

**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
$\pi$	диполяризованість / поляризованість
$q^-$	найвищий формальний негативний заряд
$q^+$	найвищий формальний позитивний заряд атома водню
$\epsilon_b$	ковалентна основність
$\epsilon_a$	ковалентна кислотність
$\mu$	хімічний потенціал
$\eta$	хімічна твердість
$\omega$	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 Результати цієї роботи були представлені на VI Correspondence International Scientific and Practical Conference “Science of post-industrial society: globalization and transformation processes”, December 8<sup>th</sup>, 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.



## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

#### 1.1. Значення прогнозування гострої токсичності хімічних сполук при створенні лікарських засобів

Гостра токсичність органічних сполук у фармації є важливим аспектом безпеки та ефективності лікарських засобів. Токсичність може бути спричинена самими діючими речовинами (активними інгредієнтами) або допоміжними компонентами, які використовуються у виробництві препаратів. Прогнозування гострої токсичності хімічних сполук важливо при створенні лікарських засобів з кількох причин [1–4]:

##### *1) безпека пацієнтів*

Гостра токсичність може призвести до серйозних негативних ефектів, включаючи загрозу життю пацієнта. Прогнозування токсичності на етапі досліджень дозволяє виробникам лікарських засобів уникнути розробки та випуску препаратів, які можуть бути небезпечними.

Раннє виявлення токсичності дозволяє розробникам вносити зміни в структуру чи формулу хімічної речовини для зменшення її токсичності, що може призвести до зниження побічних ефектів при застосуванні лікарського засобу.

##### *2) ефективність досліджень*

Прогнозування токсичності дозволяє зосередити увагу на потенційно безпечних хімічних сполуках, що спрощує і прискорює процес розробки лікарських засобів. Це може зменшити витрати та ризики, пов'язані з дослідженнями.

У ранніх стадіях розробки нових лікарських засобів швидке прогнозування гострої токсичності дозволяє визначити потенційні ризики та робити вибір відносно продовження розробки.

##### *3) етичні аспекти*

Врахування можливих токсичних ефектів на ранніх етапах розробки лікарських засобів є важливим етичним аспектом фармацевтичної індустрії. Маючи інформацію про токсичність, дослідники можуть вжити заходів для мінімізації ризиків для учасників клінічних випробувань та майбутніх пацієнтів.

#### *4) зменшення витрат та часу*

Розробка лікарських засобів є дорогою та часовитратною. Прогнозуючи гостру токсичність, дослідники можуть ефективно вибирати потенційно безпечні з'єднання, зменшуючи витрати та прискорюючи введення нових препаратів на ринок.

Передчасне виявлення потенційно токсичних сполук може запобігти витратам на розробку і випробування препаратів, які мають високий ризик гострої токсичності. Це допомагає оптимізувати витрати та ресурси на ранніх стадіях дослідження.

#### *5) відповідність регуляторним вимогам*

Регуляторні органи вимагають подання інформації про безпеку лікарських засобів. Прогнозування токсичності є важливим кроком для виконання цих вимог та отримання дозволу на введення лікарського засобу на ринок

Врахування гострої токсичності на ранніх етапах розробки дозволяє уникнути небезпек та покращити безпеку пацієнтів, що є критичним аспектом в фармацевтичній промисловості

Оцінка токсичності включає в себе ряд етапів [5–7]:

##### *1) ліміти та норми*

У багатьох країнах існують ліміти для допустимого рівня токсичних речовин у лікарських засобах. Норми встановлюються на основі результатів токсикологічних досліджень та оцінок ризиків.

##### *2) токсикологічні дослідження*

Проводяться на етапі передклінічних випробувань, щоб визначити рівень токсичності та безпеки. Дослідження включають оцінку впливу на різні органи та системи організму.

*3) структурно-фармакологічний аналіз*

Аналізує взаємозв'язок між хімічною структурою сполук та їх фармакологічним ефектом, що може допомогти передбачити можливі токсичні ефекти.

*4) моніторинг та спостереження*

Лікарські засоби піддаються моніторингу після введення на ринок для виявлення будь-яких негативних ефектів або реакцій.

*5) фармакокінетичні дослідження*

Вивчають, як організм обробляє лікарські речовини, їх метаболізм та виведення, щоб зрозуміти, як довго вони залишаються в організмі та чи може це викликати накопичення токсичних продуктів.

*б) діагностика та лікування отруєнь*

Виробники лікарських засобів надають інструкції з діагностики та лікування отруєнь в разі випадкового перевищення дози

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.

## **1.2. Методи прогнозування гострої токсичності хімічних сполук**

Існує кілька методів прогнозування гострої токсичності хімічних сполук. Ці методи варіюються за своєю складністю, чутливістю та точністю. Ось деякі з них [8–12]:

*1) комп'ютерне моделювання*

QSAR-моделі використовують статистичні методи для встановлення зв'язків між хімічною структурою сполук і їхніми токсичними

властивостями. Це дозволяє передбачати токсичність нових сполук на основі їхньої структури.

