07.2019

Одобрена: 29.08.2019

Принята: 09.09.2019

♦ Дистония — заболевание, сопровождающееся насильственными движениями, часто наследственное, и возникающее в результате нарушения баланса нейромедиаторов. Пенетрантность дистонии составляет 30 %, что означает, что заболевание проявляется только у 30 % носителей мутации, в то время как остальные носители переносят заболевание в скрытой форме (*forms frustes*). К настоящему времени открыты лишь несколько генов, мутации в которых вызывают дистонию, однако предполагают существование более 100 таких генов. И до тех пор пока не открыты все гены, обуславливающие заболевание, существует потребность в надежном тесте для диагностики скрытых форм дистонии, что объясняет важность нашего исследования, направленного на разработку такого теста.

Цель — разработать надежный метод диагностики дистонии на основе особенностей обмена биогенных аминов.

Методология. В плазме группы больных дистонией и в контрольной группе методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии исследовали триптофан и его метаболиты: 5-гидрокситриптофан, серотонин, гидроксиндолуксусную кислоту и метаболиты катехоламинов: тирозин и гомованилиновую кислоту. Для разработки диагностического теста использовали одновременно два альтернативных математических метода, а именно метод классификационных деревьев и метод дискриминантного анализа.

Результаты. При дистонии было обнаружено повышение уровня метаболитов серотонина, что противоречит большинству проведенных ранее исследований. Результаты, полученные при использовании обоих статистических методов, примененных для анализа выявленных нарушений обмена биогенных аминов, показали, что тест для диагностики дистонии на основе определения уровня в плазме 5-гидрокситриптофана обладает чрезвычайно высокими чувствительностью и специфичностью (100 %).

Заключение. В связи с такими высокими характеристиками разработанного нами теста мы рекомендуем внедрить его в научно-практическую деятельность.

♦ **Ключевые слова:** биогенные амины; метод классификационных деревьев; дискриминантный анализ; факторный анализ; дистония; нейроглиальные опухоли.

THE NEW DIAGNOSTIC TEST FOR DYSTONIA

V.V. Belenky¹, O.V. Leontiev^{2,3}, O.A. Klicenko³, V.Ya. Gelman³, E.M. Koroleva⁴, V.I. Golovkin³

¹ The State Budget Health Foundation of Leningrad Oblast “Gatchina Clinical Interdistrict Hospital”, Gatchina, Russia;

² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ North-Western Center of Evidence Based Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Belenky VV, Leontiev OV, Klicenko OA, et al. The new diagnostic test for dystonia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(3):73-78. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911373-78>

Received: July 2, 2019

Revised: August 29, 2019

Accepted: September 9, 2019

♦ Dystonia is the debilitating movement disorder of central nervous system, often inherited, appearing as involuntary movements that occur due to deficiency or excess of neurotransmitters. The penetrance of dystonia is 30%, which means, that inherited dystonia is manifested only in 30% of mutating gene carriers, while the rest suffer from latent forms, so called “forms frustes” of this disorder. Until now only few mutations responsible for dystonia, had been unveiled, but we expect to exist up to 100 such mutations. Unless we uncover all mutations responsible for dystonia, we require reliable

test for diagnosing latent forms of dystonia; and this necessity explains the importance of present study. The purpose of this research was to elaborate discrimination of dystonia on the basis of biogenic amines exchange peculiarities. The study presents the observational case — control study. The control group was randomly composed of those patients, who were checked for neuroglial tumors. We checked catecholamines and serotonin metabolites in plasma and urine of 12 dystonia patients main group by means of chromatography method and compared the results obtained from these two groups by means of the decision tree method, discriminant analysis, and factor analysis. We revealed increased serotonin turnover in dystonia, and on the base of those increased metabolites in plasma, such as 5-hydroxytryptophane and 5-hydroxyindolacetic acid, by means of advanced statistical methods we elaborated sensitive and specific test for diagnosis of dystonia. We recommend introducing into clinical practice of diagnostic tests for dystonia on the base of analysis of diagnosing level in plasma of 5-hydroxytryptophane and 5-hydroxyindolacetic acid by means of discriminant analysis and classification tree method due to high sensitivity and high specificity of those methods.

♦ **Keywords:** biogenic amines; classification tree method; discriminant analysis; factor analysis; dystonia; neuroglial tumors; 5-hydroxytryptophane; 5-hydroxyindolacetic acid.

