

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «ПРОГНОЗУВАННЯ МЕХАНІЗМУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФЕНОЛІВ
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЙМОВІРНІСНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу
групи 98Ф2А
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація»
освітньої програми «Фармація»
Поварова Тетяна Олександрівна

Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка
Пушкарьова Я.М.

Рецензент: кандидат біологічних наук, доцентка,
Махиня Л.М.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	7
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	7
1.1. Застосування фенольних сполук у медицині та фармації	7
1.2. Механізми токсичної дії фенольних сполук	7
1.2. Основи штучних нейронних мереж	9
<i>Висновки до розділу 1</i>	10
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	11
2.1. Масиви даних для дослідження	11
2.2. Опис ймовірнісної нейронної мережі	23
<i>Висновки до розділу 2</i>	24
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	25
<i>Висновки до розділу 3</i>	34
ВИСНОВКИ.....	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	37
ДОДАТОК.....	42
SUMMARY	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Log D	коефіцієнт розподілу при рН = 7,35
E_{LUMO}	енергія нижньої незайнятої молекулярної орбіталі
MW	молекулярна маса
P_{NEG}	площа поверхні негативно зарядженої молекули у відсотках
ABSQon	сума абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі
MaxHr	найбільший позитивний заряд на атомі Гідрогену
SsOH	показник електротопологічного стану для гідроксильної групи

ВСТУП

Актуальність теми. Оцінка токсичності хімічних сполук є важливим та необхідним етапом на шляху створення нових лікарських засобів. Дана характеристика хімічної речовини має велике значення у багатьох сферах життєдіяльності людини – фармакологія, косметична промисловість, харчова промисловість, виробництво пластмас і синтетичних матеріалів тощо. Відомо, що експериментальне дослідження лише одного типу токсичності є дороговартісним та довготривалим процесом. У зв'язку з цим актуальним стає використання розрахункових методів прогнозування токсичності хімічних сполук, що дозволяє оцінити рівень загрози / небезпеки використання хімічних речовин без проведення складних експериментальних досліджень.

Використання фенольних сполук є перспективним компонентом у фармацевтичній промисловості з багатьма можливими застосуваннями. Фенольні сполуки мають ряд корисних властивостей, які роблять їх цікавими для фармації: антиоксидантні властивості, протизапальні властивості, антимікробні властивості, антиновоутворюючі властивості, кардіопротекторні властивості. Ці властивості роблять фенольні сполуки важливими компонентами у розробці лікарських засобів і медичної продукції. Вони можуть бути включені до складу лікарських препаратів, біологічних добавок, засобів для лікування шкіри, антисептиків та інших медичних продуктів з метою покращення здоров'я та лікування різних захворювань.

Перед використанням фенолів у фармації важливо прогнозувати можливий механізм їхньої токсичної дії. Це допомагає визначити ризики для людей та приймати заходи для зменшення можливих негативних наслідків, тобто розробляти безпечні лікарські препарати. Окрім цього, розуміння механізму токсичної дії фенолів допомагає в розробці методів діагностики та лікування для людей, які стали жертвами токсичності фенолів.

Таким чином, актуальність роботи обумовлено необхідністю створення ефективного математичного підходу (*in silico*) щодо прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук для їх подальшого використання у фармації.

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – оцінити можливість застосування ймовірнісної нейронної мережі для прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук за набором молекулярних дескрипторів.

Досягнення поставленої мети зумовлює вирішення наступних завдань:

1) сформувані представницькі навчальну, тестову та валідаційну вибірки фенольних сполук, що характеризуються набором з фізико-хімічних параметрів (дескрипторів) ;

2) визначити оптимальну архітектуру ймовірнісної нейронної мережі, що забезпечує високу надійність класифікації фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії;

3) оцінити прогностичну силу запропонованої процедури прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук.

Предмет дослідження: параметри архітектури ймовірнісної нейронної мережі та закономірності її навчання при варіабельності вхідного набору даних.

