
СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

УДК 004.93

В. П. КУЗНЯК, О. К. КОЛЕСНИЦЬКИЙ

ПРОГНОЗУВАННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОЛІПРАГМАЗІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ГРАФОВОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ

Вінницький національний технічний університет, 21021, Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, Україна
E-mail: yaskor@vntu.edu.ua

Анотація. У статті наведено аналіз відомих класів методів прогнозування побічних ефектів поліпрагмації. Запропоновано новий метод прогнозування побічних ефектів поліпрагмації на основі гетерогенної графової нейронної мережі з блоками уваги. На основі відомої інформації про лікарський засіб, а саме індивідуальні побічні ефекти та взаємодію з білковими рецепторами, мережа здатна спрогнозувати наявність побічних ефектів при комбінації з іншими відомими лікарськими засобами. Ця інформація у вигляді графового представлення даних для кожного з обох лікарських засобів подається на вхід нейронній мережі, яка визначає наявність зв'язку між двома вузлами та ймовірність кожного побічного ефекту, заданого під час тренування. Мережа через свою індуктивність здатна робити прогнози для лікарських засобів, які не використовувалися під час навчання моделі, що надає можливість узагальнювати передбачення побічних ефектів для будь-якого лікарських засобів з відомими індивідуальними побічними ефектами та інформацією про цільові протеїни.

Ключові слова: побічні ефекти поліпрагмації, лікарські засоби, медицина, графи, графові нейронні мережі, гетерогенний граф, механізм уваги.

Abstract. The article provides an analysis of known classes of methods for predicting side effects of polypharmacy. A new method of predicting the side effects of polypharmacy based on a heterogeneous graph neural network with blocks of attention is proposed. Based on known information about the drug, namely individual side effects and interaction with protein receptors, the network is able to predict the presence of side effects when combined with other known drugs. This information, in the form of a graphical representation of the data for each of the two drugs, is fed to the neural network, which determines the presence of a connection between the two nodes and the probability of each side effect given during training. The network, due to its inductive properties, is able to make predictions for drugs that were not used during model training, providing the ability to generalize side effect predictions for any drug with known individual side effects and target protein information.

Key words: side effects of polypharmacy, drugs, medicine, graphs, graph neural networks, heterogeneous graph, attention mechanism.

DOI: 10.31649/1681-7893-2024-47-1-88-95

ВСТУП

Використання інформаційних технологій стало поширеним явищем у галузі охорони здоров'я. За допомогою спеціального програмного забезпечення вчені здатні моделювати молекули препаратів високо-специфічні до певних рецепторів, моделювати компоненти вакцин, які використовуватимуться для боротьби з епідеміями та пандеміями захворювань, а також їх часто використовують для передбачення властивостей нових та відомих молекул. Такими властивостями є розчинність, термостабільність та наявність побічних ефектів.

Через коморбідність у пацієнтів лікарі складають лікувальну схему з декількох лікарських засобів, які одночасно діють у людському організмі. Проте через перехресну взаємодію лікарських засобів, можуть з'являтися нові ефекти, до цього часу не виявлені в препаратах при їх незалежному використанні. Можливість передбачати ці ефекти надасть можливість складати оптимальну схему лікування, яка спричинить найменший негативний вплив на організм людини та досягне терапевтичного результату.

© В. П. КУЗНЯК, О. К. КОЛЕСНИЦЬКИЙ, 2024

СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

Через представлення відомої інформації про побічні ефекти препаратів та їх взаємодію у вигляді графа, останнім часом набуває популярності підхід на основі графових мереж, які здатні навчатися на даних враховуючи їх структурні властивості. Це надає додаткові знання про дані, що поліпшує результат тренування на них.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Більшість захворювань у людей спричинені складними біологічними процесами, які важко лікувати за допомогою одного препарату. Перспективною стратегією боротьби з хворобами є поліфармакотерапія, або поліпрагмазія, яка передбачає одночасне використання кількох лікарських засобів. Завдяки комбінації препаратів, які можуть активувати окремі білки, покращується терапевтична ефективність, оскільки впливає на різні патогенетичні шляхи, надаючи комплексний терапевтичний ефект [1,7,8].

