

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.08.12.2023.86

# ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ШТУЧНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ПРЯМОГО ПОШИРЕННЯ СИГНАЛУ

Холоденко Ілона Миколаївна

здобувач вищої освіти фармацевтичного факультету

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна 

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

**Анотація.** Токсичність хімічних речовин грає важливу роль у фармації, оскільки вона впливає на безпеку та ефективність лікарських засобів. Оскільки фармацевтичні засоби призначені для використання у лікувальних або профілактичних цілях, безпека та низька токсичність є високопріоритетними аспектами. Під час розробки та випробування нових препаратів важливо визначити їхню токсичність, тобто потенційні негативні ефекти на живий організм. Досліджено можливість застосування штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для прогнозування токсичності хімічних речовин за наборами молекулярних дескрипторів. Встановлено, що результативність прогнозування токсичності хімічних речовин за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу та математичних моделей QSAR є співставними.

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

**Вступ.** Токсичність хімічних речовин у фармації є важливим аспектом безпеки та ефективності лікарських засобів. Токсичність може бути спричинена діючими речовинами (активними інгредієнтами) або допоміжними компонентами, які використовуються у виробництві фармацевтичних препаратів. Прогнозування токсичності хімічних сполук є важливим при створенні лікарських засобів з кількох причин [1–4], а саме: безпека пацієнтів, ефективність досліджень, етичні аспекти, зменшення витрат та часу, відповідність регуляторним вимогам.

Безпека та токсичність – це ключові аспекти, які враховуються при розробці, випробуванні та введенні лікарських засобів на ринок. Усі фармацевтичні підприємства та відповідні регулюючі органи працюють разом для забезпечення того, щоб лікарські засоби були якнайбільш безпечними та ефективними для пацієнтів.

**Мета дослідження** – порівняти ефективність алгоритму штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу із методологією QSAR у вирішенні задач прогнозування токсичності хімічних речовин ( $-\log LC_{50}$ ).

**Методи дослідження.** Реалізацію алгоритму штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу виконано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2022b.

Нейронна мережа прямого поширення сигналу – це тип штучної нейронної мережі, в якій сигнали рухаються в одному напрямку, від вхідного шару до вихідного шару. Це означає, що дані передаються через мережу без замкнених циклів або зворотних зв'язків [5–7].

**Масиви даних.** Досліджувався масив даних, представлений у науковій праці [8]. Масив даних включав 325 хімічних речовин, що характеризуються такими фізико-хімічними параметрами: об'єм МакГована ( $V$ ); дипольна поляризованість / поляризованість ( $\pi$ ); найвищий формальний негативний заряд ( $q^-$ ); найвищий формальний позитивний заряд атома Гідрогену ( $q^+$ ); ковалентна основність ( $\epsilon_b$ ); ковалентна кислотність ( $\epsilon_a$ ); хімічний потенціал ( $\mu$ ); хімічна твердість ( $\eta$ ); показник електрофільності ( $\omega$ ).

Відповідно до класифікації хімічних речовин за їх токсичністю [9, 10], досліджувані хімічні речовини поділені на класи:

- клас 1 – інертні хімічні речовини;
- клас 2 – менш інертні хімічні речовини;
- клас 3 – реакційноздатні хімічні речовини;
- клас 4 – хімічні речовини специфічної дії;
- клас 5 – хімічні речовини, що не належать до класів 1–4, тобто не класифіковані хімічні речовини.

У представлений роботі досліджувалися хімічні речовини класу 1, класу 2 та класу 3. Хімічні речовини класу 4 не досліджувалися через низьку кількість зразків у даному класі. Некласифіковані речовини також не досліджувалися. Для моделювання та прогнозування токсичності набір хімічних речовин для кожного класу був розділений на навчальну вибірку та тестову вибірку у співвідношенні 4:1.

