

Ластовецкий М.Л.¹, Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Тарасова Е.В.¹

Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для прогнозирования репротоксического действия химических веществ

¹Филиал «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;

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

Введение. Исследование химических веществ на наличие репротоксического эффекта – это сложный, длительный и ресурсозатратный процесс, поэтому международным сообществом разрабатываются альтернативные скрининговые подходы. В качестве таких скрининговых подходов в токсикологическую практику активно внедряются расчётные методы с использованием программного обеспечения Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) QSAR Toolbox.

Цель исследований – написание пособия по прогнозированию репротоксического действия химических веществ с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox.

Материал и методы. Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1., руководящие документы ОЭСР по оценке репротоксического эффекта.

Результаты и обсуждение. Нами разработано пособие «Прогнозирование репротоксического действия химических веществ», выбраны шесть наиболее информативных и применяемых методов тестирования ОЭСР по оценке репротоксического потенциала химических веществ, изучен и описан компонент программы DART scheme, который используется для прогнозирования репродуктивной токсичности. Также подобраны параметры, которые необходимо задать в программе для выполнения расчётов: конечные точки, профилировщики, базы данных и другие. Результаты расчётов в программе представлены в виде таблиц.

Заключение. Прогнозирование репротоксического действия с применением программного обеспечения является скрининговым методом, позволяющим подобрать аналоговые вещества и рассчитать ориентировочные значения NOAEL / LOAEL для последующего экспериментального определения. Расчётные данные близки к экспериментальным, однако требуется квалифицированная работа эксперта по выбору аналогов и интерпретации полученных результатов.

Ключевые слова: QSAR Toolbox; расчёт репротоксического действия; методы ОЭСР; репродуктивная токсичность; воздействие на развивающееся потомство

Для цитирования: Ластовецкий М.Л., Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В. Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для прогнозирования репротоксического действия химических веществ. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(4): 243–254. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-4-243-254>

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

Участие авторов: Хамидулина Х.Х. – концепция и дизайн исследования, 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, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Lastovetskiy M.L.¹, Khamidulina Kh.Kh.^{1,2}, Tarasova E.V.¹

Application of OECD QSAR Toolbox software for predicting the reprotoxic effects of chemicals

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Introduction. The study of chemicals for the presence of a reprotoxic effect is a complex, time-consuming and resource-intensive process, therefore, alternative screening approaches are being developed by the international community. As such screening approaches, calculation methods are actively introduced into toxicological practice using the OECD QSAR Toolbox software. Therefore, the *aim of our research* was to write a manual on predicting the reprotoxic effects of chemicals using the OECD QSAR Toolbox software.

Material and methods. OECD QSAR Toolbox software version 4.4.1., OECD guidelines on the assessment of the reprotoxic effect.

Results and discussion. We have developed the manual “Prediction of the reprotoxic effect of chemicals”, selected six of the most informative and used OECD testing methods for assessing the reprotoxic potential of chemicals, studied and described the component of the “DART scheme” program, which is used to predict reproductive toxicity. The parameters that need to be set in the program to perform calculations are also selected: endpoints, profilers, databases, and others. The results of calculations in the program are presented in the form of tables.

Conclusion. Prediction of reprotoxicity using software is a screening method that allows you to select analogue substances and calculate approximate NOAEL / LOAEL values for subsequent experimental determination. The calculated data are close to the experimental ones, however, the qualified work of an expert is required to select analogues and interpret the results obtained.

Keywords: *QSAR Toolbox; calculation of reprotoxic effect; OECD methods; Reproductive Toxicity; Developmental Toxicity*

For citation: Lastovetskiy M.L., Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V. Application of OECD QSAR Toolbox software for predicting the reprotoxic effects of chemicals. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(4): 243-254. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-4-243-254> (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

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.* – the concept and design of the study, 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, editing; *Lastovetskiy M.L.* – collection and processing of materials, writing the text, editing.

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

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

Received: July 07, 2023 / Accepted: July 29, 2023 / Published: August 30, 2023

Введение

В современном мире проблема увеличения репротоксической нагрузки на живые организмы и в том числе на человека становится всё более острой. Воздействие репротоксикантов может вести к тяжёлым последствиям [1]: отрицательному воздействию на половую функцию и плодовитость, осложнениям беременности, бесплодию, на развитие потомства, развитие врождённых аномалий плода, самопроизвольные аборты и т.д.

