

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ RESEARCH METHODOLOGY

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Хамидулина Х.Х.<sup>1,2</sup>, Тарасова Е.В.<sup>1</sup>, Ластовецкий М.Л.<sup>1</sup>

# Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчёта параметров острой токсичности химических веществ для представителей водной биоты

<sup>1</sup> Филиал «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 121087, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

**Введение.** Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) разработано программное обеспечение QSAR Toolbox, позволяющее посредством методов математической статистики предсказывать свойства химических веществ, в том числе (эко)токсические, опираясь на структуру вещества.

**Цель работы** – в изучении применимости программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчёта показателей острой токсичности химических веществ ( $CL_{50}$  и  $EC_{50}$ ) для представителей водной биоты необходимых, например, для определения класса опасности химической продукции по ГОСТ 32419-2013 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования» или составление паспорта безопасности на продукцию.

**Материал и методы.** Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1, актуальное на август 2021 г., документы, руководства и вебинары ОЭСР, Европейского Химического Агентства (ЕСНА), лаборатории математической химии Университета Бургаса, Болгария (основного разработчика программного обеспечения), научные статьи.

**Обсуждение результатов.** Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1 позволяет рассчитать показатели острой токсичности химических веществ  $CL_{50}$  и  $EC_{50}$  для представителей водной биоты с использованием анализа тенденций и метода аналогов, а также автоматизированной и стандартизированной процедур.

При изучении применимости программного обеспечения для прогнозирования величин  $CL_{50}$  и  $EC_{50}$  химических веществ для представителей водной биоты с целью последующей классификации опасности химической продукции по воздействию на окружающую среду были выбраны химические соединения, имеющие экспериментальные данные и относящиеся к разным классам опасности по ГОСТ 32419-2013, с разными функциональными группами в структуре молекулы. Рассчитанные значения  $CL_{50}$  и  $EC_{50}$  химических веществ сравнивались с экспериментальными данными.

**Заключение.** Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.1.1 может быть успешно использовано для расчета параметров острой токсичности  $CL_{50}$ , *Pimephales promelas*, 96 ч;  $CL_{50}$ , *Actinopterygii*, 96 ч и  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч для широкого круга органических соединений, но неприменимо для неорганических веществ, металлоорганических соединений, полимерных молекул, химических веществ, содержащих ионы металлов.

**Ключевые слова:** программное обеспечение ОЭСР; QSAR Toolbox; расчёт показателей острой токсичности  $CL_{50}$  и  $EC_{50}$

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

**Для цитирования:** Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчета параметров острой токсичности химических веществ для представителей водной биоты. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(1): 45-54. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54>

**Для корреспонденции:** Хамидулина Халидя Хизбулаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 121087, Москва. E-mail: [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Участие авторов:** Хамидулина Х.Х. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Тарасова Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Ластовецкий М.Л. – сбор и обработка материала, написание текста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование финансировалось за счет государственной программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации».

Поступила: 10 декабря 2021 / Принята к печати: 08 февраля 2022 / Опубликовано: 28 февраля 2022

Khamidulina Kh.Kh.<sup>1,2</sup>, Tarasova E.V.<sup>1</sup>, Lastovetskiy M.L.<sup>1</sup>

# Application of the OECD QSAR Toolbox software for calculating the parameters of acute aquatic toxicity of chemicals

<sup>1</sup>Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** The Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) has developed the QSAR Toolbox software, which allows predicting the properties of chemicals including (eco)toxic based on the structure of the substance using mathematical statistics methods. The purpose of this work was to study the applicability of the OECD QSAR Toolbox software for calculating the acute aquatic toxicity parameters (LC<sub>50</sub> and EC<sub>50</sub>) of chemicals necessary, for example, to determine the hazard class of chemical products according to GOST 32419-2013 “Classification of chemical products. General requirements” or to prepare a safety data sheet for products.

**Materials and methods.** The OECD QSAR Toolbox software version 4.4.1 (current for August 2021), documents, manuals and webinars of the OECD, the European Chemical Agency (ECHA), the Laboratory of Mathematical Chemistry of the University of Burgas, Bulgaria (the main software developer), articles.

**Discussion of the results.** The OECD QSAR Toolbox software version 4.4.1 allows calculating the acute aquatic toxicity parameters (LC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>) of chemicals using trend analysis and read across, as well as automated and standardized workflows. About 50 chemicals with experimental data of LC<sub>50</sub> and EC<sub>50</sub> belonging to different hazard classes according to GOST 32419-2013, with different functional groups in the structure of the molecule, were selected for testing. Calculated values of LC<sub>50</sub> and EC<sub>50</sub> of chemicals were compared with the experimental data.

**Conclusion.** The OECD QSAR Toolbox software version 4.1.1 can be successfully used to calculate the acute toxicity parameters LC<sub>50</sub>, *Pimephales promelas*, 96 h; LC<sub>50</sub> (EC<sub>50</sub>), *Actinopterygii*, 96 h and LC<sub>50</sub>, *Daphnia magna*, 48 h for a wide range of organic compounds, but is not applicable for inorganic substances, organometallic compounds, polymer molecules, chemicals containing metal ions.

**Keywords:** *OECD software; QSAR Toolbox; calculation of acute toxicity parameters LC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>*

**Compliance with ethical standards.** This study does not require the conclusion of a biomedical ethics committee or other documents.

