

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

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
**КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**  
**КАФЕДРА ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему

**«QSAR-МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ АКТИВНИХ  
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ЩОДО *DAPHNIA MAGNA*»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу,  
групи 11803  
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»  
освітньої програми «Фармація»  
Ворожко Поліна Романівна

Наукові керівники: к.хім.н., доцент  
Пушкарьова Я.М., к.фарм.н., доцент Нароха В.П.

Рецензент: к.хім.н., Малишевська А.І.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	4
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	7
1.1. Сучасні підходи до оцінки токсичності лікарських засобів.....	7
1.2. <i>Daphnia magna</i> як ключовий біоіндикатор забруднення водного середовища фармацевтичними препаратами .....	8
1.3. Теоретико-методичні основи QSAR-моделювання хронічної токсичності .....	9
Висновки до розділу 1 .....	10
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	12
2.1. Масив даних для дослідження .....	12
2.2. Побудова QSAR-моделі.....	41
Висновки до розділу 2 .....	47
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50
ДОДАТОК.....	53
SUMMARY .....	59

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
QSAR	Quantitative Structure–Activity Relationship – кількісні співвідношення «структура–активність»
NOEC	No Observed Effect Concentration – найвища концентрація речовини без статистично значущого ефекту
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration – найнижча концентрація, що викликає токсичний ефект
EC50	Effective Concentration 50% – концентрація, за якої ефект спостерігається у 50% тестових організмів
<i>Daphnia magna</i>	вид дрібних прісноводних ракоподібних, що використовується як модельний тест-організм в екотоксикологічних дослідженнях
ERA	Environmental Risk Assessment
R <sup>2</sup>	коефіцієнт детермінації

## ВСТУП

*Актуальність теми.*

Забезпечення безпеки активних фармацевтичних інгредієнтів є одним із ключових завдань сучасної фармацевтичної науки. Особливе значення має оцінювання хронічної токсичності, яка характеризує можливі несприятливі ефекти тривалого впливу речовин та є важливою складовою їх токсикологічного профілю. Традиційні експериментальні методи токсикологічного оцінювання потребують значних часових і матеріальних ресурсів, що зумовлює зростання інтересу до комп'ютерних і математичних методів прогнозування. Водночас експериментальне визначення цього показника є складним, тривалим і ресурсомістким, що обмежує його широке застосування на етапі ранньої оцінки нових сполук.

У зв'язку з цим зростає роль математичного моделювання, зокрема QSAR-підходів, які дозволяють прогнозувати токсикологічні властивості сполук на основі їхньої хімічної структури. Розвиток таких моделей є важливим для скорочення обсягу експериментальних досліджень та підвищення ефективності доклінічного етапу оцінки безпеки лікарських засобів. Стандартним тест-організмом у токсикології є *Daphnia magna*. Це вид дрібних прісноводних планктонних ракоподібних, що характеризуються високою чутливістю до хімічних речовин і швидким життєвим циклом.

*Мета і завдання дослідження.*

Мета дослідження – розробити QSAR-модель для прогнозування хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna* на основі молекулярних дескрипторів.

Завдання дослідження:

1) сформулювати оптимальний набір молекулярних дескрипторів для побудови QSAR-моделі прогнозування хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna* на основі показника NOEC;

2) розробити QSAR-модель для прогнозування NOEC активних фармацевтичних інгредієнтів на основі відібраних молекулярних дескрипторів;

3) оцінити прогностичну здатність та ефективність розробленої QSAR-моделі на навчальній та тестовій вибірках даних.

#### *Методи дослідження.*

У роботі використано методи структурно-функціонального аналізу молекул, математичного моделювання та статистичної обробки даних. Розрахунок молекулярних дескрипторів здійснювали із застосуванням платформи ChemDes. Для побудови QSAR-моделі використовували багатофакторну лінійну регресію у середовищі MATLAB. Оцінювання інформативності дескрипторів проводили на основі коефіцієнта детермінації та аналізу мультиколінеарності.

#### *Новизна та значення одержаних результатів.*

Наукова новизна роботи полягає у розробці QSAR-моделі прогнозування хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna* на основі комплексного набору 2D-молекулярних дескрипторів, що одночасно враховують електронні, структурні, зарядові та гідрофобно-гідрофільні характеристики молекул.

Вперше для обраної вибірки АФІ встановлено внесок різних класів дескрипторів у прогнозування показника NOEC, що дозволяє інтерпретувати хронічну токсичність як багатофакторне явище, зумовлене поєднанням електростатичних взаємодій, структурної складності та ліпофільності сполук.

Додатково показано можливість використання побудованої моделі як альтернативи експериментальним дослідженням хронічної токсичності, що узгоджується з сучасними підходами *in silico* токсикології та концепцією зменшення експериментів на біологічних об'єктах.

Результати дослідження можуть бути використані для попереднього прогнозування хронічної токсичності нових фармацевтичних сполук, оптимізації етапу доклінічної оцінки безпеки лікарських засобів, а також

скорочення обсягу експериментальних досліджень на *Daphnia magna*, що зменшує часові, матеріальні та етичні витрати.

*Апробація результатів дослідження.*

Результати дослідження представлені на XI Міжнародній науковій конференції «Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень» та 3<sup>rd</sup> International Scientific and Practical Conference «Advanced technologies in scientific research».

*Публікації.*

1. Ворожко П.Р., Пушкарьова Я.М. Сучасні підходи до оцінки токсичності лікарських засобів. Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: збірник наукових праць з матеріалами XI Міжнародної наукової конференції, м. Чернівці, 6 лютого, 2026 р. / Міжнародний центр наукових досліджень. – Вінниця: ТОВ «УКРЛОГОС Груп», 2026. – С. 258–259.

2. Ворожко П.Р., Пушкарьова Я.М. Еволюція та теоретичні основи QSAR. Advanced Technologies in Scientific Research: Collection of Scientific Papers with Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference. International Scientific Unity. February 25-27, 2026, Rotterdam, Netherlands. P. 88–89.

*Структура роботи:* 60 сторінок, 2 розділи, 1 додаток, список використаних джерел містить 26 публікацій.

# 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## 1.1. Сучасні підходи до оцінки токсичності лікарських засобів

Створення нових лікарських засобів є складним, багатоетапним і науково обґрунтованим процесом, у якому токсикологічний скринінг відіграє одну з ключових ролей [1]. Як зазначає S. Parasuraman, основною метою доклінічної оцінки безпеки є своєчасна ідентифікація потенційних ризиків для здоров'я людини ще до початку клінічних випробувань. Проведення ґрунтовних токсикологічних досліджень є необхідною умовою для визначення терапевтичного індексу препарату, а також для прогнозування можливих побічних ефектів і небажаних реакцій [2].

Традиційно оцінювання токсичності класифікують за тривалістю впливу досліджуваної речовини на організм. Розрізняють гостру токсичність (вплив упродовж 24 годин), підгостру токсичність (до 30 днів) та хронічну токсичність, яка характеризується тривалим впливом, що перевищує 3 місяці. Особливого значення набуває дослідження хронічної токсичності для лікарських засобів, призначених для довготривалого застосування, оскільки саме такий підхід дає змогу виявити кумулятивні ефекти, віддалені наслідки та відтерміновані реакції організму [3-5].

Водночас у сучасному науковому дискурсі поняття безпеки лікарських засобів суттєво розширилося. Якщо раніше основна увага дослідників була зосереджена виключно на безпеці пацієнта, то на сучасному етапі невід'ємним компонентом процесу розробки є оцінка екологічного ризику (Environmental Risk Assessment, ERA). Активні фармацевтичні інгредієнти, потрапляючи у довкілля, здатні впливати на живі організми навіть у низьких концентраціях, що зумовлює необхідність застосування новітніх підходів до моделювання та прогнозування їхньої токсичності не лише *in vivo*, але й *in silico* [6, 7].

## 1.2. *Daphnia magna* як ключовий біоіндикатор забруднення водного середовища фармацевтичними препаратами

Потрапляння залишків лікарських засобів у поверхневі води є однією з актуальних глобальних екологічних проблем сучасності. Очисні споруди часто не забезпечують повної деградації складних молекул активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що зумовлює їх постійну присутність у водному середовищі. Таке явище в науковій літературі визначається як псевдостійкість. У цьому контексті особливого значення набуває вибір адекватного модельного організму для оцінки екологічних ризиків. Як зазначають Ткачук та співавтори, ракоподібні *Daphnia magna* є одним із основних модельних організмів в токсикологічних дослідженнях завдяки їхній важливій ролі у трофічних ланцюгах прісноводних екосистем, високій чутливості до дії хімічних агентів та відносно короткому життєвому циклу [8].

Під час дослідження впливу фармацевтичних препаратів важливо розмежовувати гостру та хронічну токсичність. Тести на гостру токсичність, що зазвичай тривають 24–48 годин, дозволяють оцінити переважно летальні наслідки впливу, зокрема показники виживання організмів. Однак для АФІ, які найчастіше присутні у водному середовищі в низьких концентраціях, більш релевантним є дослідження хронічної токсичності. Тривалий вплив таких речовин часто спричиняє приховані, але потенційно небезпечні наслідки, зокрема зниження фертильності, порушення росту та розвитку, а також ендокринні порушення, які неможливо виявити за допомогою короткострокових тестів [9, 10].

Для стандартизації подібних досліджень широко застосовується методика OECD Test No. 211 (*Daphnia magna* Reproduction Test). Тривалість цього тесту становить 21 день, а його основною метою є визначення впливу досліджуваної речовини на репродуктивну здатність організмів. Ключовим показником (endpoint) у межах даного дослідження є загальна кількість

живого потомства, продукуваного батьківською особиною, яка вижила до завершення експерименту. Зниження репродуктивного потенціалу порівняно з контрольною групою розглядається як основний критерій хронічної токсичності досліджуваної речовини. Використання репродуктивного тесту OECD 211 дозволяє отримати надійні та стандартизовані дані для визначення екологічного ризику. Водночас його проведення є тривалим, трудомістким і вартісним процесом, що зумовлює актуальність застосування альтернативних методів прогнозування, зокрема сучасних *in silico* моделей токсичності [11].

### **1.3. Теоретико-методичні основи QSAR-моделювання хронічної токсичності**

З огляду на високу вартість, значну тривалість та етичні обмеження експериментальних досліджень *in vivo*, у сучасній токсикології стратегічного значення набувають методи *in silico*. Одним із найбільш поширених підходів є методологія QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship), яка ґрунтується на припущенні, що біологічна активність або токсичний ефект хімічної речовини визначається особливостями її молекулярної структури [12, 13]. Відповідно до матеріалів Joint Research Centre (JRC) Європейської комісії, використання QSAR-моделей дає змогу прогнозувати біологічні та токсикологічні властивості хімічних сполук на основі їхньої молекулярної структури, що відповідає міжнародним принципам 3R (Replacement, Reduction, Refinement), спрямованим на мінімізацію використання тварин у токсикологічному тестуванні [14].

Попри значний прогрес у розвитку QSAR-підходів, спостерігається суттєва різниця у доступності та надійності моделей для різних типів токсичності. Моделювання хронічної токсичності залишається одним із ключових «слабких місць» сучасної регуляторної токсикології. Основними причинами такої складності є, по-перше, багатофакторність механізмів хронічної токсичності, що включають взаємодію з рецепторами, ендокринні

порушення, вплив на процеси росту та розвитку, а по-друге – обмеженість якісних експериментальних даних для побудови моделей [15]. Саме тому розробка нових моделей для оцінки хронічної токсичності фармацевтичних препаратів є актуальним науковим завданням.

