

© Х.Х. Хамидулина<sup>1,2</sup>, Е.В. Тарасова<sup>1</sup>, М.Л. Ластовецкий<sup>1</sup>, 2024

# Прогнозирование стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox

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

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

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Разработка комплексных подходов к тестированию, оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека и среду его обитания является одним из приоритетных направлений профилактической токсикологии. Комплексный подход для оценки опасности предполагает использование различных комбинаций методов *in silico*, *in chemico*, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*. В Российской Федерации методы *in silico* зачастую воспринимаются экспертами скептически, что связано прежде всего с отсутствием их юридически закреплённого статуса, слабо развитой методической базой и недостаточной подготовкой специалистов. С целью расширения методической базы проведено изучение возможности прогнозирования стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox.

**Материал и методы.** Работа выполнена с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1., руководящих документов ОЭСР по оценке биоразложения химических веществ.

**Результаты.** Мировым сообществом и ОЭСР разработана и внедрена трёхуровневая система тестирования химических веществ на биоразложение, которая включает тесты на быстрое биоразложение (руководства ОЭСР 301 А, 301 В, 301 С, 301 D, 301 Е, 301 F, 306, 310), тесты на определение потенциальной способности к биоразложению (руководства ОЭСР 302 А, 302 В, 302 С, 304 А) и тесты с использованием модельных систем (руководства ОЭСР 303 А, 303 В).

Для тестирования возможностей программы были выбраны 24 конечные точки, в том числе определение биоразлагаемости (%) по БПК, РОУ, выделению CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> в тестах ОЭСР 301 А, 301 В, 301 С, 301 D, 302 С, 302 В, а также определение биоразлагаемости (%) в донных отложениях и почве, коэффициента биоконцентрации для более 100 органических химических веществ различного строения. Расчёт параметров осуществляли по методу аналогов с последующей обязательной интерпретацией полученных данных экспертом. При прогнозировании биоразлагаемости химических веществ необходимо выполнить серию расчетов с использованием разных тестов (предпочтительны тесты ОЭСР 301 А, 301 В, 301 С, 301 D, 301 Е, 302 В) и методов группировки с последующей комплексной оценкой полученных результатов с учётом не только структурного подобия веществ и аналогов, но и качества используемых экспериментальных данных. При прогнозировании биоразлагаемости по значениям БПК целесообразно использовать тест ОЭСР 301 С. Доля тестируемых веществ, биоразлагаемость которых удалось оценить по значениям БПК, составляет около 50% в тесте ОЭСР 301 С, что обусловлено прежде всего наличием значительного количества экспериментальных данных. Перспективным представляется расчёт коэффициентов биоконцентрации. Примерно для 45% тестируемых веществ удалось рассчитать коэффициенты биоконцентрации с хорошей корреляцией с экспериментальными данными. Биоразложение в почве (% и период полураспада) можно прогнозировать только для очень ограниченного круга соединений (10% тестируемых веществ), что связано со сложностью подбора структурно близких аналогов с экспериментальными данными. Метод не применим для прогнозирования биоразложения солей, металлоорганических соединений, полимерных молекул и смесевых продуктов.

**Заключение.** В результате проведенного исследования Российским регистром потенциально опасных химических и биологических веществ разработано методическое пособие по прогнозированию стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox. В документе представлены алгоритмы расчётов биоразлагае-

мости (%) по тестам ОЭСР 301, 302, 303; БПК, коэффициентов биоконцентрации и биоразлагаемости (%) в почве.

**Ключевые слова:** QSAR Toolbox; стабильность; биотические условия; биоразложение; методы ОЭСР; коэффициент биоконцентрации; биохимическое потребление кислорода

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

**Для цитирования:** Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Прогнозирование стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(1): 20–30. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-20-30>

**Для корреспонденции:** Хамидулина Халидя Хизбулаевна, доктор медицинских наук; директор Филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора; профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 121087, Москва. E-mail: [director@rosreg.info](mailto: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. – написание текста, редактирование; Ластовецкий М.Л. – сбор и обработка материала, редактирование.