*2) клітинні тести (аналіз живих клітин)*

Використання клітинних ліній або клітинних культур для оцінки токсичності хімічних сполук. Метод може включати в себе вимірювання виживання клітин, апоптозу, або інших маркерів токсичності.

*3) інформативні технології (геномні та протеомні аналізи)*

Геномні та протеомні аналізи – це методи, які дозволяють вивчати геном (загальний генетичний матеріал) та протеом (сукупність всіх білків) клітини чи організму. Ці аналізи можуть бути використані для розуміння молекулярних механізмів токсичності хімічних сполук.

Геномні та протеомні аналізи надають інформацію про молекулярні механізми впливу хімічних сполук на клітини та організми. Вони можуть вказати на конкретні шляхи, гени чи білки, що можуть бути змінені або регульовані токсинами, що допомагає розуміти молекулярні аспекти токсичності та розробляти безпечніші лікарські засоби чи хімічні речовини.

*4) токсикологічні дані з експериментальних досліджень*

Використання даних з токсикологічних експериментів на тваринах для оцінки токсичності хімічних сполук. Ці дані можуть включати результати тестів на вивчення летальної дози та інші біологічні ефекти.

*5) експертна оцінка*

Використання експертів для оцінки токсичності на основі їхнього досвіду та знань у галузі токсикології.

*б) віртуальні токсикологічні експерименти*

Використання імітаційних методів, таких як віртуальні дослідження та інші обчислювальні методи, щоб передбачити токсичність без проведення фактичних експериментів.

Комбінація різних методів може забезпечити більш точні та комплексні прогнози токсичності. Важливо зауважити, що кожен метод має свої

переваги та обмеження, і їх використання краще всього взаємодоповнюється для отримання повнішої карти токсичності хімічних сполук [13–15].

### *Висновки до розділу 1*

1. Важливо враховувати цей аспект при розробці та тестуванні нових лікарських препаратів, оскільки небезпечні токсичні ефекти можуть призвести до серйозних наслідків для пацієнтів.

2. Існує достатня кількість методів прогнозування гострої токсичності хімічних сполук, кожен зі своїми недоліками та позитивними рисами.

## 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Масиви даних для дослідження

Досліджувався масив даних, представлений у науковій праці [16].

Масив даних включав 325 хімічних речовин, що характеризуються такими фізико-хімічними параметрами:

- 1) об'єм МакГована ( $V$ );
- 2) диполяризовність / поляризованність ( $\pi$ );
- 3) найвищий формальний негативний заряд ( $q^-$ );
- 4) найвищий формальний позитивний заряд атома водню ( $q^+$ );
- 5) ковалентна основність ( $\epsilon_b$ );
- 6) ковалентна кислотність ( $\epsilon_a$ );
- 7) хімічний потенціал ( $\mu$ );
- 8) хімічна твердість ( $\eta$ );
- 9) показник електрофільності ( $\omega$ ).

Відповідно до запропонованої класифікації [17, 6] досліджувані хімічні речовини поділені на класи відповідно до їх токсичності:

– клас 1 – інертні хімічні речовини або неполярні наркотики. Хімічні речовини, які не реактивні та не взаємодіють зі специфічними рецепторами. Цей клас хімічних речовин утворює так звану базову токсичність, де токсичність залежить від гідрофобності.

– клас 2) – менш інертні хімічні речовини або полярні наркотики. Хімічні речовини, які не є реакційноздатними, але є трохи більш токсичними, ніж можна було б передбачити, виходячи лише з гідрофобності.

– клас 3) – реакційноздатні хімічні речовини. Хімічні речовини, які виявляють значно вищу токсичність, ніж передбачувано лише за гідрофобністю, такі хімічні речовини утворюють незворотні ковалентні зв'язки із залишками амінокислотного білка.

– клас 4) – хімічні речовини специфічної дії. Хімічні речовини, що діють на специфічні рецептори нековалентним чином.

– клас 5) – будь-яка хімічна речовина, що не належить до класів 1–4, класифікується як «неможливо прийняти рішення щодо цієї хімічної речовини». Такі хімічні речовини вимагатимуть подальшого дослідження з використанням альтернативних методів, перш ніж можна буде визначити механізм її дії.

Для моделювання та прогнозування гострої токсичності набір даних для кожного класу був розділений на навчальну вибірку та тестову вибірку у співвідношенні 4:1.

У представлений роботі ми досліджували хімічні речовини класу 1, класу 2 та класу 3. Хімічні речовини класу 4 не досліджувалися через низьку кількість зразків у даному класі (всього 5 хімічних речовин). Некласифіковані речовини також не досліджувалися.

## **2.2. Опис використаних алгоритмів штучних нейронних мереж**

### **2.2.1. Радіально-базисні нейронні мережі**

Радіально-базисні нейронні мережі є одним з типів штучних нейронних мереж «із навчанням». Основна їхня особливість полягає в використанні радіально-базисних функцій як функцій активації. Радіально-базисні функції є функціями, які залежать від відстані до центральних точок, і вони часто використовуються для оцінки відстані або схожості між точками в просторі ознак [18–21].

