

На правах рукописи



Тиньков Олег Викторович

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ НА
ТОКСИЧНОСТЬ, ЛИПОФИЛЬНОСТЬ И РАСТВОРИМОСТЬ В ВОДЕ
ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОПАСНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Черноголовка – 2016

Работа выполнена в Приднестровском государственном университете им.Т.Г.Шевченко.

Научный руководитель: Кузьмин Виктор Евгеньевич, доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Клюев Михаил Васильевич,
доктор химических наук, профессор кафедры органической и физической химии биолого-химического факультета ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»

Палюлин Владимир Александрович,
кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Защита диссертации состоится «14» февраля 2017 г. в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 002.102.01 при ИФАВ РАН по адресу: 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИФАВ РАН: www.ipas.ac.ru

Автореферат разослан «___» _____ 201 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



к. х. н. С.В. Афанасьева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. При синтезе и испытании органических соединений принципиально наравне с целевым свойством оценивать токсичность и ряд таких физико-химических свойств, как липофильность и растворимость в воде. Это связано с тем, что токсичность, липофильность и растворимость в воде являются важнейшими показателями комплексной оценки отрицательного воздействия органических соединений на окружающую среду и людей.

Для снижения финансовых и временных ресурсов при синтезе и испытании органических соединений могут быть использованы программные комплексы, базирующиеся на методах количественных соотношений между структурой и активностью или свойствами органических веществ (QSAR/QSPR).

Важнейшими преимуществами QSAR/QSPR методов являются возможность осуществления скрининга потенциально опасных соединений на основе выявленных ранее закономерностей, помощь в исследовании механизмов функционирования физиологически активных соединений, реагентов, материалов, а также целенаправленный молекулярный дизайн органических веществ, учитывающий влияние молекулярных фрагментов на изучаемую активность/свойство.

Цель работы состояла в комплексном анализе связи «структура-токсичность (острая, репродуктивная)», «структура-липофильность, водная растворимость» органических веществ различных классов, создании на его основе соответствующей экспертной системы для прогнозирования изучаемых свойств, а также выявление структурных и физико-химических факторов наиболее влияющих на изучаемые свойства.

Задачи исследования:

- сбор и анализ информации по токсичности, липофильности и растворимости в воде органических соединений различных классов;
- представление полученных данных в виде наглядной электронной базы данных, позволяющей формировать выборки химических соединений для их последующего QSAR/QSPR анализа;
- расчет молекулярных дескрипторов;
- построение и валидация QSAR/QSPR моделей, связывающих острую и репродуктивную токсичность, липофильность и растворимость в воде с особенностями химической структуры органических соединений;
- определение областей применимости построенных моделей;
- создание экспертной системы прогнозирования изучаемых свойств для комплексной оценки экологической опасности/безопасности различных органических соединений
- выявление фрагментов, ответственных за проявление токсичности, липофильности, растворимости в воде органических соединений;

Научная новизна полученных результатов

Предложены глобальные и локальные модели острой токсичности для млекопитающих при различных способах введения органических токсикантов, построенные в рамках 2D симплексного представления молекулярной структуры (СПМС) методами Partial Least Squares, Random Forest, Support Vector Machine, Gradient Boosting Method. При интерпретации полученных моделей определен ряд структурных фрагментов, устойчиво повышающих острую токсичность. Проведенная интерпретация позволила детализировать известные токсикофоры и предложить новые. Также в ходе интерпретации локальных моделей острой токсичности выявлены закономерности в проявлении токсичности для галогенсодержащих углеводородов, органических кислот и их производных, отдельно сложных эфиров. На основе полученных глобальных и локальных моделей определены вклады некоторых физико-химических факторов (электростатических, гидрофобных и др.) в проявление острой токсичности органическими соединениями.

Разработана модель репродуктивной токсичности органических соединений для крыс при помощи 2D симплексного представления молекулярной структуры методом Partial Least

Squares, проведена интерпретация данной модели, при этом определены молекулярные фрагменты, физико-химические факторы, оказывающие влияние на проявление указанного вида биологической активности.

Получены новые количественные соотношения между параметрами структуры органических соединений различных классов и их липофильностью, растворимостью в воде. При интерпретации полученных моделей определен ряд структурных фрагментов, устойчиво повышающих липофильность и растворимость в воде.

Практическое значение полученных результатов. Создана экспертная система, позволяющая проводить предварительную селекцию потенциально опасных соединений, предсказывая острую токсичность, липофильность и растворимость в воде органических соединений. Данный программный комплекс также включает в себя систему управления базами данных (СУБД) «Toxic v.1.1.5.b», содержащую информацию по острой, репродуктивной токсичности, липофильности, растворимости в воде и химическим структурам для 2067 органических соединений.

Предложен набор молекулярных фрагментов, введения которых нужно избегать при создании новых соединений с комплексом полезных свойств.

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно были проведены: разработка и заполнение СУБД «Toxic v.1.1.5.b», формирование на ее основе выборок изучаемых соединений с последующим расчетом дескрипторов; построение QSAR/QSPR моделей; прогноз величин изучаемых видов токсичности, липофильности и растворимости в воде для тестируемых соединений; интерпретация полученных QSAR моделей, создание электронной оболочки экспертной системы, позволившей интегрировать СУБД «Toxic v.1.1.5.b» и программный комплекс «HIT QSAR Expert system».

В определении задач исследования, планировании экспериментов и обобщении результатов, наряду с научным руководителем, участвовали к.х.н. Полищук П.Г., к.х.н. Артеменко А.Г.

Значительную помощь в поиске и сборе информации по острой токсичности оказала к.х.н. Огниченко Л.Н.

В разработке СУБД «Toxic v.1.1.5.b» помощь оказал Шустиков А.Е..

В соавторстве с к.х.н. Муратовым Е.Н. выполнено изучение репродуктивной токсичности.

Всем перечисленным коллегам автор выражает искреннюю признательность за неоценимую помощь и участие.

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследований. Достоверность полученных результатов базируется на использовании современных статистических методов обработки информации, отсутствии противоречия полученных результатов с имеющимися в литературе экспериментальными данными, результатами сравнительного анализа с использованием разнообразных методов QSAR/QSPR. Выводы, сделанные по результатам работы, а также научные положения аргументированы и прошли апробацию на научных конференциях и в рецензируемых журналах.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на XIII и XIV конференциях молодых ученых-химиков Южного региона Украины (Одесса, 2010 и 2012); на международной конференции «Бассейн реки Днестр: «Экологические проблемы и управление трансграничными природными ресурсами»» (Тирасполь, 2010), международной конференции «Региональные экологические проблемы» (Одесса, 2011), международном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), 4th International symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry» (Lviv, 2011), International Congress on Organic Chemistry (Kazan, 2011), «XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии» (Волгоград, 2011), VI Всеукраинской конференции с международным участием «Химические проблемы современности» (Донецк, 2012), конференции «Информатика, математика, автоматика: 2012» (Сумы, 2012), VI

Всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012» (Санкт-Петербург, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2012), на Всероссийской молодежной конференции «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Казань, 2012), XIV международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2012» (Тула – Ясная Поляна – Куликово Поле, 2012), Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (Пермь, 2012), Международной научно-практической конференции «Новые химико-фармацевтические технологии» (Москва, 2012).

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 27 печатных работах, в том числе в 13 статьях, 6 из которых опубликованы в журналах, включенных в перечень ВАК РФ, 14 тезисах докладов украинских, российских и международных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитируемой литературы (235 источников), приложения. Материал изложен на 199 страницах, содержит 35 рисунков, 23 таблицы и приложение на 75 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение содержит обоснование актуальности работы, определение общей цели и задач исследования, научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

Глава 1 включает обзор литературы и освещает основные *in silico* методы анализа связи «структура-токсичность», «структура-липофильность», «структура-растворимость в воде» органических веществ; проанализирована часть известных зависимостей, связывающих строение органических соединений с токсическим действием и указанными физико-химическими свойствами; обсуждены источники информации по токсичности, физико-химическим свойствам, современные компьютерные программы и системы прогноза токсичности, липофильности и растворимости в воде органических веществ, их достоинства и недостатки.

Глава 2 посвящена описанию использованных при QSAR/QSPR моделировании 2D симплексных дескрипторов [Кузьмин В.Е., 2008], методов машинного обучения Partial Least Squares (PLS), Random forest (RF), Support Vector Machine (SVM), Gradient Boosting Method (GBM), а также статистических процедур, применяемых при валидации моделей.

