REVIEW ARTICLE

Artificial Intelligence in Oxidative Stress Research: Algorithm Selection, Biomarker Discovery, and Drug Development: Narrative Review

Negar Mottaghi-Dastjerdi[1]
Paria Sharafi-Badr [2]
Fahimeh Safaeinejad [3]

[1] Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received July 29, 2026; Accepted October 18, 2026)

Abstract

Background and purpose: Oxidative stress arises from disruption of cellular redox homeostasis and an imbalance between the production of reactive oxygen and nitrogen species and antioxidant defences. Its contribution to inflammatory, metabolic, cardiovascular, neurological, and malignant disorders varies across biological contexts. Variability in measurement methods and sampling times, together with the complexity of high-dimensional molecular data, complicates the interpretation of oxidative stress. This narrative review critically evaluates the opportunities and limitations of artificial intelligence in oxidative stress research, biomarker discovery, and drug-candidate prioritisation.

Materials and methods: The literature on redox biology, machine learning, multi-omics integration, cellular imaging, and computational pharmacology was reviewed thematically. Common algorithms were compared according to their underlying principles, suitability for specific biological questions and data types, and reported applications. Particular attention was paid to sample size, data quality, feature selection, information leakage, validation strategies, and the distinction between statistical associations and biological mechanisms.

Results: Random Forest and boosting approaches are suitable for identifying nonlinear patterns in tabular data. Support vector machines can classify high-dimensional observations, while LASSO and recursive feature elimination using support vector machines support feature selection. Deep neural networks, particularly convolutional architectures, enable the analysis of cellular images and mitochondrial phenotypes. Integration of transcriptomic, proteomic, and metabolomic data may improve the prioritisation of candidate biomarkers related to antioxidant defences. Quantitative structure-activity relationship modelling and predictions of absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) can assist in the early screening of candidate compounds. However, high predictive performance alone does not establish causality, confirm mechanistic validity, or demonstrate clinical benefit.

Conclusion: Artificial intelligence can support hypothesis generation, biomarker prioritisation, and the design of more focused studies by integrating molecular, imaging, and clinical data in oxidative stress research. Algorithm selection should be guided by the biological question and data structure rather than predictive accuracy alone. Independent biological experiments, transparent reporting, standardised measurements, external validation, and prospective evaluation of clinical utility remain essential before computational findings can be used to inform diagnosis or treatment. Computational findings should be independently validated using external datasets and biological experiments.

Keywords: oxidative stress, artificial intelligence, machine learning, biomarkers, reactive oxygen species, precision medicine, drug discovery

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (263): 269-284 (Persian).

Corresponding Author: Fahimeh Safaeinejad - School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: fahimehsafaei@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۳ آبان سال ۱۴۰۵ (۲۸۴-۲۶۹)

هوش مصنوعی در پژوهش استرس اکسیداتیو: انتخاب الگوریتم، شناسایی نشانگرهای زیستی و کشف دارو: مروری

نگار متقی دستجردی[۱]
پریا شرفی بدر[۲]
فهیمه صفائی نژاد[۳]

چکیده

سابقه و هدف: استرس اکسیداتیو حاصل اختلال در تنظیم ردوکس سلولی و برهم‌کنش پیچیده گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن با سامانه‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی است. تغییرات این فرایند در بیماری‌های التهابی، متابولیک، قلبی‌عروقی، عصبی و سرطان اهمیت دارند، اما تفسیر آن‌ها به دلیل ناهمگنی نمونه‌ها، وابستگی به زمان و پیچیدگی داده‌های مولکولی دشوار است. هدف این مرور، بررسی انتقادی ظرفیت‌ها و محدودیت‌های هوش مصنوعی در تحلیل استرس اکسیداتیو، شناسایی نشانگرهای زیستی و اولویت‌بندی ترکیبات دارویی است.

مواد و روش ها: این مطالعه به‌صورت مرور روایتی و بر پایه بررسی موضوعی منابع مرتبط با زیست‌شناسی ردوکس، یادگیری ماشین، داده‌های چندأمیکس، تصویربرداری سلولی و فارماکولوژی محاسباتی تدوین شد. سازوکار الگوریتم‌ها، تناسب آن‌ها با پرسش زیستی و نوع داده، نمونه‌های کاربردی و محدودیت‌های روش‌شناختی مقایسه شدند. در ارزیابی شواهد، به کیفیت داده، تعداد نمونه، انتخاب ویژگی، نشت اطلاعات، روش‌های اعتبارسنجی و تمایز میان ارتباط آماری و اثبات سازوکار زیستی توجه شد.

یافته‌ها: الگوریتم جنگل تصادفی (Random Forest) و روش‌های تقویتی (Boosting) برای تحلیل روابط غیرخطی در داده‌های جدولی مناسب‌اند. ماشین بردار پشتیبان (SVM) در طبقه‌بندی داده‌های پُربعد و روش‌های LASSO و SVM-RFE در انتخاب ویژگی کاربرد دارند. شبکه‌های عصبی عمیق، به‌ویژه مدل‌های کانولوشنی، امکان تحلیل تصاویر سلولی و الگوهای میتوکندریایی را فراهم می‌کنند. ادغام داده‌های چندأمیکس می‌تواند اولویت‌بندی نشانگرهای مرتبط با دفاع آنتی‌اکسیدانی را بهبود دهد.

استنتاج: هوش مصنوعی می‌تواند با تحلیل هم‌زمان داده‌های مولکولی، تصویری و بالینی به تولید فرضیه، انتخاب نشانگر و طراحی پژوهش‌های هدفمند درباره استرس اکسیداتیو کمک کند. انتخاب الگوریتم باید متناسب با ماهیت داده و هدف پژوهش باشد و نتایج با آزمون‌های زیستی مستقل تأیید شوند. استانداردسازی اندازه‌گیری‌ها، گزارش شفاف روش‌ها، اعتبارسنجی خارجی و بررسی سودمندی بالینی برای انتقال یافته‌های محاسباتی به کاربردهای تشخیصی و درمانی ضروری است. این یافته‌ها باید در مطالعات مستقل و با نمونه‌های کافی ارزیابی شوند. کیفیت داده‌ها و پایداری نتایج در جمعیت‌های متفاوت نیز باید بررسی شوند.

واژه های کلیدی: استرس اکسیداتیو، هوش مصنوعی، یادگیری ماشین، بیومارکر، گونه‌های فعال اکسیژن، پزشکی دقیق، کشف دارو.

مولف مسئول: فهیمه صفایی نژاد- تهران، شاهین شمالی، بلوار کبیری طامه، خیابان شهید بصارتی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ایران
E-mail: fahimehsafaei@gmail.com

۱. دانشیار، دپارتمان فارماکوگنوزی و بیوتکنولوژی دارویی،دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. استادیار، دپارتمان فارماکوگنوزی و بیوتکنولوژی دارویی،دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی ایران، تهران، ایران.
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۵/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۵/۲۰ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۷/۲۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

مقدمه

استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که تولید گونه‌های واکنش‌پذیر یا اختلال در حذف و ترمیم آثار آن‌ها، تعادل تنظیم ردوکس سلول را بر هم بزند(۳-۱). گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS)، از جمله سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، و گونه‌های فعال نیتروژن (Reactive Nitrogen Species; RNS)، از جمله نیتریک‌اکسید و پراکسی‌نیتریت، در غلظت‌های کنترل‌شده در پیام‌رسانی سلولی و پاسخ ایمنی نقش دارند(۴)؛ ازاین‌رو، وجود آن‌ها به‌تنهایی نشانه آسیب نیست. افزایش پایدار یا نابجای این گونه‌ها می‌تواند موجب پراکسیداسیون لیپید، اکسیداسیون پروتئین، آسیب به اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک (DNA) و اختلال میتوکندری شود. محل تولید، مدت مواجهه و توان سامانه‌های آنتی‌اکسیدانی در تعیین پیامد زیستی اهمیت دارند.

