

**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.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Застосування фенольних сполук у медицині та фармації

Фенольні сполуки широко використовуються у різних видах промисловості, оскільки це різноманітні сполуки як за хімічною будовою, так і за іншими властивостями. Застосування фенольних сполук повністю ґрунтується на їх токсичності [1–4].

Численні застосування фенольних сполук для лікування людини та лабораторного використання включають [1, 5–8]:

- антиоксидантну дію: фенольні сполуки відомі своєю здатністю запобігати окисненню та захищати клітини від пошкоджень від вільних радикалів;

- протизапальну дію: багато фенольних сполук мають протизапальний ефект, що робить їх цінними для лікування захворювань, де запалення грає важливу роль;

- антимікробну дію: деякі фенольні сполуки виявляють здатність боротися з бактеріями, вірусами та грибками, тому вони можуть бути використані для розробки антимікробних препаратів;

- протиракову дію (антиновоутворюючі властивості);

- кардіопротекторну дію: досліджено, що споживання поліфенолів покращує стан серця та судин, знижує артеріальний тиск і покращує кровообіг.

1.2. Механізми токсичної дії фенольних сполук

Хімічні сполуки проявляють токсичність через багато механізмів токсичної дії. Правильне визначення механізму токсичності сприяє розумінню токсичної дії ксенобіотичної сполуки на живий організм. Це

також важливий крок у використанні методів, заснованих на механізмі кількісний зв'язок структура/активність або QSAR [9].

Більшість синтетичних фенольних сполук є токсичними, і не дивно, що багато з них класифікуються як небезпечні речовини. Відомо, що введення та/або змінення замісника до фенольного кільця може призвести до ряду різних механізмів токсичної дії. Токсичність фенолів включає низку різних механізмів токсичної дії [2, 10–12]:

1. Наркотична дія

Механізм: феноли можуть діяти як центральні нервові системні депресанти, що призводить до пригнічення нейронної активності в головному мозку.

Наслідки: ця дія може викликати головний біль, запаморочення, зневаження, втому та, в екстремальних випадках, зневроження свідомості.

2. Проелектрофільна дія

Механізм: деякі феноли мають електрофільні групи, які можуть реагувати з нуклеофільними центрами у біомолекулах, таких як білки та ДНК.

Наслідки: це може викликати ушкодження біологічних молекул та порушення клітинних функцій.

Такий механізм токсичності може бути пов'язаний із генетичними мутаціями та іншими структурними змінами в клітинах.

3. М'яка електрофільна дія

Механізм: деякі феноли можуть взаємодіяти з біологічними молекулами, але менш ефективно, ніж при проелектрофільній дії, можуть викликати помірні порушення клітинної функції.

Наслідки: м'яка електрофільна дія може призводити до помірного ушкодження клітин та біологічних молекул, але не завжди призводить до таких серйозних наслідків, як проелектрофільна дія.

4. Респіраторні порушення

Механізм: феноли можуть подразнювати дихальні шляхи, спричиняючи відчуття дискомфорту та запалення легень.

Наслідки: це може призводити до кашлю, спрощування дихання, подразнення слизових оболонок та ускладнень дихальної системи, особливо при довготривалому вдиханні фенолів.

1.2. Основи штучних нейронних мереж

Штучні нейронні мережі можна сприймати як вид штучного інтелекту та як сучасне математичне програмне забезпечення. Прототипом створення штучних нейронної мереж є справжній біологічний нейрон.

Перші результати штучних нейронних мереж до прогнозування різних властивостей чи до обробки складних масивів даних виявилися настільки успішними, що на сьогодні відомо шалене різноманіття штучних нейронних мереж. Окрім цього є велика кількість програм, що дозволяє створити та реалізувати будь-яку штучну нейронну мережу навіть без наявності спеціалізованих знань та навиків [13, 14].

Штучні нейрони певним чином обробляють подану інформацію. І результати цієї обробки залежать від обраного способу та методу навчання, від типів функції активації та від кількості штучних нейронів.

Діяльність штучної нейронної мережі нагадує поведінку людини: штучна нейронна мережа може недовчити інформацію, і тоді її результати будуть неякісними, і може перевчити (зазубрити), і у цьому випадку не зможе ефективно обробити нові дані [15–17].

Штучні нейронні мережі є гнучкими математичними моделями. Існують численні застосування нейронних мереж в аналізі даних, розпізнаванні образів, адаптивному управлінні тощо [18, 19].

Найвідоміші типи штучних нейронних мереж:

- 1) мережа радіальних базисних функцій [19-22];
- 2) рекурентні мережі (мережа Елмана та динамічна нейронна мережа) [17, 23];

- 3) ймовірнісна нейронна мережа [17, 24];
- 4) нейронна мережа прямого зв'язку та каскадна нейронна мережа [17, 25, 26];
- 5) мережа Кохонена (мережа «без навчання») [27, 28].

Деякі приклади застосування методів штучних нейронних мереж для вирішення фармацевтичних задач: віртуальний скринінг для класифікації бази даних сполук [29, 30]; контроль параметрів процесу фармацевтичного виробництва [31–33]; створення нових ліків [34–36].

Висновки до розділу I

1. Застосування фенольних сполук у визначаються їхніми хімічними властивостями та структурою і можуть бути дуже різноманітними.
2. Використання фенольних сполук є перспективним для розробки медичної і фармацевтичної продукції, оскільки вони мають ряд корисних властивостей та потенціал для лікування різних захворювань, включаючи захворювання серця, інфекції та запалення.
3. Штучні нейронні мережі завдяки адаптивній структурі та здатності до навчання успішно використовуються для вирішення різноманітних фармацевтичних задач.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Масиви даних для дослідження

У представленій роботі для дослідження можливості прогнозування механізму дії фенольних сполук за допомогою ймовірнісної нейронної мережі були використані дані, що висвітлені у наукових працях [2] та [10].

Масиви даних містять:

– навчальну вибірку: 197 фенолів (таблиця 2.1), що використовувалися для навчання ймовірнісної нейронної мережі;

– тестову вибірку: 20 фенолів (таблиця 2.2), що використовувалися для тестування якості навчання та прогностичної можливості ймовірнісної нейронної мережі;

– валідаційну (контрольну) вибірку: 15 фенолів (таблиця 2.3), що використовувалися теж для оцінки прогностичної можливості ймовірнісної нейронної мережі та оцінки явища перенавчання моделі.