**For citation:** Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Application of OECD QSAR Toolbox software for calculating the parameters of acute aquatic toxicity of chemicals. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(1): 45-54. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54> (In Russian)

**For correspondence:** Khamidulina Khalidya Khizbulaevna, doctor of medical sciences; director of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation. E-mail: [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Information about authors:**Khamidulina Kh.Kh., <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>Tarasova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>Lastovetskiy M.L., <https://orcid.org/0000-0001-9887-0626>

**Author contribution:** *Khamidulina Kh.Kh.* – editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Tarasova E.V.* – the concept and design of the study, collection and processing of materials, writing the text; *Lastovetskiy M.L.* – collection and processing of materials, writing the text.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The state program «Ensuring the chemical and biological safety of the Russian Federation» funded the study.

Accepted: December 10, 2021 / Received: February 03, 2022 / Published: February 28, 2022

## Введение

Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) разработала программное обеспечение QSAR Toolbox, позволяющее посредством методов математической статистики предсказывать свойства химических веществ, в том числе (эко)токсические, опираясь на структуру вещества. При этом программа QSAR Toolbox способна прогнозировать свойства как на качественном (наличие или отсутствие эффекта), так и на количественном (численные значения показателей) уровнях [1]. Принимая во внимание необходимость сокращения количества экспериментов, выполненных на животных, а также дороговизну и длительность экспериментальных методов исследования, использование программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox представляется перспективным в качестве альтернативного метода исследования (эко)токсических свойств химических веществ [2–4].

Программное обеспечение QSAR Toolbox является бесплатным и доступно для скачивания на официальном сайте ОЭСР. Каждые полгода выпускаются обновления данного продукта, содержащие не только дополнительные экспериментальные данные по химическим веществам, но и новый функционал [1].

В Российской Федерации издан единственный документ, описывающий в общих чертах принцип работы программы и самый простой вариант оценки кожной сенсибилизации химического вещества – руководство Р 1323565.1.027-2019 «Руководство по группировке схожих химических веществ в токсикологических значимых категориях для устранения пробелов в информации о токсичности при помощи программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox» (действует с 01.05.2020), что недостаточно для эффективного внедрения программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox в практику российской токсикологии.

*Цель работы* – в изучении применимости программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчёта показателей острой токсичности химических веществ ( $CL_{50}$  и  $EC_{50}$ ) для представи-

телей водной биоты, необходимых, например, для определения класса опасности химической продукции по ГОСТ 32419-2013 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования» (ГОСТ Р 58473-2019) или составления паспорта безопасности на продукцию.

## Материал и методы

Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox, версия 4.4.1 (по состоянию на август 2021 г.), документы, руководства и вебинары ОЭСР, Европейского Химического Агентства (ECHA), лаборатории математической химии Университета Бургаса, Болгария (основного разработчика программного обеспечения).

## Результаты и обсуждение

Расчёт показателей/параметров с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox предполагает последовательное выполнение 6 шагов /модулей/:

- ввод данных – в программе задается химическое вещество, для которого будет производиться расчёт (например, с помощью названия химического вещества, номера CAS, структурной формулы);
- профилирование – программа по заложенным алгоритмам анализирует структурные и электронные особенности химического вещества (анализирует наличие функциональных групп в структуре молекулы, механизмы реакций, возможных для данного химического вещества, возможность образования метаболитов в том или ином процессе и т.д.);
- поиск литературных/экспериментальных и расчётных данных для химического вещества;
- определение категории – программа с учётом структурных и электронных особенностей химического вещества, возможности образования метаболитов, рассчитываемого показателя/параметра подбирает аналоги, изучает вопрос о наличии экспериментальных данных для аналогов;
- заполнение пробелов в информации – программа по заложенным алгоритмам рассчиты-

вает показатель/параметр, определяет погрешность определения;

- вывод данных на печать (при необходимости) [1].

Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1 позволяет пользователю рассчитать показатели острой токсичности химических веществ ( $CL_{50}$  и  $EC_{50}$ ) для представителей водной биоты с применением 4 процедур:

- анализа тенденций для расчёта количественных показателей при наличии значительного числа аналогов ( $\geq 10$ );
- метода аналогов для расчёта количественных показателей при наличии незначительного числа аналогов ( $> 5$ ) с экспериментальными данными;
- стандартизированной процедуры;
- автоматизированной процедуры [5–9].

**Расчёт показателей острой токсичности для представителей водной биоты с использованием автоматизированной процедуры.** Программное обеспечение QSAR Toolbox версия 4.4.1 позволяет рассчитать показатель острой токсичности  $CL_{50}$ , 96 ч для рыбы *P.promelas* (толстоголовый голец, пимефалис бычеголовый) с использованием автоматизированной процедуры [1, 5, 6].

При разработке алгоритма расчёта использовался принцип, согласно которому токсичность химического вещества в отношении представителей водной биоты связана с проникающей способностью химического вещества, выраженной в коэффициенте распределения октанол / вода, и его последующим взаимодействием с био-молекулами клеток [1].