Складність людського організму обумовлює складні взаємодії між препаратами в організмі, що зумовлює виникнення нових побічних ефектів не притаманних окремим препаратам. Використання графових нейронних мереж може допомогти прогнозувати потенційні побічні ефекти та сприяти їх запобіганню як заміною препарату в комбінації, щоб уникнути виникнення ефекта, або введенням додаткових препаратів, які нівелюватимуть побічні ефекти попередніх. Через свою здатність до узагальнення отриманих знань після тренування мережа здатна робити прогнози для препаратів, які не були в навчальній вибірці, що розширює спектр використання в галузі.

Мета:

- Проаналізувати загальну схему прогнозування побічних ефектів поліпрагмазії;
- Провести аналітичний огляд існуючих методів прогнозування побічних ефектів поліпрагмазії;
- Розробити новий метод на основі гетерогенної графової мережі з наявними додатковими блоками уваги для поліпшення точності прогнозування;
- Сформулювати переваги запропонованого методу.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОЛІПРАГМАЗІЇ

Серед наукових статей можна виділити багато підходів для виявлення побічних ефектів поліпрагмазії. Обговоримо особливості кожного з них.

Методи обчислювальної фармакології та хемоінформатики спрямовані на пошук зв'язків між ліками та молекулярними мішенями, прогнозування побічних ефектів препаратів та пошук нових способів використання існуючих лікарських засобів. Традиційно виявлення побічних ефектів відбувається через експериментальні скринінгові методи усіх можливих комбінацій лікарських засобів. Дослідження проводиться на історичних даних використання комбінацій засобів або проведенням нового клінічного дослідження на вибірці пацієнтів за попередньої домовленості.

Використання нейромережових методів у два етапи: моделі виділення ознак графа та моделі прогнозування зв'язку (ребра графа). Серед наявних робіт можна згадати роботу [1], де використовується тристороння мережа Linked Tripartite Network (LTN), перший блок якої називається Similarity Learning та відповідає за отримання корисних ознак із даних за допомогою алгоритму DeepWalk [2], а другий – Association discovering, відповідає за передбачення зв'язку між вершинами графа (сутностями, такими як препарат–препарат, препарат–білок) за допомогою методів висновку на основі правил [3].

Нейромережові методи, які навчалися end-to-end, та здатні виділяти корисні ознаки із заданого графа даних під час прогнозування побічних ефектів. Яскравим прикладом даних типів мереж є Desagon [4]. Основною складовою є згорткова графова нейронна мережа, яка працює в мультиреляційній системі (система з великою кількістю зв'язків між компонентами) [9,10,11].

Останнім, но не менш важливим, є концепція доповнення графу знань, яку останнім часом також використовують для цієї задачі та яка продемонструвала чудові результати. Яскравим прикладом є TriVec [5], яка працює на основі тензорної факторизації. Цей метод допомагає переформулювати задачу як завершення 3D-тензора, де розміри тензора представляють сутності та зв'язки. Під час тренування модель обробляє різні типи взаємодій - білок-білкова, лікарсько-білкова, лікарсько-лікарська, побічні ефекти окремих ліків і побічні ефекти поліфармації [12,13,14].

СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

ЗАГАЛЬНА СХЕМА ПРОГНОЗУВАННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОЛІПРАГМАЗІЇ

Загальна схема прогнозування побічних ефектів поліпрагмазії зображена на рис. 1 та рис. 2.