Об'єкт дослідження: класифікація фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

Методи дослідження. Тест Краскела-Уолліса для встановлення найбільш інформативних молекулярних дескрипторів для надійної класифікації фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії; ймовірнісна нейронна мережа для встановлення класової приналежності фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

Реалізацію ймовірнісної нейронної мережі та тесту Краскела-Уолліса виконано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2023b (individual license 11937601).

Новизна та значення одержаних результатів. Запропонована процедура прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук може використовуватися при плануванні та створенні нових синтетичних лікарських засобів.

Встановлено, що правильне навчання ймовірнісної нейронної мережі, а, відповідно, і правильну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії, забезпечує набір із п'яти молекулярних дескрипторів: коефіцієнт розподілу, енергія нижньої незайнятої молекулярної орбіталі, молекулярна маса, площа поверхні негативно зарядженої молекули у відсотках, сума абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі.

Показано, що застосування ймовірнісної нейронної мережі забезпечує надійну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії при широкому діапазоні значень відхилення функції активації.

Апробація результатів дослідження. Результати цієї роботи були представлені на VI Correspondence International Scientific and Practical Conference “Science of post-industrial society: globalization and transformation processes”, December 8th, 2023, Vinnytsia, Ukraine & Vienns, Austria.

Публікації. Опубліковано статтю: Поварова, Т., & Пушкарьова, Я. (2023). ПРОГНОЗУВАННЯ МЕХАНІЗМУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФЕНОЛІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЙМОВІРНІСНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ. *Grail of Science*, (34), 376-379.

Структура роботи: 45 сторінок, 3 розділи, 39 використаних джерел.

ВИСНОВКИ

1. Набір із п'яти молекулярних дескрипторів (коефіцієнт розподілу, енергія нижньої незайнятої молекулярної орбіталі, молекулярна маса, площа поверхні негативно зарядженої молекули у відсотках та сума абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі) є достатнім для правильної класифікації фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

2. Застосування ймовірнісної нейронної мережі забезпечує надійну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії, а також прогнозування механізму їх токсичної дії з високою точністю.

3. Запропонована процедура прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук може бути корисною на стадії розробки лікарських засобів і медичної продукції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mutha, R. E., Tatiya, A. U., & Surana, S. J. (2021). Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: An overview. *Future journal of pharmaceutical sciences*, 7, 1-13.
2. Aptula, A. O., Netzeva, T. I., Valkova, I. V., Cronin, M. T., Schultz, T. W., Kühne, R., & Schüürmann, G. (2002). Multivariate discrimination between modes of toxic action of phenols. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 21(1), 12-22.
3. Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., ... & Santini, A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221-2243.
4. Bermúdez-Saldaña, J. M., Escuder-Gilabert, L., Medina-Hernández, M. J., Villanueva-Camañas, R. M., & Sagrado, S. (2007). Chromatographic retention–activity relationships for prediction of the toxicity pH-dependence of phenols. *Chemosphere*, 69(1), 108-117.
5. Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018). Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. *Medicines*, 5(3), 93.
6. Rahman, M. M., Rahaman, M. S., Islam, M. R., Rahman, F., Mithi, F. M., Alqahtani, T., ... & Uddin, M. S. (2021). Role of phenolic compounds in human disease: current knowledge and future prospects. *Molecules*, 27(1), 233.
7. Badria, F. A., & Blumenberg, M. (2022). *Phenolic Compounds: Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*. BoD–Books on Demand.
8. Al Saker, M., & Pushkarova, Ya. (2022, April). Medical and health uses for phenolic compounds. III International Scientific and Theoretical Conference.
9. Ren, S. (2003). Phenol mechanism of toxic action classification and prediction: a decision tree approach. *Toxicology letters*, 144(3), 313-323.