С целью минимизации риска воздействия химических веществ на здоровье человека и среду его обитания проводится токсиколого-гигиеническая оценка, при этом изучение репродуктивной токсичности является её обязательным элементом.

Для оценки репродуктивной токсичности химических веществ ОЭСР разработаны различные методы тестирования [2], позволяющие выявлять неблагоприятное воздействие химических веществ на функцию воспроизводства и потомство. Исследование химических веществ на наличие репротоксического эффекта – это сложный, длительный и ресурсозатратный процесс, поэтому международным сообществом разрабатываются альтернативные скрининговые подходы, в том числе с использованием моделей структура – активность. В качестве таких скрининговых подходов в токсикологическую практику активно внедряются расчётные методы с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox [3]. Поэтому *цель наших исследований* – написание пособия по прогнозированию репротоксического действия химических веществ с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox.

Материал и методы

Работа выполнена с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1. [3], руководящих документов ОЭСР по оценке репротоксического эффекта, представленных в табл. 1 [2, 4–9].

Результаты и обсуждение

Нами разработано пособие «Прогнозирование репротоксического действия химических веществ», которое включает подробное описание и работу с программой при прогнозировании репротоксического действия химических веществ на основе модели структура – активность на качественном (Репродуктивная токсичность / Reproductive Toxicity; Воздействие на развивающееся потомство / Developmental Toxicity) и количественном (расчёт NOAEL / LOAEL) уровнях.

Прогнозирование с применением программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox предполагает использование экспериментальных результатов исследований аналогов для выполнения расчетов с последующей интерпретацией данных экспертом [10]. Данный подход с использованием моделей структура – активность является скрининговым методом тестирования химических веществ.

В табл. 1 представлены шесть наиболее информативных и применяемых методов тестирования [4–9], которые были выбраны в результате анализа документов ОЭСР по оценке репротоксического потенциала химических веществ.

Репродуктивная токсичность оказывает вредное воздействие химических веществ на мужскую и женскую половую функцию, плодовитость, а также токсическое действие на развитие потомства (гонадо-, эмбриотоксическое и тератогенное действие).

Репродуктивная токсичность подразделяется на 2 основные категории [11]:

- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость;
- отрицательное воздействие на развитие потомства.

Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость включает любое воздействие, которое вносит изменения в женскую и мужскую репродуктивные системы; нарушает половую функцию и плодовитость; отрицательно влияет на начало процесса полового созревания, производство и перенос половых клеток, нормальное течение репродуктивного цикла, сексуальное поведение, фертильность, роды, результаты беременности, преждевременное репродуктивное старение или изменения других функций, которые зависят от целостности репродуктивных систем.

Отрицательное воздействие на развитие потомства включает любое воздействие, которое влияет на нормальное развитие плода как до, так и после рождения, и возникшее в результате воздействия на любого из родителей до зачатия или на развивающееся потомство в период внутриутробного развития или после рождения до наступления половой зрелости.

Компонент «DART scheme». В программе для прогнозирования репродуктивной токсичности используется компонент «DART scheme», который представляет собой реализацию схемы идентификации химических веществ, обладающих структурными особенностями, потенциально вызывающими репротоксическое действие. Он основан на принципе комбинации известных