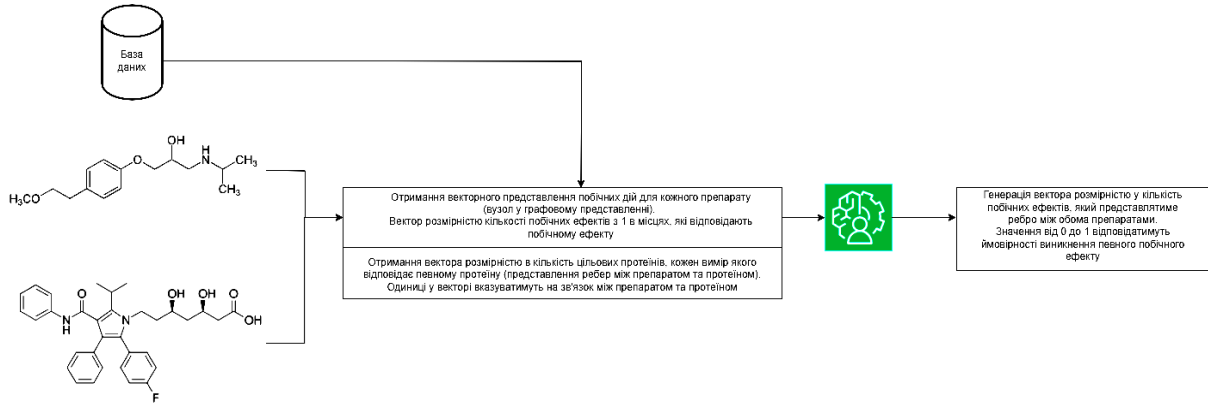


Рисунок 1 - Загальна схема прогнозування побічних ефектів поліпрагмазії за допомогою графової нейронної мережі

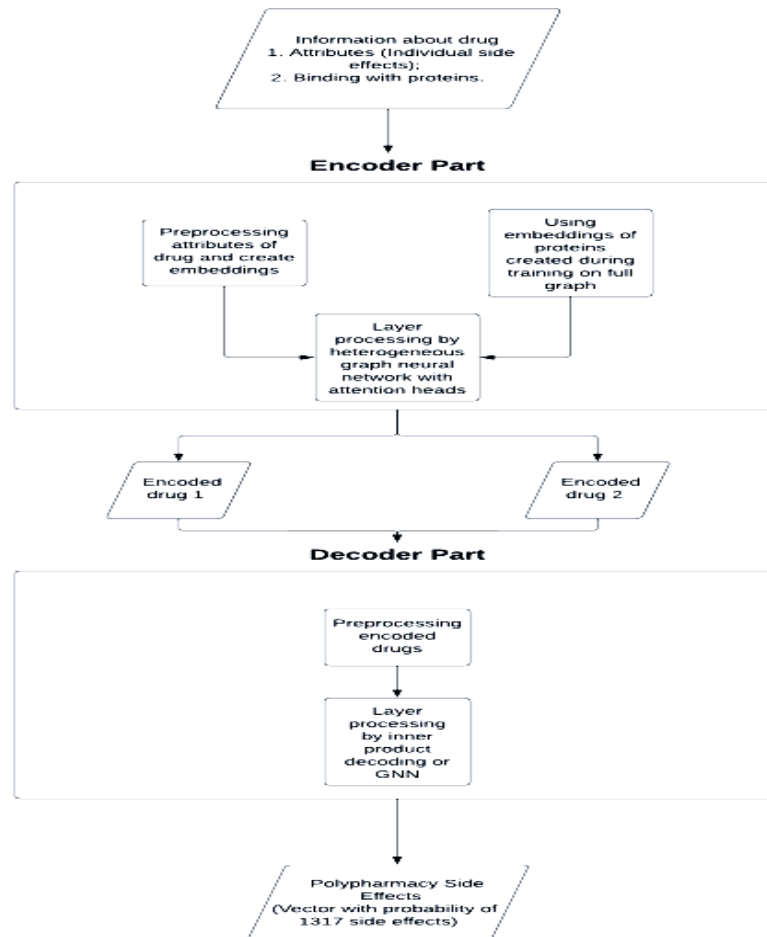


Рисунок 2 – Загальна блок-схема роботи графової нейронної мережі

СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

Кодувальник отримує інформацію про препарати, яка включає перелік побічних ефектів при індивідуальному використанні та взаємодію з білками, як зображено. Оскільки вектор, сформований з переліку побічних ефектів, буде розрідженим, передбачено додаткове нелінійне перетворення для зменшення розмірності вектора та узагальнення інформації про всі індивідуальні ефекти. Це також зменшить кількість розрахунків та прискорить навчання моделі [15,16,17].

