

# Графовые нейронные сети в биоинформатике и медицине

**Петренко П. Б.**

*д.т.н., профессор, член-корр. Российской инженерной академии, заместитель руководителя  
отдела алгоритмических решений*

*ORCID: 0009-0001-8171-0164, SPIN- код: 6440-9461*

*КБ “Синергия”, Центр обработки сигналов, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр. 108, Россия*

**Автор для корреспонденции:** Петренко Павел Борисович; **e-mail:** prof.petrenko54@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 02.02.2016

**Принята к печати:** 07.04.2026

## Аннотация

В обзоре представлены современные достижения по применению графовых нейронных сетей для решения актуальных задач биоинформатики и медицины. Основное внимание в статье уделено фундаментальным причинам, по которым графовые нейронные сети следует применять для анализа биологических и медицинских данных, основным принципам их применения. Теория создания графовых нейронных сетей находится в тренде развития искусственного интеллекта и обеспечивает большие перспективы для реализации преимуществ машинного обучения на практике. Эффективность их использования обусловлена способностью к обобщению разнородной информации, устойчивостью к неполным, нечетким и зашумленным данным; возможностью работы с большими объемами информации, включающими графовые структуры; хорошей адаптацией используемых моделей и совместимостью с современными методами параллельных вычислений. В связи с этим, прогрессивные достижения получены в биомедицинских исследованиях, прогнозировании трафика, геномике, применительно к графам знаний и в других приложениях. В статье приведены примеры эффективного использования графовых нейронных сетей в биоинформатике и медицине и намечены будущие направления исследований. Показано, что использование GNN существенно повышает точность диагностики, позволяет ускорить процессы создания и тестирования новых лекарств, а также поднимает уровень взаимодействия между использованием передовых компьютерных технологий и лечением пациентов.

**Ключевые слова:** графовые нейронные сети (GNN), обучение представлению графа, глубокое обучение на GNN, медицинская визуализация и интерпретируемость данных, рекомендательные системы по безопасным и эффективным лекарствам, прогнозирования свойств молекул и структуры белка

**doi:** 10.29234/2308-9113-2026-14-2-1-41

**Для цитирования:** Петренко П. Б. Графовые нейронные сети в биоинформатике и медицине. *Медицина* 2026; 14(2): 1-41. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-1-41

## Введение

Искусственные нейронные сети (*Neural network*, NN) используются во многих областях деятельности человека: распознавании образов и обработке изображений, прогнозировании и анализе данных, оптимизации производственных процессов, поиске

скрытых закономерностей в больших объемах информации и создании интерактивных обучающих материалов в учебном процессе.

Эффективно развивается сравнительно новое направление NN - графовые нейронные сети. Их востребованность в машинном обучении объясняется способностью проводить анализ большого объёма данных и структур, возможностью к обобщению разнородной информации, устойчивостью к неполным, нечетким и зашумленным данным. Это позволяет обоснованно считать GNN мощным и очень перспективным инструментом машинного обучения [1,2].

Первое предложение о применении GNN изложено в работе [3]. Проблема была в том, что стандартные нейронные сети не давали приемлемых решений из-за их неспособности представить информацию о взаимоотношениях между графическими структурами.

В статье [4] дано разделение GNN на пять категорий: рекуррентные нейронные сети на графах (*Recurrent Neural Networks on Graphs*, RGNN), свёрточные сети на графах (GCN), автокодировщики графов (*Graph Autoencoders*, GAE), сети для обучения с подкреплением на графах (*Networks for Reinforcement Learning on Graphs*, GRL) и генеративно-сопоставительные сети (*Generative Adversarial Network*, GAN).

Практическая ценность GNN заключается в их впечатляющих преимуществах: высокой *точности прогнозов* (даже на ограниченных помеченных данных); *адаптации к изменяющимся структурам* (к структурам графов, которые меняются с течением времени); *масштабируемости* (возможности работы с объёмными графами и огромными наборами данных); *мультимодальности обработки данных* (возможность обработки различных типов данных, атрибутов узлов и рёбер); *возможности трансферного обучения* (адаптация моделей в соответствии с заданными проблемными ситуациями); *использовании методов параллельных вычислений и создание гибких моделей* при совместимости с другими методами машинного обучения.

Особый интерес представляет расширение возможностей GNN на основе гиперболической геометрии [5,6]: GNN с полностью гиперболической структурой имеют лучшую сходимост и высокую производительность, так как они не требуются при агрегации информации использования касательного пространства [7]; гиперболическая нейронная архитектура может потенциально привести к значительно более компактным моделям с гораздо большей физической интерпретируемостью, чем ее аналог в евклидовом пространстве; гиперболическая геометрия позволяет генерировать случайные графы <sup>1</sup> с десятью миллионами рёбер менее чем за секунду [8]; гиперболические GCN с обучаемой (с

---

<sup>1</sup> Гиперболические случайные графы — это модели графов, в которых вершинам соответствуют точки в пространстве с отрицательной кривизной, а рёбра — пары точек, расстояние между которыми не превосходит заданного порога. Одним из их примеров является модель на диске Пуанкаре, где вершинам соответствуют точки на диске, а рёбра проводятся в зависимости от расстояния между точками.

адаптивной кривизной) [9] обеспечивают высокую точность и производительность за счет регулирования кривизны пространства на каждом слое сети.

В работе [10] дается обзор методов глубокого обучения в неевклидовой области, включая графы и многообразия. Графы эффективно применяются при моделировании сложных временных и пространственных связей между объектами [11,12].

Общеизвестны достижения GNN в медицине и биоинформатике: в диагностике и выявлении сложных механизмов заболеваний; моделировании прогрессирования заболеваний; открытии новых лекарств; анализе медицинских изображений; создании электронных медицинских карт; прогнозировании результатов лечения пациента; совершенствовании клинических исследований; надзоре за общественным здоровьем, в построении графов знаний для обобщения медицинской информации.

В статьях [13,14] анализируются преимущества традиционных методов машинного и глубокого обучения для задач диагностики в медицине с применением GNN. Обсуждение и классификация исследований для прогнозирования заболеваний и предложения по разработке лекарств даны в [15].

Теория графов находит все более широкое применение и в сетевой нейробиологии, позволяя изучать структуры и функций нервной системы. Анализ сетей на основе графов позволяет получать ценную информацию о топологической архитектуре сетей человеческого мозга, по данным структурной и функциональной МРТ, диффузионно-тензорной визуализации, и электроэнцефалографии [16,17]. Коннектом человека становится всё более популярной темой в области нейробиологии человека и для ее изучения уже применяется теория графов. При анализе эффективных связей в мозге исследователи используют такие методы, как причинно-следственная связь по Грейнджеру, динамическое моделирование и байесовские сети [18].

Модели на основе графов широко используют методику обучения с учителем для задач классификации, без учителя в многомерном обучении [19] и кластеризации [20]. В исследованиях [21,22] представлен обзор передовых направлений в области GNN в сфере здравоохранения, выявлены текущие тенденции. В них отмечено, что прогнозирование заболеваний и разработка лекарств становятся важными областями применения GNN, указывается на большой потенциал GNN.

Это подтверждает справедливость известной формулы, что «для разработки локальных методов лечения, которые могут вылечить конкретное заболевание, нельзя не понимать глобальную организацию клеток - парадигму сетевой медицины».

Учитывая большое количество публикаций в мировой научной литературе по применению GNN в биоинформатике и медицине, возникает потребность подробного рассмотрения

возможностей графовых нейронных сетей в связи с недостаточным вниманием к этой тематике в отечественной литературе.

Вклад этой статьи заключается в следующем:

- проведен обзор исследований и разработок по анализу современных достижений в области использования возможностей графовых нейронных сетей для решения актуальных задач биоинформатики и медицины, рассмотрены сопутствующие проблемы;
- выявлены причины, по которым графовые нейронные сети применяются для задач биологической и медицинской аналитики, определены основные принципы применения GNN;
- приведены примеры эффективного использования графовых нейронных сетей в задачах биоинформатики и медицины и даны направления дальнейших исследований.

Последующие разделы статьи посвящены более детальному рассмотрению следующих вопросов: во втором разделе рассмотрены вопросы представления GNN и их архитектура; третий раздел посвящен принципам, которые позволяют применять GNN для решения задач биоинформатики и медицины; в четвертом разделе представлены достижения и результаты применения GNN для практических задач; в пятом разделе проводится обсуждение результатов использования GNN и рассмотрены возможные направления решений сопутствующих проблем.

## Представление графовых структур и архитектура GNN

Первыми исследованиями по GNN были работы по RGNN [23], рекурсивные методы основывались на рассмотрении графов в виде конечных деревьев, которые далее использовались в виде вложений с помощью рекурсивных нейронных сетей. RGNN эффективно используются при моделировании временных рядов и обработке текста на естественном языке. Разработаны и применяются графовые сверточные нейронные сети [24], включая спектральные GCN [25]. Позже были разработаны нейронные сети с пространственно-временными графами (STGNN) [26] с направленностью на изучение скрытых закономерностей, учитывающих фактор времени. Были созданы системы обучения без учителя GAE [27], которые кодировали узлы в скрытое векторное пространство и использовались для изучения сетевых вложений. Всесторонний обзор методов обучения GNN с подкреплением и предложения по их применению дан в работе [28].

Граф, по своей структуре, представляет набор вершин, которые отражают элементы или сущности, они могут быть соединяются друг с другом ребрами, которые представляют отношения между вершинами. Исходными данными для создания GCN [33] являются параметры графа: атрибуты вершин (узлов) и количество соседей для узлов, атрибуты ребер (ссылки и веса ребер), глобальные атрибуты графа в виде количества узлов и самого длинного пути в графе. Архитектура графовой нейронной сети определяется в зависимости от конкретной задачи и требуемого учета свойств модели.

Основная цель машинного обучения на графах – интегрировать информацию о структуре графа в модель машинного обучения [29]. Для извлечения структурной информации из графов методы машинного обучения часто используют статистику графов в виде коэффициентов кластеризации [30], функций ядра [31] или признаков локальных структур [40].

Задачи, решаемые GNN, можно условно разделить на три категории: *классификация узлов*, - задача состоит в прогнозировании при встраивании узлов графа; *прогнозирование связей*, - задача состоит в определении взаимосвязи между объектами в графах и *классификация графов*, - задача состоит в том, чтобы провести классификацию графа по конкретным категориям.

При использовании графовых данных в моделях машинного обучения найти такую структуру графа, которая бы легко представлялась в виде моделей. Для этого используется обучение представлению графов (*Graph Representation Learning, GRL* встраивание необработанных графических данных в низкоразмерное пространство, сохраняя при этом топологию графа. Это дает возможность сделать графические данные доступными для машинного обучения (*Machine Learning, ML*). При встраивании графа происходит его преобразование в пространство с меньшей размерностью, но информация о графе полностью сохраняется. Результатом встраивания является соответствующий графу вектор [34].

Существует два подхода к изучению графов: трансдуктивное обучение (наблюдение за всеми данными, как обучающими, так и тестовыми, с неизвестными метками во время обучения) и индуктивное обучение или рассуждение, аналогично традиционному обучению с учителем, когда модель при разработке использует только обученные данные, а затем обученная модель применяется к тестовым данным, которые раньше не использовались.

С точки зрения машинного обучения на графах, исследования в области применения GRL можно разделить на классификацию узлов, графов, прогнозирование связей, кластеризацию узлов и генерацию графов [35].

Для агрегации информации из соседних узлов GNN и фиксации сложных взаимосвязей в графах используют механизм передачи сообщений [36]. Он состоит в передаче сообщений между узлами. Узлы агрегируют информацию от соседей для обновления собственного представления.

В механизме передачи сообщений нейронной сети каждый узел хранит свое сообщение в виде признаков в векторной форме [37].

Процесс передачи сообщений в GNN работает в три этапа: для каждого узла в графе обобщаются все представления соседних узлов (или сообщений); все сообщения агрегируются с помощью агрегатной функции (суммы); все агрегированные сообщения передаются через функцию обновления или обученную нейронную сеть.

Генерирование структуры GNN рассмотрено в [38]. В качестве входных данных принят граф, состоящий из набора узлов  $N$  и ребер  $E$ ,  $G = (N, E)$ . Каждый узел  $n_i \in N$  прикреплен к вектору признаков/атрибутов  $x_i \in X$  и метке  $l_i \in L, N(i)$   $i$ -го узла. Каждый слой GNN представляется функцией, которая объединяет информацию из окрестности каждого узла  $N(i)$ , образуя промежуточный вектор  $h_{N(i)}$ , и второй функцией, которая объединяет это значение с текущим представлением узла  $h_i$ .

Окрестность  $N(i)$   $i$ -го узла определяется как набор узлов, соединённых с  $i$ -м ребром.

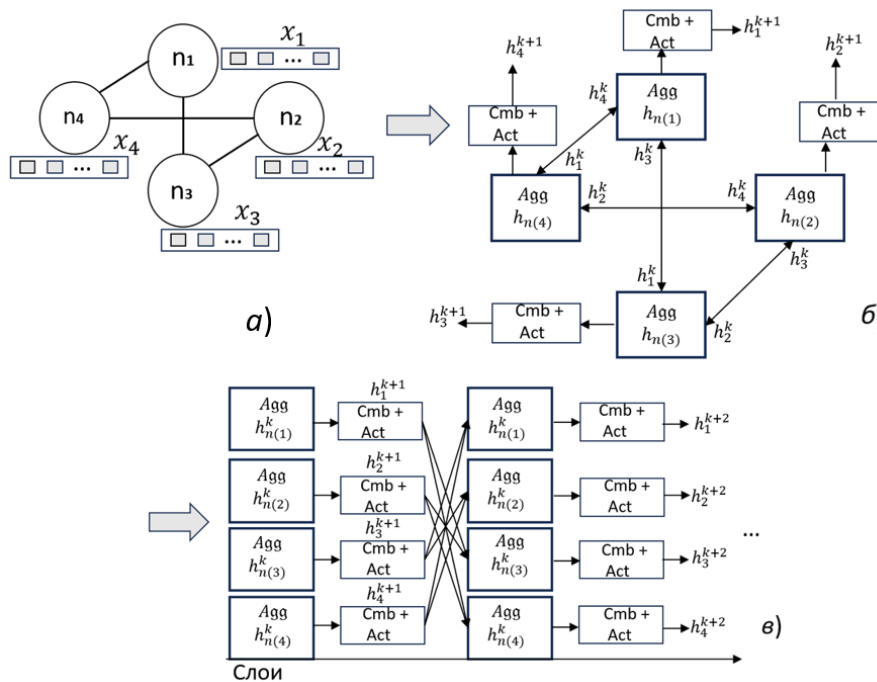
Формально этот процесс можно определить следующим образом [38,5]:

$$h_{N(i)}^{(k)} = \text{aggregate}(h_j^{k-1} : j \in N(i)) \tag{1}$$

$$h_i^{(k)} = \text{activate}(\text{combine}(h_j^{k-1}, h_{N(i)}^{(k)})) \tag{2}$$

На рис. 1 показано, как генерируется структура GNN.

Рис.1. Изображение процесса генерирования структуры GNN: а – граф ( $n_i$  метки узлов графа,  $x_i$  - состояния узлов) б – соответствующая сеть кодирования; в – сеть, полученная путем развертывания сети кодирования [38].