Досліджувані фенольні сполуки описані за допомогою семи фізико-хімічних параметрів (дескрипторів) та значенням токсичності (відповідно до порушення росту популяції прісноводної інфузорії *Tetrahymena pyriformis*) [2, 10]:

1) $\log D$ – коефіцієнт розподілу при $pH = 7,35$, який розраховували за рівнянням:

$$\log D = \log P + \log(1 + 10^{pH - pK_a}), \quad (2.1)$$

де $\log P$ – логарифм коефіцієнта розподілу 1-октанол/вода, pK_a – від’ємний логарифм константи іонізації;

2) E_{LUMO} – енергія нижньої незайнятої молекулярної орбіталі;

3) MW – молекулярна маса;

4) P_{NEG} – площа поверхні негативно зарядженої молекули у відсотках;

5) $ABSQ_{op}$ – сума абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі;

6) $MaxH_p$ – найбільший позитивний заряд на атомі Гідрогену;

7) $SsOH$ – показник електротопологічного стану для гідроксильної групи.

Також таблиці 2.1–2.3 містять інформацію про механізми токсичної дії досліджуваних фенольних сполук. Відповідно до механізму токсичної дії фенольні сполуки поділені на 4 класи: наркотична дія – клас 1, респіраторні порушення – клас 2, проелектрофільна дія – клас 3, м'яка електрофільна дія – клас 4.

Під прогнозуванням механізму токсичної дії фенолів розуміємо встановлення його приналежності до відповідного класу.

Таблиця 2.1. Фенольні сполуки та їх властивості, що використовувалися в якості навчальної вибірки [2, 10]

№	Фенольна сполука	Механізм токсичної дії	Токсичність	Log <i>D</i>	E _{LUMO}	MW	P _{NEG}	ABSQon	MaxHp	SsOH
1	4-Гідроксифенілоцтова кислота	1	-1,50	-2,41	0,140	152,16	40,44	1,007	0,229	17,22
2	3-Гідроксибензиловий спирт	1	-1,04	0,30	0,388	124,15	47,97	0,784	0,210	17,38
3	4-Карбоксилфенол	1	-1,02	-1,36	-0,482	138,13	39,71	1,099	0,221	17,14
4	3-Гідрокси-4-метоксибензиловий спирт	1	-0,99	0,00	0,338	154,18	42,21	1,121	0,219	17,86
5	4-Гідрокси-3-метоксибензиламін	1	-0,97	0,01	0,266	153,2	38,43	1,053	0,181	9,16
6	4-Гідроксифенетиловий спирт	1	-0,83	0,62	0,333	138,18	35,58	0,754	0,217	17,39
7	3-Карбоксилфенол	1	-0,81	-1,77	-0,574	138,13	38,7	1,117	0,200	17,20
8	4-Гідроксибензамід	1	-0,78	0,23	-0,177	137,15	41,47	1,103	0,219	8,79
9	4-Гідрокси-3-метоксибензиловий спирт	1	-0,70	0,00	0,412	154,18	44,33	1,116	0,210	17,84
10	2,6-Диметоксифенол	1	-0,60	0,77	0,388	154,18	42,64	1,105	0,177	9,34
11	2,4,6-Трис(диметиламіно-метил)фенол	1	-0,52	-0,75	0,425	265,45	32,71	1,438	0,217	10,38
12	Саліцилова кислота	1	-0,51	-2,28	-0,59	138,13	36,61	1,117	0,200	17,31
13	2-Метоксифенол	1	-0,51	1,19	0,391	124,15	41,6	0,754	0,173	8,99
14	5-Метилрезорцин	1	-0,39	1,22	0,341	124,15	43,34	0,748	0,219	17,67
15	4-Метилціанофенол	1	-0,38	0,71	0,063	133,16	45,98	0,566	0,217	8,84
16	3-Гідроксіацетофенон	1	-0,38	1,38	-0,459	136,16	35,77	0,816	0,175	8,91
17	2-Етоксифенол	1	-0,36	1,94	0,422	138,18	39,16	0,751	0,173	9,12
18	4-Ацетилфенол	1	-0,30	1,35	-0,380	136,16	38,63	0,793	0,22	8,83
19	3-Етоксі-4-метоксифенол	1	-0,30	1,78	0,318	168,21	41,16	1,097	0,179	9,12
20	2-Метилфенол	1	-0,29	0,44	0,370	108,15	34,18	0,394	0,166	8,92

21	2-Гідроксибензамід	1	-0,24	1,37	-0,265	137,15	41,05	1,125	0,212	8,98
22	Фенол	1	-0,21	1,48	0,398	94,12	39,97	0,394	0,166	8,63
23	4-Метилфенол	1	-0,18	1,94	0,431	108,15	36,58	0,394	0,166	8,76
24	4-Гідрокси-3-метоксифенетиловий спирт	1	-0,18	0,33	0,324	168,21	36,72	1,188	0,209	17,86
25	3-Ацетамідофенол	1	-0,16	0,73	0,210	151,18	40,99	1,047	0,221	8,97
26	3-Гідрокси-4-метоксибензальдегід	1	-0,14	0,98	-0,489	152,16	42,85	1,148	0,221	9,14
27	4-Гідрокси-3-метоксиацетофенон	1	-0,12	1,32	-0,404	166,19	41,15	1,103	0,175	9,18
28	3,5-Диметоксифенол	1	-0,09	1,42	0,415	154,18	46,71	1,094	0,220	9,10
29	2-Гідроксиетилсаліцилат	1	-0,08	1,52	-0,475	182,19	43,04	1,476	0,209	17,61
30	3-Метилфенол	1	-0,06	1,94	0,394	108,15	37,11	0,394	0,166	8,81
31	Метил-3-гідроксибензоат	1	-0,05	1,88	-0,485	152,16	45,04	1,105	0,177	8,95
32	3-Метокси-4-гідроксибензальдегід	1	-0,03	1,05	-0,478	152,16	41,73	1,148	0,221	9,09
33	4-Гідрокси-3-метоксибензонітрил	1	-0,03	1,55	-0,429	149,16	48,16	0,954	0,172	9,10
34	3-Етоксі-4-гідроксибензальдегід	1	0,01	1,61	-0,452	166,19	39,95	1,157	0,181	9,22
35	4-Фторфенол	1	0,02	1,77	0,059	112,11	46,18	0,394	0,166	8,59
36	2-Ціанофенол	1	0,03	1,21	-0,509	119,13	46,77	0,602	0,172	8,89
37	5-Фтор-2-гідроксиацетофенон	1	0,04	2,45	-0,786	154,15	40,83	0,738	0,173	9,02
38	2,4-Диметилфенол	1	0,07	2,40	0,399	122,18	37,69	0,394	0,166	9,04
39	2-Гідроксиацетофенон	1	0,08	1,96	-0,517	136,16	36,51	0,748	0,168	9,06
40	2,5-Диметилфенол	1	0,08	2,40	0,347	122,18	35,50	0,394	0,166	9,10
41	Метил-4-гідроксибензоат	1	0,08	1,81	-0,397	152,16	41,62	1,086	0,221	8,86
42	3,5-Диметилфенол	1	0,11	2,40	0,387	122,18	32,21	0,394	0,166	8,99
43	40-Гідроксипропіофенон	1	0,12	1,91	-0,443	150,19	34,46	0,793	0,22	9,02
44	2,3-Диметилфенол	1	0,12	2,40	0,374	122,18	39,02	0,394	0,166	9,10
45	3,4-Диметилфенол	1	0,12	2,40	0,436	122,18	37,93	0,394	0,166	8,94

