

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Абдуллаев М.А.¹,
Кантемирова Б.И.¹,
Башкина О.А.¹,
Сычев Д.А.²,
Иванчук О.В.¹,
Романова А.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,
Россия)

² ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России
(125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1,
стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Абдуллаев Мусалитдин
Абсаламович,**
e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день задачей фармакогенетики является изучение корреляции между генетическими особенностями пациента и эффективностью лекарственных средств с одновременной оценкой рисков развития побочных реакций. Проведение фармакогенетических исследований требует применения сложных методик статистической обработки результатов, и всё чаще для подобного рода анализа применяются возможности искусственного интеллекта (ИИ). Искусственный интеллект – это современная технология, которая применяется с целью автоматизации выполнения задач, обычно требующих больших трудозатрат с использованием человеческого разума. Проведённый обзор научных исследований, посвящённых применению моделей машинного обучения в фармакогенетических исследованиях, показал, что искусственный интеллект представляет собой высокотехнологичный гибкий инструмент, способный обеспечить широкую имплементацию фармакогенетики в практическое здравоохранение. Перспективным направлением применения ИИ в фармакогенетике является внедрение технологии в выполнение задач по анализу, обнаружению, прогнозированию и поддержке фармакогенетической информации и систем принятия решений. Применение технологий глубокого обучения позволит расширить представление о фармакодинамике лекарственных средств, показаниях, противопоказаниях в назначении, что, возможно, приведёт к обновлению учебно-методической литературы по фармакологии и существенно продвинет качество фармакотерапии у пациентов. В то же время внедрение технологий ИИ может быть затруднительным ввиду некоторых факторов, таких как недостаток квалифицированных кадров, этические разногласия, сложности правового регулирования области. Несмотря на существующие проблемы, применение технологий ИИ в фармакогенетических исследованиях является высокоэффективным и целесообразным.

Ключевые слова: фармакогенетика, искусственный интеллект, машинное обучение, фармакология, клиническая фармакология

Статья поступила: 21.06.2023
Статья принята: 12.09.2024
Статья опубликована: 22.11.2024

Для цитирования: Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Башкина О.А., Сычев Д.А., Иванчук О.В., Романова А.Н. Перспективы использования искусственного интеллекта в фармакогенетических исследованиях: литературный обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.2

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PHARMACOGENETICS: A NARRATIVE REVIEW OF CURRENT AND FUTURE APPLICATIONS

Abdullaev M.A.¹,
Kantemirova B.I.¹,
Bashkina O.A.¹,
Sychev D.A.²,
Ivanchuk O.V.¹,
Romanova A.N.¹

¹ Astrakhan State Medical University
(Bakinskaya str. 121, Astrakhan 414000,
Russian Federation)

² Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Barrikadnaya str. 2/1 build. 2,
Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:
Musalitdin A. Abdullaev,
e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

ABSTRACT

Pharmacogenetics aims to investigate the correlation between patient genetic characteristics and the efficacy of pharmaceutical agents, while concurrently evaluating the risks of adverse reactions. This field of research necessitates the application of complex statistical analysis methodologies, and artificial intelligence (AI) capabilities are increasingly being leveraged for such analyses. AI represents an advanced technology employed to automate the execution of tasks that traditionally demand substantial human intellectual effort. A review of scientific literature on the application of machine learning models in pharmacogenetic research has demonstrated that AI is a highly sophisticated and flexible tool capable of facilitating the widespread implementation of pharmacogenetics in clinical practice. A promising area for the application of AI in pharmacogenetics involves the integration of this technology into tasks related to the analysis, detection, prediction, and support of pharmacogenetic information and decision-making systems. The utilization of deep learning technologies has the potential to expand the understanding of drug pharmacodynamics, indications, and contraindications, which may potentially lead to the updating of educational and methodological literature on pharmacology and substantially advance the quality of patient pharmacotherapy. However, the implementation of AI technologies may be hindered by factors such as a shortage of qualified personnel, ethical disagreements, and complexities in legal regulation of this domain. Nonetheless, the application of AI technologies in pharmacogenetic research demonstrates high effectiveness and expediency, despite the existing challenges.

Key words: pharmacogenetics, artificial intelligence, machine learning, pharmacology, pharmacy, clinical pharmacology

Received: 21.06.2023
Accepted: 12.09.2024
Published: 22.11.2024

For citation: Abdullaev M.A., Kantemirova B.I., Bashkina O.A., Sychev D.A., Ivanchuk O.V., Romanova A.N. Artificial intelligence in pharmacogenetics: A narrative review of current and future applications. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.2