منابع تولید ROS به زنجیره انتقال الکترون میتوکندری محدود نمی‌شوند و اکسیدازهای وابسته به نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH)، پراکسی‌زوم‌ها و برخی واکنش‌های آنزیمی نیز در آن مشارکت دارند(۵). در مقابل، سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase; SOD)، کاتالاز (Catalase; CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase; GPx) و گلوتاتیون احیاشده (Reduced Glutathione; GSH) اجزای مرتبط یک شبکه دفاعی هستند. مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde; MDA) از شاخص‌های متداول پراکسیداسیون لیپیدی است، اما مقدار آن به نوع نمونه، روش اندازه‌گیری و شرایط زیستی وابسته است و به‌تنهایی وضعیت ردوکس فرد را نشان نمی‌دهد(۶). در نتیجه، مطالعه استرس اکسیداتیو نیازمند تفسیر هم‌زمان شاخص‌های مولکولی، متابولیک و بالینی است(۷).

اختلال تنظیم ردوکس با التهاب، تغییرات متابولیک و مرگ سلولی در بیماری‌هایی نظیر سرطان، دیابت، اختلالات قلبی‌عروقی و بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی در ارتباط است، اما الگو و جهت این ارتباط در بافت‌ها و مراحل مختلف بیماری یکسان نیست(۱۰-۸). برای نمونه، ROS ممکن است در سرطان هم در آسیب ژنومی و هم در پاسخ به درمان نقش داشته باشد و در دیابت، تولید میتوکندریایی آن با مسیرهای آسیب ناشی از افزایش قند خون پیوند دارد. در فارماکولوژی نیز پاسخ به آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند به دوز و زمینه زیستی وابسته باشد(۱۱)؛ بنابراین اتکا به یک نشانگر یا فرض رابطه خطی میان دوز و اثر، امکان نتیجه‌گیری نادرست را افزایش می‌دهد(۱۲، ۱۳).

فناوری‌های ژنومیک، ترنسکریپتومیک، پروتئومیک، متابولومیک و تصویربرداری، هزاران متغیر ناهمگون و وابسته به یکدیگر تولید می‌کنند. تحلیل این داده‌ها صرفاً با مقایسه میانگین یک یا چند نشانگر، برهم‌کنش‌های غیرخطی و زیرگروه‌های زیستی را آشکار نمی‌سازد. هوش مصنوعی (Artificial Intelligence; AI) و به‌ویژه یادگیری ماشین (Machine Learning; ML) ظرفیت انتخاب متغیرهای مرتبط، ادغام داده‌ها و ارزیابی الگوهای پیش‌بینی‌کننده را دارند(۱۷-۱۴)؛ بااین‌حال، عملکرد ظاهراً مطلوب یک مدل در داده آموزشی معادل کشف سازوکار یا اعتبار بالینی نیست(۱۸). هدف این مرور روایتی، بررسی انتقادی اصول و تفاوت الگوریتم‌های پرکاربرد AI، نمونه‌های کاربرد آن‌ها در پژوهش استرس اکسیداتیو، فرصت‌های کشف دارو و پزشکی دقیق و ملاحظات روش‌شناختی لازم برای تفسیر قابل اتکای نتایج است.

۲. *هوش مصنوعی و انتخاب الگوریتم متناسب با مسئله زیستی*

در یادگیری نظارت‌شده، الگوریتم از داده‌های دارای برچسب برای پیش‌بینی پیامدی مانند وجود بیماری، شدت آسیب یا مقدار یک شاخص آزمایشگاهی استفاده می‌کند(۱۷، ۱۹). طبقه‌بندی برای پیامدهای گسسته و رگرسیون برای پیامدهای پیوسته به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

کار می‌رود. در یادگیری بدون‌نظارت، هدف یافتن الگوهای پنهان، خوشه‌بندی بیماران یا کاهش ابعاد داده بدون تعریف برچسب نهایی است. انتخاب الگوریتم باید پس از تعیین پرسش زیستی، تعداد نمونه، ابعاد داده و کیفیت برچسب انجام شود؛ به‌کارگیری چند مدل و انتخاب بهترین عدد دقت، بدون طراحی اعتبارسنجی، رویکرد قابل دفاعی نیست(۱۸).

Random Forest از مجموعه‌ای از درخت‌های تصمیم ساخته می‌شود که بر نمونه‌ها و زیرمجموعه‌های تصادفی متغیرها آموزش می‌بینند و خروجی آن‌ها تجمیع می‌شود. این روش روابط غیرخطی و برهم‌کنش‌ها را بدون فرض توزیع خاصی از متغیرها مدل می‌کند و در داده‌های بالینی و نشانگرهای چندگانه کاربرد دارد(۱۸، ۲۰، ۲۱). امکان محاسبه اهمیت متغیرها از مزایای آن است، اما اهمیت مبتنی بر کاهش ناخالصی ممکن است به نفع ویژگی‌های دارای مقادیر متنوع یا متغیرهای هم‌بسته سوگیری داشته باشد؛ افزون بر این، قدرت تعمیم در نمونه‌های کوچک و نامتوازن باید مستقل ارزیابی شود.

Support Vector Machine (SVM) با تعیین مرز جداکننده‌ای که حاشیه میان گروه‌ها را بیشینه می‌کند، برای طبقه‌بندی در فضاهای پُربعد مناسب است؛ نسخه رگرسیونی آن برای پیش‌بینی مقادیر پیوسته به کار می‌رود. استفاده از تابع کرنل امکان مدلسازی مرزهای غیرخطی را فراهم می‌کند، ولی انتخاب کرنل و پارامترها و مقیاس‌بندی متغیرها بر نتیجه اثر دارد(۱۸، ۲۱، ۲۲). در مجموعه‌های دارای هزاران ژن و تعداد نمونه محدود، SVM می‌تواند عملکرد مناسبی داشته باشد، اما خروجی مدل به‌خودی‌خود مشخص نمی‌کند کدام ژن علت بیماری است.

Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)نوعی رگرسیون جریمه‌دار است که با اعمال جریمه قدرمطلق ضرایب، برخی ضرایب را به صفر می‌رساند و هم‌زمان به پیش‌بینی و انتخاب ویژگی کمک می‌کند. این ویژگی برای غربال مجموعه‌های بزرگ ژنی مفید است، اما در حضور متغیرهای به‌شدت هم‌بسته، انتخاب یک ژن به جای ژن دیگرمی‌تواند ناپایدار باشد. در مقابل، Support Vector Machine–Recursive Feature Elimination (SVM-RFE) روشی تکراری برای رتبه‌بندی و حذف ویژگی‌ها بر اساس وزن یا اهمیت آن‌ها در SVM است؛ این روش «انتخاب ویژگی» محسوب می‌شود، نه یک الگوریتم طبقه‌بندی مستقل(۲۰، ۲۱، ۲۳). جایگزین کردن این دو روش بدون توجه به هدف تحلیل درست نیست.

Gradient Boosting برخلاف Random Forest، یادگیرنده‌های ضعیف(معمولاً درخت‌های کم‌عمق) را به‌صورت پیاپی می‌سازد تا خطاهای مرحله پیشین کاهش یابد. XGBoost پیاده‌سازی بهینه‌شده‌ای از این خانواده است که منظم‌سازی، کنترل پیچیدگی و امکانات محاسباتی اضافی دارد. این مدل‌ها برای روابط غیرخطی، داده‌های جدولی بالینی و پیش‌بینی فعالیت مولکول‌ها مناسب‌اند، ولی به تنظیم ابرپارامترها حساس‌اند و در مجموعه‌های کوچک ممکن است بیش‌برازش کنند(۲۶-۲۴). برتری یکی از آن‌ها باید با ارزیابی منصفانه در داده آزمون مستقل نشان داده شود، نه از روی پیچیدگی فنی آن استنباط شود.

شبکه‌های عصبی مصنوعی (Artificial Neural Networks; ANNs) با لایه‌های متصل، روابط پیچیده میان ورودی و پیامد را می‌آموزند(۲۷). در یادگیری عمیق (Deep Learning; DL)، لایه‌های متعدد امکان استخراج سلسله‌مراتبی ویژگی از تصاویر میکروسکوپی، توالی‌ها یا داده‌های چندوجهی را فراهم می‌کنند (۲۸). شبکه‌های عصبی کانولوشنی (Convolutional Neural Networks; CNNs) برای شناسایی الگوهای مکانی تصویر مناسب‌اند(۲۹، ۳۰)؛ بااین‌حال، نیاز به داده کافی، حساسیت به تغییر شرایط تصویربرداری و دشواری توضیح تصمیم مدل از محدودیت آن‌هاست. برای مجموعه‌های اُمیکس با نمونه کم، یک مدل ساده‌تر و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

منظم‌سازی‌شده ممکن است از شبکه عمیق قابل اتکاتر باشد.