В этом представлении для каждого узла информация о соседстве генерирует промежуточные векторы  $h_i$  в соответствии с уравнением (1). Узлы (круги на рис.1а) графа заменяются в сети кодирования вычислительными нейронами.

В нейронных сетях с прямой связью сеть кодирования представляет собой рекуррентную сеть. Соединения между слоями зависят от кодировки сетевого подключения [38]. Изображение на рис.1б показывает, что каждый слой соответствует обновленному состоянию векторов признаков текущего узла GNN. Квадраты с бледным окаймлением (рис.1б и 1в) соответствуют локальным функциям перехода, которые выражают зависимость узлов от их окружения. В развёртываемой сети каждый слой соответствует моменту времени и содержит копию всех элементов кодирующей сети. Соединения между уровнями зависят от кодирования сетевого соединения.

Передача сообщений или агрегация окрестности представляет собой обобщение оператора свертки на нерегулярные области, где все вершины имеют разное количество соседей. Если обозначены характеристики  $i$ -го узла в слое  $(k-1)$ , и при этом  $e_{i,j} \in \mathbb{R}^D$  обозначает характеристики ребра, соединяющего узел  $i$  с узлом  $j$ , то процесс передачей сообщений в графовых нейронных сетях можно определить как [39]:

$$x_i^{(k)} = \gamma^{(k)}(x_i^{(k-1)} \oplus_{j \in N(i)} \phi^{(k)}(x_i^{(k-1)} x_j^{(k-1)}, e_{i,j})),$$

где символ  $\oplus$  обозначает дифференцируемую, инвариантную к перестановкам функцию (например, сумму, среднее значение или максимум), а  $\gamma, \phi$  обозначают дифференцируемые функции, такие как многослойные перцептроны.

## Принципы применения GNN в биоинформатике и медицине

Рассмотрим основные принципы, которые позволяют применять GNN для решения задач биоинформатики и медицины на основе существующих в практике проблем.

***Графы отражают взаимосвязи между объектами исследований и обеспечивают применение машинного обучения для принятия клинических диагностических решений.***

Машинное обучение может помочь в принятии клинических диагностических решений, классифицируя и прогнозируя, например, деменцию с помощью автоматизированной компьютерной диагностики (*Computer-aided computer Diagnostics, CAD*). На рис. 2а [41] показана схема фундаментальной пошаговой компьютерной диагностики деменции на основе использования машинного обучения. Исходные изображения обработаны с помощью программ (*Scanning Probe Microscopy, SPM*)<sup>2</sup> и SeeCAT [40].

Схема на рис. 2б соответствует алгоритму иерархического распознавания признаков и классификации для прогнозирования деменции на основе глубокого обучения для ранней

<sup>2</sup> Пакет программного обеспечения статистического параметрического картирования SPM был разработан для анализа мозговых последовательностей данных обработки изображений. SPM – это набор инструментов и алгоритмов для регистрации изображений, сегментации, пространственной нормализации и статистического анализа.

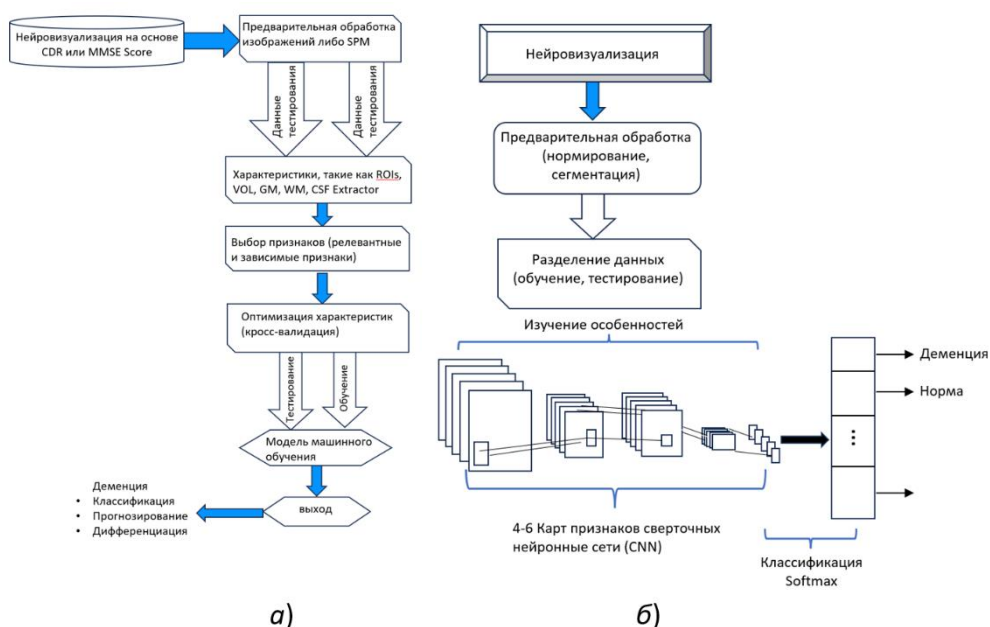
диагностики с помощью классификатора Softmax<sup>3</sup>.

Основное преимущество глубокого обучения заключается в том, что математическую модель можно обучить на большом наборе данных, не зная подробностей внутреннего процесса.

В работах [42,43] предлагаются различные системы компьютерной диагностики, основанные на анализе трёхмерных изображений мозга для выявления ранних симптомов деменции, которые обеспечивают точность 74,93% при ранней диагностике и превосходят современные методы диагностики.

Модели на основе графов широко используются при передаче знаний от сложной модели (учителя) к более простой модели (ученику) [44,45]. В работе [46] рассмотрен нелинейный подход к объединению графов популяций, который направлен на объединение взаимодополняющей мультимодальной информации о субъектах. В статье [47] предложен метод, который направлен на изучение матрицы сходства на основе наблюдаемых характеристик изображений и проверку на обучающих данных с известными метками фенотипа.

Рис. 2. а- схема пошагового алгоритма диагностики деменции с использованием подходов машинного обучения; б- схема алгоритма глубокого обучения на основе иерархического распознавания признаков и классификации для прогнозирования деменции с помощью классификатора Softmax. (Сокращения: GM-серое вещество, WM - белое вещество, VOL – объем, CSF - спинномозговая жидкость) [41].



<sup>3</sup> Softmax (или нормализованная экспоненциальная функция) — математическая функция, которая преобразует вектор реальных чисел в распределение вероятностей, при этом сумма всех вероятностей должна равняться 1.

***Графы обеспечивают возможность визуализации на основе графовых представлений в ходе автоматизации методов анализа заболеваний.***

Медицинская визуализация основана на технологиях, которые используются для получения изображений внутренних органов человека, чтобы более эффективно выявлять, диагностировать и лечить заболевания. За последние годы медицинская визуализация быстро стала доминирующим и эффективным инструментом [48]. GNN эффективно применяются для классификации заболеваний головного мозга [49]. Оно используется для нейровизуализации по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В [50] предложена спектральная модель GCN, которая учитывает как парное сходство между субъектами, фенотипическую информацию, так и информацию, полученную из характеристик визуализации, чтобы классифицировать состояние людей как здоровых или больных (например, с расстройством аутистического спектра и болезнью Альцгеймера).

Рахимбердина и Мурато [51] применили для диагностики заболеваний головного мозга линейную свёртку графов, используя расстояние между фенотипическими характеристиками испытуемых в качестве весов рёбер графа. Представленная в статье [51] упрощенная линейная модель обучается более чем в 10 раз быстрее, чем предыдущие аналоги глубоких нейронных сетей и обеспечивает сопоставимую или более высокую производительность по сравнению с современными методами.

GNN могут применяться при анализе поверхности мозга. Сложность такого анализа заключается в несоответствии между данными 3D-визуализации, которые представлены в евклидовом пространстве, поэтому для решения этой задачи требуется применения методов неевклидовой геометрии. Кроме того, структуры на медицинских изображениях имеют сферическую топологию (корковые или подкорковые поверхности мозга). Из-за отсутствия последовательного и регулярного определения окрестностей обычные GCN не могут быть напрямую применены к этим указанным поверхностям. Сферические архитектуры GNN могут отображать корректные параметры в сферическом пространстве без пространственных искажений сферических отображений [60], а геометрические характеристики могут быть определены с помощью методов регистрации поверхностей.

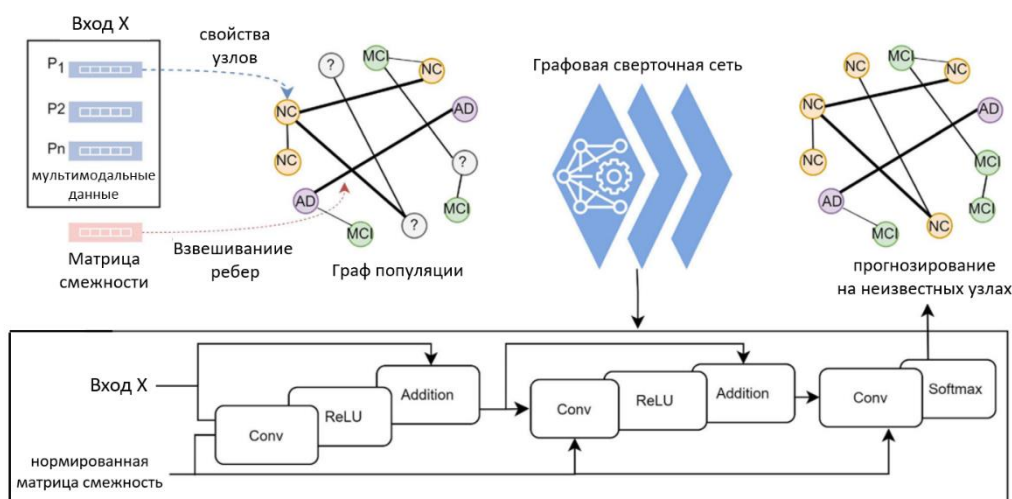
Применяется два типа подходов к объяснению графовых представлений при анализе медицинских данных: внутренние и постфактум. Внутренние методы позволяют провести анализ процесса без использования внешних методов интерпретации. Постфактумные методы направлены на понимание того, какая часть входных данных влияет на решение, исходя из ранее полученных данных. В качестве примера, можно привести постфактумные методы, связанные с диагностикой болезни Альцгеймера с возможностью локальной интерпретации [52] и применением временных рядов Grad-Cam<sup>4</sup> [53].

<sup>4</sup> Grad-CAM — метод, позволяющий определить какие данные наиболее важны для классификации при использовании свёрточной нейронной сети.

Необходимо учитывать, что интерпретируемость в глубоком обучении на основе графов является более сложной задачей, поскольку узлы и рёбра графа часто тесно взаимосвязаны. Интерпретируемость, зависящая от модели, и интерпретируемость, не зависящая от модели, являются двумя наиболее распространёнными подходами к GCN.

Перспективным является использование мультимодальных графов знаний и спектральных методов преобразования графов [54]. Для построения графа знаний, в качестве исходных данных, необходимы определить векторы признаков, описывающие каждый узел графа, и матрицу связей (смежности). На рис. 3 показан пример схемы модели графа знаний.

Рис. 3. Вектор признаков каждого субъекта и парные связи между субъектами моделируются в виде графа популяции. Модель GCN принимает вектор признаков и нормализованную матрицу смежности и проходит через ряд свёрточных слоёв с обновлёнными параметрами сети, функцией активации ReLU и добавлением внутренних связей, за которыми следует функция Softmax для вывода категориальных прогнозов на последнем слое сети [54].



Узлы могут содержать демографические, визуальные, генетические, когнитивные и нейропсихологические данные, которые включают характеристики субъекта. Матрица связности содержит информацию о том, какие узлы соединены и какова сила связи. Матрица функциональных взаимосвязей представляет собой корреляцию между объектами без какой-либо базовой причинно-следственной модели. Учитывая набор результатов когнитивных тестов  $Mn$  матрица функциональных связей (смежности  $A$ ) определяется следующим образом [54]:

$$A(h, \omega) = S(h, \omega) \sum_{n=1} (1 - \delta(Mn(h), Mn(\omega))),$$

где  $S(h, \omega)$  — это весовые коэффициенты рёбер, полученные на основе меры сходства между субъектами, рассчитанной на основе  $\delta$  евклидова расстояния между парами наблюдений в когнитивных тестах. Под расстоянием понимается положительное скалярное значение, показывающее, насколько далеки друг от друга два наблюдения. Меньшее расстояние между двумя точками,  $Mn(h)$  и  $Mn(\omega)$ , указывает на

большее сходство. Похожие пациенты в терминологии графа будут расположены близко друг к другу в графе со взвешенными рёбрами, что приближает их сходство в сети.

### **Графы обеспечивают решение проблемы масштабируемости нейронных сетей.**

Чтобы масштабировать большие GNN предложены различные методы выборки слоёв или подграфов, которые позволяют решить проблему за счёт рассмотрения только небольшого подмножества сообщений, передаваемых узлам. Предложена универсальная структура для масштабирования GNN на основе свёрточных нейронных сетей [55] с помощью векторного квантования без ущерба для производительности (*Vector Quantization GNN, VQ-GNN*).

В отличие от методов, основанных на выборке, этот подход позволяет эффективно сохранять все сообщения, путём обучения и обновления небольшого количества квантованных эталонных векторов глобального представлений узлов с помощью векторного квантования в каждом слое GNN и добиться уменьшения размерности данных. Классический алгоритм сжатия данных можно сформулировать как следующую задачу оптимизации [55]:

$$\min_{R \in \{0,1\}^{n \times k}, \tilde{X} \in \mathbb{R}^{k \times f}} \|X - R\tilde{X}\|_F \text{ s.t. } R_{i,:} \in \{e_k^1, \dots, e_k^k\}.$$

Эта задача оптимизации может быть решена с помощью метода  $k$ -средних. Здесь набор признаков  $\tilde{X}$  называется «кодовыми словами», а  $R$  - матрица назначения кодовых слов, строки которой являются единичными векторами в  $\mathbb{R}^k$ , то есть  $R_{i,v} = 1$ , тогда и только тогда, когда  $i$ -й узел относится к  $v$ -му кластеру для  $k$ -средних. Цель решения задачи оптимизации состоит в определении суммы квадратов внутри кластера (*Within-Cluster Sum of Squares, WCSS*)<sup>5</sup>:

$$WCSS = \sum_{i=1}^k \sum_{x \in C_i} distance(x, C_i),$$

где  $i$  - номер кластера,  $k$  - их количество,  $C$  - множество кластеров,  $x$  - точки в кластере выбранного центроида. Тогда относительная ошибка VQ определится как

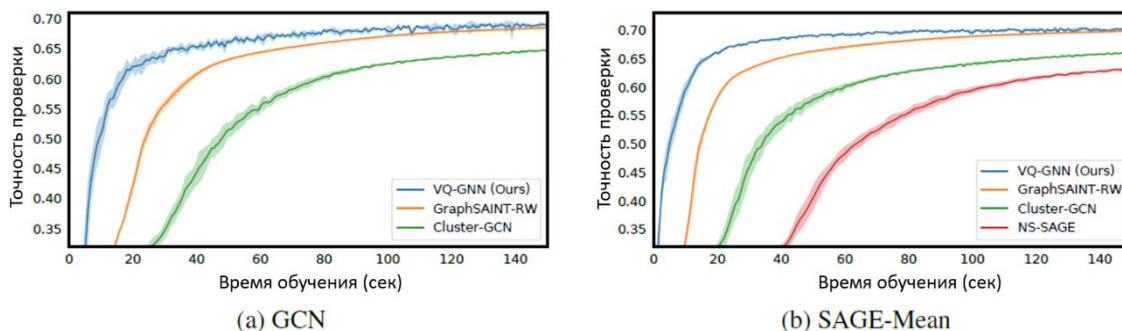
$$e = \frac{\|X - R\tilde{X}\|_F}{\|X\|_F}.$$

Строки  $\tilde{X}$  представляют  $k$  - кодовых слов (т. е. центроидов для  $k$ -средних), и их можно вычислить как  $\tilde{X} = \text{diag}^{-1}(R^T \mathbf{1}_n) R^T X$ , но при этом требуется построчная нормализация  $R^T$ . Матрицу свёртки  $\tilde{C}$  можно вычислить как  $\tilde{C} = CR$ . В целом, метод VQ предоставляет принципиальную основу для изучения  $\tilde{X}$  и  $\tilde{C}$  детерминированным способом и с сохранением идентичности узлов.