Введение

Дистония — заболевание, сопровождающееся насильственными движениями, часто наследственное, и возникающее в результате нарушения баланса нейромедиаторов. Разные исследователи сообщали о нарушениях обмена биогенных аминов, обнаруженных при дистонии, однако результаты были очень противоречивы [1–7]. Нам удалось выявить тенденцию к повышению уровня биогенных аминов при дистонии [8]: серотонина (5-НТ) в плазме, гидроксиндолуксусной кислоты (5-НИАА) в плазме и в суточной моче, норадреналина (НА) и тирозина (ТЯР) в плазме.

Пенетрантность дистонии составляет 30 %, что означает, что заболевание проявляется только у 30 % носителей мутации, в то время как остальные носители переносят заболевание в скрытой форме (forms frustes). К настоящему времени открыты лишь несколько генов, мутации в которых вызывают дистонию, однако предполагают существование более 100 таких генов. И до тех пор пока не открыты все гены заболевания, существует потребность в надежном тесте для диагностики скрытых форм дистонии, что объясняет важность нашего исследования.

Целью исследования была разработка метода диагностики дистонии на основе особенностей обмена биогенных аминов. При решении подобных задач исследователи часто используют одновременно два альтернативных математических метода, а именно метод классификационных деревьев (МКД) и метод дискриминантного анализа (МДА), которые обладают примерно схожими диагностическими характеристиками [9–15]. Наше исследование также подтвердило, что МКД и МДА эквиваленты и обеспечивают нашему тесту на основе биогенных аминов 100 % чувствительность и специфичность.

Материалы и методы

Исследование носило наблюдательный характер («случай – контроль»), сравнивали уровень биогенных аминов у больных дистонией с уровнем в контрольной группе (начало исследования в 2000 г.). В плазме и суточной моче исследовали триптофан (TRP) и его метаболиты: 5-гидрокситриптофан (5-НТФ), 5-НТ, 5-НИАА, а также метаболиты катехоламинов: ТЯР, НА, адреналин (А) и гомованилиновую кислоту (НВА). Была выявлена тенденция к повышению обмена при дистонии метаболитов серотонина, и эти результаты были опубликованы в 2009 г. [3]. Однако к тому моменту мы не смогли подобрать контрольную группу, что несколько снизило достоверность этих сообщений. Значительно позднее, в 2015 г., нам удалось найти контрольную группу пациентов, у которых в связи с подозрением на нейроглиальные опухоли определяли в плазме крови некоторые вышеперечисленные метаболиты. Данные этой контрольной группы любезно предоставила руководитель центра биохимических исследований Санкт-Петербурга при АО «Северо-Западный центр доказательной медицины» канд. мед. наук Е. Королева. Сравнивали уровень следующих веществ в плазме крови в двух группах: 5-НТФ, 5-НТ, 5-НИАА, TRP, ТЯР, НВА. В данной публикации приведены результаты сравнения этих шести показателей. Медиана возраста больных в основной группе — 52 года. В контрольной группе возраст варьировал от 22 до 69 лет, медиана — 52,5 года. Таким образом, пациенты двух групп не отличались друг от друга по возрасту ($p \geq 0,05$). В основной и контрольной группах также наблюдалось соответствие по полу ($p \geq 0,05$). В основной группе было 6 мужчин и 6 женщин (50 %), а в контрольной группе было 7 мужчин (35 %) и 13 женщин (65 %).

Концентрации метаболитов триптофана (TRP, 5-НТР, 5-НТ, 5-НИАА) в плазме определяли методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием на хроматографе ХЖ-1311 (НПО «Аналитическое приборостроение», Россия) в режиме линейно-ступенчатого градиентного элюирования. Колонка фторопластовая, 0,5 × 250 мм, упакованная сорбентом Nucleosil-5-C18. Скорость элюирования — 12 мкл/мин. Градиент ацетонитрила в 0,01 Н Na-форматном буфере, рН 3,5. Детектирование по нативной флуоресценции. Длина волны возбуждения — 285 нм, область экстинкции — 320–480 нм. Объем вводимой пробы — 70 мкл. Время хроматографического анализа — 30 мин.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной системы Statistica for Windows (версия 5.5). В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных частоты сопоставляли с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия (точного метода) Фишера; уровни NA в исследуемых группах сравнивали с использованием критериев Вальда, Манна – Уитни, медианного χ^2 , Краскела – Уоллиса и модуля ANOVA. Основное