Для построения QSAR/QSPR моделей использованы программы «Lattice & Simplex Modelling» (LSM), «Methods of Data Analysis» (MDA), «CF», «SiRMS-SPCI» (http://www.qsar4u.com/pages/sirms_qsar.php), разработанные в Физико-химическом институте им. А.В. Богатского НАН Украины в отделе молекулярной структуры и хемоинформатики под руководством профессора Кузьмина В.Е. (г.Одесса).

Оценку точности и прогностической способности, используемых в диссертационной работе методов, и их сравнение с другими методами QSAR/QSPR выполняли с помощью следующих статистических процедур:

1. Y-рандомизация - создаются выборка, для которой случайным образом перемешиваются значения активности, при этом значения дескрипторов остаются прежними. После этого происходит построение большого числа моделей (>100).

2. Скользящий контроль (leave-one-out cross-validation, LOO) – последовательно каждое соединение исключается из выборки и для него предсказывается значение активности;

3. Тестовая выборка (test set) - все соединения первоначальной общей выборки сортируют по их величине токсичности, и далее каждое пятое соединение помещают в тестовую выборку, оставшаяся часть представляет собой обучающую выборку;

4.Пятикратная внешняя кросс-валидация (5 - fold) – все соединения предварительно сортируются по их величине токсичности, и каждое пятое соединение помещается в отдельную группу. Затем четыре из пяти полученных групп объединяют и для полученной выборки (обучающая выборка) строят QSAR модель. Соединения, оставшейся пятой группы, используют в качестве тестовой выборки. Эту процедуру повторяют пять раз таким образом, чтобы все соединения по одному разу вошли в тестовую выборку.

При этом использовались следующие критерии: R^2 – коэффициент детерминации; R^2_{YR} – коэффициент детерминации, вычисленный в рамках процедуры Y-рандомизации; Q^2 – коэффициент детерминации, вычисленный в рамках процедуры скользящего контроля; R^2_{test} – коэффициент детерминации для тестовой выборки; $R^2_{оов}$ - коэффициент детерминации для out-of-bag выборки; SEP - стандартная ошибка предсказания.

Глава 3 содержит описание QSAR/QSPR анализа токсичности, растворимости в воде и липофильности органических соединений.

3.1.Сбор и анализ экспериментальной информации по острой, репродуктивной токсичности, растворимости в воде и липофильности

Информация по острой токсичности и физико-химическим свойствам была получена из советских и российских журналов различных годов выпуска (1920-2005гг): «Гигиена труда» (СССР), «Гигиена и санитария» (СССР), «Токсикологический вестник» (Россия), справочника «Вредные вещества в промышленности» [Лазарев Н. В., 1976]. Помимо этого, часть информации по острой токсичности и физико-химическим свойствам в базу данных была экспортирована с сайта National Library of Medicine of National Institutes of Health (<http://chem.sis.nlm.nih.gov>). Данные по репродуктивной токсичности были экспортированы с сайта U.S. Environmental Protection Agency (<http://epa.gov/ncct/>). Для хранения и управления полученной информацией использовалась разработанная СУБД «Toxic v.1.1.5.b» (раздел 4.2). Для сравнительного QSAR анализа использовались выборка по острой токсичности при пероральном введении токсикантов крысам, экспортированная из программы T.E.S.T. 4.1 [<http://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>].

3.2.QSAR анализ острой токсичности

3.2.1.Глобальные модели острой токсичности.

При помощи разработанной нами СУБД «Toxic v.1.1.5.b» была сформирована 21 выборка. Данные выборки отличались следующими критериями: 1) количественными мерами токсичности (LD_{50} , ммоль/кг; LC_{50} , ммоль/м³); 2) методом введения токсикантов (перорально, внутривенно, подкожно, накожно, внутрибрюшинно, ингаляционно, внутрижелудочно) 3) видом испытуемого животного (мыши, крысы, собаки, кролики, курицы, морские свинки). Для указанных выборок при использовании метода RF и 2D симплексных дескрипторов были построены модели, при этом только для четырех выборок были получены модели с приемлемыми статистическими показателями (таблица 1 – выделены жирным шрифтом). С целью сравнительного анализа для указанных выборок проводилось QSAR моделирование с использованием 2D дескрипторов, рассчитываемых программой «Dragon».

Таблица 1. Статистические характеристики QSAR моделей по острой токсичности, построенные при помощи метода RF.

№	Способ выражения токсичности	Путь введения	Организм	Кол-во соединений в выборке (обучающая/тестовая)	$R^2_{оов}$	R^2_{test}	Программа, генерирующая дескрипторы
1	LD_{50}	перорально	крысы	1072(858/214)	0,53	0,55	LSM
					0,50	0,53	Dragon
2	LD_{50}	внутривенно	крысы	132(105/27)	0,46	0,67	LSM
					0,47	0,74	Dragon
3	LD_{50}	внутривенно	мыши	307(246/61)	0,41	0,61	LSM
					0,45	0,59	Dragon
4	LC_{50}	ингаляционно	мыши	216(172/44)	0,41	0,59	LSM
					0,47	0,74	Dragon

Для дополнительной оценки прогнозирующей способности полученных моделей использовалась экспертная система «ACD/Percepta» (<http://www.acdlabs.com/products/percepta/>). Ввиду того, что в «ACD/Percepta» реализована лишь часть моделей, критерии которых (тип изучаемого животного, способ введения) совпадают с критериями предлагаемых моделей, сравнительному QSAR анализу были подвергнуты модели, построенные только для двух выборок: крысы перорально и мыши внутривенно. Для анализа было выбрано 10 наиболее токсичных соединений, одновременно присутствующих в вышеуказанных двух выборках, для которых экспертная система «ACD/Percepta» прогнозирует LD₅₀ с допустимым индексом надежности (Reliability Index, RI). Индекс надёжности в предлагаемом подходе является аналогом области применимости модели, и он приемлем, если RI>0.5.

Таблица 2. Сравнительный QSAR анализ острой токсичности.

SEP	Мыши внутривенно, Lg LD ₅₀		Крысы перорально, Lg LD ₅₀	
	LSM	ACD	LSM	ACD
	0,47	0,58	0,37	0,50

Из приведенных в таблице 2 результатов видно, что стандартная ошибка предсказания (SEP) в обоих случаях меньше при использовании 2D симплексных дескрипторов (программа «LSM»), т.е. для рассмотренных десяти соединений симплексное представление молекулярной структуры и метод RF в виде QSAR моделей, как правило, позволяют более точно прогнозировать величины острой токсичности, чем модели экспертной системы «ACD/Percepta».

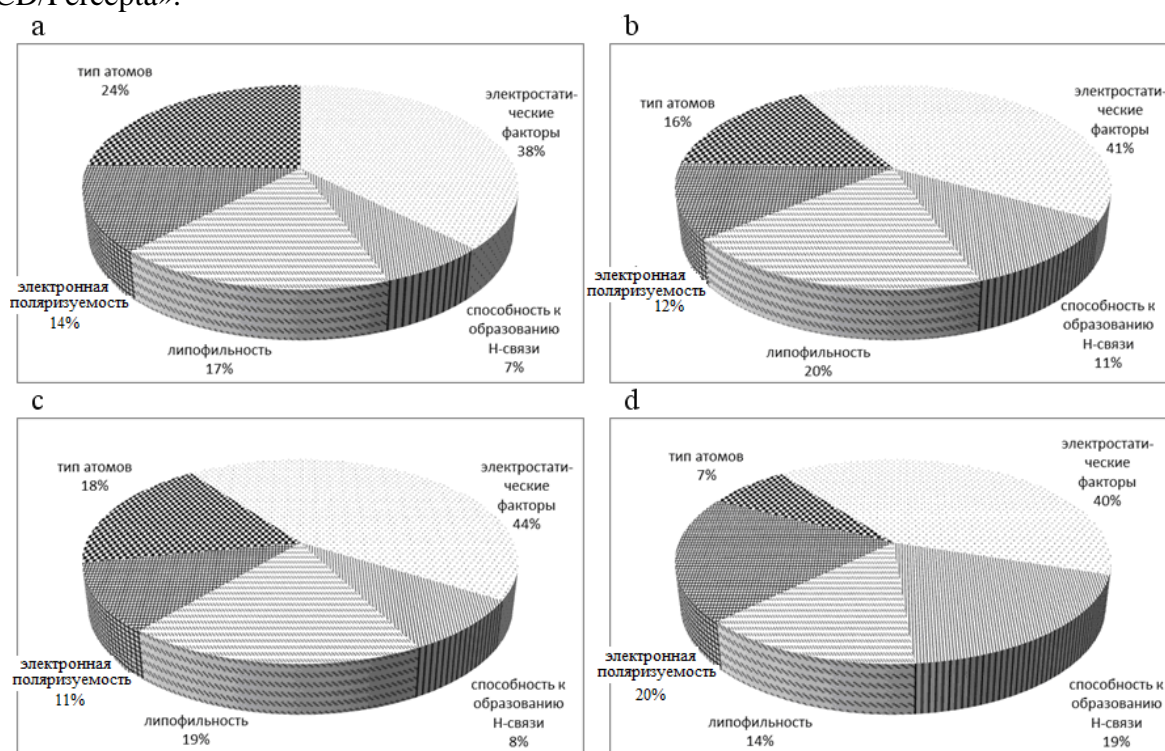


Рис.1. Относительное влияние физико-химических характеристик молекул исследуемых соединений на значения их среднесмертельных доз при пероральном введении для крыс (а), при внутривенном введении для крыс (б), при внутривенном для мышей (с), при ингаляционном для мышей (д).