10. Cronin, M. T., Aptula, A. O., Duffy, J. C., Netzeva, T. I., Rowe, P. H., Valkova, I. V., & Schultz, T. W. (2002). Comparative assessment of methods to develop QSARs for the prediction of the toxicity of phenols to *Tetrahymena pyriformis*. *Chemosphere*, *49*(10), 1201-1221.
11. Brito-Sánchez, Y., Castillo-Garit, J. A., Le-Thi-Thu, H., González-Madariaga, Y., Torrens, F., Marrero-Ponce, Y., & Rodríguez-Borges, J. E. (2013). Comparative study to predict toxic modes of action of phenols from molecular structures. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *24*(3), 235-251.
12. Schüürmann, G., Aptula, A. O., Kühne, R., & Ebert, R. U. (2003). Stepwise discrimination between four modes of toxic action of phenols in the *Tetrahymena pyriformis* assay. *Chemical research in toxicology*, *16*(8), 974-987.
13. Maltarollo, V. G., Honório, K. M., & da Silva, A. B. F. (2013). Applications of artificial neural networks in chemical problems. *Artificial neural networks-architectures and applications*, 203-223.
14. Pirdashti, M., Curteanu, S., Kamangar, M. H., Hassim, M. H., & Khatami, M. A. (2013). Artificial neural networks: applications in chemical engineering. *Reviews in Chemical Engineering*, *29*(4), 205-239.
15. Agatonovic-Kustrin, S., & Beresford, R. (2000). Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *22*(5), 717-727.
16. Mutihac, L., & Mutihac, R. (2008). Mining in chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, *612*(1), 1-18.
17. Pushkarova, Y., & Kholin, Y. (2012). The classification of solvents based on solvatochromic characteristics: the choice of optimal parameters for artificial neural networks. *Open Chemistry*, *10*(4), 1318-1327.
18. Benyelloul, K., & Aourag, H. (2013). Elastic constants of austenitic stainless steel: Investigation by the first-principles calculations and the artificial neural network approach. *Computational materials science*, *67*, 353-358.
19. Pushkarova, Y., Panchenko, V., & Kholin, Y. (2021, July). Application an Artificial Neural Network for Prediction of Substances Solubility. In *IEEE*

EUROCON 2021-19th International Conference on Smart Technologies (pp. 82-87). IEEE.

20. Mateo, J., & Rieta, J. J. (2013). Radial basis function neural networks applied to efficient QRST cancellation in atrial fibrillation. *Computers in biology and medicine*, *43*(2), 154-163.

21. Venkateswarlu, C., & Rao, K. V. (2005). Dynamic recurrent radial basis function network model predictive control of unstable nonlinear processes. *Chemical Engineering Science*, *60*(23), 6718-6732.

22. Koç, M. L., Özdemir, Ü., & İmren, D. (2008). Prediction of the pH and the temperature-dependent swelling behavior of Ca²⁺-alginate hydrogels by artificial neural networks. *Chemical engineering science*, *63*(11), 2913-2919.

23. Scherrer, A., Borgnat, P., Fleury, E., Guillaume, J. L., & Robardet, C. (2008). Description and simulation of dynamic mobility networks. *Computer Networks*, *52*(15), 2842-2858.

24. Tylman, W., & Anders, G. J. (2006). Application of probabilistic networks for decision support in power system analysis. *Energy*, *31*(14), 2874-2889.

25. Scarselli, F., & Tsoi, A. C. (1998). Universal approximation using feedforward neural networks: A survey of some existing methods, and some new results. *Neural networks*, *11*(1), 15-37.

26. Zheng, P., Harrington, P. D. B., & Davis, D. M. (1996). Quantitative analysis of volatile organic compounds using ion mobility spectrometry and cascade correlation neural networks. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, *33*(2), 121-132.

27. Marini, F., Zupan, J., & Magrì, A. L. (2005). Class-modeling using Kohonen artificial neural networks. *Analytica Chimica Acta*, *544*(1-2), 306-314.