<sup>5</sup> WCSS — это кластерный показатель, основанный на вычислении суммы квадратов по кластерным расстояниям.

На рис. 4 показано сравнение сходимости различных методов масштабирования, из которого следует, что метод VQ-GNN превосходит остальные методы по скорости сходимости в зависимости от времени обучения.

Рис. 4. Кривые сходимости (определяют точность проверки в зависимости от времени обучения). Размер мини-пакета и скорость обучения остаются неизменными. Протестировано для GCN и SAGE-Mean на тесте ogbn-arxiv. [55].



При обучении GCN и SAGE-Mean <sup>6</sup> на тестовом наборе данных ogbn-arxiv <sup>7</sup> производительность VQ-GNN всегда выше. Производительность VQ-GNN, естественно, зависит от качества аппроксимации, обеспечиваемой векторным квантованием VQ.

Структура VQ-GNN может быть универсально применена к большинству моделей GNN и различным задачам обучения на графах, а также может быть масштабирована для GNN с использованием глобального контекста для каждого слоя сети.

**Графовые свёрточные сети расширили теорию обработки сигналов на графах, что позволило применять возможности глубокого обучения на основе свёрточных нейронных сетей к нерегулярным графическим данным.**

Операция свёртки графов направлена на создание представлений для вершин путём объединения характеристик данной вершины с характеристиками её соседей. Операции умножения взвешиваются с помощью обучаемых весовых коэффициентов. Серия операций свёртки определяется как [54]:

$$H_{l+1} = \sigma_l(\hat{D}^{-\frac{1}{2}} \hat{A} \hat{D}^{-\frac{1}{2}} H_l W_l) + H_l,$$

где  $\sigma_l$  - функция активации,  $W_l$  - обучаемая весовая матрица для умножения. Нормализованная матрица смежности имеет вид:

<sup>6</sup> SAGE-Mean – граф из общей индуктивной структуры GraphSAGE, применяемый для встраивания узлов, с использованием матричной факторизации. Для эффективного представлений узлов GraphSAGE использует информацию об их характеристиках (например, текстовые атрибуты).

<sup>7</sup> ogbn-arxiv – это набор данных, который представляет собой ориентированный граф, отображающий сеть цитирования всех статей по компьютерным наукам в ARXIV (цифрового архива научных работ). Каждый узел является статьей из архива ARXIV, а каждая статья содержит 128-мерный вектор признаков, полученный путём усреднения значений слов в названии и аннотации.

$\hat{D}^{-\frac{1}{2}} \hat{A} \hat{D}^{-\frac{1}{2}}$ , где  $\hat{A} = A + I_N$  матрица смежности  $A$  графа, дополненная единичной матрицей  $I_N$ , а  $\hat{D}$  - матрица степеней  $\hat{A}$ . Модель GCN принимает на вход матрицу смежности  $A$  и матрицу признаков  $X$  и проходит через свёрточные слои с функцией активации ReLU, за которой следует функция Softmax для вывода категориальных прогнозов на последнем слое.

GCN с операцией свёртки используются при анализе активности мозга. Графовое представление может кодировать сложную структуру мозга для отображения как физические, так и функциональные связи между различными областями мозга. Узлы графа представляют интересующие области мозга, а рёбра отображают взаимосвязи между областями и их активность, вычисляемую с помощью корреляционной матрицы  $\phi$ MPT.

В работе [56] предложена универсальная платформа, которая использует GCN и представляет популяции в виде разреженного графа, где его узлы связаны с векторами признаков на основе изображений, а фенотипическая информация интегрируется в виде весовых коэффициентов рёбер. Эффективность платформы протестирована на двух больших наборах данных с различными исходными данными визуализации мозга при аутизме (ABIDE) и нейровизуализации при болезни Альцгеймера (ADNI), для прогнозирования расстройств аутистического спектра и перехода к болезни Альцгеймера, соответственно. Точность классификации по обеим базам данных составляет 70,4% для ABIDE [57] и 80,0% для ADNI<sup>8</sup> [58].

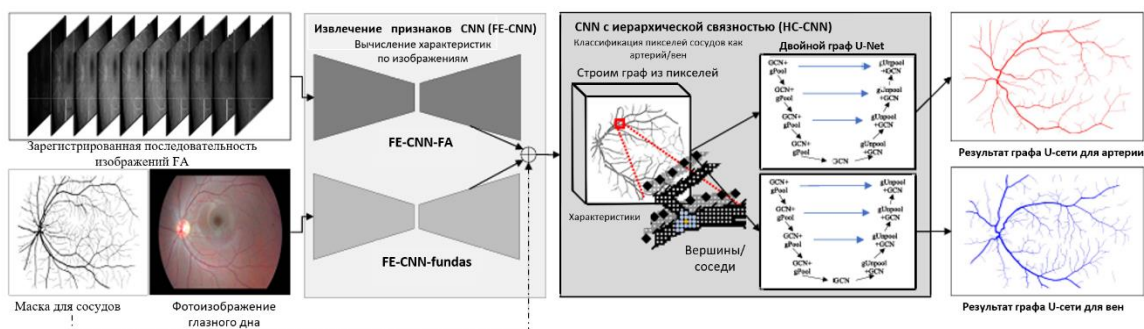
Разработана новая система в офтальмологии [59] на основе свёрточной нейронной сети с параллельной структурой для высокоточной классификации артерий и вен сетчатки на основе комбинированных изображений глазного дна и соответствующих изображений флуоресцентной ангиографии (ФА). Метод представляет собой иерархическую сеть для изучения сосудов глазного дна и ФА иерархической сети графов сосудов (*fundus-FAhierarchical vessel graph network*, HVGN), соответствующая схема изображена на рис.5.

Изображение глазного дна и ФА используются в качестве входных данных для системы глубокого обучения, включающей GCN. Сначала с помощью свёрточной нейронной сети с параллельной структурой извлекаются признаки из двух типов изображений. Затем эти признаки используются в качестве входных данных для двойных иерархических графовых нейронных сетей для попиксельной классификации на основе связей между сосудами.

Метод объединяет CNN и графические нейронные сети для учета внешнего вида по пикселям и структуры сосудов, и включает в себя два основных компонента: средство извлечения признаков экстрактор функций CNN (*feature extractor*, CNN FE-CNN) для ввода изображений глазного дна и ФА и двойную иерархическую связь GNN (*dual hierarchical connectivity*, HC-GNN) для включения связей более высокого порядка в классификацию.

<sup>8</sup> ADNI— это крупномасштабная база данных продольной магнитно-резонансной томографии головного мозга, генетической и фенотипической информации о более чем 1700 взрослых при исследовании болезни Альцгеймера.

Рис. 5. Визуальный обзор метода с интегрированным CNN-экстрактором признаков для комбинированного изображения глазного дна и входных данных FA (FE-CNN) и иерархической GNN-сетью (HC-GNN) [59].



Наблюдаемый кровоток на изображениях ФА должен служить определяющим признаком для различения артерий и вен. В дальнейшем планируется использовать этот метод для изучения возможности создания полностью автоматизированной системы квантования параметров сосудов и для проведения исследований биомаркеров, показывающих, как различные заболевания влияют на сосуды сетчатки.

**Графовое представление может помочь автоматизировать анализ больших изображений.**

В работе [61] предложена многоуровневая графическая структура (*Multi-level Graph-based Framework, MedMGF*), способная моделировать медицинские данные, а также представлять индивидуальный медицинский профиль пациента и оценивать его сходство с другими пациентами в рамках единой архитектуры. Медицинский профиль может быть создан на основе электронных медицинских карт, физиологических сигналов, данных визуализации или их комбинации. Для повышения эффективности классификации на несбалансированных наборах данных применена модификация функции потерь (*Focal Loss, FL*), [62], что сокращает объём необходимой предварительной обработки. В целом, MedMGF обладает универсальностью, модульностью, многоцелевым характером применения, интуитивно понятной интерпретацией и минимальными требованиями к данным.

**GNN применяются для выявления закономерностей взаимодействия в сетях мозга на основе базовых моделей глубокого обучения [63].**

Концепция применения базовых моделей глубокого обучения широко реализована в медицине, особенно для диагностики заболеваний головного мозга. К этим моделям относятся нейронные сети прямого распространения, стековые автокодировщики, глубокая сеть доверия, глубокая машина Больцмана, генеративно-состязательные сети, свёрточные нейронные сети, свёрточные сети на графах и рекуррентные нейронные сети.

Широко используются несколько традиционных алгоритмов машинного обучения, таких как разреженное обучение, метод опорных векторов (*Support Vector Method, SVM*), сети Гаусса, случайный лес, деревья решений и скрытые марковские модели. Однако задача выбора признаков по-прежнему выполняется экспертами на основе их знаний в конкретной области. Это затрудняет использование методов машинного обучения в анализе медицинских изображений для неспециалистов.

Глубокое обучение становится предпочтительной методологией для анализа медицинских изображений [64]. U-net является самой известной архитектурой глубокого обучения, которая использовала свёрточные сети для сегментации биомедицинских изображений [65]. В работах [66,67] всесторонне рассматривается анализ медицинских изображений с использованием методов глубокого обучения.

Задачи анализа медицинских изображений можно разделить на несколько основных категорий: классификация, обнаружение/локализация, регистрация и сегментация. Задача сегментации заключается в разделении медицинского изображения на различные значимые сегменты, такие как классы тканей, органы, патологии или другие биологически значимые структуры.

Для диагностики, в частности, для выявления болезни Альцгеймера или лёгких когнитивных нарушений можно использовать модель стекированного автокодировщика<sup>9</sup> [68]. При этом задача обнаружения/локализации заключается в локализации и идентификации ориентиров или поражений на полном медицинском изображении.

### **Применение GNN для прогнозирования эффективных лекарств.**

Создана GNN (*Medical-Knowledge-Based, MK-GNN*) [71] для глубокого обучения с целью прогнозирования эффективных комбинаций лекарственных препаратов. Она учитывает предыдущие медицинские знания, полученные из электронных медицинских карт, и взаимосвязь между диагнозами и препаратами.

В [72] предложен вычислительный конвейер под названием DCMGCN для прогнозирования сочетаний лекарств. Конвейер объединяет разнообразную информацию о лекарствах для изучения низкоразмерных представлений о лекарствах на основе атрибутов и сетей сходства. Представления о лекарствах были оптимизированы с помощью модифицированной GCN (MGCN) для прогнозирования комбинаций лекарств. Благодаря интеграции различных типов данных, в том числе клинических, конвейер DCMGCN является мощным инструментом для поиска и перепозиционирования лекарств, способным к дальнейшему расширению за счёт включения более разнородной информации.

В работе [73] рассмотрены результаты создания глубокой модели для разработки комбинаций препаратов, которая включает в себя знания о предметной области в виде графов и конструктор химических графов на основе обучения с подкреплением. Идея модели заключается в разработке генератора комбинаций препаратов на основе обучения с подкреплением, с использованием требований к эффективной комбинированной терапии. GCN применяются к этим графам для извлечения признаков, отражающих молекулярную структуру препарата. Агент-генератор принимает решения о том, как соединять различные подграфы в рамках каждого графа препарата, руководствуясь извлечёнными признаками.

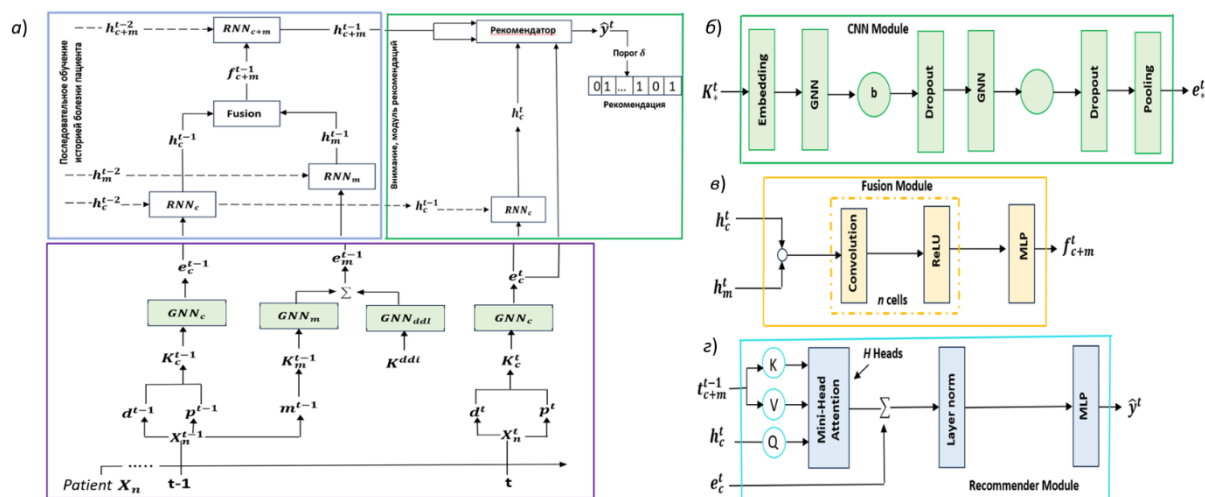
Разработана система рекомендаций KGNet [69] по медикаментам, использующая графовые нейронные сети для анализа электронных медицинских записей и создания

<sup>9</sup> Stacked Autoencoder — это структура автокодировщика, состоящая из цепочки энкодеров, каждый из которых обучен сохранять наиболее важные признаки объектов в своём слое.

персонализированных рекомендаций. Система строит клинические и медицинские графы знаний для каждого пациента, учитывает не только текущее состояние пациента, но и его медицинскую историю, минимизирует риск побочных эффектов, связанных с неправильным назначением лекарств. Модель протестирована на данных MIMIC-IV [70] и показала превосходные результаты по таким метрикам, как точность, полнота и F1-оценки<sup>10</sup>.

Разработана система рекомендаций на основе графа Knowledge [69], она использует GNN, работающую на основе лонгитюдных медицинских записей (KGDNet) (рис.6), использует данные электронных медицинских карт (*Electronic Health Record, EHR*) вместе с онтологиями и знаниями лекарственных взаимодействий между препаратами (*Drug–Drug Interaction Relation, DDI*) из внешних источников для построения клинических и медицинских графов знаний (*Knowledge Graph, KG*) для каждого пациента с использованием различных отношений, включая семантические, онтологические и DDI-отношения.