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из наиболее интенсивно развивающихся наук является фармакогенетика, основной задачей которой выступает изучение взаимосвязи между генетическими особенностями пациентов и индивидуальным ответом на фармакотерапию. Фармакогенетические исследования направлены на персонализацию применения лекарственных средств (ЛС) с учётом наследственных, фенотипических и средовых особенностей пациентов путём оптимизации выбора ЛС, их дозировки, мероприятий по повышению эффективности и безопасности лечения. Являясь одной из наиболее многообещающих составляющих персонализированной медицины, исследования в области фармакогенетики зачастую ограничиваются различными факторами, такими как сложность поиска достоверных доказательств наличия ассоциативных связей между полиморфизмом генов и клинически значимым изменением индивидуального ответа на терапию, ограничение доступности открытых баз генетических данных и качественных доказательных исследований, этические и социальные вопросы генетического тестирования и сложности широкой имплементации фармакогенетической информации в клиническую практику. Учитывая важность перехода к персонализированной медицине, особенно важным для исследований в области фармакогенетики является достижение высокой точности и достоверности результатов, для чего всё чаще применяются сложные методы анализа данных на основе повторяющегося опыта, известные как машинное обучение (МО) [1]. МО представляет собой область изучения компьютерных алгоритмов, которые способны последовательно автоматически обучаться в серии опытов. Для лучшего понимания процесса МО можно привести высказывание Тома М. Митчелла: «Компьютерная программа обучается по опыту E в отношении класса задач T и меры качества P , если с ростом опыта E улучшается её производительность при решении задач из T по мере P ». В зависимости от конечной цели МО может классифицироваться как контролируемое или неконтролируемое. Техники контролируемого обучения используются для предсказания результатов исследования. Техники неконтролируемого обучения применяются для выявления неопределённой структуры данных, когда результат не задан заранее [2].

Модели МО могут быть задействованы в фармакогенетических исследованиях различными способами, например: использованы с целью идентификации клинически значимых генетических полиморфизмов или биомаркеров, которые связаны с индивидуальным ответом на ЛС или нежелательными побочными реакциями (НПР), с использованием таких методов, как регрессия, классификация, отбор признаков или уменьшение размерности [3]; служить инструментом для интеграции нескольких типов фармакогенетических данных (например, геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных) с использованием таких методов, как кластеризация, сетевой анализ или матричная факторизация [4]; применяться для интерпретации фармакогенетических дан-

ных и вывода причинно-следственных связей или механизмов с использованием таких методов, как байесовские сети, причинно-следственный вывод или графики знаний [5], а также для прогнозирования результатов фармакотерапии (например, эффективность препарата, безопасность, корректировки дозы) с использованием различных моделей [6].

В широком смысле МО является одним из классов методов искусственного интеллекта (ИИ). ИИ – это обширный раздел информатики, который занимается созданием машин или систем, способных помогать в выполнении задач, которые обычно требуют человеческого интеллекта и трудозатрат, таких как обучение, рассуждение, принятие различного рода решений. ИИ всё чаще применяется в различных типах исследований в области биофармацевтики [7], таких как создание молекулы ЛС, их разработка, доклинические, клинические испытания, постмаркетинговый фармаконадзор. Глубокое обучение – это наиболее часто используемый на сегодняшний день тип МО, разработанный по подобию структуры человеческого мозга, который называют искусственной нейронной сетью (нейросетью) [8].

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ОБЗОРА

Систематизация данных о перспективах применения искусственного интеллекта при создании лекарственных средств и разработке алгоритмов по их персонализированному применению.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ЛС. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТВЕТА НА ОСНОВЕ УЧЁТА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что ИИ предлагает возможности для определения наиболее перспективных соединений и мишеней (скрининг) на каждом этапе цепочки создания ЛС, что позволит сократить количество экспериментов в условиях лаборатории, уменьшить время эксперимента, обеспечить этические стороны гуманного отношения к лабораторным животным. Предполагается, что использование ИИ на доклинической стадии разработки ЛС может повысить качество скрининга, определить максимально перспективные молекулы для дальнейших исследований. ИИ также может помочь при анализе больших и сложных наборов данных, таких как геномные, протеомные, метаболомные в совокупности с фенотипическими особенностями пациентов, для дальнейшего поиска новых биомаркеров и расширения представлений о механизмах действия, показаниях, противопоказаниях и побочных эффектах ЛС [9]. Следует также отметить потенциал применения ИИ в разработке и проведении

клинических испытаний путём оптимизации набора пациентов, стратификации, рандомизации, мониторинга и оценки результатов. ИИ может быть внедрён с целью повышения качества постмаркетингового надзора, позволяя обнаруживать информацию о безопасности и эффективности лекарств из различных источников данных, таких как электронные медицинские карты, переносные устройства, являющиеся носителями медицинской информации. На этапе скрининга молекул применение ИИ может облегчить процессы обнаружения новых лекарственных мишеней, предсказания эффектов и взаимодействий лекарств, анализа больших и сложных наборов данных и быть основой для будущей системы принятия решений [, –].

