

УДК: 615.21

Распознавание эффектов и механизма действия препаратов на основе анализа внутричерепной ЭЭГ с помощью методов глубокого обучения

К. Ю. Калитин^{1,2}, А. А. Невзоров³, А. А. Спасов^{1,2}, О. Ю. Муха^{1,а}

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

²Волгоградский медицинский научный центр,
Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ИПЛИТ РАН — Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН — филиал
Федерального государственного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр
«Кристаллография и фотоника» Российской академии наук»,
Россия, 140700, г. Шатура, ул. Святоозерская, д. 1

E-mail: ^а olay.myha14@gmail.com

Получено 26.09.2023, после доработки — 02.02.2024.

Принято к публикации 12.03.2024.

Прогнозирование новых свойств лекарственных средств является основной задачей в рамках решения проблем полифармакологии, репозиционирования, а также изучения биологически активных веществ на доклиническом этапе. Идентификация фармакологических эффектов и взаимодействий «препарат – мишень» с использованием машинного обучения (включая методы глубокого обучения) набирает популярность в последние годы.

Цель работы состояла в разработке метода распознавания психотропных эффектов и механизма действия (взаимодействий препарата с мишенью) на основании анализа биоэлектрической активности мозга с применением технологий искусственного интеллекта.

Выполнялась регистрация электроэнцефалографических (ЭЭГ) сигналов крыс (4 канала, частота дискретизации — 500 Гц) после введения психотропных препаратов (габапентин, диазепам, карбамазепин, прегабалин, эсликар-базепин, феназепам, ареколин, коразол, пикротоксин, пилокарпин, хлоралгидрат). Сигналы (эпохи продолжительностью 2 с) преобразовывались в изображения (2000 × 4) и затем поступали на вход автоэнкодера. Выходные данные слоя «бутылочного горлышка» классифицировались и кластеризовались (с применением алгоритма t-SNE), а затем вычислялись расстояния между кластерами в пространстве параметров. В качестве альтернативы использовался подход, основанный на извлечении признаков с размерной редукцией при помощи метода главных компонент и классификацией методом опорных векторов с ядерной функцией (kSVM). Модели валидировались путем 5-кратной кросс-валидации.

Точность классификации для 11 препаратов, полученная в ходе кросс-валидации, достигала $0,580 \pm 0,021$, что значительно превышает точность случайного классификатора, которая составляла $0,091 \pm 0,045$ ($p < 0,0001$), и точность kSVM, равную $0,441 \pm 0,035$ ($p < 0,05$). Получены t-SNE-карты параметров «бутылочного горлышка» сигналов интракраниальной ЭЭГ. Определена относительная близость кластеров сигналов в параметрическом пространстве.

В настоящем исследовании представлен оригинальный метод биопотенциал-опосредованного прогнозирования эффектов и механизма действия (взаимодействия лекарственного средства с мишенью). Метод использует сверточные нейронные сети в сочетании с модифицированным алгоритмом избирательной редукции параметров. ЭЭГ-сигналы, зарегистрированные после введения препаратов, были представлены в едином пространстве параметров в сжатой форме. Полученные данные указывают на возможность распознавания паттернов нейронального отклика в ответ на введение различных психотропных препаратов с помощью предложенного нейросетевого классификатора и кластеризации.

Ключевые слова: глубокое обучение, машинное обучение, ЭЭГ, сверточная нейронная сеть, классификация, кластеризация, прогнозирование взаимодействия препарата с мишенью

UDC: 615.21

Deep learning analysis of intracranial EEG for recognizing drug effects and mechanisms of action

K. Yu. Kalitin^{1,2}, A. A. Nevzorov³, A. A. Spasov^{1,2}, O. Yu. Mukha^{1,a}

¹Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russia

²Volgograd Medical Research Center,

1 Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russia

³ILIT RAS – Branch of FSRC “Crystallography and Photonics” RAS,
1 Svyatoozerskaya st., Shatura, 140700, Russia

E-mail: ^a olay.myha14@gmail.com

Received 26.09.2023, after completion – 02.02.2024.

Accepted for publication 12.03.2024.

Predicting novel drug properties is fundamental to polypharmacology, repositioning, and the study of biologically active substances during the preclinical phase. The use of machine learning, including deep learning methods, for the identification of drug–target interactions has gained increasing popularity in recent years.

The objective of this study was to develop a method for recognizing psychotropic effects and drug mechanisms of action (drug–target interactions) based on an analysis of the bioelectrical activity of the brain using artificial intelligence technologies.

Intracranial electroencephalographic (EEG) signals from rats were recorded (4 channels at a sampling frequency of 500 Hz) after the administration of psychotropic drugs (gabapentin, diazepam, carbamazepine, pregabalin, eslicarbazepine, phenazepam, arecoline, pentylenetetrazole, picrotoxin, pilocarpine, chloral hydrate). The signals were divided into 2-second epochs, then converted into 2000×4 images and input into an autoencoder. The output of the bottleneck layer was subjected to classification and clustering using t-SNE, and then the distances between resulting clusters were calculated. As an alternative, an approach based on feature extraction with dimensionality reduction using principal component analysis and kernel support vector machine (kSVM) classification was used. Models were validated using 5-fold cross-validation.

The classification accuracy obtained for 11 drugs during cross-validation was 0.580 ± 0.021 , which is significantly higher than the accuracy of the random classifier (0.091 ± 0.045 , $p < 0.0001$) and the kSVM (0.441 ± 0.035 , $p < 0.05$). t-SNE maps were generated from the bottleneck parameters of intracranial EEG signals. The relative proximity of the signal clusters in the parametric space was assessed.

The present study introduces an original method for biopotential-mediated prediction of effects and mechanism of action (drug–target interaction). This method employs convolutional neural networks in conjunction with a modified selective parameter reduction algorithm. Post-treatment EEGs were compressed into a unified parameter space. Using a neural network classifier and clustering, we were able to recognize the patterns of neuronal response to the administration of various psychotropic drugs.

Keywords: deep learning, machine learning, EEG, convolutional neural network, classification, clustering, drug–target interaction prediction

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 755–772 (Russian).

Введение

Поиск взаимодействий лекарственного средства с мишенью имеет ключевое значение в областях, связанных с фармакологией, включая полифармакологию, репозиционирование лекарственных средств, а также при оценке побочных эффектов и лекарственной устойчивости [Tanoli et al., 2020]. В настоящее время методы, основанные на структуре лиганда, мишени, а также хемономный метод признаны тремя ключевыми вычислительными подходами для прогнозирования взаимодействия препарата с мишенью и его фармакологических эффектов [Reker et al., 2017]. Подход, основанный на лигандах (QSAR), позволяет выявлять взаимодействия и эффекты путем сопоставления химической структуры нового лиганда с известными лигандами. Однако лигандные методы неэффективны при недостаточном количестве известных лигандов [Zhao et al., 2022]. При использовании подхода, основанного на структуре мишени (докинга), для моделирования необходимы структуры целевых белков, что представляет собой проблему, когда фармакологические мишени не известны или структуры целевых белков слишком сложны для получения [Chen et al., 2018; Zhao et al., 2022]. Хемономный подход объединяет химическое пространство лигандов и геномное пространство целевых белков в единое фармакологическое пространство. В случае применения хемономного подхода при изучении психотропных средств основной проблемой является нехватка известных лигандов, мишеней и взаимодействий «препарат – белок» [Bhargava, Sharma, Suravajhala, 2021; Yamanishi et al., 2010].

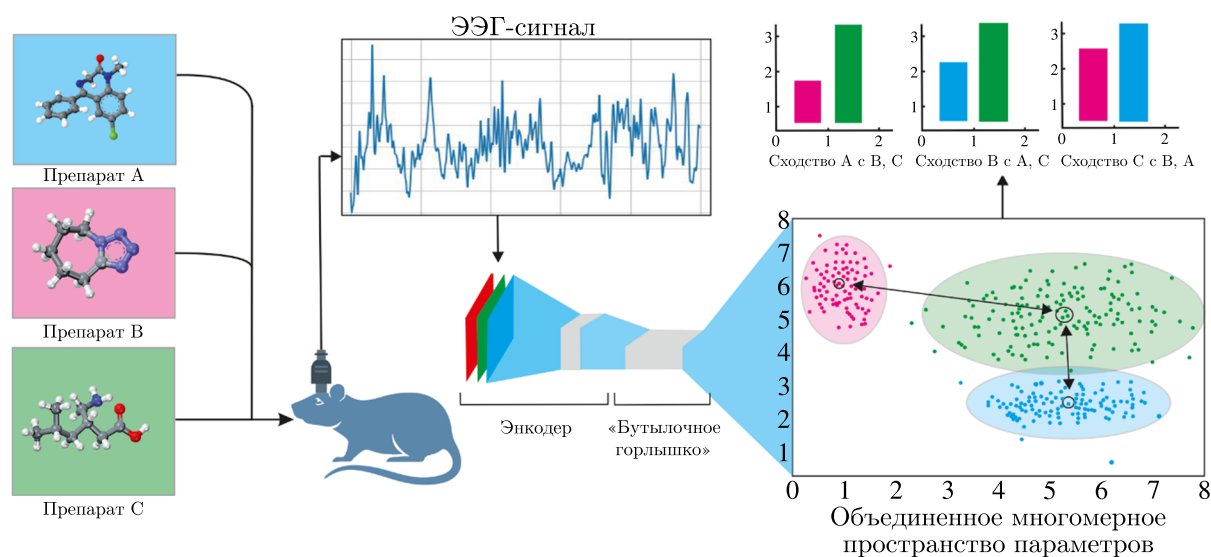


Рис. 1. Общий дизайн исследования. Внутречерепная электроэнцефалограмма регистрируется у животного после введения препарата и подается на вход в нейронную сеть. Выходные данные слоя «бутылочного горлышка» классифицируются/кластеризуются, а затем вычисляются расстояния между кластерами