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

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

Поступила в редакцию: 09 января 2024 / Принята в печать: 09 января 2024 / Опубликовано: 29 февраля 2024

Khalidya Kh. Khamidulina<sup>1,2</sup>, Elena V. Tarasova<sup>1</sup>, Mikhail L. Lastovetsky<sup>1</sup>

## Prediction of the biodegradation of chemicals using OECD QSAR Toolbox software

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

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

### ABSTRACT

**Introduction.** The development of integrated approaches to testing, assessment of the hazard and exposure risk of chemicals on human health and the environment is one of the priorities of preventive toxicology. An integrated approach involves various combinations of methods *in silico*, *in chemico*, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* for hazard assessment. In the Russian Federation, *in silico* methods are often perceived with skepticism, mainly due to the lack of their legal status, weak methodological base and insufficient training of specialists. In order to expand the methodological base, the possibility of predicting the stability of chemicals in biotic conditions using the OECD QSAR Toolbox software was studied.

**Material and methods.** The OECD QSAR Toolbox software version 4.4.1., OECD guidelines on the assessment of biodegradation of chemicals.

**Results.** The world community and the OECD have developed and implemented a three-level system for chemicals biodegradation testing, which includes tests for readily biodegradation (OECD Guidelines 301 A, 301 B, 301 C, 301 D, 301 E, 301 F, 306, 310), tests to determine the potential biodegradability (OECD Guidelines 302 A, 302 B, 302 C, 304 A) and model systems tests (OECD Guidelines 303 A, 303 B).

To test the capabilities of the program, 24 endpoints were selected. They are the determination of biodegradability (%) by BOD, DOC, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> releases in OECD tests 301 A, 301 B, 301 C, 301 D, 302 C, 302 B, biodegradability (%) in sediments and soil, bioconcentration factors for more than 100 organic chemicals of various structures.

The parameters were calculated using the analog method, followed by mandatory interpretation of the data obtained by an expert. When predicting the biodegradability of chemicals, it is necessary to perform a series of calculations using different tests (OECD tests 301 A, 301 B, 301 C, 301 D, 301 E, 302 B are preferred) and grouping methods followed by a comprehensive assessment of the results obtained, taking into account not only the structural similarity of substances and analogues, but also the quality of the experimental data used. When predicting biodegradability by BOD values, it is advisable to use the OECD 301 C test. The proportion of tested substances whose biodegradability could be estimated by BOD values

is about 50% in the OECD 301 C test, which is primarily due to the presence of a significant amount of experimental data. The calculation of bioconcentration factors seems to be promising. For about 45% of the tested substances, it was possible to calculate bioconcentration coefficients with good correlation with experimental data. Biodegradation in soil (% and half-life) can be predicted only for a very limited range of compounds (10% of the tested substances), which is due to the difficulty of selecting structurally similar analogues with experimental data. The method is not applicable for predicting the biodegradation of salts, organometallic compounds, polymer molecules and mixed products.

**Conclusion.** The Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances has developed a methodological guide for predicting the stability of chemicals in biotic conditions using the OECD QSAR Toolbox software. The document presents algorithms for calculating biodegradability (%) according to OECD tests 301, 302, 303; BOD, bioconcentration factors and biodegradability (%) in soil.

**Keywords:** QSAR Toolbox; stability; biotic conditions; biodegradation; OECD methods; bioconcentration factor; biochemical oxygen demand

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

**For citation:** Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Prediction of the biodegradation of chemicals using OECD QSAR Toolbox software. *Toksikologicheskiiy vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(1): 20–30. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-20-30> (in Russian)

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

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

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

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

Received: January 9, 2024 / Accepted: January 9, 2024 / Published: February 29, 2024

## Введение

Разработка комплексных подходов к тестированию, оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека и среду его обитания является одним из приоритетных направлений профилактической токсикологии. Это обусловлено тем, что противоречивость результатов исследований, неоднозначность трактовки экспериментальных и расчетных данных как бизнес-сообществом, так и контрольно-надзорными органами может привести к ошибочным интерпретациям в отношении токсических свойств химических веществ, и, как следствие, к принятию некорректных регуляторных решений.