Потенциальными возможностями применения ИИ при создании и разработке новых ЛС являются [,]:

- «сетевая фармакология» для моделирования сетей взаимодействия ЛС с мишенью, путей системной биологии и фармакогеномных профилей;
- оценка и прогнозирование физико-химических и фармакокинетических свойств ЛС-кандидатов *in silico*, *in vitro*, *in vivo*;
- компьютеризация процесса разработки ЛС в виде создания последовательных алгоритмов сопровождения искусственным интеллектом всех этапов создания ЛС;
- оптимальный выбор пути разработки эффективных и реализуемых путей синтеза молекул ЛС;
- молекулярный дизайн и проектирование для создания новых и оптимизированных структур ЛС с использованием генеративных моделей;
- симуляция взаимодействия комплекса «белок – лиганд» для имитации и оптимизации сродства и селективности связывания молекул ЛС с их мишенями;
- графики знаний, связанных с ЛС, для представления и интеграции разнородных источников данных и обеспечения возможности семантического обоснования;
- анализ больших массивов данных для получения информации о ЛС;
- распознавание изображений для анализа биомедицинских изображений, таких как микроскопия, гистология;
- интеграция данных из различных источников, таких как последовательности ДНК, фенотипы, транскриптомы, протеомы, метаболомы и истории болезни;
- обработка естественного языка для извлечения соответствующей информации из опубликованных источников или электронных медицинских карт;
- определение гаплотипов и фенотипов, прогнозирование межлекарственных взаимодействий, количественная оценка зависимости доза-эффект, оценка риска/пользы от применения ЛС и выявление побочных эффектов при их приёме.

В соответствии со стратегией научно-технологического развития Российской Федерации до 2030 г., утверждённой указом Президента РФ от 1.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», должен быть обеспечен переход

к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных). Одной из приоритетных целей персонализированной медицины является прогнозирование индивидуального фармакологического ответа на определённое ЛС []. Такой подход может помочь избежать возникновения НПР на ЛС, улучшить исходы лечения, снизить затраты и повысить качество жизни пациентов. Однако прогнозирование лекарственного ответа на основе генетических вариаций пациента является комплексной задачей. Лекарственный ответ организма на фармакотерапию, помимо генетических особенностей, формируется в зависимости от множества других факторов, таких как возраст, пол, вес, особенности питания, образ жизни, сопутствующие заболевания, полипрагматизация, клинически значимые взаимодействия ЛС, комплаентность, качество лекарственного препарата, воздействие окружающей среды и эпигенетические модификации [,]. Причём вклад наследственных, немодифицируемых и фенотипических, модифицируемых факторов в индивидуальный фармакологический ответ примерно одинаков и сопоставим (1:1) []. Более того, фармакологический ответ на ЛС зачастую является сложным процессом, вовлекающим множество генов и межгеновых взаимодействий, которые могут варьироваться в разных популяциях и этнических группах [].

В этой связи применение ИИ может помочь в решении некоторых существующих проблем, предлагая исследователям различные модели МО для извлечения полезной информации из больших и разнообразных наборов данных, содержащих генетическую и негенетическую информацию, связанную с индивидуальным ответом на лекарственную терапию [–]. По своей конструкции МО можно разделить на три основных типа: контролируемое обучение, неконтролируемое обучение и обучение с подкреплением. Контролируемое обучение – это случаи, в которых алгоритм учится из отобранных данных (т. е. из данных с известными результатами или целями), чтобы делать прогнозы или классификации для новых данных []. При неконтролируемом обучении алгоритм получает опыт из немаркированных данных (т. е. из данных без известных результатов или целей), чтобы обнаружить закономерности или структуры в данных []. Обучение с подкреплением – это случаи, когда алгоритм учится на основе собственных действий и обратной связи (т. е. используется система «вознаграждений» или «наказаний») для оптимизации своего функционирования или производительности.

Одним из примеров использования МО для прогнозирования лекарственного ответа на основе генетических вариаций является исследование A. Roche-Lima и соавт., в котором авторы сравнили семь методов МО для прогнозирования дозы варфарина с учётом фармакогенетических данных у испаноязычных жителей Карибского бассейна []. В ходе исследования, модели, сгенерированные с использованием алгоритмов регрессии случайного леса, многомерных адаптив-

ных сплайнов и регрессии опорного вектора, показали значительно лучшие прогнозы еженедельного подбора дозы варфарина в исследуемых когортах, чем другие алгоритмы. Были получены лучшие показатели моделей МО для пациентов с «нормальным», «чувствительным» и «резистентным» к варфарину состоянием по сравнению с другими популяциями и предыдущими статистическими моделями. В 2011 г. E. Cosgun и соавт. была опубликована статья, в которой были отражены результаты многофакторного фармакогенетического прогнозирования постоянного признака с использованием методов машинного обучения для подбора оптимальной дозы варфарина у афроамериканцев []. В исследовании применялись три метода МО: случайный лес регрессии, расширенное дерево регрессии и регрессия на опорных векторах для прогнозирования поддерживающей дозы варфарина в когорте афроамериканцев. Было показано, что они имеют гораздо более высокую точность, чем другие модели. Известно, что варфарин – это антикоагулянтный препарат, который широко применяется для предотвращения тромбозомических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий или венозной тромбозомией. Однако он имеет узкий терапевтический индекс и требует частого мониторинга показателей крови и коррекции дозы для достижения оптимального уровня плазменной концентрации. На дозировку варфарина влияют несколько факторов, включая возраст, вес, диету, сопутствующие лекарственные препараты и генетические вариации генов ферментов, участвующих в метаболизме варфарина (например, *CYP2C9*) и фармакодинамике (например, *VKORC1*) []. Для подбора оптимальной начальной дозы варфарина пациентам было разработано несколько фармакогенетических алгоритмов [–]. Однако эти алгоритмы не получили широкого распространения в клинической практике, отчасти из-за отсутствия окончательных доказательств их клинической полезности и экономической эффективности, полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) []. Было проведено несколько РКИ для сравнения подбора дозы варфарина с учётом генотипа со стандартным дозированием без генетического тестирования, основанным только на клинических факторах. Результаты были неоднозначными: некоторые исследования показали преимущество дозирования, ориентированного на генотип, с точки зрения улучшения контроля эффективности и безопасности, сокращения времени достижения терапевтического уровня международного нормализованного отношения (МНО), уменьшения частоты регистрации побочных эффектов [,]. Следует отметить, что результаты ряда исследований не показали существенной разницы между двумя стратегиями []. Метаанализ 15 РКИ, включавший 4852 пациента, показал, что подбор дозы препарата с учётом генотипа позволял достичь целевой концентрации препарата за более короткое время и стабильной дозы за период > 1 месяца наблюдения. Также было обнаружено, что такой подход приводил к снижению времени достижения терапевтического уровня МНО, риска крупных кровотечений, связанных с варфа-