Фундаментальною основою побудови будь-якої QSAR-моделі є наявність якісного та репрезентативного навчального набору даних. Одним із найбільш авторитетних джерел екотоксикологічної інформації є ECOTOX Knowledgebase, розроблена Агентством з охорони довкілля США (US EPA). Дана база знань акумулює результати тисяч експериментальних досліджень та забезпечує можливість пошуку даних за конкретними видами організмів, зокрема *Daphnia magna*, а також за типами хімічних речовин. Саме ECOTOX є важливим джерелом стандартизованих показників токсичності (NOEC, LOEC та EC50), необхідних для калібрування та валідації моделей хронічної токсичності [16].

Для обробки великих масивів даних та побудови прогнозних моделей застосовується спеціалізоване програмне забезпечення, засноване на статистичних методах та алгоритмах машинного навчання [17, 18].

Отже, поєднання сучасних теоретичних підходів QSAR-моделювання, глобальних баз даних екотоксикологічної інформації та спеціалізованого програмного забезпечення створює необхідне методичне підґрунтя для розробки нових моделей прогнозування хронічної токсичності АФІ у водному середовищі.

## **Висновки до розділу 1**

1. У результаті аналізу наукової літератури встановлено, що оцінка токсичності лікарських засобів є невід'ємним етапом їх розробки та має важливе значення як для забезпечення безпеки пацієнта, так і для оцінки потенційного екологічного ризику. Сучасні підходи до токсикологічного скринінгу передбачають дослідження гострої, підгострої та хронічної

токсичності, при цьому особливу увагу приділяють саме хронічним ефектам, що пов'язані з довготривалим впливом активних фармацевтичних інгредієнтів.

2. Показано, що *Daphnia magna* є одним із найбільш інформативних модельних організмів для екотоксикологічних досліджень, зокрема для оцінки впливу залишків лікарських засобів у водному середовищі.

3. Установлено, що перспективною альтернативою традиційним методам є *in silico* підходи, зокрема QSAR-моделювання, яке дає змогу прогнозувати токсикологічні властивості хімічних сполук на основі особливостей їхньої молекулярної структури. Разом з тим аналіз літературних джерел свідчить, що моделювання хронічної токсичності залишається одним із найскладніших напрямів сучасної токсикології через багатофакторність механізмів дії та обмеженість якісних експериментальних даних.

## 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Масив даних для дослідження

У межах даного дослідження сформовано широкий набір АФІ різних терапевтичних класів, що включає протизапальні, антибактеріальні, противірусні, кардіологічні, психотропні та протипухлинні засоби. Такий підхід обумовлений необхідністю забезпечення структурної та фармакологічної різноманітності вибірки, що є критично важливим для побудови надійних QSAR-моделей. Це пояснюється тим, що у реальних умовах екологічного ризику активні фармацевтичні речовини потрапляють у довкілля саме у різних формах, які можуть трансформуватися у водному середовищі.

Такий підхід відповідає принципам екологічної токсикології та ERA, де оцінка небезпеки здійснюється для максимально наближених до реальності сценаріїв експозиції. Крім того, включення структурно різнорідних сполук дозволяє підвищити узагальнюваність QSAR-моделі та покращити її прогностичну здатність щодо хронічної токсичності для *Daphnia magna*.

Таким чином, сформований набір АФІ відображає не лише хімічне різноманіття лікарських засобів, але й реальні умови їхнього потрапляння та трансформації у водних екосистемах, що є принципово важливим для екологічно орієнтованого фармацевтичного аналізу (таблиця 1).

Для кількісної характеристики хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів у даному дослідженні використано показник NOEC (No Observed Effect Concentration) – концентрацію речовини, за якої у тест-організму не спостерігається статистично значущого токсичного ефекту порівняно з контрольною групою. NOEC є одним із найбільш поширених параметрів для оцінки хронічної токсичності та широко використовується у QSAR-моделюванні, оскільки дозволяє кількісно описати рівень безпечної концентрації досліджуваної речовини. Розмірність цього показника

виражається у мг/л, що відображає масову концентрацію речовини у водному середовищі. Саме значення NOEC, виражені в мг/л, були використані як залежна змінна при побудові QSAR-моделі хронічної токсичності [19].

**Таблиця 2.1. Досліджуваний масив даних**

<i>№</i>	<i>АФІ</i>	<i>Приналежність</i>	<i>NOEC, мг/л</i> <i>[19]</i>
1	Аброцитиніб	Навчальна вибірка	0,971
2	Ацетамінофен	Навчальна вибірка	5,72
3	Алектиніб гідрохлорид	Навчальна вибірка	0,133
4	Амлодипін бесилат	Навчальна вибірка	0,22
5	Апреміласт	Навчальна вибірка	6,3
6	Апрепітант	Навчальна вибірка	0,018
7	Арипіпразол	Навчальна вибірка	0,00261
8	Азенапін малеат	Навчальна вибірка	0,00086
9	Асунапревір	Навчальна вибірка	1,3
10	Аванафіл	Навчальна вибірка	1
11	Акситиніб	Навчальна вибірка	0,088
12	Азеластин гідрохлорид	Навчальна вибірка	0,29
13	Азілсартан	Навчальна вибірка	10
14	Балоксавір	Навчальна вибірка	0,44
15	Бініметиніб	Навчальна вибірка	0,65
16	Боцепревір	Навчальна вибірка	7,2
17	Бригатиніб	Навчальна вибірка	0,915
18	Бримонідину тартрат	Навчальна вибірка	20
19	Бриварацетам	Навчальна вибірка	100
20	Будесонід	Навчальна вибірка	3,4
21	Кандесартан	Навчальна вибірка	10

22	Капецитабін	Навчальна вибірка	1,9
23	Цефтриаксон	Навчальна вибірка	92
24	Церитиніб	Навчальна вибірка	0,41
25	Клопідогрель бісульфат	Навчальна вибірка	0,71
26	Клотримазол	Навчальна вибірка	0,01
27	Кобіцистат	Навчальна вибірка	17,5
28	Кобіметиніб	Навчальна вибірка	0,0898
29	Кризотиніб	Навчальна вибірка	0,13
30	Дабрафеніб мезилат	Навчальна вибірка	0,105
31	Дарунавір	Навчальна вибірка	19
32	Дезлоратадин	Навчальна вибірка	0,48
33	Дезвенлафаксину сукцинат гідрат	Навчальна вибірка	8,2
34	Діазепам	Навчальна вибірка	0,91
35	Диметилфумарат	Навчальна вибірка	0,0559
36	Дулоксетину гідрохлорид	Навчальна вибірка	0,011
37	Едоксабану тозилат моногідрат	Навчальна вибірка	5,57
38	Елтромбопаг оламін	Навчальна вибірка	0,5
39	Елвітегравір	Навчальна вибірка	0,39
40	Емтрицитабін	Навчальна вибірка	110
41	Ентекавір моногідрат	Навчальна вибірка	1,6
42	Еплеренон	Навчальна вибірка	2,9
43	Еравациклін	Навчальна вибірка	0,083
44	Еритроміцин	Навчальна вибірка	11,1
45	Естрадіол	Навчальна вибірка	0,023
46	Етоногестрел	Навчальна вибірка	1,2
47	Етопозид	Навчальна вибірка	0,111
48	Фезотеродину фумарат	Навчальна вибірка	3,2
49	Фінастерид	Навчальна вибірка	0,12

50	Гідрохлоротіазид	Навчальна вибірка	100
51	Ібрутиніб	Навчальна вибірка	0,0479
52	Ібупрофен	Навчальна вибірка	20
53	Івабрадину гідрохлорид	Навчальна вибірка	1,58
54	Ламівудин	Навчальна вибірка	100
55	Лезинурад	Навчальна вибірка	10
56	Летермовір	Навчальна вибірка	1,2
57	Лінагліптин	Навчальна вибірка	3,2
58	Лінезолід	Навчальна вибірка	24
59	Лумакафтор	Навчальна вибірка	9,62
60	Луразидону гідрохлорид	Навчальна вибірка	0,026
61	Медроксипрогестерону ацетат	Навчальна вибірка	0,47
62	Мефлохіну гідрохлорид	Навчальна вибірка	0,32
63	Метформіну гідрохлорид	Навчальна вибірка	17
64	Мірабегрон	Навчальна вибірка	1,01
65	Міртазапін	Навчальна вибірка	0,32
66	Налмефен	Навчальна вибірка	0,0032
67	Налоксегол оксалат	Навчальна вибірка	0,0032
68	Налоксону гідрохлорид дигідрат	Навчальна вибірка	21
69	Напроксен	Навчальна вибірка	0,15
70	Ваборбактам	Навчальна вибірка	10,9
71	Олапариб	Навчальна вибірка	0,32
72	Орлістат	Навчальна вибірка	0,0016
73	Палбоцикліб	Навчальна вибірка	0,27
74	Панобіностату лактат	Навчальна вибірка	0,01
75	Паритапревіру дигідрат	Навчальна вибірка	0,7
76	Пірфенідон	Навчальна вибірка	94
77	Пропофол	Навчальна вибірка	0,23

78	Кветіапіну fumarat	Навчальна вибірка	18
79	Регорафенібу моногідрат	Навчальна вибірка	0,0105
80	Ретигабін	Навчальна вибірка	0,9
81	Рибоциклібу сукцинат	Навчальна вибірка	1,4
82	Ріоцигуат	Навчальна вибірка	0,037
83	Саксагліптину гідрат	Навчальна вибірка	35
84	Сімепревір	Навчальна вибірка	0,0559
85	Ситагліптину фосфат моногідрат	Навчальна вибірка	9,8
86	Суворексант	Навчальна вибірка	0,5
87	Тадалафіл	Навчальна вибірка	1,2
88	Тамоксифену цитрат	Навчальна вибірка	0,078
89	Тедізоліду фосфат	Навчальна вибірка	0,6
90	Телапревір	Навчальна вибірка	2,85
91	Телмісартан	Навчальна вибірка	1,2
92	Тенофовіру дизопроксилу fumarat	Навчальна вибірка	100
93	Тікагрелор	Навчальна вибірка	0,53
94	Тігециклін	Навчальна вибірка	2,1
95	Тобраміцин	Навчальна вибірка	0,36
96	Траметиніб диметилсульфоксид	Навчальна вибірка	0,0146
97	Триметоприм	Навчальна вибірка	3,12
98	Вальдекоксид	Навчальна вибірка	0,055
99	Вальганцикловір	Навчальна вибірка	3,3
100	Вандетаніб	Навчальна вибірка	0,3
101	Варенікліну тартрат	Навчальна вибірка	0,01
102	Вемурафеніб	Навчальна вибірка	0,0171
103	Мексилетин	Навчальна вибірка	0,027
104	Воринонат	Навчальна вибірка	0,15
105	Вортіоксетину гідробромід	Навчальна вибірка	0,00402

106	Зафірлукаст	Навчальна вибірка	0,64
107	Зіпразидону гідрохлорид гідрат	Навчальна вибірка	0,011
108	Золмітриптан	Навчальна вибірка	10
109	Альвімопан	Навчальна вибірка	0,17
110	Оланзапін	Навчальна вибірка	2,5
111	Безафібрат	Тестова вибірка	10,0
112	Деукравацитиніб	Тестова вибірка	3,1
113	Гефапіксант	Тестова вибірка	5,3
114	Ірбесартан	Тестова вибірка	10,4
115	Марибавір	Тестова вибірка	4,3
116	Вісмодегіб	Тестова вибірка	1,5
117	Метилфенідату гідрохлорид	Тестова вибірка	5,2
118	Апіксабан	Тестова вибірка	9,6
119	Паліперидон	Тестова вибірка	2,5
120	Нінтеданібу езилат	Тестова вибірка	0,24

Нижче наведено опис досліджуваних АФІ [20-22].