Нами предложен метод глубокого обучения, который решает проблему прогнозирования взаимодействия препарата и мишени как задачу классификации сигналов внутречерепной электроэнцефалографии (ЭЭГ), представленных в многомерном параметрическом пространстве. Близость сигналов, записанных на фоне действия психотропных веществ, в данном пространстве может определять сходство между эффектами и механизмами действия (рис. 1). Эта концепция основывается на предыдущих фармако-ЭЭГ-исследованиях. Было показано, что модуляция серотонинергической, дофаминергической, норадренергической, холинергической или опиоидергической нейротрансмиссии вызывает специфические изменения ЭЭГ [Калитин и др., 2022a; Sysoev et al., 2022a; Sysoev et al., 2022b]. Схожие препараты могут вызывать один и тот же паттерн ЭЭГ, и, несмотря на большую индивидуальную вариабельность, многие особенности ЭЭГ

считаются характерными и уникальными для конкретных соединений [Калитин и др., 2022b; Ethridge et al., 2019; Wiedemann, 2022].

Материалы и методы

Имплантация хронических электродов

Опыты выполнены на белых крысах-самцах массой 280–300 г, доставленных из ФГУП «Питомник лабораторных животных “Рапполово” РАМН». Животных содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха — 23 ± 2 °C) при 12-часовом режиме со свободным доступом к пище и воде (ГОСТ 33215-2014).

Эпидуральные хлорсеребряные электроды изготавливались из проводника (260 мкм, длина — 15 мм, РК 50-7-22) (рис. 2) и монтировались в 8-канальное гнездо (BLD-8, стеклонаполненный нейлон). Каждый электрод покрывался двумя слоями биосовместимого термоусадочного полиолефина: первый (желтый) слой (С на рис. 2) служит изоляцией, второй (синий) слой (D на рис. 2) является ограничителем при погружении электрода в череп.

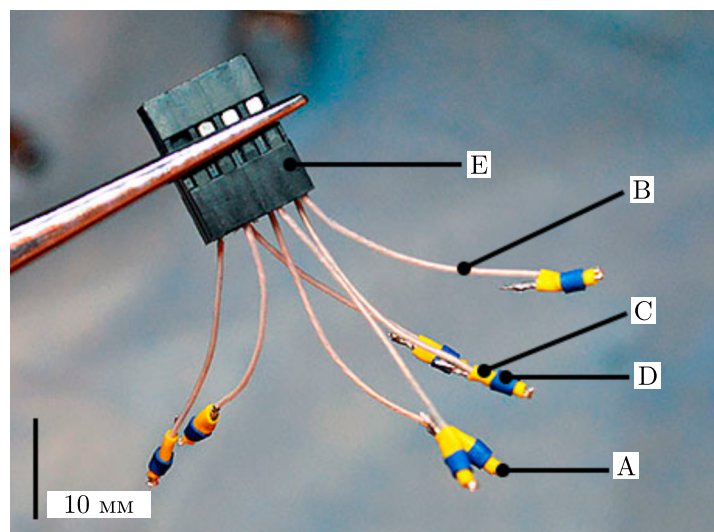


Рис. 2. Электродный комплекс для записи внутричерепной электроэнцефалограммы у крыс: (А) электрод, (В) медный кабель, (С) изоляция, (D) ограничитель, (Е) коннектор

Имплантацию проводили под общей анестезией уретаном в дозе 1,5 мг/кг. Животных фиксировали в стереотаксическом аппарате (SR-5R-HT; Narisige Group, Токио, Япония), после чего стоматологическим бором в черепе просверливали отверстия (диаметром 1 мм) в соответствии со стереотаксическими координатами относительно брегмы (табл. 1, рис. 3), периодически прерываясь, чтобы исключить нагревание кости.

Таблица 1. Стереотаксические координаты электродов и фиксирующих винтов

Подлежащая анатомическая структура	Слева	Справа
Обонятельные луковицы	FS (6,60; 2,00)	Ground OB (6,60; –2,00)
Первичная моторная кора	A1 (0,00; 2,00)	A2 (0,00; –2,00)
Первичная соматосенсорная кора	P3 (–4,08; 2,00)	P4 (–4,08; –2,00)
Вторичная зрительная кора	O1 (–7,08; 2,00)	O2 (–7,08; –2,00)
Мозжечок	FS (0; –11,64)	

Примечания: FS — крепежный винт, OB — обонятельные луковицы.

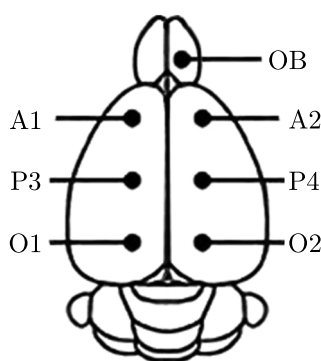


Рис. 3. Схематическое изображение размещения электродов для записи внутричерепной электроэнцефалограммы у крысы

Токосяемные части электродов погружали в трепанационные отверстия эпидурально и фиксировали самозатвердевающим полимерным цементом (Протакрил-М; Стома, Харьков, Украина). После затвердевания коннектор подводили непосредственно к своду черепа и фиксировали цементом к двум винтам из нержавеющей стали. Закрывали коннектор с помощью обтекаемого пластикового колпака для защиты от загрязнения и механических повреждений.

Экспериментальный протокол

После 7 дней реабилитации животных рандомизировали и вводили соединения с противосудорожными свойствами в максимальной однократной терапевтической дозе с коэффициентом пересчета 5,9 для крыс [Гуськова, 2010] либо субконвульсивные дозы веществ с проконвульсантной активностью (табл. 2). После достижения пиковой концентрации (в зависимости от фармакокинетических свойств препарата) в условиях искусственного освещения под контролем оператора проводилась запись мозговой активности на протяжении 10 мин.

Таблица 2. Характеристики психотропных препаратов, использованных в исследовании

Препарат	Механизм	Эффект
Диазепам (6 мг/кг, перорально) Феназепам (1 мг/кг, перорально) Хлоралгидрат (100 мг/кг, внутривентриально)	ГАМК-миметики	Антиконвульсивный
Прегабалин (60 мг/кг, перорально) Габалентин (360 мг/кг, перорально)	Ингибиторы кальциевых каналов	
Карбамазепин (200 мг/кг, перорально) Эсликарбазепин (160 мг/кг, перорально)	Ингибиторы натриевых каналов	
Коразол (пентилентетразол; 20 мг/кг, внутривентриально) Пикротоксин (2 мг/кг, внутривентриально)	Антагонисты ГАМК	
Пилокарпин (60 мг/кг, внутривентриально) Ареколин (40 мг/кг, внутривентриально)	Холиномиметики	Проконвульсивный

Примечание: ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Регистрация ЭЭГ и структура датасета

Для записи биоэлектрической активности мозга использовался лабораторный электроэнцефалограф NVX-36 (МКС, Россия). ЭЭГ-активность регистрировалась с частотой дискретизации 500 Гц, биполярным монтажом, импеданс электродов < 5 кОм. Монтаж ЭЭГ (табл. 1): обонятельные луковицы (ОВ) (земля); P3–A1 (канал 1); O1–A1 (канал 2); P4–A2 (канал 3); O2–A2

(канал 4). Исходные данные загружались в облачное хранилище, сведения о проведенной процедуре заносились в онлайн-журнал. Используемые в датасете сигналы доступны по ссылке: <http://dx.doi.org/10.17632/gmkbhj28jh.1>.

Для каждого препарата получали сигналы, зарегистрированные у пяти отдельных крыс. Общий размер датасета для обучения алгоритма включал 16 500 семплов. Каждый семпл имел длительность 2 секунды с частотой дискретизации 500 Гц. Поскольку ЭЭГ записывалась одновременно с четырех отведений, один сигнал в наборе данных содержал 4000 точек данных. Дополнительные фильтры не использовались, поскольку это не оказывает существенного влияния на обучение сверточной нейронной сети и точность получаемых в итоге результатов [Craik, He, Contreras-Vidal, 2019].