Основні етапи роботи радіально-базисних нейронних мереж включають [22, 23]:

- 1) введення даних у мережу;
- 2) вибір центрів радіально-базисної функції активації;
- 3) обчислення відстаней для кожного вхідного вектору до центру радіально-базисної функції активації;
- 4) використання розрахованих відстаней як входів для радіально-базисної функції активації;

5) активація вагових коефіцієнтів.

### **2.2.2. Нейронна мережа прямого поширення сигналу**

Нейронна мережа прямого поширення сигналу – це тип штучної нейронної мережі, в якій сигнали рухаються в одному напрямку, від вхідного шару до вихідного шару. Це означає, що дані передаються через мережу без замкнених циклів або зворотних зв'язків [24–27].

Основні компоненти нейронної мережі прямого поширення включають [28, 29]:

- вхідний шар нейронів – це перший шар мережі, де введені дані подаються в нейрони;

- приховані шари нейронів – це шари між вхідним та вихідним шарами. Кожен нейрон у прихованому шарі зв'язаний з кожним нейроном попереднього та наступного шарів;

- вихідний шар нейронів – це останній шар, який генерує вихідні дані або прогнози.

Процес передачі сигналу через мережу виглядає наступним чином:

- введені дані передаються в нейрони вхідного шару;

- обчислення вагових коефіцієнтів і активація – кожен зв'язок між нейронами має вагу, і сума зважених вхідних сигналів обчислюється для кожного нейрона в прихованих та вихідних шарах. Після цього застосовується функція активації, яка визначає вихід нейрона;

- передача сигналів через приховані шари до вихідного шару;

- вихідні дані (результати роботи мережі) генеруються на вихідному шарі.

У даній роботі ми вирішили не визначати оптимальне число прихованих нейронів, а приймати їх кількість такою, яка дорівнює кількості використаних дескрипторів. Це пов'язане з тим, щоб спростити реалізацію алгоритму нейронної мережі прямого поширення сигналу.



### 2.3. Параметри для оцінки ефективності випробовуваних алгоритмів

Для характеристики та оцінки ефективності отриманих результатів розраховувалися наступні параметри [16]:

1) коефіцієнт детермінації

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{obs} - y_i^{pred})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i^{obs} - y_{mean}^{obs})^2} \quad (2.1)$$

де  $y_i^{obs}$  та  $y_i^{pred}$  – експериментальні та прогнозовані значення гострої токсичності;  $y_{mean}^{obs}$  – середнє арифметичне експериментальних значень гострої токсичності хімічних речовин певного класу.

2) скорегований коефіцієнт детермінації

$$R_{adj}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{obs} - y_i^{pred})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i^{obs} - y_{mean}^{obs})^2} \cdot \frac{n-1}{n-m-1} \quad (2.2)$$

де  $n$  – кількість хімічних речовин у вибірці,  $m$  – кількість дескрипторів.

3) середньоквадратична похибка

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{obs} - y_i^{pred})^2}{n}} \quad (2.3)$$

## *Висновки до розділу 2*

1. Експериментальна частина полягає у застосуванні двох абсолютно різних типів штучних нейронних мереж до прогнозування токсичності хімічних речовин.

2. Для оцінки ефективності використовуваних моделей та точності отриманих результатів застосували набір статистичних параметрів.

### 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

#### 3.1. Прогнозування токсичності інертних хімічних речовин (клас 1)

Масив містив 118 хімічних речовин, з яких 94 речовини склали навчальну вибірку, а 24 речовини – тестову вибірку.

У літературі [16] запропоновано 2 прогностичні моделі (ПМ):

$$ПМ_1: -\log LC_{50} = -6,68 + 1,71 \times 10^{-2}V - 1,59q^- + 5,68\pi - 13,4\varepsilon_b$$

$$ПМ_2: -\log LC_{50} = -6,01 + 1,71 \times 10^{-2}V + 5,45\pi + 1,65q^- + 21,1\eta + 10,9\omega$$

Порівняння прогностичної моделі № 1, що представлена в літературі [16], із реалізованими нами алгоритмами штучних нейронних мереж представлено у таблиці 3.1. Для навчання штучних нейронних мереж використані ті самі дескриптори, що застосовані у прогностичній моделі № 1: об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, диполяризовність / поляризованість та ковалентна основність.

**Таблиця 3.1. Порівняння прогностичної моделі № 1 та алгоритмів штучних нейронних мереж**

Параметр	Прогностична модель, що представлена в літературі [16]	Реалізовані алгоритми нейронних мереж	
	ПМ № 1	Мережа прямого поширення сигналу	Радіально-базисна мережа
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,901	0,928	1,000
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,353	0,309	0,000
$R^2$ (тестова вибірка)	0,902	0,899	0,0033

<i>RMSE</i> (тестова вибірка)	0,396	0,362	–
-------------------------------------	-------	-------	---

Порівняння прогностичної моделі № 2, що представлена в літературі [16], із реалізованими нами алгоритмами штучних нейронних мереж представлено у таблиці 3.2. Для навчання штучних нейронних мереж використані ті самі дескриптори, що застосовані у прогностичній моделі № 2: об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, диполяризованість / поляризованість, хімічна твердість та показник електрофільності.