рином, по сравнению с обычным дозированием []. Одним из ограничений этих РКИ является то, что в них использовались разные алгоритмы персонализированного подбора дозы варфарина, которые могли отличаться по своей точности и производительности в разных популяциях и условиях среды. Более того, большинство этих исследований проводилось преимущественно в европеоидных популяциях, и лишь немногие включали пациентов африканской и азиатской этнической принадлежности, у которых могут быть различные генетические полиморфизмы и, соответственно, особые требования к дозировке варфарина. Следовательно, существует потребность в более надёжных и последовательных результатах крупномасштабных РКИ, в которых используются стандартизированные и валидизированные алгоритмы, ориентированные на вариации генотипов, и которые включают разнообразные и репрезентативные популяции пациентов.

Применение возможностей ИИ может помочь научным работникам улучшить разработку дизайна исследования при проведении РКИ за счёт внедрения моделей МО с целью оптимизации различных этапов исследования, таких как набор пациентов, стратификация, рандомизация, мониторинг и оценка результатов [,]. Например, применение технологии предоставляет возможность быстрого определения пациентов, подходящих для терапии варфарином, на основе их клинических характеристик и генетических профилей из электронных медицинских карт или биобанков. Внедрение ИИ также позволяет исследователям эффективней стратифицировать пациентов в соответствии с прогнозируемой им разницей в дозах варфарина алгоритмами, ориентированными на генотип, и клинически ориентированными алгоритмами, что может повысить точность определения эффективности лечения [,]. Возможности ИИ также могут быть использованы для рандомизации пациентов при применении различных стратегий подбора доз с использованием адаптивных методов, которые уравнивают ковариации и исходы в разных группах. Широкое внедрение технологии позволит точнее оценивать клинические результаты фармакотерапии варфарином при помощи обработки естественного языка и компьютерного зрения для извлечения информации из текста или изображений в медицинских записях или отчётах [].

Есть и другие области медицины, в которых проводились исследования с применением технологий ИИ и о которых следует упомянуть в настоящем обзоре. Например, исследование в области психиатрии, которое было проведено в 2008 г. [], где прогнозировался лекарственный ответ пациентов на клозапин при помощи искусственной нейронной сети с учётом фармакогенетических и клинических данных больных, и уже тогда авторы заключили, что такой подход к фармакогенетическим исследованиям будет только ускорять процесс имплементации фармакогеномики в клиническую практику. В исследовании, проведённом американскими коллегами [], была разработана модель глубокого обучения для прогнозирования ответа на ЛС на основе мутационных и экспрессионных профилей раковых клеток или опухолей.

Модель содержала три глубокие нейронные сети, включая кодировщик мутаций, предварительно обученный на большом наборе данных (TCGA, The Cancer Genome Atlas), кодировщик экспрессии и нейросеть прогноза ответа на ЛС. Обученная модель была протестирована на наборе данных из 622 раковых клеточных линий и показала общую точность предсказания среднеквадратической ошибки, равную 1,96 (логарифмическая шкала значений концентрации полумаксимального ингибирования – IC50).

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА С ЦЕЛЬЮ ОБНАРУЖЕНИЯ НОВЫХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ АССОЦИАЦИЙ

Одной из задач фармакогенетики является обнаружение новых генетических вариаций, влияющих на лекарственный ответ или вероятность развития НПР. Такие открытия дают возможность идентифицировать новые биомаркеры для выбора или подбора дозы ЛС, понять молекулярные механизмы действия или токсичности лекарств и обеспечить персонализированный подход, основанный на генетическом тестировании [].

