

ISSN
2786-863X

СТУДЕНТСЬКИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

UNI VER SUM

№ 03 / 2023
ГРУДЕНЬ

ISSN 2786-863X

UNI VER SUM

№ 03 / грудень 2023

DOI 10.36074/universum.3.2023

Вінниця, Україна
«UKRLOGOS Group»
2023

РОЗДІЛ 16.

ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Хадраба Ігор Олександрович

здобувач вищої освіти фармацевтичного факультету

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна***Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна** 

канд. хім. наук, доцент, доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОНИКНОСТІ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КЛІТИН САСО-2 ЗА ДОПОМОГОЮ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

АНОТАЦІЯ. Проникність лікарських засобів вказує на здатність медичних препаратів проникати через бар'єри в організмі для досягнення своєї цільової дії. Питання прогнозування проникності лікарських засобів є затребуване та актуальне, оскільки велика кількість наукових публікацій присвячено саме цій темі. Реалізовані алгоритми штучних нейронних мереж (мережа прямого поширення сигналу, каскадна мережа, динамічна мережа) прогнозують адекватні значення логарифму проникності молекул лікарських речовин. Найефективнішим алгоритмом із трьох досліджених штучних нейронних мереж при рівних умовах є штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *дизайн ліків, проникність лікарських речовин, штучні нейромережі.*

Вступ. Проникність лікарських речовин через біологічні бар'єри в організмі є критичним аспектом при дизайні ліків. Значення проникності має ключовий вплив на ефективність та доставку лікарських речовин до їхнього місця призначення. Проникність також пов'язана з можливістю накопичення лікарської речовини в певних тканинах, що може впливати на її безпеку та викликати побічні ефекти. Врахування цих аспектів при моделюванні ліків

допомагає оптимізувати їхні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, забезпечуючи ефективність, безпеку та прийнятну токсичність. Такий підхід дозволяє максимально використовувати потенціал нових лікарських засобів [1–3].

Клітини Caco-2 є широко використовуваним тестом *in vitro* з необхідними властивостями при екстраполяції результатів на біодоступність. Це клітинна система, яка характеризується легким використанням і в той же час нагадує морфологічні та біохімічні характеристики кишкових клітин [4].

Мета дослідження – дослідити ефективність алгоритмів штучних нейронних мереж для прогнозування проникності потенційних лікарських речовин по відношенню до клітин Caco-2.

Методи дослідження: штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу (FFNN), каскадна нейронна мережа (CNN) та динамічна нейронна мережа (FFTD) для прогнозування проникності молекул лікарських засобів [5, 6]. Перераховані алгоритми штучних нейронних мереж реалізовано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2022b.

Для реалізації вказаних нейронних мереж застосували метод навчання Левенберга-Марквардта та такі функції активації для прихованого та вихідного шарів нейронів, відповідно: сигмоїдальна та лінійна функції активації [7].

Масиви даних. Досліджуваний масив даних включав 87 молекул лікарських засобів, що характеризуються п'ятьма дескрипторами [2]: дипольний момент, поляризованість, сума зарядів атомів Нітрогену, сума зарядів атомів Оксигену, сума зарядів атомів Гідрогену, зв'язаних з атомами Оксигену та Нітрогену. Наукова праця [2] також містить інформацію щодо значень логарифму проникності молекул лікарських засобів по відношенню до клітин Caco-2, визначених за допомогою різних підходів. Необхідно відмітити, що наведені в літературі значення проникності різняться між собою.

Лікарські засоби, для яких з літературних джерел відомо лише одне значення логарифму проникності, застосували в якості навчальної вибірки для реалізації алгоритмів штучних нейронних мереж – всього 62 молекули лікарських засобів.

Лікарські засоби, для яких з літературних джерел відомо декілька значень логарифму проникності, застосували в якості тестової вибірки – всього 25 молекул лікарських засобів.

Ми ставили перед собою декілька цілей:

- перевірити наскільки прогнозовані за допомогою штучних нейронних мереж значення логарифму проникності молекул лікарських засобів є адекватними;
- обрати найбільш ефективну штучну нейронну мережу для прогнозування значень логарифму проникності молекул лікарських засобів.

РОЗДІЛ 16.

ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Результати. Для оцінки якості навчання штучних нейронних мереж використали середню квадратичну похибку [8]:

$$MSE = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (y_i - t_i)^2, \quad (1)$$

де:

M – кількість лікарських засобів у навчальній вибірці, y_i та t_i – прогнозоване значення проникності лікарського засобу та його значення, що відоме з літературних джерел.