Комплексный подход предполагает использование различных комбинаций методов *in silico*, *in chemico*, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* для оценки опасности, в том числе для классификации по Согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки (СГС) химических веществ. Методы *in silico* позволяют не только существенно сократить количество экспериментов, выполненных на животных, но и в короткие сроки провести скрининг опасных

свойств большого массива соединений, поэтому могут являться отправной точкой полномасштабных исследований. Несмотря на то, что в последние годы мировым сообществом активно развивается данное направление, разработан ряд доступных программных продуктов (OECD QSAR Toolbox, Biowin, TOPKAT, Catalogic, Danish QSAR predictions database, BCFBAF, CAESAR Model for BCF, T.E.S.T. и другие), позволяющих прогнозировать физико-химические и (или) (эко)токсические свойства вещества, опираясь на его структуру [1–5]. В Российской Федерации методы *in silico* (и полученные с их использованием результаты) зачастую воспринимаются экспертами скептически, что связано прежде всего с отсутствием юридически закрепленного статуса методов *in silico*, слабо развитой методической базой и недостаточной подготовкой специалистов.

Для внедрения в практику российской профилактической токсикологии программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox, представляющегося перспективным в качестве альтернативного метода при изучении и ранжировании химических веществ по степени опасности, в 2021–2023 гг.

Таблица 1 / Table 1

**Тесты по определению биоразложения химических веществ**  
**Tests to determine the biodegradation of chemicals**

Тест	Определяемый параметр	Исследуемые вещества
301 А Поглощение РОУ	Растворенный органический углерод	Нелетучие водорастворимые соединения
301 В Выделение CO <sub>2</sub>	Выделение CO <sub>2</sub>	Нелетучие водорастворимые соединения
301 В Непрерывный тест на выделение CO <sub>2</sub>	Выделение CO <sub>2</sub>	Летучие / нелетучие водорастворимые соединения, применяемые как в открытой, так и в закрытой системах
301 С Модифицированный тест MITI (I)	Потребляемый кислород	Нелетучие водорастворимые соединения
301 D Испытание в закрытом сосуде	Растворенный кислород	Летучие и токсичные соединения при тестовых концентрациях 2 мг/л
301 E Модифицированный тест ОЭСР	Растворенный органический углерод	Нелетучие водорастворимые соединения при низкой концентрации инокулята
301 F Манометрическое определение БПК	Потребляемый кислород	Плохо растворимые в воде, нелетучие и летучие соединения.
302 А Полунепрерывный тест с использованием активного ила	Растворенный органический углерод	Нелетучие водорастворимые органические соединения, не ингибирующие развитие бактерий в испытуемой концентрации
302 В Модифицированный метод Зан-Велленса/ЕМРА	Растворенный органический углерод, химическое потребление кислорода	Нелетучие водорастворимые соединения, адсорбция которых незначительна, не образующие пену и не ингибирующие микроорганизмы в испытуемой концентрации
302 С Модифицированный метод MITI (II)	Потребляемый кислород	Нелетучие водорастворимые органические соединения, не ингибирующие микроорганизмы в испытуемой концентрации
303 А Аэробная очистка сточных вод: Аэротенки	Растворенный органический углерод, химическое потребление кислорода	Нелетучие водорастворимые органические соединения
303 В Аэробная очистка сточных вод: Биопленки	Растворенный органический углерод	Водорастворимые органические соединения
304 А Биоразложение в почве естественным путем	Содержание <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	Летучие / нелетучие водорастворимые / не водорастворимые соединения, которые не ингибируют микроорганизмы
306 Биоразложение в морской воде	Растворенный органический углерод	Нелетучие водорастворимые соединения
310 CO <sub>2</sub> в герметичных сосудах	Выделение CO <sub>2</sub>	Летучие соединения