46	2-Етилфенол	1	0,16	2,47	0,386	122,18	35,87	0,394	0,166	9,11
47	Сиринальдегід	1	0,17	0,73	-0,505	182,19	44,45	1,454	0,179	9,44
48	Саліцилгідразид	1	0,18	0,58	-0,443	152,17	36,12	1,260	0,228	9,10
49	2-Хлорфенол	1	0,18	2,01	0,030	128,56	39,39	0,393	0,166	8,79
50	4-Гідрокси-2-метилацетофенон	1	0,19	1,83	-0,290	150,19	37,40	0,748	0,168	9,01
51	4-Етилфенол	1	0,20	2,47	0,435	122,18	30,65	0,394	0,166	8,85
52	3-Етилфенол	1	0,23	2,47	0,402	122,18	33,36	0,394	0,166	8,94
53	Саліцилальдоксим	1	0,25	1,87	-0,312	137,15	44,58	0,903	0,208	17,14
54	2,3,6-Триметилфенол	1	0,28	2,86	0,382	136,21	35,85	0,359	0,217	9,39
55	2,4,6-Триметилфенол	1	0,28	2,86	0,431	136,21	33,26	0,359	0,217	9,33
56	2-Гідрокси-5-метилацетофенон	1	0,31	2,42	-0,483	150,19	38,52	0,747	0,168	9,18
57	2-Бромфенол	1	0,33	2,64	-0,049	173,01	36,02	0,394	0,166	8,87
58	5-Бром-2-гідроксибензиловий спирт	1	0,34	1,31	-0,007	203,04	33,63	0,786	0,210	17,72
59	2,3,5-Триметилфенол	1	0,36	2,86	0,358	136,21	33,03	0,360	0,217	9,28
60	3-Метоксисаліцилальдегід	1	0,38	1,34	-0,454	152,16	41,23	1,163	0,18	9,23
61	Саліцилгідроксамова кислота	1	0,38	0,47	-0,584	153,15	39,71	1,255	0,245	17,24
62	2-Хлор-5-метилфенол	1	0,39	2,48	0,019	142,59	35,97	0,355	0,218	8,97
63	4-Аліл-2-метоксифенол	1	0,42	2,20	0,393	164,22	36,76	0,731	0,219	9,25
64	2-Гідроксибензальдегід	1	0,42	1,55	-0,433	122,13	39,53	0,819	0,175	8,88
65	2,6-Дифторфенол	1	0,47	1,69	-0,321	130,1	45,75	0,379	0,175	8,46
66	Етил-3-гідроксибензоат	1	0,48	2,41	-0,453	166,19	42,38	0,973	0,181	9,02
67	4-Ціанофенол	1	0,52	1,47	-0,413	119,13	47,37	0,602	0,172	8,74
68	4-Пропілоксифенол	1	0,52	2,37	0,330	152,21	36,45	0,732	0,219	18,27
69	4-Хлорфенол	1	0,55	2,43	0,095	128,56	33,48	0,394	0,166	8,70
70	Етил-4-гідроксибензоат	1	0,57	2,35	-0,367	166,19	39,73	1,083	0,221	8,92
71	5-Метил-2-нітрофенол	1	0,59	1,83	-1,153	153,15	31,03	0,359	0,217	9,10
72	2-Бром-4-метилфенол	1	0,60	2,91	-0,012	187,04	32,46	0,392	0,167	9,00

73	2,4-Дифторфенол	1	0,60	1,98	-0,318	130,1	40,10	0,379	0,176	8,50
74	3-Ізопропілфенол	1	0,61	2,82	0,415	136,21	31,28	0,394	0,166	9,06
75	5-Бромованілін	1	0,62	1,39	-0,702	231,05	41,27	1,163	0,180	9,33
76	<i>a, a, a</i> -Трифтор-4-крезол	1	0,62	2,46	-0,348	162,12	39,49	0,394	0,166	8,66
77	Метил-4-метоксисаліцилат	1	0,62	2,43	-0,428	182,19	45,92	1,424	0,179	9,34
78	4-Бромфенол	1	0,68	2,49	0,020	173,01	34,76	0,394	0,166	8,74
79	2-Хлор-4,5-диметилфенол	1	0,69	2,95	0,053	156,62	35,14	0,384	0,173	9,09
80	4-Бутоксифенол	1	0,70	2,90	0,330	166,24	32,98	0,732	0,219	8,97
81	4-Хлор-2-метилфенол	1	0,70	2,89	0,080	142,59	30,52	0,394	0,166	8,99
82	3-Трет-бутилфенол	1	0,73	3,17	0,431	150,24	29,49	0,394	0,166	9,18
83	2,6-Дихлорфенол	1	0,73	2,11	-0,259	163,00	31,36	0,388	0,169	8,94
84	2-Метокси-4-пропенілфенол	1	0,75	3,00	-0,041	164,22	37,8	0,734	0,219	9,25
85	3-Хлор-5-метоксифенол	1	0,76	2,64	0,027	158,59	38,27	0,749	0,175	8,96
86	4-Хлор-3-метилфенол	1	0,80	2,89	0,133	142,59	35,76	0,394	0,166	8,88
87	2-Ізопропілфенол	1	0,80	2,82	0,408	136,21	33,08	0,394	0,166	9,28
88	2,6-Дихлор-4-фторфенол	1	0,80	1,53	-0,568	180,99	25,83	0,380	0,175	8,90
89	4-Йодфенол	1	0,85	2,91	0,024	220,01	34,63	0,394	0,166	8,75
90	2,20-Біфенол	1	0,88	1,48	-0,239	186,22	42,72	0,788	0,166	8,63
91	4-Трет-бутилфенол	1	0,91	3,17	0,471	150,24	30,7	0,360	0,217	9,02
92	3,4,5-Триметилфенол	1	0,93	2,86	0,430	136,21	37,65	0,360	0,217	9,12
93	2,2',4,4'- Тетрагідроксибензофенон	1	0,96	2,64	-0,786	246,23	45,66	1,923	0,221	8,85
94	4-втор-бутилфенол	1	0,98	3,35	0,445	150,24	29,41	0,360	0,217	9,01
95	3-Гідроксидифеніламін	1	1,01	2,62	0,104	185,24	42,67	0,610	0,216	9,02
96	4-Гідроксибензофенон	1	1,02	2,81	-0,485	198,23	40,89	0,744	0,167	9,10
97	2,4-Дихлорфенол	1	1,04	2,91	-0,245	163,00	26,87	0,390	0,169	8,85
98	2,4,6-Трибромрезорцин	1	1,06	2,74	-0,61	346,79	32,56	0,757	0,218	18,47
99	Бензил-4-гідроксифеніл кетон	1	1,07	2,44	-0,375	212,26	40,24	0,750	0,166	18,28