В ходе исследований ИИ может быть использован для обнаружения новых фармакогенетических ассоциаций на основе анализа больших и сложных наборов данных, содержащих генетическую и фенотипическую информацию, связанную с ответом на лекарственную терапию. Эти наборы данных могут поступать из различных источников, таких как общегеномные ассоциативные исследования (GWAS, genome-wide association studies), фармакогеномные базы данных, электронные медицинские карты, биобанки, клинические испытания или постмаркетинговый надзор. Возможности ИИ обладают высоким прорывным потенциалом для выявления новых генетических вариантов или межгенных взаимодействий, которые связаны с лекарственным ответом или НПР, а также потенциальных дополнительных факторов воздействия или модификаторов, что в свою очередь может помочь подтвердить и воспроизвести результаты в различных наборах данных, группах населения и условиях [].

Одним из примеров использования технологий ИИ для выявления новых фармакогенетических ассоциаций является исследование С.Н. Уей и соавт., которые использовали подход GWAS на основе самообучаемой модели для выявления генетических вариантов, связанных с вариабельностью ответа на клопидогрел []. Известно, что клопидогрел – это антиагрегантный препарат, который широко применяется для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или пациентов, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство. Однако данный препарат обладает переменной и непредсказуемой эффективностью, и у некоторых пациентов наблюдаются рецидивы ОКС, несмотря на терапию клопидогрелом в том числе в составе двойной антиагрегантной терапии.

Клопидогрел является пролекарством, которое требует активации ферментами цитохрома P450, главным образом CYP2C19 []. Однако генетические вариации CYP2C19 не объясняют всей вариабельности лекарственного ответа на клопидогрел – свой вклад в тяжесть заболевания и исходы лечения могут вносить показатели различных биомаркеров белковой структуры []. Авторы исследования провели GWAS у 47 пациентов, которым проводилось тестирование функциональной активности тромбоцитов после нагрузочной дозы клопидогрелом. С целью системной идентификации генетических факторов, связанных с резистентностью к клопидогрелу, помимо цитохрома P450, и изучения возможного механизма, лежащего в основе этого фенотипа лекарственной резистентности, исследователями было проведено полногеномное исследование ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single-nucleotide association) с применением моделей ИИ. Пациенты были случайным образом распределены в группу обучения (80 %) или проверки (20 %), а оценка этих 422 значимых SNP проводилась с применением трёх методов МО (случайный лес, машина опорных векторов, регрессия «лассо»). Исследование общегеномных ассоциаций базы данных SNP с использованием ИИ выявило перечень биомаркеров, состоящий из 20 SNP, которые были сопоставлены с 9 генами, кодирующими белок (*SLC37A2*, *IQSEC1*, *WASHC3*, *PSD3*, *BTBD7*, *GLIS3*, *PRDM11*, *LRBA1* и *CNR1*). Наконец, анализ карты белковых взаимодействий показал, что *LRBA*, *GLIS3*, *BTBD7*, *IQSEC1* и *PSD3*, по-видимому, образуют сеть белкового взаимодействия, значимого для развития резистентности к клопидогрелу. Авторы заключили, что сочетание обнаружения SNP с помощью ИИ и анализ клинических параметров пациента имеет потенциал для разработки высокоселективного ЛС с этнической спецификой для антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом II типа [].

Подобные исследования иллюстрируют то, как внедрение возможностей ИИ может помочь исследователям в обнаружении новых фармакогенетических ассоциаций, которые являются не только статистически, но и клинически значимыми. Применение ИИ для выявления новых фармакогенетических ассоциаций даёт возможности для идентификации новых биомаркеров, влияющих на выбор лекарств, подбор доз, что в конечном итоге поможет улучшить результаты лечения пациентов и снизить уровень социально-экономического бремени заболевания.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ВО ВНЕДРЕНИИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Конечной целью персонализированной медицины является внедрение фармакогенетического тестирования (ФГТ) в клинические рекомендации и медицинскую практику для оптимизации лекарственной терапии каж-

дого пациента. Имплементация ФГТ требует не только надёжной научной доказательной базы, клинической валидации и оценки значимости фармакогенетических биомаркеров, но и практических решений для преодоления определённых барьеров, связанных с внедрением фармакогенетических знаний. К указанным проблемам следует отнести такие вопросы, как доступность ФГТ, интерпретация и представление результатов фармакогенетики, интеграция фармакогенетической информации в электронные медицинские карты и системы поддержки принятия клинических решений, обучение медицинских работников и пациентов основам методологии фармакогенетических подходов, этические и юридические составляющие ФГТ, политика возмещения расходов на фармакогенетические услуги и оценка влияния фармакогенетики на результаты лечения пациентов и качество медицинской помощи [].