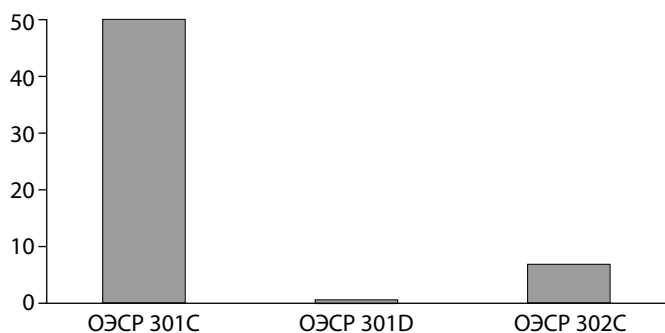
Российским регистром потенциально опасных химических и биологических веществ подготовлено несколько пособий, посвящённых прогнозированию параметров острой токсичности, в том числе для представителей водной биоты; а также специфических и отдаленных эффектов – кожной сенсибилизации, канцерогенного, мутагенного и репротоксического эффектов с использованием указанного инструмента [1–5].

Не менее актуальным при оценке опасности химических веществ, загрязняющих различные объекты окружающей среды, является вопрос

Таблица 2 / Table 2

**Интерпретация результатов в тесте ОЭСР 301**  
**Interpretation of OECD № 301 tests results**

Классификация	Биоразлагаемость, %	
	ОЭСР 301 В-Д и F	ОЭСР 301 А и Е
Не биоразлагаемое	< 20	< 20
Биоразлагаемое	> 20 и < 60	> 20 и < 70
Легко биоразлагаемое	> 60	> 70



**Рис. 1.** Доля веществ, биоразлагаемость которых удалось оценить по значениям БПК в тестах ОЭСР 301 С, 301 D, 302 С с помощью программы.

**Fig. 1.** The proportion of substances whose biodegradability could be estimated by the values of BOD in the OECD tests 301 C, 301 D, 302 C using the program.

стабильности в биотических и абиотических условиях [1, 16].

*Цель исследования* — изучение возможности прогнозирования стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox, обоснование практического применения полученных результатов.

## Материал и методы

Работа выполнена с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox v. 4.4.1. [8], руководящих документов ОЭСР по оценке биоразложения химических веществ [9–17].

## Результаты и обсуждение

Мировым сообществом и ОЭСР разработана и внедрена трехуровневая система тестирования химических веществ на биоразложение, которая включает тесты на быстрое биоразложение (руководства ОЭСР 301 А, 301 В, 301 С, 301 D, 301 Е, 301 F, 306, 310), тесты на определение потенциальной способности к биоразложению (руководства ОЭСР 302 А, 302 В, 302 С, 304 А) и тесты с использованием модельных систем (руководства ОЭСР 303 А, 303 В) [9–18]. Комплексный подход и этапность проведения исследований позволяют оценить биоразложение различных классов веществ в условиях, приближенных к реальным. Краткая сводка по методам с указанием определяемых параметров и характеристик исследуемых веществ представлена в табл. 1.

Биоразлагаемость выражается в процентах, например в тесте ОЭСР 301 С как потребление кислорода (с учетом данных контрольного эксперимента с посевной культурой) от теоретического потребления кислорода [10–15]. На основании полученных значений процента

биоразложения химические вещества могут быть классифицированы как легко биоразлагаемые, биоразлагаемые, не биоразлагаемые. Пример интерпретации результатов в тесте ОЭСР 301 приведен в табл. 2 [7–19].

Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox позволяет прогнозировать результаты вышеперечисленных тестов (см. табл. 1), поскольку в версии 4.4.1 интегрировано более 110 конечных точек. Для тестирования возможностей программы были выбраны 24 конечные точки, в том числе определение биоразлагаемости (%) по БПК, РОУ, выделению  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_4$  в тестах ОЭСР 301 А, 301 В, 301 С, 301 D, 302 С, 302 В, а также определение биоразлагаемости (%) в донных отложениях и почве, коэффициента биоконцентрации для более 100 органических химических веществ различного строения [7].