**Результати.** Для характеристики та оцінки ефективності отриманих результатів розраховувалися наступні параметри [8]:

1) коефіцієнт детермінації

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

де:

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

2) скорегований коефіцієнт детермінації

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

де:

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

3) середньоквадратична похибка

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{obs} - y_i^{pred})^2}{n}} \quad (3)$$

*Прогнозування токсичності інертних хімічних речовин (клас 1)*

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

У літературі [8] запропоновано дві прогностичні моделі (ПМ) для прогнозування токсичності інертних хімічних речовин (клас 1):

$$PM_1: -\log LC_{50} = -6,68 + 1,71 \times 10^{-2}V - 1,59q^- + 5,68\pi - 13,4\epsilon_b \quad (4)$$

$$PM_2: -\log LC_{50} = -6,01 + 1,71 \times 10^{-2}V + 5,45\pi + 1,65q^- + 21,1\eta + 10,9\omega \quad (5)$$

Порівняння прогностичних моделей № 1 та № 2 [8] із реалізованим алгоритмом штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для даного класу хімічних речовин представлено у табл. 1. Для навчання нейронної мережі використані ті самі дескриптори, що застосовані у математичних рівняннях QSAR (4) та (5).

Таблиця 1

Порівняння прогностичних моделей [8] та реалізованого алгоритму нейронної мережі прямого поширення сигналу для інертних хімічних речовин

Параметр	Прогностичні моделі QSAR [8]		Реалізований алгоритм нейронної мережі прямого поширення сигналу	
	Прогностична модель № 1 (4)	Прогностична модель № 2 (5)	Набір дескрипторів відповідно до (4)	Набір дескрипторів відповідно до (5)
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,901	0,903	0,928	0,922
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,353	0,347	0,309	0,322
$R^2$ (тестова вибірка)	0,902	0,898	0,899	0,892
$RMSE$ (тестова вибірка)	0,396	0,399	0,362	0,367

*Прогнозування токсичності менш інертних хімічних речовин (клас 2)*

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

У літературі [8] запропоновано дві прогностичні моделі (ПМ) для прогнозування токсичності менш інертних хімічних речовин (клас 2):

$$PM_1: -\log LC_{50} = 1,55 + 1,73 \times 10^{-2}V + 3,68q^+ - 7,00\epsilon_a \quad (6)$$

$$PM_2: -\log LC_{50} = -2,62 + 1,72 \times 10^{-2}V + 1,08\pi + 4,04q^+ - 8,99\mu \quad (7)$$

Порівняння прогностичних моделей № 1 та № 2 [8] із реалізованим алгоритмом штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для даного класу хімічних речовин представлено у таблиці 2. Для навчання нейронної мережі використані ті самі дескриптори, що застосовані у математичних рівняннях QSAR (6) та (7).

Таблиця 2

Порівняння прогностичних моделей [8] та реалізованого алгоритму нейронної мережі прямого поширення сигналу для менш інертних хімічних речовин

Параметр	Прогностичні моделі QSAR [8]		Реалізований алгоритм нейронної мережі прямого поширення сигналу	
	Прогностична модель № 1 (6)	Прогностична модель № 2 (7)	Набір дескрипторів відповідно до (6)	Набір дескрипторів відповідно до (7)
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,886	0,889	0,904	0,962
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,301	0,283	0,282	0,180
$R^2$ (тестова вибірка)	0,699	0,721	0,829	0,800
$RMSE$ (тестова вибірка)	0,316	0,330	0,298	0,265

Прогнозування токсичності реакційноздатних хімічних речовин (клас 3)

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

У літературі [8] запропоновано дві прогностичні моделі (ПМ) для прогнозування токсичності реакційноздатних хімічних речовин (клас 3):

$$ПМ_1: -\log LC_{50} = 4,62 + 9,96 \times 10^{-3}V + 3,34q^- - 9,93\varepsilon_a - 5,89\varepsilon_b \quad (8)$$

$$ПМ_2: -\log LC_{50} = 0,928 + 1,03 \times 10^{-2}V + 3,32q^- - 16,6\mu \quad (9)$$

Порівняння прогностичних моделей № 1 та № 2 [8] із реалізованим алгоритмом штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу для даного класу хімічних речовин представлено у таблиці 3. Для навчання нейронної мережі використані ті самі дескриптори, що застосовані у математичних рівняннях QSAR (8) та (9).