Анализ относительного влияния некоторых физико-химических факторов на изменение токсичности, оцененного из полученных QSAR моделей, показал, что:

- при одинаковом способе введения (внутривенно) для схожих по метаболизму видов организмов (мыши и крысы) относительные влияния физико-химических характеристик молекул практически совпадают (рисунок 1 б, с);
- при различных способах введения происходят изменения влияний физико-химических характеристик молекул на острую токсичность соединений. При всех способах введения доминирующую роль играют электростатические факторы. Помимо этого, высока роль

липофильности, что, вероятно, связано с процессом пассивной диффузии соединений через мембрану клеток при всасывании в органах и тканях. Кроме того, чем выше растворимость вещества в липидах, тем хуже оно выводится из организма. При переходе от перорального и внутривенного к ингаляционному способу введения увеличивается значимость водородных связей. Это может быть связано с тем, что при ингаляционном способе введения возрастает образование ассоциатов токсикантов с фармакодинамически активными структурами организма (ферментами, рецепторами и т.д) за счет водородных связей.

Далее, ввиду приемлемой прогнозирующей способности полученных моделей нами была выделена одна из моделей (таблица 1, крысы, перорально), выборка для которой была наиболее представительной и проведен виртуальный скрининг нитроароматических соединений при варьировании электроннодонорных и электроноакцепторных заместителей. Важность исследований нитроароматических соединений вызвана их широким применением в медицине, сельском хозяйстве, промышленности и военном деле.

Как видно из рисунка 2, из всех рассмотренных соединений наиболее токсичным является мета-динитробензол. Его разнообразные производные менее токсичны.

Анализируя полярное влияние заместителей, можно увидеть, что введение электроноакцепторных заместителей (-CN, -CF₃, -NO₂) в мета-положение и электронодонорных (-CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂) в орто- или пара-положение всегда повышает токсичность. Однако, такая закономерность выполняется не всегда, так например, соединение содержащее группу -SO₃H (Рис. 2) не соответствует указанной тенденции.

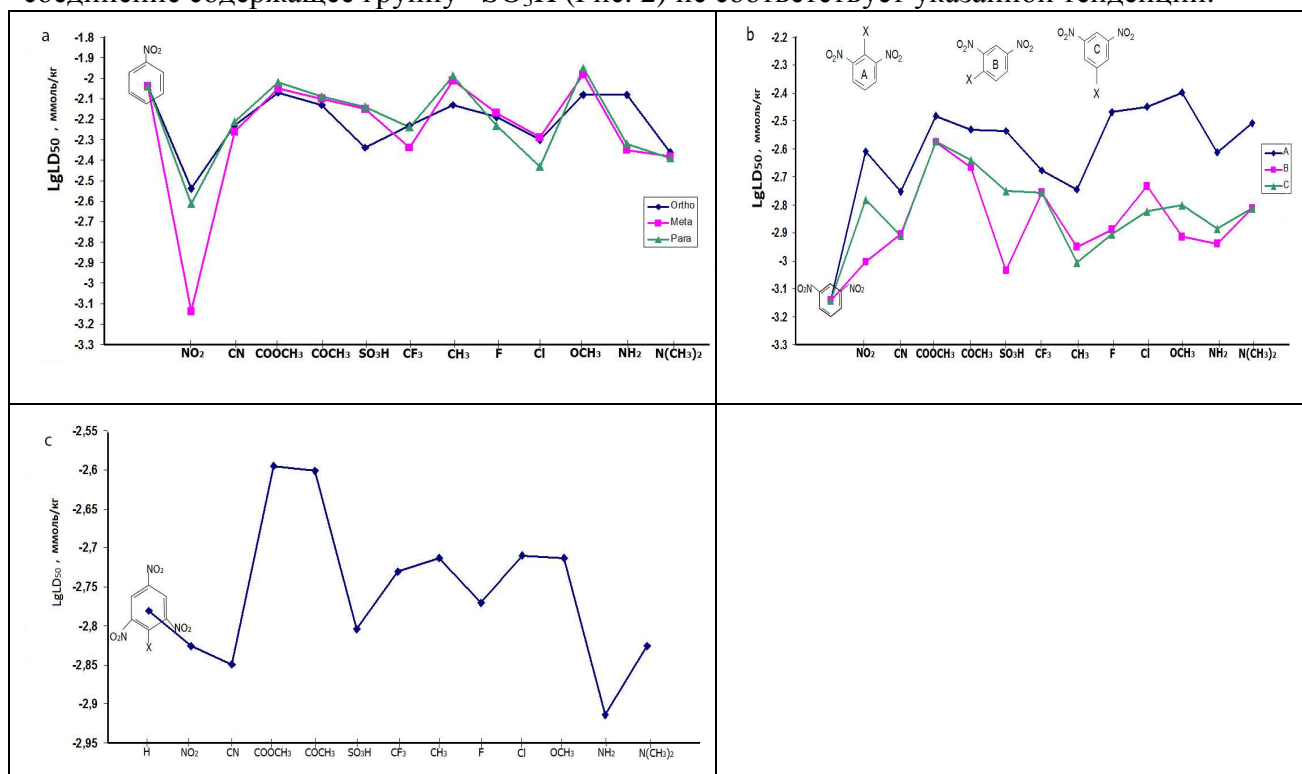


Рис. 2. Изменение токсичности для изомеров монозамещенных: (а) нитробензола; (b) динитробензола; (с) тринитробензола

Также мы провели детальный анализ влияния структуры полизамещенных производных нитробензола. На рисунке 3 показана «эволюция» токсичности при вариациях положения и количества групп: -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₃, -F, -Cl, -OCH₃ и -NH₂ нитропроизводных бензола. В большинстве случаев, рассмотренные производные более токсичны, чем сам нитробензол. Менее токсичны только мета- и пара- монозамещенные метил- и метокси- нитробензолы, а также тетрафтор, тетрафтор и пентафтор производные нитробензолы.

Таким образом, выявить однозначные закономерности влияния электронных эффектов заместителей на токсичность нитроароматических соединений не представляется

возможным. По всей вероятности, это связано с тем, что проявление токсичности нитроароматических соединений - сложный и многофакторный процесс, реализующийся через разные механизмы.