28. Pushkarova, Y., & Kholin, Y. (2014). A procedure for meaningful unsupervised clustering and its application for solvent classification. *Central European Journal of Chemistry*, *12*, 594-603.

29. Hu, L., Chen, G., & Chau, R. M. W. (2006). A neural networks-based drug discovery approach and its application for designing aldose reductase inhibitors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 24(4), 244-253.

30. Afantitis, A., Melagraki, G., Koutentis, P. A., Sarimveis, H., & Kollias, G. (2011). Ligand-based virtual screening procedure for the prediction and the identification of novel β -amyloid aggregation inhibitors using Kohonen maps and Counterpropagation Artificial Neural Networks. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(2), 497-508.

31. Di Massimo, C., Montague, G. A., Willis, M. J., Tham, M. T., & Morris, A. J. (1992). Towards improved penicillin fermentation via artificial neural networks. *Computers & chemical engineering*, 16(4), 283-291.

32. Palancar, M. C., Aragon, J. M., & Torrecilla, J. S. (1998). pH-control system based on artificial neural networks. *Industrial & engineering chemistry research*, 37(7), 2729-2740.

33. Takayama, K., Fujikawa, M., & Nagai, T. (1999). Artificial neural network as a novel method to optimize pharmaceutical formulations. *Pharmaceutical research*, 16, 1-6.

34. Vracko, M. (2005). Kohonen artificial neural network and counter propagation neural network in molecular structure-toxicity studies. *Current Computer-Aided Drug Design*, 1(1), 73-78.

35. Nandi, S., Vracko, M., & Bagchi, M. C. (2007). Anticancer activity of selected phenolic compounds: QSAR studies using ridge regression and neural networks. *Chemical biology & drug design*, 70(5), 424-436.

36. Zheng, F., Zheng, G., Deaciuc, A. G., Zhan, C. G., Dwoskin, L. P., & Crooks, P. A. (2007). Computational neural network analysis of the affinity of lobeline and tetrabenazine analogs for the vesicular monoamine transporter-2. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(8), 2975-2992.

37. Matlab for artificial intelligence. URL: <https://www.mathworks.com/products/matlab.html> (дата звернення: 02.04.2023).

38. Ostertagova, E., Ostertag, O., & Kováč, J. (2014). Methodology and application of the Kruskal-Wallis test. *Applied mechanics and materials*, 611, 115-120.

39. Miller, J., & Miller, J. C. (2018). *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*. Pearson education.

ДОДАТОК

Grail of Science
Periodical scientific journal



№ 34 December 2023

GS 081223-106
dated 08.12.2023



Certificate of state registration of the print media KB24638-14578П issued by the Ministry of Justice of Ukraine on 04.11.2020.

DOI 10.36074/grail-of-science.0812.2023.



CERTIFICATE OF PARTICIPATION AND PUBLICATION

Certificate provides at least a 0,3 ECTS credits to awarded participants for being involved.

Tetiana Povarova

participated in the VI Correspondence International Scientific and Practical Conference
SCIENCE OF POST-INDUSTRIAL SOCIETY:
GLOBALIZATION AND TRANSFORMATION PROCESSES

held on December 8th, 2023 by | NGO European Scientific Platform (Wynytsia, Ukraine)
LLC International Centre Corporate Management (Vienna, Austria)

and published scientific paper

**ПРОГНОЗУВАННЯ МЕХАНІЗМУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФЕНОЛІВ ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ ЙМОВІРНІСНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ**

Euro Science Certificate № 22487 dated 04.11.2023

ISSN 2710-3056

UKRISTEI Certificate № 312 dated 16.06.2023

Head of the European Scientific Platform
Chairman of the Organizing committee
HOLDENBLAT MARIIA



Head of Community Outreach
LLC «International Centre Corporate Management»
RACHAEL APARO



