

ISSN 2710-3056

# Grail of Science

Periodical scientific journal

No 34

December  
2023

## The issue of journal contains

Proceedings of the VI Correspondence  
International Scientific and Practical Conference

### **SCIENCE OF POST-INDUSTRIAL SOCIETY: GLOBALIZATION AND TRANSFORMATION PROCESSES**

held on December 8<sup>th</sup>, 2023 by

NGO European Scientific Platform (Vinnytsia, Ukraine)

LLC International Centre Corporative Management (Vienna, Austria)



**OUCI**  
Open Ukrainian Citation Index



Euro Science Certificate № 22487 dated 04.11.2023

UKRISTEI (Ukraine) Certificate № 312 dated 16.06.2023

INDEX  COPERNICUS  
INTERNATIONAL

INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL

# GRAIL OF SCIENCE

№ **34** | December, 2023

with the proceedings of the:

VI Correspondence International  
Scientific and Practical Conference

**SCIENCE OF POST-INDUSTRIAL  
SOCIETY: GLOBALIZATION AND  
TRANSFORMATION PROCESSES**

held on December 8<sup>th</sup>, 2023 by

NGO European Scientific Platform  
(Vinnytsia, Ukraine)

LLC International Centre Corporative  
Management (Vienna, Austria)

МІЖНАРОДНИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

# ГРААЛЬ НАУКИ

№ **34** | грудень, 2023

за матеріалами:

VI Міжнародної науково-  
практичної конференції

**НАУКА ПРО ПОСТІНДУСТРІАЛЬНЕ  
СУСПІЛЬСТВО: ПРОЦЕСИ  
ГЛОБАЛІЗАЦІЇ ТА ТРАНСФОРМАЦІЇ**

що проводилася 08.12.2023

ГО «Європейська наукова  
платформа» (Вінниця, Україна)

ТОВ «International Centre Corporative  
Management» (Відень, Австрія)

DOI 10.36074/grail-of-science.08.12.2023.85

## ПРОГНОЗУВАННЯ МЕХАНІЗМУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФЕНОЛІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЙМОВІРНІСНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ

Поварова Тетяна Олександрівна

здобувач вищої освіти фармацевтичного факультету

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна 

канд. хім. наук, доцент,

доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

**Анотація.** Оцінка токсичності хімічних сполук є важливим та необхідним етапом на шляху створення нових лікарських засобів. Використання фенольних сполук є перспективним компонентом у фармацевтичній промисловості з багатьма можливими застосуваннями. Досліджено можливість застосування ймовірнісної нейронної мережі для прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук за набором молекулярних дескрипторів. Показано, що застосування ймовірнісної нейронної мережі забезпечує надійну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії.

**Ключові слова:** дизайн ліків, токсичність, фармація, штучна нейронна мережа.

**Вступ.** Токсичність хімічної речовини має велике значення у багатьох сферах життєдіяльності людини – фармакологія, косметична промисловість, харчова промисловість, тощо. Відомо, що експериментальне дослідження лише одного типу токсичності є дорогим та довготривалим процесом. У зв'язку з цим актуальним стає використання розрахункових методів прогнозування токсичності хімічних сполук, що дозволяє оцінити рівень загрози / небезпеки використання хімічних речовин без проведення складних експериментальних досліджень [1].

Фенольні сполуки широко використовуються у різних видах промисловості, оскільки це різноманітні сполуки як за хімічною будовою, так і за іншими властивостями. Фенольні сполуки мають ряд корисних властивостей, які роблять їх цікавими для фармації: антиоксидантні властивості, протизапальні властивості, антимікробні властивості, антиновоутворюючі властивості, кардіопротекторні властивості. Ці властивості роблять фенольні сполуки важливими компонентами у розробці лікарських засобів і медичної продукції [2, 3].

Перед використанням фенолів у фармації важливо прогнозувати можливий механізм їхньої токсичної дії. Це допомагає визначити ризики для людей та приймати заходи для зменшення можливих негативних наслідків, тобто розробляти безпечні лікарські препарати. Фенольні сполуки за механізмом токсичної дії поділяються на 4 класи: клас 1 – наркотична дія, клас 2 – респіраторні порушення, клас 3 – проелектрофільна дія, клас 4 – м'яка електрофільна дія [4, 5].

**Мета дослідження** – дослідити можливість застосування ймовірнісної нейронної мережі для прогнозування механізму токсичної дії фенольних сполук за набором молекулярних дескрипторів.

**Методи дослідження.** Реалізацію ймовірнісної нейронної мережі виконано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2022b.

Ймовірнісна нейронна мережа – модифікація радіальних базисних нейронних мереж. Ймовірнісна нейронна мережа містить прихований шар нейронів з радіально-симетричною функцією активації, кожен із яких призначений для зберігання окремого еталонного зразка. Вихідний шар нейронів ймовірнісної мережі – конкуруючий шар, який підраховує ймовірність приналежності вхідних даних (характеристик чи параметрів досліджуваних об'єктів) до того чи іншого класу об'єктів. Навчання ймовірнісної мережі передбачає попереднє проведення кластеризації для визначення центрів класів, найчастіше використовується алгоритм k-середніх [6, 7].