**Методы тестирования для расчётов с использованием программного обеспечения
ОЭСР QSAR Toolbox**

Test methods for calculations using the OECD QSAR Toolbox software

Руководство ОЭСР	Область применения. Сведения	Исследуемые животные, пути воздействия	Примечание
№ 414 «Оценка токсического действия на пренатальное развитие»	Общая информация о воздействии химических веществ на беременных экспериментальных животных и на развивающиеся организмы на пренатальной стадии; изучение воздействия на материнский организм, а также гибели и структурных аномалий или изменений в развитии плода. Результаты исследования позволяют разделять эффекты для развития организма, происходящие в отсутствие общей токсичности, и эффекты, проявляющиеся только на уровнях, которые также являются токсичными для материнских особей	Крысы, кролики. Внутрижелудочный (основной), ингаляционный, дермальный	Изучение периода органогенеза (дни 5–15 у грызунов, дни 6–18 у кроликов), и эффектов, начиная с момента преимплантации, при необходимости на протяжении всего периода беременности до проведения кесарева сечения. Определение NOAEL для материнской особи. Определение NOAEL для развивающегося потомства. Прогноз на основе структурно и/или метаболически родственных соединений.
№ 415 «Испытания по оценке репродуктивной токсичности на одном поколении»	Информация о воздействии химических веществ на репродуктивную функцию самцов и самок: функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, роды, лактацию и отлучение от материнского питания. Предварительная информация о токсических эффектах испытуемого вещества на эмбриональное развитие (неонатальные заболевания, смертность, поведение и тератогенез)	Крысы, мыши. Внутрижелудочный (основной), ингаляционный, дермальный (обоснование)	Метод не универсален для различных путей поступления. Вещество вводится самцам и самкам до спаривания, во время спаривания и самкам в течение беременности и кормления. Экстраполяция результатов на людей действительна до определенной степени, результаты исследования могут дать полезную информацию о недействующих и допустимых уровнях воздействия на организм человека
№ 416 «Исследование репродуктивной токсичности на двух поколениях»	Информация о репродуктивной токсичности химических веществ на двух поколениях лабораторных животных. Результаты позволяют оценить и классифицировать вещество в соответствии с СГС по данному виду воздействия. При оценке результатов испытаний проводится выявление зависимости или отсутствия таковой между дозой исследуемого вещества и наличием или отсутствием эффекта и тяжести нарушений, в том числе серьезных поражений, выявленных в органах-мишенях, нарушением фертильности, клиническими аномалиями, нарушением репродуктивности и производства потомства, изменением массы тела, воздействием на смертность и любые другие токсические проявления.	Крысы. Внутрижелудочный (основной), ингаляционный, дермальный (при необходимости)	Информация о влиянии химических веществ на целостность и состояние мужской и женской репродуктивных систем, в том числе на функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, беременность, роды, лактацию и отлучение от материнского питания, а также рост и развитие потомства. Предварительная оценка токсического действия исследуемых веществ на эмбриональное и постэмбриональное развитие, а также на такие показатели, как неонатальные заболевания, смертность, поведение и тератогенез. Вещество вводят самцам и самкам Р до спаривания, во время спаривания, самкам в течение беременности и кормления, поколению F1 во время роста, во взрослом возрасте, при спаривании, рождении F2 вплоть до отлучения от кормления.

Продолжение Таблицы 1. Начало на стр. 246. / Continuation of Table 1. Beginning on page 246.

Руководство ОЭСР	Область применения. Сведения	Исследуемые животные, пути воздействия	Примечание
№ 421 «Оценка репродуктивной/эмбриональной токсичности скрининговым методом»	Скрининговый метод. Как исследование по поиску уровня дозы для более широких репродуктивных/эмбриональных исследований или для других значимых целей. Информация о воздействии химического вещества на функцию половых желез, поведение при спаривании, оплодотворение, развитие оплодотворённого яйца и роды	Крысы. Внутривентрикулярный (основной), ингаляционный, дермальный (при необходимости)	Не обеспечивает полноту данных по всем аспектам репродуктивности и эмбрионального развития. Не обеспечивает доказательств для однозначного утверждения об отсутствии воздействия (малое количество животных, избирательность конечных целей, короткая длительность исследований). Отрицательные данные не служат доказательством абсолютной безопасности в отношении репродуктивности и эмбрионального развития. Положительные результаты применимы для первоначальной оценки опасности
№ 443 «Расширенное изучение репродуктивной токсичности на одном поколении»	Информация о воздействии химического вещества на репродуктивную функцию самцов и самок, а также на репродуктивную функцию и развитие потомства и, при необходимости, выявление потенциальной нейротоксичности и иммунотоксичности вещества для потомства первого поколения	Крысы. Внутривентрикулярный, ингаляционный, дермальный (путь введения выбирают с учётом пути поступления, характерного для воздействия вещества на человека)	Детальное исследование ключевых показателей развития (жизнеспособность потомства, неонатальное здоровье, статус развития при рождении и физическое и функциональное развитие до взросления) создаёт предпосылки для выявления специфических органов-мишеней у потомства. Информация о действии изучаемого вещества на целостность и работу репродуктивных систем взрослых самцов и самок (функция гонад, эстральный цикл, созревание спермы в эпидидимисе, поведение во время спаривания, зачатие, беременность, роды и лактация). Оценка нейротоксичности и иммунотоксичности на развивающемся потомстве. NOAELs, LOAELs, бенчмаркинг доз для различных видов эффектов
№ 422 «Совместное исследование токсичности при повторном воздействии с репродуктивной/эмбриональной токсичностью (скрининговый метод)»	Совместное исследование токсичности химических веществ при повторном воздействии и репродуктивной/эмбриональной токсичности с помощью скринингового метода. Результаты исследования могут показать различия между репродуктивными / эмбриональными эффектами, появляющимися в отсутствие общей токсичности, и теми, которые проявляются только на уровнях воздействия, токсичных и для взрослых особей	Крысы. Внутривентрикулярный (основной), ингаляционный, дермальный (если путь поступления предпочтителен)	Альтернатива двум тестам ОЭСР № 407 «Исследование токсичности при повторном воздействии» + ОЭСР № 421 «Оценка репродуктивной / эмбриональной токсичности скрининговым методом». Информация о влиянии вещества на мужскую и женскую репродуктивную способность, включая функцию половых желез, брачное поведение, зачатие, развитие эмбриона и роды. Акцент на неврологических эффектах как одному из видов специфических эффектов. Позволяет определить вещества с нейротоксическим потенциалом. Позволяет первоначально оценить иммунологические эффекты