Вычислительное оборудование и программное обеспечение

Обучение системы проводилось на GPU GeForce GTX 660 (Nvidia). Модель нейронной сети строилась и обучалась с использованием библиотеки Tensorflow Python. Кластеризация параметров «бутылочного горлышка» выполнялась с помощью алгоритма стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). Авторские алгоритмы опубликованы на платформе GitHub (<https://github.com/neuroeeg/ANN4EEG>).

Анализ данных

С учетом высокой эффективности нейронной сети как классификатора и параметризатора сложных сигналов ЭЭГ была предложена архитектура (рис. 4). Особенность архитектуры заключается в том, что она совмещает в себе свойства классификатора и автоэнкодера, а специальный метод избирательной редукции нейронов сети позволяет через слой «бутылочного горлышка» автоэнкодера представлять трактующие параметры сигнала ЭЭГ. Архитектура построена с учетом того, что искусственные нейронные сети демонстрируют высокую эффективность в классификации ЭЭГ [Craik, He, Contreras-Vidal, 2019] и для обработки квазипериодических сигналов не требуют большой глубины [Shao, Barras, Kosmas, 2018].

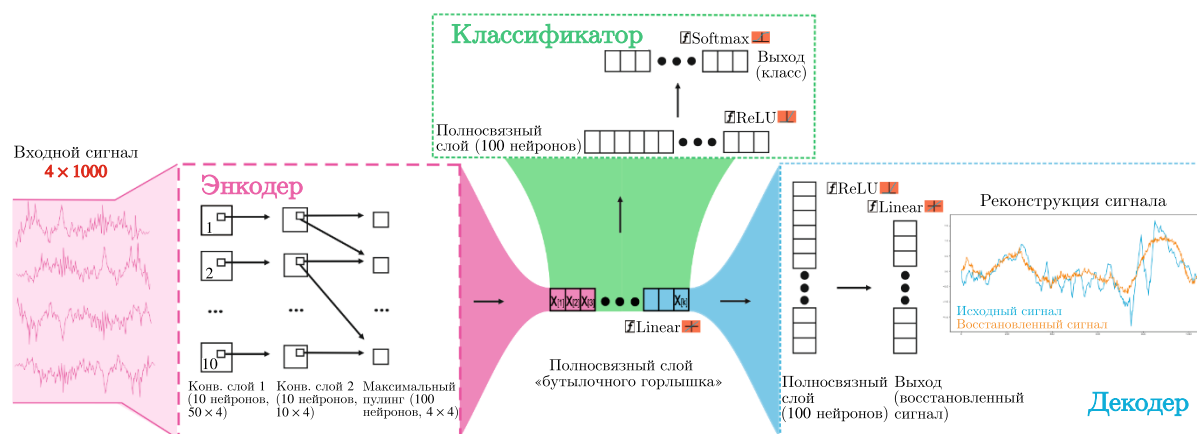


Рис. 4. Архитектура системы объединяет классификатор и автоэнкодер, в котором сигналы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) представлены как набор параметров в «бутылочном горлышке». Классификатор определяет, какие характеристики наиболее важны для описания фармакологических свойств, проявляющихся в сигналах ЭЭГ

На вход сети подаются 4 сигнала с разных каналов ЭЭГ. Эти сигналы преобразовываются в двумерное изображение размером 1000×4 и поступают на вход сверточного слоя. Обучение происходит методом ADAM. Всего в сети используется два последовательных сверточных слоя.

Первый слой содержит 10 сверточных фильтров (нейронов) размером 50×4 . Второй сверточный слой состоит также из 10 нейронов 20×4 .

Пусть $y[n]$ — сигнал ЭЭГ. Причем для случая четырехканального сигнала $y[n]$ имеет вид $y[n] = (y_1[n], y_2[n], y_3[n], y_4[n])$, где индекс при y — это номер канала, а $n = 0, \dots, 1000$ — номер отсчета сигнала.

Перед тем как сигнал $y[n]$ поступает на вход первого сверточного слоя, он добавляется L нулями. Новый сигнал будем обозначать как $Y^{(0)}[n]$. Тогда на выходе первого сверточного слоя получим сигнал

$$z_r^{(1)}[n] = ReLU \left(\sum_{l=0}^{L-1} w_r^{(1)}[l] Y^{(0)}[l+n] + b_r^{(1)} \right).$$

Здесь L — длина сверточных фильтров, $r = 0, 1, \dots, R-1$ ($R = 10$ — количество сверточных фильтров), $w_r^{(1)}[l]$ — импульсная характеристика фильтров, $b_r^{(1)}$ — смещения нейронов.

Сигнал на входе второго сверточного слоя $Y_r^{(1)}[m]$ ($m = 0, 1, \dots, 1000$) создается из $z_r^{(1)}[n]$ добавлением L нулей.

$$z_r^{(2)}[m] = ReLU \left(\sum_{l=0}^{L-1} \sum_{r'=0}^{R-1} w_{rr'}^{(2)}[l] Y_{r'}^{(1)}[l+m] + b_r^{(2)} \right),$$

где $w_{rr'}^{(2)}[l]$ — импульсные характеристики сверточных фильтров, $b_r^{(2)}$ — смещения нейронов. После второго сверточного слоя применяется операция *maxpooling*, которая уменьшает размер сигнала $z_r^{(2)}[m]$, отбрасывая наименьшие значения. В данном случае сигнал уменьшается в 16 раз. Затем полученный сигнал преобразуется в одномерный массив $Y^{(2)}[q]$. Этот массив в свою очередь сжимается полносвязным слоем-кодировщиком в набор параметров $x[k]$:

$$x[k] = -b^{(\text{code})}[k] - \sum_{q=0}^{Q-1} w_q^{(\text{code})}[k] Y^{(2)}[q],$$

$w_q^{(\text{code})}$, $b^{(\text{code})}$ — веса и смещения слоя кодировщика. Причем $k = 0, \dots, K$, где K — количество параметров, необходимых для описания сигнала.

Сигнал $x[k]$ далее используется слоем-декодировщиком для восстановления исходного сигнала $y[n]$ путем минимизации ошибки:

$$E_{\text{autoencoder}} = \sqrt{\sum_{n=0}^N (y'[n] - y[n])^2},$$

где $y'[n]$ — это выход слоя-декодировщика:

$$y'[n] = \tanh \left(-b^{(\text{decode})}[n] - \sum_{k=0}^{K-1} w_k^{(\text{decode})}[n] x[k] \right).$$

Кроме того, этот же сигнал $x[k]$ используется слоем классификатора для определения препарата. Каждый из используемых при обучении препаратов имеет свой номер в формате *one-hot*. Выход слоя классификации обозначим как $p[c]$, где $c = 0, \dots, P$, P — количество препаратов:

$$p[c] = softmax \left(-b^{(\text{clas})}[c] - \sum_{k=0}^{K-1} w_k^{(\text{clas})}[c] x[k] \right).$$

При этом ошибка классификации при обучении определяется как кросс-энтропия между полученными сетью значениями $p[c]$ и реальными номерами классов $p^{\text{true}}[c]$, которым соответствует сигнал $y[n]$:

$$E_{\text{classifier}} = H(p[c], p^{\text{true}}[c]).$$

Когда сеть обучается на множестве сигналов, полученных на фоне действия разных препаратов, фактически она кластеризует сигналы в пространстве выбранных параметров $x[k]$. Линейная функции активации слоя кодировщика позволяет использовать для анализа геометрии многомерной системы кластеров евклидову метрику.

Определим центр кластера, соответствующего произвольному препарату А:

$$x^A[k] = \frac{1}{M} \sum_{i=0}^M x^i[k].$$

Здесь M — количество сигналов одного препарата в датасете.

Тогда расстояние между кластерами, т. е. сходство двух произвольных препаратов А и В, будет определяться формулой:

$$s_{AB} = \sum_{k=1}^K (x^A[k] - x^B[k])^2.$$

Чем ближе кластеры, тем более похожи друг на друга сигналы ЭЭГ для препаратов в выбранном пространстве параметров.

Цикл обучения сети состоит из последовательного обучения автоэнкодера и затем классификатора.

Для того чтобы определить минимальное количество параметров, необходимое для описания и классификации сигнала ЭЭГ, а также для возможности трактовать эти параметры, мы использовали разработанный нами метод избирательной редукции количества нейронов в «бутылочном горлышке» сети. Особенность предлагаемого метода заключается в том, что при обучении используется разновидность дропаута, при которой нейроны не отключаются в случайном порядке, а отбрасываются с конца. Причем количество отбрасываемых таким образом нейронов в каждом цикле обучения определяется случайным числом из равномерного распределения от 0 до N , где N — максимальное число нейронов. Будем называть такую разновидность дропаута — *truncation* (отбрасывание). Разница между классическим дропаутом и *truncation* для произвольного полносвязного слоя представлена на рис. 5.