کاهش ابعاد و انتخاب ویژگی یکسان نیستند: روش‌هایی مانند تحلیل مؤلفه‌های اصلی(Principal Component Analysis; PCA) متغیرهای جدیدی از ترکیب متغیرهای اولیه می‌سازند، درحالی‌که LASSO یا SVM-RFE زیرمجموعه‌ای از متغیرهای موجود را برمی‌گزینند. PCA به‌طور معمول برچسب بیماری را در ساخت مؤلفه‌ها لحاظ نمی‌کند و ممکن است سیگنال‌های کم‌واریانس ولی مهم از نظر بالینی را تضعیف کند. در مقابل، گزینش متغیر با استفاده از همه نمونه‌ها پیش از تقسیم داده، باعث نشت اطلاعات به مجموعه آزمون و بزرگ‌نمایی عملکرد می‌شود(۱۸، ۳۱).

انتخاب میان این الگوریتم‌ها را می‌توان با دو موقعیت متداول روشن کرد(۱۸، ۲۰، ۲۴). اگر تعداد بیماران محدود و تعداد ژن‌ها بسیار بیشتر از نمونه‌ها باشد، مسئله اصلی کاهش فضای ویژگی و کنترل بیش‌برازش است؛ در چنین شرایطی استفاده از LASSO یا SVM-RFE در داخل حلقه اعتبارسنجی، پیش از آموزش طبقه‌بند، از ورود مستقیم همه ژن‌ها به یک شبکه عمیق دفاع‌پذیرتر است. در مقابل، هنگام بررسی ارتباط چند شاخص سرمی با خطر بیماری در نمونه نسبتاً بزرگ، Random Forest یا XGBoost می‌توانند روابط آستانه‌ای و برهم‌کنش‌ها را بیابند. اگر هدف اندازه‌گیری مستقیم شدت رنگ‌آمیزی یا مورفولوژی میتوکندری باشد، CNN مناسب‌تر است؛ بااین‌حال، برچسب‌های تصویری باید توسط ارزیابی تخصصی قابل اعتماد تعریف شده باشند(۳۰).

هیچ معیار اهمیت ویژگی، از جمله رتبه‌بندی درختی، ضریب LASSO یا وزن شبکه عصبی، به‌تنهایی نوع اثر زیستی را مشخص نمی‌کند. دو ژن ممکن است به دلیل حضور در مسیر مشترک، ارتباط با ترکیب سلولی نمونه یا عامل مخدوشگر، قدرت پیش‌بینی مشابهی داشته باشند. راه مناسب آن است که فهرست نامزدها در داده مستقل ارزیابی شود، ثبات رتبه آن‌ها گزارش شود و در مرحله بعد با سنجش پروتئینی یا مداخله عملکردی آزموده شوند(۱۶، ۲۰، ۲۱، ۳۲). حتی توافق چند الگوریتم ممکن است حاصل استفاده آن‌ها از یک مجموعه داده واحد باشد؛ ازاین‌رو، «توافق روش‌ها» را نباید با «تأیید مستقل» یکسان دانست (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. مقایسه کاربردها و محدودیت‌های الگوریتم‌های پرکاربرد در پژوهش استرس اکسیداتیو

الگوریتم	کاربرد مناسب	مزیت و محدودیت اصلی
Random Forest	طبقه‌بندی و رگرسیون؛ داده جدولی و غیرخطی	تاب‌آوری نسبی به برهم‌کنش‌ها؛ سوگیری اهمیت متغیر و خطر بیش‌برازش در نمونه کوچک
SVM	طبقه‌بندی پُربعد؛ رگرسیون با نسخه مناسب	کارآمد در داده با ویژگی‌های زیاد؛ وابستگی به مقیاس‌بندی، کرنل و تنظیم پارامترها
LASSO	انتخاب ویژگی و رگرسیون جریمه‌دار	مدل کم‌متغیر؛ ناپایداری گزینش میان ژن‌های هم‌بسته
SVM-RFE	رتبه‌بندی و حذف تکراری ویژگی‌ها	مناسب اولویت‌بندی ژن‌ها؛ پرهزینه و حساس به نحوه اعتبارسنجی
Gradient Boosting / XGBoost	طبقه‌بندی و رگرسیون در داده جدولی	مدل‌سازی روابط پیچیده؛ نیازمند کنترل پیچیدگی و تنظیم ابرپارامترها
ANN / Deep Learning / CNN	تصاویر، سیگنال‌ها و داده‌های چندوجهی	استخراج خودکار ویژگی؛ نیاز داده و محدودیت تفسیرپذیری
PCA	کاهش ابعاد و نمایش الگوهای کلی	فشرده‌سازی داده؛ لزوماً حفظ‌کننده ویژگی‌های پیش‌بینی‌کننده نیست

در مطالعات استرس اکسیداتیو، معیار عملکرد نیز باید با پرسش هماهنگ باشد. برای طبقه‌بندی بیماران، حساسیت، ویژگی، سطح زیر منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve; AUROC) و در پیامدهای کم‌شیوع، دقت مثبت یا سطح زیر منحنی دقت-بازخوانی اهمیت دارد. برای پیش‌بینی مقدار MDA یا فعالیت آنزیم‌ها، خطای مطلق و ریشه میانگین مربعات خطا قابل استفاده‌اند. افزون بر قدرت تفکیک، کالیبراسیون احتمال‌ها، پایداری ویژگی‌های انتخاب‌شده و عملکرد در زیرگروه‌ها باید گزارش شوند. اعتبارسنجی متقاطع تودرتو برای تنظیم مدل و ارزیابی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

جداگانه در مجموعه آزمون یا مرکز مستقل، خطر خوش‌بینی را کاهش می‌دهد(۱۸، ۳۲، ۳۳).

۳. *کاربرد الگوریتم‌ها در پژوهش‌های استرس اکسیداتیو*

داده‌های ردوکس از نظر مقیاس، زمان نمونه‌گیری، روش سنجش و نوع بافت یکسان نیستند(۱۴، ۱۶، ۳۱، ۳۴). پیش از ساخت مدل لازم است کیفیت نمونه‌ها، داده‌های گمشده، اثر دسته آزمایشگاهی، متغیرهای مخدوشگر و توازن کلاس‌ها بررسی شود. در مطالعات باکتریایی نیز نشان داده شده است که پاسخ سلولی به استرس اکسیداتیو می‌تواند ناهمگون باشد (۳۵). شاخص‌های اکسیدانی، آنتی‌اکسیدانی و التهابی ممکن است به‌شدت هم‌بسته باشند؛ ازاین‌رو، ورود هم‌زمان آن‌ها به مدل بدون کنترل وابستگی و ارزیابی پایداری، تفسیر زیستی را دشوار می‌کند. اتصال الگوریتم به یک فرضیه مشخص ردوکس و سپس تأیید مستقل یافته‌ها، از صرف افزایش دقت مدل ارزشمندتر است.



تصویر شماره ۱. چارچوب مفهومی کاربرد هوش مصنوعی (AI) در داده‌های آزمایشگاهی، چندأمیکس، تصویر و اطلاعات بالینی و تبدیل آن‌ها به فرضیه‌های زیستی و نامزدهای تشخیصی و دارویی. تصویر از نسخه اولیه مقاله حفظ شده است.

برای متغیرهای ردوکس، زمان نمونه‌برداری اهمیت ویژه‌ای دارد(۳)؛ سطح یک محصول پراکسیداسیون ممکن است پاسخ لحظه‌ای به محرک باشد، درحالی‌که تغییر بیان آنزیم دفاعی، سازگاری دیرتر سلول را منعکس کند. ادغام داده‌هایی که در زمان‌های متفاوت جمع‌آوری شده‌اند بدون مدل مناسب، می‌تواند هم‌بستگی ساختگی ایجاد کند(۷). به همین ترتیب، تغییر نسبت سلول‌های ایمنی در نمونه خون می‌تواند ظاهراً الگوی ژنی مرتبط با استرس اکسیداتیو ایجاد کند، بی‌آنکه بیان ژن در هر سلول تغییر کرده باشد. در مطالعه‌های چندأمیکس، ثبت نوع بافت، زمان، روش پردازش و ساختار گروه‌های مطالعه برای تفسیر ضروری است(۳۱).

