

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

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

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ
ТОКСИЧНОСТІ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу
групи 98Ф2А

напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація»

освітньої програми «Фармація»

Холоденко Ілона Миколаївна

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

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

КИЇВ-2024

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	9
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	9
1.1. Значення прогнозування гострої токсичності хімічних сполук при створенні лікарських засобів	9
1.2. Методи прогнозування гострої токсичності хімічних сполук	11
<i>Висновки до розділу 1</i>	13
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	14
2.1. Масиви даних для дослідження.....	14
2.2. Опис використаних алгоритмів штучних нейронних мереж	15
2.2.1. Радіально-базисні нейронні мережі	15
2.2.2. Нейронна мережа прямого поширення сигналу.....	16
2.3. Параметри для оцінки ефективності випробовуваних алгоритмів.....	17
<i>Висновки до розділу 2</i>	18
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	19
3.1. Прогнозування токсичності інертних хімічних речовин (клас 1).....	19
3.2. Прогнозування токсичності менш інертних хімічних речовин (клас 2).....	23
3.3. Прогнозування токсичності реакційноздатних хімічних речовин (клас 3).....	27
<i>Висновки до розділу 3</i>	32
ВИСНОВКИ.....	33
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	34

ДОДАТОК.....	38
SUMMARY	40

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

E_{LUMO}	найнижча незайнята молекулярна орбіталь
E_{HOMO}	найвища зайнята молекулярна орбіталь
V	об'єм МакГована
π	диполяризованість / поляризованість
q^-	найвищий формальний негативний заряд
q^+	найвищий формальний позитивний заряд атома водню
ϵ_b	ковалентна основність
ϵ_a	ковалентна кислотність
μ	хімічний потенціал
η	хімічна твердість
ω	показник електрофільності
A	електронна спорідненість
I	потенціал іонізації
ПМ	прогностична модель
$-\log LC_{50}$	гостра токсичність

ВСТУП

Актуальність теми. Токсичність хімічних речовин грає важливу роль у фармації, оскільки вона впливає на безпеку та ефективність лікарських засобів. Під час розробки та випробування нових препаратів важливо визначити їхню токсичність, тобто потенційні негативні ефекти на живий організм. Оскільки фармацевтичні засоби призначені для використання у лікувальних або профілактичних цілях, безпека та низька токсичність є високопріоритетними аспектами.

Основні аспекти токсичності хімічних речовин у фармації включають:

- абсорбцію та розподіл – як речовина абсорбується організмом та як вона розподіляється в органах та тканинах;
- метаболізм – як хімічна речовина розщеплюється в організмі та які метаболіти утворюються;
- екскреція – як швидко та яким чином речовина виводиться з організму;
- летальна доза – кількість речовини, яка може призвести до летального результату;
- небажані ефекти та побічні реакції – ризики виникнення небажаних ефектів або побічних реакцій при використанні лікарського засобу.

Фармацевтичні компанії проводять обширні токсикологічні випробування та клінічні дослідження, щоб оцінити безпеку нових препаратів перед тим, як вони надходять на ринок. Regulatory authorities, такі як FDA в США чи EMA в Європі, надають детальні вимоги щодо токсикологічних досліджень та етапів клінічних випробувань для забезпечення безпеки та ефективності лікарських засобів.

Прогнозування токсичності хімічних речовин у фармації є важливим етапом при розробці нових лікарських засобів і має кілька ключових причин:

- 1) забезпечення безпеки пацієнтів: прогнозування токсичності дозволяє визначити можливі ризики та небажані ефекти, що можуть виникнути при

застосуванні лікарського засобу. Це важливо для захисту здоров'я пацієнтів та мінімізації негативних впливів на їхній організм.

2) ефективність розробки лікарських засобів: прогнозування токсичності дозволяє виробникам ліків уникнути витрат на розробку та тестування потенційно токсичних сполук, що може значно економити час і ресурси.

3) дотримання стандартів безпеки: фармацевтична промисловість піддана строгим регулюванням стосовно безпеки та токсичності лікарських засобів. Прогнозування токсичності дозволяє виробникам відповідати вимогам регуляторів та стандартів.

4) етичність досліджень: перед використанням хімічних речовин у клінічних випробуваннях на людях важливо відомо, що ці речовини пройшли попередні токсикологічні дослідження та є безпечними для людини в рамках визначених доз та режимів введення.