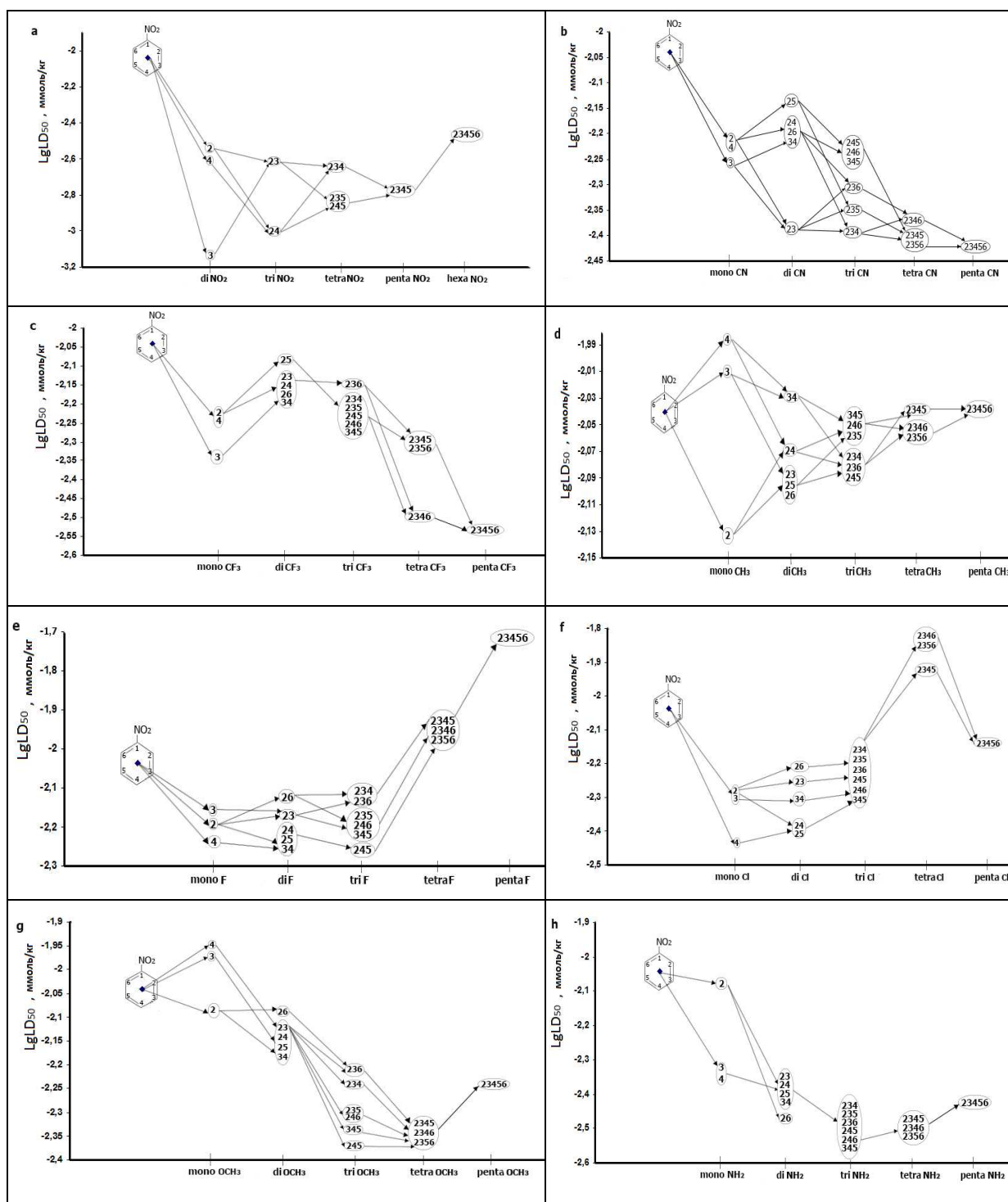


Рис. 3. Эволюция токсичности при изменениях для нитро- (а), циано- (б), трифторметил- (с), метил- (д), фтор- (е), хлор- (ф), метокси- (г), и amino (h) замещенных моонитробензола. Число в круге соответствует позиции заместителя в бензольном кольце.

С целью сравнительного исследования возможностей использования СПМС и RF при построении моделей острой токсичности для больших массивов данных, нами была использована выборка, экспортированная из известной программы T.E.S.T. 4.1. Выборка состояла из 7413 соединений, для которых определены экспериментальные значения LD₅₀ при пероральном введении токсикантов крысам. Данная выборка представлена обучающим набором, состоящим из 5960 соединения и тестовым набором, состоящим из 1453

соединений. Как видно из таблицы 3 полученные нами результаты сопоставимы с показателями консенсусной модели из Т.Е.С.Т. 4.1

Таблица 3. Сравнительный QSAR анализ выборки, экспортированной из программы Т.Е.С.Т. 4.1.

Метод	R^2_{test}
Hierarchical	0.578*
FDA	0.557*
Nearest neighbor	0.557*
Consensus (Hierarchical, Nearest neighbour, FDA)	0.626*
RF	0.631

*. Статистические характеристики моделей взяты из «Инструкции пользователя программы Т.Е.С.Т. 4.1», в которой также подробно описаны методы и средства построения моделей.

Также нами была принята попытка провести сравнительную интерпретацию влияния молекулярных фрагментов на величину острой токсичности при использовании вышеописанной выборки, экспортированной из программы Т.Е.С.Т. 4.1. Для этого мы использовали программу «SiRMS-SPCI» (http://www.qsar4u.com/pages/sirms_qsar.php), в которой реализовано 2D СПМС, методы PLS, RF, SVM, GBM, автоматическое использование процедуры 5-folds. Статистические показатели полученных моделей приведены в таблице 4. Из-за низкой предсказательной способности PLS модели, её не включали в консенсусную модель. Интерпретацию проводили по консенсусной модели.

Таблица 4. Статистические характеристики QSAR моделей, построенных при помощи программы «SiRMS- SPCI»

Метод	R^2_{test}
RF	0.61
GBM	0.56
SVM	0.54
PLS	0.44
consensus	0.60

В ходе интерпретации было определены вклады в острую токсичность для более чем 70 молекулярных фрагментов, для которых также были рассчитаны вклады физико-химических факторов в проявление острой токсичности.

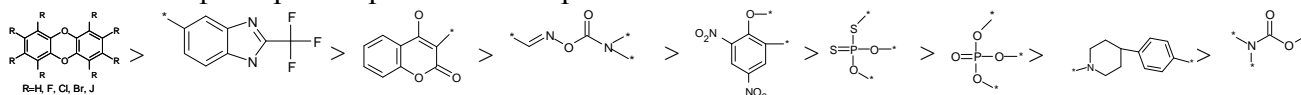


Рис.4. Влияние наиболее токсичных структурных фрагментов изучаемых соединений на величину LD_{50} при пероральном способе введения крысам. Вклад в повышение острой токсичности снижается в ряду фрагментов слева направо. Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

Результаты анализа влияния структурных фрагментов на острую токсичность при пероральном введении крысам токсикантов указывают на высокую токсичность производных тиофосфорной кислоты, производных дибензо-1,4-диоксинов, что подтверждается проведенным ранее QSAR исследованием [Zhu H., 2009]. В исследовании [Li X, 2014] показано, что часто в высокотоксичных соединениях встречаются производные фрагментов алкилфторидов, циано группы, что согласуется с полученными результатами интерпретации QSAR моделей.

По результатам проведенного анализа вкладов фрагментов в острую токсичность при моделировании новых соединений следует избегать присутствия производных тиомочевины, что находит подтверждение в [Кирлан С.В., 2011], где также указывается на высокую токсичность карбаматов. При детализации окружения карбаматной группы, нами было определено более токсичное производное: О-(метиламинокарбонил)оксим.

Полученные результаты позволили не только подтвердить высокий вклад в токсичность традиционных токсикофоров, механизмы которых описаны в литературе, но и предложить ряд новых потенциальных токсикофоров. В частности, при анализе было обращено внимание на то, что высоким вкладом в токсичность обладают такие фрагменты

как пиперидин и пиперазин, которые часто используются в лекарственных средствах, но при этом они не были до сих пор отмечены как фрагменты, повышающую острую токсичность. Анализ окружения этих фрагментов выявил такие фрагменты как 4-фенилпиперидин, фенилпиперазин, которые обладают более высоким рассчитанным вкладом в токсичность и согласно литературным данным влияют на такие важнейшие рецепторные системы как опиатные и серотониновые.

Проведенный анализ влияния физико-химических факторов на проявление острой токсичности не позволяет выявить доминирующие факторы, что, вероятно, связано со значительным числом механизмов острого токсического действия и молекулярных мишеней при действии исследуемых токсикантов.

3.2.2. Локальные модели острой токсичности.

Выборки (всего 24) для локальных моделей острой токсичности (LD_{50}) формировались при помощи разработанной нами СУБД «Toxic v.1.1.5.b» в соответствии с классификацией токсикантов, предложенной в справочнике «Вредные вещества в промышленности» [Лазарев Н. В., 1976].

Ввиду небольшого количества изучаемых соединений для оценки предсказательной способности локальных моделей токсичности во всех случаях была использована процедура пятикратной внешней кросс-валидации (5-folds). На основании полученных моделей для всех выборок строились консенсусные модели. Из построенных QSAR моделей для указанных 24 выборок только для 3 выборок были получены модели с приемлемыми статистическими характеристиками.