1. *Аброцитиніб (Abrocitinib)* – це лікарський засіб для системного лікування захворювань шкіри, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування дерматиту.

2. *Ацетамінофен (Acetaminophen)* (міжнародна непатентована назва – Парацетамол) – це ненаркотичний анальгетик та антипіретик, що належить до фармакотерапевтичної групи анальгетиків та антипіретиків. Препарат показаний для симптоматичного лікування больового синдрому слабкої та помірної інтенсивності, а також для зниження підвищеної температури тіла при застудних та інфекційних захворюваннях.

3. *Алектиніб гідрохлорид (Alectinib hydrochloride)* – це протипухлинний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ.

4. *Амлодипін бесилат (Amlodipine besylate)* – це селективний блокатор кальцієвих каналів, що належить до фармакотерапевтичної групи похідних дигідропіридину. Препарат показаний для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної стабільної стенокардії та вазоспастичної стенокардії.

5. *Апреміласт (Apremilast)* – це селективний імуносупресивний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів фосфодіестерази-4. Препарат показаний для лікування активного псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів, для лікування бляшкового псоріазу середнього та тяжкого ступеня, а також для лікування виразок ротової порожнини, асоційованих із хворобою Бехчета.

6. *Апрепітант (Aprepitant)* – це протиблювотний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи антагоністів рецепторів нейрокініну-1. Апрепітант показаний для профілактики нудоти та блювання, пов'язаних із високо- та помірно еметогенною протипухлинною хіміотерапією у дорослих та дітей.

7. *Арипіпразол (Aripiprazole)* – це антипсихотичний лікарський засіб (атиповий нейролептик), що належить до фармакотерапевтичної групи психолептиків, інших антипсихотичних засобів. Препарат показаний для лікування шизофренії у дорослих та підлітків (віком від 15 років), а також для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу та для запобігання новим маніакальним епізодам у пацієнтів, які раніше відповідали на терапію арипіпразолом.

8. *Азенапін малеат (Azenapine maleate)* – це антипсихотичний лікарський засіб (атиповий нейролептик), що належить до фармакотерапевтичної групи психолептиків. Азенапін показаний для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів, пов'язаних із біполярним розладом I типу у дорослих пацієнтів.

9. *Асунапревір (Asunaprevir)* – це противірусний лікарський засіб прямої дії, що належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування

хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів. Асунапревір застосовується у складі комбінованої терапії для досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

10. *Аванафіл (Avanafil)* – це лікарський засіб для лікування урологічних захворювань, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів, які застосовуються при еректильній дисфункції. Аванафіл показаний для лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків.

11. *Акситиніб (Axitinib)* – це протипухлинний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування поширеного нирково-клітинного раку у дорослих пацієнтів, у яких попередня системна терапія (сунітинібом або цитокінами) виявилася неефективною.

12. *Азеластин гідрохлорид (Azelastine hydrochloride)* – це протиалергічний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів, які застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Препарат показаний для симптоматичного лікування сезонного та цілорічного алергічного риніту та для лікування і профілактики сезонного алергічного кон'юнктивіту і цілорічного алергічного кон'юнктивіту.

13. *Азілсартан (Azilsartan)* – це активна фармацевтична речовина, що належить до групи блокаторів рецепторів ангіотензину II і є фармакологічно активною формою, яка утворюється в організмі після гідролізу проліків азилсартану медоксомілу. Препарат застосовується для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів.

14. *Балоксавір (Baloxavir)* – це активна фармацевтична речовина з противірусною дією, яка є фармакологічно активною формою проліків балоксавіру марбоксилу (Baloxavir marboxil). Балоксавір застосовується для лікування та профілактики неускладненого грипу, спричиненого вірусами типів А і В

15. *Бініметиніб (Binimetinib)* – це протипухлинний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат

показаний для лікування дорослих пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою з підтвердженою мутацією BRAF V600.

16. *Боцепревір (Vocsepvir)* – це противірусний лікарський засіб прямої дії, що належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування хронічного гепатиту С (генотипу 1) у дорослих пацієнтів із компенсованим захворюванням печінки. Застосовується виключно у складі комбінованої терапії з пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином.

17. *Бригатиніб (Brigatinib)* – це протипухлинний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ (інгібітори кінази анапластичної лімфоми. Препарат показаний для монотерапії дорослих пацієнтів із поширеним недрібноклітинним раком легень, позитивним за кіназою анапластичної лімфоми або пацієнтів, які раніше лікувалися кризотинібом.

18. *Бримонідину тартрат (Brimonidine tartrate)* – це офтальмологічний (протиглаукомний) лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи симпатоміметиків, які застосовуються для лікування глаукоми, а також використовується в дерматології. Препарат показаний для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, а також для симптоматичного лікування еритеми обличчя при розацеа у дорослих пацієнтів.

19. *Бриварацетам (Brivaracetam)* – це протиепілептичний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інших протиепілептичних засобів. Препарат показаний як додаткова терапія при парціальних судомних нападах у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років, хворих на епілепсію.

20. *Будесонід (Budesonide)* – це синтетичний глюкокортикостероїдний лікарський засіб, який залежно від лікарської форми та шляху введення належить до різних фармакотерапевтичних груп: протиастматичних засобів, засобів для лікування захворювань порожнини носа або протизапальних

засобів для кишківника. Препарат показаний для лікування бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень, стенозуючого ларинготрахеїту, сезонного та цілорічного алергічного риніту, а також для індукції та підтримання ремісії при хворобі Крона, виразковому коліті, мікроскопічному коліті та для лікування аутоімунного гепатиту.

21. *Кандесартан (Candesartan)* – це активна фармацевтична речовина, що належить до групи блокаторів рецепторів ангіотензину II та є фармакологічно активною формою, яка утворюється в організмі після гідролізу проліків кандесартану цилексетилу. Кандесартан застосовується для лікування артеріальної гіпертензії і хронічної серцевої недостатності.

22. *Капецитабін (Capecitabine)* – це пероральний протипухлинний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи антиметаболітів. Препарат показаний для ад'ювантної терапії раку товстої кишки III стадії, лікування метастатичного колоректального раку, поширеного раку шлунка, а також для лікування місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози.

23. *Цефтриаксон (Ceftriaxone)* – це напівсинтетичний антибактеріальний лікарський засіб широкого спектра дії для парентерального застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи цефалоспоринів III покоління. Препарат показаний для лікування тяжких інфекцій, таких як бактеріальний менінгіт, позагоспітальна та госпітальна пневмонія, гострий середній отит, інтраабдомінальні інфекції, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, інфекції кісток і суглобів, ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, гостра неускладнена гонорея, а також для лікування дисемінованого бореліозу Лайма та для передопераційної профілактики інфекційних ускладнень.

24. *Церитиніб (Ceritinib)* – це протипухлинний лікарський засіб для перорального застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із поширеним недрібноклітинним раком легень, позитивним за

кіназою анапластичної лімфоми: як терапія першої лінії, так і для пацієнтів, які раніше отримували лікування кризотинібом.

25. *Клопідогрель бісульфат (Clopidogrel bisulfate)* – це антиагрегантний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи антитромботичних засобів. Препарат показаний для вторинної профілактики атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, ішемічний інсульт або мають діагностоване захворювання периферичних артерій, а також при гострому коронарному синдромі.

26. *Клотримазол (Clotrimazole)* – це синтетичний протигрибковий лікарський засіб широкого спектра дії, що належить до фармакотерапевтичної групи протигрибкових засобів для місцевого застосування або гінекологічних протимікробних засобів, залежно від лікарської форми. Препарат показаний для місцевого лікування мікозів шкіри, спричинених дерматофітами, дріжджовими та пліснявими грибами, висівкоподібного лишая, еритразми, а також для лікування кандидозного вульвовагініту та баланіту.

27. *Кобіцистат (Cobicistat)* – це фармакокінетичний підсилювач, що належить до групи інших терапевтичних засобів. Препарат показаний виключно як фармакокінетичний підсилювач для атазанавіру або дарунавіру для лікування ВІЛ-1 інфекції у дорослих пацієнтів.

28. *Кобіметиніб (Cobimetinib)* – це протипухлинний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою з підтвердженою мутацією BRAF V600.

29. *Кризотиніб (Crizotinib)* – це протипухлинний лікарський засіб для перорального застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із поширеним недрібноклітинним раком легень, який є позитивним за кіназою анапластичної лімфоми або за кіназою ROS1.

30. *Дабрафеніб мезилат (Dabrafenib mesylate)* – це потужний протипухлинний лікарський засіб для перорального застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою, ад'ювантної терапії меланоми III стадії після повної резекції, лікування поширеного недрібноклітинного раку легень, а також анапластичного раку щитоподібної залози, за умови підтвердженої наявності мутації BRAF V600.

31. *Дарунавір (Darunavir)* – це синтетичний антиретровірусний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеази. Препарат показаний для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1) у дорослих та дітей (віком від 3 років) у складі комбінованої антиретровірусної терапії, як у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, так і у тих, хто вже проходив терапію.

32. *Дезлоратадин (Desloratadine)* – це сучасний антигістамінний лікарський засіб тривалої дії для системного застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи інших антигістамінних препаратів. Препарат показаний для швидкого усунення симптомів алергічного риніту та кропив'янки.

33. *Дезвенлафаксину сукцинат гідрат (Desvenlafaxine succinate hydrate)* – це синтетичний психотропний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи антидепресантів. Препарат показаний для лікування великого депресивного розладу у дорослих пацієнтів.

34. *Діазепам (Diazepam)* – це синтетичний психотропний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи анксиолітиків. Препарат показаний для симптоматичного лікування тривожних розладів, збудження, короткочасного лікування безсоння, купірування м'язових спазмів, полегшення симптомів гострої алкогольної абстиненції, а також у складі комплексної терапії епілепсії і для премедикації перед оперативними втручаннями.

35. *Диметилфумарат (Dimethyl fumarate)* – це лікарський засіб з імуномодулюючою та протизапальною активністю, що належить до фармакотерапевтичної групи імуносупресантів. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом для зменшення частоти рецидивів, а також для лікування бляшкового псоріазу середнього та важкого ступеня.

36. *Дулоксетину гідрохлорид (Duloxetine hydrochloride)* – це синтетичний психотропний лікарський засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи антидепресантів. Препарат показаний для лікування великого депресивного розладу, генералізованого тривожного розладу, діабетичного периферичного нейропатичного болю у дорослих, а також для лікування стресового нетримання сечі у жінок помірного та важкого ступеня.

37. *Едоксabanу тозилат моногідрат (Edoxaban tosylate monohydrate)* – це сучасний антикоагулянтний лікарський засіб для перорального застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи антитромботичних засобів. Препарат показаний для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, а також для лікування тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії і профілактики їх рецидивів.

38. *Елтромбопаг оламін (Eltrombopag olamine)* – це низькомолекулярний непептидний агоніст рецепторів тромбопоетину, що належить до фармакотерапевтичної групи антигеморагічних засобів. Препарат показаний для лікування хронічної імунної тромбоцитопенії у пацієнтів, резистентних до інших видів лікування, для лікування тромбоцитопенії у пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, а також для лікування набутої тяжкої апластичної анемії.

39. *Елвітегравір (Elvitegravir)* – це антиретровірусний лікарський засіб для системного застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи

інгібіторів інтегрази. Препарат показаний для лікування ВІЛ-1 інфекції у дорослих та підлітків у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

40. *Емтрицитабін (Emtricitabine)* – це синтетичний нуклеозидний аналог цитидину, що належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування ВІЛ-1 інфекції у дорослих та дітей у складі комбінованої антиретровірусної терапії, а також для доконтактної профілактики інфікування ВІЛ-1.