Для поставленої задачі прогнозування проникності молекул лікарських засобів знайшли оптимальне число прихованих нейронів для кожного реалізованого алгоритму штучної нейронної мережі, тобто кількість нейронів, при якій спостерігається найменше значення середньої квадратичної похибки при навчанні. Рис. 1–3 демонструють ці залежності для штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу, каскадної нейронної мережі та динамічної нейронної мережі, відповідно. Отже, оптимальне число прихованих нейронів для штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу – 8, для каскадної нейронної мережі – 7, для динамічної нейронної мережі – 6.



Рис. 1. Визначення оптимального числа прихованих нейронів при навчанні нейронної мережі прямого поширення сигналу

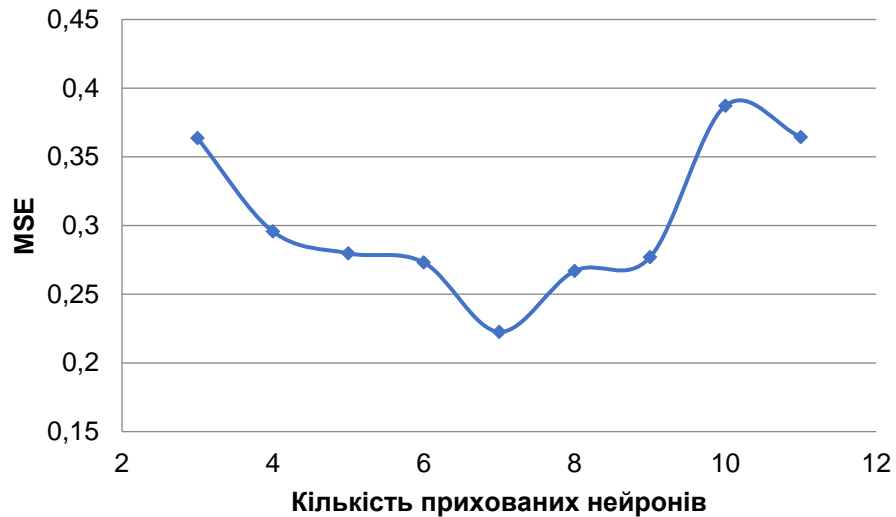


Рис. 2. Визначення оптимального числа прихованих нейронів при навчанні каскадної нейронної мережі



Рис. 3. Визначення оптимального числа прихованих нейронів при навчанні динамічної нейронної мережі

Навчені нейронні мережі застосували для прогнозування логарифму проникності молекул лікарських засобів тестової вибірки. Але при порівнянні прогнозованих значень проникності з відомими з літературних джерел незрозумілим було для нас значення відхилення, яке є допустимим. Як оцінити чи є результати, прогнозовані реалізованими нами алгоритмами

РОЗДІЛ 16.

ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

штучних нейронних мереж адекватними, заниженими, завищеними чи зовсім неякісними? Для відповіді на це запитання ми розраховували різницю між мінімальним та максимальним значеннями логарифму проникності (розмах варіювання), що відомі з літературних джерел, для кожного лікарського засобу тестової вибірки і для цих значень розмаху варіювання розраховували середнє значення. Воно становить 0,49.

Якщо наші прогнозовані результати відрізняються від відомих з літературних джерел на $\pm 0,49$, то такі результати вважаємо якісними; у іншому випадку – хибними.

Узагальнюючі результати представлені у табл. 1. Поряд із значеннями проникності, що прогнозовані за допомогою алгоритмів штучних нейронних мереж, ми позначили чи є результати занижені (стрілочка вниз) чи є результати завищені (стрілочка вверх).

Таблиця 1

Порівняння прогнозованих значень логарифму проникності молекул лікарських засобів за допомогою штучних нейронних джерел зі значеннями логарифму проникності, знайденими у літературних джерелах