Крім того, оскільки наявний граф знань, на якому тренувалася модель, не містив додаткової інформації про білки, було додано додатковий блок, що присвоював кожному білку вектор за його унікальним ID. Цей вектор змінюється під час навчання, щоб вивчити властивості кожного білка в графі. Ці вектори можуть відображати інформацію про шляхи фізіологічної активації при взаємодії з препаратами, фізико-хімічні та біохімічні властивості.

Отримані вектори для препаратів та білків обробляються графовим модулем. Це включає аналіз атрибутів від сусідніх вузлів (для ліків це білки, а для білків – інші білки та ліки); передача інформації від сусідніх вузлів до основного, атрибути якого змінюються під час навчання; агрегація інформації та оновлення. У кінцевому підсумку мережа генерує два латентних вектори, що описують вхідні препарати.

У декодувальному модулі отримані латентні вектори проходять додаткову передобробку та використовуються шаром обробки для отримання остаточного результату. У найпростішому випадку шар обробки може бути реалізований у вигляді внутрішнього добутку між векторами, а в найскладнішому - методами роботи з графами знань.

Для двох вибраних препаратів ми отримуємо інформацію про наявні побічні ефекти та цільові протеїни з наявною бази даних. Ці дані задані за допомогою текстового опису, який в подальшому конвертуватиметься у векторне представлення з числами, яке оброблятиметься кодуючою частиною нейронної мережі, як зображено на рис. 3. Далі під час проходження мережею по структурному графу обох препаратів, які відображають у вузлах, які описують препарати інформацію про побічні ефекти та вузлах, які описують властивості цільових протеїнів, вивчених під час тренувального процесу, ми отримуємо нові вектори представлення для обох препаратів, які міститимуть інформацію про побічні ефекти та зв'язок з цільовими протеїнами. У кінці за допомогою декодуючої частини мережі ми можемо класифікувати наявний зв'язок між обома препаратами, який буде багатоцільовий, а саме кожен клас побічних ефектів вважатиметься як незалежний, та оцінюватиметься ймовірністю від 0 до 1.



Рисунок 3 - Приклад згенерованого вектору, який описує побічні ефекти

Оскільки мережа потребуватиме значної кількості розрахунків, для її створення, тренування та тестування будуть використовуватися графічні процесори (GPU). Графічні процесори, або блоки обробки графіки, спочатку призначалися для відтворення графіки та зображень. Проте завдяки своїй високопаралельній архітектурі вони стали незамінним інструментом для прискорення різноманітних паралельних обчислювальних завдань.

МЕТОД ПРОГНОЗУВАННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОЛІПРАГМАЗІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ГЕТЕРОГЕННОЇ ГРАФОВОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ З БЛОКАМИ УВАГИ

За основу створеного методу взято архітектуру гетерогенної графової нейронної мережі з увагою, яка здатна працювати з гетерогенним представленням даних у вигляді векторів, які представлятимуть інформацію різних типів вузлів (препарати та протеїни) і ребер (побічні ефекти та взаємодія між протеїном та молекулою лікарського засобу).

**СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ
З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ**

Модель має ієрархічну структуру уваги: увага на рівні вузла → увага на семантичному рівні. На рис. 4 представлено структуру гетерогенної графової нейронної мережі з блоками уваги (HAN) [6].