Автоматизированная процедура предполагает активное участие пользователя, выполняющего расчёт только на стадии введения идентификационных данных химического вещества (например, названия, номера CAS, графического изображения и т.д.), запуска процедуры и генерирования отчёта о выполненной работе. Все промежуточные стадии, включая профилирование, определение категории, выбор аналогов, поиск подходящего метода расчёта, расчёт искомого параметра, выполнение процедуры дополнительного отбора (фильтрация) аналогов, определение погрешности расчёта и принятия решения о приемлемости полученного показателя  $CL_{50}$ , выполняются программным обеспечением в автоматическом режиме с использованием заложенного алгоритма [1, 6].

В автоматизированной процедуре QSAR Toolbox версии 4.4.1 заложена информация о показателях острой токсичности  $CL_{50}$  для 2400 химических веществ следующих баз данных (всего 5400 экспериментальных данных для *P.promelas*):

- Aquatic OASIS (база содержит экотоксикологические показатели  $EC_{50}$ ,  $I_{50}$ ,  $IC_{50}$ ,  $IGC_{50}$ ,  $CL_{50}$ ,  $DL_{50}$ ,  $MRC_{50}$  для 2390 химических веществ и 17 представителей водной биоты, включая *Pimephales promelas*, *Tetrahymena pyriformis*, *Daphnia magna*);
- ECOTOX (разработана Агентством по охране окружающей среды США, содержит 969 352 экспериментальных данных для 11 822 химических веществ);
- ECHA REACH (база Европейского Химического Агентства, содержит 802 230 экспериментальных данных для 13305 химических веществ).

На этапе определения категории программа применяет следующие профилировщики:

- US-EPA New Chemical Categories (содержит 66 профилей, применим только к органическим молекулам с молекулярной массой менее 1000);
- Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (применим для органических молекул с молекулярной массой менее 600 Да, характеризующихся значением  $\log K_{ow}$  от 0 до 4; делит химические вещества на 4 класса по механизмам действия или по количественным показателям взаимосвязи между структурой химического вещества и его острой токсичностью для представителей водной биоты; 1-й класс – инертные химические вещества, 2-й класс – менее инертные химические вещества, 3-й класс – реакционноспособные химические вещества, 4-й класс – специфически действующие химические вещества);
- Acute aquatic toxicity MOA by OASIS (делит химические вещества на категории по механизмам острого токсического действия: альдегиды,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные спирты, фенолы и анилины, эфиры, амины, обладающие наркотическим действием, другие соединения, обладающие наркотическим действием, реакционноспособные химические вещества с неустановленным механизмом действия);
- Aquatic toxicity classification by ECOSAR (применим к органическим молекулам с молекулярной массой менее 1000, содержит 118 классов химических веществ, анализирует только наличие определённых структурных фрагментов в молекуле химического вещества, физико-химические свойства не учитываются);
- Organic Functional Groups (содержит 527 категорий, анализирует наличие функциональных групп в молекуле химического вещества);
- Organic Functional Groups US-EPA (содержит 466 категорий, анализирует наличие функцио-

нальных групп в молекуле химического вещества, разработан Агентством по охране окружающей среды США); анализирует наличие функциональных групп в молекуле химического вещества, разработан проф. Норбертом Хайдером).

Приоритетным методом расчёта является анализ тенденций. При получении неудовлетворительного результата при выполнении анализа тенденций ( $R^2 < 0,7$ ) или недостаточного числа аналогов ( $< 10$ ) программа автоматически переключается на расчёт по методу аналогов.

Критерии принятия результатов расчёта зависят от статистических и структурных параметров (погрешности определения,  $\log K_{ow}$  изучаемого химического вещества, ширины интервала значений  $\log K_{ow}$  аналогов и т.д.) и типа расчёта (критерии разные для расчётов, выполненных по анализу тенденций и методу аналогов). Подробная информация о критериях принятия результатов расчёта представлена на официальном сайте QSAR Toolbox [1] и в работе D. Yordanova и др. [6].

Данную процедуру можно успешно использовать для расчёта показателей острой токсичности для рыбы *Pimephales promelas* для широкого круга органических соединений (табл. 1). При изучении применимости автоматизированной процедуры для прогнозирования величины  $CL_{50}$  для представителя водной биоты с целью последующей классификации опасности химической продукции по воздействию на окружающую среду, были выбраны химические вещества, имеющие экспериментальные данные [10,11] и относящиеся к разным классам опасности по ГОСТ 32419-2013, с разными функциональными группами в структуре молекулы (всего около 50). В табл.1 представлены результаты расчётов с указанием погрешности определения  $R^2$  и числа используемых аналогов, а также проведено сравнение классов опасности по ГОСТ 32419-2013, полученных при учёте экспериментальных и расчётных значений  $CL_{50}$ . В целом наблюдается хорошее соответствие между рассчитанными и экспериментальными показателями. В случае несовпадения классов опасности по ГОСТ 32419-2013, полученных при учёте экспериментальных и расчётных значений  $CL_{50}$ , как например для 3,5-дибром-4-гидроксibenзонитрила, экспериментальные и расчётные значения  $CL_{50}$  близки (11,5–13,8 мг/л и 9,06 мг/л, соответственно). При недостаточном числе аналогов (5) программа переходит к выполнению расчёта по методу аналогов. В случае невозможности выполнения расчёта или принятия результата расчёта программа информирует об этом пользователя с указанием причины (например, недостаточное число аналогов).