5) оптимізація досліджень: прогнозування токсичності допомагає вибирати потенційні лікарські засоби, які мають більшу ймовірність пройти клінічні випробування та отримати дозвіл на виробництво.

Усі ці аспекти сприяють покращенню ефективності процесу розробки лікарських препаратів та забезпеченню безпеки та якості лікування для пацієнтів.

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – порівняти ефективність алгоритмів штучних нейронних мереж із методологією QSAR у вирішенні задач прогнозування токсичності хімічних речовин.

Досягнення поставленої мети зумовлює вирішення наступних завдань:

1) оцінити ефективність штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для прогнозування токсичності хімічних речовин без визначення оптимального числа нейронів прихованого шару. Приймати кількість прихованих нейронів рівною кількості фізико-хімічних параметрів, що використовувалися для її навчання;

2) оцінити прогностичну силу алгоритмів штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу та радіально-базисної нейронної мережі щодо прогнозування токсичності хімічних речовин;

3) порівняти ефективність алгоритмів штучних нейронних мереж із ефективністю методології QSAR.

Предмет дослідження: параметри архітектури штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу та радіально-базисної нейронної мережі та вплив різних наборів фізико-хімічних параметрів на ефективність їх навчання та прогностичну силу.

Об'єкт дослідження: фізико-хімічні параметри хімічних речовин.

Методи дослідження. Штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу та радіально-базисна нейронна мережа для прогнозування токсичності хімічних речовин. Реалізацію вказаних алгоритмів штучних нейронних мереж виконано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2023b (trial individual license 11937601). Статистичний аналіз для порівняння результатів, отриманих за допомогою алгоритмів штучних нейронних мереж, та результатів, наведених у літературі з використанням методології QSAR.

Новизна та значення одержаних результатів. Встановлено, що алгоритм штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу є ефективним методом прогнозування токсичності хімічних речовин навіть без встановлення оптимального числа нейронів. Достатньою кількістю прихованих нейронів є кількість дескрипторів, якими описані хімічні речовини. Це спрощує застосування алгоритму штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу.

Ефективність алгоритму штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для прогнозування токсичності хімічних речовин не уступає ефективності методології QSAR.

Алгоритм радіально-базисної нейронної мережі характеризується високою точністю навчання, але, водночас, він не здатний прогнозувати токсичність для нових для нього (не вивчених) хімічних речовин.

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: Холоденко, І., & Пушкарьова, Я. (2023). ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ШТУЧНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ПРЯМОГО ПОШИРЕННЯ СИГНАЛУ. *Grail of Science*, (34), 380-384.

Структура роботи: 41 сторінка, 3 розділи, 29 використаних джерел.

ВИСНОВКИ

1. Штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу є ефективним інструментом прогнозування токсичності хімічних речовин на основі набору фізико-хімічних дескрипторів.

2. Результативність прогнозування токсичності хімічних речовин за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу та математичних моделей QSAR є співставними.

3. Радіально-базисна мережа не придатна для прогнозування токсичності хімічних речовин. Вона відтворює вивчену інформацію на 100%, але не здатна її застосувати для прийняття рішень стосовно нових даних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lei, T., Li, Y., Song, Y., Li, D., Sun, H., & Hou, T. (2016). ADMET evaluation in drug discovery: 15. Accurate prediction of rat oral acute toxicity using relevance vector machine and consensus modeling. *Journal of cheminformatics*, 8, 1-19.
2. Martin, T. M., Young, D. M., Lilavois, C. R., & Barron, M. G. (2015). Comparison of global and mode of action-based models for aquatic toxicity. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 26(3), 245-262.
3. Li, X., Chen, L., Cheng, F., Wu, Z., Bian, H., Xu, C., ... & Tang, Y. (2014). In silico prediction of chemical acute oral toxicity using multi-classification methods. *Journal of chemical information and modeling*, 54(4), 1061-1069.
4. Kienzler, A., Barron, M. G., Belanger, S. E., Beasley, A., & Embry, M. R. (2017). Mode of action (MOA) assignment classifications for ecotoxicology: an evaluation of approaches. *Environmental science & technology*, 51(17), 10203-10211.
5. Fan, D., Yang, H., Li, F., Sun, L., Di, P., Li, W., ... & Liu, G. (2018). In silico prediction of chemical genotoxicity using machine learning methods and structural alerts. *Toxicology research*, 7(2), 211-220.
6. Enoch, S. J., Hewitt, M., Cronin, M. T. D., Azam, S., & Madden, J. C. (2008). Classification of chemicals according to mechanism of aquatic toxicity: An evaluation of the implementation of the Verhaar scheme in Toxtree. *Chemosphere*, 73(3), 243-248.
7. Eldred, D. V., Weikel, C. L., Jurs, P. C., & Kaiser, K. L. (1999). Prediction of fathead minnow acute toxicity of organic compounds from molecular structure. *chemical Research in Toxicology*, 12(7), 670-678.
8. Martin, T. M., Grulke, C. M., Young, D. M., Russom, C. L., Wang, N. Y., Jackson, C. R., & Barron, M. G. (2013). Prediction of aquatic toxicity mode of