В контексте данного вопроса применение технологий ИИ потенциально может облегчить процесс внедрения ФГТ в рекомендации и клиническую практику посредством автоматизации и оптимизации некоторых процессов и задач []. Например, внедрение технологий позволит выбрать наиболее подходящее ФГТ для пациента на основе его истории болезни, принимаемых лекарственных препаратов, показаний и противопоказаний. Наиболее полезным применение ИИ может стать при интерпретации результатов генотипирования для вывода результатов в чёткой и сжатой форме, максимально понятной для медицинских работников и пациентов []. Возможности технологий ИИ могут ускорить процесс интеграции фармакогенетической информации в электронные медицинские карты и системы поддержки принятия клинических решений, которые могут делать оповещения, напоминания или рекомендации по фармакотерапии на основе генотипирования [2]. Перспективное направление применения ИИ видится в организации процесса обучения медицинских работников и пациентов основам фармакогенетики и её возможностей для осуществления медикаментозной терапии. Внедрение технологий может способствовать более качественной оценке влияния имплементации ФГТ на результаты лечения пациентов и качество медицинской помощи на основе анализа медицинских источников данных []. В 2022 г. учёными из США был разработан и протестирован инструмент дополненной реальности «PGxKnow» на основе моделей ИИ для обучения медицинских работников фармакогеномике. Результаты исследования показали, что «PGxKnow» обладает потенциалом для восполнения пробелов в области обучения фармакогеномике, и дальнейшей широкой имплементации фармакогенетики и усиления её влияния на персонализированную медицину [].

Принимая во внимание широкие возможности технологий ИИ, в особенности высокий уровень интенсивности развития языковых моделей, можно предположить, что их применение поспособствует внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику, что, возможно, повысит безопасность и эффек-

тивность лечения, качество жизни пациентов и их приверженность к фармакотерапии.

ПРОБЛЕМЫ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ

Не является ошибочным предположение о том, что технологии ИИ имеют большой потенциал и перспективы применения для развития фармакогенетики и совершенствования фармакотерапии []. Но следует отметить, что внедрение таких сложных технологий может столкнуться исследователей с множеством проблем и ограничений, которые необходимо брать в расчёт и искать способы их решения. Некоторые из этих проблем являются общими с другими областями биомедицины – такие как качество данных, их доступность, интеграция и совместное использование; интерпретируемость, воспроизводимость и обобщаемость моделей; этические, правовые и социальные вопросы, а также обучение, профессиональная подготовка и сотрудничество между кадрами. Другие проблемы являются специфическими или более значимыми для фармакогенетики – такие как сложность и гетерогенность взаимосвязи между генами и ЛС; дефицит и разнообразие фармакогенетических данных; изменчивость и мультифакториальность при формировании лекарственного ответа, а также вопросы правового регулирования и внедрения ФГТ в клинические рекомендации [].

Для решения этих проблем и полной реализации потенциала ИИ в фармакогенетике можно наметить и реализовать несколько будущих направлений. Некоторые из этих направлений носят технический характер, такие как разработка новых или усовершенствованных методов и инструментов ИИ для анализа фармакогенетических данных и обнаружения новых зависимостей; применение ИИ для анализа новых или недостаточно изученных источников или типов фармакогенетических данных; интеграция ИИ с другими дисциплинами или технологиями (такими как системная биология, сетевая медицина, наномедицина или цифровое здравоохранение); а также оценка и валидизация применяемых методик ИИ в фармакогенетике.

Часть направлений носят трансляционный характер, такие как внедрение результатов исследований с применением ИИ в клиническую практику и сектор правового регулирования; внедрение ФГТ и систем поддержки принятия решений на основе ИИ в учреждениях здравоохранения; оценка преимуществ и рисков применения ИИ для пациентов, поставщиков услуг и плательщиков; вовлечение заинтересованных сторон и общества в разработку и использование ИИ в фармакогенетике [,].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей обзорной статье были обсуждены результаты исследований, посвящённых наиболее актуаль-

ным методам и подходам по применению ИИ при проведении фармакогенетических исследований, таким как МО, обработка естественного языка и поиск информации. Учитывая имеющийся опыт коллег со всего мира, можно сделать заключение о том, что на сегодняшний день ИИ представляет собой мощный, многообещающий, но не единственный инструмент, способный обеспечить широкую имплементацию фармакогенетики в практическое здравоохранение. Наиболее перспективными направлениями применения ИИ являются внедрение технологий в выполнение задач по анализу, обнаружению, прогнозированию и поддержке фармакогенетической информации и систем принятия решений; применение технологий для поиска новых генетических ассоциаций, связанных с фармакологическим ответом на лечение. Применение технологий глубокого обучения потенциально позволяет расширить представление о фармакодинамике ЛС, показаниях и противопоказаниях в назначении, что, возможно, приведёт к обновлению учебно-методической литературы по фармакологии и существенно продвинет качество фармакотерапии у пациентов. Однако, с другой стороны, внедрение технологий ИИ может быть затруднительным ввиду некоторых факторов, таких как недостаток квалифицированных кадров, этические разногласия, сложности правового регулирования. В заключение можно предположить, что, объединив сильные стороны технологий ИИ и фармакогенетики, научное сообщество сможет достичь конечной цели персонализированной медицины: предоставить нужное ЛС в нужной дозировке нужному пациенту в нужное время.