Красным (рис. 5) обозначены нейроны, которые отключаются в процессе обучения. При таком способе обучения вероятность того, что нейрон будет отключен, зависит от номера нейрона. Причем если n — номер нейрона, то вероятность его отключения в любом цикле обучения имеет вид

$$p = 1 - \frac{n}{N}.$$

Такое «неравноправие» нейронов приводит к тому, что чем ближе нейрон к началу (т. е. чем меньше n), тем больший вклад он вносит в результат работы всей нейронной сети. Таким образом, имеется возможность у уже обученной сети отбрасывать нейроны с конца «бутылочного горлышка», обучаемого с помощью *truncation*-подхода, с минимальным влиянием на результат. Это позволяет после одного обучения всей сети сразу построить зависимость точности восстановления сигнала и точности его классификации от размера «бутылочного горлышка», т. е. от количества параметров, используемых для описания ЭЭГ.

В рамках проведения сравнительной оценки реализован альтернативный подход на основе извлечения признаков, широко используемый в настоящее время для анализа сигналов

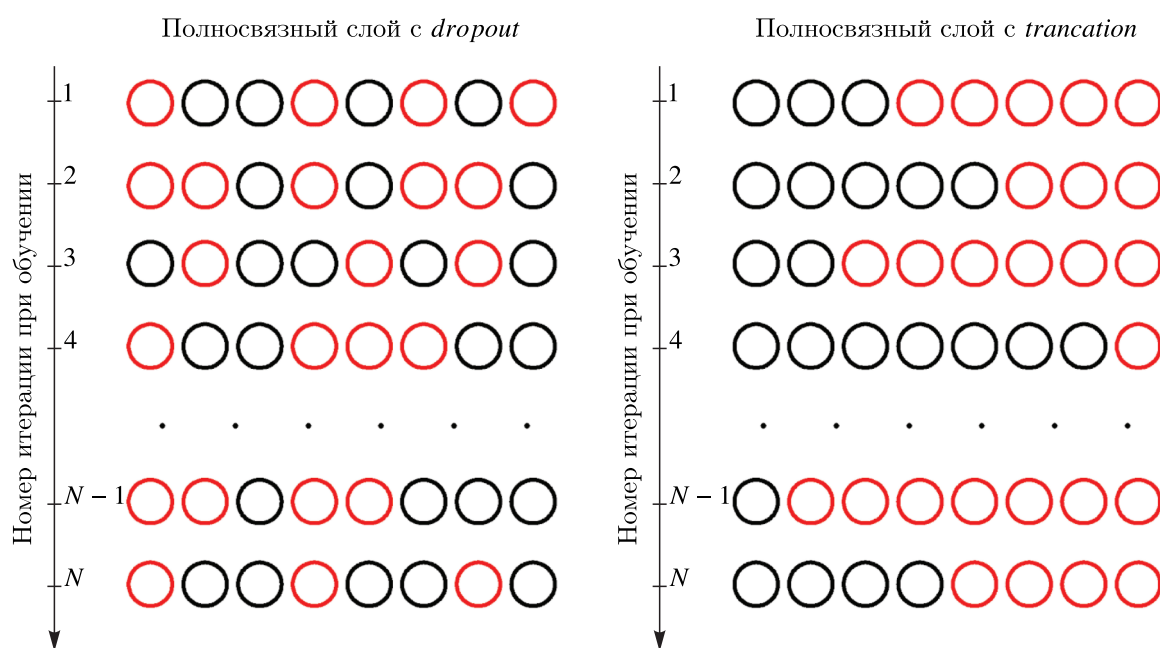


Рис. 5. Дропаут и отбрасывание. Нейроны представлены кружками. Черные кружки обозначают активные нейроны, а красные — нейроны, которые отключаются в процессе обучения

ЭЭГ [Pahuja, Veer, 2022]. Для исследования выбраны 15 признаков, характеризующихся высокими показателями стационарности [Nahmias et al., 2019]: спектральные характеристики (относительная мощность дельта — 2–4 Гц, тета — 4–8 Гц, альфа — 8–12 Гц, бета — 12–30 Гц, гамма — 30–50 Гц ритмов), сложность Лемпеля–Зива, статистические параметры (минимум, максимум, медиана, вариация, SD, асимметрия, эксцесс), а также мобильность и комплексность. Все полученные значения были нормализованы и обработаны методом главных компонент, после чего данные подавали в классификатор, построенный на основе метода опорных векторов с ядерной функцией (kSVM). Оптимальное количество используемых для классификации компонент и гиперпараметры kSVM определяли эмпирически, опираясь на показатели точности, получаемые на этапе кросс-валидации.

Производительность моделей оценивалась методом 5-кратной кросс-валидации. Весь набор данных (ЭЭГ-семплы от всех животных для всех исследуемых препаратов) был разделен на пять равных частей. Из них четыре использовались для обучения модели, а одна — для предсказания. Результаты статистических метрик усреднялись по всем пяти запускам. Статистический анализ включал проверку данных на нормальность с помощью теста Шапиро–Уилка и дисперсионный анализ для определения статистической значимости различий.

Результаты

Чтобы продемонстрировать эффективность *truncation* и обосновать выбранную архитектуру, мы провели эксперимент с простым обучающим датасетом, состоящим из сигналов для двух препаратов (ареколина и хлоралгидрата). Была установлена зависимость точности реконструкции сигнала ЭЭГ (определяемой как стандартное отклонение) от количества нейронов (n) в «бутылочном горлышке» с *truncation* и *dropout*. В обоих случаях эта зависимость получается с помощью простого отброса нейронов с конца «бутылочного горлышка» (рис. 6). Затем была построена зависимость точности нейронной сети от n путем простого перебора количества нейронов в «бутылочном горлышке» и обучения сети заново для каждого n (*brute force*).

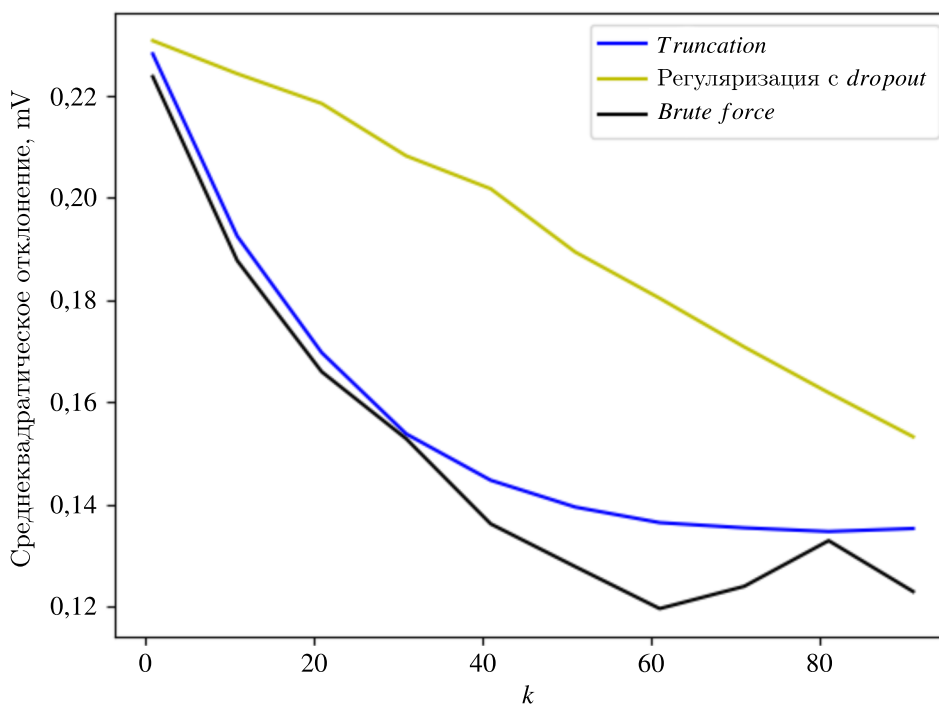


Рис. 6. Зависимость стандартного отклонения восстановленного сигнала от количества нейронов в «бутылочном горлышке»

Кривые для *truncation* и *brute force* практически одинаковы, при этом кривая для *truncation* строится в n раз быстрее, поскольку в этом случае нейронную сеть необходимо обучить только один раз. Также из представленных результатов можно заключить, что оптимальным количеством является 50–60 нейронов в слое «бутылочного горлышка».

Классификация ЭЭГ

Точность классификации оценивалась методом 5-кратной кросс-валидации. Средняя точность распознавания для 11 классов составила $0,580 \pm 0,021$. Полученная точность классификации была равномерно распределена между классами и значительно превышала показатель случайного классификатора, который составил $0,091 \pm 0,045$ для 11 препаратов ($p < 0,0001$).