41. *Ентекавір моногідрат (Entecavir monohydrate)* – це потужний противірусний лікарський засіб для системного застосування, що належить до фармакотерапевтичної групи нуклеозидних та нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази. Препарат показаний для лікування хронічного гепатиту В у дорослих та дітей (віком від 2 років) з ознаками вірусної реплікації та активного запалення печінки або наявності фіброзу/цирозу.

42. *Еплеренон (Eplerenone)* – це селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, що належить до фармакотерапевтичної групи калійзберігаючих діуретиків. Препарат показаний як доповнення до стандартної оптимальної терапії для зниження ризику захворюваності та смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю.

43. *Еравациклін (Eravacycline)* – це новітній повністю синтетичний антибактеріальний лікарський засіб широкого спектра дії, що належить до фармакотерапевтичної групи антибіотиків класу тетрациклінів. Препарат показаний для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій у дорослих пацієнтів.

44. *Еритроміцин (Erythromycin)* – це природний бактеріостатичний антибіотик, який є родоначальником класу макролідів та належить до фармакотерапевтичної групи антибактеріальних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування інфекцій дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин, ЛОР-органів, інфекцій, що передаються статевим

шляхом, а також для профілактики та лікування дифтерії і кашлюку, особливо у пацієнтів з алергією на пеніциліни.

45. *Естрадіол (Estradiol)* – це лікарський засіб, що є хімічним та біологічним аналогом найактивнішого ендогенного людського естрогену, і належить до фармакотерапевтичної групи статевих гормонів та модуляторів статевої системи. Препарат показаний для замісної гормональної терапії при симптомах дефіциту естрогенів у жінок у постменопаузальному періоді, для профілактики остеопорозу у жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів, а також для лікування первинної або вторинної аменореї та гіпоестрогенізму.

46. *Етоногестрел (Etonogestrel)* – це синтетичний гестаген (прогестаген), що є біологічно активним метаболітом дезогестрелу і належить до фармакотерапевтичної групи гормональних контрацептивів для системного застосування. Препарат показаний для довготривалої контрацепції у жінок репродуктивного віку.

47. *Етопозид (Etoposide)* – це напівсинтетичний протипухлинний лікарський засіб рослинного походження (похідне подофілотоксину), що належить до фармакотерапевтичної групи цитостатичних засобів. Препарат має широкий спектр протипухлинної активності та показаний для лікування дрібноклітинного раку легень, герміногенних пухлин яєчка, лімфоми Ходжкіна, неходжкінських лімфом, а також гострого мієлоїдного лейкозу.

48. *Фезотеродину фумарат (Fesoterodine fumarate)* – це лікарська форма та сіль фезотеродину, що належить до групи антимускаринових засобів, які застосовуються для лікування синдрому гіперактивного сечового міхура.

49. *Фінастерид (Finasteride)* – це синтетичний лікарський засіб 4-азастероїдної структури, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Препарат показаний для лікування та контролю доброякісної гіперплазії передміхурової залози з метою зменшення розмірів залози, збільшення

швидкості сечовипускання та зниження ризику виникнення гострої затримки сечі, а також для лікування андрогенетичної алопеції у чоловіків.

50. *Гідрохлоротіазид (Hydrochlorothiazide)* – це синтетичний сечогінний засіб середньої сили дії, що є одним із найбільш широко використовуваних представників класу тіазидних діуретиків. Препарат показаний для лікування артеріальної гіпертензії, а також для зменшення набрякового синдрому різного генезу.

51. *Ібрутиніб (Ibrutinib)* – це перший у своєму класі потужний пероральний протипухлинний засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу, мантийноклітинної лімфоми та макроглобулінемії Вальденстрема, особливо у пацієнтів, які отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії або мають специфічні генетичні порушення.

52. *Ібупрофен (Ibuprofen)* – це широко застосовуваний нестероїдний протизапальний засіб, що є похідним пропіонової кислоти і належить до фармакотерапевтичної групи протизапальних та протиревматичних засобів. Препарат показаний для симптоматичного лікування болю різного генезу, гарячки, а також у терапії ревматичних захворювань.

53. *Івабрадину гідрохлорид (Ivabradine hydrochloride)* – це перший представник класу брадикардитичних засобів. Препарат показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих з ішемічною хворобою серця та нормальним синусовим ритмом, а також для лікування хронічної серцевої недостатності.

54. *Ламівудин (Lamivudine)* – це синтетичний противірусний засіб, що є лівообертотним (L-) енантіомером аналога нуклеозиду цитидину і належить до фармакотерапевтичної групи нуклеозидних та нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази. Препарат показаний для лікування ВІЛ-інфекції у дорослих та дітей, а також для лікування хронічного вірусного гепатиту В з ознаками реплікації вірусу та активного запалення печінки.

55. *Лезинурад (Lesinurad)* – це селективний інгібітор реабсорбції сечової кислоти, що належить до фармакотерапевтичної групи протиподагричних засобів, які підвищують екскрецію сечової кислоти. Препарат показаний як доповнення до інгібіторів ксантиноксидази для лікування гіперурикемії у дорослих пацієнтів з подагрою, які не досягли цільових показників сечової кислоти в сироватці крові.

56. *Летермовір (Letermovir)* – це інноваційний противірусний засіб, який є першим у своєму класі інгібітором ДНК-терміназного комплексу цитомегаловірусу та належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів для системного застосування. Препарат показаний для профілактики реактивації цитомегаловірусної інфекції та розвитку хвороби у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenних гемопоетичних стовбурових клітин.

57. *Лінагліптин (Linagliptin)* – це синтетичний пероральний гіпоглікемічний засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів дипептидилпептидази-4, також відомих як гліптини. Препарат показаний для лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих для покращення глікемічного контролю.

58. *Лінезолід (Linezolid)* – це повністю синтетичний антибактеріальний засіб, який є першим представником нового класу антибіотиків – оксазолідинонів. Препарат показаний для лікування госпітальної та позагоспітальної пневмонії, а також ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, спричинених чутливими грамполозитивними мікроорганізмами.

59. *Лумакафтор (Lumacaftor)* – це синтетична мала молекула, що діє як фармакологічний шаперон і належить до класу коректорів мутованого білка CFTR. Препарат показаний для лікування муковісцидозу у пацієнтів (дорослих та дітей), які є гомозиготними за мутацією F508del у гені CFTR.

60. *Луразидону гідрохлорид (Lurasidone hydrochloride)* – це синтетичний психотропний засіб, що є похідним бензізотіазолу і належить до фармакотерапевтичної групи атипосихотичних засобів. Препарат

показаний для лікування шизофренії у дорослих та підлітків, а також для лікування депресивних епізодів, пов'язаних з біполярним розладом I типу у дорослих.

61. *Медроксипрогестерону ацетат (Medroxyprogesterone acetate)* – це синтетичний стероїдний гормональний препарат, що є похідним прогестерону і належить до фармакотерапевтичних груп гормональних контрацептивів системної дії та антинеопластичних засобів. Препарат показаний для гормональної контрацепції, лікування ендометріозу, вторинної аменореї, дисфункціональних маткових кровотеч, а також у високих дозах для паліативного лікування рецидивуючого або метастатичного раку ендометрія, нирок та молочної залози.

62. *Мефлохіну гідрохлорид (Mefloquine hydrochloride)* – це синтетичний протималярійний засіб, що є похідним 4-метанолхіноліну та структурно близький до хініну, який належить до фармакотерапевтичної групи антипротозойних препаратів. Препарат показаний для перорального лікування малярії та для хіміопрофілактики малярії у мандрівників, які відвідують ендемічні зони.

63. *Метформіну гідрохлорид (Metformin hydrochloride)* – це синтетичний пероральний гіпоглікемічний засіб з групи бігуанідів, який є препаратом першої лінії у лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Препарат показаний для лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих та дітей, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла, коли дієтотерапія та фізичні навантаження є неефективними; також застосовується для профілактики діабету у пацієнтів з пресдіабетом.

64. *Мірабегрон (Mirabegron)* – це перший схвалений до клінічного застосування селективний агоніст бета-3-адренорецепторів, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування частих позивів до сечовипускання та нетримання сечі. Препарат показаний для симптоматичного лікування термінових позивів до сечовипускання, збільшення частоти сечовипускання та/або ургентного нетримання сечі, які

можуть виникати у дорослих пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура.

65. *Міртазанін (Mirtazapine)* – це тетрациклічний антидепресант, що належить до фармакотерапевтичної групи інших антидепресантів. Препарат показаний для лікування великого депресивного розладу у дорослих, особливо за наявності супутнього безсоння, тривожності або втрати апетиту/ваги.

66. *Налмефен (Nalmefene)* – це селективний модулятор опіоїдної системи, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів, які застосовуються при алкогольній залежності. Препарат показаний для зниження споживання алкоголю у дорослих пацієнтів з алкогольною залежністю, які мають високий рівень ризику споживання, без фізичних симптомів відміни та не потребують негайної детоксикації.

67. *Налоксегол оксалат (Naloxegol oxalate)* – це пегильоване похідне налоксону, що представляє клас периферичних антагоністів  $\mu$ -опіоїдних рецепторів і належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування запорів. Препарат показаний для лікування опіоїд-індукованого запору у дорослих пацієнтів, які мають недостатню відповідь на терапію проносними засобами.

68. *Налоксону гідрохлорид дигідрат (Naloxone hydrochloride dihydrate)* – це синтетичне похідне N-алілнорморфіну, яке є «чистим» опіоїдним антагоністом і належить до фармакотерапевтичної групи антидотів. Препарат показаний для повного або часткового усунення пригнічення дихання та ЦНС, спричиненого опіоїдами, та для діагностики підозрюваної гострої опіоїдної залежності.

69. *Напроксен (Naproxen)* – це нестероїдний протизапальний засіб, похідне пропіонової кислоти, що належить до фармакотерапевтичної групи протизапальних та протиревматичних засобів. Напроксен показаний для симптоматичного лікування ревматоїдного артриту, остеоартрозу,

анкілозуючого спондиліту, гострих нападів подагри, а також для полегшення болю легкої та помірної інтенсивності, зокрема при дисменореї.

70. *Нінтеданібу езілат (Nintedanib esylate)* – це потужний пероральний потрійний інгібітор ангіокіназ, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу, інших хронічних фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень з прогресуючим фенотипом, системної склеродермії, асоційованої з інтерстиціальним захворюванням легень, а також у комбінації з доцетакселом для лікування місцево поширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень після хіміотерапії.

71. *Олапаріб (Olaparib)* – це перший схвалений до клінічного застосування інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераза, що належить до фармакотерапевтичної групи інших антинеопластичних засобів. Препарат показаний для підтримуючої терапії рецидивуючого платино-чутливого епітеліального раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку.

72. *Орлістам (Orlistat)* – це потужний специфічний інгібітор шлунково-кишкових ліпаз тривалої дії, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування ожиріння. Препарат показаний для лікування ожиріння або надмірної маси тіла за наявності асоційованих факторів ризику в поєднанні з помірно гіпокалорійною дієтою.

73. *Палбоцикліб (Palbociclib)* – це перший у своєму класі селективний пероральний інгібітор циклін-залежних кіназ 4 та 6, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR<sup>+</sup>), HER2-негативного поширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом.

74. *Панобіностату лактам (Panobinostat lactate)* – це потужний пан-інгібітор гістондеацетилаз, що належить до фармакотерапевтичної групи інших антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування

рецидивуючої та/або рефрактерної множинної мієломи у дорослих пацієнтів у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном.