پیش‌پردازش داده‌ها تنها مسئله‌ای فنی نیست، زیرا هر تصمیم در این مرحله می‌تواند معنای زیستی امضای اکسیداتیو را تغییر دهد(۱۴، ۱۶، ۳۴). برای نمونه، جایگزینی مقادیر گمشده در سنجه‌های کمّی پراکسیداسیون، حذف نمونه‌های پرت و تصحیح اثر دسته باید بر اساس دلیل غیبت داده و طرح نمونه‌گیری انجام شود. اگر نمونه‌های بیمار و کنترل در روزها یا دستگاه‌های متفاوت اندازه‌گیری شده باشند، مدل ممکن است به‌جای زیست‌شناسی بیماری، ویژگی روز آزمایش را بیاموزد(۱۸). تفکیک داده آموزش و آزمون باید پیش از برآورد پارامترهای نرمال‌سازی، انتخاب ژن و تنظیم مدل صورت گیرد تا اطلاعات مجموعه آزمون به فرایند یادگیری نفوذ نکند. در مطالعات دارای اندازه‌گیری تکراری، همه‌ی مشاهدات یک فرد باید در یک بخش قرار گیرند (تصویر شماره ۱).

۴. *ادغام چندأمیکس و انتخاب نشانگر*

ادغام ترنسکریپتوم، پروتئوم و متابولوم می‌تواند تفاوت میان تغییر بیان ژن و پیامد عملکردی آن را نشان دهد. در پژوهشی درباره دیابت نوع یک، ترکیب داده‌های ترنسکریپتومی و پروتئومی با Random Forest و SVM-RFE به اولویت‌بندی GPX3 انجامید(۲۰، ۳۱) ؛ این یافته به ارتباط احتمالی دفاع آنتی‌اکسیدانی با فنوتیپ بیماری اشاره می‌کند، نه اینکه به‌تنهایی ارزش تشخیصی بالینی ژن را اثبات کند. در نارسایی قلبی، تلفیق داده‌های تک‌سلولی و بیان ژنی توده‌ای، LUM و PCOLCE2 را به‌عنوان نامزدهای مرتبط با استرس اکسیداتیو مطرح کرد(۳۶). مزیت ادغام، بازیابی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

اطلاعات مکمل لایه‌ها و محدودیت مهم آن، تفاوت اندازه نمونه و پوشش داده میان لایه‌هاست.

در پریودنتیت، ترکیب تحلیل تک‌سلولی با LASSO، SVM-RFE و Random Forest به انتخاب CASP3، IL1B و TXN کمک کرد(۲۱). استفاده از چند الگوریتم می‌تواند نشانه‌ای از پایداری انتخاب باشد، اما توافق آن‌ها تضمین‌کننده استقلال داده یا صحت مکانیسم نیست. در بیماری کبد چرب نیز شبکه هم‌بیانی وزن‌دار ژنی (Weighted Gene Co-expression Network Analysis; WGCNA) همراه با روش‌های انتخاب ویژگی برای شناسایی نامزدهای CDKN1B و TFAM استفاده شد(۲۳)؛ این مثال در بخش کاربرد نشان می‌دهد ارزش مدل زمانی افزایش می‌یابد که یافته در نمونه یا مجموعه داده مستقل بررسی شود.

برای تبدیل مجموعه ژن‌های منتخب به یک نشانگر قابل‌استفاده، باید روشن شود اندازه‌گیری در چه نوع نمونه‌ای امکان‌پذیر است و آیا مدل در سن، جنس، شدت بیماری یا آزمایشگاه‌های مختلف پایدار می‌ماند (۲۰، ۲۱، ۲۳، ۳۳، ۳۶). گزینش صدها نامزد و گزارش چند ژن نهایی تنها مرحله اکتشافی است؛ در گام بعد، ارزش افزوده آن‌ها در برابر شاخص‌های رایج، حساسیت به پلتفرم سنجش و توافق اندازه‌گیری میان مراکز اهمیت دارد. در مطالعه‌های مقطعی، حتی تمایز مطلوب بیمار و فرد سالم لزوماً پیش‌بینی رخداد آینده یا پاسخ درمانی را نشان نمی‌دهد. بنابراین کاربرد عبارت «نشانگر تشخیصی تأییدشده» مستلزم شواهدی فراتر از تحلیل یک پایگاه داده است.

نتایج حاصل از الگوریتم‌های انتخاب ویژگی باید در بافت سنجش‌های زیستی نیز بررسی شوند(۳، ۶، ۷، ۲۰). ژنی که از نظرآماری با بیماری مرتبط است، ممکن است در سطح پروتئین تغییر مشابهی نشان ندهد؛ همچنین فعالیت یک آنزیم آنتی‌اکسیدانی الزاماً از مقدار رونوشت آن قابل استنباط نیست. برای افزایش قابلیت استفاده از یک پنل نشانگری، مناسب است شاخص‌هایی از مسیرهای مکمل، مانند تولید ROS، محصولات آسیب لیپیدی و ظرفیت دفاعی، همراه با متغیرهای بالینی آزموده شوند. بااین‌حال، افزودن بی‌ضابطه متغیرها هزینه آزمایش و خطر بیش‌برازش را افزایش می‌دهد؛ ارزش پنل باید در مقابل مجموعه‌ای کوچک‌تر و از پیش مشخص‌شده سنجیده شود.

۵. طبقه‌بندی بیماری، پیش‌آگهی و تحلیل تصویر

در مدل‌سازی تشخیصی باید روشن باشد که الگوریتم «وضعیت اکسیداتیو» را مستقیماً پیش‌بینی می‌کند یا از ویژگی‌های مرتبط با آن برای تفکیک افراد بیمار و سالم استفاده می‌کند(۳۳، ۳۷). در یک تحلیل ترنسکریپتوم خون برای آلزایمر، مدل SVM توانست بیماران را طبقه‌بندی و مسیرهای مرتبط با میتوکندری و ROS را برجسته کند(۲۲)؛ بااین‌حال، عملکرد گزارش‌شده در یک مجموعه داده نباید بدون آزمون خارجی به جمعیت بالینی تعمیم یابد. در پره‌اکلامپسی نیز تحلیل WGCNA و الگوریتم‌های انتخاب ویژگی، LEP را به‌عنوان نشانگر احتمالی مطرح کرد (۳۷). معیار مناسب موفقیت، تکرارپذیری و افزوده شدن ارزش پیش‌بینی نسبت به متغیرهای بالینی متداول است.

در تحلیل تصویری، CNNs می‌توانند شکل و توزیع میتوکندری، تغییرات ظاهری سلول و پاسخ فنوتیپی پس از مواجهه با عوامل اکسیدان را اندازه‌گیری کنند(۳۰- ۲۸) برای مثال، مدل‌های کانولوشنی برای بخش‌بندی تصاویر سلول‌های تیمارشده و تحلیل اختلال میتوکندری به کار رفته‌اند و اثر ترکیبات کوچک با الگوهای مورفولوژیک-عملکردی میتوکندری سنجیده شده است. این مزیت به‌ویژه در کاهش وابستگی به مشاهده‌گر مهم است، اما تصاویر باید با شرایط نوردهی، بزرگ‌نمایی و تجهیزات متفاوت آزموده شوند. همچنین تغییر فنوتیپ تصویری الزاماً معادل تغییر مستقیم ROS نیست و به سنجش زیست‌شیمیایی مکمل نیاز دارد.

تفاوت میان قطعه‌بندی تصویر و طبقه‌بندی تصویر نیز در طراحی مطالعه اهمیت دارد(۲۹، ۳۰). قطعه‌بندی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

برای تعیین مرز میتوکندری یا سلول و استخراج اندازه، تراکم و پراکندگی استفاده می‌شود، اما طبقه‌بندی به هر تصویر یا سلول یک برچسب اختصاص می‌دهد(۲۸). دقت زیاد در سطح تصویر ممکن است به دلیل حضور تصاویر متعدد از یک نمونه زیستی واحد، بیش از حد خوش‌بینانه باشد؛ تقسیم آموزش و آزمون باید در سطح بیمار، حیوان یا کشت مستقل صورت گیرد، نه صرفاً در سطح فایل تصویر. استانداردسازی رنگ‌آمیزی و گزارش خطای ارزیابی مرجع انسانی برای استفاده قابل تکرار از CNN ضروری است.