Таблиця 3

Порівняння прогностичних моделей [8] та реалізованого алгоритму нейронної мережі прямого поширення сигналу для реакційноздатних хімічних речовин

Параметр	Прогностичні моделі QSAR [8]		Реалізований алгоритм нейронної мережі прямого поширення сигналу	
	Прогностична модель № 1 (8)	Прогностична модель № 2 (9)	Набір дескрипторів відповідно до (8)	Набір дескрипторів відповідно до (9)
$R_{adj}^2$ (навчальна вибірка)	0,773	0,768	0,769	0,767
$RMSE$ (навчальна вибірка)	0,560	0,567	0,577	0,578

Продовження табл. 3

Параметр	Прогностичні моделі QSAR [8]		Реалізований алгоритм нейронної мережі прямого поширення сигналу	
	Прогностична модель № 1 (8)	Прогностична модель № 2 (9)	Набір дескрипторів відповідно до (8)	Набір дескрипторів відповідно до (9)
$R^2$ (тестова вибірка)	0,778	0,771	0,823	0,769
RMSE (тестова вибірка)	0,540	0,563	0,484	0,508

**Висновки.** Отримані результати свідчать, що нейронна мережа прямого поширення сигналу дає адекватні та ефективні результати щодо прогнозування токсичності хімічних речовин на рівні прогностичних моделей QSAR. Отже, нейронна мережа прямого поширення сигналу є ефективним інструментом прогнозування токсичності хімічних речовин на основі набору фізико-хімічних дескрипторів.

#### Список використаних джерел:

- [1] Lei, T., Li, Y., Song, Y., Li, D., Sun, H., & Hou, T. (2016). ADMET evaluation in drug discovery: 15. Accurate prediction of rat oral acute toxicity using relevance vector machine and consensus modeling. *Journal of cheminformatics*, 8, 1-19.
- [2] Martin, T. M., Young, D. M., Lilavois, C. R., & Barron, M. G. (2015). Comparison of global and mode of action-based models for aquatic toxicity. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 26(3), 245-262.
- [3] Li, X., Chen, L., Cheng, F., Wu, Z., Bian, H., Xu, C., ... & Tang, Y. (2014). In silico prediction of chemical acute oral toxicity using multi-classification methods. *Journal of chemical information and modeling*, 54(4), 1061-1069.
- [4] Kienzler, A., Barron, M. G., Belanger, S. E., Beasley, A., & Embry, M. R. (2017). Mode of action (MOA) assignment classifications for ecotoxicology: an evaluation of approaches. *Environmental science & technology*, 51(17), 10203-10211.
- [5] Pushkarova, Y. N., Sledzevskaia, A. B., Panteleimonov, A. V., Titova, N. P., Yurchenko, O. I., Ivanov, V. V., & Kholin, Y. V. (2013). Identification of water samples from different springs and rivers of Kharkiv: Comparison of methods for multivariate data analysis. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 68, 60-66.
- [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] Sazli, M. H. (2006). A brief review of feed-forward neural networks. *Communications Faculty of Sciences University of Ankara Series A2-A3 Physical Sciences and Engineering*, 50(01).
- [8] Lyakurwa, F., Yang, X., Li, X., Qiao, X., & Chen, J. (2014). Development and validation of theoretical linear solvation energy relationship models for toxicity prediction to fathead minnow (*pimephales promelas*). *Chemosphere*, 96, 188-194.
- [9] Enoch, S. J., Hewitt, M., Cronin, M. T. D., Azam, S., & Madden, J. C. (2008). Classification of chemicals according to mechanism of aquatic toxicity: An evaluation of the implementation of the Verhaar scheme in Toxtree. *Chemosphere*, 73(3), 243-248.
- [10] Henk, J. V., Cees, J. V. L., & Joop, L. M. (1992). Classifying Environmental Pollutants. 1: Structure-Activity Relationships for Prediction of Aquatic Toxicity. *Chemosphere*, 24, 471-491.