Автоматизированная процедура расчёта  $CL_{50}$ , 96 ч для рыбы *P.promelas* неприменима для неорганических веществ, металлоорганических соединений, полимерных молекул, химических веществ, содержащих ионы металлов.

**Расчёт показателей острой токсичности для представителей водной биоты с использованием стандартизированной процедуры.** Программное обеспечение QSAR Toolbox версии 4.4.1 позволяет рассчитать с использованием стандартизированной процедуры следующие показатели:

- $CL_{50}$  ( $EC_{50}$ ), *Pimephales promelas* (нимефалис бычеголовый), 96 ч;
- $CL_{50}$  ( $EC_{50}$ ), *Actinopterygii* (лученёрые рыбы), 96 ч;
- $EC_{50}$  ( $CL_{50}$ ), *Branchiopoda* (бранхиоподы), 48 ч;
- $EC_{50}$  ( $IC_{50}$ ,  $CL_{50}$ ), *Algae Chlorophyceae* (зелёные водоросли), 72–96 ч, по массе;
- $EC_{50}$  ( $IC_{50}$ ,  $CL_{50}$ ), *Algae Chlorophyceae* (зелёные водоросли), 72–96 ч, по скорости роста.

Данная процедура применима только для индивидуальных химических веществ. В отличие от автоматизированной процедуры стандартизированной процедура предполагает активное участие пользователя на всех этапах выполнения расчёта. Пользователю предоставлена возможность самостоятельно выбрать – информация каких баз данных будет использована при расчётах с применением стандартизированной процедуры. В версии 4.4.1 интегрированы шесть баз данных, содержащих информацию о токсичности химических веществ в отношении представителей водной биоты:

- Aquatic OASIS;
- ECOTOX;
- ECHA REACH;
- Aquatic ECETOC (база Европейского центра экотоксикологии и токсикологии содержит информацию для 738 химических веществ / около 10000 экспериментальных данных / 300 представителей водной биоты);
- Aquatic Japan MoE (база Министерства окружающей среды Японии содержит 4577 экспериментальных данных  $EC_{50}$ ,  $CL_{50}$ , LOEC, NOEC для 664 химических веществ);
- Food TOX Hazard EFSA (база Европейского Агентства по безопасности пищевых продуктов содержит 10 541 экспериментальных данных по экотоксикологии и токсикологии для 1298 химических веществ).

При определении категории предпочтение следует отдавать следующим профилировщикам:

- Aquatic toxicity classification by ECOSAR;
- US-EPA New Chemical Categories;
- Acute aquatic toxicity MOA by OASIS;
- Organic functional groups;

Таблица 1 / Table 1

**Расчёт показателей острой токсичности  $CL_{50}$ , *Pimephales promelas*, 96 ч с использованием автоматизированной процедуры**  
**Calculation of acute toxicity indicators  $SL_{50}$ , *Pimephales promelas*, 96 h using an automated procedure**

CAS	Название	$CL_{50}$ (мг/л)		Погрешность $R^2$	Число аналогов	Класс опасности
		эксперимент	расчёт			
111-86-4	Октан-1-амин	5,15–5,19	T: 6,61	0,99	11	2 / 2
75-08-1	Этантол	2,4*	R: 1,79	–	5	2 / 2
71-36-3	Бутан-1-ол	1380–1940	T: 830	0,96	11	– / –
98-95-3	Нитробензол	44–130	T: 94,7	0,8	27	3 / 3
108-90-7	Хлорбензол	7,7–36,2	T: 32,6	0,794	18	2 / 3
93-89-0	Этилбензоат	6,7–10,9	T: 25,1	0,817	25	2 / 3
99-99-0	4-Нитротолуол	19–50	T: 44,7	0,872	15	3 / 3
106-42-3	1,4-Диметилбензол	8,4–8,87	T: 16,3	0,945	10	2 / 3
92-52-4	1,1'-Бифенил	1,45–5,3	T: 4,12	0,736	20	2 / 2
128-37-0	2,6-Бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол	0,366	T: 0,745	0,94	22	1 / 1
90-43-7	1,1'-Бифенил-2-ол	3,4–6,18	T: 5,81	0,927	29	2 / 2
100-02-7	4-Нитрофенол	30,4-62	T: 63,8	0,829	11	3 / 3
1689-84-5	3,5-Дибром-4-гидроксибензонитрил	11,5–13,8	T: 9,06	0,945	27	3 / 2
3380-34-5	5-Хлор-2-(2,4-дихлорфеноксифенол)	0,26–0,36	T: 0,298	0,85	13	1 / 1
1689-82-3	4-Фенилазофенол	1,09–1,64	T: 4,45	0,949	26	2 / 2
700-38-9	5-Метил-2-нитрофенол	47	R: 47	–	5	2 / 2
59-50-7	3-Метил-4-хлорфенол	4,05–7,56	R: 12,2	–	5	2 / 3
1891-95-8	3,5-Дихлор-4-гидроксибензонитрил	24,2–24,3	T: 4,45	0,886	11	3 / 2
1689-83-4	4-Гидрокси-3,5-диизодобензонитрил	6,75–6,8	T: 5,29	0,949	26	2 / 2
3380-30-1	5-Хлор-2-(4-хлорфеноксифенол)	0,46	T: 0,892	0,866	13	1 / 1
88-30-2	4-Нитро-3-(трифторметил)фенол	2,84–9,14	T: 16,5	0,94	30	2 / 3
90-13-1	1-Хлорнафталин	2,3	T: 2,83	0,891	11	2 / 2
299-84-3	Фенхлорфос	0,305	T: 0,739	0,871	32	1 / 1
500-28-7	Хлортион	2,8	T: 10,8	0,843	11	2 / 3
29232-93-7	Пиримифос-метил	2,5	R: 2,28	–	5	2 / 2
1912-24-9	Атразин	15–20	T: 30,7	0,807	43	3 / 3
100-71-0	2-Этилпиридин	414–417	T: 114	0,729	32	– / –
142-62-1	Гексановая кислота	88–320	R: 198**	–	5	3 / –