Рис. 6. Структура графической нейронной сети на основе лонгитюдных медицинских карт (KGDNet); а- представление медицинской информации о пациенте в виде медицинских записей (KG) для каждого случая госпитализации; б- модель графовой нейронной сети. Для клинических KG используется графовая сверточная сеть (GNN R-GCN), а для медицинских и DDI KG используется GCN. Буква  $\sigma$  на изображении обозначает функцию активации ReLU; в- модуль слияния для объединения клинических и медицинских потоков RNN для создания общих медицинских характеристик. Круг обозначает, что клинические и медицинские скрытые характеристики для времени поступления  $t$  объединяются; г- Модуль рекомендаций для назначения набора препаратов. Клиническая информация о текущем пациенте добавляется к общим результатам, а затем передаётся на уровень нормализации [69].



<sup>10</sup> F1-Score (метрика качества машинного обучения)— определяющая гармоническое среднее между Precision и Recall. Показатель F1 применяется для оценки модели, чтобы контролировать её точность и производительность, это одна из важных метрик, которая обычно используется в задачах классификации, которая объединяет точность и полноту в одно значение. F1 используется, когда важно учитывать как ложноположительные, так и ложноотрицательные ошибки. Здесь, Precision показывает, какая доля предсказанных положительных примеров действительно является положительными, а Recall измеряет, какую долю реальных положительных примеров модель смогла правильно предсказать.

Для учета медицинской информации о пациентах предложено создавать электронные медицинские карты (EHR) с помощью векторов, хранящих информацию о диагнозах, процедурах и назначенных пациенту лекарствах.

Медицинская карта может быть представлена в виде ряда  $X^n = \{X_1^n, \dots, X_n^n, \dots, X_n^T\}$ , где  $T$  обозначает общее количество обращений пациента [69]. Для каждого  $t$ -обращения  $i$ -пациента.  $X_i^t = \{d^t, p^t, m^t\}$  состоит из векторов для диагноза  $d^t \in |D|$ , процедуры  $p^t \in |P|$  и кодов лекарств  $m^t \in |M|$ .

Поскольку диагнозы и процедуры в EHR однозначно определены, наборы диагнозов и процедур объединяются в один комбинированный набор, который называется клиническим набором  $C$ , таким образом, что  $c^t \in |C|$ , где  $C = D \cup P$ . Что касается графов медицинских знаний о пациентах, то для каждого случая госпитализации создаётся два непересекающихся графа знаний:  $K_C^t$  для клинической информации и  $K_m^t$  для информации о лекарствах. В клинический граф знаний включаются такие данные, как диагнозы пациентов и процедуры, а также связанные с ними диагнозы и процедуры. В граф знаний о лекарствах включаются рецепты пациентов и связанные с ними лекарства. Затем каждый узел графа, связанный с лекарствами, процедурами и диагнозами, преобразуется с помощью встраивания, чтобы получить характеристики узлов.

$V_C^t = E_C^t c^t$ ,  $V_m^t = E_m^t m^t$ , где  $E_{C,m} \in \mathbb{R}^{n \times |C|, |M|}$ ,  $n$  - размер встраивания. В каждом графе увеличивается количество узлов на один, чтобы обозначить узел пациента. На рис. 7 показан пример визуализации графа знаний о поступлении пациента в больницу. Показаны различные диагнозы, процедуры и взаимосвязи между ними.

Рис. 7. Визуализация графа знаний. Клинический граф знаний записей о поступлении пациента в больницу. Узлы представляют различные диагнозы и процедуры, а также вспомогательный узел пациента. Различные связи между узлами представлены разными цветами [69].



Учитывая медицинскую карту пациентов в виде последних клинических данных  $KG_C^t$ , а также их прошлых медицинских данных  $KG_C^{1:t-1}$  и  $KG_m^{1:t-1}$ , а также данные о взаимодействии лекарств  $KG^d di$ , предлагаемая модель рекомендует набор лекарств, генерируя многоклассовый результат  $y^t \in \{0, 1\}^{|M|}$  лекарств, сводя к минимуму взаимодействие лекарств между собой. Метод использует реляционную графовую

свёрточную сеть (R-GCN) для моделирования мультиреляционных данных при изучении представлений узлов для клинических карт.

Сверточная сеть R-GCN используется для изучения вложений узлов, что позволяет применять сети свёрточных графов к данным, в которых необходимо учитывать несколько взаимосвязей.

### ***Применение GNN для прогнозирования свойств молекул на основе информации об их структуре.***

Графовые нейронные сети (GNN) широко используются для прогнозирования молекулярных свойств, особенно для отдельных молекул. Методы машинного обучения помогают ускорить скрининг молекул и сократить расходы на эксперименты, особенно при работе с большим объемом химических данных. Эти модели также доказали свою универсальность и способность прогнозировать различные свойства молекул, такие как растворимость в воде [74] и токсичность [75].

GNN способны напрямую, в виде графов, включать молекулярные представления без необходимости предварительного определения дескрипторов с помощью ресурсоёмких инструментов, при использовании теории функционала плотности или модели молекулярной динамики.

Предложена архитектура SolvGNN [76], которая явно учитывает молекулярные взаимодействия за счёт объединения (локальной) графовой свёртки на атомном уровне и (глобальной) передачи сообщений на молекулярном уровне через сеть молекулярных взаимодействий. SolvGNN может с высокой точностью предсказывать коэффициенты активности, зависящие от состава, что превосходит ранее разработанные GNN, используемые для прогнозирования коэффициентов активности. Архитектура сети SolvGNN включает как локальные (внутримолекулярные), так и глобальные (межмолекулярные) свёртки на графических представлениях, её использовали для прогнозирования коэффициентов активности смесей растворителей.

Анализ модели SolvGNN показал возможность ее использования для разработки вычислительной платформы, которая автоматически будет создавать фазовые диаграммы для различных сложных смесей.

### ***Использование гетерогенных GCN для прогнозирования взаимодействий между лекарственными средствами-мишенями (DTI) и заболеваниями.***

Цель данной задачи - выявление препаратов-кандидатов, которые с высокой вероятностью могут быть связаны с интересующими терапевтическими показаниями. Эта задача может быть сформулирована как задача прогнозирования взаимосвязей, направленная на выявление потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами-

мишенями или ассоциаций между лекарственными средствами и заболеваниями с высокой степенью достоверности.

Мишенью лекарства может являться белок или другая биомолекула (например, ДНК, РНК и пептид), с которой напрямую связывается лекарство и которая отвечает за терапевтическую эффективность препарата. В работе [77] разработана система на основе комплексного подхода к обучению (*End-to-end learning-based framework*, EEG-DTI), объединяющая нескольких биологических сетей и реализованная в виде трёхслойной GCN для создания низкоразмерных представлений лекарств и белков с использованием информации от их соседей в гетерогенной сети.

Представления лекарств и белков были объединены, а для вычисления показателя взаимодействия лекарства с белком (прогнозирования DTI) использовалось скалярное произведение. В работе [78] исследователи представили многоканальную структуру на основе GCN и платформы (DTI-MGNN) графовой сети внимания (*graph attention network*, GAT) для прогнозирования DTI, использующую граф топологии, граф признаков и общее представление пар лекарств и белков (DPP). Модель DTI-MGNN сочетает в себе топологическую структуру и семантические признаки для улучшения способности DPP к обучению наилучших результатов на общедоступных наборах данных.

В работе [79] рассмотрена модель ComboNet, предназначенная для совместного изучения взаимодействий между лекарствами и их мишенями, а также синергии между лекарствами. Она состоит из двух компонентов: модуля взаимодействия между лекарствами и их мишенями и модуля связи между мишенью и заболеванием. Эта архитектура позволяет модели использовать данные о взаимодействии лекарств с мишенями, учитывает противовирусную активность отдельных препаратов в доступных наборах данных о комбинациях препаратов. Преимущество модели заключается в том, что она учитывает противовирусную активность отдельных препаратов, что повышает эффективность прогнозирования комбинаций препаратов против SarsCov-2<sup>11</sup>.

## Прогрессивные результаты применения GNN

Применения графовых нейронных сетей в биоинформатике и медицине привели к успешной практической реализации их преимуществ и получению выдающихся результатов.

*Полученные достижения в биоинформатике* определяются способностью GNN выявить нелинейные взаимосвязи между болезнями и другими объектами в биологических сетях, прогнозировать структуру белка; определять взаимодействие между клетками; выявлять

<sup>11</sup> SarsCov-2 – обозначение вируса, вызывающего тяжёлый острый респираторный синдром, известный также в СМИ как атипичная пневмония.

ассоциации РНК с заболеваниями и проводить точное распознавание биомедицинских объектов.

*В медицине GNN позволяют моделировать и анализировать взаимосвязи между медицинскими данными, что способствует более глубокому пониманию и применению в различных областях медицины; повышать точность медицинской диагностики; ускорять процессы открытия и тестирования новых лекарств и улучшать взаимодействия между применяемыми технологиями и пациентами.*

Рассмотрим результаты использования технологии GNN применительно к практическим задачам.

**Прогнозирование структуры белка.** Точное предсказание структуры позволяет прояснить биологический механизм действия белка на молекулярном уровне.

GNN успешно выполняют задачи структурного анализа в больших масштабах, начиная от классификации белков, определённых экспериментальным путём, и до оценки качества и ранжирования белковых моделей.

В работе [80] показана применимость GCN к задачам классификации белковых структур. Определена архитектура пространственной свёрточной сети на основе графов, которая использует методы сокращения графов для уменьшения общего количества обучаемых параметров.

В более ранних работах были использованы трёхмерные свёрточные нейронные сети с помощью таких архитектур, как VoxNet [81] и ShapeNet [82], и их применение в структурной биологии стало активной областью исследований.

В [83] представлен метод DeepQA<sup>12</sup> оценки качества модели, основанный на глубокой нейронной сети, которая использует характеристики, описывающие качество модели с разных точек зрения (энергии, физико-химические свойств и структурной информация). Глубокая нейронная сеть обучается на нескольких больших наборах данных, состоящих из моделей, полученных в ходе экспериментов, по критической оценке, прогнозирования структуры белка (*Critical Assessment of Protein Structure Prediction, CASP*). При этом показано, что глубокая нейронная сеть обладает более высокой производительностью по сравнению с методом опорных векторов в задаче оценки качества белковых моделей. Метод DeepQA можно улучшить, если добавить больше релевантных признаков и обучить модель на более крупных наборах данных.

---

<sup>12</sup> DeepQA — это программный инструмент для оценки качества одиночных моделей белков и прогнозирования их структуры. Исходный код, исполняемый файл, документация и наборы обучающих/тестовых данных DeepQA для Linux находятся в свободном доступе для некоммерческих пользователей <http://cactus.rnet.missouri.edu/DeepQA/>

Оценка качества классификации белковых структур необходима для вычислительного прогнозирования и конструирования третичных структур РНК. В [84] предложен подход на основе сети 3D-GCN для оценки качества 3D-структур РНК с использованием 3D-сетчатого представления структуры в качестве входных данных и без извлечения признаков вручную.

**Выявление ассоциаций РНК с заболеваниями.** Идентификация таких ассоциаций помогает в изучении патогенеза сложных заболеваний.

Полученные результаты [85] позволяют предположить, что многие заболевания могут быть связаны с мутациями в генах, кодирующих белки. Молекулы РНК не транслируются в белки, они могут выполнять ключевые биологические функции в клетке. Было выявлено и классифицировано множество семейств некопирующих РНК, а именно rRNAs, tRNAs, snRNAs (малые ядерные РНК), miRNAs (microRNAs) и многие длинные не кодирующие ncRNAs.

В то время как инфраструктурные РНК (rRNAs и tRNAs) обычно выполняют функции, связанные с синтезом белка, малые молекулы РНК (snRNAs, miRNAs и siRNAs) продемонстрировали способность выполнять многоуровневые регуляторные задачи, изменяя уровни экспрессии белков. Например, miRNAs могут участвовать в росте клеток, функционировании стволовых клеток, пролиферации клеток и эмбриональном развитии. В работе [86] исследователи сообщили о множественных связях между не кодирующими РНК и сложными заболеваниями, включая вирусные инфекции и онкогенез. Есть данные, указывающие на то, что мутации и нарушение регуляции microRNA могут приводить к различным заболеваниям [87].

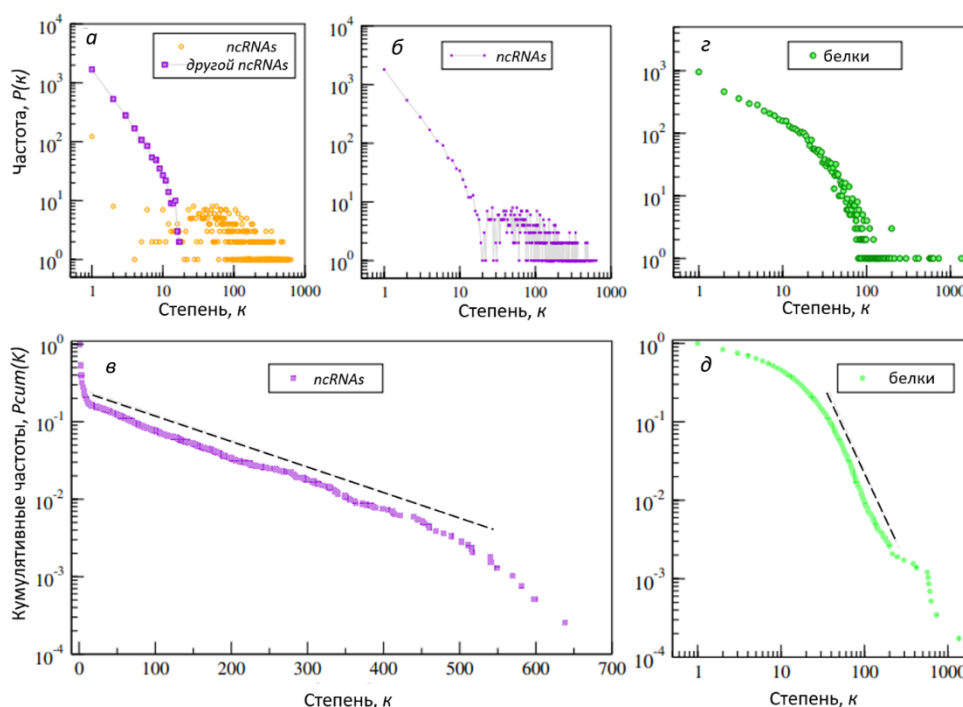
Исследования, проведённые за последнее десятилетие, показали, что геном человека почти полностью транскрибируется [85], производя огромное количество не кодирующих РНК (*non-protein-coding*, ncRNA) с потенциальными регуляторными функциями. Более поздние открытия позволяют предположить, что многие заболевания могут быть связаны не только с мутациями в генах, кодирующих белки. Сочетание этих аргументов ставит вопрос о том, обогащены ли не кодирующие РНК, играющие ключевую роль в управлении сетью, не кодирующими РНК, связанными с заболеваниями.

Используя базу данных NPInter v2.0 (она включает в себя несколько классов не кодирующих РНК), были получены данные о молекулярных взаимодействиях, соответствующих не кодирующим РНК. Для анализа глобальной структуры двунаправленной сети взаимодействия не кодирующих РНК и белков было получено распределение степеней для не кодирующих РНК и белков (рис. 8).