способов действия и связанных с ними структурных особенностей химических веществ, а также эмпирических ассоциаций структурных фрагментов в молекулах химических веществ, оказывающих воздействие на репродуктивную функцию и развитие потомства (DART, англ. Developmental and Reproductive toxicants) [12]. Обучающая выборка включает 716 химических веществ (664 с экспериментально доказанным репротоксическим действием, 16 с отрицательными результатами и 36 с разнонаправленными результатами), сгруппированных в 25 различных категорий и 129 подкатегорий на основе химических свойств, механизма связывания с рецепторами, способа действия. Программа анализирует химическое вещество согласно интегрированной схеме DART с целью идентификации в молекуле структурных особенностей, которые потенциально связаны с репротоксическим действием.

Схема DART включает в себя анализ [3, 12, 13]:

- наличия ароматического кольца; атомов металлов, фосфора, кремния, азота, кислорода, серы; стероидного каркаса; функциональных групп (например, карбоксильной, альдегидной, аминогруппы, алкильной, мультигалогенной, нитрогруппы, гидроксильной и др.) или ди/мультифункциональных групп;
- наличия токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие потомства;
- правил связывания рецепторов (ER/AR, опиоидных/тубулиновых и др.);
- отнесения вещества к органическим или неорганическим с циклическим (алициклическим, ароматическим или гетероциклическим) или нециклическим строением;
- отнесения вещества к винамидам, сложным эфирам, алкилзамещённым соединениям, малым алкилирующим агентам, неразветвленным бета-алкилзамещённым спиртам и алкилвинилнитрилам, ароматическим диаминам или диазофрагментам ароматического диамина, рецепторам ретиноевой кислоты, никотиновому рецептору ацетилхолина, бета-адренергическому средству, антибиотикам;
- отнесения вещества к производным сложных эфиров, нуклеотида или азотистого основания, (тио/нитрозо)мочевины, карбоната, гуанидина, карбамата, ароматических триазенов, имидазола, нитрофурфуриленамины, триазола; к ингибиторам ацетилхолинэстеразы, ионных каналов, ACE/ARA или синтеза холестерина.

Конечная точка. Для оценки репротоксического действия химического вещества с использованием программы задается конечная точка. Чтобы задать конечную точку необходимо нажать кнопку

«Определить» (англ. Define) и выбрать пункт «Воздействие на развивающееся потомство / Тератогенность» (англ. Developmental Toxicity / Teratogenicity) в древе показателей. Конечные точки, которые следует задать [13]:

- «Репродуктивная токсичность» (англ. Reproductive Toxicity);
- «Воздействие на развивающееся потомство» (англ. Developmental Toxicity);
- NOAEL / LOAEL для испытуемых организмов (видов) крыс.

Профилировщики. Для прогнозирования репротоксического действия на стадии выбора профилировщиков необходимо отметить все подходящие профилировщики (выделены программой зеленым или оранжевым цветом) [13]:

- «DART scheme»;
- «Aquatic toxicity classification by ECOSAR»;
- «Chemical elements»;
- «Groups of elements»;
- «Lipinski Rule Oasis»;
- «OECD HPV Chemical Categories»;
- «Organic functional groups»;
- «Organic functional groups (nested)»;
- «Organic functional groups (US EPA)»;
- «Organic functional groups, Norbert Haider (checkmol)»;
- «Structure similarity»;
- «Substance type»;
- «US-EPA New Chemical Categories».