внимание уделяли критерию серий («перемешанности») Вальда – Вольфовица, который наилучшим образом соответствует нашему количеству измерений и позволяет проверить гипотезу о том, что две независимые выборки извлечены из двух популяций, существенно различающихся между собой. При дальнейшей статической обработке мы применили метод классификационных деревьев, с помощью которого вычисляли пороговый уровень веществ — индикаторов исследуемого заболевания и его относительный риск (RR). Частоты сравнивали с помощью методов χ^2 и метода χ^2 с поправкой Йетса и точным тестом Фишера. Мы также применили МДА и пошаговую вперед методику. Методы дискриминантного анализа и классификационных деревьев часто используют совместно при дифференцировании между двумя группами, а в случае медицины — при дифференциальной диагностике из двух возможных заболеваний.

Результаты исследования

Как видно из табл. 1, в основной группе уровень таких метаболитов, как TYR, 5-НТР, 5-НТ, 5-НИАА, часто превышал нормальный, и только уровень HVA был снижен. В отличие от основной, в контрольной группе наблюдалась следующая тенденция: уровень TRP был

Таблица 1 / Table 1

Описательная статистика исследования Descriptive statistics of the study

Метаболит	Среднее, минимальное – максимальные значения и медиана	Основная группа	Контрольная группа	p	Нормальный уровень
TRP, мкг/мл	M ± SD	6,84 ± 3,23	11,38 ± 2,14	<001	5,1–14,9
	Min÷max	3,27÷12,60	5,30÷14,36		
	Me (LQ; UQ)	5,10 (4,90; 9,20)	11,8 (10,6; 12,73)		
5-НТР, нг/мл	M ± SD	147,80 ± 54,98	35,16 ± 9,24	<001	60–94
	Min÷max	90,60÷297,60	19,30÷56,20		
	Me (LQ; UQ)	141,2 (112,75; 165,7)	35,3 (28,71; 40,75)		
5-НТ, нг/мл	M ± SD	103,38 ± 76,69	138,74 ± 81,50	>10	36–82
	Min÷max	3,30÷249,70	35,05÷317,10		
	Me (LQ; UQ)	92,50 (36,65; 162,35)	131,94 (70,0; 207,6)		
5-НИАА, нг/мл	M ± SD	84,84 ± 95,87	55,36 ± 83,75	>10	<60
	Min÷max	3,20÷300,00	5,53÷284,30		
	Me (LQ; UQ)	42,80 (18,00; 120,00)	22,93 (12,33; 44,50)		
TYR, мкг/мл	M ± SD	14,56 ± 7,00	11,44 ± 4,09	>10	8,0–15
	Min÷max	6,50÷25,50	5,07÷21,50		
	Me (LQ; UQ)	11,90 (8,60; 21,55)	10,44 (9,21; 13,35)		
HVA, мкг/мл	M ± SD	83,08 ± 61,32	131,82 ± 93,96	>10	116–264
	Min÷max	0,24÷168,00	22,70÷370,90		
	Me (LQ; UQ)	90,00 (30,00; 124,00)	109,15 (77,95; 165,10)		

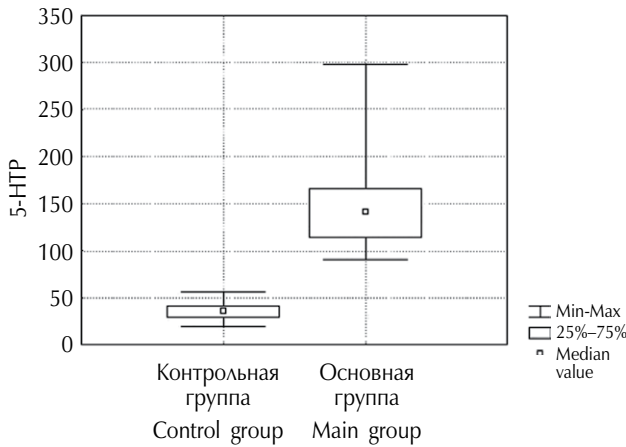


Рис. 1. Уровень 5-гидрокситриптофана (5-НТР) в плазме в основной и контрольной группах

Fig. 1. The plasma level of 5-hydroxytryptophane (5-HTP) in the main and control groups

повышен у всех 20 пациентов, уровни TYR и 5-НИАА были нормальными, а уровни HVA и 5-НТ отклонялись как в сторону повышения, так и снижения. Так же как и в основной, в контрольной группе уровень 5-НТР был повышен у подавляющего большинства пациентов.

