

Андрейчук А.А., Михайлова Н.И.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Лукашов Р.И.

*Кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Актуальность. Антибактериальные лекарственные средства и продукты их превращения всё чаще выявляются в окружающей среде, где они способны длительно сохраняться и проявлять токсическое действие в отношении организмов, что делает вопрос их экологической безопасности одним из ключевых в современной фармацевтической и экологической токсикологии. Для большого числа действующих веществ и их метаболитов отсутствуют полные экспериментальные токсикологические данные, поэтому возрастает роль компьютерных методов и специализированных программных пакетов, таких как T.E.S.T., позволяющих прогнозировать значения полулетальных концентраций и полулетальных доз, наличия у соединений мутагенного, канцерогенного действия. Вместе с тем разнородность реализованных в них алгоритмов требует их целенаправленного сравнительного анализа на единых моделях для обоснования выбора наиболее надёжных подходов к оценке экологического риска.

Цель: провести сравнительный анализ методов прогнозирования показателей безопасности химических соединений, реализованных в T.E.S.T., и определить наиболее оптимальные из них для будущей оценки экотоксичности лекарственных препаратов и продуктов их деструкции.

Материалы и методы. В качестве модельных объектов использовали антибактериальные лекарственные препараты различных групп: цефалоспорины (цефтриаксон), макролиды (азитромицин) и фторхинолоны (норфлоксацин). Прогнозировали 96-часовую полулетальную концентрацию для рыб (чёрный толстоголов *Pimephales promelas*), 48-часовую полулетальную концентрацию для дафнии (большая дафния *Daphnia magna*) и 48-часовую полумаксимальную эффективную концентрацию для зелёных водорослей (*Green Algae*) в версиях T.E.S.T. 5.2 и T.E.S.T. 4.2 с применением консенсусного метода, метода иерархической кластеризации, метода одиночной модели, метода группового вклада, метода ближайшего соседа, метода механизма действия и FDA-метода. Полученные расчётные значения сопоставляли с доступными в литературных источниках экспериментальными данными. Качественно наличие различий между экспериментальными и прогнозируемыми значениями оценивали по коэффициенту детерминации (далее – R^2), средней абсолютной ошибке (MAE), средней абсолютной процентной ошибке (MAPE) и ранговому коэффициенту корреляции Спирмена (далее – ρ).

Результаты и их обсуждение. Выявлены существенные различия в точности прогнозирования между отдельными методами и версиями программного комплекса, при этом более устойчивые и близкие к экспериментальным результатам прогнозирования LC50 и EC50 для всех исследуемых организмов были получены в версии T.E.S.T. 5.2. По совокупности статистических показателей (минимальные значения MAE и MAPE, R^2 равному 1, и $\rho = +0,5$, что указывает на умеренную положительную связь и означает приемлемую способность ранжировать вещества по токсичности) показано, что значения, наиболее близкие к экспериментальным, рассчитываются при использовании метода ближайшего соседа.

Выводы. Проведённый анализ показал, что наибольшую достоверность при оценке показателей токсичности обеспечивает метод ближайшего соседа, который целесообразно использовать в качестве основного инструмента для прогнозирования показателей безопасности *in silico*.