

УДК 544.165

**МОДЕЛИ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ СВЯЗЬ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ РЫБ****<sup>1</sup>Раевский О.А., <sup>1</sup>Раевская О.Е., <sup>1</sup>Григорьев В.Ю., <sup>1</sup>Раздольский А.Н., <sup>2</sup>Григорьева Л.Д.**<sup>1</sup>ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» РАН, Черноголовка,  
e-mail: rasd@ipac.ac.ru;<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Работа посвящена QSAR-моделированию хронической токсичности органических соединений по отношению к рыбам. Для исследования использовали данные по хронической токсичности (NOEC) 29 соединений по отношению к тупоголовому голяну (*Pimephales promelas*), а также величины острой токсичности (LC<sub>50</sub>) для гуппи (*Poecilia reticulata*), тупоголового голяна (*Pimephales promelas*), радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) и для дафнии магна (*Daphnia magna*), которые были заимствованы из собственных работ и литературных данных. Структуру химических соединений описывали с помощью дескрипторов, которые рассчитывали с использованием компьютерных программ HYBOT, SLIPPER и DRAGON. Статистическое моделирование проводили на основе линейного регрессионного анализа. В результате были созданы три регрессионные модели хронической токсичности органических соединений неспецифического типа действия по отношению к тупоголовому голяну (*Pimephales promelas*) с использованием: 1) экспериментальных и рассчитанных значений коэффициента распределения соединений в системе октанол – вода; 2) экспериментальных значений острой токсичности для гуппи, тупоголового голяна, радужной форели и дафнии магна 3) физико-химических дескрипторов. Установлено, что QSAR-модель на основе физико-химических дескрипторов обладает ясным физическим смыслом и обеспечивает возможность описания хронической токсичности как баланс двух типов межмолекулярных взаимодействий: ван-дер-ваальсовых и водородных связей. Для количественного описания ван-дер-ваальсовых сил использовали молекулярную полярность. Способность органических соединений к образованию H-связей оценивали с помощью H-акцепторных дескрипторов. Сконструированные статистические модели могут быть использованы для предварительной оценки хронической токсичности органических соединений неспецифического типа действия по отношению к тупоголовому голяну (*Pimephales promelas*).

**Ключевые слова:** неспецифическая токсичность, КССА**MODELS OF QUANTITATIVE STRUCTURE – ACTIVITY RELATIONSHIP  
OF NONSPECIFIC CHRONIC TOXICITY OF ORGANIC COMPOUNDS FOR FISHES****<sup>1</sup>Raevskiy O.A., <sup>1</sup>Raevskaya O.E., <sup>1</sup>Grigorev V.Yu., <sup>1</sup>Razdolskiy A.N., <sup>2</sup>Grigoreva L.D.**<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Physiologically Active Compounds»  
of Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, e-mail: rasd@ipac.ac.ru;<sup>2</sup>Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow

The work is devoted to QSAR modeling of chronic toxicity of organic compounds in relation to fish. For the study, we used data on chronic toxicity (NOEC) of 29 compounds with respect to fathead minnow (*Pimephales promelas*), as well as acute toxicity values (LC<sub>50</sub>) for guppy (*Poecilia reticulata*), fathead minnow (*Pimephales promelas*), rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), and for daphnia (*Daphnia magna*), which were taken from our own works and published data. The structure of chemical compounds was described using descriptors, which were calculated using the HYBOT, SLIPPER, and DRAGON computer programs. Statistical modeling was performed based on linear regression analysis. As a result, three regression models were created of chronic toxicity of organic compounds of a nonspecific type of action with respect to fathead minnow using: 1) experimental and calculated values of the distribution coefficient of compounds in the octanol – water system; 2) experimental values of acute toxicity for guppy, fathead minnow, rainbow trout and daphnia magna 3) physico-chemical descriptors. It was established that the QSAR model based on physicochemical descriptors has a clear physical meaning and makes it possible to describe chronic toxicity as a balance of two types of intermolecular interactions: van der Waals and hydrogen bonds. Molecular polarizability was used to quantitatively describe the van der Waals forces. The ability of organic compounds to form H-bonds was evaluated using H-acceptor descriptors. The constructed statistical models can be used for a preliminary assessment of the chronic toxicity of organic compounds of a nonspecific type of action with respect to fathead minnow (*Pimephales promelas*).