**Таблиця 3.2. Порівняння прогностичної моделі № 2 та алгоритмів штучних нейронних мереж**

Параметр	Прогностична модель, що представлена в літературі [16]	Реалізовані алгоритми нейронних мереж	
	ПМ № 2	Мережа прямого поширення сигналу	Радіально- базисна мережа
$R^2_{adj}$ (навчальна вибірка)	0,903	0,922	1,000
<i>RMSE</i> (навчальна вибірка)	0,347	0,322	0,000
$R^2$ (тестова вибірка)	0,898	0,892	0,005
<i>RMSE</i> (тестова вибірка)	0,399	0,367	–

Представлені результати свідчать про те, що радіально-базисна нейронна мережа не здатна відтворювати «вивчену» інформацію і прогнозувати токсичність для невідомих для неї сполук.

Результати прогнозування, отримані за допомогою мережі прямого поширення сигналу, характеризуються високою точністю, на рівні запропонованих прогностичних моделей в літературі.

Таблиця 3.3 містить експериментальні значення токсичності хімічних речовин тестової вибірки, а також прогнозовані значення токсичності із застосуванням 4 і 5 дескрипторів за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу.

**Таблиця 3.3. Експериментальні значення токсичності хімічних речовин тестової вибірки та їх прогнозовані значення токсичності за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу**

№	Хімічна речовина	Значення токсичності		
		Експерименталь- не [16]	Прогнозоване (4 дескриптори)	Прогнозоване (5 дескрипторів)
1	пропілбензол	4,460	4,491	4,316
2	1,2-дихлоретан	2,862	2,702	2,819
3	1-хлор-3-метилбензол	3,840	4,210	4,254
4	циклогексанон	2,199	2,240	2,428
5	5-метилгексан-2-он	2,856	2,899	2,918
6	октан-2-он	3,552	3,359	3,267
7	біс(2-хлоретокси)метан	2,969	3,329	3,296
8	триетиламін	3,365	2,182	2,429
9	1,3-дихлорпропан	3,008	3,060	3,210
10	1-(трет-бутил)-4-вінілбензол	5,515	5,589	5,200
11	2-(бромметил)тетрагідро-2H-піран	2,941	3,273	3,572
12	пента-1,3-дієн	3,555	3,495	3,669
13	1,2-дибромбензол	4,765	4,822	4,794
14	2,4-диметилпентан-3-ол	2,853	3,283	3,239
15	1,5-дихлорпентан	3,746	4,152	4,067
16	пропан-2-он	0,909	1,303	1,168
17	додекан-1-ол	5,104	5,310	5,421

18	бутан-1-ол	1,632	1,818	1,780
19	3,3-диметилбутан-2-он	3,061	2,372	2,460
20	2-метилпропан-1-ол	1,715	1,831	1,827
21	1,1,2,2-тетрахлоретан	3,917	4,028	3,975
22	нафталін	4,320	4,746	4,975
23	1,2-дихлорбензол	4,191	4,306	4,413
24	1,2,3-трихлорпропан	3,407	3,478	3,680

Рисунки 3.1 та 3.2 зображують кореляцію між експериментальними значеннями токсичності та прогнозованими значеннями токсичності для хімічних речовин класу 1, отримані із застосуванням штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі різного набору дескрипторів.

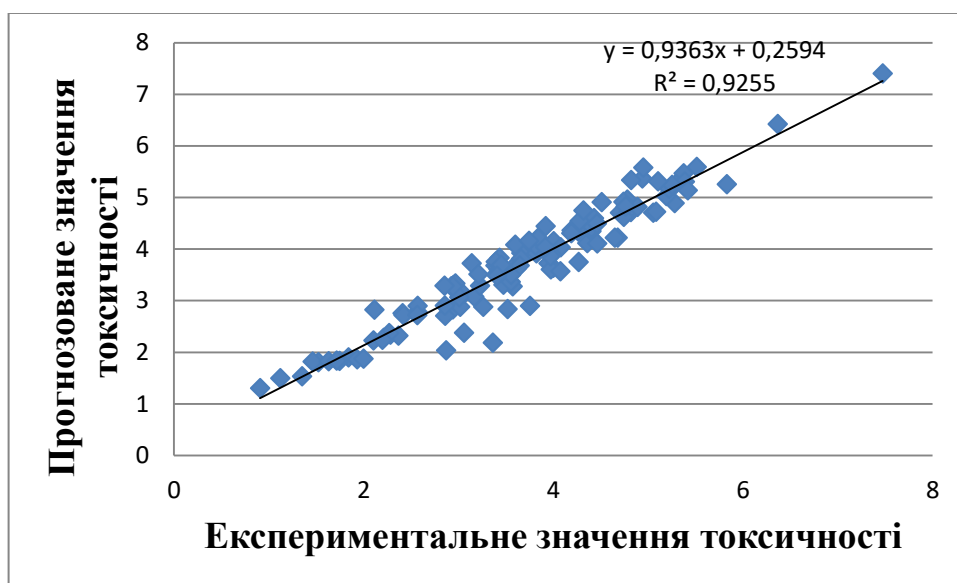


Рисунок 3.1. Кореляція між прогнозованими та експериментальними значеннями токсичності хімічних речовин класу 1 для нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі 4 дескрипторів (об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, дипольязовність / поляризованість та ковалентна основність)