Базы данных. При расчёте показателя (параметра) так же нужно будет отметить наиболее информативные базы данных, содержащие информацию по запрашиваемому показателю (параметру) (выделены программой зеленым цветом для каждого показателя (параметра) индивидуально) [13]:

- «Developmental & Reproductive Toxicity (DART)» – база данных содержит 1430 экспериментальных данных по репродуктивной токсичности (англ. Reproductive Toxicity) и воздействию на развивающееся потомство (англ. Developmental Toxicity) для 716 химических веществ;
- «Developmental toxicity database (CAESAR)» – база данных содержит 292 экспериментальных данных по воздействию на развивающееся потомство (англ. Developmental Toxicity) для 292 химических веществ;
- «ECHA REACH» – база данных содержит 802230 экспериментальных данных по различным показателям для 13305 химических веществ;
- «Food TOX Hazard EFSA» – база данных содержит 10541 экспериментальных данных по различным показателям для 1298 химических веществ.

Таблица 2 / Table 2

Качественная оценка репродуктивной токсичности химических веществ
Qualitative evaluation of reproductive toxicity of chemicals

№ по порядку	CAS	Название	Подкласс опасности	Основные виды нарушений	Экспериментальные данные, заложенные в программе	Расчётные данные
1	106-94-5	1-Бромпропан (н-Пропилбромид)	1B	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость	Положительно	Положительно
2	96-12-8	1,2-Дибром-3-хлор-пропан (Дибромхлорпропан)	1A	Мужское бесплодие; аномальные сперматозоиды	Положительно	Положительно
3	96-18-4	1,2,3-Трихлорпропан	1B	Отрицательное воздействие на плодовитость	Положительно	Положительно
4	75-21-8	Эпоксизтан (Оксиран, оксид этилена)	1	Самопроизвольный аборт; нарушение сперматогенеза; осложнения течения беременности	Положительно	Положительно
5	79-06-1	Акриламид	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость	Положительно	Положительно
6	106-92-3	2-[(Аллилокси)метил]оксиран	2	Аномальные сперматозоиды; отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость	Положительно	Положительно
7	108-91-8	Аминоциклогексан (циклогексиламин)	2	Отрицательное воздействие на плодовитость; нарушение сперматогенеза	Положительно	Положительно
8	110-54-3	н-Гексан	2	Нарушение сперматогенеза; осложнения течения беременности	Положительно	Положительно
9	591-78-6	Гексан-2-он	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость	Положительно	Положительно
10	110-13-4	2,5-Гександион	2	Бесплодие	Положительно	Положительно
11	121-14-2	2,4-Динитротолуол	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость; нарушение сперматогенеза	Положительно	Положительно
12	123-91-1	1,4-Диоксан (диоксан)	2	Нарушения менструальной функции; дисфункция яичников	Неопределено*	Положительно
13	88-72-2	2-Нитротолуол	2	Нарушение сперматогенеза; нарушение менструального цикла	Положительно	Положительно
14	110-85-0	Пиперазин	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость; нарушения течения беременности	Положительно	Положительно
15	75-26-3	2-Бромпропан	1A	Нарушение менструального цикла; -аменорея	Положительно	Положительно
16	112-49-2	1,2-Бис(2-метоксиэтокси)этан (Диметиловый эфир триэтиленгликоля; триглим)	1B	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость	Положительно	Положительно
17	80-54-6	3-(п-трет-Бутилфенил)-2-метилпропаналь	1B	Нарушение сперматогенеза; отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость; бесплодие	Положительно	Положительно
18	99-65-0	1,3-Динитробензол	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость; отрицательное воздействие на женскую и мужскую репродуктивную систему; нарушение сперматогенеза	Положительно	Положительно

Примечание. Здесь и в табл. 3: * Под термином «неопределено» подразумевается наличие разнонаправленных данных, не позволяющих сделать однозначный вывод об эффекте.