Кривые обучения нейронной сети с применением *truncation* на тестовом наборе данных, содержащем сигналы ЭЭГ для 11 классов препаратов, показаны на рис. 7.

С помощью нейронной сети сигналы длительностью 2 с были представлены функцией с 80 параметрами в простом слое «бутылочного горлышка» полносвязного автоэнкодера. При этом максимальная точность классификации достигалась на уровне 20 параметров и далее выходила на плато (рис. 8).

Используя изображенную на рис. 4 сеть как классификатор препаратов по ЭЭГ-сигналам, удалось получить точность классификации на тестовом множестве не менее 80 % для четырех препаратов с разными механизмами действия. Зависимость точности классификации сигналов тестового множества от количества используемых препаратов (классов) показана на рис. 9.

Альтернативная модель на основе kSVM (с параметрами $C = 10$, $\gamma = 0,1$ для 25 первых главных компонент) уступала по точности вне зависимости от количества классов препаратов ($p < 0,05$) (рис. 9). Средний уровень точности kSVM для 11 препаратов составил $0,441 \pm 0,035$.

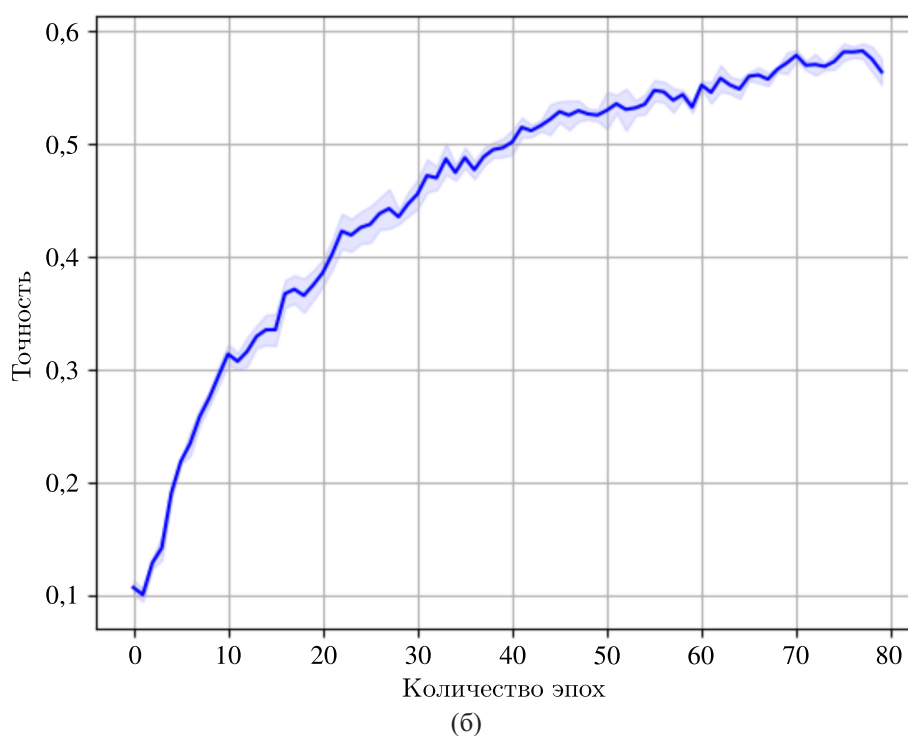
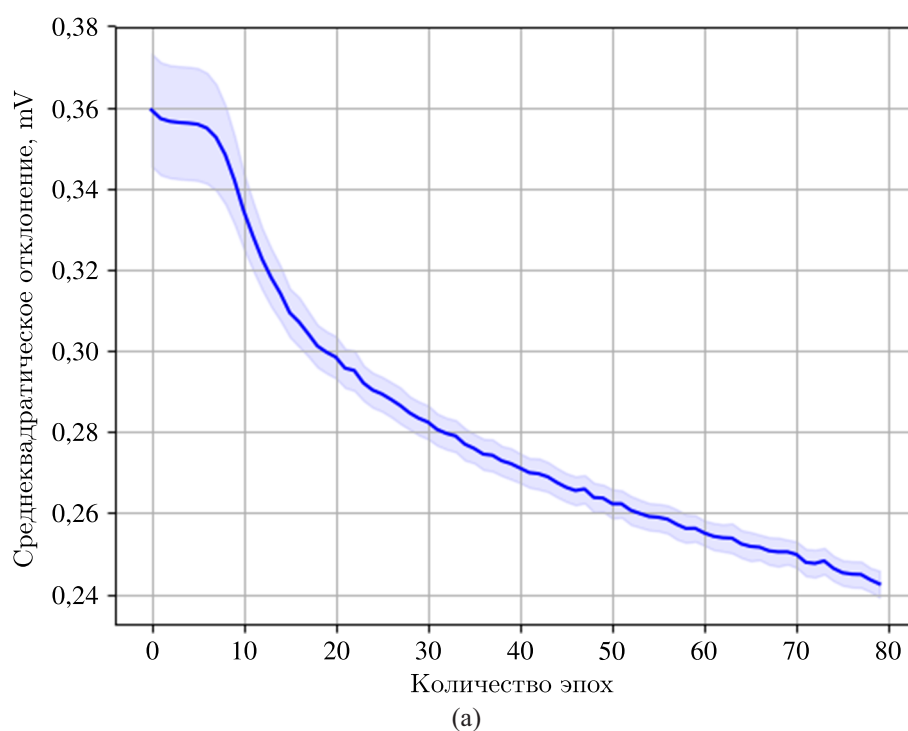


Рис. 7. Кривые обучения нейронной сети: а) ошибка реконструированного сигнала ($\pm SD$), полученная для набора тестовых данных во время обучения; б) точность классификатора ($\pm SD$) для набора тестовых данных во время обучения

Классификация ЭЭГ

Параметры в «бутылочном горлышке» представляют собой характеристики сигнала ЭЭГ, описывающие фармакологический профиль вещества. Наборы параметров, определенные для

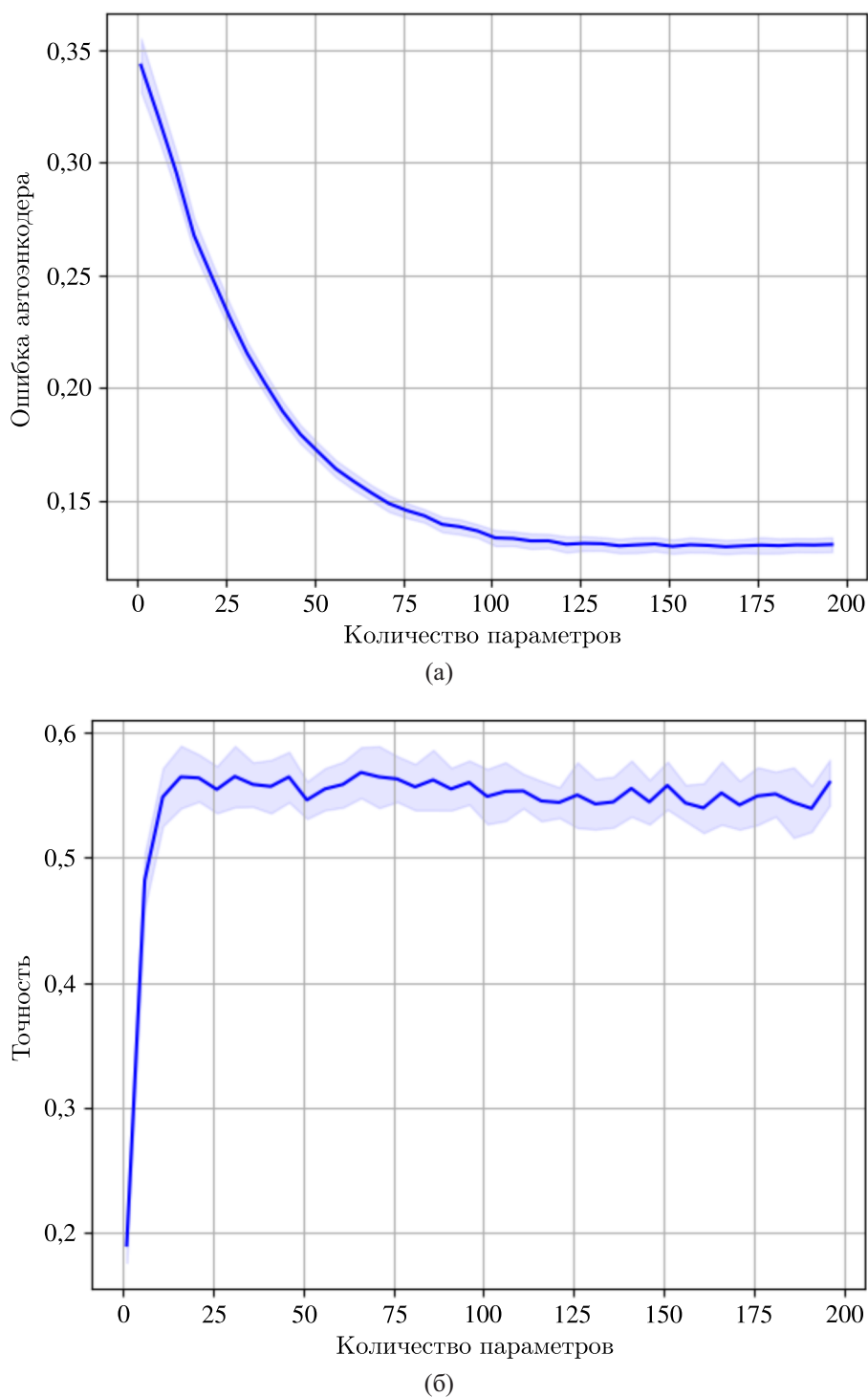


Рис. 8. Определение оптимального количества параметров, используемых сетью для аппроксимации сигнала электроэнцефалограммы (ЭЭГ): а) зависимость ошибки автоэнкодера ($\pm SD$) от количества параметров в «бутылочном горлышке»; б) Зависимость точности классификатора ($\pm SD$) от количества параметров. Значения были рассчитаны с использованием тестового набора данных