در مقایسه‌ی دو مدل تصویری، تعیین واحد واقعی مشاهده اهمیت بنیادی دارد(۲۹، ۳۰). اگر از یک بافت ده‌ها تصویر استخراج شود، شمار زیاد تصاویر نباید به‌عنوان شمار نمونه‌های زیستی مستقل گزارش شود. علاوه بر ارزیابی طبقه‌بندی، اختلاف میان اندازه‌گیری خودکار و ارزیابی دستی معتبر باید برای ویژگی‌هایی مانند تعداد، طول یا پیوستگی میتوکندری بررسی شود(۳۰). مدلی که یک شرایط رنگ‌آمیزی را به‌خوبی تشخیص می‌دهد، ممکن است با تغییر میکروسکوپ یا روش آماده‌سازی نمونه عملکرد خود را از دست بدهد. ترکیب تصویر با سنجه‌های واقعی ROS و بقای سلولی در صورت طراحی مناسب می‌تواند این ابهام را کاهش دهد؛ تصویر به‌تنهایی جانشین اندازه‌گیری مستقیم وضعیت ردوکس نیست.

۶. مدل‌سازی شبکه‌های زیستی و تفسیر سازوکار

شبکه‌های برهم‌کنش پروتئینی (Protein–Protein Interaction; PPI)، WGCNA و تحلیل غنی‌سازی مسیرها می‌توانند ژن‌های منتخب مدل را در بستر زیستی قرار دهند(۳۱، ۳۲). در مطالعه سکته ایسکمیک، تلفیق تحلیل شبکه و LASSO/SVM-RFE نامزدهایی را معرفی کرد که بخشی از آن‌ها با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی (Quantitative Polymerase Chain Reaction; qPCR) بررسی شدند(۳۸). این نوع تأیید بیان ژن، با اثبات نقش علّی یک مسیر تفاوت دارد. همچنین ویژگی مرکزی در شبکه ممکن است تحت تأثیر پوشش پایگاه‌های اطلاعاتی قرار گیرد؛ بنابراین نتیجه‌گیری سازوکارمحور نیازمند آزمون عملکردی مستقل و توجه به نوع سلول و زمان نمونه‌گیری است.

در پژوهش متقی‌دستجردی و همکاران، تحلیل شبکه‌های ژنی سرطان معده ژن‌های مرتبط با عملکرد میتوکندری را برجسته کرد(۳۹). خوشدل و همکاران نیز از تحلیل شبکه برای معرفی ژن‌های نامزد پیش‌آگهی و مسیر PI3K-Akt استفاده کردند(۴۰). این دو مطالعه شواهد مستقیم آسیب اکسیداتیو یا اعتبار بالینی نشانگرهای ردوکس نیستند.

شواهد تجربی نشان می‌دهند که ارزیابی آسیب اکسیداتیو به یک خروجی محدود نمی‌شود. در مطالعه Hashemzaei و همکاران با مشارکت صفائی‌نژاد، مواجهه هپاتوسیت‌های موش صحرایی با آنتیموان با تولید ROS، پراکسیداسیون لیپیدی و اختلال عملکرد میتوکندری همراه بود و دستکاری دفاع آنتی‌اکسیدانی بر پاسخ سلولی اثر گذاشت(۴۱). چنین مجموعه‌ای از سنجه‌ها نمونه مناسبی برای توضیح نیاز به مدل‌سازی چندمتغیره است؛ بااین‌حال، در آن پژوهش الگوریتم AI به کار نرفته و نباید نتیجه آن به‌عنوان اثربخشی یادگیری ماشین معرفی شود. اگر داده‌های مشابه در چند سطح دوز و زمان جمع‌آوری شوند، مدل می‌تواند برای شناسایی الگوی مشترک آسیب یا اولویت‌بندی آزمون‌های بعدی به کار رود، مشروط بر آنکه نتایج در آزمایش مستقل تأیید شوند.

۷. هوش مصنوعی در کشف و توسعه ترکیبات آنتی‌اکسیدانی

در پژوهش دارویی، AI می‌تواند مرحله اولویت‌بندی هدف و ترکیب را تسریع کند، ولی توان مهار یک رادیکال در آزمون شیمیایی به‌تنهایی پیش‌بینی‌کننده اثربخشی در بافت زنده نیست(۲۴). در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

مرور متقی‌دستجردی و سلطانی‌رضایی‌راد، کاربردهای هوش مصنوعی در شیمی دارویی، کشف و توسعه دارو و پیش‌بینی سمیت بررسی شده است(۴۲). در غربالگری مجازی، الگوریتم‌ها از اطلاعات ساختار شیمیایی، شواهد فعالیت و نتایج اتصال مولکولی برای محدود کردن فهرست ترکیبات استفاده می‌کنند(۴۳). روش ساختارمحور، برهم‌کنش با هدف مولکولی را می‌سنجد و روش لیگاندمحور از شباهت ترکیبات دارای فعالیت شناخته‌شده بهره می‌برد. امتیاز بالای داکینگ یا احتمال فعالیت مدل باید با آزمون زیستی، کنترل مثبت و ارزیابی اختصاصیت اثر تأیید شود.

در مدل‌های رابطه کمی ساختار- فعالیت (Quantitative Structure–Activity Relationship; QSAR)، توصیفگرهای مولکولی مانند قطبیت، ویژگی‌های الکترونی و گروه‌های عاملی به فعالیت تجربی مرتبط می‌شوند(۲۰، ۴۴). کاربرد ML در پیش‌بینی فعالیت آنتی‌اکسیدانی از ساختار شیمیایی گزارش شده است. در یک مجموعه شامل ۱۹۱۱ ترکیب دارای نتایج آزمون ۲،۲-دی‌فنیل-۱-پیکریل‌هیدرازیل (۲،۲-Diphenyl-1-picrylhydrazyl; DPPH)، مدل تلفیقی از Extra Trees، Gradient Boosting و XGBoost برای برآورد غلظت مهارکننده ۵۰ درصدی (Half-maximal Inhibitory Concentration; IC50) استفاده شد(۲۵). این مطالعات کارکرد مدل در غربال اولیه را نشان می‌دهند، اما تفاوت شرایط آزمون‌ها، دامنه شیمیایی داده آموزشی و اختلاف آزمون بی‌شیمیایی با اثر سلولی باید هنگام تفسیر در نظر گرفته شود.

پیش‌بینی جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity; ADMET) برای شناسایی زودهنگام ترکیبات با خطر دسترسی زیستی ناکافی یا سمیت بالقوه ضروری است(۴۵). مدل‌ها می‌توانند ویژگی‌هایی مانند نفوذپذیری، مهار آنزیم‌های متابولیزه‌کننده و سمیت احتمالی کبد و قلب را برآورد کنند، اما نتیجه آن‌ها وابسته به دامنه شیمیایی و کیفیت داده آموزشی است. به همین دلیل، فعالیت ضدرادیکالی، پیش‌بینی اتصال و پروفایل ADMET باید همراه با داده واقعی سلولی و آزمایش‌های پیش‌بالینی بررسی شوند.

بازاستفاده دارویی با استفاده از متن‌کاوی و گراف‌های دانش، ارتباط‌های نامشهود میان دارو، ژن و بیماری را اولویت‌بندی می‌کند. برای نمونه، یک مطالعه مبتنی بر متون علمی، آنتی‌هیستامین‌ها را برای بررسی احتمالی در پارکینسون پیشنهاد کرد و استرس اکسیداتیو و التهاب را از مسیرهای محتمل دانست(۴۶)؛ این نتیجه شاهد اثربخشی درمانی نیست. مدل‌های مولد نیز قادرند ساختارهای شیمیایی تازه پیشنهاد کنند، ولی سنتزپذیری، پایداری، ایمنی و فعالیت واقعی آن‌ها باید ارزیابی شود(۴۷). نمونه طراحی مهارکننده‌های DDR1 با یادگیری عمیق، قابلیت این رویکرد در کشف دارو را نشان داده است، نه اثبات ساخت آنتی‌اکسیدان بالینی با همین روش(۴۸).