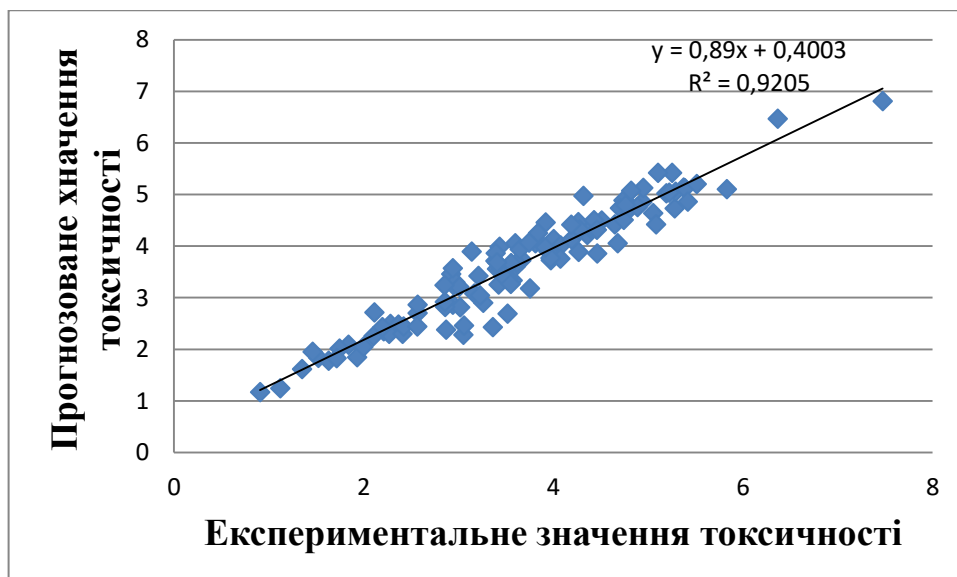


Рисунок 3.2. Кореляція між прогнозованими та експериментальними значеннями токсичності хімічних речовин класу 1 для нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі 5 дескрипторів (об’єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, диполяризованість / поляризованість, хімічна твердість та показник електрофільності)

### 3.2. Прогнозування токсичності менш інертних хімічних речовин (клас 2)

Масив містив 79 хімічних речовин, з яких 63 речовини склали навчальну вибірку, а 16 речовин – тестову вибірку.

У літературі [16] запропоновано 2 прогностичні моделі (ПМ):

$$\text{ПМ}_1: -\log LC_{50} = 1,55 + 1,73 \times 10^{-2}V + 3,68q^+ - 7,00\varepsilon_a$$

$$\text{ПМ}_2: -\log LC_{50} = -2,62 + 1,72 \times 10^{-2}V + 1,08\pi + 4,04q^+ - 8,99\mu$$

Порівняння прогностичної моделі № 1, що представлена в літературі [16], із реалізованими нами алгоритмами штучних нейронних мереж представлено у таблиці 3.4. Для навчання штучних нейронних мереж використані ті самі дескриптори, що застосовані у прогностичній моделі № 1:

об'єм МакГована, найвищий формальний позитивний заряд атома водню та ковалентна кислотність.

**Таблиця 3.4. Порівняння прогностичної моделі № 1 та алгоритмів штучних нейронних мереж**

Параметр	Прогностична модель, що представлена в літературі [16]	Реалізовані алгоритми нейронних мереж	
	ПМ № 1	Мережа прямого поширення сигналу	Радіально-базисна мережа
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,886	0,904	1,000
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,301	0,282	0,000
$R^2$ (тестова вибірка)	0,699	0,829	0,239
$RMSE$ (тестова вибірка)	0,316	0,298	–

Порівняння прогностичної моделі № 2, що представлена в літературі [16], із реалізованими нами алгоритмами штучних нейронних мереж представлено у таблиці 3.5. Для навчання штучних нейронних мереж використані ті самі дескриптори, що застосовані у прогностичній моделі № 2: об'єм МакГована, найвищий формальний позитивний заряд атома водню, диполяризованість / поляризованість та хімічний потенціал.



**Таблиця 3.5. Порівняння прогностичної моделі № 2 та алгоритмів штучних нейронних мереж**

Параметр	Прогностична модель, що представлена в літературі [16]	Реалізовані алгоритми нейронних мереж	
	ПМ № 2	Мережа прямого поширення сигналу	Радіально-базисна мережа
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,889	0,962	1,000
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,283	0,180	0,000
$R^2$ (тестова вибірка)	0,721	0,800	0,467
$RMSE$ (тестова вибірка)	0,330	0,265	3,584

Таблиця 3.6 містить експериментальні значення токсичності хімічних речовин тестової вибірки, а також прогнозовані значення токсичності із застосуванням 3 і 4 дескрипторів за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу.