**Keywords:** nonspecific toxicity, QSAR

Ввиду непрерывного расширения ассортимента и объема применяемых органических химических соединений в промышленности, сельском хозяйстве и медицине, приобретает особую значимость оценка токсического их воздействия на окружающую среду и обитающие в ней

живые организмы. К сожалению, только небольшая часть уже используемых соединений имеет какие-либо экспериментальные токсикологические характеристики. Это связано со значительной стоимостью таких экспериментальных оценок и необходимостью привлечения

больших количеств живых подопытных объектов. Существенно улучшить сложившуюся ситуацию может проведение систематических исследований количественных взаимосвязей между структурой соединений и их активностью (КССА) с последующим использованием результатов моделирования для расчета токсичности новых веществ.

Среди тест-объектов для оценки токсического воздействия химических соединений на окружающую среду часто используют водные организмы, включая различные бактерии, рыбы, рачки. Подавляющая часть опубликованных обширных КССА исследований с указанными водными организмами в настоящее время связана с острой токсичностью с использованием экспериментальных значений LC50 (концентрации соединений, приводящие к гибели 50% испытываемых организмов в течение установленного периода времени). Одним из направлений работы Отдела компьютерного молекулярного дизайна ИФАВ РАН является КССА моделирование токсичности органических соединений для водных организмов [1–3]. В качестве активности использовались данные по острой токсичности по отношению к рыбам: гуппи (*Poecilia reticulata*), тупоголовому гольяну (ТГ) (*Pimephales promelas*), радужной форели (РФ) (*Oncorhynchus mykiss*) и рачкам дафнии magna (*Daphnia magna*) (ДМ). В результате этой работы были получены устойчивые прогностические классификационно-регрессионные КССА модели острой токсичности большого ряда органических соединений по отношению к указанным биологическим объектам на основе концепции структурного и физико-химического сходства [1–3]. В случае ДМ сотрудничество с Институтом озераведения РАН привело к обширному КССА исследованию с использованием современных компьютерных технологий на базе собственных экспериментальных данных по острой токсичности для 443 органических соединений [4].

Острая токсичность оценивается как результат воздействия химических соединений на организмы в течение короткого периода времени и является важной характеристикой при экстремальных ситуациях. Не менее важной характеристикой опасности химических соединений для окружающей среды является хроническая токсичность, связанная с длительным воздействием веществ на тестируемый организм. Такие воздействия могут быть вызваны деятельностью химических предприятий и промышленности в целом.

Количественная оценка хронической токсичности является намного более длительной и дорогостоящей процедурой по сравнению с острой токсичностью. В качестве количественной меры хронической токсичности обычно используются концентрации соединений, при которых эффект не наблюдается (NOEC, No Observed Effect Concentration).

В настоящее время, как было отмечено в публикациях [5–7], нет стабильных предсказательных КССА моделей хронической токсичности химических соединений для рыб, особенно с использованием ясных физико-химических дескрипторов, а созданная в Агентстве окружающей среды США компьютерная программа ECOSAR [8] оценивает величины NOEC на основе параметра липофильности  $K_{ow}$  (коэффициент распределения вещества в системе *n*-октанол – вода) или фиксированного соотношения LC50/NOEC весьма приближенно.

Цель исследования: настоящее сообщение посвящено КССА моделированию хронической токсичности органических соединений для рыб на основе ряда физико-химических дескрипторов, включая экспериментальные и рассчитанные величины липофильности.