100	4-Хлор-3-етилфенол	1	1,08	3,42	0,141	156,62	29,57	0,390	0,170	9,01
101	2-Фенілфенол	1	1,09	2,94	-0,119	170,22	40,93	0,359	0,217	9,56
102	2,5-Дихлорфенол	1	1,13	2,66	-0,325	163,00	24,11	0,389	0,169	8,88
103	3-Хлор-4-фторфенол	1	1,13	2,59	-0,264	146,55	38,47	0,383	0,174	8,69
104	3-Бромфенол	1	1,15	2,62	-0,074	173,01	32,25	0,394	0,166	8,78
105	6-Трет-бутил-2,4-диметилфенол	1	1,16	4,09	0,455	178,3	27,88	0,359	0,217	9,86
106	4-Хлор-3,5-диметилфенол	1	1,20	3,35	0,147	156,62	35,03	0,394	0,166	9,06
107	2-Гідроксибензофенон	1	1,23	3,39	-0,629	198,23	41,96	0,810	0,175	19,06
108	4-Трет-пентилфенол	1	1,23	3,70	0,470	164,27	27,15	0,360	0,217	9,10
109	4-Бром-3,5-диметилфенол	1	1,27	3,41	0,109	201,07	32,55	0,395	0,166	9,10
110	4-Бром-6-хлор-2-крезол	1	1,28	3,46	-0,226	221,48	33,75	0,393	0,167	9,18
111	4-Циклопентилфенол	1	1,29	3,44	0,437	162,25	30,74	0,405	0,160	9,10
112	2-Трет-бутилфенол	1	1,29	3,17	0,436	150,24	31,61	0,394	0,166	9,45
113	2-Трет-бутил-4-метилфенол	1	1,30	3,63	0,477	164,27	31,02	0,394	0,166	9,57
114	2-Гідроксидіфенілметан	1	1,31	3,47	0,242	184,25	38,66	0,360	0,217	9,31
115	Бутил-4-гідроксибензоат	1	1,33	3,41	-0,367	194,25	35,89	1,083	0,221	9,37
116	3-Фенілфенол	1	1,35	3,23	0,161	170,22	40,68	0,360	0,217	9,27
117	n-Пентилоксифенол	1	1,36	3,43	0,330	180,27	29,37	0,732	0,219	9,25
118	2,4-Дибромфенол	1	1,40	3,31	-0,349	251,9	31,45	0,397	0,164	8,98
119	2,4,6-Трихлорфенол	1	1,41	2,75	-0,502	197,44	21,69	0,385	0,171	9,01
120	2-Гідрокси-4-метоксибензофенон	1	1,42	3,43	-0,574	228,26	43,71	1,196	0,172	9,75
121	Ізоаміл-4-гідроксибензоат	1	1,48	3,76	-0,363	208,28	34,01	1,083	0,221	9,57
122	3,5-Дихлорсаліцилальдегід	1	1,55	2,41	-0,893	191,01	27,49	0,742	0,173	9,10
123	4-Циклогексилфенол	1	1,56	4,00	0,442	176,28	29,22	0,360	0,217	9,14
124	3,5-Дихлорфенол	1	1,57	3,25	-0,285	163,00	25,71	0,390	0,169	8,82
125	3,5-Ді-трет-бутилфенол	1	1,64	4,86	0,470	206,36	24,80	0,390	0,169	9,72
126	3,5-Дибромсаліцилальдегід	1	1,64	2,67	-0,924	279,91	31,64	0,821	0,174	9,22
127	3,4-Дихлорфенол	1	1,75	3,19	-0,236	163,00	29,66	0,390	0,169	8,79

128	4-Бром-2,6-дихлорфенол	1	1,78	2,69	-0,514	241,89	25,89	0,389	0,169	9,05
129	2,6-Ді-трет-бутил-4-метилфенол	1	1,80	5,32	0,383	220,39	27,73	0,359	0,217	10,38
130	4-Хлор-2-ізопропіл-5-метил-фенол	1	1,85	4,22	0,114	184,68	28,98	0,394	0,166	9,53
131	2,4,6-Трибромфенол	1	2,03	3,28	-0,621	330,79	27,92	0,399	0,162	9,22
132	4-Гептилоксифенол	1	2,03	4,50	0,329	208,33	27,82	0,732	0,219	9,07
133	4-Трет-октилфенол	1	2,10	4,93	0,474	206,36	25,02	0,360	0,217	9,26
134	4-(4-Бромфеніл)фенол	1	2,31	3,95	-0,399	249,11	36,69	0,360	0,217	9,12
135	3,5-Дійодсаліцилальдегід	1	2,34	2,90	-0,901	373,91	34,31	0,708	0,194	9,28
136	2,3,5-Трихлорфенол	1	2,37	2,84	-0,578	197,44	22,87	0,350	0,220	8,98
137	4-Нонілфенол	1	2,47	6,19	0,429	220,39	24,65	0,360	0,217	9,15
138	Ноніл-4-гідроксибензоат	1	2,63	6,07	-0,368	264,40	29,71	1,083	0,221	9,12
139	2,4,6-Тринітрофенол	2	-0,16	-4,98	-2,534	229,12	30,49	0,359	0,217	9,13
140	3,4-Динітрофенол	2	0,27	0,24	-1,863	184,12	33,92	0,386	0,172	8,84
141	2,6-Динітрофенол	2	0,54	-1,67	-1,952	184,12	31,00	0,393	0,166	9,05
142	2,6-Дихлор-4-нітрофенол	2	0,63	-0,66	-1,441	208,00	16,45	0,388	0,169	9,03
143	2,5-Динітрофенол	2	0,95	-0,16	-2,262	184,12	25,53	0,385	0,172	8,96
144	2,4-Динітрофенол	2	1,08	-1,57	-1,887	184,12	27,64	0,359	0,217	8,92
145	2,6-Динітро-4-крезол	2	1,23	-0,87	-1,893	198,15	31,03	0,359	0,217	9,17
146	4-Бром-2-фтор-6-нітрофенол	2	1,62	0,13	-1,650	236,00	19,04	0,354	0,218	9,52
147	Пентафторфенол	2	1,64	0,80	-1,296	184,07	1,90	0,370	0,181	8,30
148	4,6-Динітро-2-метилфенол	2	1,72	-0,73	-1,825	198,15	27,5	0,359	0,217	9,21
149	2,4-Дихлор-6-нітрофенол	2	1,75	0,70	-1,579	208,00	15,72	0,384	0,172	9,06
150	Пентахлорфенол	2	2,05	2,11	-0,978	266,32	17,97	0,381	0,175	9,20
151	2,3,5,6-Тетрахлорфенол	2	2,22	1,80	-0,817	231,88	21,35	0,383	0,173	9,14
152	Пентабромфенол	2	2,66	3,18	-1,193	488,57	27,07	0,403	0,16	9,52
153	2,3,4,5-Тетрахлорфенол	2	2,71	3,16	-0,752	231,88	21,36	0,384	0,173	9,05
154	4-Ацетамідофенол	3	-0,82	0,34	0,253	151,18	39,49	1,024	0,218	8,88