DOI 10.36074/grail-of-science.08.12.2023.85

ПРОГНОЗУВАННЯ МЕХАНІЗМУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФЕНОЛІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЙМОВІРНІСНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ

Поварова Тетяна Олександрівна

здобувач вищої освіти фармацевтичного факультету
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна 

канд. хім. наук, доцент,
доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Анотація. Оцінка токсичності хімічних сполук є важливим та необхідним етапом на шляху створення нових лікарських засобів. Використання фенольних сполук є перспективним компонентом у фармацевтичній промисловості з багатьма можливими застосуваннями. Досліджено можливість застосування ймовірнісної нейронної мережі для прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук за набором молекулярних дескрипторів. Показано, що застосування ймовірнісної нейронної мережі забезпечує надійну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

Ключові слова: дизайн ліків, токсичність, фармація, штучна нейронна мережа.

Вступ. Токсичність хімічної речовини має велике значення у багатьох сферах життєдіяльності людини – фармакологія, косметична промисловість, харчова промисловість, тощо. Відомо, що експериментальне дослідження лише одного типу токсичності є дороговартісним та довготривалим процесом. У зв'язку з цим актуальним стає використання розрахункових методів прогнозування токсичності хімічних сполук, що дозволяє оцінити рівень загрози / небезпеки використання хімічних речовин без проведення складних експериментальних досліджень [1].

Фенольні сполуки широко використовуються у різних видах промисловості, оскільки це різноманітні сполуки як за хімічною будовою, так і за іншими властивостями. Фенольні сполуки мають ряд корисних властивостей, які роблять їх цікавими для фармації: антиоксидантні властивості, протизапальні властивості, антимікробні властивості, антиновоутворюючі властивості, кардіопротекторні властивості. Ці властивості роблять фенольні сполуки важливими компонентами у розробці лікарських засобів і медичної продукції [2, 3].

SUMMARY

Tetiana Povarova

Topic: “Prediction of the mechanism of toxic action of phenols using a probability neural network”

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Yaroslava Pushkarova

Keywords: artificial neural network, drug design, mechanism of toxic action, phenols.

Introduction. Prediction the toxicity of chemical compounds is the most important step in the drugs design. The use of phenolic compounds is a promising component in the pharmaceutical industry with many possible applications. The relevance of the work is due to the need to create an effective theoretical (computer) approach to predicting the mechanism of toxic action of phenolic compounds for their further use in pharmacy.

Materials and methods. Kruskal-Wallis test for establishing the most informative molecular descriptors for reliable classification of phenolic compounds according to the mechanism of their toxic action; a probabilistic neural network for establishing the class affiliation of phenolic compounds according to the mechanism of their toxic action.

Results. Data sets contain:

- training set: 197 phenols, which were used to train a probabilistic neural network;
- test set – 20 phenols, which were used to test the quality of learning and prognostic ability of the probabilistic neural network;
- validation (control) set – 15 phenols, which were also used to evaluate the prognostic capability of the probabilistic neural network and to evaluate the phenomenon of model retraining.

The studied phenolic compounds are described using seven physicochemical parameters (descriptors) and toxicity values.

The investigated data arrays are multi-parametric and complex, which confirms the need to use such mathematical models as artificial neural networks.

A probabilistic neural network is quite simple to implement, and at the same time effective for solving classification problems by a neural network.

For effective training of a probabilistic neural network and prediction of the mechanism of toxic action of phenols, it is enough to use 5 descriptors: partition coefficient, energy of the lower unoccupied molecular orbital, molecular weight, surface area of negatively charged molecule in percentage and sum of absolute charges on Nitrogen and Oxygen atoms in the molecule.

Conclusion. The application of a probabilistic neural network provides reliable classification of phenolic compounds by the mechanism of their toxic action, as well as prediction of the mechanism of their toxic action with high accuracy.

The proposed procedure for predicting the mechanism of toxic action of phenolic compounds can be used in the planning and creation of new synthetic medicines.