#### Материалы и методы исследования

В работе использовались данные по хронической токсичности log(NOEC) (NOEC, ммоль/л, время воздействия 21 день) 29 соединений по отношению к тупоголовому гольяну, взятые из работы [9]. Величины острой токсичности log(LC<sub>50</sub>) (LC<sub>50</sub>, ммоль/л, 96 час. для гуппи, тупоголового гольяна, радужной форели и LC<sub>50</sub>, ммоль/л, 24 часа для рачка дафнии magna заимствованы из публикаций [1, 4]).

Для описания структуры химических соединений было использовано 5 физико-химических дескрипторов, рассчитанных на основе ряда компьютерных программ: logP<sub>slip</sub> – десятичный логарифм расчетного коэффициента распределения вещества в системе октанол – вода (Slipper[10]), AlogP – десятичный логарифм расчетного коэффициента распределения вещества в системе октанол – вода (DRAGON[11], методика расчета Ghose – Crispin), MlogP – десятичный логарифм расчетного коэффициента распределения вещества в системе октанол – вода (DRAGON[11], методика расчета Moriguchi),  $\alpha$  – молекулярная поляризуемость ( $\text{\AA}^3$ ) (HYBOT[13]),  $\sum Ca$  – сумма N-акцепторных свободноэнергетических дескрипторов (HYBOT [13]). Кроме того, в работе были использованы экспе-

риментальные величины  $\log K_{ow}$ , взятые из статьи [9].

Все статистические расчеты были выполнены с помощью программы SVD [12]. В качестве статистических характеристик в настоящей работе фигурировали:  $N$  – число соединений,  $R^2$  – квадрат коэффициента корреляции,  $R^2_{cv}$  – квадрат коэффициента корреляции при кросс-валидации с выбором по одному, RMSE-среднеквадратичная ошибка,  $RMSE_{cv}$  – среднеквадратичная ошибка при кросс-валидации с выбором по одному,  $F$  – критерий Фишера.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Одним из методов оценки хронической токсичности органических соединений является определение её связи с липофильностью. Так, в работе [9] была получена модель зависимости хронической токсичности 19 соединений, составляющих обучающую выборку, от экспериментальных величин липофильности с хорошими статистическими характеристиками. Нами была подтверждена работоспособность этой модели для расширенного ряда из 29 веществ, включая тестовую выборку из 10 соединений:

$$\log(\text{NOEC})_{\text{TГ}} = 0,71(\pm 0,14) - 0,913(\pm 0,046) \log K_{ow\text{эксп}}, \quad (1)$$

$$N = 29; R^2 = 0,935; R^2_{cv} = 0,924;$$

$$RMSE = 0,30; RMSE_{cv} = 0,32; F = 388,6.$$

Статистические критерии уравнения (1) очень хорошие. При этом значение  $RMSE_{cv}$  составляет примерно 10% от общего интервала изменения NOEC в изученном ряду соединений. Это свидетельствует об устойчивом характере выявленной корреляции. Вместе с тем эта модель имеет два существенных недостатка. Во-первых, это соотношение не «структура – свойство», а «свойство – свойство», и понять механистическое содержание этой корреляции весьма затруднительно. Во-вторых, в уравнении (1) используется экспериментально определенный параметр  $K_{ow}$ . Это означает, что для оценки хронической токсичности нового соединения необходимо его синтезировать, затем измерить величину  $K_{ow}$  и после этого использовать уравнение (1) для расчета величины  $\log(\text{NOEC})$ .