155	3-Амінофенол	3	-0,52	0,34	0,522	109,14	46,32	0,684	0,162	8,73
156	4-Амінофенол	3	-0,08	-0,29	0,439	109,14	42,89	0,684	0,162	8,70
157	3-Метилкатехол	3	0,28	1,34	0,268	124,15	39,79	0,744	0,219	17,81
158	2-Аміно-4-трет-бутилфенол	3	0,37	2,13	0,418	165,26	29,75	0,677	0,164	9,18
159	4-Метилкатехол	3	0,37	1,34	0,332	124,15	41,10	0,744	0,219	17,64
160	1,2,4-Тригідроксибензол	3	0,44	0,06	0,133	126,12	48,00	1,116	0,220	26,04
161	Гідрохінон	3	0,47	0,64	0,233	110,12	45,14	0,748	0,219	17,29
162	Катехол	3	0,75	0,88	0,297	110,12	42,31	0,744	0,219	17,34
163	2-Аміно-4-хлорфенол	3	0,78	1,67	0,043	143,58	34,89	0,681	0,162	8,86
164	1,2,3-Тригідроксибензол	3	0,85	0,28	0,029	126,12	45,53	1,113	0,220	26,09
165	2-Амінофенол	3	0,94	2,44	0,406	109,14	38,19	0,681	0,162	8,79
166	4-Хлорокатехол	3	1,06	2,13	0,001	144,56	36,19	0,738	0,220	17,5
167	Хлоргідрохінон	3	1,26	1,51	-0,111	144,56	40,15	0,740	0,220	17,54
168	4-Аміно-2-кресол	3	1,31	0,17	0,413	123,17	39,15	0,654	0,216	8,99
169	2,3-Диметилгідрохінон	3	1,41	1,56	0,215	138,18	40,41	0,747	0,219	18,23
170	4-Аміно-2,3-диметилфенол	3	1,44	0,63	0,406	137,20	39,25	0,681	0,163	9,17
171	Бромгідрохінон	3	1,68	2,00	-0,186	189,01	38,80	0,752	0,219	17,68
172	Тетрахлорокатехол	3	1,70	3,07	-0,830	247,88	21,27	0,723	0,221	18,17
173	Фенілгідрохінон	3	2,00	2,09	-0,229	186,22	44,77	0,750	0,219	18,86
174	3,5-Ді-трет-бутилкатехол	3	2,11	4,26	0,294	222,36	28,05	0,744	0,219	19,63
175	Метоксігідрохінон	3	2,20	0,47	0,226	140,15	46,98	1,103	0,220	17,88
176	3-Гідрокси-4-нітробензальдегід	4	0,27	0,43	-1,755	167,13	26,22	0,751	0,168	8,99
177	5-Гідрокси-2-нітробензальдегід	4	0,33	0,65	-1,486	167,13	29,79	0,787	0,186	8,87
178	2-Аміно-4-нітрофенол	4	0,47	0,59	-1,116	154,14	30,05	0,651	0,217	8,88
179	4-Метил-2-нітрофенол	4	0,57	1,92	-1,141	153,15	25,90	0,359	0,217	8,96
180	4-Гідрокси-3-нітробензальдегід	4	0,61	-0,36	-1,456	167,13	26,28	0,751	0,168	8,94
181	4-Нітрозифенол	4	0,65	0,51	-0,796	123,12	41,47	0,839	0,182	8,71
182	2-Нітрорезорцин	4	0,66	-0,98	-1,321	155,12	21,13	0,747	0,219	17,72

183	4-Метил-3-нітрофенол	4	0,74	2,37	-1,109	153,15	28,46	0,393	0,167	8,88
184	2-Хлорметил-4-нітрофенол	4	0,75	0,73	-1,195	187,59	28,47	0,393	0,167	9,11
185	2-Бром-20-гідрокси-50-нітроацетанлід	4	0,87	0,71	-1,105	275,07	22,41	1,041	0,232	9,21
186	4-Аміно-2-нітрофенол	4	0,88	0,53	-1,120	154,14	29,59	0,683	0,162	8,91
187	2-Фтор-4-нітрофенол	4	1,07	0,01	-1,333	157,11	24,13	0,353	0,219	9,01
188	5-Фтор-2-нітрофенол	4	1,13	0,76	-1,447	157,11	19,23	0,386	0,172	8,78
189	4-Нітрокатехол	4	1,17	1,05	-1,160	155,12	31,31	0,744	0,219	17,55
190	2-Аміно-4-хлор-5-нітрофенол	4	1,17	2,38	-0,960	188,58	28,76	0,681	0,162	8,99
191	4-Фтор-2-нітрофенол	4	1,38	1,21	-1,447	157,11	25,27	0,354	0,219	8,93
192	4-Нітрофенол	4	1,42	1,21	-1,065	139,12	26,69	0,394	0,166	8,72
193	2-Хлор-4-нітрофенол	4	1,59	0,30	-1,264	173,56	23,75	0,393	0,166	8,87
194	4-Хлор-6-нітро-3-крезол	4	1,64	2,31	-1,346	187,59	25,47	0,394	0,166	9,09
195	3-Метил-4-нітрофенол	4	1,73	1,74	-1,007	153,15	26,54	0,360	0,217	8,90
196	4-Бром-2-нітрофенол	4	1,87	1,41	-1,398	218,01	30,38	0,361	0,217	9,04
197	4-Хлор-2-нітрофенол	4	2,05	1,68	-1,388	173,56	18,73	0,394	0,166	8,91

Таблиця 2.2. Фенольні сполуки та їх властивості, що використовувалися в якості тестової вибірки [2, 10]