*Примечание.* Класс опасности химической продукции, обладающей острой токсичностью для водной среды, по ГОСТ 32419-2013: в числителе – на основании экспериментальных данных, в знаменателе – на основании расчётных данных; «–» – не классифицируется. \* – экспериментальные данные для *Oncorhynchus mykiss*. T (Trend analysis) – расчёт по анализу тенденций. R (Read-across) – расчёт по методу аналогов. \*\* – программа расчёт не принимает, т.к. полученная величина не удовлетворяет критериям оценки / принятия результата.

- Organic functional groups Norbert Haider;
- Organic functional groups US EPA.

При выполнении этапа дополнительного отбора (фильтрования) аналогов программа графическим образом информирует о результате, который будет получен при применении профилировщика:

- зелёным цветом отмечены профилировщики, при применении которых будут выполнены

критерии принятия результата расчёта (рекомендованы к применению);

- голубым цветом отмечены профилировщики, при применении которых повышается точность расчёта (рекомендованы к применению);
- жёлтым цветом отмечены профилировщики, применение которых не приведёт к изменению статуса расчёта (результата и точности расчёта);

Таблица 2 / Table 2

**Расчёт показателей острой токсичности для представителей водной биоты с использованием стандартизированной процедуры**  
**Calculation of acute aquatic toxicity parameters of chemicals, Standardized workflow**

CAS	Название	CL <sub>50</sub> , мг/л		EC <sub>50</sub> , мг/л		
		<i>Pimephales promelas</i> , 96 ч	<i>Actinopterygii</i> , 96 ч	<i>Chlorophyceae</i> , 72–96 ч, по массе	<i>Chlorophyceae</i> , 72–96 ч, по скорости роста	<i>Branchiopoda</i> , 48ч
111-86-4	Октан-1-амин	M: 5,15–5,19 T: 5,13 (0,883; 14)	M: 5,15–18,5 T: 7,51 (0,846; 30)	M: 0,07–0,22 R: 0,164 (–; 5)	M: – T: –	M: 1,9 T: 2,37 (0,841; 30)
88-30-2	4-Нитро-3-(трифтор-метил)фенол	M: 2,84–9,14 T: 16,5 (0,94; 30) R: 11,8 (–; 5)	M: 0,4–79 T: 10,6 (0,814; 53) R: 6,9 (–; 6)	M: – T: 9,01 (0,53; 18)* R: 11,2 (–; 5)	M: 4,2–8,6 T: 6,76 (0,737; 21) R: 8,19 (–; 5)	M: – T: 3,63 (0,742; 14) R: 3,47 (–; 10)
700-38-9	5-Метил-2-нитрофенол	M: 47 T: 22,9 (0,941; 29) R: 32,6 (–; 5)	M: 47 T: 20,9 (0,741; 9) R: 19,8 (–; 7)	M: – T: 9,01 (0,53; 18)* R: 20 (–; 5)	M: – T: 14,5 (0,775; 20) R: 14 (–; 7)	M: 21,3 T: 17,4 (0,871; 15) R: 22,2 (–; 5)
90-13-1	1-Хлорнафталин	M: 2,3 T: 2,83 (0,891; 11) R: 2,4 (–; 5)	M: 0,69–2,3 T: 2,39 (0,951; 10) R: 2,5 (–; 8)	M: 0,84 T: 0,139 (0,224; 28)* R: 0,083 (–; 6)	M: – T: 1,01 (0,897; 11) R: 1,96 (–; 5)	M: 0,813 – 1,6 T: 1,91 (0,811; 11) R: 1,42 (–; 6)
106-42-3	1,4-Диметилбензол	M: 8,4–8,87 T: 16,3 (0,945; 10) R: 17 (–; 5)	M: 2–35,2 T: 15,8 (0,782; 13) R: 18,1 (–; 5)	M: – T: 4,39 (0,752; 14) R: 5,33 (–; 5)	M: 3,2 T: 2,71 (0,783; 10) R: 2,73 (–; 5)	M: 4,73–37 T: 6,68 (0,6; 10) R: 4,62 (–; 6)
92-52-4	1,1'-Бифенил	M: 1,45–5,3 T: 4,12 (0,736; 20) R: 2,01 (–; 5)	M: 1,45–5,3 T: 3,27 (0,774; 297) R: 1,17 (–; 5)	M: – T: 1,03 (0,785; 11) R: 0,87 (–; 5)	M: – T: 1,02 (0,659; 20)* R: 1,86 (–; 5)	M: 0,36–4,7 T: 0,897 (0,857; 13) R: 2,35 (–; 5)
275-51-4	Азулен	M: 9 T: 8,26 (0,802; 10) R: 10,1 (–; 6)	M: 9 T: 8,86 (0,774; 297) R: 11,4 (–; 6)	M: – T: 3,88 (0,736; 12) R: 0,823 (–; 5)	M: – T: 2,61 (0,659; 20)* R: 4,55 (–; 5)	M: 1,6 T: 8,64 (0,805; 13) R: 8,19 (–; 5)
85-01-8	Фенантрен	M: – T: 1,28 (0,737; 21) R: 2,17 (–; 5)	M: 0,23–0,48 T: 0,944 (0,578; 31)* R: 0,208 (–; 5)	M: 0,32–0,33 T: 0,329 (0,689; 23)* R: 0,501 (–; 5)	M: – T: 0,38 (0,659; 20)* R: 1,08 (–; 5)	M: 0,12–0,60 T: 0,15 (0,798; 10) R: 0,123 (–; 5)