3.2.2.1. Органические кислоты и их некоторые производные

Выборка по острой токсичности органических кислот и их производных при внутривенном введении мышам, включающая 88 веществ, состояла из соединений, представляющих собой жирные кислоты, их галогенпроизводные, ангидриды, амиды кислот, нитрилы кислот, гидроксикислоты и их производные, аминокислоты и их производные. В производные кислот для данной выборки не вошли сложные эфиры, которые по причинам, описанным ниже, рассматривались отдельно (пункт 3.2.2.2.). Статистические параметры полученных QSAR моделей приведены в таблице 5.

Таблица 5. Статистические характеристики QSAR моделей.

№		R^2	Q^2	R^2_{test}	SEP_{ws}	SEP_{cv}	SEP_{ts}	R^2_{YR}
1	Модель 1	0,86	0,71	0,68	0,35	0,52	0,58	0,15
2	Модель 2	0,88	0,74	0,71	0,32	0,47	0,54	0,19
3	Модель 3	0,90	0,77	0,70	0,29	0,46	0,54	0,17
4	Модель 4	0,92	0,75	0,63	0,27	0,49	0,54	0,32
5	Модель 5	0,92	0,74	0,68	0,27	0,49	0,49	0,21
6	Модель (Консенсусная)	0,91	---	0,68	0,30	---	0,53	---

Для дополнительной оценки прогнозирующей способности полученной консенсусной модели было выбрано 10 наиболее токсичных соединений из изучаемой выборки, для которых «ACD/Percepta» прогнозирует LD_{50} с допустимым индексом надежности, при этом SEP консенсусной моделью при использовании «LSM» составила 0.47, при использовании «ACD/Percepta» - 0.58.

На основании консенсусной модели определены относительные вклады 32 молекулярных фрагментов в величину LD_{50} для данной выборки изучаемых соединений. Фрагменты, которые в наибольшей степени повышают острую токсичность, приведены на рисунке 5

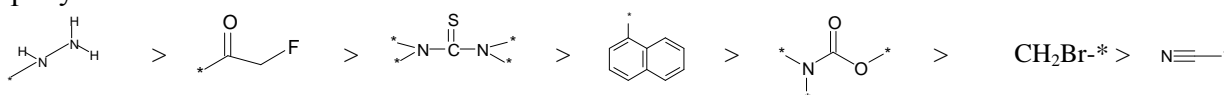


Рис.5. Влияние наиболее токсичных структурных фрагментов изучаемых соединений на величину LD_{50} при внутривенном способе введения мышам. Вклад в повышение острой токсичности снижается в ряду фрагментов слева направо. Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

По результатам консенсусного моделирования был проведен анализ относительных влияний физико-химических характеристик исследуемых соединений на острую токсичность. Показано, что основными факторами, определяющими острую токсичность исследуемых соединений, являются тип атомов (43%), электростатические факторы (38%) и липофильность (13%). Меньшее влияние оказывают способность к образованию водородной связи (7%) и электронная поляризуемость (4%).

3.2.2.2. Сложные эфиры.

Выборка по острой токсичности для сложных эфиров при пероральном введении крысам исследовалась отдельно от предыдущей выборки (органические кислоты и их производные) в соответствии с распространенной классификацией токсикантов, предложенной в справочнике «Вредные вещества в промышленности» [Лазарев Н. В., 1976], а также в связи с тем, что данный класс соединений достаточно представлен (71 соединение) для построения индивидуальных локальных моделей. Статистические характеристики полученных QSAR моделей сложных эфиров приведены в таблице 6.

Таблица 6. Статистические характеристики QSAR моделей по острой токсичности сложных эфиров

№		R ²	Q ²	R ² _{test}	SEP _{ws}	SEP _{cv}	SEP _{ts}	R ² _{YR}
1	Модель 1	0,84	0,79	0,69	0,31	0,37	0,56	0,08
2	Модель 2	0,90	0,78	0,65	0,26	0,39	0,53	0,19
3	Модель 3	0,86	0,76	0,75	0,31	0,43	0,45	0,26
4	Модель 4	0,82	0,74	0,66	0,36	0,45	0,43	0,11
5	Модель 5	0,88	0,80	0,73	0,29	0,39	0,38	0,16
6	Модель 6 (консенсусная)	0,88	–	0,69	0,27	–	0,46	–

Помимо этого, был проведен сравнительный QSAR анализ с использованием экспертной системы «ACD/Percepta». Для сравнительного анализа было выбрано 10 наиболее токсичных соединений из изучаемой выборки с условием того, что соответствующий вид токсичности для данных веществ прогнозируется «ACD/Percepta» с допустимым индексом надежности. Стандартная ошибка предсказания консенсусной моделью при использовании симплексных дескрипторов составила 0.58, при использовании «ACD/Percepta» - 0.74.

Для 37 структурных фрагментов кислот и спиртов, входящих в состав исследуемых сложных эфиров, на основании консенсусной модели были определены их вклады и относительное влияние на величину острой токсичности (рисунок 6).

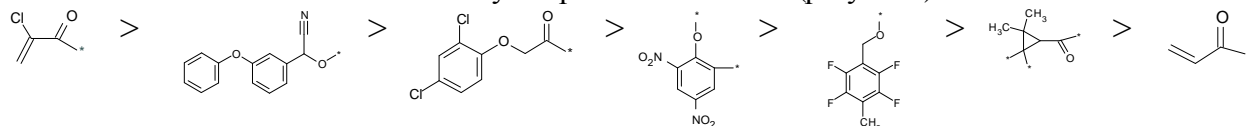


Рис.6. Влияние наиболее токсичных структурных фрагментов сложных эфиров на величину LD₅₀ при пероральном введении крысам. Вклад в повышение токсичности снижается в ряду фрагментов слева направо.

Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

Согласно полученным результатам, можно сделать вывод, что значительный вклад в повышение токсичности сложных эфиров оказывают производные акриловой кислоты, при этом хлорпроизводные акриловой кислоты более токсичны, чем ее другие производные. Замещение хлора на метильный фрагмент у эфиров акриловой кислоты приводит к значительному снижению токсичности.

На основании проведенного анализа можно отметить общую закономерность в проявлении острой токсичности для сложных эфиров: наличие ненасыщенных углеводородных фрагментов как в кислотной так в спиртовой частях сложных эфиров приводят к увеличению токсичности по сравнению с насыщенными фрагментами. Введение галогенов в указанные ненасыщенные фрагменты способствует еще большему повышению токсичности.

На основании полученной консенсусной модели проведен анализ относительных влияний физико-химических характеристик сложных эфиров на их острую токсичность,

результаты которого указывают на доминирующую роль электростатических факторов (50%). Также высока роль липофильности (28%) и индивидуальности атомов (15%). Электронная поляризуемость (5%) и индивидуальность атомов (2%) оказывают существенно меньшее влияние на проявление токсичности.

3.2.2.3. Углеводороды и их галогенпроизводные

В ходе QSAR анализа острой токсичности углеводородов и их галогенпроизводных (115 соединений) при пероральном способе введения крысам (LD_{50}) был получен ряд адекватных моделей, показатели которых и консенсусной модели приведены в таблице 7.

Таблица 7. Статистические характеристики QSAR моделей по острой токсичности углеводородов и их галогенпроизводных при пероральном введении крысам

№		R^2	Q^2	R^2_{test}	SEP_{ws}	SEP_{cv}	SEP_{ts}	R^2_{YR}
1	Модель 1	0,84	0,72	0,68	0,34	0,44	0,53	0,16
2	Модель 2	0,90	0,84	0,67	0,26	0,34	0,48	0,21
3	Модель 3	0,91	0,82	0,79	0,25	0,36	0,37	0,21
4	Модель 4	0,83	0,78	0,62	0,35	0,40	0,50	0,09
5	Модель 5	0,86	0,80	0,73	0,31	0,37	0,42	0,13
6	Модель 6 (консенсусная)	0,89	–	0,70	0,23	–	0,45	–

Так же был проведен сравнительный QSAR анализ с использованием «ACD/Percepta». Для сравнительного анализа было выбрано 10 наиболее токсичных соединений из изучаемой выборки с условием того, что соответствующий вид токсичности для данных веществ прогнозируется «ACD/Percepta» с допустимым индексом надежности. SEP консенсусной моделью в рамках симплексных дескрипторов составила 0.26, при использовании «ACD/Percepta» - 0.85.