Достоверные отличия в уровне метаболитов в плазме наблюдались по трем веществам: TRP, 5-НТ и 5-НТР (рис. 1).

Результаты метода классификационных деревьев

Результаты МКД свидетельствуют о том, что повышение уровня 5-НТР в плазме выше 73,4 нг/мл ($L0\ 5\text{-НТР} > 73,4$) является надежным диагностическим критерием дистонии (рис. 2).

Диагностическая мощность МКД наглядно представлена в нижеследующем матриксе (табл. 2). Уровень $L0\ 5\text{-НТР} > 73,4$ свидетельствует о диагнозе дистонии. Стопроцентные чувствительность и специфичность характеризуют диагностические качества этого теста.

Таблица 2 / Table 2

Матрикс для уровня 5-гидрокситриптофана в плазме в обеих группах в зависимости от установленного порогового уровня
Matrix for plasma level of 5-HTP in two groups in relation to established threshold

Вещество	Контрольная группа		Основная группа		Общее количество
	Абсолютное значение	% от контрольной группы	Абсолютное значение	% от основной группы	
5-Гидрокситриптофан $\leq 73,4$	20	100,00	0	0,00	20
5-Гидрокситриптофан $> 73,4$	0	0,00	12	100,00	12
$L0\ 5\text{-Гидрокситриптофан}$ (общее количество)	20	62,50	12	37,50	32

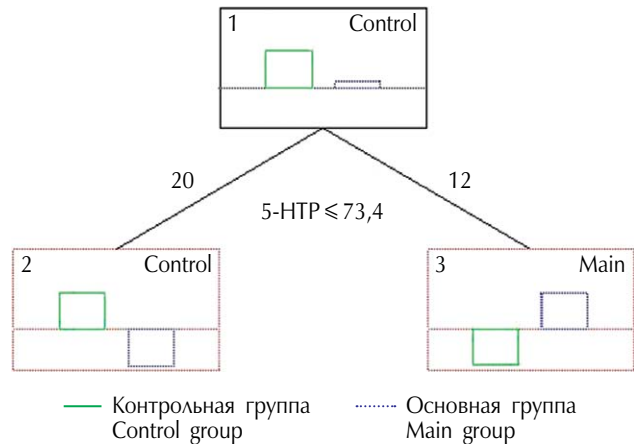


Рис. 2. Классификационное дерево для 5-гидрокситриптофана (5-НТР). Количество ветвлений = 1; количество терминальных вершин = 2

Fig. 2. Classification tree for plasma 5-hydroxytryptophan (5-HTP). Number of splits = 1; number of terminal nodes = 2

Результаты метода дискриминантного анализа

При МДА из шести изученных субстанций были отобраны два наиболее показательных вещества — 5-НИАА и 5-НТР. Примечательно, что МДА продемонстрировал такую же диагностическую мощь, как и МКД, — 100 % чувствительность и 100 % специфичность и включал такой же диагностический критерий, как и МКД, а именно уровень 5-НТР в плазме крови (рис. 3).

При помощи МДА получены уравнения канонических линейных дискриминантных (классификационных) функций, которые позволяют выявить дистонию или исключить этот диагноз при обследовании стертых форм этого заболевания, так называемых *formes frustes*. Ниже приведены формулы этих уравнений:

$$LCF\ 1 = -1,329 + 0,038 \cdot 5\text{-НТР} + 0,009 \cdot 5\text{-НИАА} \text{ — уравнение для контрольной группы (G0);}$$

$$LCF\ 2 = -14,95 + 0,155 \cdot 5\text{-НТР} + 0,02 \cdot 5\text{-НИАА} \text{ — уравнение для основной группы (G1).}$$

Достоверность выведенных дискриминантных функций $p < 0,0000$ оказалась ниже $p < 0,05$.

При обследовании больных с латентными формами дистонии надо просто подставить значения 5-НТР и 5-НИАА в эти два уравнения, а затем сравнить результаты LCF1 и LCF2. Если LCF2 превышает LCF1, то такой пациент относится к группе G1 больных дистонией, а если LCF1 превышает LCF2, то такой пациент относится к контрольной группе G0. Диагностические качества этого теста на основе МДА показаны на рис. 4.