75. *Паритапревіру дигідрат (Paritaprevir dihydrate)* – це потужний противірусний засіб прямої дії, який є інгібітором серинової протеази NS3/4A вірусу гепатиту С і належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С у дорослих пацієнтів.

76. *Пірфенідон (Pirfenidone)* – це синтетичний піридоновий засіб з вираженими антифібротичними та протизапальними властивостями, що належить до фармакотерапевтичної групи імуносупресантів. Пірфенідон показаний для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу легкого та середнього ступеня тяжкості у дорослих.

77. *Пропофол (Propofol)* – це швидкодіючий внутрішньовенний анестетик короткої дії, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для загальної анестезії. Препарат показаний для індукції та підтримання загальної анестезії у дорослих та дітей, а також для седації пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень у відділеннях інтенсивної терапії.

78. *Кветіаніну фумарат (Quetiapine fumarate)* – це атипичний антипсихотичний засіб (нейролептик II покоління), похідне дібензотіазепіну, що належить до фармакотерапевтичної групи антипсихотиків. Препарат показаний для лікування шизофренії, біполярного розладу (як маніакальних, так і депресивних епізодів), а також як додаткова терапія при великому депресивному розладі у пацієнтів з недостатньою відповіддю на монотерапію антидепресантами.

79. *Регорафенібу моногідрат (Regorafenib monohydrate)* – це потужний пероральний мультитаргетний інгібітор протеїнкіназ, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування метастатичного колоректального раку у дорослих пацієнтів, нерезектабельних або метастатичних гастроінтестинальних стромальних пухлин при непереносимості або неефективності попередньої

терапії, а також гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів, які раніше отримували сорафеніб.

80. *Ретигабін (Retigabine)* – це протиепілептичний засіб з унікальним механізмом дії, що належить до фармакотерапевтичної групи протисудомних препаратів. Препарат показаний лише як додаткова терапія резистентних парціальних епілептичних нападів у дорослих пацієнтів, коли інші комбінації лікарських засобів виявилися неефективними або погано переносимими.

81. *Рибоциклібу сукцинат (Ribociclib succinate)* – це селективний інгібітор циклін-залежних кіназ 4 та 6, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози (HR<sup>+</sup>, HER2-негативного) у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом як початкова ендокринна терапія або після попередньої терапії.

82. *Ріоцигуат (Riociguat)* – це перший представник нового класу лікарських засобів – стимуляторів розчинної гуанілатциклази, що належить до фармакотерапевтичної групи антигіпертензивних засобів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. Препарат показаний для лікування неоперабельної або персистуючої хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та легеневої артеріальної гіпертензії для покращення переносимості фізичних навантажень.

83. *Саксагліптину гідрат (Saxagliptin hydrate)* – це потужний та селективний інгібітор ферменту дипептидилпептидази-4, що належить до фармакотерапевтичної групи гіпоглікемічних засобів для перорального застосування. Препарат показаний для лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих для покращення глікемічного контролю.

84. *Сіменпревір (Simeprevir)* – це противірусний засіб прямої дії другого покоління, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеази вірусу гепатиту С. Препарат показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С у складі комбінованої терапії.

85. *Ситагліптину фосфат моногідрат (Sitagliptin phosphate monohydrate)* – це пероральний гіпоглікемічний засіб, що є першим схваленим представником класу високоселективних інгібіторів дипептидилпептидази-4 і належить до фармакотерапевтичної групи препаратів для лікування цукрового діабету. Препарат показаний для покращення глікемічного контролю у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу як монотерапія або у комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

86. *Суворексант (Suvorexant)* – це перший схвалений представник нового класу снодійних засобів – подвійних антагоністів орексинових рецепторів, що належить до фармакотерапевтичної групи снодійних та седативних засобів. Препарат показаний для лікування безсоння, що характеризується труднощами з засинанням та/або підтриманням сну.

87. *Тадалафіл (Tadalafil)* – це селективний, оборотний інгібітор специфічної фосфодіестерази типу 5, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування еректильної дисфункції та легеневої артеріальної гіпертензії. Препарат показаний для лікування еректильної дисфункції, симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози та легеневої артеріальної гіпертензії.

88. *Тамоксифену цитрат (Tamoxifen citrate)* – це нестероїдний антиестрогенний засіб, що є класичним представником групи селективних модуляторів естрогенових рецепторів і належить до фармакотерапевтичної групи антагоністів гормонів. Препарат показаний для лікування естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози та для його профілактики у жінок із групи високого ризику.

89. *Тедізоліду фосфат (Tedizolid phosphate)* – це сучасний антибактеріальний засіб класу оксазолідинонів другого покоління, що належить до фармакотерапевтичної групи антибіотиків для системного застосування. Препарат показаний для лікування гострих бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин, спричинених чутливими грампозитивними

мікроорганізмами, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок.

90. *Теланпревір (Telaprevir)* – це противірусний засіб прямої дії першого покоління, що належить до фармакотерапевтичної групи інгібіторів протеази вірусу гепатиту С. Препарат показаний для лікування хронічного гепатиту С генотипу 1.

91. *Телмісартан (Telmisartan)* – це специфічний та ефективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT1), що належить до фармакотерапевтичної групи антигіпертензивних засобів. Препарат показаний для лікування есенціальної гіпертензії та для зниження серцево-судинної захворюваності у дорослих пацієнтів з високим ризиком.

92. *Тенофовіру дизопроксилу фумарат (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)* – це нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази, що є першим пероральним пролікарським засобом (проліками) тенофовіру і належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування ВІЛ-1 інфекції та хронічного гепатиту В у дорослих та дітей.

93. *Тікагрелор (Ticagrelor)* – це пероральний антиагрегант прямої дії, що належить до хімічного класу циклопентилтриазолопіримідинів та класифікується у фармакотерапевтичній групі антитромботичних засобів. Препарат показаний для запобігання атеротромботичним подіям у дорослих пацієнтів із гострим коронарним синдромом або інфарктом міокарда в анамнезі.

94. *Тігециклін (Tigecycline)* – це перший представник нового класу антибактеріальних засобів – гліцилциклінів, який є структурною модифікацією міноцикліну та належить до фармакотерапевтичної групи антибіотиків для системного застосування. Препарат показаний для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, а також ускладнених інтраабдомінальних інфекцій.

95. *Тобраміцин (Tobramycin)* – це природний антибіотик групи аміноглікозидів II покоління, що продукується актиноміцетом *Streptomyces tenebrarius*, та належить до фармакотерапевтичної групи антибактеріальних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими грамнегативними бактеріями, та у формі інгаляцій – для підтримуючої терапії хронічної легеневої інфекції, викликаной *P. aeruginosa*, у пацієнтів з муковісцидозом.

96. *Траметиніб диметилсульфоксид (Trametinib dimethyl sulfoxide)* – це високоселективний, оборотний алостеричний інгібітор мітоген-активованих протеїнкіназ MEK1 та MEK2, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування нерезектабельної або метастатичної меланоми та недрібноклітинного раку легені з мутацією BRAF V600.

97. *Триметоприм (Trimethoprim)* – це синтетичний бактеріостатичний антибіотик, похідне діамінопіримідину, що належить до фармакотерапевтичної групи антибактеріальних засобів для системного застосування. Препарат показаний для лікування та профілактики рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

98. *Вальдекоксиб (Valdecoxib)* – це нестероїдний протизапальний засіб класу коксибів, що є високоселективним інгібітором циклооксигенази-2 і належить до фармакотерапевтичної групи протизапальних та протиревматичних засобів. Історично препарат був показаний для симптоматичного лікування остеоартрозу, ревматоїдного артриту та первинної дисменореї.

99. *Вальганцикловір (Valganciclovir)* – це противірусний препарат, що є L-валіловим ефіром (пролікамі) ганцикловіру і належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів прямої дії для системного застосування. Препарат показаний для індукційної та підтримуючої терапії цитомегаловірусного ретиніту у пацієнтів зі СНІДом, а також для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким

було проведено трансплантацію солідних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

100. *Вандетаніб (Vandetanib)* – це синтетичний мультикіназний інгібітор, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів, інгібіторів протеїнкіназ. Препарат показаний для лікування агресивного та симптоматичного медулярного раку щитоподібної залози у пацієнтів з неоперабельною, місцево поширеною або метастатичною формою захворювання.

101. *Варенікліну тартрам (Varenicline tartrate)* – це лікарський засіб, розроблений спеціально для лікування нікотинової залежності, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів, які застосовуються при захворюваннях, пов'язаних із залежністю. Препарат показаний для відмови від паління у дорослих пацієнтів.

102. *Вемурафеніб (Vemurafenib)* – це перший у своєму класі селективний інгібітор серин-треонінкінази BRAF, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для монотерапії дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою, які мають підтверджену мутацію BRAF V600.

103. *ВісMODEгіб (Vismodegib)* – це перший у своєму класі селективний інгібітор сигнального шляху Hedgehog, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із симптоматичною метастатичною базальноклітинною карциномою або з місцево поширеною базальноклітинною карциномою, у випадках, коли хірургічне втручання або променева терапія є недоцільними.

104. *Вориностат (Vorinostat)* – це перший у своєму класі інгібітор гістондеацетилаз, що належить до фармакотерапевтичної групи антинеопластичних засобів. Препарат показаний для лікування шкірної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів із прогресуючим, персистуючим або

рецидивуючим перебігом захворювання під час або після двох попередніх курсів системної терапії.

105. *Вортіоксетину гідробромід (Vortioxetine hydrobromide)* – це психоаналептичний засіб, що належить до фармакотерапевтичної групи «інші антидепресанти». Препарат показаний для лікування великого депресивного розладу у дорослих пацієнтів.

106. *Зафірлукаст (Zafirlukast)* – це пероральний селективний антагоніст лейкотрієнових рецепторів, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Препарат показаний для профілактики та тривалого лікування бронхіальної астми у дорослих та дітей віком від 12 років, а також для попередження нападів бронхоспазму, індукованих фізичним навантаженням або вдиханням холодного повітря.

107. *Зипразидону гідрохлорид гідрат (Ziprasidone hydrochloride hydrate)* – це атипичний антипсихотичний засіб (нейролептик), похідне бензізотіазоліліпіперазину, що належить до фармакотерапевтичної групи антипсихотичних засобів. Препарат показаний для лікування шизофренії у дорослих, а також для лікування маніакальних або змішаних епізодів помірного та тяжкого ступеня при біполярному афективному розладі I типу.

108. *Золмітриптан (Zolmitriptan)* – це селективний агоніст серотонінових рецепторів (триптан), що належить до фармакотерапевтичної групи засобів, що застосовуються для лікування мігрені. Препарат показаний для невідкладного купірування нападів мігрені з аурою або без неї у дорослих пацієнтів.

109. *Альвімонан (Alvimopan)* – це селективний антагоніст периферичних мю-опіоїдних рецепторів, що належить до фармакотерапевтичної групи засобів для лікування закрепів та інших розладів шлунково-кишкового тракту. Препарат показаний для прискорення відновлення функції шлунково-кишкового тракту після хірургічних втручань, а саме для лікування

післяопераційної кишкової непрохідності після часткової резекції товстої або тонкої кишки з первинним анастомозом.

*110. Метилфенідату гідрохлорид (Methylphenidate hydrochloride)* – це стимулятор центральної нервової системи м'якої дії, що належить до фармакотерапевтичної групи психостимуляторів та засобів, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю. Препарат показаний як частина комплексної програми лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю у дітей віком від 6 років та підлітків, коли інші заходи виявилися недостатніми; також застосовується для симптоматичного лікування нарколепсії у дорослих.