Результаты, показанные на рис.8 (г, д), свидетельствуют о том, что распределение степеней белков соответствует степенному распределению с  $k_{\min} = 41.1 \pm 5.2$  и характеризуется показателем степени  $\gamma = 3.28 \pm 0.15$ . Асимметричные распределения степеней двух крупных компонентов одной и той же сети показаны на рис. 8 (а, б). Описанная тенденция становится более очевидной, если рассмотреть график кумулятивного распределения

степеней  $P(>k)$  по логарифмически-линейной шкале (рис.8(д)). График показывает, что только при высоких степенях, превышающих  $k > 10$ , распределение следует экспоненциальному закону затухания вида  $e^{-\lambda k}$  с параметром  $\lambda = 0.008 \pm 0.001$ .

Рис. 8. Распределение степеней для не кодирующих РНК и белков; а- разложение распределения степеней для miРНК (фиолетовый цвет) и комбинации остальных классов (не кодирующих) ncРНК (оранжевый цвет); б- распределение степеней для всех объединённых классов не кодирующих РНК; в- кумулятивное распределение степеней для не кодирующих РНК на логарифмически-линейной шкале; г- распределение степеней для белков; д- кумулятивное распределение степеней для белков на логарифмически-логарифмической шкале. Данные для анализа соответствия приведены и обсуждаются в основном тексте [85].



Из этого анализа результатов [85] сделаны следующие выводы:

- существует ненулевая вероятность найти высокосвязанные белки <sup>13</sup>, взаимодействующие со многими не кодирующими РНК (рис. 8 (г, д));
- большая часть не кодирующих РНК взаимодействует с примерно таким же количеством белков;
- выявленная структура сети взаимодействия не кодирующих РНК с белками имеет необычную топологию, характеризующуюся двумя связанными, но сильно отличающимися друг от друга подсетями, одна из них состоит из miРНК, а другая — из остальных не кодирующих РНК.

<sup>13</sup> Высокосвязанные белки — это ферменты, которые разделяют метаболиты со многими другими ферментами. Они, как правило, находятся в центральных звеньях метаболизма и имеют прямой доступ ко многим узлам сети.

Большинство белков с высокой степенью связанности относятся к длинным не кодирующим РНК, а белки с низкой степенью связанности, как правило, относятся к мiРНК.

Объединение информации об аннотациях заболеваний с двунаправленной сетью взаимодействия не кодирующих РНК и белков позволило определить статистическую связь между регуляторами не кодирующих РНК и заболеваниями человека и в конечном итоге привело к выводу, что связь между выявленным оптимизированным критическим набором регуляторных узлов и обеими группами заболеваний является статистически значимой. Это означает, что те псРНК, которые всегда участвуют в критическом сетевом контроле, ответственны за заболевания человека, — это является главным результатом.

Результаты [85] показывают, что гены, кодирующие небольшое оптимизированное подмножество не кодирующих РНК, которые преобладают при заболеваниях человека и играют важную роль в сетевом управлении, также могут быть добавлены в список генов-кандидатов для облегчения и улучшения определения приоритетности генов, связанных с заболеваниями.

**Автоматическое и точное распознавание биомедицинских объектов** необходимо для извлечения биомедицинских знаний из неструктурированных текстов и преобразования в структурированные форматы.

Эти методы позволяют анализировать медицинские изображения, выявлять патологии и принимать решения, которые ранее требовали вмешательства человека.

Распознавание биомедицинских именованных объектов (*Biomedical Named Entity Recognition*, BioNER) направлено на выявление биомедицинских именованных сущностей, таких как гены, белки, заболевания, лекарства. Автоматическое и точное извлечение биомедицинских именованных сущностей является необходимым условием для получения биомедицинских знаний из неструктурированных текстов, что помогает исследователям своевременно отслеживать и обобщать знания, содержащиеся в обширной научной литературе. BioNER может использоваться для маркировки последовательностей в глубоких нейронных сетях.

В работе [88] предложена модель распознавания именованных сущностей в биомедицине под названием BioByGANS (*BioBert/SpaCy Graph Attention Network Softmax*), которая объединяет контекстные и синтаксические особенности текстов и преобразует задачу BioNER в задачу классификации узлов на основе топологических особенностей на уровне предложений. Это пространственно-графическая сеть внимания, которая использует граф для моделирования зависимостей и топологии текста.

Проведенные эксперименты с эталонными наборами данных показали, что модель BioByGANS превосходит существующие современные методы для наборов данных - BC5CDR-disease [89] и NCBI-disease [90], и при этом достигает в системе F1-баллов по 87.74%, 91.57% соответственно.

BioByGANS обладает высокой способностью распознавать различные биомедицинские объекты, и применённая в ней модель может решить проблему поиска необходимых синтаксических признаков при проведении исследований в биомедицине.

**Повышение точности медицинской диагностики.** Использование GNN может существенно повысить точность диагностики. Алгоритмы на основе графовых нейронных сетей показали многообещающие результаты в выявлении различных заболеваний благодаря способности находить скрытые пространственные закономерности в нерегулярных структурах путём объединения характеристик узлов, рёбер и информации о структуре графа. Большинство методов автоматической диагностики заболеваний используют свёрточные нейронные сети, которые напрямую применяются в области анализа изображений.

Было обнаружено, что нерегулярные пространственные соотношения помогают в диагностике заболеваний. Пространственное распределение мультифокальных поражений при рассеянном склерозе имеет диагностическое значение [91], а поражения, вызванные инсультом, вызывают структурную дегенерацию нейронов [92].

Применение графов [93] даёт эффективные способы представления объектов и взаимосвязей, которые являются мощными инструментами для представления нерегулярных структур. В табл. 1 показаны сходства и различия некоторых алгоритмов машинного обучения, применяемые для медицинской диагностики на основе GNN.

Благодаря своей способности объединять характеристики узлов, рёбер и информацию о структуре графа для выявления и изучения скрытых пространственных закономерностей в нерегулярных структурах, GNN стали популярными методами, применяемыми для диагностики заболеваний, таких как болезни головного мозга, болезни грудной клетки и болезни глаз.

GNN использует информацию, передаваемую между узлами сети, для определения взаимосвязей между узлами в графе.

Вложения узлов обновляются путём агрегирования характеристик соседей узла на любой глубине, и обновлённые вложения могут представлять состояние узла. GNN использует многоэтапное преобразование исходных характеристик для окончательного прогнозирования.

Процесс обновления выглядит следующим образом. Характеристика  $x_i^k$  обозначает признаки  $i$ -го узла, а  $x^k$  обозначает обновленные элементы узла на шаге рассчитывается следующим образом [94]:

$$x_i^k = \text{UPDATE}^k(x_j^{k-1}, f\{x_j^{k-1} \mid j \in N(i)\}),$$

где  $f$  — функция агрегирования соседей, а  $N(i)$  обозначает соседние узлы узла  $i$ . Обновление обеспечивает объединение функции агрегирования соседей и их предыдущих активаций. Фреймворк для создания и обучения GNN предоставляет библиотека программ на основе PyTorch.

Таблица 1. Сходства, различия, плюсы и минусы алгоритмов медицинской диагностики [94].

Алгоритмы	Плюсы	Минусы	Сходства и различия
GCN	Эффективен для трансдуктивной обработки.	- Имеет сильную связь с геометрией графа. - Ограниченная способность фиксировать взаимосвязи между узлами. - Низкая скорость вычислений в больших сетях.	Эффективно анализируют данные о структуре нерегулярных графов, учитывая топологические особенности.
GraphSAGE	- Эффективен в индуктивных представлениях. - Может использоваться в крупных сетях.	При отборе проб может быть утеряна некоторая важная информация.	GraphSAGE более эффективен для анализа больших графов, чем GCN.
GAT	- Эффективен в индуктивных представлениях. - Имеет меньшую связь со структурой графа.	-Требует дополнительных вычислений и затрат памяти. -Игнорирует информацию о структуре графа и недостаточно использует атрибуты ребер.	В отличие от GCN, GAT использует механизм внимания для эффективного извлечения структурной информации из графов без сильной зависимости от геометрической структуры графа.
GTN <sup>14</sup>	- Снижает риск запоминания представлений на неправильно заданном графе. - Эффективно фиксирует дальние соединения в графе.	Вычислительная сложность и большой объем занимаемого пространства в памяти.	Использует механизмы самовнимания. GAT обращает внимание на соседние узлы, а GTN — на все узлы в графе. В отличие от GCN, GTN использует механизм внимания для эффективного извлечения структурной информации из графов.
AutoGCL <sup>15</sup>	Обеспечивает расширение графических данных.	Не подходит для обучения без учителя.	Для ограниченных размеченных данных о графах GraphSAGE использует предварительное обучение, а AutoGCL обеспечивает обучаемый подход к представлению графа.

GCN агрегируют информацию о соседях по ребрам, чтобы изучить особенности на уровне узлов, а общая степень итеративного агрегирования зависит от количества слоев. Каждый соседний узел получает одинаковый вес, таким образом вклад каждого соседнего узла в

<sup>14</sup> Сети-трансформеры графов (*Graph Transformer Networks, GTN*), способные генерировать новые структуры графов, которые включают в себя выявление полезных связей между несвязанными узлами исходного графа, а также обучение эффективному представлению узлов в новых графах в сквозном режиме. Слой-трансформер графов является основным слоем GTN, обучается мягкому выбору типов ребер и составных связей для создания полезных многоэтапных связей, так называемых мета-путей.

<sup>15</sup> AutoGCL (*Automated Graph Contrastive Learning*) – это автоматическое контрастное обучение графам с помощью обучаемых генераторов представлений.

характеристики узлового уровня одинаковы. Основная методология заключается в создании сетей передачи сообщений для интеграции характеристик из окружения и самого узла с помощью нескольких слоёв передачи сообщений и распространения информации по рёбрам графа.

**Ускорение процессов открытия и тестирования новых лекарств.** Процесс поиска молекул с желаемыми свойствами является ключевым этапом в нескольких областях применения, от разработки лекарств до создания материалов [96]. Создана платформа (*Deep Surrogate Docking, DSD*), которая использует суррогатное моделирование на основе глубокого обучения для существенного ускорения процесса химического докинга. Она может использоваться в дополнение к практическим методам обучения. Цель суррогатной модели в рамках DSD состоит в выборе лучших молекул-кандидатов, которые затем проходят через классический алгоритм докинга.

Теоретическое обсуждение и обширные эксперименты демонстрируют эффективность DSD в области разработки лекарств, используя его для докинга 128 миллионов молекул из набора данных ZINC [97] с рецептором дофамина D4. Показана возможность ускорения стандартного алгоритма докинга в 9,496 раза с уровнем ошибок < 3% по сравнению с классическим докингом, при этом распознавая более 97% из 0,1% лучших молекул.

В работе [113] представлен новый тип графовой нейронной сети GNN-FiLM, использующий линейную модуляцию с учетом особенностей (*Feature-wise Linear Modulations, FiLM*).

Идея, лежащая в основе оригинальной модели GNN-FiLM, заключается в том, что слой GNN обновляет представления узлов, используя представления узлов-соседей в графе [113], выполняя линейную модуляцию исходного представления сообщения  $h_u^t$  с помощью функции целевого представления  $h_v^t$  [96]:

$$h_v^{t+1} = l\left(\sum_{u \in N_v} \sigma((W_\gamma h_v^t) \odot (W_\alpha h_u^t) + (W_\beta h_v^t))\right),$$

где  $W_\alpha, W_\beta, W_\gamma$  – обученные весовые матрицы, символ  $\odot$  – поэлементное произведение Адамара,  $N_v$  обозначает соседей целевого узла  $v$ , а  $\sigma$  и  $l$  – параметр нелинейности ReLU.

Предложенная модель для определения молекул с наименьшими показателями докинга основана на новой архитектуре GNN под названием FiLMv2. FiLMv2 — это вариант архитектуры GNN-FiLM, которая превосходит другие современные архитектуры, такие как графовые свёрточные сети (GCN) и графовые сети внимания (GAT). Архитектура FiLMv2 представляет собой простую модификацию исходного уравнения GNN-FiLM, которая заключается в применении нелинейности ReLU к целевым представлениям как в мультипликативных, так и в аддитивных терминах.

Архитектура FiLMv2 основана на следующем соотношении и учитывает свойства модели GNN-FiLM [96]:

$$h_v^{t+1} = l\left(\sum_{u \in N_v} (\text{ReLU}(W_\gamma h_v^t) \odot (W_\alpha h_u^t) + \text{ReLU}(W_\beta h_v^t))\right).$$

Добавление нелинейностей ReLU позволяет более эффективно отбирать наиболее важную информацию из исходного представления, так как целевые признаки, которые при линейном преобразовании отображаются в любое отрицательное число обнуляются функцией активации ReLU и, следовательно, могут эффективно отфильтровывать соответствующие элементы исходного представления с помощью поэлементного произведения.

В [95] приведены результаты тестирования моделей на наборе данных 500k train-val-test<sup>16</sup>. Каждая модель была создана с использованием одной из четырёх операций свёртки, (FiLM, FiLMv2, FiLMv2(tanh), FiLMv2) и четырёх слоёв с размером скрытого пространства 64.

В рамках эксперимента переобучили наиболее эффективные модели для всех четырёх архитектур 5 раз, каждый раз меняя начальные значения. Для всех моделей диапазон W-MSE <0,0002, а диапазон RES Score <0,0004. Окончательные значения гиперпараметров для лучшей модели для каждой из четырёх архитектур приведены в табл. 2.

Таблица 2. Значения гиперпараметров и дополнительные показатели при сравнении производительности FiLMv2 с вариантами FiLM и FiLMv2 [96].

Модель	Размер скрытого слоя	Номер слоя	Dropout	Параметры	RES Score	AUROC	F-1
GIN	120	4	0.1	132.916	0.742	0.979	0.998
GFTv2	64	4	0.1	105.537	0.763	0.986	<b>0.999</b>
FiLM	64	4	0.1	<b>102.977</b>	0.768	0.985	<b>0.999</b>
FiLMv2 (ours)	64	4	0.1	<b>102.977</b>	<b>0.773</b>	<b>0.987</b>	<b>0.999</b>

В табл.2 использованы следующие обозначения: AUROC (*Area Under Receiver Operating Characteristic curve*) показатель оценки для сравнения эффективности классификации моделей машинного обучения. Чем выше AUROC, тем лучше прогноз. Идеальному прогнозу соответствует AUROC=1. RES Score (*Regression Enrichment Surfaces*)<sup>17</sup> - поверхность регрессионного обогащения. W-MSE (*Exponentially Weighted Mean Squared Error Loss*) - экспоненциально взвешенная среднеквадратичная ошибка.

Методы докинга, как правило, дают гораздо более неточные оценки для молекул с более низкими баллами, чем для молекул с более высокими баллами. Для правильной оценки моделями обучающих примеров введена взвешенная среднеквадратичная ошибка (W-MSE) и метрика оценки регрессионных обогащающих поверхностей (RES) для измерения общей производительности моделей для всех комбинаций пороговых значений. Значение RES —

<sup>16</sup> Train-val-test — это разделение данных на три набора: обучающий (train), валидационный (val.) и тестовый (test.).