классов лекарственных средств в 50-мерном пространстве (с 50 нейронами в «бутылочном горлышке»), были отображены в двумерном пространстве с использованием метода t-SNE

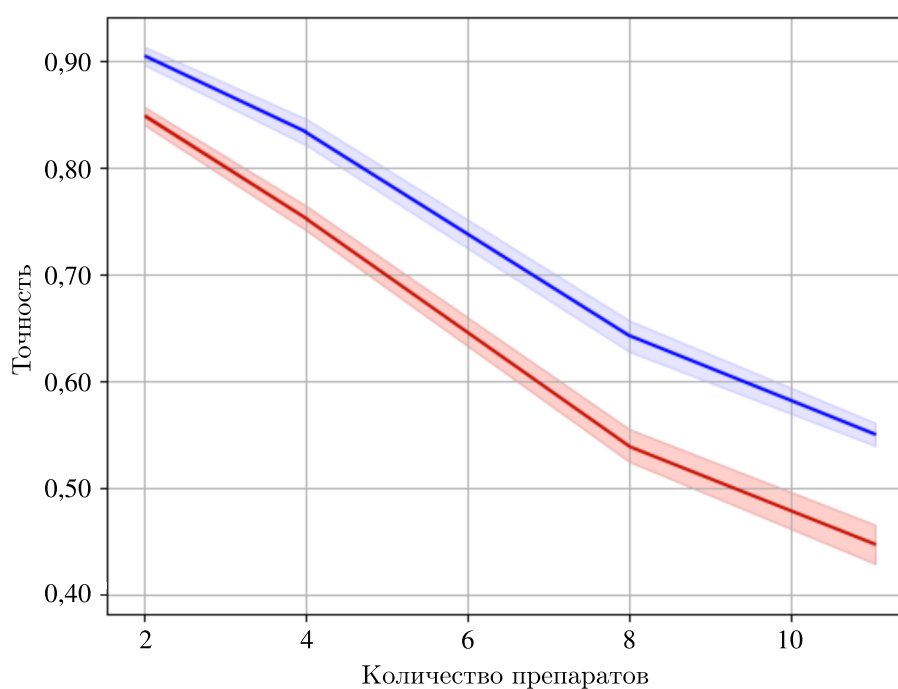


Рис. 9. Зависимость точности классификации препаратов для тестового множества сигналов от количества классифицируемых препаратов с психотропной активностью ($\pm SD$) для модели автоэнкодера на основе сверточных нейронных сетей (синий цвет), а также для подхода, основанного на извлечении признаков с последующей редукцией пространства признаков методом главных компонент и применением kSMV-классификатора (красный цвет)

[Birjandtalab et al., 2017]. Структура данных показана на рис. 10, где визуализированы четыре отдельных кластера, соответствующих четырем препаратам. Архитектура нейронной сети без декодера имела тенденцию генерировать данные, которые визуализировались как более явно выделенные кластеры.

На рис. 11 представлена визуализация методом t-SNE большого набора данных, содержащего 11 классов лекарственных средств.

Уменьшение размерности с 50 до 2 приводило к значительной потере информации. Тем не менее схожесть между препаратами можно определить как расстояние между кластерами с использованием евклидовой метрики (рис. 12). Полученные результаты подтверждают, что для датасета из 11 психотропных средств удастся верно установить качественную принадлежность препарата к фармакологической группе с помощью предложенного алгоритма кластеризации.

Согласно полученным результатам прегабалин имеет максимальное сходство с габапентином. Оба препарата связываются с дополнительной субъединицей ($\alpha 2\delta$) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, которые, как сообщается, имеют отношение к процессам эпилептогенеза [Taylor, Harris, 2020]. Эсликарбазепин и карбамазепин оказывают противосудорожное действие, которое связывают с ингибированием потенциал-зависимых каналов натрия в нейронах головного мозга.

ЭЭГ-сигналы, полученные после введения агонистов бензодиазепинового сайта ГАМК-А-рецепторов (диазепама и феназепама), распределены вблизи с группой сигналов, зарегистрированных на фоне действия хлоралгидрата, который метаболизируется до активного компонента трихлорэтанола и реализует свои эффекты через ГАМК-рецепторный комплекс [Kiametis et al., 2018]. В значительной удаленности от этой группы препаратов были сосредоточены антагонисты

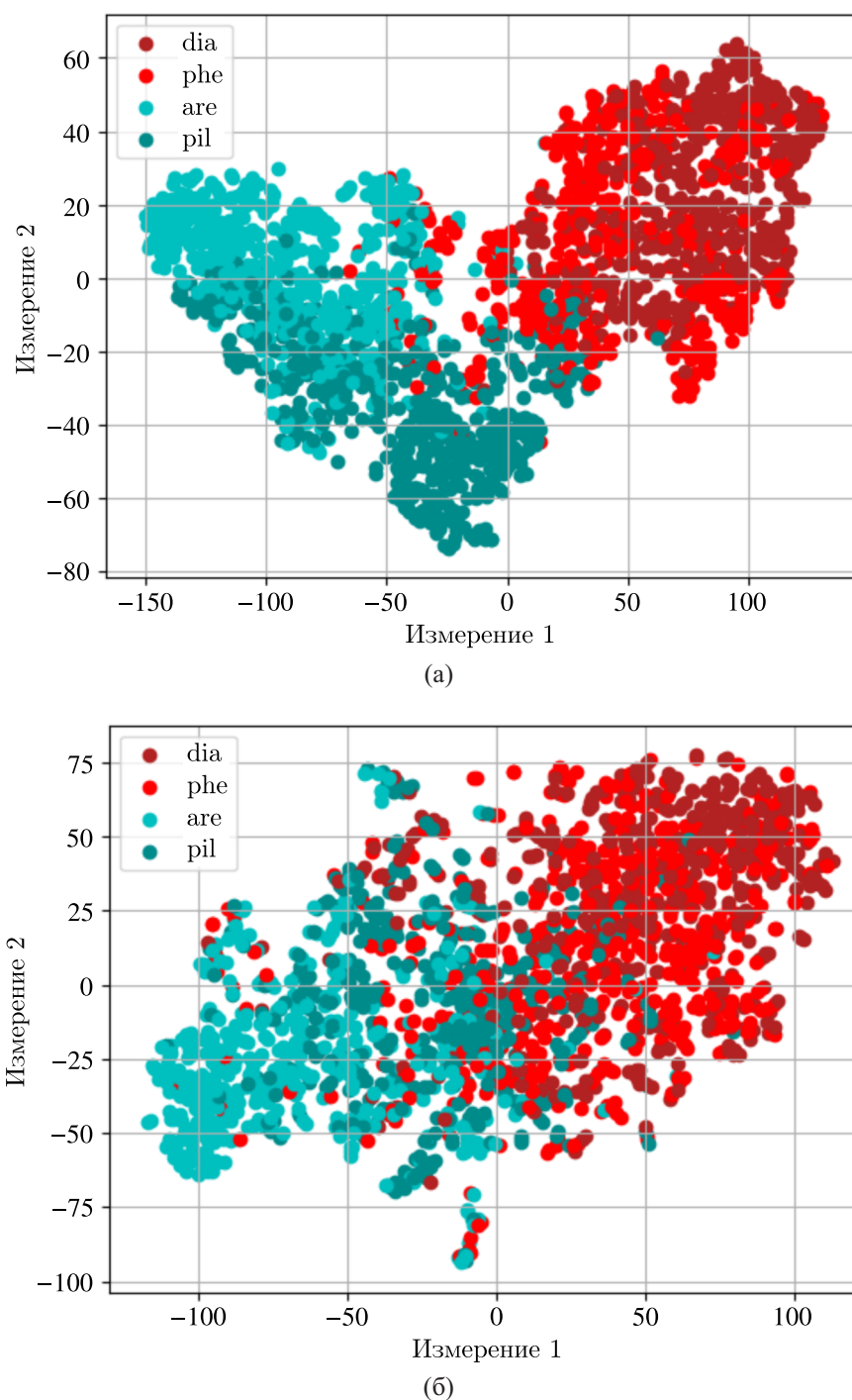


Рис. 10. Карта t-SNE для параметров «бутылочного горлышка» сигналов внутричерепных ЭЭГ, построенная для четырех классов препаратов. Карты созданы при значениях показателя перплексии, равного 5, с проведением 3000 итераций: а) результаты с использованием нейронной сети без декодера; б) результаты применения полной архитектуры, включающей классификатор и автоэнкодер; dia — диазепам, phe — феназепам, are — ареколин, pil — пилокарпин

ГАМК-А-рецепторов — пикртоксин и коразол (пентилентетразол), а также холиномиметики — пилокарпин и ареколин.