action using linear discriminant and random forest models. *Journal of chemical information and modeling*, 53(9), 2229-2239.

9. Ryu, J. Y., Jang, W. D., Jang, J., & Oh, K. S. (2023). PredAOT: a computational framework for prediction of acute oral toxicity based on multiple random forest models. *BMC bioinformatics*, 24(1), 1-10.

10. Tinkov, O. V., Grigorev, V. Y., & Grigoreva, L. D. (2021). QSAR analysis of the acute toxicity of avermectins towards *Tetrahymena pyriformis*. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 32(7), 541-571.

11. Wu, X., Zhang, Q., & Hu, J. (2016). QSAR study of the acute toxicity to fathead minnow based on a large dataset. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 27(2), 147-164.

12. Netzeva, T. I., Schultz, T. W., Aptula, A. O., & Cronin, M. T. D. (2003). Partial least squares modelling of the acute toxicity of aliphatic compounds to *Tetrahymena pyriformis*. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 14(4), 265-283.

13. Tran, T. T. V., Surya Wibowo, A., Tayara, H., & Chong, K. T. (2023). Artificial Intelligence in Drug Toxicity Prediction: Recent Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(9), 2628-2643.

14. Elidrissi, B., Ousaaa, A., Ghamalia, M., Chtitaa, S., Ajanaa, M. A., Bouachrineb, M., & Lakhlifia, T. (2015). The acute toxicity of nitrobenzenes to *Tetrahymena pyriformis*: Combining DFT and QSAR studies. *Moroccan Journal of Chemistry*, 3(4), 3-4.

15. Yu, X. (2020). Prediction of chemical toxicity to *Tetrahymena pyriformis* with four-descriptor models. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 190, 110146.

16. Lyakurwa, F., Yang, X., Li, X., Qiao, X., & Chen, J. (2014). Development and validation of theoretical linear solvation energy relationship models for toxicity prediction to fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Chemosphere*, 96, 188-194.

17. Henk, J. V., Cees, J. V. L., & Joop, L. M. (1992). Classifying Environmental Pollutants. 1: Structure– Activity Relationships for Prediction of Aquatic Toxicity. *Chemosphere*, *24*, 471-491.
18. 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.
19. 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.
20. Montazer, G. A., Giveki, D., Karami, M., & Rastegar, H. (2018). Radial basis function neural networks: A review. *Comput. Rev. J*, *1*(1), 52-74.
21. Xie, T., Yu, H., & Wilamowski, B. (2011, June). Comparison between traditional neural networks and radial basis function networks. In *2011 IEEE international symposium on industrial electronics* (pp. 1194-1199). IEEE.
22. Ghosh, J., & Nag, A. (2001). An overview of radial basis function networks. *Radial basis function networks 2: new advances in design*, 1-36.
23. Wu, Y., Wang, H., Zhang, B., & Du, K. L. (2012). Using radial basis function networks for function approximation and classification. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
24. Sazli, M. H. (2006). A brief review of feed-forward neural networks. *Communications Faculty of Sciences University of Ankara Series A2-A3 Physical Sciences and Engineering*, *50*(01).
25. Fine, T. L. (2006). *Feedforward neural network methodology*. Springer Science & Business Media.
26. Razavi, S., & Tolson, B. A. (2011). A new formulation for feedforward neural networks. *IEEE Transactions on neural networks*, *22*(10), 1588-1598.
27. Ojha, V. K., Abraham, A., & Snášel, V. (2017). Metaheuristic design of feedforward neural networks: A review of two decades of research. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, *60*, 97-116.