**Масиви даних.** У представленій роботі для дослідження можливості прогнозування механізму дії фенольних сполук за допомогою ймовірнісної нейронної мережі були використані дані, що висвітлені у наукових працях [8] та [9]. Масиви даних містять:

- навчальну вибірку: 197 фенолів, що використовувалися для навчання ймовірнісної нейронної мережі;
- тестову вибірку: 20 фенолів, що використовувалися для тестування якості навчання та прогностичної можливості ймовірнісної нейронної мережі;
- валідаційну (контрольну) вибірку: 15 фенолів, що використовувалися також для оцінки прогностичної можливості ймовірнісної нейронної мережі та оцінки явища перенавчання моделі.

Досліджувані фенольні сполуки описані за допомогою 7 фізико-хімічних параметрів (дескрипторів) [8, 9]:

- 1) коефіцієнт розподілу при рН = 7,35;
- 2) енергія нижньої незайнятої молекулярної орбіталі;
- 3) молекулярна маса;
- 4) площа поверхні негативно зарядженої молекули у відсотках;
- 5) сума абсолютних зарядів на атомах Нітрогену та Оксигену в молекулі;
- 6) найбільший позитивний заряд на атомі Гідрогену;
- 7) показник електротопологічного стану для гідроксильної групи.

**Результати.** Ненадійність класифікації оцінювали як частку невірно класифікованих зразків тестової (валідаційної) вибірки:

$$P = \frac{n}{N} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де:

$n$  – число невірно класифікованих зразків тестової (валідаційної) вибірки,

$N$  – загальне число зразків тестової (валідаційної) вибірки.

Точність класифікації оцінювали як:

$$1 - P(\%) \quad (2)$$

Результати прогнозування механізму токсичної дії фенолів тестової та валідаційної вибірок на основі 7 молекулярних дескрипторів із застосуванням ймовірнісної нейронної мережі представлені у табл. 1.

Таблиця 1

**Значення частки невірно класифікованих фенольних сполук тестової та контрольної вибірок**

Тип вибірки	P, %
Тестова вибірка	15
Валідаційна вибірка	6,7

Узагальнена інформація щодо прогнозування механізму токсичної дії фенолів по кожному класу наведена у табл. 2. Необхідно відмітити, що ймовірнісна нейронна мережа вірно навчається та вірно відтворює приналежність фенолів навчальної вибірки до відповідного класу при значеннях відхилення функції активації від 0,1 до 1,0. Загальна точність класифікації складає 98,3%.

Помилково визначено механізми токсичної дії для 2,6-Дийодо-4-нітрофенолу (наркотична дія замість респіраторних порушень), 2-Метил-3-нітрофенолу (м'яка електрофільна дія замість наркотичної дії), 4-Хлорезорцину (проелектрофільна дія замість наркотичної дії) та Метилгідрокінону (наркотична дія замість проелектрофільної дії).

Таблиця 2

**Узагальнення отриманих результатів по кожному класу фенольних сполук**

Вірний механізм токсичної дії фенольних сполук	Прогнозований механізм токсичної дії фенольних сполук за допомогою ймовірнісної нейронної мережі				Точність класифікації (%)
	клас 1	клас 2	клас 3	клас 4	
наркотична дія (клас 1)	164	–	1	1	98,8
респіраторні порушення (клас 2)	1	16	–	–	94,1
проелектрофільна дія (клас 3)	1	–	23	–	95,8
м'яка електрофільна дія (клас 4)	–	–	–	25	100,0
Загальна точність класифікації					98,3

**Висновки.** Застосування ймовірнісної нейронної мережі забезпечує надійну класифікацію фенольних сполук за механізмом їх токсичної дії, а також прогнозування механізму їх токсичної дії з високою точністю.

**Список використаних джерел:**

- [1] Pushkarova, Y., & Al Saker, M. (2022). Methods for the toxicity prediction and evaluation of phenols. The XII International Scientific and Practical Conference «Actual priorities of modern science, education and practice».
- [2] Rahman, M. M., Rahaman, M. S., Islam, M. R., Rahman, F., Mithi, F. M., Alqahtani, T., ... & Uddin, M. S. (2021). Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Molecules*, 27(1), 233. doi:10.3390/molecules27010233

- [3] Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018). Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. *Medicines*, 5(3), 93. doi:10.3390/medicines5030093
- [4] Brito-Sánchez, Y., Castillo-Garit, J. A., Le-Thi-Thu, H., González-Madariaga, Y., Torrens, F., Marrero-Ponce, Y., & Rodríguez-Borges, J. E. (2013). Comparative study to predict toxic modes of action of phenols from molecular structures. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 24(3), 235-251.
- [5] Schüürmann, G., Aptula, A. O., Kühne, R., & Ebert, R. U. (2003). Stepwise discrimination between four modes of toxic action of phenols in the *Tetrahymena pyriformis* assay. *Chemical research in toxicology*, 16(8), 974-987.
- [6] Agatonovic-Kustrin, S., & Beresford, R. (2000). Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 22(5), 717-727.
- [7] Mutihac, L., & Mutihac, R. (2008). Mining in chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, 612(1), 1-18.
- [8] Aptula, A. O., Netzeva, T. I., Valkova, I. V., Cronin, M. T., Schultz, T. W., Kühne, R., & Schüürmann, G. (2002). Multivariate discrimination between modes of toxic action of phenols. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 21(1), 12-22.
- [9] Cronin, M. T., Aptula, A. O., Duffy, J. C., Netzeva, T. I., Rowe, P. H., Valkova, I. V., & Schultz, T. W. (2002). Comparative assessment of methods to develop QSARs for the prediction of the toxicity of phenols to *Tetrahymena pyriformis*. *Chemosphere*, 49(10), 1201-1221.