Следует отметить, что второй недостаток уравнения (1) достаточно легко устраним. В настоящее время существует целый ряд компьютерных программ, рассчитывающих коэффициенты распределения в си-

стеме *n*-октанол – вода. Уравнения, связывающие эти дескрипторы с хронической токсичностью, представлены ниже:

$$\log(\text{NOEC})_{\text{TГ}} = 0,78(\pm 0,21) - 0,920(\pm 0,066) \log P_{\text{slip}}, \quad (2)$$

$$N = 29; R^2 = 0,877; R^2_{cv} = 0,855;$$

$$RMSE = 0,42; RMSE_{cv} = 0,44; F = 159,9,$$

$$\log(\text{NOEC})_{\text{TГ}} = 1,01(\pm 0,17) - 1,034(\pm 0,057) M \log P, \quad (3)$$

$$N = 29; R^2 = 0,925; R^2_{cv} = 0,915;$$

$$RMSE = 0,33; RMSE_{cv} = 0,34; F = 332,3,$$

$$\log(\text{NOEC})_{\text{TГ}} = 0,85(\pm 0,16) - 1,065(\pm 0,058) A \log P, \quad (4)$$

$$N = 29; R^2 = 0,927; R^2_{cv} = 0,915;$$

$$RMSE = 0,32; RMSE_{cv} = 0,34; F = 341,0.$$

Из полученных данных следует, что в случае использования значений коэффициента распределения октанол – вода, рассчитанных программой SLIPPER, коэффициенты уравнения (2) практически совпадают с коэффициентами уравнения (1). Однако статистические критерии несколько хуже. В уравнениях (3) и (4) коэффициенты несколько отличаются от коэффициентов уравнения (1). При этом статистические критерии уравнений (1), (3) и (4) практически одинаковы. Полученные результаты демонстрируют возможность замены экспериментальных значений липофильности на соответствующие расчетные величины.

Другой способ оценки хронической токсичности химических соединений связан с ее корреляцией с соответствующими данными по острой токсичности. Сопоставление данных публикаций [1] и [9] позволило выявить 20 соединений, имеющих общие данные по острой и хронической токсичности при воздействии на тупоголового голяна. Соответствующее уравнение приведено ниже:

$$\log(\text{NOEC})_{\text{TГ}} = -1,01(\pm 0,07) + 1,051(\pm 0,063) \log(\text{LC}_{50})_{\text{TГ}}, \quad (5)$$

$$N = 20; R^2 = 0,939; R^2_{cv} = 0,926;$$

$$RMSE = 0,27; RMSE_{cv} = 0,29; F = 277,6.$$

Статистические критерии уравнения (5) лучше по сравнению с уравнениями (1)–(4). А коэффициенты уравнения (5) свидетельствуют о том, что концентрация порога чувствительности хронической токсичности NOEC для тупоголового гольяна примерно в 10 раз ниже концентрации острой токсичности (LC<sub>50</sub>)ТГ.

В работе [1] были установлены хорошие корреляции межвидовой острой токсичности для различных рыб. Поэтому в этой работе мы решили также использовать данные (таблица) не только тупоголового гольяна, но и радужной форели, гуппи и дафнии магна [4].

Результаты корреляции острой токсичности указанных рыбок и рачка дафния магна с хронической токсичностью для тупоголового гольяна приведены ниже:

$$\log(\text{NOEC})\text{ТГ} = -1,03(\pm 0,08) + 1,05(\pm 0,07) \log(\text{LC}_{50})_{\text{Г}} \quad (6)$$

$$N = 19; R2 = 0,934; R2_{cv} = 0,920;$$

$$\text{RMSE} = 0,30; \text{RMSE}_{cv} = 0,31; F = 238,7,$$

$$\log(\text{NOEC})\text{ТГ} = -0,37(\pm 0,25) + 1,10(\pm 0,15) \log(\text{LC}_{50})_{\text{ФФ}}, \quad (7)$$

$$N = 9; R2 = 0,888; R2_{cv} = 0,786;$$

$$\text{RMSE} = 0,30; \text{RMSE}_{cv} = 0,36; F = 55,7,$$

$$\log(\text{NOEC})\text{ТГ} = -1,54(\pm 0,08) + 0,85(\pm 0,07) \log(\text{LC}_{50})_{\text{ДМ}}, \quad (8)$$

$$N = 17; R2 = 0,912; R2_{cv} = 0,889;$$

$$\text{RMSE} = 0,30; \text{RMSE}_{cv} = 0,32; F = 157,0.$$

Статистические характеристики уравнений (5)–(7) имеют близкие значения. При этом угловые коэффициенты практически совпадают. А уменьшение величины свободного члена для радужной форели (уравнение (7)) может быть связано с небольшим объемом выборки. В случае же корреляции дафнии и тупоголового гольяна можно утверждать наличие существенной разницы в значениях коэффициентов корреляции по сравнению с аналогичными параметрами уравнения для гуппи и тупоголового гольяна (ср. (6) и (8)). Что, очевидно, связано с существенным отличием в строении этого водного организма и рыб.