Таблица 3 / Table 3

Качественная оценка воздействия на развивающееся потомство химических веществ с использованием программы
Qualitative evaluation of developmental toxicity of chemicals using the program

№ по порядку	CAS	Название	Подкласс опасности	Основные виды нарушений	Экспериментальные данные, заложенные в программе	Расчётные данные
1	107-13-1	Акрилонитрил (Проп-2-енонитрил)	1	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
2	111-96-6	Бис(2-метоксиэтиловый) эфир	1B	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
3	85509-19-9	Бис(4-фторфенил)(метил) (1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)силан	1B	Отрицательное воздействие на плодovitость	Положительно	Положительно
4	106-94-5	1-Бромпропан (н-Пропилбромид)	1B	-	Неопределено	Положительно
5	84-61-7	Дициклогексилфталат	1B	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Нет данных	Положительно
6	625-45-6	Метоксиуксусная кислота	1B	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
7	96-45-7	Этилентимочевина (Имидазолидин-2-тион)	1B	Внутриутробная смертность плода; врождённые аномалии развития плода; малая масса тела новорождённых	Положительно	Положительно
8	53-16-7	Эстрон	1	Аномалии развития половых органов	Положительно	Положительно
9	79-06-1	Акриламид	2	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
10	108-91-8	Аминоциклогексан (циклогексилламин)	2	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
11	123-91-1	1,4-Диоксан (диоксан)	2	-	Положительно	Положительно
12	102-06-7	1,3-Дифенилгуанидин	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодovitость (предимплантационная гибель эмбрионов); врождённые аномалии развития плода	Нет данных	Положительно
13	107-02-8	Проп-2-еналь (акролеин, акриальдегид)	2	-	Положительно	Положительно
14	62-56-6	Тиокарбамид (Тиомочевина)	2	Отрицательное воздействие на плодovitость (постимплантационная гибель эмбрионов); врождённые аномалии развития плода	Положительно	Положительно
15	80-43-3	Бис(1-метил-1-фенилэтил)пероксид	1B	Врождённые аномалии развития плода	Нет данных	Положительно
16	110-71-4	1,2-Диметоксиэтан	1B	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
17	112-49-2	1,2-Бис(2-метоксиэтоксигэтан (Диметилловый эфир триэтиленгликоля; триглим)	1B	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно
18	81-81-2	4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2Н-1-бензопиран-2-он	1A	Отрицательное воздействие на плодovitость (предимплантационная гибель эмбрионов); врождённые аномалии развития плода	Положительно	Положительно
19	288-88-0	1,2,4-Триазол	2	Повышенная смертность новорождённых; врождённые аномалии развития плода	Нет данных	Положительно
20	83-67-0	Теобромин	2	Отрицательное воздействие на развитие потомства	Положительно	Положительно

Таблица 4 / Table 4

Расчёт значений NOAEL репродуктивной токсичности химических веществ
Calculation of NOAEL values for reproductive toxicity of chemicals

№ по порядку	CAS	Название	Подкласс опасности	Основные виды нарушений	Экспериментальные данные, заложенные в программе	Расчётные данные
1	95-47-6	1,2-Диметилбензол (о-Ксилол)	1*	Нарушения менструальной функции; нарушение сперматогенеза; преждевременная менопауза; осложнения течения беременности; осложнения родов и родоразрешения; самопроизвольный аборт; отрицательное воздействие на развитие потомства	Нет данных	120 мг/кг м.т./день (крысы)
2	288-32-4	Имидазол	1В	Отрицательное воздействие на плодovitость (постимплантационная гибель эмбрионов); маловесный плод; врождённые аномалии развития плода	60 мг/кг м.т./день (крысы)	32,8 мг/кг м.т./день (крысы)
3	100-42-5	Стирол (Винилбензол)	1В	Нарушения менструальной функции; нарушение сперматогенеза; осложнения течения беременности; осложнения родов и родоразрешения; гипогалактия; дисфункция яичников; врождённые пороки развития плода	250 мг/кг м.т./день (крысы)	394 мг/кг м.т./день (крысы)
4	84-69-5	Диизобутилфталат	1В	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодovitость; нарушение сперматогенеза; отрицательное воздействие на развитие потомства	100, 250, 363, 1000 мг/кг м.т./день (крысы)	568 мг/кг м.т./день (крысы)
5	108-95-2	Фенол (Карболовая кислота)	1	Нарушения менструальной функции; преждевременная менопауза; изменение соотношения полов в потомстве	120 мг/кг м.т./день (крысы)	229 мг/кг м.т./день (крысы)
6	50-00-0	Формальдегид	1	Нарушения менструальной функции; самопроизвольный аборт; осложнения родов и родоразрешения; задержка физиологического развития; осложнения течения беременности; врождённые пороки развития плода; нарушение сперматогенеза	Нет данных	188 мг/кг м.т./день (крысы)
7	149-30-4	Каптакс ((3Н)-Бензотиазол-2-тион)	2	Отрицательное воздействие на плодovitость; отрицательное воздействие на развитие потомства	300 мг/кг м.т./день (крысы)	144 мг/кг м.т./день (крысы)
8	126-99-8	2-Хлорбута-1,3-диен (Хлоропрен)	1	Нарушения менструальной функции; осложнения течения беременности; осложнения родов и родоразрешения; самопроизвольный аборт; внутриутробная гибель плода; эректильные расстройства у мужчин; мужское бесплодие; врождённые пороки развития; роды мёртвым плодом; гипогалактия	Нет данных	174 мг/кг м.т./день (крысы)
9	288-88-0	1,2,4-Триазол	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодovitость; повышенная смертность новорождённых; врождённые аномалии развития плода	30, 100 мг/кг м.т./день (крысы)	46,6 мг/кг м.т./день (крысы)