При прогнозировании параметров (показателей) химического вещества с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox используется принцип группировки, который предполагает рассмотрение близких по структуре химических веществ не как отдельных представителей, а как группы веществ [20]. При группировке химических веществ отсутствует необходимость в экспериментальном определении (эко)токсикологических показателей каждого отдельного представителя группы, так как экспериментальные данные других представителей используются для восполнения пробелов в информации о токсических свойствах исследуемого (рассматриваемого) вещества. Стоит отметить, что группировка широко используется в гигиеническом нормировании химических веществ в различных средах (воздух рабочей зоны, атмосферный воздух, вода) при обосновании как индивидуальных, так и групповых нормативов.

Прогнозирование стабильности химических веществ в биотических условиях осуществляется с помощью специфических (предназначенных для расчета определенных показателей), механистических и эмпирических (предназначенных для идентификации определенных химических элементов, функциональных групп, структурного подобия) методов группировки, интегрированных в программу и позволяющих сформировать первоначальную выборку веществ-аналогов, экспериментальные данные которых будут использованы для расчета искомых параметров (показателей). Наиболее перспективными для прогнозирования биоразлагаемости являются следующие методы группировки:

- Biodegradation fragments (Bio WIN MITI),
- Bioaccumulation – metabolism alerts,
- Bioaccumulation metabolism half-lives,

Таблица 3 / Table 3  
**Прогнозирование биоразложения химических веществ с использованием программного обеспечения QSAR Toolbox**  
**Prediction of the biodegradation of chemicals using OECD QSAR Toolbox software**

CAS	Наименование	Биоразложение в воде: скрининг-тесты, %				
		ОЭСР 301 В (выделение CO <sub>2</sub> )	ОЭСР 301 А (POY)	ОЭСР 301 D (потребление O <sub>2</sub> )	ОЭСР 301С (потребление O <sub>2</sub> )	
62-53-3	Аминобензол (анилин)	-	-	70% (15д.), 90% (30д.)/35,8% (без учёта дней); 47% (28д.)	85% (14д.)/5,4% (без учёта дней); 0,28% (14д.); 1,4% (28д.)	
100-02-7	4-Нитрофенол	-	-	-	4,3% (14д.)/0% (без учёта дней); 0% (14д.)	
111-46-6	Диэтиленгликоль	70-80% (28д.)/84,4% (28д.)	90-100% (28д.)/- (28д.); 72,4 (без учёта дней)	-	-	
107-21-1	Этан-1,2-диол (Этиленгликоль)	-	90-100% (10д.)/74,6% (10д.); 79,4% (28д.)	-	90% (14д.)/77,8% (14д.)	
124-04-9	Гексан-1,6-диовая кислота (Адипиновая кислота)	91% (28д.)/50,5% (28д.)	-	0% (0д.), 59% (7д.), 70% (14д.), 83% (30д.)/- (7д.); - (30д.); 73,8% (28д.)	81% (14д.)/78,6% (14д.); 81,6% (28д.)	
90-43-7	2-Фенилфенол	70,8-75,7% (28д.); 62,8-67,7% (11д.); 33,5-35,2% (72ч.)/71,8% (28д.)	-	-	-	
90-15-3	1-Гидроксинафталин (1-Нафтол)	77,8% (29д.)/33,6% (29д.); 47,1% (28д.)	-	-	0% (14д.)/64,9% (14д.); 34,2% (28д.)	
86-55-5	1-Нафтойная кислота (1-Карбоксинафтолен)	-	-	-	40% (28д.)/76% (28д.)	
50-00-0	Метаналь (Формальдегид)	-	99% (28д.)/- (28д.); 87,9 (без учёта дней)	90% (28д.)/60,3% (28д.)	71% (14д.)/90,1% (14д.); 50,8% (28д.)	
78-83-1	2-Метилпропан-1-ол (Изобутанол)	-	-	70-80% (28д.)/25,2% (28д.)	90% (14д.)/75,7% (14д.); 59,6% (28д.)	
104-76-7	2-Этилгексан-1-ол (2-Этилгексильный спирт)	-	-	-	89,5% (14д.)/75,8% (14д.); 70,6% (28д.)	
1879-09-0	2-(трет-Бутил)-4,6-диметилфенол	-	-	-	4% (28д.)/2% (28д.)	
97-02-9	1-Амино-2,4-динитробензол	-	-	-	4% (28д.)/0,2% (28д.)	
527-60-6	1-Гидрокси-2,4,6-триметилбензол	-	-	-	7% (28д.)/18,8% (28д.)	
98-95-3	Нитробензол	-	-	-	3,3% (14д.)/0,5% (14д.)	