Следует также отметить, что уравнения (5)–(8) отражают взаимосвязь свойство –

свойство, и для их использования необходима оценка экспериментальных значений острой токсичности соединений в отношении рыбок или рачка. Это существенно ограничивает применимость указанных уравнений для практической работы по изучению хронической токсичности.

Разумной альтернативой для КССА моделей «свойство – свойство» являются модели «структура – свойство» с использованием теоретически рассчитываемых дескрипторов для описания структуры. Ранее в работе [1] были получены статистически значимые регрессионные модели между двумя физико-химическими дескрипторами:  $\alpha$  и  $\sum \text{Ca}$  и острой токсичностью ряда органических соединений по отношению к гуппи, тупоголовому гольяну, радужной форели и дафнии магна.

Это послужило основанием в данной работе для установления корреляции хронической токсичности тупоголового гольяна с указанными дескрипторами. Соответствующее уравнение приведено ниже:

$$\log(\text{NOEC})\text{ТК} = 0,48(\pm 0,21) - 0,220(\pm 0,010)\alpha + 0,89(\pm 0,10)\sum \text{Ca}, \quad (9)$$

$$N = 29; R2 = 0,899; R2_{cv} = 0,823;$$

$$\text{RMSE} = 0,39; \text{RMSE}_{cv} = 0,48; F = 116,2.$$

Статистические критерии уравнения (9) весьма хорошие, RMSE близко к ошибке экспериментального определения. Достоинством этого уравнения является то, что для его конструирования не требуются экспериментальные значения. Кроме того, возможно обсуждение механизического содержания эффекта хронической токсичности. Коэффициенты при используемых двух физико-химических дескрипторах имеют противоположные знаки. И поскольку сами значения дескрипторов всегда имеют положительное значение, можно утверждать, что эффекты, описываемые этими дескрипторами, компенсируют друг друга. При этом молекулярная поляризуемость, имея отрицательное значение коэффициента, приводит к уменьшению NOEC и к увеличению хронической токсичности. В то время как Н-акцепторная способность органических соединений увеличивает величину NOEC, что уменьшает хроническую токсичность. Представляется, что полученная механистическая модель, основанная на двух дескрипторах, может использоваться для целенаправленного моделирования вкладов указанных взаимодействий с целью получения оптимальных результатов.

Значения физико-химических дескрипторов и токсичности соединений, вызывающих неполярный наркоз