Мы не нашли в литературе работ, в которых бы были сделаны попытки проанализировать обмен биогенных аминов при дистонии с помощью продвинутых статистических методов, видимо, наш опыт первый в этом направлении. Для анализа обнаруженных нарушений мы использовали два метода — МКД и МДА. Применение каждого из них привело к созданию диагностического теста для выявления дистонии. Каждый из этих тестов включает определение уровня 5-НТР в плазме крови. Методы продемонстрировали одинаковые и необычайно высокие характеристики. Оба теста обладают 100 % чувствительностью и специфичностью. Многие ученые при разработке диагностических тестов приходили к выводу о целесообразности использования МКД и/или МДА, так как их диагностические характеристики примерно одинаковы и их можно использовать как для подтверждения результатов друг друга, так и для замены друг друга. Наше исследование также доказало, что МКД и МДА обладают одинаковой и очень высокой диагностической мощностью. МКД — это непараметрический тест, который выстраивает иерархические решающие деревья, при этом происходит поэтапное расщепление данных классификационных критериев согласно правилу «если — тогда» [16]. При помощи этого метода в нашем исследовании были получены важные пороговые значения. Тест проявил 100 % чувствительность и специфичность и показал, что уровень 5-НТР в плазме крови является надежным диагностическим критерием.

Тело взрослого человека содержит от 5 до 10 г 5-НТ, при этом 95 % 5-НТ распределено в желудочно-кишечном тракте, около 4 % — в крови и только 1 % в мозге. 5-НТР — это предшественник 5-НТ, а его превращение происходит в печени и центральной нервной системе. 5-НТР проникает через гематоэнцефалический барьер, а 5-НТ не проникает [17], поэтому уровень 5-НТР в плазме служит более точным

Continue...	G 1:0 p=.71429	G 2:1 p=.28571
5-НТР	.03836	.1551
5-НИАА	.00926	.0219
Constant	-1.32921	-14.9518

Рис. 3. Две наиболее показательные варианты, полученные при использовании метода дискриминантного анализа и пошагового вперед метода, и коэффициенты линейных классификационных функций

Fig. 3. Two most valuable variables derived from stepwise procedure and the meanings of coefficients of linear classification functions

Continue...	Rows: Observed classifications Columns: Predicted classifications		
	Percent Correct	G 1:0 p=.71429	G 2:1 p=.28571
Group			
G 1:0	100.0000	20	0
G 2:1	100.0000	0	10
Total	100.0000	20	10

Рис. 4. Матрикс результатов отнесения пациентов к одной из двух групп — основной или контрольной

Fig. 4. The results classification matrix of total of subjects studied, to one from two groups — to the main group of dystonia patients or to the control group

показателем обмена 5-НТ, чем сам 5-НТ. Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании повышение уровня 5-НТР в плазме при дистонии свидетельствует о тенденции к повышению обмена 5-НТ при этом заболевании.

Особенностью обеих групп было то, что уровень 5-НТР в плазме крови отклонялся в сторону повышения. Повышенный уровень 5-НТР в группе больных достоверно превосходил также повышенный уровень этого вещества в группе контроля, состоящей из пациентов с другим заболеванием, предположительно онкологическим. Это означает, что при гипотетическом сравнении больных дистонией из основной группы со здоровыми уровень 5-НТР у больных дистонией будет a fortiori превосходить уровень этого вещества в плазме здоровых. Таким образом, оба теста — как метод классификационных деревьев, так и дискриминантный анализ — продемонстрировали необычайно высокую диагностическую способность определения дистонии исходя из уровня 5-НТР в плазме, предшественника 5-НТ.

Примечательно также, что результаты нашего биохимического исследования на пациентах, больных дистонией, в точности совпадают с результатами биохимического исследования на генетической модели дистонии у хомяков.

W. Loscher [18] в 90-х гг. прошлого столетия в ряде работ представил данные об обнаружении у генетической линии хомяков, больных дистонией, увеличенного содержания в мозге НА, 5-НТ, 5-Н1АА при нормальном уровне дофамина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают признательность главному врачу ГБУЗ ЛО «Гатчинская КМБ» К.А. Харитоненко и заместителю главного врача по детству Р.В. Цветковой.