Финансирование

Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом» (сроки реализации 2021–2023 гг.).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 2015; 349(6245): 255-260. doi: 10.1126/science.aaa8415
2. Cilluffo G, Fasola S, Ferrante G, Malizia V, Montalbano L, La Grutta S. Machine learning: An overview and applications in pharmacogenetics. *Genes (Basel)*. 2021; 12(10): 1511. doi: 10.3390/genes12101511
3. Kompa B, Hakim JB, Palepu A, Kompa KG, Smith M, Bain PA, et al. Artificial intelligence based on machine learning in pharmacovigilance: A scoping review. *Drug Saf*. 2022; 45(5): 477-491. doi: 10.1007/s40264-022-01176-1
4. Jiménez-Luna J, Grisoni F, Weskamp N, Schneider G. Artificial intelligence in drug discovery: Recent advances and fu-

ture perspectives. *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16(9): 949-959. doi: 10.1080/17460441.2021.1909567

5. Kolluri S, Lin J, Liu R, Zhang Y, Zhang W. Machine learning and artificial intelligence in pharmaceutical research and development: A review. *AAPS J*. 2022; 24(1): 19. doi: 10.1208/s12248-021-00644-3

6. Krishnaveni C, Arvapalli S, Sharma JV. Artificial intelligence in pharma industry – A review. *Int J Innov Pharmaceut Sci Res*. 2019; 7(10): 37-50. doi: 10.21276/IJIPSR.2019.07.10.506

7. Garcia-Agundez A, Garcia-Martin E, Eickhoff C. The potential of machine learning in pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacoepidemiology. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 928527. doi: 10.3389/fphar.2022.928527

8. Zhang L, Tan J, Han D, Zhu H. From machine learning to deep learning: Progress in machine intelligence for rational drug discovery. *Drug Discov Today*. 2017; 22(11): 1680-1685. doi: 10.1016/j.drudis.2017.08.010

9. Patel V, Shah M. Artificial intelligence and machine learning in drug discovery and development. *Intell Med*. 2022; 2(3): 134-140. doi: 10.1016/j.imed.2021.10.001

10. Paul D, Sanap G, Shenoy S, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today*. 2021; 26(1): 80-93. doi: 10.1016/j.drudis.2020.10.010

11. Silva P, Jacobs D, Kriak J, Abu-Baker A, Udeani G, Neal G, et al. Implementation of pharmacogenomics and artificial intelligence tools for chronic disease management in primary care setting. *J Pers Med*. 2021; 11(6): 443. doi: 10.3390/jpm11060443

12. van der Lee M, Swen JJ. Artificial intelligence in pharmacology research and practice. *Clin Transl Sci*. 2023; 16(1): 31-36. doi: 10.1111/cts.13431

13. Henstock P. Artificial intelligence in pharma: Positive trends but more investment needed to drive a transformation. *Arch Pharmacol Therapeutics*. 2021; 2(2): 24-28. doi: 10.33696/Pharmacol.2.017

14. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Bunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet*. 2023; 8(1): 1-8. doi: 10.1038/s41431-023-01347-3

15. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician*. 2008; 77(11): 1553-1560.

16. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011; 364(12): 1144-1153. doi: 10.1056/NEJMr1010600

17. Adam G, Rampásek L, Safikhani Z, Smirnov P, Haibekains B, Goldenberg A. Machine learning approaches to drug response prediction: Challenges and recent progress. *NPJ Precis Oncol*. 2020; 4(1): 19. doi: 10.1038/s41698-020-0122-1

18. Gerdes H, Casado P, Dokal A, Hijazi M, Akhtar N, Osuntola R, et al. Drug ranking using machine learning systematically predicts the efficacy of anti-cancer drugs. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 1850. doi: 10.1038/s41467-021-22170-8

19. Chugh H, Singh S. Machine learning applications in rational drug discovery. *Drug Design Using Machine Learning*. 2022; 97-116. doi: 10.1002/9781394167258.ch3

20. Roche-Lima A, Roman-Santiago A, Feliu-Maldonado R, Rodriguez-Maldonado J, Nieves-Rodriguez BG, Carrasquillo-Carrion K, et al. Machine learning algorithm for predicting warfarin dose in Caribbean Hispanics using pharmacogenetic data. *Front Pharmacol*. 2020; 10: 1550. doi: 10.3389/fphar.2019.01550