№	Наименование	$\alpha$	$\sum Ca$	$\log K_{ow}$	$\log P_{slip}$	MlogP	AlogP	$\log(NOEC)_{TK}$	$\log(LC_{50})_{Гулли}$	$\log(LC_{50})_{TK}$	$\log(LC_{50})_{РФ}$	$\log(LC_{50})_{DM}$
1	Тетрагидрофуран	7,977	1,66	0,46	0,60	0,408	0,511	0,48	1,48	1,48		
2	2-Феноксиэтанол	15,015	2,86	1,16	0,99	1,312	1,274	-0,43	0,40	0,4		
3	Дихлорметан	6,495	0,30	1,25	1,97	1,364	1,073	-0,01	0,59	0,59		1,63
4	1,2-Дихлорэтан	8,300	0,78	1,48	1,58	1,817	1,510	-0,53	0,06	0,14	-0,64	1,39
5	1,1,2-Трихлорэтан	10,228	0,68	1,89	1,97	2,226	1,955	-1,35	-0,18	-0,21		-0,09
6	1,2-Дихлорпропан	10,135	0,75	1,98	1,99	2,226	1,877	-1,27	-0,01	0,05		-0,34
7	1,4-Диметоксибензол	14,652	1,89	2,04	2,00	1,580	1,797	-0,92	-0,07	-0,07		
8	1,1,2,2-Тетрахлорэтан	12,156	0,60	2,39	2,45	2,604	2,399	-2,08	-0,77	-0,92		-0,45
9	Толуол	12,269	0,53	2,73	2,82	2,608	2,316	-1,82	-0,13	-0,43	-1,2	0,2
10	Транс-1,2-Дихлорциклогексан	14,866	0,76	3,21	3,37	2,899	2,941	-2,40		-0,92		
11	Пентахлорэтан	14,084	0,37	3,22	3,28	2,957	2,888	-2,35	-1,26	-1,43		-0,97
12	Бензиловый эфир	24,401	3,08	3,31	3,03	3,394	3,218	-2,62				
13	1-Хлор-4-Метилбензол	14,197	0,53	3,33	3,48	3,210	2,981	-1,57				
14	1,3-Дихлорбензол	14,290	0,32	3,53	3,52	3,478	3,159	-2,17	-1,28	-1,26		-1,18
15	3,4-Дихлортолуол	16,125	0,42	3,95	3,86	3,795	3,645	-3,31	-1,60	-1,74		
16	1,2,4-Трихлорбензол	16,218	0,28	4,02	4,02	4,063	3,823	-2,84	-1,83	-1,78	-2,07	-1,16
17	1,2,3-Трихлорбензол	16,218	0,24	4,05	4,19	4,063	3,823	-2,86	-1,89		-2,41	-1,4
18	Фенантрен	24,974	1,96	4,46	4,58	4,332	3,647	-3,97				-2,36
19	1,2,4,6,7,8-Гексагидро-4,6,7,8-гексаметициклопента- гамма-2-бензопиран	31,543	2,01	5,30	5,57	4,247	4,311	-3,58				
20	2-Метокси-2-метилпропан	10,586	1,58	0,94	1,27	1,209	0,982	-0,15		0,88		
21	4-Метил-2-пентанон	11,938	1,87	1,31	1,48	1,442	1,131	-0,49		0,72		
22	1,2-Дибромэтан	9,696	0,84	1,96	1,92	2,226	1,801	-1,08				
23	Бензол	10,434	0,64	2,13	2,42	2,255	1,830	-1,24	-0,09	-0,65	-0,56	0,73
24	Хлорбензол	12,362	0,55	2,84	2,90	2,876	2,494	-1,88	-0,77	-0,82	-1,38	-0,77
25	Нафталин	17,704	1,40	3,30	3,41	3,386	2,738	-2,30		-1,32	-1,46	-1,12
26	1,4-Дихлорбензол	14,290	0,37	3,44	3,49	3,478	3,159	-2,43	-1,56		-2,12	-1,17
27	Дифенил	20,094	1,32	4,01	4,08	3,876	3,348	-2,95				-1,66
28	Гексахлорэтан	16,012	0,30	4,14	3,45	3,291	3,376	-3,07	-2,19	-2,2	-2,45	-1,83
29	1,2,3,4-Гексахлорбензол	18,146	0,25	4,60	4,55	4,634	4,488	-3,49	-2,35			

Примечание:  $\alpha$  – молекулярная полярность ( $\text{\AA}^3$ );  $\sum Ca$  – сумма H-акцепторных свободноэнергетических дескрипторов;  $\log Kow$  – экспериментальные величины коэффициента распределения вещества в системе октанол – вода;  $\log P_{slip}$ , AlogP, MlogP – рассчитанные коэффициенты распределения вещества в системе октанол – вода (программы SLIPPER и DRAGON, см. в тексте);  $\log(NOEC)_{TK}$  (ммоль/л, время воздействия 21 день) – экспериментальные величины хронической токсичности для тутового голыня;  $\log(LC_{50})_{TK}$ ,  $\log(LC_{50})_{РФ}$  (ммоль/л, 96 час) – экспериментальные величины острой токсичности для гулли, тутового голыня и ралужной форели;  $\log(LC_{50})_{DM}$  (ммоль/л, 24 ч) – экспериментальные величины острой токсичности для дафнии magna.