Примечание. М – экспериментальные данные; Т – расчётные данные, полученные по анализу тенденций (в скобках указаны погрешность  $R^2$  и число аналогов); R – расчётные данные, полученные по методу аналогов; \* – погрешность  $R^2 < 0,7$  для анализа тенденций, поэтому следует принимать результат, полученный по методу аналогов.

- красным цветом отмечены профилировщики, при применении которых не будут выполнены критерии принятия результата (не рекомендованы к применению);
- серым цветом отмечены профилировщики, которые уже были применены.

В табл. 2 представлены результаты расчётов показателей острой токсичности для представителей водной биоты с использованием стандартизированной процедуры. На этапе определения категории использовали профилировщики «Aquatic toxicity classification by ECOSAR» и «Acute aquatic toxicity MOA by OASIS», на этапе дополнительного отбора аналогов – «Aquatic toxicity classification by ECOSAR», «Acute aquatic toxicity MOA by OASIS», «US-EPA New Chemical Categories», «Organic functional groups US EPA», «Chemical elements», «Structure similarity», «Norbert Haider (checkmol)». Порядок применения и число профилировщи-

ков, использованных на этапе дополнительного отбора аналогов, в каждом случае определяли индивидуально для получения результата с погрешностью  $R^2 \geq 0,7$ .

Возможность получения достоверного результата (особенно при расчёте показателей острой токсичности химических веществ для водорослей и бранхиопод) во многом определяется количеством аналогов, найденных программой, и наличием (и качеством) экспериментальных данных для аналогов (см. табл. 2). Поскольку количество экспериментальных значений показателей острой токсичности химических веществ для водорослей и бранхиопод, интегрированных в программное обеспечение QSAR Toolbox версии 4.1.1 ограничено, то и подбор подходящих аналогов (близких по структуре и свойствам) затруднён, поэтому, на наше мнение, к результатам расчета CL<sub>50</sub> и EC<sub>50</sub>

Таблица 3 / Table 3

**Результат применения разных профилировщиков на этапе определения категории при расчёте  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч для 1-хлор-2-нитробензола с номером CAS 88-73-3**  
**Use of different profilers at Category definition for  $LC_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 h calculation of 1-chloro-2-nitrobenzene (CAS 88-73-3)**

Название профилировщика	$CL_{50}$ , мг/л		Погрешность $R^2$		Число аналогов	
	до отбора*	после отбора**	до отбора*	после отбора**	до отбора*	после отбора**
Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified)	6,8	14,2	0,170	0,704	217	14
Acute aquatic toxicity MOA by OASIS	18	14,2	0,478	0,704	235	14
Aquatic toxicity classification by ECOSAR	24,3	14,2	0,616	0,704	203	14
US-EPA New Chemical Categories	16,1	14,2	0,625	0,704	127	14

Примечание. \* первичный результат – значения  $CL_{50}$ , погрешности  $R^2$  и число аналогов, использованных для расчёта параметра до этапа дополнительного отбора аналогов; \*\* значения  $CL_{50}$ , погрешности  $R^2$  и число аналогов, использованных для расчёта параметра после этапа дополнительного отбора аналогов.

Таблица 4 / Table 4

**Результат применения различных профилировщиков на этапе дополнительного отбора аналогов при расчёте  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч для 1-хлор-2-нитробензола с номером CAS 88-73-3**  
**Use of different profilers at Subcategorization for  $LC_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 h calculation of 1-chloro-2-nitrobenzene (CAS 88-73-3)**

Название профилировщика	$CL_{50}$ , мг/л	Погрешность $R^2$	Число аналогов
Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified) Acute aquatic toxicity MOA by OASIS Aquatic toxicity classification by ECOSAR US-EPA New Chemical Categories <b>Chemical elements</b> <b>Organic functional groups (US EPA)</b>	14,3	0,719	20
Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified) Acute aquatic toxicity MOA by OASIS Aquatic toxicity classification by ECOSAR US-EPA New Chemical Categories <b>Lipinski Rule Oasis</b> <b>Organic functional groups</b> <b>Norbert Haider (checkmol)</b>	17,5	0,754	25
Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified) Acute aquatic toxicity MOA by OASIS Aquatic toxicity classification by ECOSAR US-EPA New Chemical Categories <b>Organic functional groups</b>	23,2	0,779	14
Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified) Acute aquatic toxicity MOA by OASIS Aquatic toxicity classification by ECOSAR US-EPA New Chemical Categories <b>Structure similarity (10%; 50%)</b>	14,2	0,704	14

Примечание. Порядок применения профилировщиком – сверху вниз.