<sup>17</sup> Метод RES (поверхности регрессионного обогащения) — это метод построения графиков и метрик, показывающих, насколько обогащает предложенная модель виртуального скрининга. Этот показатель обогащения выбирается из сетки логарифмической шкалы.

это отношение истинно положительных результатов к общему числу положительных результатов.

Таким образом, с помощью большого числа экспериментов и анализа показано [96], что процесс DSD в сочетании с архитектурой FiLMv2 обеспечивает ускорение поиска молекул примерно в 9,5 раз с частотой ошибок менее 3% на примере задачи докинга.

**Улучшение взаимодействия между внедрением наукоемких компьютерных технологий и лечением пациентов.** За последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается тенденция к внедрению информационных технологий в здравоохранение, что привело к появлению множества исследовательских и клинических программ [114]. Коммуникация между врачом и пациентом напрямую связана с результатами лечения и является ключевым компонентом качественной медицинской помощи. Эффективная коммуникация между врачами и пациентами направлена на улучшение результатов диагностики. Исследования должны быть сосредоточены на конкретное влияние информационных технологий в здравоохранении на педиатрическую медицину, особенно в условиях ограниченных ресурсов и социальной защиты. Взаимодействие между медицинскими работниками и пациентами является жизненно важным фактором для улучшения результатов лечения. Это повышает доверие и удовлетворённость пациентов, что, в свою очередь, приводит снижению заболеваемости [115]. Напротив, плохая коммуникация между врачами и пациентами связана с ошибками при назначении лекарств и отсутствием последующего наблюдения [116].

Решением данной проблемы является вовлечение сообщества, в том числе использование его инфраструктуры для внедрения информационных технологий в здравоохранение [117].

## Обсуждение и перспективные направления совершенствования методов использования GNN

В данной статье в ходе анализа возможностей применения GNN для решения задач биоинформатики и медицины отмечены их уникальные преимущества. GNN подходят для моделирования сложных мультимодальных данных, но для их оптимальной работы часто требуется значительный объём информации с графовой структурой.

Алгоритмы на основе GCN широко используются при диагностике заболеваний из-за их способности объединять информацию в нерегулярных графовых структурах. Однако GCN тесно связаны с геометрией графа, поэтому модель надо переобучать каждый раз, когда в базу данных добавляются новые данные, что делает этот алгоритм менее практичным для диагностики заболеваний на основе больших массивов изображений. GCN ограничены в своей способности выявлять взаимосвязи между узлами с удалёнными связями, поскольку связанная с ними информация может меняться во время объединения удалённой информации.

Хотя алгоритмы на основе GCN широко используются для диагностики заболеваний, их низкая скорость вычислений в больших сетях делает их непригодными для реальных приложений, требующих быстрых вычислений. Для решения этой задачи была разработана платформа GraphSAGE (*Graph Sample and Aggregate*) [98] и предложено вычислять индуктивные представления узлов путём выборки, и агрегирования информации об узлах в пределах окрестности фиксированного размера. Это позволяет использовать алгоритмы GNN на больших сетях без вычислительной перегрузки.

Моделям GCN обычно требуется точная настройка гиперпараметров, связанных с графовой структурой и выборкой соседей, что делает их более чувствительными к выбору гиперпараметров. Для снижения чувствительности к гиперпараметрам в GCN можно использовать анализ чувствительности и трансферное обучение.

Современные GNN сосредоточены на обработке изоморфных графов и не могут в достаточной степени охватить неоднородность узлов и ребер в неоднородных сетях. Поэтому необходимы дополнительные исследования для создания архитектуры, которые могут учитывать особенности данных в неоднородных биологических сетях.

Для прогнозирования заболеваний целесообразно внести улучшения в трех областях: оценки сходства новых узлов, введение информации об атрибутах узлов и обработки гетерогенной информации. Использование дополнительной информации об атрибутах узлов в процессе моделирования, такой как описание семантических признаков заболеваний и структурных признаков РНК. Это поможет избежать чрезмерную зависимость от связанной информации. Более детальное изучение режима построения химических сетей и изучение возможностей для оптимизации структуры молекулярной модели улучшит процесс открытия новых лекарств.

GNN имеют ограничения в обработке с мультимодальными данными в медицинской визуализации. Поэтому метод обработки несбалансированных данных в GNN требует дальнейшего исследования.

На основе анализа результатов исследований возможностей графовых нейронных сетей в области биоинформатики и медицины можно определить следующие направления для совершенствования технологии работы с GNN.

**Контроль уровня разреженности графа.** В медицинских приложениях в качестве представлений обычно используются взвешенные графы. В работе [99] предложено контролировать разреженность с помощью заданного пользователем порога для обеспечения оптимального масштаба разреженности. Однако общепринятого стандарта для выбора масштаба не существует. На основе персистентной гомологии (*Persistent Homology*, PH) [100] исследован многомасштабный метод, позволяющий обойти проблему определения оптимального масштаба. Целесообразно отслеживать гомологию для того,

чтобы обеспечить сопоставимость частей сравниваемых объектов, обусловленную общностью происхождения в нескольких масштабах разреженности графов.

Метод персистентной гомологии [101], используемый в топологическом анализе данных (*Topological Data Analysis, TDA*) для изучения качественных характеристик данных, сохраняющихся на разных уровнях, может определить общую геометрическую структуру графов более высокого порядка.

**Снижение риска ошибок в изучении представлений на неправильно определённом графе.** Для диагностики заболеваний на основе GNN предложена модель InceptionGCN [102], которая использует различные размеры ядра для изучения неоднородности графа для больших мультимодальных наборов данных. Этот алгоритм подходит для графов с различиями в плотности, которые построены на основе клинических данных. Для GTN [103] было предложено изучать мета-пути<sup>18</sup> графа для решения проблемы изменений отношений в удалённых связях, чтобы снизить риск изучения представлений на неправильно определённом графе.

**Маркировка медицинских изображений для GNN с целью изучения отношений между объектами без учёта их расположения на графе. Сбор медицинских данных для определения структуры сцен и графов знаний.** GNN применяются для выявления и изучения скрытых пространственных закономерностей в нерегулярных структурах. Алгоритмы на основе GNN широко используются для сбора информации о структуре графов для диагностики заболеваний. Алгоритмы на основе GNN, такие как графы сетей внимания могут служить эффективной методологией для изучения отношений между пациентами. Глубокое обучение требует большого количества обучающих данных, однако вследствие этого маркировка медицинских изображений занимает много времени.

Некоторые подходы при работе с GNN, такие как графы сцен [104] и графы знаний [105], могут быть полезны для сбора медицинских данных и диагностики заболеваний в будущем. Графы сцен — это структурированные представления сцен, которые описывают объекты, атрибуты и взаимосвязи внутри сцены. Граф знаний иллюстрирует взаимосвязи между объектами, а структура графа используется для визуализации информации, хранящейся в графе.

**Решение проблем глубокого обучения на GNN.** Структура глубокой сети широко распространена в машинном обучении. Создана нейронная сеть (*Residual Network, ResNet*<sup>19</sup>)

---

<sup>18</sup> Мета-пути — это созданные вручную цепочки реляционных зависимостей, которые используются для выявления информативных связей. Мультиреляционные GNN используют одну из двух стратегий для выявления информативных связей: либо они сводят эту задачу к низкоуровневому обучению весовых коэффициентов, либо полагаются на созданные вручную мета-пути.

<sup>19</sup> ResNet - архитектура глубокого обучения, в которой слои изучают остаточные функции по отношению к входным данным слоя, разработана в 2015 году.

для классификации изображений, она имеет 152 слоя [106]. По мере увеличения количества слоев сети характеристики всех узлов будут снижать производительность сети. Глубокие нейронные сети могут обеспечить большее пространство параметров и более сильные возможности представления, поэтому следует разрабатывать нейронной сети на основе глубокого графа.

Методы глубокого обучения требуют большого количества выборок для обучения GNN, в то время как во многих реальных сценариях обычно трудно получить обучающие выборки, особенно для получения данных в нейровизуализации. Для увеличения количества обучающих выборок может быть применена стратегия увеличения объема данных на основе трансферного обучения<sup>20</sup> [107]. Оно обеспечивает перенос хорошо обученных сетей на большие наборы данных, связанные с анализируемым заболеванием, на новые наборы данных для дальнейшего обучения.

**Проблемы, связанные с графическим представлением данных.** GNN предлагают мощный и интуитивно понятный подход, который находит широкое применение в приложениях, использующих графовые структуры.

Проблемы, связанные с графическим представлением данных в графовых нейронных сетях существуют из-за ограничения по количеству слоёв GNN и отсутствия стандартных методов генерации графов для полностью связанных графов.

Решению этих проблем способствует техника глубокого обучения с подкреплением, которая может значительно повысить способность системы к адаптации и обучению в динамически изменяющихся условиях, а также применение обучения на динамических графах.

Достоинства динамических графовых нейронных сетей (*Dynamic Graph Neural Networks, DGNN*) определяются способностью адаптироваться к изменяющимся во времени структуре графов и возможностью корректировать прогностические модели в реальном времени.

Модели обучения динамических графов можно разделить на две основные категории: обучение динамических графов с дискретным временем и обучение динамических графов с непрерывным временем. Обучение динамических графов может быть значительно расширено с помощью метода обучения представлением на основе матричного разложения (он разработан для статических графов).

Однако, для DGNN остается пока ряд не решенных проблем, связанных с масштабируемостью, обработкой разнородной информации и управлением

---

<sup>20</sup> Трансферное обучение (*transfer learning*) — это подход в машинном обучении, в котором уже обученную нейросеть используют для тренировки нового навыка. Слабые стороны метода — низкая эффективность при большой разнице между исходными и целевыми задачами.

крупномасштабными графами. В работе с крупномасштабными графами следует ориентироваться на совершенствование методов управления графами, повышение эффективности распределённого параллельного обучения, оптимизацию конвейерного параллелизма и сохранение целостности критически важных данных [108].

Исследования в области динамического трансферного обучения на графах всё ещё находятся в стадии разработки в связи с тем, что динамическое трансферное обучение требует непрерывной корректировки в реальном времени в соответствии с меняющимся распределением данных в исходной и в целевой областях.

**Недостаточный объем выборки исходных данных для создания GNN.** По сравнению с компьютерным зрением и обработкой естественного языка сбор медицинских данных требует больше ресурсов. Однако увеличение объёма данных недостаточно для решения проблемы переобучения моделей GNN. Поэтому сочетание увеличения объёма данных с обучением без учителя может стать перспективным направлением.

Самоконтролируемое обучение может использовать информацию, содержащуюся в самих данных, для повышения производительности модели. Модели GNN можно предварительно обучить с помощью функции потерь при самоконтролируемом обучении, а затем выполнить тонкую настройку и использовать ее для решения последующих задач.

**Проблемы, связанные с обобщением моделей.** На обобщение данных влияют различные протоколы сбора данных; оборудование для визуализации; параметры визуализации и данные, собранные в разных медицинских центрах. Это приводит к проблеме корректного обобщения моделей GNN. Для решения этой проблемы с целью оптимизации моделей GNN можно использовать трансферное обучение [109]. Адаптацию к данным можно использовать для обучения моделей GNN на наборах данных, полученных в разных местах и при разных заболеваниях. Но из-за ряда не решенных вопросов, связанных с обобщением моделей, это требует дальнейших исследований.

**Использование мультимодальности в исследованиях.** При наличии разнородного оборудования (например, при нейровизуализации) пациенты могут проходить несколько обследований одновременно. Данные, полученные по МРТ в режиме T1 связаны с морфологией мозга, МРТ в режиме  $\phi$ МРТ отражают пространственные и временные связи в мозге, диффузионно-тензорная визуализация позволяет определить связи между волокнами белого вещества. Мультимодальные изображения в совокупности предоставляют дополнительную информацию, которая позволяет полнее описать состояние пациента. Однако объединение мультимодальной информации с помощью моделей GNN [110] является сложной задачей. Использование нескольких графов может стать перспективным направлением, так как позволит отфильтровывать избыточную информацию и эффективно объединить информацию из разных источников.

**Проблема работы с базовыми и сверхбольшими моделями.** Базовые модели [111] должны быть обучены на больших наборах данных, а затем адаптированы к специализированным задачам. Ключевым фактором является использование неразмеченных данных, а затем применение методов самоконтролируемого или полуконтролируемого обучения. Это устраняет необходимость в больших объемах размеченных данных, так как сбор медицинских данных дорог и трудоёмок.

Базовые модели, основанные на графах знаний, могут включать медицинские знания в предварительно обученные модели, позволяя им делать прогнозы без тонкой настройки или с минимальной настройкой.

Создание сверхбольших моделей с миллиардами параметров требует перехода в машинном обучении от моделей, ориентированных на одну задачу к универсальным моделям, которые могут решать разнообразные задачи.

**Уменьшение объем шумовой информации в биомолекулярной сети<sup>21</sup>.** Шумоподавление является позитивным шагом для улучшения производительности моделей. В сети GAT шумовым данным могут назначаться низкий вес или напрямую устранять ассоциации со степенями корреляции ниже порогового значения в сети. Дополнительные методы снижения шума заслуживают необходимости дальнейших исследований.

**Обеспечение интерпретируемости результатов.** Обеспечение интерпретируемости и надежности графовых моделей имеет решающее значение в биомедицинских приложениях для обеспечения того, чтобы клинические алгоритмы были справедливыми и не демонстрировали предвзятости. Хорошая интерпретируемость моделей способствует ликвидации ошибок в диагностике.

Разрабатываемые методы должны оптимизировать производительность прогнозирования и обеспечивать проверку моделей, а также интерпретируемость результатов анализа [112].

## Заключение

В данной статье представлен обзор и изучение современных разработок в области применения графовых нейросетей (GNN) для решения задач биоинформатики и медицины, опираясь на анализ актуальных научных публикаций.

Актуальность статьи обусловлена возрастающим интересом к теории графовых нейронных сетей в машинном обучении. GNN представляют собой перспективное направление в

---

<sup>21</sup> Биомолекулярная сеть — это сложная биологическая система, являющаяся результатом попарных взаимодействий между биомолекулами. Моделирование биомолекулярных сетей целесообразно для изучения биологических систем

области искусственного интеллекта, поэтому в работе рассмотрены принципы построения графовых архитектур и их ключевые особенности.

Основное внимание уделено преимуществам использования GNN, а также механизмам машинного обучения, благодаря которым достигаются значимые результаты в медицинской диагностике и биоинформатике.

В статье выделены основные подходы к применению GNN в данной области, применительно к конкретным практическим задачам.

Показано, что использование GNN в медицине позволяет существенно повысить точность диагностики, ускорить процессы открытия и тестирования новых лекарств, а также улучшить взаимодействие между внедрением наукоемких технологий и лечением пациентов.

Предполагается, что представленный материал будет полезен исследователям, работающим в сфере медицинских технологий, и внесет вклад в повышение эффективности практических методов лечения.