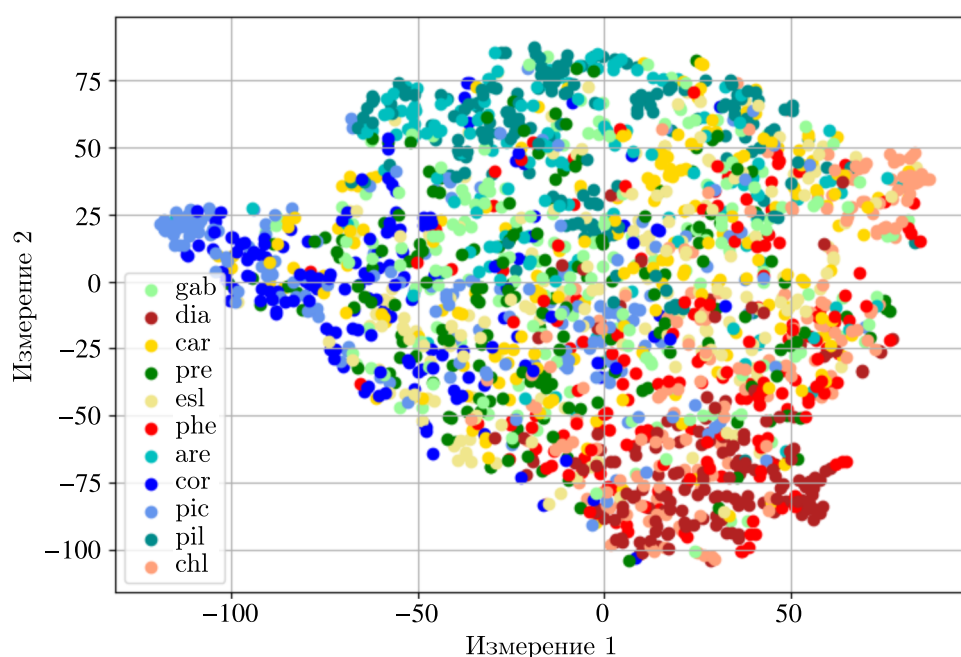


Рис. 11. Карта t-SNE параметров «бутылочного горлышка» сигнала интракраниальной ЭЭГ для 11 классов лекарственных средств. Карты сгенерированы при значениях показателя перплексии, равного 5, с проведением 3000 итераций. Архитектура сети не включает декодер. gab — габапентин, dia — диазепам, car — карбамазепин, pre — прегабалин, esl — эсликарбазепин, phe — феназепам, are — ареколин, cor — коразол, pic — пикртоксин, pil — пилокарпин, chl — хлоралгидрат

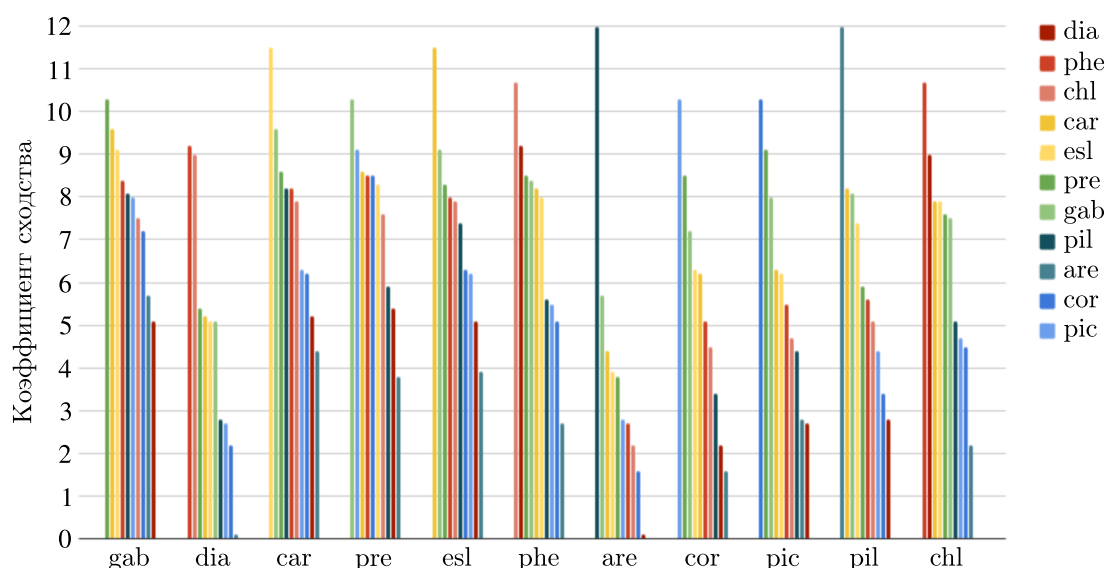


Рис. 12. Относительная близость кластеров в параметрическом пространстве. Ось ординат отражает коэффициенты сходства эффектов лекарственных средств на ЭЭГ. Эти коэффициенты безразмерны, относительны и вычисляются как расстояния между кластерами в параметрическом пространстве. Близкие кластеры формируются из препаратов, которые имеют общий фармакологический механизм действия. dia — диазепам, phe — феназепам, chl — хлоралгидрат, car — карбамазепин, esl — эсликарбазепин, pre — прегабалин, gab — габапентин, pil — пилокарпин, are — ареколин, cor — коразол, pic — пикртоксин

В целом ЭЭГ-сигналы, полученные после введения препаратов с противосудорожным эффектом, были расположены в большей относительной близости по сравнению с препаратами

с проконвульсивным действием. Это свидетельствует о том, что алгоритм способен идентифицировать исследуемые вещества как по механизму действия, так и по сходству терапевтического (табл. 2) или побочного эффекта, основываясь на классовой принадлежности ближайших соседей.

Обсуждение

Использованная нейронная сеть представляет собой гибрид классификатора и автоэнкодера. Такой подход выбран исходя из гипотезы о том, что сигнал ЭЭГ можно параметризовать. Параметризация, или сжатие, сигнала позволяет существенно упростить задачу классификации, так как вместо тысяч отсчетов, представляющих собой сложный квазипериодический сигнал со множеством артефактов и стохастической составляющей, можно анализировать только небольшое количество параметров. Использование в качестве параметризатора и классификатора одной гибридной нейронной сети продиктовано тем, что это делает возможным из полученных параметров сигнала выделять те, которые важны для классификации. Все это не только упрощает задачу для классификатора, но и позволяет оптимизировать размер нейронной сети. К тому же такая архитектура дает возможность оценить количество параметров, которыми можно закодировать сигнал, и определить, сколько из этих параметров используется при классификации. На основании этого можно вывести оптимальные требования к набору данных, такие как его комбинаторная размерность, количество субъектов исследования для каждого лекарственного средства и размер выборки сигналов для одного препарата.

В целом точность классификации на основе признаков была ниже по сравнению с точностью классификации, достигнутой методами глубокого обучения. Это согласуется с литературными данными, где было показано, что модели с применением сверточных нейронных сетей справляются с классификацией лучше, особенно в тех случаях, когда недоступны экспертные знания, позволяющие определить специфический набор оптимальных признаков и гиперпараметры [Nahmias, Civillico, Kontson, 2020].

Необходимо отметить, что дозы психотропных веществ были подобраны таким образом, чтобы исключить развитие грубых нарушений сознания, координации движений либо судорожных явлений, которые бы приводили к выраженным и, как следствие, легко распознаваемым изменениям сигнала. Это позволяет заключить, что сверточная нейронная сеть обладает достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности даже в условиях умеренного фармакологического воздействия на функции головного мозга.

Предложенный подход имеет высокий потенциал для повышения производительности, что может быть достигнуто за счет увеличения разрешения ЭЭГ, использования глубинных электродов (регистрация LFP-активности), а также применения микроэлектродных массивов (MEAs) для исследований *in vitro* на нейрональных культурах и живых срезах мозга [Mavanji, Georgopoulos, Kotz, 2022; Nasretdinov et al., 2023].