**Таблиця 3.6. Експериментальні значення токсичності хімічних речовин тестової вибірки та їх прогнозовані значення токсичності за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу**

№	Хімічна речовина	Значення токсичності		
		Експериментальне [16]	Прогнозоване (3 дескриптори)	Прогнозоване (4 дескриптори)
1	N-етил-3-метиланілін	3,536	4,263	3,892
2	п-крезол	3,816	3,630	3,593
3	м-крезол	3,286	3,638	3,696
4	3-метилпіридин	2,811	2,518	2,614
5	гептан-1-амін	3,723	3,583	3,624
6	дифеніламін	4,650	4,600	4,995
7	2,4-дихлор-6-	4,540	4,494	4,463

	метилфенол			
8	декан-1-амін	5,184	5,557	5,268
9	4-фтор-2-(трифторметил)анілін	3,782	3,887	3,893
10	2,5-дихлорфенол	4,230	4,309	4,304
11	4-хлор-3-метилфенол	4,416	4,018	4,028
12	4-пропілфенол	4,093	4,296	4,133
13	1,2-диметил-3-нітробензол	4,140	4,276	3,903
14	2-нітроанілін	3,460	5,065	3,851
15	о-крезол	3,888	3,579	3,589
16	4-ізопропіланілін	4,134	4,041	3,774

Рисунки 3.3 та 3.4 зображують кореляцію між експериментальними значеннями токсичності та прогнозованими значеннями токсичності для хімічних речовин класу 2, отримані із застосуванням штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі різного набору дескрипторів.

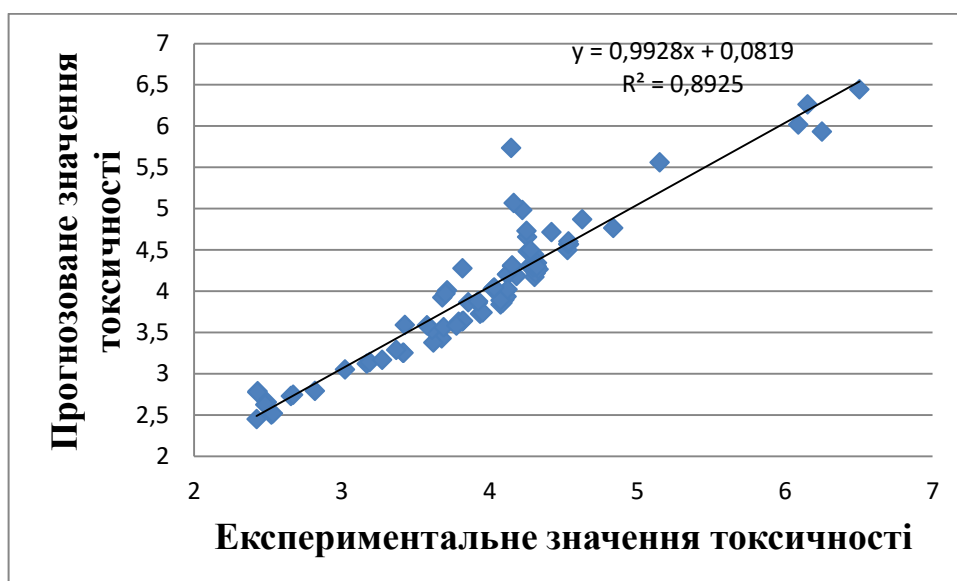


Рисунок 3.3. Кореляція між прогнозованими та експериментальними значеннями токсичності хімічних речовин класу 2 для нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі 3 дескрипторів (об'єм МакГована, найвищий формальний позитивний заряд атома водню та ковалентна кислотність)

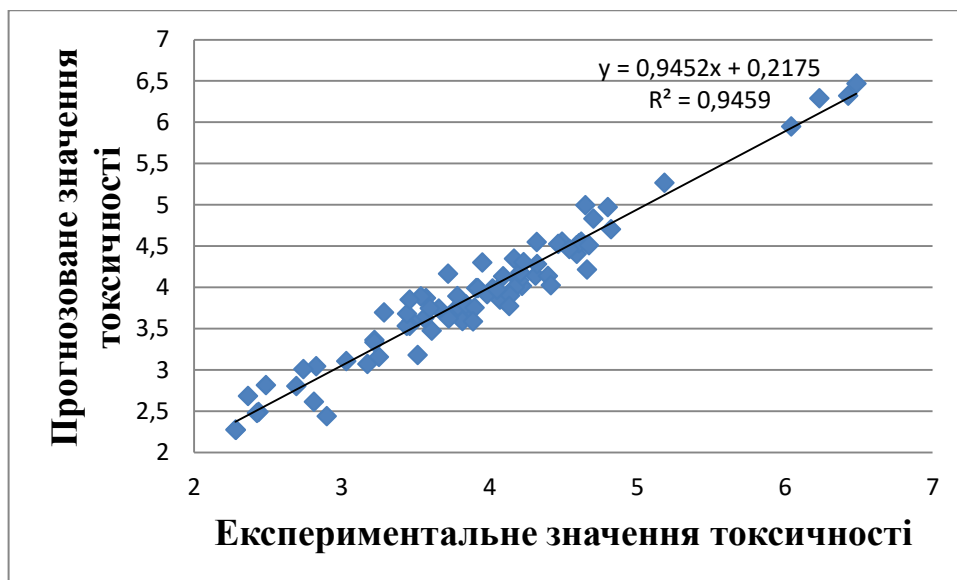


Рисунок 3.4. Кореляція між прогнозованими та експериментальними значеннями токсичності хімічних речовин класу 2 для нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі 4 дескрипторів (об'єм МакГована, найвищий формальний позитивний заряд атома водню, диполярність / поляризованість та хімічний потенціал)

### 3.3. Прогнозування токсичності реакційноздатних хімічних речовин (клас 3)

Масив містив 128 хімічних речовин, з яких 102 речовини склали навчальну вибірку, а 26 речовин – тестову вибірку.