Примечание. * классифицируется при ингаляционном поступлении в организм; здесь и в табл. 5: м.т. – масса тела.

Расчет значений LOAEL репродуктивной токсичности химических веществ
Calculation of LOAEL values for reproductive toxicity of chemicals

№ по порядку	CAS	Название	Подкласс опасности	Основные виды нарушений	Экспериментальные данные, заложенные в программе	Расчётные данные
1	84-61-7	Дихлоргексилфталат	1В	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодovitость; нарушение сперматогенеза; отрицательное воздействие на развитие потомства	250 мг/кг массы тела/день (фактическая полученная доза) (крысы)	249 мг/кг массы тела/день (крысы)
2	288-32-4	Имидазол	1В	Отрицательное воздействие на плодovitость (постимплантационная гибель эмбрионов); маловесный плод; врождённые аномалии развития плода	Нет данных	158 мг/кг массы тела/день (крысы)
3	100-42-5	Стирол (Винилбензол)	1В	Нарушения менструальной функции; нарушение сперматогенеза; осложнения течения беременности; осложнения родов и родоразрешения; гипогалактия; дисфункция яичников; врождённые пороки развития плода	180 мг/кг массы тела/день (крысы); 400 мг/кг массы тела/день (крысы)	319 мг/кг массы тела/день (крысы)
4	69-72-7	2-Гидроксibenзойная кислота	2	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодovitость; внутриутробная гибель плода; нарушения течения беременности; повышенная смертность новорождённых; врождённые аномалии развития плода	150 мг/кг массы тела/день (крысы)	463 мг/кг массы тела/день (крысы)
5	110-88-3	1,3,5-Триоксан	2	Нарушение менструального цикла; нарушение сперматогенеза; внутриутробная гибель плода; врождённые аномалии развития плода	100 мг/кг массы тела/день (крысы)	382 мг/кг массы тела/день (крысы)
6	80-43-3	Бис(1-метил-1-фенилэтил)пероксид	1В	Отрицательное воздействие на половую функцию и плодovitость; нарушение сперматогенеза; врождённые аномалии развития плода	450 мг/кг массы тела/день (фактическая полученная доза) (крысы)	186 мг/кг массы тела/день (крысы)

Этап «Определение категории». На этапе «Определение категории» (англ. Category Definition) для генерирования ряда аналогов следует выбрать метод группировки с использованием профилировщика, выделенного зеленым цветом: «DART scheme» [13]. Программа идентифицирует химические вещества, которые используются в качестве аналогов для оценки репротоксического действия целевого вещества, и выполняет для них поиск доступных экспериментальных данных.

Этап «Заполнение пробелов». На этапе «Заполнение пробелов» (англ. Data Gap Filling) выбирается нужный метод прогнозирования: «Метод аналогов» (англ. Read across) и шкала (единица измерения) для преобразования экспериментальных данных аналогов в единые единицы измерения. Для показателя (параметра) «Воздействие на развивающееся потомство» (англ. Developmental Toxicity) и «Репродуктивная токсичность» (англ. Reproductive Toxicity) используется шкала (единица измерения) «Токсичность DART (номинальная)» (англ. DART toxicity (nominal)), а для показателя (параметра) NOAEL / LOAEL применяется шкала (единица измерения) «мг/кг массы тела/день» (англ. mg/kg bdwt/d), поскольку эти шкалы (единицы измерения) содержат большее количество исходных данных для соответствующего показателя (параметра) [13].