Таблица 5 / Table 5

**Расчёт показателей острой токсичности для представителей водной биоты  
(CL<sub>50</sub>, *Daphnia magna*, 48 ч) с использованием анализа тенденций  
CL<sub>50</sub>, *Daphnia magna*, 48 h of chemicals, Trend analysis**

CAS	Название	CL <sub>50</sub> , мг/л		Погрешность R <sup>2</sup>	Число аналогов	Класс опасности*
		эксперимент	расчёт			
90-13-1	1-Хлорнафталин	1,59–1,60	1,82	0,714	18	2 / 2
86-74-8	Карбазол	3,34	4,06	0,829	11	2 / 2
71-36-3	Бутан-1-ол	1983	641	0,831	19	- / -
109-89-7	Диэтиламин	55–56	49,7	0,818	8	3 / 3
60-29-7	Диэтиловый эфир	1380	379	0,822	18	- / -
108-67-8	1,3,5-Триметилбензол	6,0	6,38	0,791	10	2 / 2
50-28-2	Эстрадиол	2,97	1,95	0,896	23	2 / 2
90-05-1	1-Гидрокси-2-метоксибензол	25,9	48,1	0,893	23	2 / 2
123-07-9	4-Этилфенол	9,93	7,06	0,895	23	2 / 2
29232-93-7	Пиримифос-метил	0,0002–0,104	0,0019	0,771	9	1 / 1
1912-24-9	Атразин	29–85	89,4	0,795	6	2 / 2
1689-84-5	3,5-Дибром-4-гидроксибензонитрил	0,051	3,62	0,7	33	1 / 2
88-75-5	2-Гидроксинитрофенол	26,5	22,5	0,9	19	3 / 3
1569-02-4	1-Этоксипропан-2-ол	>1000	4020	0,831	19	- / -
100-37-8	2-(Диэтиламино)этанол	83,6–165	46,2	0,771	20	3 / 3
112-30-1	Декан-1-ол	3	7,14	0,831	19	2 / 2
5989-27-5	D-Лимонен	0,577–0,924	0,571	0,562*	31	1 / 1
88-73-3	1-Хлор-2-нитробензол	24–49	16,3	0,785	28	3 / 3
1118-92-9	N,N-Диметилоктанамид	7,7	7,63	0,781	6	2 / 2

Примечание. \* класс опасности химической продукции, обладающей острой токсичностью для водной среды, по ГОСТ 32419-2013: в числителе – на основании экспериментальных данных, в знаменателе – на основании расчётных данных; «-» – не классифицируется.

для водорослей и бранхиопод нужно относиться с осторожностью.

Стандартизированная процедура расчёта показателей острой токсичности химических веществ для представителей водной биоты неприменима для неорганических веществ, металлоорганических соединений, полимерных молекул, химических веществ, содержащих ионы металлов.

**Расчёт показателей острой токсичности для представителей водной биоты с использованием анализа тенденций.** Анализ тенденций предпочтителен для расчёта количественных показателей при наличии достаточного числа аналогов ( $\geq 10$ ) с экспериментальными данными и может быть использован для прогнозирования показателя CL<sub>50</sub>, *Daphnia magna*, 48 ч для химического вещества.

Необходимо отметить, что выбор профилировщика на этапе определения категории, а также количество и порядок применения профилировщиков на этапе дополнительного отбора аналогов

определяются пользователем, поэтому численное значение рассчитываемого показателя может быть различным при применении разных профилировщиков.

Данный факт можно проиллюстрировать на примере расчёта CL<sub>50</sub>, *Daphnia magna*, 48 ч для 1-хлор-2-нитробензола с номером CAS 88-73-3 (табл. 3). В первом случае, на этапе определения категории использовали 4 разных профилировщика: «Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified)», «Acute aquatic toxicity MOA by OASIS», «Aquatic toxicity classification by ECOSAR», «US-EPA New Chemical Categories», а на этапе дополнительного отбора аналогов – профилировщики в указанном порядке: «US-EPA New Chemical Categories», «Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified)», «Acute aquatic toxicity MOA by OASIS», «Aquatic toxicity classification by ECOSAR», «Structure similarity». При применении профилировщика «Structure

similarity» исключили из расчёта все аналоги, для которых программа идентифицировала их структурное подобие 1-хлор-2-нитробензолу на уровне менее 50%.

По данным литературы, экспериментальные значения  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч для 1-хлор-2-нитробензола составляют 24–49 мг/л [11]. Значения  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч, полученные до этапа дополнительного отбора аналогов, варьируют от 6,8 мг/л до 24,3 мг/л, однако погрешность  $R^2 < 0,7$  во всех случаях, поэтому результат расчёта не может быть принят.

Последующее применение профилировщиков на этапе дополнительного отбора аналогов сокращает их число с 127–235 до 14, при этом значение  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч составляет 14,2 мг/л и выполняются критерии принятия результата расчёта ( $R^2 > 0,7$ ).