№	Фенольна сполука	Механізм токсичної дії	Токсичність	Log D	LUMO	MW	P _{NEG}	ABSQon	MaxHp	SsOH
1	2-Фторфенол	1	0,19	1,69	0,013	112,11	45,03	0,392	0,166	8,544
2	2-Алілфенол	1	0,33	2,50	0,348	134,19	39,70	0,394	0,166	9,194
3	3-Хлорфенол	1	0,87	2,39	0,019	128,56	31,55	0,394	0,166	8,729
4	4,6-Дихлоррезорцин	1	0,97	2,37	-0,263	179,00	29,48	0,734	0,220	17,748
5	4-Бензилоксифенол	1	1,04	2,96	0,232	200,25	40,93	0,728	0,166	9,086
6	3-Йодфенол	1	1,12	2,92	-0,070	220,01	35,87	0,394	0,166	8,808

7	2,3-Дихлорфенол	1	1,28	2,61	-0,262	163,00	31,13	0,389	0,169	8,884
8	4-Фенілфенол	1	1,39	3,20	-0,086	170,22	41,48	0,360	0,217	9,104
9	4-Гексилоксифенол	1	1,64	3,97	0,330	194,30	28,51	0,732	0,219	9,043
10	4-Гексилрезорцин	1	1,80	3,88	0,327	194,30	27,84	0,748	0,219	18,575
11	2,4,5-Трихлорфенол	1	2,10	3,27	-0,555	197,44	25,58	0,386	0,171	8,950
12	2,4-Діамінофенол	3	0,13	-1,80	0,527	124,16	40,75	0,971	0,161	8,863
13	Метилгідрохінон	3	1,86	1,10	0,222	124,15	42,64	0,748	0,219	17,759
14	3-Нітрофенол	4	0,51	1,89	-1,166	139,12	27,68	0,394	0,166	8,758
15	4-Етоксіфенол	1	0,01	1,84	0,327	138,18	40,58	0,756	0,172	8,869
16	4-Бром-2,6-диметилфенол	1	1,17	3,41	0,085	201,07	34,29	0,361	0,217	9,310
17	4-Метоксифенол	1	-0,14	1,31	0,303	124,15	46,44	0,759	0,172	8,797
18	2,6-Дійодо-4-нітрофенол	2	1,71	-0,13	-1,422	390,90	30,53	0,373	0,180	9,275
19	2-Метил-3-нітрофенол	1	0,78	2,38	-1,090	153,15	28,64	0,360	0,217	8,967
20	4-Ізопропілфенол	1	0,47	2,82	0,446	136,21	32,07	0,360	0,217	8,939

Таблиця 2.3. Фенольні сполуки та їх властивості, що використовувалися в якості валідаційної вибірки [2, 10]

№	Фенольна сполука	Механізм токсичної дії	Токсичність	Log D	LUMO	MW	P _{NEG}	ABSQon	MaxHp	SsOH
1	4-Гідроксипропіофенон	1	0,05	1,90	-0,364	150,19	34,80	0,793	0,220	8,900
2	3-Гідроксибензальдегід	1	0,09	1,24	-0,547	122,13	39,23	0,820	0,175	8,785
3	4-(4-Гідроксифеніл)-2-бутанон	1	-0,50	0,93	0,319	164,22	33,74	0,756	0,168	17,379
4	4-Гідроксибензальдегід	1	0,27	1,24	-0,446	122,13	40,76	0,820	0,175	8,736
5	4-Ізопропілфенол	1	0,47	2,82	0,446	136,21	32,07	0,360	0,217	8,939

6	3-Фтор-4-нітрофенол	4	0,94	0,73	-1,284	157,11	24,85	0,355	0,219	8,657
7	Бензил-4-гідроксибензоат	1	1,55	2,77	-0,370	228,26	42,20	1,078	0,221	18,520
8	5-Пентилрезорцин	1	1,31	3,35	0,345	180,27	30,06	0,748	0,219	18,381
9	2-Гідрокси-4-метоксиацетофенон	1	0,55	2,16	-0,455	166,19	42,47	1,105	0,175	9,292
10	3-Метил-2-нітрофенол	1	0,61	1,66	-1,126	153,15	32,57	0,359	0,217	9,155
11	2-Етилгексил-4'-гідроксибензоат	1	2,51	5,34	-0,366	250,37	32,10	1,011	0,160	9,121
12	2,3-Динітрофенол	2	0,46	-0,03	-1,934	184,12	35,97	0,394	0,166	8,965
13	2-Нітрофенол	4	0,67	1,29	-1,184	139,12	27,38	0,394	0,166	8,839
14	3-Метоксифенол	1	-0,33	1,52	0,394	124,15	46,20	0,759	0,172	8,864
15	4-Хлорезорцин	1	0,13	1,62	-0,008	144,56	38,09	0,740	0,220	17,527

2.2. Опис ймовірнісної нейронної мережі

Ймовірнісна нейронна мережа (Probabilistic Neural Network) – модифікація радіальних базисних нейронних мереж. Ймовірнісна нейронна мережа містить прихований шар нейронів з радіально-симетричною функцією активації, кожен із яких призначений для зберігання окремого еталонного зразка (відсутня потреба визначати число прихованих нейронів та вид функції активації):

$$F = e^{-\left[\frac{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - w_i)^2}}{2\delta}\right]^2} \quad (2.2)$$

де δ – відхилення функції активації, w_i – вагові коефіцієнти нейронів, x_i – числові характеристики досліджуваного об'єкту [23].

Вихідний шар нейронів ймовірнісної мережі – конкуруючий шар, який підраховує ймовірність приналежності вхідних даних (характеристик чи параметрів досліджуваних об'єктів) до того чи іншого класу об'єктів. Навчання ймовірнісної мережі передбачає попереднє проведення кластеризації для визначення центрів класів, найчастіше використовується алгоритм k-середніх [24, 25].

Основна проблема при реалізації ймовірнісної нейронної мережі полягає у визначенні параметра відхилення функції активації δ : значення параметра має бути досить великим, щоб перешкоджати перенавчанню, проте не настільки великим, щоб радіальна базова функція оголошувала однаково значущими всі значення входу. Вагові коефіцієнти першого шару формуються з використанням вхідних векторів з навчальної множини. Вагові коефіцієнти другого шару відповідають цільовим векторам навчальної вибірки.

Реалізацію алгоритму ймовірнісної нейронної мережі виконано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2023b (trial individual license 11937601) [37].

Ненадійність класифікації оцінювали як частку невірно класифікованих зразків тестової (контрольної) вибірки [17]:

$$P = \frac{n}{N} * 100\%, \quad (2.3)$$

де n – число невірно класифікованих зразків тестової (валідаційної) вибірки, N – загальне число зразків тестової (валідаційної) вибірки.

Точність класифікації оцінювали як $1 - P(\%)$.

Висновки до розділу 2

1. Досліджувані масиви даних є багатопараметричними та складними, що підтверджує необхідність застосування таких математичних моделей як штучні нейронні мережі.