## Литература / References

1. Broadwater K., Stillman M. Graph Neural Networks in Action. Version 4. MEAP Edition. Manning Publications Co. 2020. 300 p.
2. Zonghan W., Pan S., Chen F., Long G. A comprehensive survey on graph neural networks. Journal of Latex Class Files, V. XX, № XX, 2019. IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, 2020; V. 32. Edition 1. P. 4-24. doi:10.48550/arXiv.1901.00596
3. Sperduti A., Starit A. Supervised neural networks for the classification of structures. IEEE Transactions on Neural Networks, V. 8. No. 3. 1997; P. 714–735. doi:10.1109/72.572108
4. Zhang, Z., Cui, P., Zhu, W. 2018b. Deep Learning on Graphs: A Survey. Journal of Latex Class Files. V. 14. No. 8. 2015. P. 24. doi:10.48550/arXiv.1812.04202
5. Петренко П.Б., Толпыгин А.С. Графовые нейронные сети и их расширение на основе гиперболической геометрии: обзор. Информационные технологии. 2025; Т.31. №. 6. С. 291-307. doi: 10.17587/it.31.291-307
6. Sanborn S., Mathe J., Papillon M., Buracas D., Lillemark H. J., Shewmake C., Bertics A., Pennec X., Miolane N. Beyond Euclid: An Illustrated Guide to Modern Machine Learning with Geometric, Topological, and Algebraic Structures. arXiv:2407.09468v1. 2024; P.36. URL: <https://arxiv.org/pdf/2407.09468>
7. Jain A., Zamir J. A. R. , Savarese S. , Saxena A. Structural-RNN: Deep Learning on Spatio-Temporal Graphs. 2016; IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016; P.10. doi:10.1109/CVPR.2016.573
8. Zhang Y., Wang X., Shi C., Liu N., Song G. Lorentzian. Graph Convolutional Networks. Proceedings of the The Web Conference (www 2021). Ljubljana. Slovenia. 2021; 19–23 April. ACM/IW3C2. P. 1249–1261. doi:10.48550/arXiv.2104.07477
9. Chami I., Ying Z., Re C., Leskovec J. Hyperbolic graph convolutional neural networks. Advances in Neural Information Processing Systems, 2019; 32. P. 4868–4879. URL: <https://arxiv.org/pdf/1910.12933>

10. Bronstein M. M., Bruna J., LeCun Y., Szlam A., Vandergheynst P. Geometric deep learning: going beyond Euclidean data. *IEEE Signal Processing Magazine*. 2017; V. 34. No. 4. P. 18–42. doi:10.48550/arXiv.1611.08097
11. Yi H-C, You Z-H, Huang D-S, Kwok C.K. Graph representation learning in bioinformatics: trends, methods and applications. *Brief Bioinform* 2022; V. 23. No. 1. P. 1–16. doi: 10.1093/bib/bbab340.
12. Leser U, Trißl S. Graph Management in the Life Sciences. In: Liu L, Özsu MT, editors. *Encyclopedia of Database Systems*. Springer. US. 2017; P. 1-6. doi:10.1007/978-0-387-39940-9\_1436
13. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B.E., Setio A.A.A., Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J.A., van Ginneken B., Sánchez C.I. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med. Image Anal.* 2017; V. 42. P. 60–88. <https://doi:10.1016/j.media.2017.07.005>
14. Wang J., Wang S., Zhang Y. Deep learning in medical image analysis. *CAAI Transactions on Intelligence Technology*. 2024; V. 10. N. 1. P. 35. doi:10.1049/cit2.12356
15. Zhang X.-M., Liang L., Liu L., Tang M.-J. Graph Neural Networks and Their Current Applications. *Bioinformatics. Frontiers in Genetics*. 2021; V. 12. P. 22. doi:10.3389/fgene.2021.690049
16. Bullmore, E., and Sporns, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; V. 10. P. 186–198. doi: 10.1038/nrn2575
17. Bullmore, E., and Sporns, O. The economy of brain network organization. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; V. 13. P. 336–349. doi: 10.1038/nrn3214
18. Friston K. Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS Biol.* 2009; V. 7. No. 2e33. P. 0220-0225. doi: 10.1371/journal.pbio.1000033
19. Wolz R., Aljabar P., Hajnal J.V., Lo tjonen J., Rueckert D., Nonlinear dimensionality reduction combining mr imaging with non-imaging information. *Medical image analysis*. 2012; V. 16. P. 819–830. doi: 10.1016/j.media.2011.12.003
20. Parisot S., Darlix A., Baumann C., Zouaoui S., Yordanova Y., Blonski M., Rigau V., Chemouny S., Taillandier L., Bauchet L., et al., 2016; A probabilistic atlas of diffuse glioma locations in the brain. *PLoS one* V. 11(1): e0144200. P. 24. doi:10.1371/journal.pone.0144200
21. Barabasi A., Gulbahce N., Loscalzo J. (2011). *Network Medicine: a network-based approach to human disease*. *Nature Reviews Genetics*. 2011; V. 12. PP. 56–68. doi: 10.1038/nrg2918
22. Paul S. G., Saha A., MD. Hasan Z., Noori S. R. H., Moustafa A. A systematic review of graph neural network in healthcare-based applications: recent advances, trends, and future directions. *Digital Object Identifier*. 2023; V. XX. P. 27. doi: 10.1109/ACCESS.2024.3354809
23. Ward I. R., Joyner J., Lickfold C., Guo Y., Bennamoun M. A Practical Tutorial on Graph Neural Networks. *arXiv:2010.05234v3*. Preprint. 2021; P.35. doi:10.48550/arXiv.2010.05234
24. Chen J., Ma T., Xiao C. FastGCN: Fast Learning with Graph Convolutional Networks via Importance Sampling. *Proceedings of the 6th International Conference on Learning Representations (ICLR)*. Vancouver, BC. Canada. 2018; P. 15. doi: 10.48550/arXiv.1801.10247
25. Bruna J., Zaremba W., Szlam A., LeCun Y. Spectral Networks and Locally Connected Networks on Graphs. *Proceedings of the 2nd International Conference on Learning Representations (ICLR)*. 2014; P. 14. doi: 10.48550/arXiv.1312.6203
26. Sahili Z. A., Awad M. Spatio-Temporal Graph Neural Networks: A Survey. Preprint. 2023. P. 12. doi: 10.48550/arXiv.2301.10569
27. Zhang H., Li P., Zhang R., Li X. Embedding Graph Auto-Encoder for Graph Clustering. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2020; P. 11. doi: 10.48550/arXiv.2002.08643

28. Scarselli F., Gori M., A. Chung T., Hagenbuchner M., Monfardini G. The Graph Neural Network Model. *IEEE Transactions on Networks*. 2009; V. 20, No. 1. P. 61–80. doi: 10.1109/TNN.2008.2005605
29. William L. Hamilton, Ying R., Leskovec J. Representation Learning on Graphs: Methods and Applications. *IEEE*. 2018; P. 24. doi: 10.48550/arXiv.1709.05584
30. hagat S., Cormode G., Muthukrishnan S. Node classification in social networks. *Social Network Data Analytics*. 2011; P.115–148. doi: 10.1007/978-1-4419-8462-3\_5
31. Vishwanathan S.V.N., Schraudolph N.N., Kondor R., Borgwardt K.M. Graph kernels. *Journal of Machine Learning Research*. 2008; V. 11. P. 1201–1242. URL: <https://www.researchgate.net/publication/1739673>
32. Liben-Nowell D., Kleinberg J. The link-prediction problem for social networks. *Journal of the Association for Information Science and Technology*. 2007; V. 58(7). P. 1019–1031. doi: 10.1002/asi.20591
33. Лабонн М., Груздев А. Графовые нейронные сети на Python. М.: ДМК Пресс, 2024; 342с. (Пер. с англ. Labonne M. *Hand-On Graph Neural Networks Using Python*. Birmingham-Mumbai, 2023).
34. Cai H., Zheng V. W., Chang K. C.-C. A Comprehensive Survey of Graph Embedding: Problems, Techniques and Applications. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 2018; V. 30. No. 9. P.20. doi:10.1109/TKDE.2018.2807452
35. Hamilton W.L. Graph Representation Learning. Morgan & Claypool publishers. *Synthesis Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning*. 2020; V. 14. No. 3. P. 1-159. doi: 10.2200/S01045ED1V01Y202009AIM046
36. Zhong Z., Li C.-T., Pang J. Hierarchical Message-Passing Graph Neural Networks. *Data Mining and Knowledge Discovery*. 2022; V. 37. No. 10. P. 381-408. doi: 10.1007/s10618-022-00890-9
37. Khemani B., Patil S., Kotecha K., Tanwar S. A review of graph neural networks: concepts, architectures, techniques, challenges, datasets, applications, and future directions. *Journal of Big Data*. 2024; V. 18. P. 43. doi: 10.1186/s40537-023-00876-4
38. Nunes M., Pappa G. L. Neural Architecture Search in Graph Neural Networks. Preprint. 2020; P.15. doi: 10.48550/arXiv.2008.00077
39. Creating Message Passing Networks. PyG Team. [https://pytorch-geometric.readthedocs.io/en/latest/tutorial/create\\_gnn.html#id3](https://pytorch-geometric.readthedocs.io/en/latest/tutorial/create_gnn.html#id3)
40. Ramírez J., Gorrioz J., Salas-Gonzalez D., Romero A., Lopez M., Alvarez I., Gomez-Rio M. Computer-aided diagnosis of Alzheimer's type dementia combining support vector machines and discriminant set of features. *Information Sciences*. 2013; V. 237, P. 59-72. doi: 10.1016/j.ins.2009.05.012
41. Ahmed M. R., Zhang Y., Feng Z., Lo B., Inan O. T., Liao H. Neuroimaging and Machine Learning for Dementia Diagnosis: Recent Advancements and Future Prospects. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2019; V. 12. P. 19-33. doi: 10.1109/RBME.2018.2886237
42. Alharbi M. and Ziyad S. R. Novel Computer-Aided Diagnosis System for the Early Detection of Alzheimer's Disease. 2023; Vol.74, No.7 P.5483-5505. doi: 10.32604/cmc
43. Alkabawi E. M., Hilal A. R., Basir O. A. Computer-Aided Classification of Multi-Types of Dementia via Convolutional Neural Networks. *IEEE*.2017; P. 6. doi:10.1109/MeMeA.2017.7985847
44. Mavromatis C., Ioannidis V. N., Wang S., Zheng D., Adeshina S., Ma J., Zhao H., Faloutsos C., Karypi G. Train Your Own GNN Teacher: Graph-Aware Distillation on Textual Graphs. *arXiv:2304.10668v1*. 2023. P. 24. doi:10.48550/arXiv.2304.10668
45. Deng Xi., Zhang Z. Graph-Free Knowledge Distillation for Graph Neural Networks. *arXiv:2105.07519v1*. Preprint. 2021. P. 7. doi:10.48550/arXiv.2105.07519

46. Tong T., Gray K., Gao Q., Chen L., Rueckert D. Multi-modal classification of Alzheimer's disease using nonlinear graph fusion. *Pattern recognition*. 2015. V. 63. P. 171-181. doi:10.1016/j.patcog.2016.10.009
47. Wang Z., Zhu X., Adeli E., Zhu Y., Nie F., Munsell B., Wu G. Multi-modal classification of neurodegenerative disease by progressive graph-based transductive learning. *Medical Image Analysis*. 2017. V. 39. P. 218–230. doi:10.1016/j.media.2017.05.003
48. Heidenreich A., Desgrandschamps F., Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *European urology*. 2002. V. 41. No. 4. P. 351–362. doi:10.1016/S0302-2838(02)00064-7
49. Vieira S., Pinaya W.H.L., Mechelli A. Using deep learning to investigate the neuroimaging correlates of psychiatric and neurological disorders: Methods and applications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017. V. 74. P. 58–75. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.002
50. Parisot S., Ktena S. I., Ferrante E., Lee M., Moreno R. G., Glocker B., Rueckert D. Spectral graph convolutions for population-based disease prediction. *Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer International Publishing. 2017. P. 177–185. doi:10.1007/978-3-319-66179-7\_21
51. Rakhimberdina Z., Murata T. Linear graph convolutional model for diagnosing brain disorders. *Studies in Computational Intelligence*. In book: *Complex Networks and Their Applications VIII*. 2019. P. 815–826. doi:10.1007/978-3-030-36683-4\_65
52. Ilias L., Askounis D. Explainable identification of dementia from transcripts using transformer networks. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2022. V. 26. P. 4153–4164. doi: 10.1109/JBHI.2022.3172479
53. Rahim N., El-Sappagh S., Ali S., Muhammad K., Del Ser J., Abuhmed T. Prediction of Alzheimer's progression based on multimodal deep-learning-based fusion and visual explainability of time-series data. *Inform. Fusion*. 2022. V. 92. P. 363–388. doi: 10.1016/j.inffus.2022.11.028
54. Tekkesinoglu S., Pudas S. Explaining graph convolutional network predictions for clinicians – An explainable AI approach to Alzheimer's disease classification. *Artif. Intell.* 2024. V. 6. P. 20. doi:10.3389/frai.2023.1334613
55. Ding M., Kong K., Li J., Zhu C., Dickerson J., Huang F., Goldstein T. VQ-GNN: A Universal Framework to Scale-up Graph Neural Networks using Vector Quantization. *35th Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS)*. arXiv:2110.14363v1. 2021. P. 23. doi:10.48550/arXiv.2110.14363
56. Parisot S., Ktena S.I., Ferrante E., Lee, M., Guerrero R., Glocker B., Rueckert D. Disease prediction using graph convolutional networks: Application to autism spectrum disorder and Alzheimer's disease. *Med. Image Anal.* 2018. V. 48. P. 21. doi:10.1016/j.media.2018.06.001
57. Di Martino A., Yan C.G., Li Q., Denio E., Castellanos F.X., Alaerts K., Anderson J.S., Assaf M., Bookheimer S.Y., Dapretto M., et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular psychiatry*. 2013. V. 19. No. 6. P. 659–667. doi:10.1038/mp.2013.78
58. Thompson P.M., Stein J.L., Medland S.E., Hibar D.P., Vasquez A.A., Renteria M.E., Toro R., Jahanshad N., Schumann G., Franke B., et al. The ENIGMA consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain imaging and Behavior*. 2014. V. 8. No. 2. P. 30. doi:10.1007/s11682-013-9269-5
59. Go S., Kim J., Jin Noh K., Jun Park S., Lee S. Combined Deep Learning of Fundus Images and Fluorescein Angiography for Retinal Artery/Vein Classification. *IEEE Access*. 2022. V.10. P. 70688 – 70698. doi: 10.1109/ACCESS.2022.3187503
60. Wu Z., Zhao F. Xia J., Wang L, Lin W., Gilmore J.H., Li G., Shen D. Intrinsic patch-based cortical anatomical parcellation using graph convolutional neural network on surface manifold. In *Proceedings of the Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*. Lecture Notes in Computer Science. In book: *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI*. 2019. P. 492–500. doi:10.1007/978-3-030-32248-9\_55