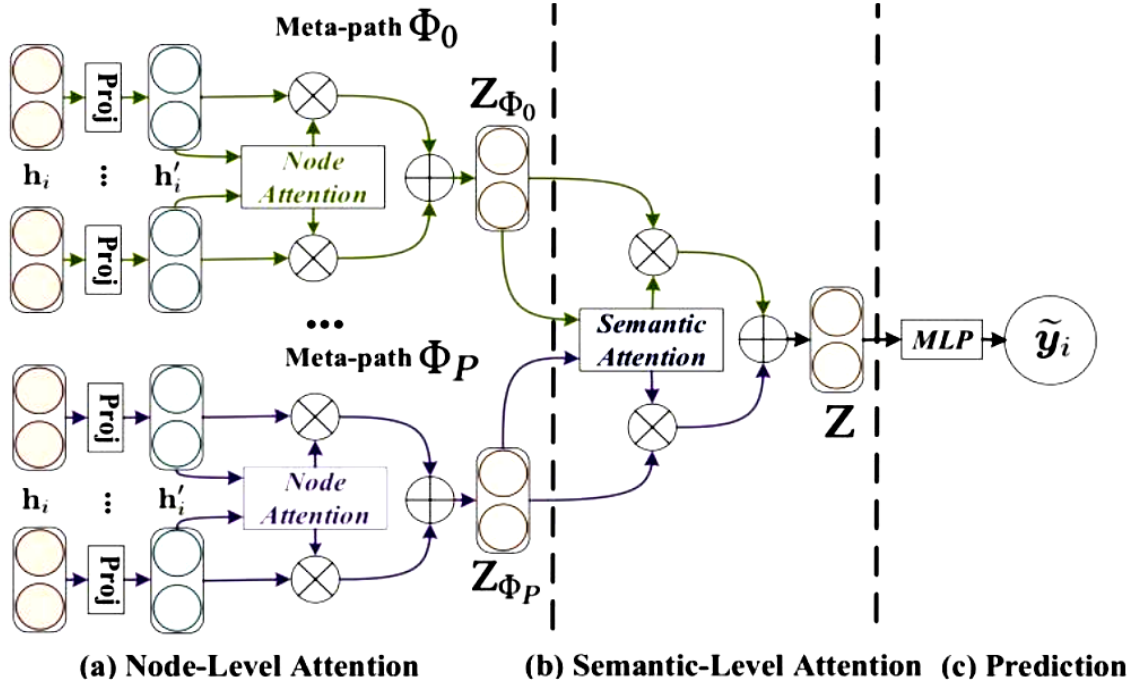


Рисунок 4 – Структура гетерогенної графової нейронної мережі з блоками уваги

Як видно з рис. 4 кожен вузол (у задачі прогнозування побічних ефектів поліпрагмазії 2 типи вузлів) перетворюється за допомогою специфічної матриці M_{Φ_i} для проектування функцій різних типів вузлів у той самий простір ознак. Процес проектування можна показати таким чином:

$$h'_i = M_{\Phi_i} \cdot h_i, \quad (1)$$

де h_i , та h'_i є оригінальною та прогнозованою ознаками вузла i . За допомогою операції проектування, що залежить від типу, увага на рівні вузла може обробляти довільні типи вузлів.

Далі отриману інформацію про кожен вузол ми порівнюємо між собою за допомогою блоку самоуваги. Маючи задану пару вузлів (i, j) , які з'єднані через меташлях Φ (у даному контексті мається на увазі шлях препарат-білок або препарат-білок-препарат), увага на рівні вузла може визначити важливість e_{ij}^{Φ} даного вузла, що означає, наскільки важливим буде вузол j для вузла i . Важливість пари вузлів на основі меташляху (i, j) можна сформулювати наступним чином:

$$e_{ij}^{\Phi} = \text{att}_{\text{node}}(h'_i, h'_j; \Phi). \quad (2)$$

У даному рівнянні att_{node} позначає глибоку нейронну мережу, яка вираховує увагу на рівні вузла. Враховуючи мета-шлях Φ , att_{node} є спільним для всіх пар вузлів на основі мета-шляху. Це тому, що в одному меташляху є кілька схожих шаблонів з'єднання. Наведене вище рівняння (2) показує, що для заданого меташляху Φ , вага пари вузлів на основі меташляху (i, j) залежить від їх характеристик. Також, відповідно до рівняння, e_{ij}^{Φ} є асиметричною величиною - важливість вузла i для вузла j та важливість вузла j для вузла i можуть відрізнятися. Це показує, що увага на рівні вузла може зберігати асиметрію, яка є критичною властивістю гетерогенного графа.