У літературі [16] запропоновано 2 прогностичні моделі (ПМ):

$$ПМ_1: -\log LC_{50} = 4,62 + 9,96 \times 10^{-3}V + 3,34q^- - 9,93\varepsilon_a - 5,89\varepsilon_b$$

$$ПМ_2: -\log LC_{50} = 0,928 + 1,03 \times 10^{-2}V + 3,32q^- - 16,6\mu$$

Порівняння прогностичної моделі № 1, що представлена в літературі [16], із реалізованими нами алгоритмами штучних нейронних мереж представлено у таблиці 3.7. Для навчання штучних нейронних мереж використані ті самі дескриптори, що застосовані у прогностичній моделі № 1:

об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, ковалентна основність, ковалентна кислотність.

**Таблиця 3.7. Порівняння прогностичної моделі № 1 та алгоритмів штучних нейронних мереж**

Параметр	Прогностична модель, що представлена в літературі [16]	Реалізовані алгоритми нейронних мереж	
	ПМ № 1	Мережа прямого поширення сигналу	Радіально-базисна мережа
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,773	0,769	1,000
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,560	0,577	0,000
$R^2$ (тестова вибірка)	0,778	0,823	0,141
$RMSE$ (тестова вибірка)	0,540	0,484	–

Порівняння прогностичної моделі № 2, що представлена в літературі [16], із реалізованими нами алгоритмами штучних нейронних мереж представлено у таблиці 3.8. Для навчання штучних нейронних мереж використані ті самі дескриптори, що застосовані у прогностичній моделі № 2: об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, хімічний потенціал.

**Таблиця 3.8. Порівняння прогностичної моделі № 2 та алгоритмів штучних нейронних мереж**

Параметр	Прогностична модель, що представлена в літературі [16]	Реалізовані алгоритми нейронних мереж	
	ПМ № 2	Мережа прямого поширення сигналу	Радіально-базисна мережа
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,768	0,767	1,000
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,567	0,578	0,000
$R^2$ (тестова вибірка)	0,771	0,769	0,141
$RMSE$ (тестова вибірка)	0,563	0,508	–

Таблиця 3.9 містить експериментальні значення токсичності хімічних речовин тестової вибірки, а також прогнозовані значення токсичності із застосуванням 3 і 4 дескрипторів за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу.

**Таблиця 3.9. Експериментальні значення токсичності хімічних речовин тестової вибірки та їх прогнозовані значення токсичності за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу**

№	Хімічна речовина	Значення токсичності		
		Експериментальне [16]	Прогнозоване (4 дескриптори)	Прогнозоване (3 дескриптори)
1	фенілметанол	2,371	3,071	3,040
2	ізобутілакрилат	4,786	3,887	3,832
3	пентанал	3,825	3,375	3,721
4	2-метилпентанал	3,727	3,527	3,909
5	(Е)-4-(фенілдіазеніл)фенол	5,229	4,623	4,518
6	6-метилгептил акрилат	5,439	5,078	5,005
7	циклогексилакрилат	5,018	4,430	4,455
8	етил N-бензоїл-N-(3,4-дихлорфеніл)аланінат	5,901	5,814	6,374
9	2,3-диметилпентанал	3,853	3,765	4,079
10	2-(трифторметил)бензонітрил	3,608	3,813	3,732
11	2-метилбензонітрил	3,418	3,275	3,500
12	1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)етан-1-он	3,379	3,704	3,890
13	2-аміно-5-хлорбензонітрил	3,727	3,165	3,205
14	2,4-диметоксибензальдегід	3,917	3,998	4,157
15	2-хлор-6-метилбензонітрил	4,002	3,573	3,831
16	бензил (2-метилпентил) фталат	6,055	6,081	6,475
17	2-гідрокси-4,6-диметоксибензальдегід	4,832	3,910	4,048
18	2,2,2-трифторетан-1-ол	2,925	2,823	2,625
19	1-етинілциклогексан-1-ол	2,686	3,148	3,400
20	5-метил-4-оксо-3-	6,011	5,738	6,251

	(пента-2,4-дієн-1-іл)циклопент-2-єн-1-іл 2,2-диметил-3-(2-метилпроп-1-єн-1-іл)циклопропан-1-карбоксила			
21	дибутилфталат	5,445	5,742	6,019
22	2-гідрокси-N-фенілбензамід	4,732	4,153	4,090
23	2-гідроксибензальдегід	3,725	3,403	3,681
24	1-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)етан-1-он	2,902	3,232	3,393
25	2-метилбутаналь	3,936	3,303	3,664
26	2-гідроксипропілакрилат	4,591	3,679	3,651

Рисунки 3.5 та 3.6 зображують кореляцію між експериментальними значеннями токсичності та прогнозованими значеннями токсичності для хімічних речовин класу 3, отримані із застосуванням штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі різного набору дескрипторів.