61. Nguyen T. M., Poh K. L., Chong S.-L., Lee J. H. Med-MGF: multi-level graph-based framework for handling medical data imbalance and representation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2024. V. 24. P. 16. doi:10.1186/s12911-024-02649-2
62. Lin T.-Y., Goyal P, Girshick R, He K, Dollár P. Focal Loss for Dense Object Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2018. V. 42. P. 10. doi:10.1109/TPAMI.2018.2858826
63. Farzad V. Farahani, Waldemar Karwowski, Nichole R. Lighthall. Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. V. 13. P. 27. doi:10.3389/fnins.2019.00585
64. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: An overview. *Neural networks*. 2014. V. 61. P. 85–117. doi:10.48550/arXiv.1404.7828
65. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *MICCAI 2015, Part III, LNCS 9351*. Springer. 2015. P. 234–241. doi:10.1007/978-3-319-24574-4\_28
66. Shen D., Wu G., Suk H.-II. Deep learning in medical image analysis. *Annual review of biomedical engineering*. 2017. V. 19. P. 221–248, doi:10.1146/annurev-bioeng-071516-044442
67. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B. E., Setio A. A. A, Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J. A.W.M, van Ginneken B., Sánchez Cl. I. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical image analysis*. 2017. V. 42. P. 60–88, doi:10.1016/j.media.2017.07.005
68. Suk H.-II, Lee S.-W., Shen D. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. *Brain Structure and Function*. 2015. V. 220. P. 841–859. doi:10.1007/s00429-013-0687-3
69. Mishra R., Shridevi S. Knowledge graph driven medicine recommendation system using graph neural networks on longitudinal medical records. *Sci Rep*. 2024. V. 14. P. 16. doi: 10.1038/s41598-024-75784-5
70. Johnson A., Bulgarelli L., Pollard T., Horng S., Celi L. A., Mark R. MIMIC-IV Clinical Database Demo (version 1.0). *PhysioNet*. 2022. doi:10.13026/jwtp-v091
71. Gao C., Yin S., Wang H., Wang Z., Du Z., Li X, Yin S. Medical-Knowledge-Based Graph Neural Network for Medication Combination Prediction. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2023. V. 35. No. 10. PP. 13246 – 13257. doi:10.1109/TNNLS.2023.3266490
72. Chen H., Lu Y., Yang Y., Rao Y. A drug combination prediction framework based on graph convolutional network and heterogeneous information. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2023. V. 20. No. 3. P. 1917-1925. doi: 10.1109/TCBB.2022.3224734
73. Karimi M., Hasanzadeh A., Shen Y. Network-principled deep generative models for designing drug combinations as graph sets. *Bioinformatics* 2020. V. 36(Supplement\_1). PP. i445-i454. doi:10.1093/bioinformatics/btaa317
74. Huuskonen J., Salo M., Taskinen J. Aqueous solubility prediction of drugs based on molecular topology and neural network modeling. *Journal of chemical information and computer sciences*. 1998. V. 38. No. 3. PP. 450–456. 1998. doi:10.1002/chin.199836299
75. Mayr A., Klambauer G., Unterthiner T., Hochreiter S. DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Frontiers in Environmental Science*. 2016. V. 3. P. 15. doi:10.1016/j.toxlet.2017.07.175
76. Qin S., Jiang S., Li J., Balaprakash P., van Lehn R. C., Zavala V. M. Capturing Molecular Interactions in Graph Neural Networks: A Case Study in Multi-Component Phase Equilibrium. *Digital Discovery*. 2023. V. 2. PP. 138-151. doi: 10.1039/D2DD00045H
77. Peng C., Wang Y., Guan C., Li C., Han J., Hao C., Wei C., Shang S. An end-to-end heterogeneous graph representation learning-based framework for drug–target interaction prediction. *Briefings in Bioinformatics*. 2021. V. 22. No. 5. P. 9. doi: 10.1093/bib/ bbaa430

78. Li Y, Qiao G, Wang K, Wang G. Drug–target interaction predication via multi-channel graph neural networks. *Briefings in Bioinformatics*. 2022. V. 23. No. 1. P. 12. doi: 10.1093/bib/bbab346
79. Jin W., Stokes J., Eastman R. T., Itkin Z., Zakharov A. V., Collins J. J., Jaakkola T. S., Barzilay R. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021. V. 118. No. 39. P. 7. doi:10.1073/pnas.2105070118
80. Gligorijević V., Renfrew P., Kosciolk T., Leman J. K., Berenberg D., Vatanen T., Chandler C., Taylor B. C., Fisk I. M., Vlamakis H., and other. Structure-based protein function prediction using graph convolutional networks. *Nature Communications*. 2021. V.12. No. 1. P. 14. doi: 10.1038/s41467-021-23303-9
81. Maturana D., Scherer S. VoxNet: A 3D Convolutional Neural Network for real-time object recognition. Conference: 2015 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS). 2015. PP. 922–928. doi:10.1109/IROS.2015.7353481
82. Wu Z., Song S., Khosla A., Yu F., Zhang L., Tang X., Xiao J. 3D ShapeNets: A Deep Representation for Volumetric Shapes. Conference: 2015. Conference: 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2015. PP. 1912–1920. doi:10.48550/arXiv.1406.5670
83. Cao R., Bhattacharya D., Hou J., Cheng J. DeepQA: Improving the estimation of single protein model quality with deep belief networks. *BMC bioinformatics*. 2016. V. 17. No. 1. P. 19. doi:10.48550/arXiv.1607.04379
84. Li J., Zhu W., Wang J., Li W., Gong S., Zhang J., Wang W. RNA3DCNN: Local and global quality assessments of RNA 3D structures using 3D deep convolutional neural networks. *PLoS Computational Biology*. 2018. V. 14. No. 11. doi:10.1371/journal.pcbi.1006514
85. Kagami H., Akutsu T., Maegawa S., Hosokawa H., Nacher J. C. Determining Associations between Human Diseases and non-coding RNAs with Critical Roles. in *Network Control*. Scientific Repots. 2015. V. 5. No. 1:14577. P. 11. doi:10.1038/srep14577
86. Altayli E. Regulator non-coding RNAs: miRNA, siRNA, piRNA, lncRNA, circRNA. *Journal of clinical medicine of Kazakhstan*. 2020. V. 6 N. 60. doi: 10.23950/jcmk/9258
87. van Rooij E., Olson E.N. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J. Clin. Invest*. 2007. V. 117. No. 9. P. 2369–2376. doi:10.1172/JCI33099
88. Zheng X., Du H., Luo X., Tong F., Song W., Zhao D. BioByGANS: biomedical named entity recognition by fusing contextual and syntactic features through graph attention network in node classification framework. *BMC Bioinformatics*. 2022. V. 23. No. 1. P. 19. doi:10.1186/s12859-022-05051-9
89. Li J., Sun Y., Johnson R.J., Sciaky D., Wei C.-H., Leaman R., Davis A.P., Mattingly C.J., Wiegers T.C., Lu Z. BioCreative V CDR task corpus: a resource for chemical disease relation extraction. *Database*. 2016. V. 2016, Article ID baw068. P. 10. doi:10.1093/database/ baw068
90. Doğan R.I., Leaman R., Lu Z. NCBI disease corpus: a resource for disease name recognition and concept normalization. *J. Biomed Inform*. 2014. V. 47. P. 10. doi: 10.1016/j.jbi.2013.12.006
91. Juryńczyk M., Tackley G., Kong Y., Geraldles R., Matthews L., Woodhall M., Waters P. J., Kuker W., Craner M., Weir A. et. al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017. V. 88. No. 2. PP. 132–136. doi:10.1136/jnnp-2016-314005
92. Aerts H, Fias W, Caeyenberghs K, Marinazzo D. Brain networks under attack: robustness properties and the impact of lesions. *Brain*. 2016. V. 139(Pt 12). PP. 3063–3083. doi:10. 1093/brain/aww194
93. Bondy A. J, Murty U. S. *Graph theory with applications*. Elsevier Science Publishing Co. New York, N.Y. 10017. ISBN 0-444-19451-7. 1991. 296 p.
94. Zhang L., Zhao Y., Che T., Li S., Wang X. Graph neural networks for image-guided disease diagnosis: A review. *iRadiology*. 2023. V. 1. No. 2. PP.151–166. doi: 10.1002/ird3.20

95. Sheikh S. A., Kaloga Y., Sahidullah Md., Kodrasi I. Graph Neural Networks for Parkinson's Disease Detection. arXiv:2409.07884v3. Preprint. 2024. P. 5. doi:10.48550/arXiv.2409.07884
96. Hosseini R., Simini F., Clyde A., Ramanathan A. Deep Surrogate Docking: Accelerating Automated Drug Discovery with Graph Neural Networks. NeurIPS. Preprint. 2022. P. 16. doi:10.48550/arXiv.2211.027
97. Lyu J., Wang S., Balius T. E., Singh I., Levit A., Moroz Y. S., O'Meara M. J., Che T., Algae E., Tolmachova K., et. al. Ultra-large library docking for discovering new chemotypes. Nature. 2019. V. 566 (7743). P. 224–229. doi:10.1038/s41586-019-0917-9
98. Hamilton W., Ying Z., Leskovec J. Inductive representation learning on large graphs. In: Advances in neural information processing systems. 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS). Long Beach, CA, USA. 2017. P. 1024–1034. doi: 10.48550/arXiv.1706.02216
99. Li Y., Liu J., Gao X., Jie B., Kim M., Yap P.T., Wee C.-Y., Shen D. Multimodal hyper-connectivity of functional networks using functionally-weighted LASSO for MCI classification. Med Image Anal. 2019. V. 52. P. 80–96. doi:10.1016/j.media.2018.11.006
100. Otter N, Porter MA, Tillmann U, Grindrod P, Harrington HA. A roadmap for the computation of persistent homology. EPJ Data Sci. 2015. P. 38. doi:10.1140/epjds/s13688-017-0109-5
101. Otter N., Porter M. A., Tillmann U., Grindrod P., Harrington H.R.A. A Roadmap for the Computation of Persistent Homology. EPJ Data Science. 2015. V. 6(1). P. 14. doi:10.1140/epjds/s13688-017-0109-5
102. Kazi A., Shekarforoush S., Krishna S. A., Burwinkel H., Vivar G., Kortuem K., Ahmadi S.-A., Albarqouni S., Navab N. InceptionGCN: receptive field aware graph convolutional network for disease prediction. Lecture Notes in Computer Science. In book: Information Processing in Medical Imaging. 2019. P. 73-85. doi: 10.1007/978-3-030-20351-1\_6
103. Yun S., Jeong M., Kim R., Kang J., Kim H.J. Graph transformer networks. 33rd Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS). 2020. P. 11. doi: 10.48550/arXiv.1911.06455
104. Chang X., Ren P., Xu P., Li Z., Chen X., Hauptmann A. A comprehensive survey of scene graphs: generation and application. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 2023. V. 45(1). P. 25. doi: 10.1109/TPAMI.2021.3137605
105. Ji S., Pan S., Cambria E., Marttinen P., Yu P.S. A survey on knowledge graphs: representation, acquisition, and applications. IEEE Transact Neural Networks Learn Syst. 2021. V. 33(2): P. 21. doi: 10.1109/TNNLS.2021.3070843
106. He K., Zhang X., Ren S., Sun, J. Deep residual learning for image recognition. IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). New Orleans. 2016. P. 12. doi:10.1109/CVPR.2016.90
107. Cheng B., Liu M., Shen D., Li Z., Zhang D. MultiDomain Transfer Learning for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Neuroinformatics. 2017.V. 15. P. 115–132. doi: 10.1007/s12021-016-9318-5
108. Zheng Y., Yi L., Wei Z. A survey of dynamic graph neural networks. Frontiers of Computer Science (electronic). V. 19(6). P. 29. doi:10.1007/s11704-024-3853-2
109. Wang B., Liu Z., Li Y., Xiao X., Zhang R., Cao Y., Cui L., Zhang P. Unsupervised graph domain adaptation for neurodevelopmental disorders diagnosis. 23rd International Conference Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2020). Lima, Peru. 2020. P. 496–505. doi: 10.1007/978-3-030-59710-8
110. Zhou H., He L., Zhang Y., Shen L., Chen B. Interpretable graph convolutional network of multi-modality brain imaging for Alzheimer's disease diagnosis. 2023 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). Istanbul, Turkiye. 2023. P. 1004-1007. doi: 10.1109/BIBM58861.2023.10385469
111. Bommasani R., Hudson D. A., Adeli E., Altman R.B., Arora S., von Arx S., Bernstein M. S., Bohg J., Bosselut A., Brunskill E. et al. 2021. On the opportunities and risks of foundation models. arXiv:2108.07258v3. Center for Research on Foundation Models (CRFM). Preprint. P. 214. doi: 10.48550/arXiv.2108.07258

112. Selsam, D., Lamm, M., Bünz, B., Liang, P., de Moura, L., Dill, D. L. de Moura L. Learning a SAT solver from Single-Bit supervision. Published as a conference paper at ICLR 2019. 2019. P.11. doi:10.48550/arXiv.1802.03685
113. Brockschmidt M. GNN-FiLM: Graph Neural Networks with Feature-wise Linear Modulation. Proceedings of the 37 th International Conference on Machine Learning, Vienna, Austria, PMLR 119, 2020. P. 10. doi:10.48550/arXiv.1906.12192
114. Ngo-Metzger Q., Hayes G. R., Chen Y., Cygan R., Garfield C. F. Improving Communication Between Patients and Providers Using Health Information Technology and Other Quality Improvement Strategies: Focus on Low-Income Children. Medical Care Research and Review. V. 67(5 Suppl). P. 246S-267S. doi:10.1177/1077558710375431
115. Schectman J. M., Nadkarni M. M., Voss J. D. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care. 2002. V. 25(6). P. 1015-1021. doi:10.2337/diacare.25.6.1015
116. Baker D. W., Parker R. M., Williams M. V., Coates W. C., Pitkin K. Use and effectiveness of interpreters in an emergency department. Journal of the American Medical Association. 1996. V. 275. P. 783-788. doi:10.1001/JAMA.1996.03530340047028
117. Shiffman R. N., Spooner S. A., Kwiatkowski K., Brennan, P. F. Information technology for children's health and health care: Report on the information technology in children's health care expert meeting. Journal of the American Medical Informatics Association. 2000. V. 8(6). P. 546-551. doi:10.1136/jamia.2001.0080546

## Graph neural networks in bioinformatics and medicine

**Petrenko P. B.**

*Doctor of Technical Sciences, Professor, Deputy Head of the Algorithmic Solutions Department Synergy Design Bureau, Signal Processing Center, 108 Ligovsky Ave., Saint Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Petrenko Pavel Borisovich; **e-mail:** prof.petrenko54@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship support.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Received:** 02.02.2026

**Accepted for publication:** 07.04.2026

### Abstract

The review presents modern achievements in the application of graph neural networks to solve urgent problems in bioinformatics and medicine. The article focuses on the fundamental reasons why graph neural networks should be used to analyze biological and medical data, and the basic principles of their application. The theory of creating graph neural networks is in the trend of artificial intelligence development and provides great prospects for realizing the advantages of machine learning in practice. The effectiveness of their use is due to the ability to generalize heterogeneous information, resistance to incomplete, fuzzy and noisy data; the ability to work with large amounts of information, including graph structures; good adaptation of the models used and compatibility with modern methods of parallel computing. In this regard, progressive achievements have been achieved in biomedical research, traffic forecasting, genomics, applied to knowledge graphs and in other applications. Examples of effective use of graph neural networks in bioinformatics and medicine are given, and future research directions are outlined. It has been shown that the use of GNN significantly increases the accuracy of diagnosis, accelerates the creation and testing of new drugs, and raises the level of interaction between the use of advanced computer technologies and patient treatment.

**Keywords:** graph neural networks (GNN), graph representation training, deep learning on GNN, medical visualization and interpretability of data, recommendation systems for safe and effective medicines, prediction of properties of molecules and protein structure