Додатково в модель вводиться структурна інформація через масковану увагу, що означає, що ми обчислюємо лише e_{ij}^{Φ} для вузлів $j \in N_i^{\Phi}$, де N_i^{Φ} позначає сусідів на основі меташляху вузла i

СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

(включаючи себе). Після отримання важливості між парами вузлів на основі меташляху дану величину потрібно нормалізувати, щоб отримати ваговий коефіцієнт α_{ij}^Φ за допомогою функції softmax:

$$\alpha_{ij}^\Phi = \text{softmax}(\mathbf{e}_{ij}^\Phi) = \frac{\exp(\sigma(\mathbf{a}_\Phi^T \cdot [h_i' || h_j']))}{\sum_{k \in N_i^\Phi} \exp(\sigma(\mathbf{a}_\Phi^T \cdot [h_i' || h_k']))}, \quad (3)$$

де σ позначається функція активації, $||$ позначається операція конкатенації, а \mathbf{a}_Φ — вектор уваги на рівні вузла для меташляху Φ .

Тоді вбудовування вузла i на основі меташляху може бути агреговано спроектованими ознаками сусідів з відповідними коефіцієнтами наступним чином:

$$\mathbf{z}_i^\Phi = \sigma(\mathbf{j} \in N_i^\Phi \alpha_{ij}^\Phi \cdot \mathbf{h}_j'), \quad (4)$$

де \mathbf{z}_i^Φ це вивчене вбудовування вузла i для меташляху Φ .

Оскільки вага уваги α_{ij}^Φ генерується для одного меташляху, він є семантично-специфічним і може отримувати один вид семантичної інформації.

Також різномірний граф має властивість вільного масштабу, дисперсія даних графа є досить високою. Щоб вирішити цю проблему, ми розширюємо блок уваги на рівні вузла до уваги з кількома головами, щоб процес навчання був більш стабільним.

Враховуючи набір меташляхів $\{\Phi_1, \dots, \Phi_P\}$, після подачі характеристик вузла в увагу на рівні вузла, ми можемо отримати P групи семантичних специфічних вбудовувань вузла, позначених як $Z_{\Phi_1}, \dots, Z_{\Phi_P}$.

Кожен вузол гетерогенного графа містить декілька типів семантичної інформації та семантично-специфічного вбудовування, що може відображати вузол лише з одного аспекту. Для більш комплексного створення вбудовування вузлів у вигляді векторів, у мережі відбувається об'єднання декількох семантик, які розкриваються за допомогою меташляхів.

Щоб вирішити проблему вибору меташляхів і семантичного злиття в гетерогенному графі, вводиться додаткова увага на семантичному рівні, щоб автоматично вивчати важливість різних меташляхів і об'єднувати їх для конкретного завдання. Взявши P групи семантичних специфічних вбудованих вузлів, отриманих від уваги на рівні вузла, як вхідні дані, вивчені ваги кожного меташляху ($\beta_{\Phi_1}, \dots, \beta_{\Phi_P}$) можна показати таким чином:

$$(\beta_{\Phi_1}, \dots, \beta_{\Phi_P}) = \text{att}_{sem}(Z_{\Phi_1}, \dots, Z_{\Phi_P}) \quad (5)$$

У даному випадку att_{sem} позначає глибоку нейронну мережу, яка виконує операцію уваги на семантичному рівні.

Подібно до уваги на рівні вузла, важливість кожного меташляху розраховується через нелінійне перетворення (наприклад, одношаровий MLP). Після цього вимірюється важливість семантичного вбудовування як подібність трансформованого вкладення з вектором уваги семантичного рівня q . Окрім того, відбувається усереднення важливостей усіх семантично-специфічних вбудовувань вузлів, що можна пояснити важливістю кожного меташляху. Важливість кожного меташляху, позначеного як w_{Φ_i} , показано наступним чином

$$w_{\Phi_P} = \frac{1}{|V|} \sum_{i \in V} q^T \cdot \tanh(\mathbf{W} \cdot \mathbf{z}_i^{\Phi_P} + \mathbf{b}), \quad (6)$$

$$\beta_{\Phi_P} = \frac{\exp(w_{\Phi_P})}{\sum_{p=1}^P \exp(w_{\Phi_p})}, \quad (7)$$