Заключение

Предложен оригинальный метод биопотенциал-опосредованного прогнозирования эффектов и механизма действия (взаимодействия препарата с мишенью), реализованный при помощи конволюционных нейронных сетей с модифицированным алгоритмом избирательной редукции параметров, который ассоциирует соединение и мишень либо соединение и эффект через промежуточное звено в виде биоэлектрического отклика на введение вещества.

Алгоритм может оказать помощь в идентификации вещества как по механизму действия, так и по терапевтическому эффекту на основании изменений ЭЭГ-активности. Это открывает возможности для исследования и разработки новых противосудорожных препаратов или других

веществ с психотропным действием. Кроме того, существует высокий потенциал использования данного подхода для репозиционирования препаратов, уже используемых в клинической практике.

Список литературы (References)

- Гуськова Т. А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. — 2010. — № 5. — С. 2–5.
- Guskova T. A. Doklinicheskoe toksikologicheskoe izuchenie lekarstvennykh sredstv kak garantiya bezopasnosti provedeniya ikh klinicheskikh issledovaniy [Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their safe clinical investigations] // Toxicological Review. — 2010. — Vol. 5. — P. 2–5 (in Russian).
- Калитин К. Ю., Придворов Г. В., Спасов А. А., Муха О. Ю. Влияние каппа-опиоидных агонистов буторфанола и соединения РУ-1205 на биоэлектрическую активность мозга при глобальной ишемии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2022a. — Т. 19, № 3. — С. 128–133. — DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-128–133
- Kalitin K. Yu., Pridvorov G. V., Spasov A. A., Mukha O. Yu. Vliyanie kappa-opioidnykh agonistov butorfanola i soedineniya RU-1205 na bioelektricheskuyu aktivnost' mozga pri global'noi ishemii [Neuroprotective action of butorphanol and RU-1205 with evaluation of their effect on the bioelectrical activity of the brain in the global ischemia model] // Journal of Volgograd State Medical University. — 2022a. — Vol. 19, No. 3. — P. 128–133 (in Russian).
- Калитин К. Ю., Придворов Г. В., Спасов А. А., Муха О. Ю. Влияние клозапина и 5-НТ2А-антагониста РУ-31 на электроэнцефалограмму и двигательную активность крыс в модели шизофрении с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа // Кубанский научный медицинский вестник. — 2022b. — Т. 29, № 5. — С. 108–122. — DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-5-108-122
- Kalitin K. Yu., Pridvorov G. V., Spasov A. A., Mukha O. Yu. Vliyanie klozapina i 5-NT2A-antagonista RU-31 na elektroentsefalogrammu i dvigatel'nyuyu aktivnost' kryv v modeli shizofrenii s neonatal'nym razrusheniem ventral'nogo gippokampa [Effect of clozapine and 5-NT2A-antagonist RU-31 on electroencephalography and motor activity of rats in a model of schizophrenia with neonatal destruction of the ventral hippocampus] // Kuban Scientific Medical Bulletin. — 2022b. — Vol. 29, No. 5. — P. 108–122 (in Russian).
- Bhargava H., Sharma A., Suravajhala P. Chemogenomic approaches for revealing drug target interactions in drug discovery // Current Genomics. — 2021. — Vol. 22, No. 5. — P. 328. — DOI: 10.2174/1389202922666210920125800
- Birjandtalab J., Baran Pouyan M., Cogan D., Nourani M., Harvey J. Automated seizure detection using limited-channel EEG and non-linear dimension reduction // Computers in biology and medicine. — 2017. — Vol. 82. — P. 49–58. — DOI: 10.1016/j.compbiomed.2017.01.011
- Chen R., Liu X., Jin S., Lin J., Liu J. Machine learning for drug-target interaction prediction // Molecules. — 2018. — Vol. 23, No. 9. — P. 2208. — DOI: 10.3390/molecules23092208
- Craik A., He Y., Contreras-Vidal J. L. Deep learning for electroencephalogram (EEG) classification tasks: a review // Journal of neural engineering. — 2019. — Vol. 16, No. 3. — P. 031001. — DOI: 10.1088/1741-2552/ab0ab5
- Ethridge L. E., De Stefano L. A., Schmitt L. M., Woodruff N. E., Brown K. L., Tran M., Wang J., Pedapati E. V., Erickson C. A., Sweeney J. A. Auditory EEG biomarkers in fragile X syndrome: clinical relevance // Frontiers in integrative neuroscience. — 2019. — Vol. 13. — P. 60. — DOI: 10.3389/fnint.2019.00060
- Kiametis A. S., Stock L., Cirqueira L., Treptow W. Atomistic model for simulations of the sedative hypnotic drug 2,2,2-trichloroethanol // ACS omega. — 2018. — Vol. 3, No. 11. — P. 15916–15923. — DOI: 10.1021/acsomega.8b02017
- Mavanji V., Georgopoulos A. P., Kotz C. M. Orexin enhances neuronal synchronization in adult rat hypothalamic culture: a model to study hypothalamic function // Journal of neurophysiology. — 2022. — Vol. 127, No. 5. — P. 1221–1229. — DOI: 10.1152/jn.00041.2022
- Nahmias D. O., Civillico E. F., Kontson K. L. Deep learning and feature based medication classifications from EEG in a large clinical data set // Scientific Reports. — 2020. — Vol. 10, No. 1. — P. 14206. — DOI: 10.1038/s41598-020-70569-y

- Nahmias D.O., Kontson K.L., Soltysik D.A., Civillico E.F.* Consistency of quantitative electroencephalography features in a large clinical data set // *Journal of neural engineering*. — 2019. — Vol. 16, No. 6. — P. 066044. — DOI: 10.1088/1741-2552/ab4af3
- Nasretdinov A., Barrientos S.A., Brys I., Halje P., Petersson P.* Systems-level analysis of local field potentials reveals differential effects of lysergic acid diethylamide and ketamine on neuronal activity and functional connectivity // *Frontiers in Neuroscience*. — 2023. — Vol. 17. — P. 1175575. — DOI: 10.3389/fnins.2023.1175575
- Pahuja S.K., Veer K.* Recent approaches on classification and feature extraction of EEG signal: A review // *Robotica*. — 2022. — Vol. 40, No. 1. — P. 77–101. — DOI: 10.1017/S0263574721000382
- Reker D., Schneider P., Schneider G., Brown J.B.* Active learning for computational chemogenomics // *Future medicinal chemistry*. — 2017. — Vol. 9, No. 4. — P. 381–402. — DOI: 10.4155/fmc-2016-0197
- Shao W., Barras J., Kosmas P.* Detection of extremely weak NQR signals using stochastic resonance and neural network theories // *Signal Processing*. — 2018. — Vol. 142. — P. 96–103. — DOI: 10.1088/1741-2552/ab0ab5
- Sysoev Yu.I., Prikhodko V.A., Shits D.D., Puchik M.M., Okovityi S.V.* Application of the method of pharmacoencephalography for the assessment of neuroprotective drug activity // *Bulletin of Perm University. Biology*. — 2022a. — No. 4. — P. 347–351. — DOI: 10.17072/1994-9952-2022-4-347-351
- Sysoev Yu.I., Shits D.D., Puchik M.M., Prikhodko V.A., Idiyatullin R.D., Kotelnikova A.A., Okovityi S.V.* Use of naïve Bayes classifier to assess the effects of antipsychotic agents on brain electrical activity parameters in rats // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. — 2022b. — Vol. 58, No. 4. — P. 1130–1141. — DOI: 10.1134/S0022093022040160
- Tanoli Z., Alam Z., Ianevski A., Wennerberg K., Vähä-Koskela M., Aittokallio T.* Interactive visual analysis of drug–target interaction networks using drug target profiler, with applications to precision medicine and drug repurposing // *Briefings in bioinformatics*. — 2020. — Vol. 21, No. 1. — P. 211–220. — DOI: 10.1093/bib/bby119
- Taylor C.P., Harris E.W.* Analgesia with gabapentin and pregabalin may involve N-methyl-d-aspartate receptors, neurexins, and thrombospondins // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2020. — Vol. 374, No. 1. — P. 161–174. — DOI: 10.1124/jpet.120.266056
- Wiedemann K.* Biomarkers in development of psychotropic drugs // *Dialogues in clinical neuroscience*. — 2022. — P. 225–234. — DOI: 10.31887/DCNS.2011.13.2/kwiedemann
- Yamanishi Y., Kotera M., Kanehisa M., Goto S.* Drug–target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework // *Bioinformatics*. — 2010. — Vol. 26, No. 12. — P. i246–i254. — DOI: 10.1093/bioinformatics/btq176
- Zhao L., Zhu Y., Wang J., Wen N., Wang C., Cheng L.* A brief review of protein–ligand interaction prediction // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. — 2022. — Vol. 20. — P. 2831–2838. — DOI: 10.1016/j.csbj.2022.06.004