По нашим данным, применение профилировщика «Aquatic toxicity classification by ECOSAR» на этапе определения категории даёт расчётные значения  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч наиболее близкие к экспериментальным для широкого круга органических соединений, поэтому он был выбран нами для дальнейших расчётов (см. табл. 3).

Во втором случае, на этапе определения категории использовали профилировщик «Aquatic toxicity classification by ECOSAR», а на этапе дополнительного отбора аналогов – профилировщики, указанные в табл. 4. Рассчитанные значения  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч варьируются от 14,2 мг/л до 23,2 мг/л при  $R^2$  от 0,704 до 0,779.

В табл. 5 представлены результаты расчёта показателей острой токсичности  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч химических веществ с использова-

нием анализа тенденций. Для расчёта искомого показателя на этапе определения категории использовали профилировщик «Aquatic toxicity classification by ECOSAR», а на этапе дополнительного отбора аналогов – профилировщики «Aquatic toxicity classification by ECOSAR», «Acute aquatic toxicity MOA by OASIS», «Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (Modified)», «US-EPA New Chemical Categories», «Chemical elements», «Organic functional groups (US EPA)», «Structure similarity» в указанном порядке.

Для широкого круга органических соединений наблюдается хорошее соответствие экспериментальных и расчётных значений, особенно для химических соединений, обладающих острой токсичностью для водной среды 1-го и 2-го классов опасности по ГОСТ 32419-2013.

Расчёт показателей острой токсичности  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч с использованием анализа тенденций невозможен для неорганических веществ, металлоорганических соединений, полимерных молекул, химических веществ, содержащих ионы металлов.

## Заключение

Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.1.1 может быть успешно использовано для расчёта параметров острой токсичности  $CL_{50}$ , *Pimephales promelas*, 96 ч;  $LC_{50}$  ( $EC_{50}$ ), *Actinopterygii*, 96 ч и  $CL_{50}$ , *Daphnia magna*, 48 ч для широкого круга органических соединений, но неприменимо для неорганических веществ, металлоорганических соединений, полимерных молекул, химических веществ, содержащих ионы металлов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. QSAR Toolbox. <https://qsartoolbox.org/> (assessed 12.11.2021).
2. Lessigiarska I., Worth A.P., Sokull-Klütgen B., Jeram S., Dearden J.C., Netzeva T.I., Cronin M.T.D. Qsar investigation of a large data set for fish, algae and Daphnia toxicity. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2004, 15(5-6): 413–31.
3. Netzeva T.I., Pavan M., Worth A.P. Review of (Quantitative) Structure–Activity Relationships for Acute Aquatic Toxicity. *QSAR & Combinatorial Science*. 2008, 27(1): 77–90.
4. Bohlen M.-L., Jeon H.P., Kim Y.J., Sung B. In Silico Modeling Method for Computational Aquatic Toxicology of Endocrine Disruptors: A Software-Based Approach Using QSAR Toolbox. *Journal of Visualized Experiments*. 2019, 150: 1-15.
5. Mombelli E., Pandard P. Evaluation of the OECD QSAR toolbox automatic workflow for the prediction of the acute toxicity of organic chemicals to fathead minnow. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021, 122: 1-6.
6. Yordanova D., Schultz T.W., Kuseva C., Tankova K., Ivanova H., Dermen I., Pavlov T., Temelkov S., Chapkanov A., Georgiev M., Gissi A., Sobanski T., Mekenyan O.G. Automated and Standardized Workflows in the OECD QSAR Toolbox. *Computational Toxicology*. 2019, 10: 89-104.
7. Russom C.L., Bradbury S.P., Broderius S.J., Hammermeister D.E., Drummond R.A. Predicting modes of toxic action from chemical structure: Acute toxicity in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1997, 16(5): 948–67.
8. Kutsarova S., Mehmed A., Cherkezova D., Stoeva S., Georgiev M., Petkov T., Chapkanov A., Schultz T.W., Mekenyan O.G. Automated read-across workflow for predicting acute oral toxicity: I. The decision scheme in the QSAR toolbox. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021, 125: 1-7.
9. Dimitrov S.D., Diderich R., Sobanski T., Pavlov T.S., Chankov G. V., Chapkanov A.S., Karakolev Y.H., Temelkov S.G., Vasilev R.A., Gerova K.D., Kuseva C.D., Todorova N.D., Mahmed A.M., Rasenberg M., Mekenyan O.G. QSAR Toolbox – workflow and major functionalities. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2016, 27(3): 203–19.
10. OECD/eChemPortal. <https://www.echemportal.org> (assessed 12.11.2021).
11. ECHA European Chemicals Agency 6. <https://iuclid6.echa.europa.eu/download> (assessed 12.11.2021).

## ОБ АВТОРАХ:

**Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidiya Khizbulaevna)**, доктор медицинских наук; директор филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора; профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва. E-mail: director@rosreg.info

**Тарасова Елена Владимировна (Tarasova Elena Vladimirovna)**, кандидат химических наук, химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, г. Москва. E-mail: secretary@rosreg.info

**Ластовецкий Михаил Леонидович (Lastovetskiy Mikhail Leonidovich)**, химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, г. Москва. E-mail: secretary@rosreg.info