На основании консенсусной модели определены вклады 22 структурных фрагментов и их влияние на острую токсичность (рисунок 7).

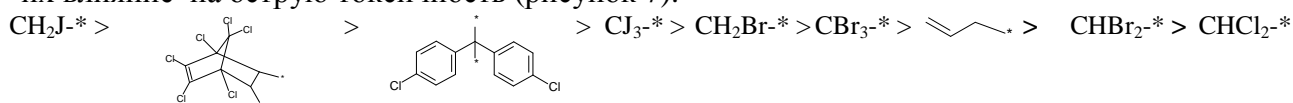


Рис.7. Влияние наиболее токсичных структурных фрагментов углеводородов и их галогенпроизводных на величину LD_{50} при пероральном введении крысам. Вклад в повышение токсичности снижается в ряду фрагментов слева направо. Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

Согласно полученным результатам значительный вклад в проявление токсичности углеводородов оказывают фрагменты, содержащие галогены. При этом среди структурно схожих галогенсодержащих фрагментов наибольший вклад оказывают фрагменты, содержащие йод. Величина вклада в токсичность увеличивается в ряду $F < Cl < Br < I$ содержащих углеводородных фрагментов, что также подтверждается данными [Лазарев Н. В., 1976], согласно которым механизм токсического действия соединений, содержащих эти фрагменты, заключается в биологическом дегалогенировании их в организме, легкость которого зависит от прочности связи галогена с углеродом, которая уменьшается при переходе от фтора к йоду. В ходе проведенного анализа влияния физико-химических характеристик исследуемых углеводородов и их галогенпроизводных на значения острой токсичности не выявлено определяющих факторов: электростатические факторы (39%), липофильность (28%), тип атомов (19%), электронная поляризуемость (14%).

3.3. Исследование репродуктивной токсичности.

При изучении репродуктивной токсичности (значения минимальной дозы, Lowest Effect Level, LEL) с помощью СУБД «Toxic v.1.1.5.b» было сформировано 9 выборок, отличающихся следующими критериями: 1) видом подопытного организма (крысы, кролики); 2) токсическими эффектами (изменения аппендикулярного скелета плода, изменение аксиального скелета плода, изменения веса плода за короткий период беременности, гибель зародыша на стадии преимплантации, постимплантации; гибель плода).

Ввиду небольшого количества изучаемых соединений для оценки предсказательной способности репродуктивной токсичности была использована процедура 5-folds. На основании полученных моделей были построены консенсусные модели.

Для указанных выборок с помощью 2D симплексных дескрипторов и метода PLS были построены QSAR модели, при этом только для одной выборки, состоящей из 53 соединений, для которых известны значения LEL, приводящей к выкидышам у крыс при введении токсикантов способом гаваж (gavage), были получены приемлемые статистические показатели, которые приведены в таблице 8.

Таблица 8. Статистические характеристики QSAR моделей для выборки, состоящей из 53 соединений с известными значениями LEL, приводящим к выкидышам у крыс при введении токсикантов способом гаваж.

№		R^2	Q^2	R^2_{test}	SEP_{ws}	SEP_{cv}	SEP_{ts}	R^2_{YR}
1	Модель 1	0,98	0,90	0,75	0,16	0,35	0,57	0,35
2	Модель 2	0,87	0,74	0,72	0,38	0,54	0,60	0,29
3	Модель 3	0,86	0,75	0,68	0,38	0,55	0,66	0,47
4	Модель 4	0,85	0,75	0,74	0,42	0,55	0,53	0,43
5	Модель 5	0,85	0,81	0,73	0,42	0,50	0,50	0,27
6	Модель 6 (консенсусная)	0,89	–	0,72	0,35	–	0,57	–

С целью выявления структурных факторов определяющих проявление репродуктивной токсичности соединений, на основании консенсусной модели было оценено влияние 34 фрагментов на величину LEL. Фрагменты, которые в наибольшей степени повышают репродуктивную токсичность, приведены на рисунке 8.

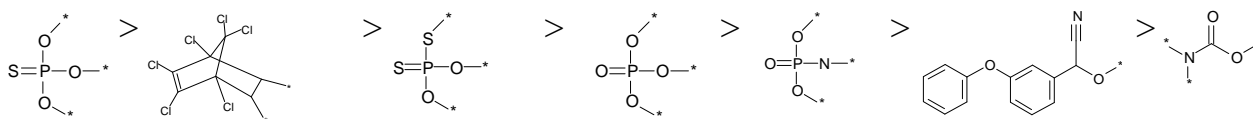


Рис.8. Влияние наиболее токсичных структурных фрагментов изучаемых соединений на репродуктивную токсичность. Вклад в повышение токсичности снижается в ряду фрагментов слева направо. Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

Как видно из рис. 8 значительный вклад в проявление репродуктивной токсичности оказывают фрагменты, содержащие остатки фосфорной кислоты и её производные, при этом замещение кислорода на атом серы способствует увеличению токсичности, а введение атома азота вместо кислорода наоборот, снижает репродуктивную токсичность.

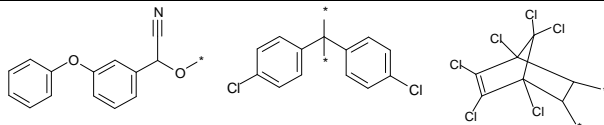
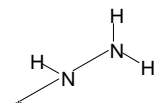
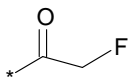
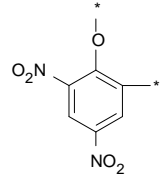
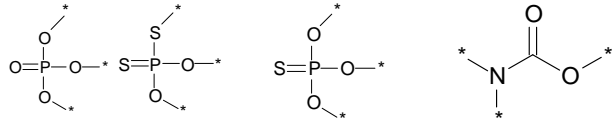
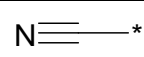
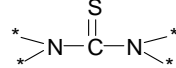
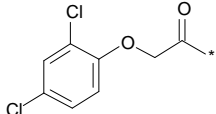
По результатам консенсусного моделирования был проведен анализ относительных влияний физико-химических характеристик атомов исследуемых соединений на репродуктивную токсичность. Показано, что основными факторами, определяющими репродуктивную токсичность исследуемых соединений являются электростатические факторы (38%), тип атомов (35%) и липофильность (22%). Меньшее влияние оказывает способность к образованию водородной связи (6%). Отсутствие доминирующего фактора, вероятно, связано с тем, что репродуктивная токсичность реализуется через значительное количество механизмов.

При помощи экспертной системы «PASS» (<http://pharmaexpert.ru/passonline>) были рассчитаны вероятности наличия и отсутствия различных видов репродуктивной токсичности исследуемых 53 соединений. Для большинства исследуемых соединений рассчитанные величины вероятности различных видов репродуктивной токсичности в значительной степени соответствуют рассчитанным нами и экспериментальными значениями минимальных доз токсикантов (LEL), приводящих к выкидышам у крыс. Таким образом, оба используемых подхода достаточно адекватно позволяют прогнозировать репродуктивную токсичность, что может быть использовано при комбинированной теоретической оценке репродуктивной токсичности новых веществ.

3.4. Создание набора структурных фильтров при оценке токсичности органических соединений.

Проведенный QSAR анализ острой и репродуктивной токсичности, описанный выше, позволил определить влияние структурных фрагментов и выделить те из них (таблица 9), которые устойчиво повышают острую и в некоторых случаях репродуктивную токсичность. Значительная токсичность соединений, содержащих выделенные нами фрагменты, подтверждается литературными источниками, где подробно описаны механизмы токсического действия.

Таблица 9. Структурные фрагменты, устойчиво повышающие токсичность.

Химическая структура фрагмента	Основной механизм токсического действия	Литературный источник
	Взаимодействие с ГАМК-рецепторами	Головко А.И., 1996.
	Ингибирование синтеза ГАМК	Куценко С.А., 2004
	Ингибирование цикла Кребса	
	Разобщение процессов биологического окисления и фосфорилирования	
	Ингибиторование холинэстеразы	
	Ингибирование в цепи дыхательных ферментов	Майский В.В., 2003
	Ингибирование тиропероксидазы	
	Нарушение окислительно-восстановительных процессов в ферментативных системах эритроцитов.	Вukowska В., 2006

Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

3.5. QSPR анализ липофильности и растворимости в воде для различных органических токсикантов

Молекулярная структура описывалась при помощи 2D симплексных дескрипторов, рассчитываемых программой «LSM», а также с целью сравнения - 2D дескрипторами, генерируемыми программой «Dragon». В качестве статистического метода построения QSPR моделей был выбран RF. Параметры QSPR моделей и их статистические характеристики приведены в таблице 10.