2. Ймовірнісна нейронна мережа є досить простою в реалізації, і одночасно ефективною для вирішення задач класифікації нейронною мережею.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для навчання ймовірнісної нейронної мережі були використані 197 фенолів із таблиці 2.1 із застосуванням набору із 7 фізико-хімічних параметрів та токсичності. Успішно навчена нейронна мережа була використана для прогнозування механізму токсичної дії фенолів, що представлені у таблиці 2.2 та 2.3. Окрім цього досліджено можливість прогнозувати механізм токсичної дії фенолів без застосування значень токсичності, оскільки для нових хімічних сполук дана величина не завжди може бути відомою.

Необхідно відмітити, що ймовірнісна нейронна мережа коректно навчається (з нульовою похибкою) при значеннях відхилення функції активації від 0,1 до 1,0.

Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів тестової та валідаційної вибірки наведено у таблицях 3.1 та 3.2, відповідно. Пояснення до механізмів токсичної дії фенолів: наркотична дія – клас 1, респіраторні порушення – клас 2, проелектрофільна дія – клас 3, м'яка електрофільна дія – клас 4.

Помилки прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук відмічені у таблицях 3.1 та 3.2 жирним шрифтом.

Отже, помилково визначено механізми токсичної дії для 2,6-Дійодо-4-нітрофенолу (наркотична дія замість респіраторних порушень), 2-Метил-3-нітрофенолу (м'яка електрофільна дія замість наркотичної дії) та 4-Хлорезорцину (проелектрофільна дія замість наркотичної дії). При виключенні значень токсичності для прогнозування механізму токсичної дії ще додається одна помилка: Метилгідрокінон (наркотична дія замість проелектрофільної дії).

**Таблиця 3.1. Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів
тестової вибірки**

№	Фенольна сполука	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням 7 дескрипторів та токсичності ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням лише 7 дескрипторів ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Справжній механізм токсичної дії до [2] та [10]
1	2-Фторфенол	1	1	1
2	2-Алілфенол	1	1	1
3	3-Хлорфенол	1	1	1
4	4,6-Дихлоррезорцин	1	1	1
5	4-Бензилоксифенол	1	1	1
6	3-Йодфенол	1	1	1
7	2,3-Дихлорфенол	1	1	1
8	4-Фенілфенол	1	1	1
9	4-Гексилоксифенол	1	1	1
10	4-Гексилрезорцин	1	1	1
11	2,4,5-Трихлорфенол	1	1	1
12	2,4-Діамінофенол	3	3	3
13	Метилгідрокінон	3	1	3
14	3-Нітрофенол	4	4	4
15	4-Етоксифенол	1	1	1
16	4-Бром-2,6-диметилфенол	1	1	1
17	4-Метоксифенол	1	1	1
18	2,6-Дійодо-4-нітрофенол	1	1	2
19	2-Метил-3-нітрофенол	4	4	1
20	4-Ізопропілфенол	1	1	1

**Таблиця 3.2. Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів
валідаційної вибірки**

№	Фенольна сполука	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням 7 дескрипторів та токсичності ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням лише 7 дескрипторів ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Справжній механізм токсичної дії до [2] та [10]
1	4-Гідроксипропіофенон	1	1	1
2	3-Гідроксибензальдегід	1	1	1
3	4-(4-Гідроксифеніл)-2-бутанон	1	1	1
4	4-Гідроксибензальдегід	1	1	1
5	4-Ізопропілфенол	1	1	1
6	3-Фтор-4-нітрофенол	4	4	4
7	Бензил-4-гідроксибензоат	1	1	1
8	5-Пентилрезорцин	1	1	1
9	2-Гідрокси-4-метоксиацетофенон	1	1	1
10	3-Метил-2-нітрофенол	1	1	1
11	2-Етилгексил-4-гідроксибензоат	1	1	1
12	2,3-Динітрофенол	2	2	2
13	2-Нітрофенол	4	4	4
14	3-Метоксифенол	1	1	1
15	4-Хлорезорцин	3	3	1

Отримані результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів тестової та валідаційної вибірок представлені як частка невірно класифікованих зразків тестової та контрольної вибірок у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. Значення частки невірно класифікованих зразків тестової та контрольної вибірок

<i>P, %</i>			
Тестова вибірка (застосування 7 дескрипторів і токсичності)	Тестова вибірка (застосування 7 дескрипторів)	Валідаційна вибірка (застосування 7 дескрипторів і токсичності)	Валідаційна вибірка (застосування 7 дескрипторів)
10,0	15,0	6,7	6,7

Загальна частка невірно класифікованих фенолів складає 8,6 % у випадку застосування для навчання нейронної мережі набору із 7 дескрипторів і токсичності, 11,4 % – у випадку застосування для навчання нейронної мережі лише набору із 7 дескрипторів. Це дозволяє зробити висновок, що значення токсичності не відіграє вагомій ролі для прогнозування механізму токсичної дії фенолів і можуть бути опущені.

Отримані результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів узагальнені у таблиці 3.4. При узагальненні приймалося до уваги, що ймовірнісна нейронна мережа вірно навчається та вірно відтворює приналежність фенолів навчальної вибірки до відповідного класу. Узагальнені дані наведені для випадку без застосування значень токсичності для навчання ймовірнісної нейронної мережі.

Загальна точність класифікації складає 98,3%.

Таблиця 3.4. Узагальнення отриманих результатів по кожному класу фенольних сполук

Вірний механізм токсичної дії фенольних сполук	Прогнозований механізм токсичної дії фенольних сполук за допомогою ймовірнісної нейронної мережі				Точність класифікації (%)
	наркотична дія	респіраторні порушення	проелектрофільна дія	м'яка електрофільна дія	
наркотична дія	164	–	1	1	98,8
респіраторні порушення	1	16	–	–	94,1
проелектрофільна дія	1	–	23	–	95,8
м'яка електрофільна дія	–	–	–	25	100,0
Загальна точність класифікації					98,3

Факт, що значення токсичності вагомо не впливає на результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів, наштовхнуло нас на думку розрахувати тест Краскелла-Уолліса.

Критерій Краскелла-Уолліса використовується для порівняння вибірок (груп, класів). Якщо розрахункове значення критерію більше критичного, то тестований параметр суттєво змінюється в залежності від класів фенольних сполук відповідно до механізму їх токсичної дії, в інакшому випадку – немає статистично значимих міжкласових відмінностей для тестованого параметра [38].

Розрахунок тесту Краскелла-Уолліса допоможе математично оцінити вплив значення токсичності та інших дескрипторів на якість прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук.

Таблиця 3.5. Результати розрахунку критерію Краскелла-Уолліса для 7 молекулярних дескрипторів та токсичності

	Параметр							
	Токсичність	Log <i>D</i>	E _{LUMO}	MW	P _{NEG}	ABSQon	MaxHp	SsOH
χ^2 *	17,80	54,32	104,90	35,78	70,24	31,71	4,34	18,56

*Критичне значення χ^2 при рівні значущості 5% становить 5,99 (число ступенів свободи 3) [39].