Литература

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. – М.: Медицина, 1988. – 174 с. [Barchatova VP. Neirotransmittery i jekstrapiramidnaja patologija. Moscow: Meditsina; 1988. 174 p. (In Russ.)]
2. Маркова Е.Д., Соломонов А.П., Инсарова Н.Г., и др. Особенности обмена серотонина при некоторых наследственных экстрапирамидных заболеваниях // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1975. – № 6. – С. 830–833. [Markova ED, Solomonov AP, Insarova NG, et al. Concerning serotonin metabolism in some hereditary extrapyramidal diseases (russian). *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;(6):830-833. (In Russ.)]
3. Assmann B, Kohler M, Hoffmann GF, et al. Selective decrease in central nervous system serotonin turnover in children with dopa — nonresponsive dystonia. *Pediatr Res*. 2002;52(1):91-94. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00017>.
4. Hornykiewicz O, Kish SJ, Becker LE, et al. Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. *N Engl J Med*. 1986;315(6):347-353. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608073150602>.
5. Smit M, Bartels AL, van Faassen M, et al. Serotonergic perturbations in dystonia disorders — a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:264-275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.015>.
6. Tabaddor K, Wolfson LI, Sharpless NS. Ventricular fluid homovanillic acid and 5-hydroxyindolacetic acid concentrations in patients with movement disorders. *Neurology*. 1978;28(12):1249-1253. <https://doi.org/10.1212/wnl.28.12.1249>.
7. Zoons E, Booij J, Speelman JD, et al. Lower serotonin transporter binding in patients with cervical dystonia is associated with psychiatric symptoms. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0338-4>.
8. Бельский В.В., Головкин В.И., Королева Е.М., и др. Метаболизм серотонина при торсионной дистонии // Неврологический вестник. – 2009. – Т. 41. – № 1. – С. 95–98. [Belenky VV, Golovkin VI, Koroleva EM, et al. Serotonin metabolism at torsion dystonia. *Nevrologicheskij vestnik*. 2009;41(1):95-98. (In Russ.)]
9. Chen JJ, Tsai CA, Moon H, et al. Decision threshold adjustment in class prediction. *SAR QSAR Environ Res*. 2006;17(3):337-352. <https://doi.org/10.1080/10659360600787700>.
10. Feldesman MR. Classification trees as an alternative to linear discriminant analysis. *Am J Phys Anthropol*. 2002;119(3):257-275. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10102>.
11. Hannöver W, Kordy H. Predicting outcomes of inpatient psychotherapy using quality management data: comparing classification and regression trees with logistic regression and linear discriminant analysis. *Psychother Res*. 2005;15(3):236-247. <https://doi.org/10.1080/10503300512331334995>.
12. Finch H, Schneider MK. Classification accuracy of neural networks vs. discriminant analysis, logistic regression, and classification and regression trees. *Methodology*. 2007;3:47-57. <https://doi.org/10.1027/1614-2241.3.2.47>.
13. Krasteva V, Jekova I, Leber R, et al. Superiority of classification tree versus cluster, fuzzy and discriminant models in a heartbeat classification system. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140123>.
14. Maroco J, Silva D, Rodrigues A, et al. Data mining methods in the prediction of Dementia: A real-data comparison of the accuracy, sensitivity and specificity of linear discriminant analysis, logistic regression, neural networks, support vector machines, classification trees and random forests. *BMC Res Notes*. 2011;4:299. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-299>.
15. Reibnegger G, Weiss G, Werner-Felmayer G, et al. Neural networks as a tool for utilizing laboratory information: comparison with linear discriminant analysis and with classification and regression trees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(24):11426-11430. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11426>.
16. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. Classification and regression trees. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 1984. 368 p.
17. Bouchard S, Bousquet C, Roberge AG. Characteristics of dihydroxyphenylalanine/5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in brain and liver of cat. *J Neurochem*. 1981;37(3):781-787. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1982.tb12555.x>.
18. Löscher W, Annes R, Richter A. Marked regional disturbances in brain metabolism of monoaminergic neurotransmitters in the genetically dystonic hamster. *Brain Res*. 1994;658(1-2):199-208. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(09\)90027-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(09)90027-0).

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Вадим Викторович Бельский / Vadim Belenky

Тел. / Tel.: +7(952)2460111

E-mail: vadimbele@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0001-5268-7033>