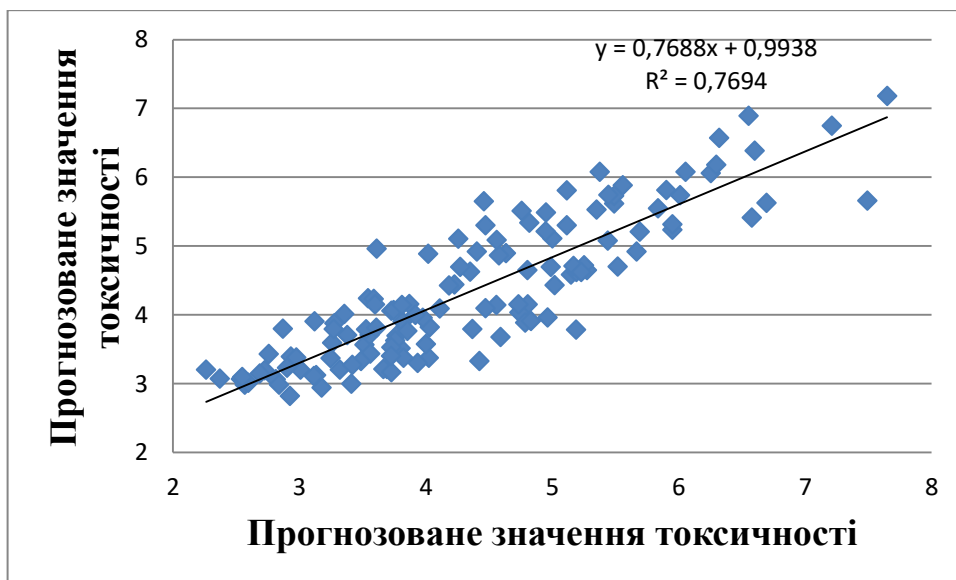


Рисунок 3.5. Кореляція між прогнозованими та експериментальними значеннями токсичності хімічних речовин класу 3 для нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі 4 дескрипторів (об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, ковалентна основність, ковалентна кислотність)

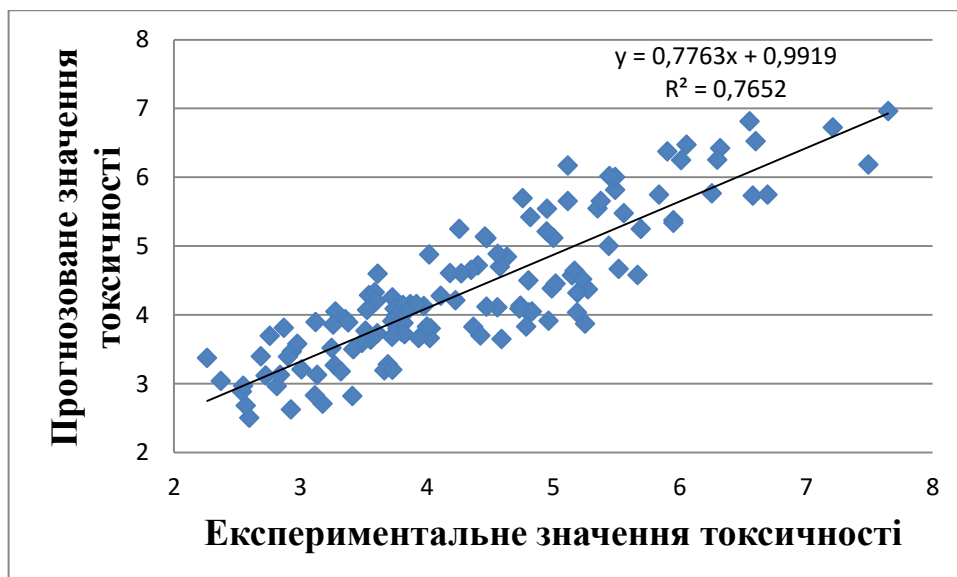


Рисунок 3.6. Кореляція між прогнозованими та експериментальними значеннями токсичності хімічних речовин класу 3 для нейронної мережі прямого поширення сигналу на основі 3 дескрипторів (об'єм МакГована, найвищий формальний негативний заряд, хімічний потенціал)

### *Висновки до розділу 3*

1. Отримані результати свідчать, що 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.

2. Нейронна мережа прямого поширення сигналу дає адекватні та ефективні результати щодо прогнозування токсичності хімічних речовин на рівні прогностичних моделей QSAR.



## 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

Grail of Science  
Periodical scientific journal



№ 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 8<sup>th</sup>, 2023 by | NGO European Scientific Platform (Wynytsia, Ukraine)  
LLC International Centre Corporate Management (Merano, 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.