Далі отримані ваги як коефіцієнти можна об'єднати зі специфічними семантичними вбудовуваннями, щоб порахувати остаточне вбудовування \mathbf{Z} для вузла, який описує препарат, на графі наступним чином:

$$\mathbf{Z} = \sum_{p=1}^P \beta_{\Phi_p} \cdot \mathbf{Z}_{\Phi_p} \quad (8)$$

СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

Для передбачення типу побічних ефектів між обома препаратами ми використовували алгоритм DistMult [7], який на вхід приймає вкладені вектори ознак обох препаратів (вузлів) та визначає ймовірність наявності кожного типу побічної дії (зв'язку).

ПЕРЕВАГИ ЗАПРОПОНОВАНОГО МЕТОДУ

Серед переваг запропонованого методу можна такі:

1. використання техніки з'єднання (fusion) відносно важливості для розрідження представлення графа, прискорення розрахунків та гомогенної акумуляції інформації в одному графі.
2. зменшення внутрішньої дисперсії ознак за допомогою концепції Multi-Head Attention механізму.
3. використання нативної архітектури для роботи з гетерогенним представленням даних.
4. масштабування до роботи з даними, які включені у тренувальну вибірку.

ВИСНОВКИ

1. У статті представлений метод прогнозування побічних ефектів поліпрагмазії за допомогою гетерогенної графової нейронної мережі з блоками уваги. Для покращення прогнозувальних властивостей було введено додаткові блоки, які зменшують дисперсію внутрішнього представлення даних всередині мережі та стабілізують процес навчання.

2. Через індуктивність процесу навчання, мережа здатна прогнозувати побічні ефекти для лікарських засобів, які відсутні у навчальному наборі даних, що сприяє узагальненню знань на випадки поза розподілом (OOD).

3. На вхід мережа отримує інформацію про два препарати для яких хочуть визначити наявність побічних ефектів: індивідуальні побічні ефекти та цільові протеїни, з якими молекула препарату взаємодіє.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Zong N, Kim H, Ngo V, Harismendy O. Deep mining heterogeneous networks of biomedical linked data to predict novel drug-target associations. *Bioinformatics*. 2017 Aug 1;33(15):2337-2344.
2. Perozzi B. et al. (2014) Deepwalk: Online learning of social representations. In: Proceedings of the 20th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining. ACM. pp. 701–710.
3. Cheng F. et al. (2012) Prediction of drug–target interactions and drug repositioning via network-based inference. *PLoS Comput. Biol.*, 8, e1002503.
4. Zitnik M, Agrawal M, Leskovec J. Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks. *Bioinformatics*. 2018 Jul 1;34(13):i457-i466.
5. Nováček V, Mohamed SK. Predicting Polypharmacy Side-effects Using Knowledge Graph Embeddings. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2020 May 30;2020:449-458.
6. Xiao Wang, Houye Ji, Chuan Shi, Bai Wang, Yanfang Ye, Peng Cui, and Philip S Yu. 2019. Heterogeneous Graph Attention Network. In *The World Wide Web Conference (WWW '19)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2022–2032.
7. Yang, Bishan, Wen-tau Yih, Xiaodong He, Jianfeng Gao and Li Deng. “Embedding Entities and Relations for Learning and Inference in Knowledge Bases.” *International Conference on Learning Representations (2014)*.
8. *Intelligent technologies for modeling surgical interventions: a monograph* / O. G. Avrunin, S. B. Bezshapochnyi, E. V. Bodyanskyi, V. V. Semenets, V. O. Filatov – Kharkiv: Khnure, 2018. – 224 p.
9. *Modern intellectual technologies of functional medical diagnostics: a monograph* / O. G. Avrunin, E. V. Bodyanskyi, M. V. Kalashnyk, V. V. Semenets, V. O. Filatov. - Kharkiv: Khnure, 2018. - 236 p.
10. *Intellectual technologies in medical diagnosis, treatment and rehabilitation: monograph* / [S.V. Pavlov, O.G. Avrunin, S.M. Zlepko, E.V. Bodyansky and others]; edited by S. Pavlov, O. Avrunin. - Vinnytsia: PP "TD "Edelweiss and K", 2019. - 260 p.
11. *Modern methods of diagnosis of respiratory-olfactory function: monograph* / O. G. Avrunin, Y. V. Nosova, V. V. Semenets, V. O. Filatov, N. O. Shushlyapina. – Kharkiv: Khnure, 2021. – 150 p. ISBN 978-966-659-300-2