№	Лікарська речовина	Розмах значень проникності, що знайдені в літературі [2]	Нейронна мережа		
			FFNN	CNN	FFTD
1	Ацебутолол	-6,29 – -5,35	-5,20	-5,37	-5,13
2	Ацетилсаліцилова кислота	-5,62 – -4,51	-4,19	-3,58 ↓	-4,85
3	Ацикловір	-6,60 – -5,70	-5,30	-5,60	-5,91
4	Алпренолол	-4,60 – -4,12	-4,54	-4,31	-4,66
5	Атенолол	-6,70 – -6,28	-5,31 ↓	-5,09 ↓	-5,27 ↓
6	Кофеїн	-4,51 – 4,30	-4,64	-4,74	-5,11 ↑
7	Циметидин	-6,30 – -5,51	-6,60	-6,43	-7,98 ↑
8	Клонідин	-4,66 – -4,52	-4,58	-4,72	-4,69
9	Кортикостерон	-4,67 – -4,26	-4,86	-4,36	-5,01
10	Дезипрамін	-4,67 – -4,61	-4,60	-4,45	-4,65
11	Дексаметазон	-4,91 – 4,57	-5,54 ↑	-4,50	-5,53 ↑
12	Діазепам	-4,48 – -4,15	-4,48	-4,37	-4,53
13	Ганцикловір	-6,42 – -5,57	-5,61	-4,82 ↓	-5,72
14	Гідрохлортіазид	-6,29 – -5,82	-4,88 ↓	-4,90 ↓	-6,93 ↑
15	Гідрокортизон	-4,85 – -4,45	-5,41 ↑	-4,46	-5,47 ↑
16	Манітол	-6,75 – -5,49	-5,66	-4,56 ↓	-6,61
17	Метопролол	-4,63 – -4,57	-4,62	-4,01 ↓	-4,74
18	Прогестерон	-4,63 – -4,1	-4,13	-4,82	-4,30
19	Пропранолол	-4,66 – 4,08	-4,61	-4,37	-4,66
20	Саліцилова кислота	-4,92 – -4,66	-4,34	-3,75 ↓	-5,09
21	Сульфасалазин	-6,89 – -6,52	-5,08 ↓	-5,59 ↓	-5,57 ↓
22	Тербуталін	-6,42 – -6,33	-5,14 ↓	-4,77 ↓	-5,33 ↓
23	Тестостерон	-4,60 – -4,14	-4,52	-4,56	-4,56
24	Тимолол	-4,89 – -4,35	-4,95	-4,60	-4,75
25	Варфарин	-4,68 – -4,42	-4,52	-4,63	-4,61

Необхідно відмітити, що для таких лікарських речовин як Атенолол, Гідрохлортіазид, Сульфасалазин та Тербуталін усі три реалізовані алгоритми штучних нейронних мереж прогнозували хибні значення проникності.

Якщо взяти до уваги кількість хибних прогнозованих значень проникності, то алгоритми штучних нейронних мереж можна записати у такому ряду відповідно до зменшення їх ефективності для вирішення задач саме прогнозування проникності молекул лікарських засобів: нейронна мережа прямого поширення сигналу > динамічна нейронна мережа > каскадна нейронна мережа.

Аналіз даних, наведених у табл. 1, дозволяє зробити такі твердження:

– каскадна нейронна мережа та мережа прямого поширення сигналу схильні прогнозувати занижені значення проникності молекул лікарських речовин;

– динамічна нейронна мережа схильна прогнозувати завищені значення проникності молекул лікарських речовин.

Висновки. Проведене порівняння ефективності різних алгоритмів штучних нейронних мереж для прогнозування проникності молекул лікарських речовин на основі молекулярної структури сполук дозволяє рекомендувати для вирішення такого типу прогностичного завдання саме нейронну мережу прямого поширення сигналу.

Список використаних джерел:

- [1] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- [2] Fujiwara, S. I., Yamashita, F., & Hashida, M. (2002). Prediction of Caco-2 cell permeability using a combination of MO-calculation and neural network. *International Journal of pharmaceutics*, 237(1-2), 95-105.
- [3] Paixão, P., Gouveia, L. F., & Morais, J. A. (2010). Prediction of the in vitro permeability determined in Caco-2 cells by using artificial neural networks. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(1), 107-117.
- [4] Vogel, H. G. (Ed.). (2006). *Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays; with 125 tables*. Springer Science & Business Media.
- [5] Mutihac, L., & Mutihac, R. (2008). Mining in chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, 612(1), 1-18.
- [6] Pushkarova, Y., Zaitseva, G., & Al Saker, M. (2022, September). Prediction of Toxicity of Phenols Using Artificial Neural Networks. In 2022 12th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT) (pp. 493-496). IEEE.
- [7] Pushkarova, Y., & Kholin, Y. (2012). The classification of solvents based on solvatochromic characteristics: the choice of optimal parameters for artificial neural networks. *Open Chemistry*, 10(4), 1318-1327.
- [8] Balabin, R. M., Safieva, R. Z., & Lomakina, E. I. (2009). Universal technique for optimization of neural network training parameters: gasoline near infrared data example. *Neural Computing and Applications*, 18, 557-565.