28. Baldi, P., & Vershynin, R. (2019). The capacity of feedforward neural networks. *Neural networks*, *116*, 288-311.

29. Huang, G. B., Chen, Y. Q., & Babri, H. A. (2000). Classification ability of single hidden layer feedforward neural networks. *IEEE transactions on neural networks*, *11*(3), 799-801.

ДОДАТОК



№ 34 December 2023

GS 081223-108
dated 05.12.2023



Certificate of state registration of the print media KB24638-145781P issued by the Ministry of Justice of Ukraine on 04.11.2020.

DOI 10.36074/grail-of-science.08122023



CERTIFICATE OF PARTICIPATION AND PUBLICATION

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

Ilona Kholodenko

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 (Menna, Austria)

and published scientific paper

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ ШТУЧНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ПРЯМОГО
ПОШИРЕННЯ СИГНАЛУ**

Euro Science Certificate № 22487 dated 04.11.2023

ISSN 2710-3056

UKRISTEI Certificate № 312 dated 16.05.2023

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.08.12.2023.86

ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ШТУЧНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ПРЯМОГО ПОШИРЕННЯ СИГНАЛУ

Холоденко Ілона Миколаївна

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. Токсичність хімічних речовин грає важливу роль у фармації, оскільки вона впливає на безпеку та ефективність лікарських засобів. Оскільки фармацевтичні засоби призначені для використання у лікувальних або профілактичних цілях, безпека та низька токсичність є високопріоритетними аспектами. Під час розробки та випробування нових препаратів важливо визначити їхню токсичність, тобто потенційні негативні ефекти на живий організм. Досліджено можливість застосування штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для прогнозування токсичності хімічних речовин за наборами молекулярних дескрипторів. Встановлено, що результативність прогнозування токсичності хімічних речовин за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу та математичних моделей QSAR є співставними.

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

Вступ. Токсичність хімічних речовин у фармації є важливим аспектом безпеки та ефективності лікарських засобів. Токсичність може бути спричинена діючими речовинами (активними інгредієнтами) або допоміжними компонентами, які використовуються у виробництві фармацевтичних препаратів. Прогнозування токсичності хімічних сполук є важливим при створенні лікарських засобів з кількох причин [1–4], а саме: безпека пацієнтів, ефективність досліджень, етичні аспекти, зменшення витрат та часу, відповідність регуляторним вимогам.

Безпека та токсичність – це ключові аспекти, які враховуються при розробці, випробуванні та введенні лікарських засобів на ринок. Усі фармацевтичні підприємства та відповідні регулюючі органи працюють разом для забезпечення того, щоб лікарські засоби були якнайбільш безпечними та ефективними для пацієнтів.

SUMMARY

Iлона Kholodenko

Topic: “Comparison of methods for prediction the toxicity of chemical substances”

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Yaroslava Pushkarova

Keywords: artificial neural network, drug design, QSAR, toxicity.

Introduction. The toxicity of chemicals plays an important role in pharmacy because it affects the safety and efficacy of medicinal products. During the development and testing of new drugs, it is important to determine their toxicity, that is, potential negative effects on a living organism. Since pharmaceuticals are intended for therapeutic or prophylactic use, safety and low toxicity are high priority aspects. Pharmaceutical companies conduct extensive toxicology tests and clinical trials to assess the safety of new drugs before they enter the market.

The purpose of the study is to compare the effectiveness of algorithms of artificial neural networks with the QSAR methodology in solving the problems of predicting the toxicity of chemical substances.

Materials and methods. Feedforward artificial neural network and radial basis neural network for prediction of toxicity of chemical substances. Statistical analysis for comparison of results obtained using artificial neural network algorithms and results reported in the literature using QSAR methodology.

Results. The data set included 325 chemical substances characterized by 9 physicochemical parameters: baseline toxicity chemicals (118 chemicals), less inert chemicals (79 chemicals), reactive chemicals (128 chemicals).

The obtained results indicate that the radial basis network is not suitable for predicting the toxicity of chemical substances.

The forward signal propagation neural network gives adequate and effective results in predicting the toxicity of chemicals at the level of predictive QSAR models.

Conclusion. The artificial neural network of direct signal propagation is an effective tool for predicting the toxicity of chemical substances based on a set of physicochemical descriptors.

The effectiveness of predicting the toxicity of chemical substances using forward signal propagation neural network and mathematical QSAR models are comparable.

The radial-basis network is not suitable for predicting the toxicity of chemical substances. It reproduces the learned information 100%, but is not able to apply it to make decisions about new data.