**Выводы**

Таким образом, в данном исследовании были разработаны КССА модели хронической токсичности органических соединений неспецифического действия на водные организмы, основанные на использовании:

1) экспериментальных значений коэффициента распределения соединений в системе октанол – вода;

2) экспериментальных значений острой токсичности тупоголового гольяна, гуппи, радужной форели и рачка дафния magna;

3) физико-химических дескрипторов.

*Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАН РАН 2019 г. (тема № 0090-2019-0004).*

**Список литературы**

1. Raevsky O.A., Grigor'ev V.Yu., Weber E.E., Dearden J.C. Classification and quantification of the toxicity of chemicals to guppy, fathead minnow, and rainbow trout. Part 1. Nonpolar narcosis mode of action. *QSAR Comb. Sci.* 2008. Vol. 27. P. 1274–1281.

2. Raevsky O.A., Grigor'ev V.Yu., Dearden J.C., Weber E.E. Classification and quantification of the toxicity of chemicals to guppy, fathead minnow, and rainbow trout. Part 2. Polar narcosis mode of action. *QSAR Comb. Sci.* 2009. Vol. 28. P. 163–174.

3. Раевский О.А., Григорьев В.Ю., Тихонова О.В. Развитие моделей взаимосвязи структуры и токсического дей-

ствия химических соединений по отношению к guppy // *Хим.-фарм. журн.* 2009. Т. 43. С. 3–7.

4. Григорьев В.Ю., Раздольский А.Н., Загребин А.О., Тонколий В.Д., Раевский О.А. Классификационные QSAR модели острой токсичности органических соединений по отношению к *Daphnia Magna* // *Хим.-фарм. журн.* 2014. Т. 48. С. 21–24.

5. Claeys L., Iaccino F., Janssen C.R., Van Sprang P., Verdonck F. Development and validation of a quantitative structure–activity relationship for chronic narcosis to fish // *Environ. Toxicol. Chem.* 2013. Vol. 32. № 10. P. 2217–2225.

6. May M., Drost W., Germer S., Jufferholz T., Hahn S. Evaluation of acute-to-chronic ratios of fish and *Daphnia* to predict acceptable no-effect levels. *Environ. Sci. Eur.* 2016. Vol. 28. № 16. DOI 10.1186/s12302-016-0084-7.

7. Kienzler A., Halder M., Worth A. Waiving chronic fish tests: possible use of acute-to-chronic relationships and interspecies correlations. *Toxicol. Environ. Chem.* 2017. Vol. 99. № 7–8. P. 1129–1151. DOI: 10.1080/02772248.2016.1246663.

8. Агентство по охране окружающей среды США. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/ecosar.pdf> (дата обращения: 22.01.2020).

9. Austin T.J., Eadsforth C.V. Development of a chronic fish toxicity model for predicting sub-lethal NOEC values for non-polar narcotics. *SAR QSAR Environ. Res.* 2014. Vol. 25. P. 147–160.

10. Раевский О.А., Трепалин С.В., Трепалина Е.П. Программа SLIPPER, Роспатент № 990089 (26.02.1999).

11. Программа DRAGON (<http://www.vcclab.org/lab/edragon/>) (дата обращения: 22.01.2020).

12. Форсайт Дж., Малькольм М., Моулер К. Машинные методы математических вычислений. М.: Мир, 1980. 280 с.

13. Раевский О.А., Григорьев В.Ю., Трепалин С.В. Программа НУВОТ, Роспатент № 990090 (26.02.1999).