21. Cosgun E, Limdi NA, Duarte CW. High-dimensional pharmacogenetic prediction of a continuous trait using machine learning techniques with application to warfarin dose prediction in African Americans. *Bioinformatics*. 2011; 27(10): 1384-1389. doi: 10.1093/bioinformatics/btr159
22. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009; 360(8): 753-764. doi: 10.1056/NEJMoa0809329
23. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 2017; 102(3): 397-404. doi: 10.1002/cpt.668
24. Asimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, Jorgensen AL, Pirmohamed M. Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(4): 1717-1729. doi: 10.1111/bcp.14608
25. Ren Y, Yang C, Chen H, Dai D, Wang Y, Zhu H, et al. Pharmacogenetic-guided algorithm to improve daily dose of warfarin in elder Han-Chinese population. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 1014. doi: 10.3389/fphar.2020.01014
26. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: A clinician update. *Circulation*. 2011; 124(23): 2554-2559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019737
27. Yang T, Zhou Y, Chen C, Lu M, Ma L, Cui Y. Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44(2): 197-208. doi: 10.1111/jcpt.12782
28. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2294-22303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386
29. Li X, Li D, Wu JC, Liu ZQ, Zhou HH, Yin JY. Precision dosing of warfarin: Open questions and strategies. *Pharmacogenomics J*. 2019; 19(3): 219-229. doi: 10.1038/s41397-019-0083-3
30. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(4): 230-243. doi: 10.1136/svn-2017-000101
31. Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial intelligence for clinical trial design. *Trends Pharmacol Sci*. 2019; 40(8): 577-591. doi: 10.1016/j.tips.2019.05.005
32. Patel L, Shukla T, Huang X, Ussery DW, Wang S. Machine learning methods in drug discovery. *Molecules*. 2020; 25(22): 5277. doi: 10.3390/molecules25225277
33. Lin CC, Wang YC, Chen JY, Liou YJ, Bai YM, Lai IC, et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed*. 2008; 91(2): 91-99. doi: 10.1016/j.cmpb.2008.02.004
34. Chiu YC, Chen HI, Zhang T, Zhang S, Gorthi A, Wang LJ, et al. Predicting drug response of tumors from integrated genomic profiles by deep neural networks. *BMC Med Genomics*. 2019; 12(Suppl 1): 143-155. doi: 10.1186/s12920-018-0460-9
35. Russell LE, Zhou Y, Almousa AA, Sodhi JK, Nwabuko CK, Lauschke VM. Pharmacogenomics in the era of next generation sequencing – From byte to bedside. *Drug Metab Rev*. 2021; 53(2): 253-278. doi: 10.1080/03602532.2021.1909613
36. Chiu YC, Chen HI, Gorthi A, Mostavi M, Zheng S, Huang Y, et al. Deep learning of pharmacogenomics resources: Moving towards precision oncology. *Brief Bioinform*. 2020; 21(6): 2066-2083. doi: 10.1093/bib/bbz144
37. Hertz DL, Ramsey LB, Gopalakrishnan M, Leeder JS, Van Driest SL. Analysis approaches to identify pharmacogenetic associations with pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110(3): 589-594. doi: 10.1002/cpt.2312
38. Yeh CH, Chou YJ, Tsai TH, Hsu PW, Li CH, Chan YH, et al. Artificial-intelligence-assisted discovery of genetic factors for precision medicine of antiplatelet therapy in diabetic peripheral artery disease. *Biomedicines*. 2022; 10(1): 116. doi: 10.3390/biomedicines10010116
39. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 354-362. doi: 10.1056/nejmoa0809171
40. Тарасочкина Д.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Кантемирова Б.И. Взаимосвязи уровня фракталина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; (4): 119-123. [Tarasochkina DS, Polunina EA, Sevostyanova IV, Voronina LP, Kantemirova BI. Interrelations of the fraktalkin level and echocardiographic indicators at the arterial hypertension, stenocardia tension and their combination. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; (4): 119-123. (In Russ.)].
41. Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017; 19(1): 61-68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adrijanova MA. Personalized medicine: Clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017; 19(1): 61-68. (In Russ.)].
42. Sahu A, Mishra J, Kushwaha N. Artificial intelligence (AI) in drugs and pharmaceuticals. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2022; 25(11): 1818-1837. doi: 10.2174/1386207325666211207153943
43. Roosan D, Chok J, Baskys A, Roosan MR. PGxKnow: A pharmacogenomics educational HoloLens application of augmented reality and artificial intelligence. *Pharmacogenomics*. 2022; 23(4): 235-245. doi: 10.2217/pgs-2021-0120
44. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med*. 2019; 17: 1-9. doi: 10.1186/s12916-019-1426-2
45. Wang F, Preinerger A. AI in health: State of the art, challenges, and future directions. *Yearb Med Inform*. 2019; 28(1): 16-26. doi: 10.1055/s-0039-1677908
46. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. *HGG Adv*. 2022; 3(2): 100100. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100100
47. Arabi AA. Artificial intelligence in drug design: Algorithms, applications, challenges and ethics. *Fut Drug Discov*. 2021; 3(2): FDD59. doi: 10.4155/fdd-2020-0028

Сведения об авторах

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович – ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-000107374-2660>

Кантемирова Бэла Исмаиловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: belakantemirova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Башкина Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ректор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bashkina1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5195-4301>

Иванчук Ольга Викторовна – доктор педагогических наук, доцент, заведующая кафедрой физики, математики и медицинской информатики, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: olgaiva.2401@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1614-7483>

Романова Александра Николаевна – аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sasha.styles005@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Information about the authors

Musalitdin A. Abdullaev – Teaching Assistant at the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

Bela I. Kantemirova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, e-mail: belakantemirova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Olga A. Bashkina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Rector, Astrakhan State Medical University, e-mail: bashkina1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Dmitriy A. Sychev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the RAS, Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5195-4301>

Olga V. Ivanchuk – Dr. Sc. (Ed.), Docent, Head of the Department of Physics, Mathematics and Medical Informatics, Astrakhan State Medical University, e-mail: olgaiva.2401@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1614-7483>

Alexandra N. Romanova – Postgraduate at the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, e-mail: sasha.styles005@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>