*111. Апіксабан (Arixaban)* – це потужний пероральний оборотний прямий інгібітор активованого фактора згортання крові, що належить до фармакотерапевтичної групи антитромботичних засобів. Препарат показаний для профілактики венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів після планових операцій із заміни кульшового або колінного суглобів; для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або більше факторів ризику; а також для лікування тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії та профілактики їх рецидивів у дорослих.

*112. Безафібрат (Bezafibrate)* – це гіполіпідемічний засіб, похідне фіброєвої кислоти (фібрат), що належить до фармакотерапевтичної групи препаратів, які знижують рівень холестерину та тригліцеридів у сироватці крові. Препарат показаний для лікування важких форм гіпертригліцеридемії та змішаної гіперліпідемії у дорослих пацієнтів, коли відповідна дієта та фізичні навантаження виявилися недостатньо ефективними, а застосування статинів є неможливим.

*113. Девкравацитиніб (Deucravacitinib)* – це перший у своєму класі пероральний селективний інгібітор тирозинкінази 2, що належить до фармакотерапевтичної групи імуносупресорів. Препарат показаний для лікування бляшкового псоріазу середнього та тяжкого ступеня у дорослих

пацієнтів, які є кандидатами для проведення системної терапії або фототерапії.

114. *Гефапіксант (Gefapixant)* – це перший у своєму класі ненаркотичний протикашльовий засіб для перорального застосування, селективний антагоніст пуринергічних рецепторів P2X3. Препарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із рефрактерним хронічним кашлем або хронічним кашлем нез'ясованої етіології.

115. *Ірбесартан (Irbesartan)* – це потужний, активний при пероральному застосуванні селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT1), що належить до фармакотерапевтичної групи засобів, які діють на ренін-ангіотензинову систему. Препарат показаний для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, а також для лікування захворювань нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу.

116. *Марібавір (Maribavir)* – це противірусний засіб для системного застосування, що належить до класу інгібіторів вірусної протеїнкінази і призначений для специфічної терапії цитомегаловірусної інфекції. Препарат показаний для лікування інфекції та/або захворювання, спричинених цитомегаловірусом, що є рефрактерними до лікування одним або кількома попередніми препаратами, у дорослих пацієнтів, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або трансплантацію паренхіматозних органів.

117. *Мексилетин (Mexiletine)* – це антиаритмічний засіб класу IB, структурний аналог лідокаїну, який ефективний при пероральному застосуванні. Препарат показаний для лікування тяжких симптоматичних шлуночкових аритмій, які, на думку лікаря, загрожують життю пацієнта; також застосовується для симптоматичного лікування міотонії у дорослих пацієнтів з недистрофічними міотонічними розладами.

118. *Оланзапін (Olanzapine)* – це антипсихотичний засіб (нейролептик) другого покоління (атиповий антипсихотик), похідне тіенобензодіазепіну, що

належить до фармакотерапевтичної групи психолептиків. Препарат показаний для лікування шизофренії у дорослих; для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів; а також для запобігання рецидивам біполярного розладу у пацієнтів, у яких маніакальний епізод піддавався лікуванню оланзапіном.

119. *Паліперидон (Paliperidone)* – це антипсихотичний засіб (нейролептик) другого покоління, що належить до фармакотерапевтичної групи психолептиків. Препарат показаний для лікування шизофренії у дорослих та підлітків віком від 15 років; для лікування шизоафективного розладу у дорослих; а також для підтримуючої терапії шизофренії у дорослих пацієнтів, стан яких був попередньо стабілізований прийомом перорального паліперидону або рисперидону.

120. *Ваборбактам (Vaborbactam)* – це новітній інгібітор бета-лактамаз, що не має бета-лактамною структури та є першим представником класу похідних циклічної боронової кислоти. Препарат показаний для застосування у дорослих пацієнтів для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, включаючи гострий пієлонефрит; ускладнених інтраабдомінальних інфекцій; госпітальної пневмонії, включаючи вентилятор-асоційовану пневмонію; а також для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними організмами, у дорослих пацієнтів, для яких варіанти лікування обмежені.

## 2.2. Побудова QSAR-моделі

Для побудови QSAR-моделі хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna* за допомогою платформи ChemDes [23] було розраховано набір 197 двовимірних (2D) молекулярних дескрипторів, які відображають структурні, електронні, фізико-хімічні та топологічні характеристики молекул досліджених сполук:

1) 2D Basak дескриптори (всього 21) належать до топологічних індексів, що характеризують молекулярну структуру на основі графового представлення сполуки. Вони відображають розподіл атомів та зв'язків у молекулі та широко використовуються для опису біологічної активності та токсичності органічних сполук;

2) BCUT дескриптори (всього 64) дескриптори базуються на матриці атомних властивостей та її власних значеннях. Вони інтегрують інформацію про атомну електронегативність, поляризованість та ван-дер-ваальсові параметри, що дозволяє враховувати як структурні, так і електронні характеристики молекули;

3) 2D Charge дескриптори (всього 25) описують розподіл заряду в молекулі, включаючи сумарні та локальні електростатичні характеристики. Вони є важливими для моделювання взаємодії сполук із біологічними мішенями та мембранами організмів;

4) 2D Connectivity дескриптори (всього 44) відображають характер зв'язків між атомами в молекулі та її топологічну організацію. Вони дозволяють оцінити ступінь розгалуженості структури та загальну складність молекули;

5) 2D Constitutional дескриптори (всього 30) описують елементний склад молекули, включаючи кількість атомів, типи атомів та функціональні групи. Вони є базовими структурними характеристиками, що використовуються для первинного опису сполук;

6) 2D Karra дескриптори (всього 7) є мірою молекулярної форми та відображають ступінь лінійності або розгалуженості структури. Вони дозволяють кількісно оцінити геометричні особливості молекул, які можуть впливати на їх біологічну активність;

7) 2D Molecular Properties (всього 6) включає фізико-хімічні властивості молекул, такі як молекулярна маса, ліпофільність, полярна поверхня та інші параметри, що мають безпосередній вплив на транспорт, біодоступність та токсичність сполук

У зв'язку з високою розмірністю розрахованого набору молекулярних дескрипторів та наявністю між ними корельованих залежностей, перед побудовою QSAR-моделі було здійснено процедуру відбору інформативних ознак. Основною метою цього етапу було зменшення надлишковості даних, усунення слабоінформативних змінних та підвищення стійкості й інтерпретованості математичної моделі.

На першому етапі проводили первинну оцінку інформативності кожного дескриптора шляхом аналізу його кореляційного зв'язку з експериментальними значеннями NOEC. Як кількісний критерій використовували коефіцієнт детермінації, що характеризує ступінь поясненої варіації залежної змінної. Дескриптори з низькими значеннями коефіцієнта детермінації (менше 0,05) були віднесені до малозначущих і виключені з подальшого аналізу як такі, що не мають суттєвого внеску у прогнозування досліджуваного параметра.

На наступному етапі здійснювали аналіз мультиколінеарності між залишеними дескрипторами. Для цього розраховували матрицю парних коефіцієнтів кореляції з метою виявлення сильно взаємопов'язаних змінних. У випадку виявлення високої кореляції ( $R > 0,85$ ) між двома дескрипторами з кожної пари залишали той, який демонстрував вищий рівень зв'язку з експериментальними значеннями хронічної токсичності, тоді як інший виключали з моделі [24, 25].

Результатом проведеної процедури став скорочений набір статистично значущих та відносно незалежних молекулярних дескрипторів, що зберігають основну інформацію про структурні особливості сполук та їх вплив на фармакокінетичний параметр.

На фінальному етапі відібрані дескриптори були використані для побудови QSAR-моделі у середовищі MATLAB [26] із застосуванням методів багатофакторної регресії, що дозволяють встановити кількісну залежність між структурними характеристиками молекул та експериментальними значеннями NOEC.

У результаті побудови регресійної QSAR-моделі хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna* було отримано багатопараметричне рівняння, яке описує залежність показника NOEC (мг/л) від набору молекулярних дескрипторів:

$$\text{NOEC} = -166,63 + 44,458 \cdot \text{bcutm2} - 66,276 \cdot \text{bcute16} - 102,08 \cdot \text{QNmin} + 77,751 \cdot \text{QNmax} + 88,348 \cdot \text{QCss} - 3,4472 \cdot \text{ncof} - 18,117 \cdot \log P^2 - 9,5401 \cdot \text{Hy} \quad (2.1)$$

Отримана модель включає як електронні, так і структурно-гідрофобні характеристики молекул, що свідчить про багатофакторний характер формування хронічної токсичності:

1) параметри *bcutm2* та *bcute16* відображають електронно-структурні властивості молекули, зокрема розподіл електронної густини та атомні внески в загальну матрицю молекулярної структури. Позитивні коефіцієнти при цих змінних свідчать про те, що збільшення електронної неоднорідності та структурної складності може асоціюватися зі зростанням значення NOEC, тобто зменшенням токсичності;

2) електростатичні дескриптори *QNmin*, *QNmax*, *QCss* характеризують розподіл часткових зарядів у молекулі. Наявність як негативних (*QNmin*), так і позитивних (*QNmax*, *QCss*) коефіцієнтів у моделі свідчить про складний, неоднозначний вплив електростатичних властивостей на хронічну токсичність. Зокрема, зростання мінімального негативного заряду (*QNmin*) асоціюється зі зниженням NOEC, що може вказувати на підвищення токсичності сполук з більш вираженими електронодонорними центрами;

3) структурний дескриптор *ncof* відображає кількість певних структурних фрагментів у молекулі. Негативний коефіцієнт при цьому дескрипторі вказує на те, що збільшення кількості таких фрагментів сприяє зниженню NOEC, тобто підвищенню хронічної токсичності;

4) дескриптор  $\log P^2$  характеризує ліпофільність молекули. Негативний внесок цього параметра свідчить про те, що підвищення гідрофобності

асоціюється зі зменшенням значення NOEC, що узгоджується з відомими закономірностями QSAR, згідно з якими більш ліпофільні сполуки мають вищу здатність до біоаккумуляції та, відповідно, потенційно вищу токсичність;

5) дескриптор  $H_u$  відображає гідрофільні характеристики молекули. Негативний коефіцієнт при цьому параметрі вказує на те, що збільшення гідрофільності також пов'язане зі зниженням NOEC, що може бути обумовлено кращою взаємодією таких сполук із водним середовищем та біологічними системами *Daphnia magna*.

Для оцінювання якості розробленої QSAR-моделі було проаналізовано залежність між експериментальними та розрахованими (прогнозованими) значеннями показника NOEC для активних фармацевтичних інгредієнтів навчальної вибірки. Отримані результати демонструють наявність задовільної кореляції між експериментальними та прогнозованими даними, що підтверджується значенням коефіцієнта детермінації  $R^2 = 0,7105$  (рисунок 2.1).

Дане значення свідчить про те, що близько 71 % варіації експериментальних значень NOEC пояснюється побудованою моделлю, що вказує на її прийнятну пояснювальну та прогнозну здатність у межах досліджуваної вибірки. Таким чином, отримана залежність підтверджує адекватність побудованої QSAR-моделі та її придатність для прогнозування хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna*.