Отже, відповідно до результатів розрахунку тесту Краскелла-Уолліса можна зробити наступні висновки:

1) такі параметри як значення токсичності, найбільший позитивний заряд на атомі Гідрогену, показник електротопологічного стану для гідроксильної групи вагомо не впливають на класифікацію фенольних сполук відповідно до механізму їх токсичної дії;

2) такі параметри як 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 мають суттєвий вплив на віднесення фенольних сполук до певних класів відповідно до механізму їх токсичної дії.

Для перевірки запропонованої гіпотези ймовірна нейронна мережа була навчена на 197 фенолах (таблиця 2.1), але з використанням лише 5 фізико-хімічних параметрів, що мають найбільший вплив на класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії. І далі ймовірна нейронна мережа була застосована для прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук тестової та валідаційної вибірок (таблиці 2.2 та 2.3), що характеризуються лише тими самими 5 фізико-хімічними параметрами. Отримані результати виявилися такими самими, як і з використанням 7 дескрипторів (таблиці 3.6 та 3.7). Таким чином, такі параметри як найбільший позитивний заряд на атомі Гідрогену та показник електротопологічного стану для гідроксильної групи дійсно не мають впливу на класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

Таблиця 3.6. Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів тестової вибірки

№	Фенольна сполука	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням лише 5 дескрипторів ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Справжній механізм токсичної дії до [2] та [10]
1	2-Фторфенол	1	1
2	2-Алілфенол	1	1
3	3-Хлорфенол	1	1
4	4,6-Дихлоррезорцин	1	1
5	4-Бензилоксифенол	1	1
6	3-Йодфенол	1	1
7	2,3-Дихлорфенол	1	1
8	4-Фенілфенол	1	1
9	4-Гексилоксифенол	1	1
10	4-Гексилрезорцин	1	1
11	2,4,5-Трихлорфенол	1	1

12	2,4-Діамінофенол	3	3
13	Метилгідрохінон	1	3
14	3-Нітрофенол	4	4
15	4-Етоксіфенол	3	1
16	4-Бром-2,6-диметилфенол	1	1
17	4-Метоксіфенол	1	1
18	2,6-Дійодо-4-нітрофенол	1	2
19	2-Метил-3-нітрофенол	4	1
20	4-Ізопропілфенол	1	1

Таблиця 3.7. Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів валідаційної вибірки

№	Фенольна сполука	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням 5 дескрипторів ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Справжній механізм токсичної дії до [2] та [10]
1	4-Гідроксипропіофенон	1	1
2	3-Гідроксибензальдегід	1	1
3	4-(4-Гідроксифеніл)-2-бутанон	1	1
4	4-Гідроксибензальдегід	1	1
5	4-Ізопропілфенол	1	1
6	3-Фтор-4-нітрофенол	4	4
7	Бензил-4-гідроксибензоат	1	1
8	5-Пентилрезорцин	1	1
9	2-Гідрокси-4-метоксиацетофенон	1	1
10	3-Метил-2-нітрофенол	1	1
11	2-Етилгексил-4-гідроксибензоат	1	1
12	2,3-Динітрофенол	2	2
13	2-Нітрофенол	4	4
14	3-Метоксіфенол	1	1
15	4-Хлорезорцин	3	1

Наступним кроком була перевірка того, на скільки великий вплив на класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії мають молекулярна маса та сума абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі. Для навчання ймовірнісної нейронної мережі та для подальшого прогнозування механізму токсичної дії фенолів застосували

лише три параметри: коефіцієнт розподілу, енергія нижньої незайнятої молекулярної орбіталі, та площа поверхні негативно зарядженої молекули у відсотках. Результати наведені у таблицях 3.8 та 3.9.

Таблиця 3.7. Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів тестової вибірки

№	Фенольна сполука	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням лише 3 дескрипторів ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Справжній механізм токсичної дії до [2] та [10]
1	2-Фторфенол	1	1
2	2-Алілфенол	1	1
3	3-Хлорфенол	1	1
4	4,6-Дихлоррезорцин	3	1
5	4-Бензилоксифенол	1	1
6	3-Йодфенол	1	1
7	2,3-Дихлорфенол	1	1
8	4-Фенілфенол	1	1
9	4-Гексилоксифенол	3	1
10	4-Гексилрезорцин	1	1
11	2,4,5-Трихлорфенол	1	1
12	2,4-Діамінофенол	1	3
13	Метилгідрохінон	1	3
14	3-Нітрофенол	1	4
15	4-Етоксіфенол	3	1
16	4-Бром-2,6-диметилфенол	1	1
17	4-Метоксифенол	1	1
18	2,6-Дійодо-4-нітрофенол	4	2
19	2-Метил-3-нітрофенол	4	1
20	4-Ізопропілфенол	1	1

Для тестової вибірки частка невірно класифікованих фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії зросла з 15% до 40%, що є значним погіршенням результатів.

Таблиця 3.8. Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів валідаційної вибірки

№	Фенольна сполука	Прогнозований механізм токсичної дії з використанням 3 дескрипторів ($0,1 \leq \delta \leq 1,0$)	Справжній механізм токсичної дії до [2] та [10]
1	4-Гідроксипропіофенон	1	1
2	3-Гідроксибензальдегід	1	1
3	4-(4-Гідроксифеніл)-2-бутанон	1	1
4	4-Гідроксибензальдегід	1	1
5	4-Ізопропілфенол	1	1
6	3-Фтор-4-нітрофенол	4	4
7	Бензил-4-гідроксибензоат	1	1
8	5-Пентилрезорцин	1	1
9	2-Гідрокси-4-метоксиацетофенон	1	1
10	3-Метил-2-нітрофенол	1	1
11	2-Етилгексил-4-гідроксибензоат	1	1
12	2,3-Динітрофенол	1	2
13	2-Нітрофенол	4	4
14	3-Метоксифенол	1	1
15	4-Хлорезорцин	1	1

Для валідаційної вибірки частка невірно класифікованих фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії не змінилася, але змінилася невірно класифікована фенольна сполука.

Висновки до розділу 3

1. Застосування ймовірнісної нейронної мережі забезпечує надійну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

2. Для ефективного навчання ймовірнісної нейронної мережі та прогнозування механізму токсичної дії фенолів достатньо використати 5 дескрипторів: коефіцієнт розподілу, енергію нижньої незайнятої молекулярної орбіталі, молекулярну масу, площу поверхні негативно

зарядженої молекули у відсотках та суму абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі.

3. Ймовірнісна нейронна мережа є ефективним інструментом прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук за набором їх дескрипторів.

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

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

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.