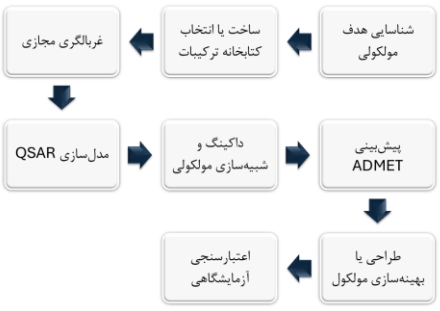
ارتباط شاخص‌های ردوکس با پیامد عملکردی در مدل حیوانی نیز یک مسئله چندمتغیره است(۷، ۱۸). در پژوهش صفائی‌نژاد و همکاران درباره عصاره آبی گل‌گاوزبان ایرانی (Echium amoenum) در مدل خستگی حاد موش صحرایی، شاخص‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه با سنجه‌های زیستی و عملکردی بررسی شدند(۴۹). اهمیت این نمونه برای موضوع حاضر در تنوع نوع پیامدهاست: تغییر یک آنزیم به‌تنهایی برای نتیجه‌گیری درباره بهبود عملکرد کافی نیست و باید همراه با شاخص‌های دیگر تفسیر شود. امکان استفاده آتی از Random Forest یا مدل‌های رگرسیونی برای شناخت الگوهای مرتبط، پیشنهاد روش‌شناختی است و نباید به پژوهش اصلی که بر سنجش تجربی استوار بوده نسبت داده شود.

در طراحی QSAR، تصادفی‌سازی ساده ترکیبات میان آموزش و آزمون ممکن است مولکول‌های بسیار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

مشابه را در هر دو مجموعه قرار دهد و برآوردی خوش‌بینانه از توان پیش‌بینی ایجاد کند(۲۵، ۲۶). جداسازی بر مبنای اسکلت شیمیایی یا ارزیابی روی ترکیباتی از خانواده ساختاری متفاوت، آزمونی سخت‌گیرانه‌تر برای قابلیت تعمیم است(۲۴، ۴۳). همچنین اگر داده فعالیت از آزمون‌های متفاوت با pH، محیط واکنش و روش گزارش غیرهمسان آمده باشد، برچسب‌ها پیش از آموزش باید از نظر قابلیت مقایسه بررسی شوند. این ملاحظات به‌ویژه زمانی مهم‌اند که خروجی مدل برای انتخاب ترکیبات پرهزینه جهت سنتز یا آزمون حیوانی استفاده شود.

برای انتخاب ترکیب پیشرو، بهینه‌سازی هم‌زمان چند هدف ضرورت دارد: فعالیت شیمیایی، قابلیت نفوذ به بافت هدف، پایداری متابولیک، احتمال تداخل دارویی و سمیت(۲۴، ۲۵). ترکیبی که در آزمون DPPH قدرت بالایی دارد ممکن است به‌دلیل ناپایداری یا متابولیسم سریع در بدن اثر محافظتی نشان ندهد. در مقابل، یک مولکول با فعالیت مستقیم ضعیف‌تر ممکن است با تعدیل مسیر دفاع درون‌زاد، پاسخ سلولی متفاوتی ایجاد کند. ازاین‌رو، رتبه‌بندی الگوریتمی باید با آزمون چندمقیاسی و تعریف روشن مکانیسم مطلوب همراه باشد، نه با یک شاخص فعالیت منفرد(۷، ۴۵).



تصویر شماره ۲. مراحل پیشنهادی پژوهش محاسباتی برای اولویت‌بندی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی؛ خروجی محاسباتی تنها پس از اعتبارسنجی آزمایشگاهی و ارزیابی ایمنی قابل تفسیر است. تصویر از نسخه اولیه مقاله حفظ شده است.

یک مشکل ویژه ترکیبات آنتی‌اکسیدانی، پاسخ وابسته به دوز و زمینه است(۱۱، ۵۰). در مدل تجربی آسیب ناشی از آرسنیک، اثر کورکومین در غلظت‌های مختلف یکسان نبود و پاسخ محافظتی در دوز پایین‌تر در دوزهای بیشتر الزاماً تکرار نشد(۱۳). مدل‌سازی غیرخطی می‌تواند برای اولویت‌بندی دوزهای قابل آزمون مفید باشد؛ بااین‌حال، چنین الگویی باید از آزمایش‌های چنددوزی واقعی آموخته شود و نتایج آن بدون داده انسانی به توصیه بالینی تبدیل نشود.

مطالعه آرسنیک و کورکومین با مشارکت صفائی‌نژاد نکته دیگری را روشن می‌کند: ترکیبی با برچسب کلی «آنتی‌اکسیدان» ممکن است در بازه‌های غلظتی مختلف پاسخ یکسانی ایجاد نکند(۱۳). برای مدل‌سازی چنین رابطه‌ای، تعریف پیامد مانند بقای سلولی یا تغییر ROS، ثبت سطح پایه آسیب، وارد کردن زمان و غلظت و مقایسه با مدل ساده دوز-اثر ضروری است(۱۱، ۵۰). الگوریتم منعطف اگر تنها چند نقطه غلظتی داشته باشد، ممکن است منحنی پیچیده‌ای ترسیم کند که پشتوانه تجربی ندارد. در این شرایط افزایش شمار دوزهای آزموده‌شده و تکرار زیستی مستقل، اغلب از به‌کارگیری مدلی پیچیده‌تر سودمندتر است (تصویر شماره ۲).

۸. پزشکی دقیق و امکان انتقال یافته‌ها به بالین

متقی‌دستجردی و سلطانی‌رضایی‌راد در مروری دیگر، کاربرد هوش مصنوعی را در تحلیل مقاومت دارویی سرطان معده و درمان دقیق بررسی کردند(۵۱)؛ این شواهد را نمی‌توان تأیید اثربخشی درمان آنتی‌اکسیدانی دانست.

تفاوت بیماران از نظر مسیرهای التهابی، عملکرد میتوکندری، زمینه ژنتیکی و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی سبب می‌شود یک مداخله در همه افراد اثر یکسان نداشته باشد. مدل‌های چندأمیکس ممکن است گروه‌هایی با الگوهای متفاوت اختلال ردوکس شناسایی کنند و انتخاب افراد برای مطالعات درمانی را هدفمندتر سازند(۲۰، ۳۱). شواهد حاصل از ادغام داده در دیابت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

نوع یک و نارسایی قلبی و نیز مدل‌های متابولومیک بیماری قلبی، قابلیت این رویکرد را در سطح پژوهشی نشان می‌دهند(۳۶، ۵۲). بااین‌حال، یک امضای مولکولی بدون بررسی ارزش افزوده نسبت به معیارهای بالینی، هنوز ابزار معتبر تصمیم‌گیری درمانی نیست.

سامانه‌های پشتیبان تصمیم می‌توانند داده آزمایشگاهی و بالینی را کنار خروجی مدل ارائه کنند؛ موفقیت آن‌ها مستلزم طراحی ارزیابی آینده‌نگر، توضیح عدم‌قطعیت و نظارت پزشک است(۳۳، ۵۳). کارآزمایی تحلیل نوار قلب با AI نمونه‌ای از امکان کاربرد بالینی مدل پیش‌بینی است، اما ارتباط مستقیمی با اثربخشی درمان‌های آنتی‌اکسیدانی ندارد(۵۴). همچنین مطالعات تعامل پزشک و AI نشان داده‌اند که توصیه نادرست مدل می‌تواند بر تصمیم بالینی اثر بگذارد(۵۵). بنابراین در حوزه استرس اکسیداتیو، کاربرد روتین و شخصی‌سازی درمان بیش از هر چیز به اعتبارسنجی چندمرکزی و ارزیابی تأثیر بالینی نیاز دارد(۳۳).

برای کاربرد واقعی پزشکی دقیق باید ترتیب شواهد رعایت شود: ابتدا پایداری امضای ردوکس در داده مستقل اثبات شود(۳، ۳۳)؛ سپس توان آن برای پیش‌بینی پاسخ، جدا از عوامل شناخته‌شده مانند شدت بیماری یا سن، بررسی شود؛ و در نهایت مشخص شود استفاده از این اطلاعات تصمیم درمانی یا پیامد بیمار را بهبود می‌دهد یا خیر. وجود ارتباط آماری میان ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون و بیماری برای انتخاب داروی آنتی‌اکسیدانی ویژه بیمار کافی نیست. همچنین در مداخلاتی که کاهش ROS هدف آن است، باید نقش طبیعی این گونه‌ها در پیام‌رسانی و دفاع ایمنی نیز در نظر گرفته شود(۴).