Таблица 10. Статистические характеристики QSPR моделей, построенные RF.

№	Изучаемое физическое свойство	Кол-во соединений в выборке (обучающая/тестовая)	R ² _{oob}	R ² _{test}	Программа, генерирующая дескрипторы
1	lg P	979(784/195)	0,85	0,87	LSM
			0,86	0,90	Dragon
2	S _w при 25 °С	589(471/118)	0,78	0,83	LSM
			0,83	0,87	Dragon

С целью сравнительного QSPR анализа и структурной интерпретации нами для вышеуказанных выборок по липофильности и растворимости в воде были построены модели с помощью программы «SiRMS-SPCI».

Статистические показатели полученных моделей приведены в таблице 11. Из-за низкой предсказательных способностей PLS моделей, их не включали в консенсусные модели. Интерпретацию проводили по консенсусным моделям. В ходе интерпретации были определены вклады в липофильность и растворимость в воде для более чем 70 молекулярных фрагментов. Фрагменты, которые в наибольшей степени повышают липофильность и растворимость в воде, соответственно приведены на рисунке 9 и 10.

Таблица 11. Статистические характеристики QSPR моделей, построенных при помощи программы «SiRMS-SPCI»

Метод	Изучаемое физическое свойство	
	lg P	S _w при 25 °С
	R ² _{test}	
RF	0,83	0,78
GBM	0,85	0,79
SVM	0,81	0,73
PLS	0,70	0,57
consensus	0,83	0,75

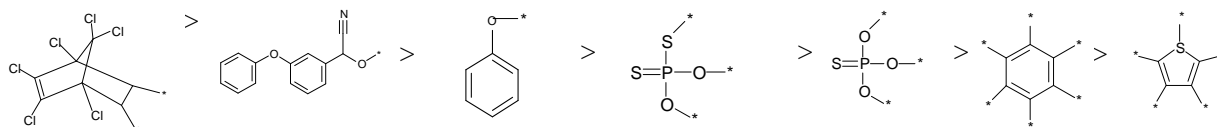


Рис.9. Влияние наиболее значимых структурных фрагментов изучаемых соединений на липофильность. Вклад в повышение липофильности снижается в ряду фрагментов слева направо. Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

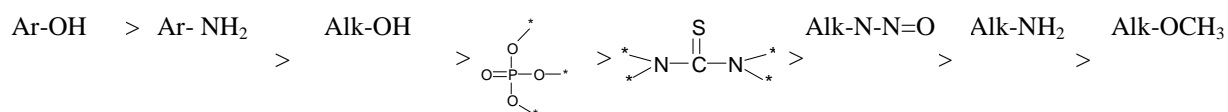


Рис.10. Влияние наиболее значимых структурных фрагментов изучаемых соединений на растворимость в воде. Вклад в повышение растворимости в воде снижается в ряду фрагментов слева направо. Символ «*» в приведенных структурах фрагментов соответствует месту связи данного фрагмента с любой частью молекулы.

По результатам проведенной структурной интерпретации видно, что существует определенная симбатность между влиянием фрагментов на токсичность и липофильность. По всей видимости, это связано с описанной выше значительной ролью липофильности в проявлении различных видов токсичности.

В качестве соединений для дополнительного сравнительного QSPR анализа были выбраны вещества из так называемого списка стойких органических загрязнителей (Persistent Organic Pollutants, POP, <http://chm.pops.int/>). Среди соединений из списка POP было выбрано 10 веществ, для которых известны экспериментальные значения липофильности и растворимости в воде при 25 °С. Для сравнительного анализа использованы программы

«HyperChem 6.01», «ACDLabs 10», «EPI Suite 4.10», «ALogPS 3.0». Результаты анализа приведены в таблице 12.

Таблица 12. Сравнительный QSPR анализ липофильности и растворимости в воде.

SEP	lgP					lg S _w , при 25 °С		
	LSM	ACDLabs	HyperChem	EPI Suite	ALogPS	LSM	EPI Suite	ALogPS
SEP	0,72	0,93	1,77	0,31	0,61	0,94	1,17	1,54

Из приведенных результатов видно, что среди выбранных программ при расчете липофильности для выбранных веществ наилучшей прогнозирующей способностью обладают «EPI Suite 4.10», «ALogPS 3.0», в то время как при прогнозировании растворимости в воде наибольшей точностью обладает модель, построенная с использованием 2D симплексных дескрипторов («LSM») и метода RF.

4. Экспертная система прогнозирования токсичности, растворимости в воде, липофильности органических соединений «ToxExpert»

Экспертная система «ToxExpert» предназначена для внеэкспериментального скрининга опасности органических соединений. Экспертная система представляет собой программный комплекс, состоящий из двух модулей:

- системы управления базами данных «Toxic v.1.1.5.b»;
- программного комплекса «HIT QSAR Expert system».

Программный комплекс «HIT QSAR Expert system» на основании описанных в разделе 3 QSAR/QSPR моделей с использованием СПМС и метода RF позволяет для органических веществ провести прогноз острой токсичности, липофильности и растворимости в воде при 25 °С. Прогноз осуществляется с учетом областей применимости указанных моделей. Для прогнозирования химическую структуру молекулы в виде файла (формат - *.mol2, *.ml2, *.mol, *.HIN, *.HCS, *.PDB, *.SMD и др) выбирают через меню File-Select..., далее переходят в меню Predict и выбирают необходимое прогнозируемое свойство. В программе реализована возможность прогноза не только для отдельных молекул, а также для целых баз соединений, сохраненных в *.SDF формате. Результаты прогноза, которые при необходимости могут быть легко перенесены в другие приложения через буфер обмена Windows, изображаются в соответствующей таблице главного окна программы.

СУБД «Toxic v.1.1.5.b» содержит информацию по острой и некоторым видам репродуктивной токсичности, липофильности и растворимости в воде (при 25°С), химическим структурам для 2067 органических соединений. Все данные снабжены ссылками на источники информации. В СУБД «Toxic v.1.1.5.b» реализована возможность поиска соединений по названию и CAS номеру.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что применение 2D симплексного представления молекулярной структуры и методов PLS, RF позволило разработать адекватные QSAR/QSPR модели ($R^2_{\text{test}} = 0,53-0,87$), связывающие химическую структуру органических веществ с острой, репродуктивной токсичностью для мышей и крыс при различных способах введения, а также липофильностью, растворимостью в воде.

2. На основании полученных моделей определено влияние структурных фрагментов на проявление острой и репродуктивной токсичности, липофильности, растворимости в воде для выборок изучаемых соединений, в ходе которого установлено, что:

- значительно повышают острую и репродуктивную токсичность фрагменты, представляющие собой производные карбаминовой кислоты, α -циано-3-феноксипропилового спирта, гексахлорбициклические диеновые радикалы, нитрилы;
- способствуют проявлению острой токсичности молекулярные фрагменты, представляющие собой производные гидразина, монофторуксусной, дихлорфеноксипропилового спирта, тиомочевина, производные динитрофенола, тетрафтор-4-

метилбензилового спирта, хлорпроизводные акриловой кислоты, а также фрагменты, содержащие дихлордифенилметановые и монойодметильные радикалы;

- значительный вклад в проявление токсичности углеводов оказывают фрагменты, содержащие галогены. При этом среди структурно схожих галогенсодержащих фрагментов наибольший вклад оказывают фрагменты, содержащие йод. Величина вклада в острую токсичность увеличивается в ряду $F < Cl < Br < I$ содержащих углеводородных фрагментов;

- для соединений, представляющих собой сложные эфиры, ненасыщенные углеводородные фрагменты кислот и спиртов более токсичны по сравнению с насыщенными фрагментами. Введение галогенов в ненасыщенные фрагменты способствует повышению токсичности;

- фрагменты, содержащие остатки фосфорной кислоты и её производные, вносят значительный вклад в проявление репродуктивной токсичности. При этом замещение кислорода на атом серы способствует увеличению токсичности, а введение атома азота вместо кислорода в указанных фрагментах, наоборот, снижает репродуктивную токсичность.

- значительная часть структурных фрагментов, увеличивающих липофильность, также способствуют повышению острой и репродуктивной токсичности.