СИСТЕМИ ТЕХНІЧНОГО ЗОРУ І ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ З ОБРОБКОЮ ТА РОЗПІЗНАВАННЯМ ЗОБРАЖЕНЬ

REFERENCES

1. Zong N, Kim H, Ngo V, Harismendy O. Deep mining heterogeneous networks of biomedical linked data to predict novel drug-target associations. *Bioinformatics*. 2017 Aug 1;33(15):2337-2344.
2. Perozzi B. et al. (2014) Deepwalk: Online learning of social representations. In: Proceedings of the 20th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining. ACM. pp. 701–710.
3. Cheng F. et al. (2012) Prediction of drug–target interactions and drug repositioning via network-based inference. *PLoS Comput. Biol.*, 8, e1002503.
4. Zitnik M, Agrawal M, Leskovec J. Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks. *Bioinformatics*. 2018 Jul 1;34(13):i457-i466.
5. Nováček V, Mohamed SK. Predicting Polypharmacy Side-effects Using Knowledge Graph Embeddings. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2020 May 30;2020:449-458.
6. Xiao Wang, Houye Ji, Chuan Shi, Bai Wang, Yanfang Ye, Peng Cui, and Philip S Yu. 2019. Heterogeneous Graph Attention Network. In The World Wide Web Conference (WWW '19). Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2022–2032.
7. Yang, Bishan, Wen-tau Yih, Xiaodong He, Jianfeng Gao and Li Deng. “Embedding Entities and Relations for Learning and Inference in Knowledge Bases.” International Conference on Learning Representations (2014).
8. Intelligent technologies for modeling surgical interventions: a monograph / O. G. Avrunin, S. B. Bezshapochnyi, E. V. Bodyanskyi, V. V. Semenets, V. O. Filatov – Kharkiv: Khnure, 2018. – 224 p.
9. Modern intellectual technologies of functional medical diagnostics: a monograph / O. G. Avrunin, E. V. Bodyanskyi, M. V. Kalashnyk, V. V. Semenets, V. O. Filatov. - Kharkiv: Khnure, 2018. - 236 p.
10. Intellectual technologies in medical diagnosis, treatment and rehabilitation: monograph / [S.V. Pavlov, O.G. Avrunin, S.M. Zlepko, E.V. Bodyansky and others]; edited by S. Pavlov, O. Avrunin. - Vinnytsia: PP "TD "Edelweiss and K", 2019. - 260 p.
11. Modern methods of diagnosis of respiratory-olfactory function: monograph / O. G. Avrunin, Y. V. Nosova, V. V. Semenets, V. O. Filatov, N. O. Shushlyapina. – Kharkiv: Khnure, 2021. – 150 p. ISBN 978-966-659-300-2

Надійшла до редакції 15.04.2024 р.

КУЗНЯК ВЛАДИСЛАВ ПАВЛОВИЧ – магістрант кафедри комп’ютерних наук. Вінницький національний технічний університет, Вінниця, Україна, *e-mail: kuznyak@vntu.edu.ua*

КОЛЕСНИЦЬКИЙ ОЛЕГ КОСТЯНТИНОВИЧ - кандидат технічних наук, професор, професор кафедри комп’ютерних наук, Вінницький національний технічний університет, Вінниця, Україна, *e-mail: kolesnytskyi@vntu.edu.ua*

V. P. KUZNYAK, O. K. KOLESNYTSKYI

PREDICTION OF SIDE EFFECTS OF POLYPRAGMATION USING A GRAPHICAL NEURAL NETWORK

Vinnytsia National Technical University