برای ارزیابی بالینی، بهتر است میزان بهبود مدل نسبت به یک مبنای شفاف مشخص شود(۱۸، ۳۳، ۵۴، ۵۵)؛ برای مثال آیا اضافه شدن چند ژن اکسیداتیو به سن، جنس و شاخص‌های آزمایشگاهی متداول، پیش‌بینی خطر را واقعاً بهبود می‌دهد یا خیر. حتی افزایش AUROC ممکن است به تغییر تصمیم درمانی منجر نشود؛ کیفیت کالیبراسیون، میزان خطای هشدار و پیامدهای تصمیم اشتباه نیز باید سنجیده شوند. در بسیاری از کاربردها، مدل قابل توضیح با تعداد متغیر کمتر ممکن است به دلیل هزینه کمتر و قابلیت بازآزمایی بالاتر انتخاب مناسب‌تری باشد. همچنین مدل حاصل از نمونه‌های بیمارستانی نباید بدون کنترل بر جمعیت عمومی یا افراد بدون علامت تعمیم داده شود.

۹. *محدودیت‌ها، ملاحظات اخلاقی و اولویت‌های پژوهشی*

بزرگ‌ترین محدودیت پژوهش‌های موجود، فاصله میان عملکرد محاسباتی و اعتبار زیستی یا بالینی است(۳۲). بسیاری از مجموعه‌داده‌ها نمونه کوچک، متغیرهای بسیار و تفاوت آشکار در روش نمونه‌برداری دارند(۳۴). نشت اطلاعات هنگام انتخاب ژن، جست‌وجوی گسترده ابرپارامترها، نبود گروه کنترل مناسب و انتشار گزینشی نتایج ممکن است دقت گزارش‌شده را افزایش دهد. لازم است مشخصات نمونه، آماده‌سازی داده، نحوه تقسیم آموزش و آزمون، کنترل عوامل مخدوشگر و فاصله اطمینان شاخص‌های عملکرد به‌روشنی گزارش شود. راهنمای TRIPOD+AI برای گزارش مدل‌های پیش‌بینی بالینی مرتبط است، اما اعتبارسنجی گزارش‌شده را جایگزین نمی‌کند(۳۳).

تفسیرپذیری اهمیت دارد، اما وزن بالای یک ژن در مدل یا نمودار توضیح ویژگی، رابطه علّی آن با آسیب اکسیداتیو را اثبات نمی‌کند(۳۲). در کاربردهای بالینی، سوگیری ناشی از نماینده نبودن جمعیت آموزشی ممکن است به عملکرد نامتوازن در گروه‌های جمعیتی منجر شود(۵۶). حفظ محرمانگی داده‌های ژنتیکی و پزشکی، ثبت تغییرات مدل و روشن بودن مسئولیت نهایی تصمیم نیز ضروری است(۳۴). روش‌هایی مانند یادگیری فدرال می‌توانند اشتراک مستقیم داده خام را

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

کاهش دهند، ولی سوگیری، ناهمگونی و خطرات امنیتی را به‌کلی رفع نمی‌کنند(۵۷).

اولویت آینده باید از افزایش صرف شمار الگوریتم‌ها به طراحی مجموعه‌داده‌های استاندارد و قابل بازتولید، سنجش چندزمانی ردوکس و آزمایش مستقیم فرضیه‌های به‌دست‌آمده از مدل تغییر کند(۳۱، ۳۲). ادغام اطلاعات مولکولی، تصویری و بالینی و استفاده محتاطانه از مدل‌های زبانی یا مولد ممکن است پژوهش را تسریع کند(۴۶)، ولی تولید فرضیه باید از اثبات تجربی تفکیک شود.

در گزارش پژوهش‌های آینده بهتر است همراه با دقت یا AUROC، ویژگی‌های جمعیت، شیوه نمونه‌گیری، دامنه مقادیر نشانگرها و کد یا مشخصات قابل بازسازی مدل- در حدود مجوز و محرمانگی داده- ثبت شود(۳۳، ۳۴). برای پژوهش مبتنی بر بیمار، آزمون برون‌مرکزی، پایش تغییر عملکرد در زمان و مقایسه با روش ساده‌تر باید جزئی از طراحی باشد. در پژوهش کشف دارو نیز گزارش دامنه شیمیایی، نوع آزمون فعالیت و نتایج منفی آزمایشگاهی می‌تواند از انتشار صرف نامزدهای موفق و برآورد بیش‌ازحد سودمندی AI جلوگیری کند(۲۴). این الزامات، هم امکان مقایسه مطالعات را افزایش می‌دهند و هم از تبدیل پیش‌بینی محاسباتی به ادعای بالینی غیرموجه پیشگیری می‌کنند.

کاربرد AI در پژوهش استرس اکسیداتیو زمانی ارزشمند است که پرسش زیستی، ساختار داده و الگوریتم انتخاب‌شده با یکدیگر تناسب داشته باشند. Random Forest و روش‌های Boosting برای الگوهای غیرخطی داده‌های جدولی، SVM برای طبقه‌بندی پُربعد، LASSO و SVM-RFE برای اولویت‌بندی ویژگی‌ها و شبکه‌های عمیق برای تصاویر و داده‌های پیچیده قابلیت‌های متفاوتی دارند؛ هیچ‌یک در همه مسئله‌ها برتر نیست. استفاده از این روش‌ها در کشف نشانگر، اولویت‌بندی ترکیبات و طبقه‌بندی بیماران امیدبخش است، اما تعمیم بالینی به کنترل کیفیت، اعتبارسنجی مستقل و تأیید آزمایشگاهی وابسته خواهد بود.

References

1- Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. Annual Review of Biochemistry 2017;86:715-748.

2- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, etal. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. Arch Toxicol 2023;97(10):2499-2574 PMID: 37597078.

3- Sies H, Mailloux RJ, Jakob U. Fundamentals of redox regulation in biology. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2024;25(9):701-719 PMID: 38689066.

4- Sies H, Belousov VV, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, etal. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. Nat Rev Mol Cell Biol 2022;23(7):499-515 PMID: 35190722

5- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J 2009;417(1):1-13 PMID: 19061483.

6- Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. Anal Biochem 2017;524:13-30 PMID: 27789233.

7- Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. Arch Toxicol 2024;98(5):1323-1367 PMID: 38483584.

8- DeNicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, Gopinathan A, Wei C, Frese K, etal. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. Nature 2011;475(7354):106-109 PMID: 21734707.

9- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S-i, Matsumura T, Kaneda Y, etal. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 2000;404(6779):787-790 PMID: 10783895.

10- Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, etal. Vascular superoxide production by NAD (P) H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. Circ Res 2000;86(9):e85–e90 PMID: 10807876.

11- Moghaddam NSA, Oskouie MN, Butler AE, Petit PX, Barreto GE, Sahebkar A. Hormetic effects of curcumin: What is the evidence? J Cell Physiol 2019;234(7):10060-10071 PMID: 30515809.

12- Pereira CV, Nadanaciva S, Oliveira PJ, Will Y. The contribution of oxidative stress to drug-induced organ toxicity and its detection in vitro and in vivo. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8(2):219-237 PMID: 22248238.

13- Amirmostofian M, Akbari F, Hashemzaei M, Safaeinejad F, Tabrizian K, Arbab H, etal. Hormetic effects of curcumin on oxidative stress injury induced by trivalent arsenic in isolated rat hepatocytes. Avicenna J Phytomed 2023;13(6):641-650 PMID: 38106636.

14- de la Villehuchet AM, Brack M, Dreyfus G, Oussar Y, Bonnefont-Rousselot D, Chapman M, etal. A machine-learning approach to the prediction of oxidative stress in chronic inflammatory disease. Redox Rep 2009;14(1):23-33 PMID: 19161675.

15- Davidovic LM, Laketic D, Cumic J, Jordanova E, Pantic I. Application of artificial intelligence for detection of chemico-biological interactions associated with oxidative stress and DNA damage. Chem Biol Interact 2021;345:109533 PMID: 34051207.

16- Pantic I, Paunovic J, Pejic S, Drakulic D, Todorovic A, Stankovic S, etal. Artificial intelligence approaches to the biochemistry of oxidative stress: Current state of the art. Chemico-Biological Interactions 2022;358:109888.

17- Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, Topol EJ. AI in health and medicine. Nat Med 2022;28(1):31-38 PMID: 35058619.

18- Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. N Engl J Med 2019;380(14):1347-1358 PMID: 30943338.

19- Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine. N Engl J Med 2023;388(25):2398-2399 PMID: 36988595.

20- Luo J, Guo X, Zheng Y, Yang Z, Pei SY, Rao RQ, etal. Integration of multi-omics data and machine learning to identify antioxidant biomarkers in type 1 diabetes. Free Radic Biol Med 2025;236:41-56 PMID: 40339726.