Прогнозирование репродуктивной токсичности с использованием программного обеспечения выполнено для 100 органических химических

веществ различного строения, принадлежащих к разным классам опасности по данному виду воздействия. В табл. 2, 3, 4 и 5 приведены некоторые примеры с указанием наименования, номера CAS, класса опасности [1], основных видов нарушений [1], экспериментальных и расчетных данных. Метод не применим к неорганическим веществам, солям, металлоорганическим соединениям, смесевым продуктам. На качественном уровне для выборки в 100 веществ экспериментальные данные совпадали с расчетными в 81% случаев. При расчете количественных показателей (NOAEL / LOAEL) программа принимает во внимание все экспериментальные данные по аналогам без учёта специфики воздействия на репродуктивную функцию, поэтому возможно значительное отклонение от экспериментальных данных и требуется активная работа эксперта по выбору аналогов и анализу полученных результатов.

Заключение

Прогнозирование репротоксического действия с применением программного обеспечения является скрининговым методом, позволяющим подобрать аналоговые вещества и рассчитать ориентировочные значения NOAEL / LOAEL для последующего экспериментального определения.

Расчетные данные близки к экспериментальным, однако требуется квалифицированная работа эксперта по выбору аналогов и интерпретации полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–9, 12 см. в References)

1. МР 1.2.0321–23 «Оценка и классификация опасности репродуктивных токсикантов». Методические рекомендации. Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой «04» апреля 2023 г.
10. *Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ: Пособие*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2023.
11. *Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
13. *Прогнозирование репротоксического действия химических веществ: Пособие*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2023.

REFERENCES

1. МР 1.2.0321–23 "Assessment and classification of the danger of reproductive toxicants". Methodological recommendations. Approved by the Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation A.Yu. Popova "04" April 2023 [MR 1.2.0321–23 «Otsenka i klassifikatsiya opasnosti reproduktivnykh toksikantov». Metodicheskie rekomendatsii. Utverzhdeny rukovoditelem Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom Rossijskoj Federacii A.YU. Popovoj «04» aprelya 2023 g.]. (in Russian)
2. OECD iLibrary. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/> (Accessed 28 June 2023).
3. QSAR Toolbox. Available at: <https://qsartoolbox.org/> (Accessed 28 June 2023).
4. OECD (2018), Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070820-en>
5. OECD (1983), Test No. 415: One-Generation Reproduction Toxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070844-en>
6. OECD (2001), Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070868-en>
7. OECD (1995), Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070967-en>
8. OECD (2018), Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264185371-en>
9. OECD (2016), Test No. 422: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264264403-en>
10. *General Manual for Predicting the Toxic Properties of Chemicals: Manual*. [Obshhee posobie po prognozirovaniyu toksicheskikh svoystv himicheskikh veshhestv: Posobie]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebнадзора; 2023. (in Russian)
11. *Assessment of toxicity and hazard of chemicals and their mixtures for human health: A Guide*. [Otsenka toksichnosti i opasnosti himicheskikh veshhestv i ih smesey dlja zdorov'ja cheloveka: Rukovodstvo]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebнадзора; 2014. (in Russian)
12. Wu S., Fisher J., Naciff J., Laufersweiler M., Lester C., Daston G., Blackburn K. Framework for Identifying Chemicals with Structural Features Associated with the Potential to Act as Developmental or Reproductive Toxicants. *Chemical Research in Toxicology*. 2013; 26(12): 1840–61. <https://doi.org/10.1021/tx400226u>
13. *Prediction of reprotoxic effects of chemicals: Manual*. [Prognozirovanie reprotoksicheskogo dejstvija himicheskikh veshhestv: Posobie]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebнадзора; 2023. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidya Khizbulaevna), доктор медицинских наук, профессор, директор филиала «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, Россия; заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Россия. E-mail: director@rosreg.info

Тарасова Елена Владимировна (Tarasova Elena Vladimirovna), кандидат химических наук, химик-эксперт филиала «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, Россия. E-mail: secretary@rosreg.info

Ластовецкий Михаил Леонидович (Lastovetskiy Mikhail Leonidovich), химик-эксперт филиала «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, Россия. E-mail: secretary@rosreg.info