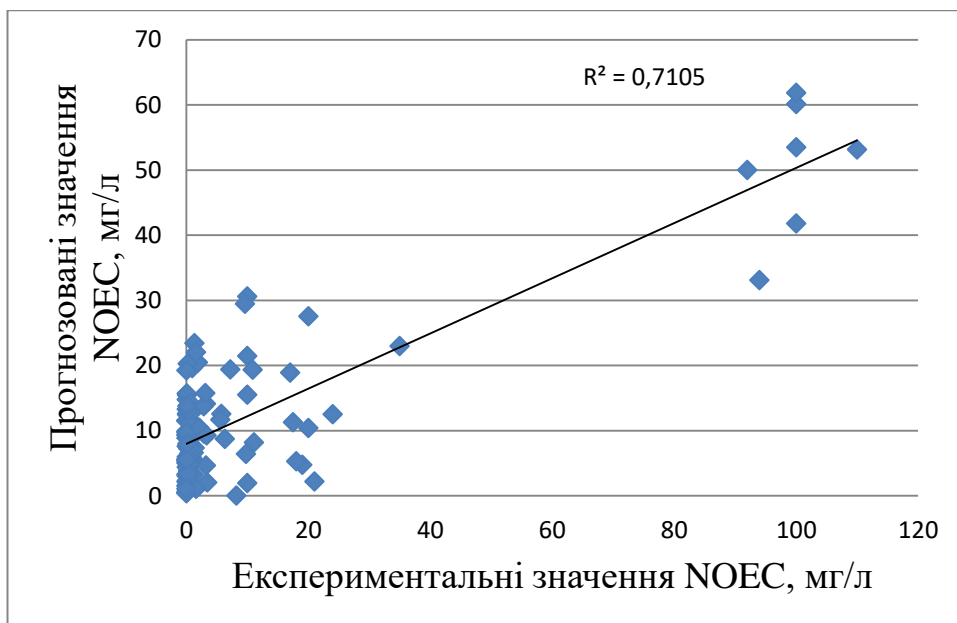


Рисунок 2.1. Залежність прогнозованих значень NOEC від експериментальних значень NOEC АФІ навчальної вибірки

Для оцінювання прогностичної здатності моделі було використано тестову вибірку. Отримане значення коефіцієнта детермінації  $R^2 = 0,8787$  свідчить про високу узгодженість між експериментальними та прогнозованими значеннями NOEC, що підтверджує здатність моделі до адекватного узагальнення на незалежних даних (рисунок 2.2).

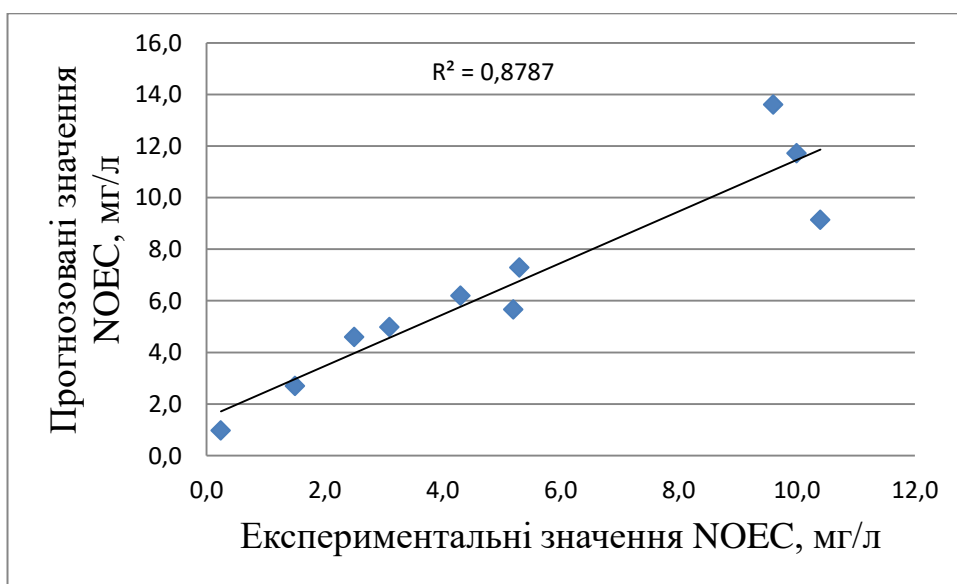


Рисунок 2.2. Залежність прогнозованих значень NOEC від експериментальних значень NOEC АФІ тестової вибірки

У таблиці 2.2 наведено експериментальні та прогнозовані значення NOEC щодо *Daphnia magna* для АФІ тестової вибірки.

**Таблиця 2.2. Порівняння експериментальних та прогнозованих значень NOEC для АФІ тестової вибірки**

№	АФІ	Експериментальне значення NOEC (мг/л)	Прогнозоване значення NOEC (мг/л)
1	Безафібрат	10,0	11,7
2	Деукравацитиніб	3,1	5,0
3	Гефапіксант	5,3	7,3
4	Ірбесартан	10,4	9,1
5	Марибавір	4,3	6,2
6	Вісмодегіб	1,5	2,7
7	Метилфенідату гідрохлорид	5,2	5,7
8	Апіксабан	9,6	13,6
9	Паліперидон	2,5	4,6
10	Нінтеданібу езилат	0,24	0,97

Отримане значення середньоквадратичної похибки (1,81 мг/л) свідчить про прийнятний рівень відхилення між експериментальними та прогнозованими значеннями NOEC.

## **Висновки до розділу 2**

1. Сформовано первинний набір із 197 двовимірних молекулярних дескрипторів, які характеризують структурні, електронні, топологічні та фізико-хімічні властивості досліджуваних сполук.

2. Проведено процедуру відбору інформативних ознак, що включала оцінку кореляційного зв'язку з експериментальними значеннями NOEC та аналіз мультиколінеарності між дескрипторами. Це дозволило зменшити розмірність даних та виключити надлишкові й слабоінформативні змінні.

3. Побудовано багатофакторну QSAR-регресійну модель, яка описує залежність NOEC від набору молекулярних дескрипторів та відображає комплексний характер формування хронічної токсичності. Отримана модель демонструє задовільну прогностичну здатність: коефіцієнт детермінації становить  $R^2 = 0,7105$  для навчальної та  $R^2 = 0,8787$  для тестової вибірки, що свідчить про її здатність до узагальнення на незалежних даних.

## ВИСНОВКИ

1. Побудовано багатопараметричну QSAR-модель для прогнозування хронічної токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів щодо *Daphnia magna* на основі показника NOEC.
2. Встановлено, що прогнозування хронічної токсичності щодо *Daphnia magna* визначається комплексною та різноспрямованою дією молекулярних дескрипторів різної природи, що свідчить про багатофакторний характер досліджуваного токсикологічного процесу.
3. Показано, що розроблена QSAR-модель має задовільну прогностичну здатність і може бути використана як інструмент *in silico* прогнозування хронічної токсичності щодо *Daphnia magna* нових перспективних сполук.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Li, S., & Xia, M. (2019). Review of high-content screening applications in toxicology. *Archives of toxicology*, 93(12), 3387-3396.
2. Parasuraman, S. (2011). Toxicological screening. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2(2), 74-79.
3. Blomme, E. A., & Will, Y. (2016). Toxicology strategies for drug discovery: present and future. *Chemical research in toxicology*, 29(4), 473-504.
4. Heydari, Z., & Vosough, M. (2017). New platforms for drug screening and toxicology: necessity or need?. *Mod Med Lab J*, 2(1), 107-109.
5. Шафран, Л. М., & Третьякова, О. В. (2021). Концепція «TOXICITY TESTING-21» у сучасній токсикології. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*, (22), 8-42.
6. Olker, J. H., Elonen, C. M., Pilli, A., Anderson, A., Kinziger, B., Erickson, S., ... & Hoff, D. (2022). The ECOTOXicology knowledgebase: A curated database of ecologically relevant toxicity tests to support environmental research and risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 41(6), 1520-1539.
7. Ghosh, S., Kar, S., & Leszczynski, J. (2020). Ecotoxicity databases for QSAR modeling. In *Ecotoxicological QSARs* (pp. 709-758). New York, NY: Springer US.
8. Tkaczyk, A., Bownik, A., Dudka, J., & Kowal, K. (2021). *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review. *Science of The Total Environment*, 763, 143038.
9. Аристархова, Е. О. (2017). Оцінка токсичності донних відкладів методом біотестування на *Daphnia magna* S. та *Allium* сера L. *Збалансоване природокористування*, (2), 156-159.
10. Wollenberger, L., Halling-Sørensen, B., & Kusk, K. O. (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 40(7), 723-730.

11. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2012). *Test No. 211: Daphnia magna reproduction test*. OECD Publishing.
12. Tropsha, A., Isayev, O., Varnek, A., Schneider, G., & Cherkasov, A. (2024). Integrating QSAR modelling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR. *Nature Reviews Drug Discovery*, 23(2), 141-155.
13. Ворожко, П. Р., & Пушкарьова, Я. М. (2026). Еволюція та теоретичні основи QSAR. *Advanced Technologies in Scientific Research: Collection of Scientific Papers with*, 88.
14. Lapenna, S., Fuart Gatnik, M., & Worth, A. (2010). *Review of QSAR Models and Software Tools for predicting Acute and Chronic Systemic Toxicity*. JRC Scientific and Technical Reports (EUR 24639 EN). Publications Office of the European Union
15. Kumar, A., Ojha, P. K., & Roy, K. (2023). QSAR modeling of chronic rat toxicity of diverse organic chemicals. *Computational Toxicology*, 26, 100270.
16. Olker, J. H., Elonen, C. M., Pilli, A., Anderson, A., Kinziger, B., Erickson, S., ... & Hoff, D. (2022). The ECOTOXicology knowledgebase: A curated database of ecologically relevant toxicity tests to support environmental research and risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 41(6), 1520-1539.
17. Tsakovska, I., Diukendjieva, A., & Worth, A. P. (2022). In silico models for predicting acute systemic toxicity. *In silico methods for predicting drug toxicity*, 259-289.
18. Marzo, M., Roncaglioni, A., Kulkarni, S., Barton-Maclaren, T. S., & Benfenati, E. (2022). In silico models for developmental toxicity. In *In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity* (pp. 217-240). New York, NY: Springer US.
19. Ninomiya, Y., Watanabe, H., Yamagishi, T., Maruyama-Komoda, T., Yamada, T., & Yamamoto, H. (2024). Prediction of chronic toxicity of pharmaceuticals in *Daphnia magna* by combining ortholog prediction, pharmacological effects, and quantitative structure-activity relationship. *Ecotoxicology and environmental safety*, 282, 116737.