21- Song G, Peng G, Zhang J, Song B, Yang J, Xie X, etal. Uncovering the potential role of oxidative stress in the development of periodontitis and establishing a stable

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

diagnostic model via combining single-cell and machine learning analysis. Front Immunol 2023;14:1181467 PMID: 37475857.

22- Chiricosta L, D'Angiolini S, Gugliandolo A, Mazzon E. Artificial intelligence predictor for Alzheimer's disease trained on blood transcriptome: The role of oxidative stress. Int J Mol Sci 2022;23(9):5237 PMID: 35563628.

23- Wang H, Cheng W, Hu P, Ling T, Hu C, Chen Y, etal. Integrative analysis identifies oxidative stress biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease via machine learning and weighted gene co-expression network analysis. Front Immunol 2024;15:1335112 PMID: 38476236.

24- Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, etal. Applications of machine learning in drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2019;18(6):463-477 PMID: 30976107.

25- Jung J, Moon JO, Ahn SI, Lee H. Predicting antioxidant activity of compounds based on chemical structure using machine learning methods. Korean J Physiol Pharmacol 2024;28(6):527-537 PMID: 39467716.

26- Ghironi S, Viganò EL, Selvestrel G, Benfenati E. QSAR models for predicting the antioxidant potential of chemical substances. J Xenobiot 2025;15(3):80 PMID: 40558863.

27- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med 2019;25(1):44-56 PMID: 30617339.

28- Blanchet L, Smeitink JA, van Emst-de Vries SE, Vogels C, Pellegrini M, Jonckheere AI, etal. Quantifying small molecule phenotypic effects using mitochondrial morpho-functional fingerprinting and machine learning. Sci Rep 2015;5:8035 PMID: 25620325.

29- Aggarwal R, Sounderajah V, Martin G, Ting DSW, Karthikesalingam A, King D, etal. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis. NPJ Digit Med 2021;4(1):65 PMID: 33828217.

30- Nawabi AK, Jinfang S, Abbasi R, Iqbal MS, Heyat MBB, Akhtar F, etal. Segmentation of Drug-Treated Cell Image and Mitochondrial-Oxidative Stress Using Deep Convolutional Neural Network. Oxid Med Cell Longev 2022;2022:5641727 PMID: 35663204.

31- Luo Y, Zhao C, Chen F. Multiomics Research: Principles and Challenges in Integrated Analysis. Biodes Res 2024;6:0059 PMID: 39990095.

32- Ghassemi M, Oakden-Rayner L, Beam AL. The false hope of current approaches to explainable artificial intelligence in health care. Lancet Digit Health 2021;3(11):e745-7e50 PMID: 34711379.

33- Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Van Calster B, etal. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. BMJ 2024;385:e078378 PMID: 38626948.

34- Lehne M, Sass J, Essenwanger A, Schepers J, Thun S. Why digital medicine depends on interoperability. NPJ Digit Med 2019;2:79 PMID: 31453374.

35- Choudhary D, Lagage V, Foster KR, Uphoff S. Phenotypic heterogeneity in the

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

bacterial oxidative stress response is driven by cell-cell interactions. Cell Rep 2023;42(3):112168 PMID: 36848288.

36- Li C, Hao R, Li C, Liu L, Ding Z. Integration of single-cell and bulk RNA sequencing data using machine learning identifies oxidative stress-related genes LUM and PCOLCE2 as potential biomarkers for heart failure. Int J Biol Macromol 2025;300:140793 PMID: 39929468.

37- Yu T, Wang G, Xu X, Yan J. Identification and validation of key biomarkers associated with immune and oxidative stress for preeclampsia by WGCNA and machine learning. Front Genet 2025;16:1500061 PMID: 40151199.

38- Li G, Cheng Y, Ding S, Zheng Q, Kuang L, Zhang Y, etal. Identification of key genes associated with oxidative stress in ischemic stroke via bioinformatics integrated analysis. BMC Neurosci 2025;26(1):3 PMID: 39806309.

39- Mottaghi-Dastjerdi N, Ghorbani A, Montazeri H, Guzzi PH. A systems biology approach to pathogenesis of gastric cancer: gene network modeling and pathway analysis. BMC Gastroenterol 2023;23(1):248 PMID: 37482618.

40- Khoshdel F, Mottaghi-Dastjerdi N, Yazdani F, Salehi S, Ghorbani A, Montazeri H, etal. CTGF, FN1, IL-6, THBS1, and WISP1 genes and PI3K-Akt signaling pathway as prognostic and therapeutic targets in gastric cancer identified by gene network modeling. Discov Oncol 2024;15(1):344 PMID: 39133458.

41- Hashemzaei M, Pourahmad J, Safaeinejad F, Tabrizian K, Akbari F, Bagheri G, etal. Antimony induces oxidative stress and cell death in normal hepatocytes. Toxicological & Environmental Chemistry 2015;97(2):256-265.

42- Mottaghi-Dastjerdi N, Soltany-Rezaee-Rad M. Advancements and Applications of Artificial Intelligence in Pharmaceutical Sciences: A Comprehensive Review. Iran J Pharm Res 2024;23(1):e150510 PMID: 39895671

43- Neves BJ, Braga RC, Melo-Filho CC, Moreira-Filho JT, Muratov EN, Andrade CH. QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery. Front Pharmacol 2018;9:1275 PMID: 30524275.

44- Žuvela P, David J, Wong MW. Interpretation of ANN-based QSAR models for prediction of antioxidant activity of flavonoids. J Comput Chem 2018;39(16):953-963 PMID: 29399831.

45- Ferreira LLG, Andricopulo AD. ADMET modeling approaches in drug discovery. Drug Discov Today 2019;24(5):1157-1565 PMID: 30890362.

46- Tandra G, Yoone A, Mathew R, Wang M, Hales CM, Mitchell CS. Literature-Based Discovery Predicts Antihistamines Are a Promising Repurposed Adjuvant Therapy for Parkinson's Disease. Int J Mol Sci 2023;24(15)12339 PMID: 37569714.

47- Gangwal A, Ansari A, Ahmad I, Azad AK, Kumarasamy V, Subramaniyan V, etal. Generative artificial intelligence in drug discovery: basic framework, recent advances, challenges, and opportunities. Front Pharmacol 2024;15:1331062 PMID: 38384298.

48- Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, Veselov MS, Aladinskiy VA, Aladinskaya AV, etal. Deep learning enables rapid

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

identification of potent DDR1 kinase inhibitors. Nat Biotechnol 2019;37(9):1038-1040 PMID: 31477924.

49- Safaeinejad F, Soodi M, Esmaeili S, Jafari F, Shirzad Kebria M, Keramatian B, et al. Anti-fatigue and antioxidant effects of aqueous extract of echium amoenum on a rat model of acute fatigue. Journal of Medicinal plants and By-products 2024;13(Special):855-862.

50- Calabrese EJ. Hormesis: principles and applications. Homeopathy 2015;104(2):69-82.

51- Mottaghi-Dastjerdi N, Soltany-Rezaee-Rad M. AI-Powered Insights into Drug Resistance in Gastric Cancer: A Path Toward Precision Therapy. Iran J Pharm Res 2025;24(1):e159954 PMID: 40708930.

52- Moskaleva NE, Shestakova KM, Kukharenko AV, Markin PA, Kozhevnikova MV, Korobkova EO, etal. Target Metabolome Profiling-Based Machine Learning as a Diagnostic Approach for Cardiovascular Diseases in Adults. Metabolites 2022;12(12):1185 PMID: 36557222.

53- Liu X, Cruz Rivera S, Moher D, Calvert MJ, Denniston AK. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. Nat Med 2020;26(9):1364-1374 PMID: 33328048.

54- Yao X, Rushlow DR, Inselman JW, McCoy RG, Thacher TD, Behnken EM, etal. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. Nat Med 2021;27(5):815-819 PMID: 33958795.

55- Goh E, Bunning B, Khoong EC, Gallo RJ, Milstein A, Centola D, etal. Physician clinical decision modification and bias assessment in a randomized controlled trial of AI assistance. Commun Med (Lond) 2025;5(1):59 PMID: 40038550.

56- Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. Science 2019;366(6464):447-453 PMID: 31649194.

57- Rieke N, Hancox J, Li W, Milletarì F, Roth HR, Albarqouni S, etal. The future of digital health with federated learning. NPJ Digit Med 2020;3:119.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]