3. На основании полученных QSAR моделей проведен анализ относительных влияний физико-химических характеристик молекул изучаемых соединений на их острую и репродуктивную токсичность, при этом показано, что при различных способах введения происходят изменения влияний физико-химических характеристик молекул на острую токсичность соединений. При всех способах введения доминирующую роль играют электростатические факторы. Помимо этого, высока роль липофильности, что, вероятно, связано с процессом пассивной диффузии соединений через мембрану клеток при всасывании в органах и тканях. Кроме того, чем выше растворимость вещества в липидах, тем хуже оно выводится из организма. Для острой токсичности при переходе от перорального и внутривенного к ингаляционному способу введения увеличивается значимость водородных связей. Это может быть связано с тем, что при ингаляционном способе введения возрастает образование ассоциатов токсикантов с фармакодинамически активными структурами организма (ферментами, рецепторами и т.д.) за счет водородных связей.

4. Создана экспертная система внеэкспериментального скрининга экологической опасности химических соединений «ToxExpert», позволяющая с учетом областей применимости предложенных моделей проводить прогноз острой токсичности, липофильности и растворимости в воде органических соединений. Экспертная система включает в себя также СУБД «Toxic v.1.1.5.b», которая содержит экспериментальную информацию по острой и некоторым видам репродуктивной токсичности, липофильности и растворимости в воде, химическим структурам 2067 органических соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. Polischuk P., Tinkov O., Khristova T., et al. Structural and Physico-Chemical Interpretation (SPCI) of QSAR Models and Its Comparison with Matched Molecular Pair Analysis. // J. Chem. Inf. Model. – 2016- Vol.56 (8)-P.1455–1469.

2. Tinkov O.V., Ognichenko L.N., Kuz'min V.E., et al. Computational Assessment of Environmental Hazards of Nitroaromatic Compounds: Influence of the Type and Position of Aromatic Ring Substituents on Toxicity // J. Struct Chem.-2016-Vol.27-P.191-198.

3. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Кузьмин В.Е. QSAR исследование острой токсичности органических кислот и их производных при внутрибрюшинном способе введения мышам. Химико-фармацевтический журнал. -2015- Том 49- №2-С. 34-40.

4. Тиньков О.В., Муратов Е.Н., Артеменко А.Г., Кузьмин В.Е. Изучение и прогнозирование репродуктивной токсичности органических соединений различных классов

на основе 2D симплексного представления молекулярной структуры //Химико-фармацевтический журнал -2013. - Том. 47. - №8. - С. 30-36.

5. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Кузьмин В.Е., Огниченко Л.Н. Исследование острой токсичности сложных эфиров на основе 2D-симплексного представления молекулярной структуры //Журнал Сибирского федерального университета. Серия Химия. -2013. - Том. 6. - №1. - С. 65-75.

6. Тиньков О.В., Муратов Е.Н., Кузьмин В.Е. Применение QSAR методов для изучения и прогнозирования репродуктивной токсичности// Новые химико-фармацевтические технологии: сб. науч. трудов. N76 Вып. 184 под общ. ред. Г. В. Авраменко, А. Е. Коваленко. –М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2012. – С. 258–262. ISBN 978-5-7237-1006-1.

7. Тиньков О.В., Кузьмин В.Е. Анализ и прогнозирование репродуктивной токсичности// Тез. Всероссийской научно - практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения». – Пермь. – 2012. – С. 219–222.

8. Тиньков О.В., Муратов Е.Н., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Кузьмин В.Е. QSAR анализ пренатальной токсичности органических соединений // Тез. XIV Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2012». - Тула – Ясная Поляна – Куликово Поле. – 2012. – С.250.

9. Тиньков О.В., Кузьмин В.Е. Альтернативные методы изучения и прогнозирования репродуктивной токсичности // Тез. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки». – Ярославль. – 2012. – С. 352–353.

10.Тиньков О.В., Полищук П.Г. Анализ связи структура-токсичность органических соединений // Тез. XIII конференции молодых ученых и студентов-химиков южного региона Украины. – Одесса. – 2012. – С.35.

11. Тиньков О.В., Муратов Е.Н. Исследование пренатальной токсичности в рамках симплексного представления молекулярной структуры //Тез. VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012». - Санкт-Петербург. – 2012. – С.471–472.

12. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Огниченко Л.Н., Кузьмин В.Е.. QSAR исследование острой токсичности органических кислот и их производных// Тез. VI Всеукраинской научной конференции студентов, аспирантов, молодых ученых с международным участием «Химические проблемы современности».- Донецк. – 2012. – С. 73.

13.Тиньков О.В. Кузьмин В.Е. QSAR моделирование острой и репродуктивной токсичности // Тез. Научно-технической конференции «Информатика, математика, автоматика:2012». - Сумы. – 2012. – С.216.

14. Тиньков О.В., Муратов Е.Н., Кузьмин В.Е. Количественная оценка влияния структурных факторов на пренатальную токсичность органических соединений различных классов //Сборник материалов Всероссийской молодежной конференция «Инновации в химии: достижения и перспективы» -Казань.- 2012. С.58-60

15. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Огниченко Л.Н., Кузьмин В.Е. Анализ влияния структурных факторов на острую токсичность органических кислот // Вестник кемеровского государственного университета. – 2012. - №4 (52). - Том.1. – С. 280-283.

16. Тиньков О.В., П.Г. Полищук, Кузьмин В.Е. Изучение и прогнозирование острой токсичности углеводов и их галогенпроизводных с помощью метода QSAR // Химия в интересах устойчивого развития. – 2012. - №20. - С. 497-502.

17. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Кузьмин В.Е. Исследование острой токсичности и физико-химических свойств органических соединений //Журнал Сибирского федерального университета. Серия Химия. -2012. - Том. 5. - №1. - С. 95-104.

18. Tinkov O.V., Artemenko A.G., Ognichenko L.N., Polischuk P.G., Kuz'min V.E. The

investigation of acute toxicity and physical-chemical properties of organic substances on the base of 2D simplex representation of molecular structure // Abstracts International congress on organic chemistry. –Kazan. –2011.– P.386.

19. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Огниченко Л.Н., Кузьмин В.Е. Исследование токсических свойств органических соединений методами QSAR на основе симплексного представления молекулярной структуры// Тез. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Волгоград. – 2011. – С.599.

20. Tinkov O.V., Artemenko A.G., Ognichenko L.N., Polischuk P.G., Kuz'min V.E. The prediction of acute toxicity and physical-chemical properties on the base of simplex representation of molecular structure // Abstracts 4TH International symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry». – Lviv. – 2011 – P.151.

21. Тиньков О.В., Кузьмин В.Е. Экспертная система для внеэкспериментального скрининга экологической опасности химических соединений // Тез. V Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Химия в современном мире». - Санкт- Петербург. – 2011. – С. 424-426.

22. Тиньков О.В., Артеменко А.Г., Огниченко Л.Н., Полищук П.Г., Кузьмин В.Е. QSAR анализ токсичности *in vivo* органических соединений различных классов // Мат. IV Международной научной конференции студентов, магистрантов и аспирантов «Региональные экологические проблемы». – Одесса. – 2011. – С.188.

23. Тиньков О.В., Кузьмин В.Е., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Огниченко Л.Н. Количественная оценка влияния структурных факторов на токсичность органических соединений различных классов// Тез. XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2011. – С. 515–516.

24. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Муратов Е.Н, Кузьмин В.Е. Инварианты молекулярных графов как дескрипторы для прогнозирования токсичности органических соединений // Доклады одесского семинара по дискретной математике. – 2011. – №11– С. 62-65.

25. Тиньков О.В., Полищук П.Г., Артеменко А.Г., Огниченко Л.Н., Кузьмин В.Е. Альтернативные методы изучения и прогнозирования токсичности органических соединений // Вестник Приднестровского Государственного Университета. –2011.-№2. – С. 112-118.

26.Тиньков О.В. Огниченко Л.Н., Полищук П.Г. Электронная база данных «Toxic» как элемент экспертной системы внеэкспериментального скрининга экологической опасности химических соединений // Тез. XIII конференции молодых ученых и студентов-химиков южного региона Украины. – Одесса. – 2010. – С.30

27. Тиньков О.В., Огниченко Л.Н., Кузьмин В.Е. Электронная база данных по токсичности органических веществ «Toxic v.1.1.4» //Мат. междунар. конф. «Бассейн реки Днестр: «Экологические проблемы и управление трансграничными природными ресурсами»». – Тирасполь. – 2010. – С. 125–128.