20. Державний реєстр лікарських засобів України. (н.д.). *Електронна база даних*. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
21. European Medicines Agency (EMA). (n.d.). *European Public Assessment Reports (EPAR) for human medicines: Database*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
22. DrugBank Online. (n.d.). *Database*. URL: <https://go.drugbank.com/>
23. Dong, J., Cao, D. S., Miao, H. Y., Liu, S., Deng, B. C., Yun, Y. H., ... & Chen, A. F. (2015). ChemDes: an integrated web-based platform for molecular descriptor and fingerprint computation. *Journal of cheminformatics*, 7(1), 60.
24. Shrestha, N. (2020). Detecting multicollinearity in regression analysis. *American journal of applied mathematics and statistics*, 8(2), 39-42.
25. Pushkarova, Y., & Izmailov, R. (2025, September). QSPR Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds: Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients. In *2025 15th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 232-235). IEEE.
26. Mathwork. (n.d.). *Matlab and Simulink for Engineered Systems*. URL: <https://www.mathworks.com>

# ДОДАТОК



## СЕРТИФІКАТ

ПРО УЧАСТЬ У КОНФЕРЕНЦІЇ (З ПУБЛІКАЦІЄЮ)

ICSR № 24/0602-019



✓ 0,4 ECTS

Рекомендовано

Вченою Радою



Протокол № 4 від 06.02.2024

✓ Конференцію зареєстровано

в Державній науковій

установі у сфері

управління Міністерства

освіти і науки України

Постанова № 211 від 06.02.2024

✓ Офіційний видавець

Свідоцтво суб'єкта

видавничої справи:

ДК № 7860 від 22.06.2023.

www.mcnd.org.ua

*Ворожко Поліна Романівна*

взяв(ла) участь у XI Міжнародній науковій конференції

«ТЕХНОЛОГІЇ, ІНСТРУМЕНТИ ТА СТРАТЕГІЇ  
РЕАЛІЗАЦІЇ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ»

6 лютого 2024 року у м. Чернівці, Україна

та опублікував(ла) наукову роботу в збірці конференції

з ISBN 978-617-8582-16-6

DOI 10.62731/mcnd-06.02.2024



ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ МЦНД  
ГОЛОВА ОРГКОМПІТЕТУ  
СОТНИК СОЛОМІЯ



## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ворожко Поліна Романівна**

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

**Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна**

ORCID ID: 0000-0001-9856-7846

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

**Вступ.** Створення нових лікарських засобів є складним процесом, у якому токсикологічний скринінг відіграє вирішальну роль. Головною метою доклінічної оцінки безпеки є ідентифікація потенційних загроз для здоров'я людини ще до початку клінічних випробувань, адже це є необхідною умовою прогнозування побічних ефектів і визначення терапевтичного індексу. Водночас у сучасних умовах поняття безпеки значно розширилося: невід'ємною частиною розробки лікарських засобів стала оцінка екологічного ризику (Environmental Risk Assessment), оскільки активні фармацевтичні інгредієнти можуть впливати на живі організми у довкіллі навіть у низьких концентраціях [1].

**Основна частина.** Традиційно оцінку токсичності поділяють на гостру, підгостру та хронічну. Критичним етапом для препаратів тривалого застосування є дослідження хронічної токсичності, що дозволяє виявити кумулятивні ефекти. У контексті екотоксикології «золотим стандартом» вважаються ракоподібні *Daphnia magna* завдяки їх високій чутливості та важливій ролі у трофічних ланцюгах [2]. Для стандартизації таких досліджень застосовується методика OECD Test No. 211, у якій ключовим показником є репродуктивний потенціал організму.

Водночас експериментальні методи *in vivo* мають суттєві обмеження: вони є вартісними, тривалими та пов'язані з етичними питаннями використання тварин. Це зумовило стратегічний перехід до методів *in silico*, зокрема QSAR-моделювання (Quantitative Structure-Activity Relationship). Методологія QSAR базується на фундаментальній аксіомі, згідно з якою біологічна активність сполуки є функцією її хімічної

структури, що дозволяє прогнозувати властивості нових молекул ще до їх синтезу. Такий підхід повністю відповідає міжнародним принципам 3R (Replacement, Reduction, Refinement). Побудова QSAR-моделей є багатоступінчастим процесом, який включає збір даних, розрахунок молекулярних дескрипторів (від простих 1D до складних 3D) та відбір змінних [3].

Незважаючи на успіхи у прогнозуванні гострої токсичності, моделювання хронічної токсичності залишається одним із найбільш проблемних напрямів через складність механізмів дії та дефіцит якісних експериментальних даних для навчання моделей. Перспективним шляхом вирішення цієї проблеми є використання глобальних баз даних, зокрема ECOTOX Knowledgebase, у поєднанні із сучасними обчислювальними платформами.

**Висновки.** Сучасні підходи до оцінки токсичності лікарських засобів формують гібридну систему, що поєднує класичні біологічні тести (зокрема на *Daphnia magna*) та передові комп'ютерні технології.

#### Список використаних джерел:

1. Parasuraman S. Toxicological screening, *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2011. Vol. 2(2). P. 74–79.
2. Tkaczyk A., Bownik A., Dudka J., Kowal K. *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review. *Science of The Total Environment*. 2021. Vol. 763. 143038.
3. Pushkarova, Yaroslava, and Raim Izmailov. «QSPR Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds: Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients.» *2025 15th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)*. IEEE, 2025.

# CERTIFICATE

of conference participant

it is hereby certified, that

**ПОЛІНА РОМАНІВНА ВОРОЖКО**

took part in the 3<sup>rd</sup> International Scientific and Practical Conference  
«**ADVANCED TECHNOLOGIES IN SCIENTIFIC RESEARCH**»

February 25-27, 2026, Rotterdam, Netherlands  
24 Hours of Participation  
(0,8 ECTS credits)



Head of the  
organizing committee



Viktoriiia Tsiundyk

ISU-26/0225-058



## ЕВОЛЮЦІЯ ТА ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ QSAR

**Ворожко Поліна Романівна**  
здобувач вищої освіти  
Фармацевтичний факультет  
**Пушкарьова Ярослава Миколаївна**  
канд. хім. наук, доцент

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Україна

Вступ. У сучасній токсикології та фармакології методи комп'ютерного моделювання стали фундаментальною основою для проведення наукових досліджень. Особливе місце серед них займає методологія QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship – кількісні співвідношення «структура–активність»). Методи QSAR дозволяють прогнозувати біологічну активність та ключові фізико-хімічні властивості нових сполук ще до їхнього фізичного синтезу та проведення дорогих, етично суперечливих і тривалих експериментів *in vivo*. Отже, метою роботи є комплексний огляд еволюції концепції QSAR та аналіз її теоретичних основ, що забезпечують можливість математичного передбачення властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів та оцінки їхньої потенційної безпеки [1, 2].

Основна частина. Історія розвитку QSAR демонструє еволюцію наукової думки від простих спостережень до сучасних високотехнологічних моделей. Перші кроки у розумінні зв'язку будови молекули та її біологічної дії належать А. Крум-Брауну та Т. Фрейзеру (1868 р.), які сформулювали постулат про те, що фізіологічна активність речовини є математичною функцією її хімічної конституції. У 1893 році Ш. Ріше виявив зворотну логарифмічну залежність між токсичністю органічних сполук та їхньою розчинністю у воді. Справжнім концептуальним проривом на зламі століть стали дослідження Г. Мейера та Ч. Овертона (1899–1901 рр.), які експериментально довели прямий зв'язок між ліпофільністю речовин та їхнім наркотичним ефектом. Ці ранні роботи заклали основу для подальшого формування кількісного підходу до оцінки біологічної активності сполук.

Сучасний етап розвитку, або класичний QSAR, розпочався у 1964 році завдяки працям К. Ганша та Т. Фуджіті, а також паралельним розробкам С. Фрі та Дж. Вільсона. К. Ганш запропонував багатопараметричне лінійне рівняння, що поєднувало біологічну активність з фізико-хімічними властивостями молекули: ліпофільністю, електронними властивостями та стеричними ефектами. Метод Фрі-Вільсона базувався на адитивному підході – розрахунку індивідуального внеску наявності або відсутності структурних фрагментів у загальну активність [3].

З розвитком обчислювальної техніки QSAR еволюціонувала від плоских 2D-моделей до тривимірних 3D QSAR (методи CoMFA та CoMSIA), де ключову

роль відіграє просторове розташування атомів та розрахунок полів взаємодії молекули з віртуальним рецептором. Сьогодні використовують багатовимірні моделі (4D–6D QSAR), що враховують конформаційну рухливість молекул, вплив розчинника та складні термодинамічні аспекти індукованої відповіді рецептора.

Теоретичною основою QSAR є перетворення хімічної структури у числовий формат. Це здійснюється за допомогою молекулярних дескрипторів – кількісних характеристик, що відображають специфічні властивості молекули, включаючи структурні, електронні та просторові параметри.

Для виявлення закономірностей між дескрипторами та експериментальними даними використовують складний математичний апарат. Раніше застосовували множинну лінійну регресію (MLR) та метод часткових найменших квадратів (PLS). Сьогодні на перший план виходять алгоритми машинного навчання (SVM, k-NN, Random Forest), які дозволяють ефективно виявляти нелінійні залежності та одночасно працювати з тисячами дескрипторів. Глибине навчання (Deep Learning) та графові нейронні мережі (GNN) дозволяють моделі навчатися на структурі графу молекули без ручного розрахунку дескрипторів, що підвищує точність прогнозування специфічних видів активності, зокрема токсичних механізмів на клітинному рівні [4].

Висновки. Методологія QSAR пройшла шлях від простих емпіричних спостережень до сучасних потужних *in silico* систем на базі штучного інтелекту. Її теоретичні основи ґрунтуються на інтеграції хімії, квантової фізики, статистики та інформатики. Сьогодні QSAR – це практична необхідність для фармацевтичної галузі. Вона дозволяє прискорити та здешевити розробку інноваційних лікарських засобів, а також забезпечує надійний інструмент превентивної оцінки біологічної активності та потенційної токсичності.

#### Список використаних джерел

1. Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Vamek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., ... & Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: where have you been? Where are you going to? *Journal of medicinal chemistry*, 57(12), 4977-5010.
2. Pushkarova, Y., & Izmailov, R. (2025, September). QSPR Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds: Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients. In *2025 15th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 232-235). IEEE.
3. Dearden, J. C. (2016). The history and development of quantitative structure-activity relationships (QSARs). *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*, 1(1), 1-44.
4. Wu, Z., Zhu, M., Kang, Y., Leung, E. L. H., Lei, T., Shen, C., ... & Hou, T. (2021). Do we need different machine learning algorithms for QSAR modeling? A comprehensive assessment of 16 machine learning algorithms on 14 QSAR data sets. *Briefings in bioinformatics*, 22(4), bbaa321.

## SUMMARY

**Polina Vorozhko**

QSAR MODELING OF CHRONIC TOXICITY OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS TOWARD *DAPHNIA MAGNA*

Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry

**Scientific supervisors: Yaroslava Pushkarova, Violetta Narokha.**

**Key words:** *Daphnia magna*, toxicity, pharmacy, drug design.

**Introduction.** Ensuring the safety of active pharmaceutical ingredients is one of the key tasks of modern pharmacy. Of particular importance is the assessment of chronic toxicity, which characterizes the possible adverse effects of prolonged exposure to substances and is an important component of their toxicological profile. Traditional experimental methods of toxicological evaluation require significant time and material resources, which leads to an increase in interest in computer and mathematical prediction methods.

The aim of the study is to develop a QSAR model for predicting the chronic toxicity of active pharmaceutical ingredients to *Daphnia magna* based on molecular descriptors.

**Materials and methods.** The study employed methods of structural-functional molecular analysis, mathematical modeling, and statistical data processing. Molecular descriptors were calculated using the ChemDes platform. A multivariate linear regression approach implemented in MATLAB was used for QSAR model development.

**Results.** An initial set of 197 two-dimensional molecular descriptors was generated, characterizing structural, electronic, topological, and physicochemical properties of the studied compounds. A feature selection procedure was performed, including correlation analysis with experimental NOEC values and multicollinearity assessment among descriptors. This allowed reduction of data dimensionality and elimination of redundant and weakly informative variables. A multivariate QSAR regression model describing the dependence of NOEC on

molecular descriptors was developed, reflecting the complex nature of chronic toxicity formation. The obtained model demonstrates satisfactory predictive performance, with a coefficient of determination of  $R^2 = 0,7105$  for the training set and  $R^2 = 0,8787$  for the test set, indicating its ability to generalize to independent data.

**Conclusions.** A multiparameter QSAR model was constructed to predict the chronic toxicity of active pharmaceutical ingredients to *Daphnia magna* based on the NOEC indicator. It was established that the prediction of chronic toxicity to *Daphnia magna* is determined by the complex and multidirectional action of molecular descriptors of different nature, which indicates the multifactorial nature of the studied toxicological process. It was shown that the developed QSAR model has a satisfactory predictive ability and can be used as an *in silico* tool for predicting the chronic toxicity to *Daphnia magna* of new promising compounds.