Продолжение Таблицы 3 на стр. 26 / Continuation of Table 3. Beginning on page 26.

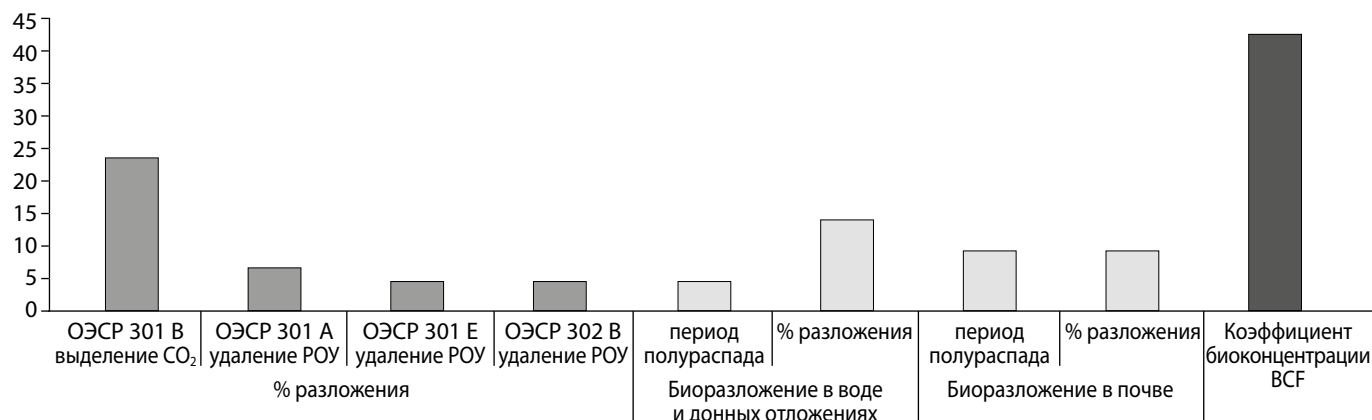
Продолжение Таблицы 3. Начало на стр. 25. / Continuation of Table 3 on page 25.

CAS	Наименование	Биоразложение в воде: скрининг-тесты, %			
		ОЭСР 301 В (выделение CO2)	ОЭСР 301 А (POU)	ОЭСР 301 D (потребление O2)	ОЭСР 301С (потребление O2)
121-44-8	N,N-Диэтилэтанамин	80,3% (29д.); 57% (18д.); 34,9% (11д.); 24,9% (9д.); -2,5% (7д.);/65,4% (29д.); 49,5% (28д.)	-	-	-
5994-61-6	N-(Фосфонометил)иминодиуксусная кислота	1,3-2,6% (28д.)/33,4% (28д.)	-	-	-
103-47-9	2-(Циклогексиламино)этансульфоновая кислота	11,6% (28д.)/28% (28д.)	-	-	-
127-51-5	3-Метил-4-(2,6,6-триметилциклогекс-2-ен-1-ил)бут-3-ен-2-он	61,8% (28д.)/47,6% (28д.)	-	42,5% (28д.)/- (28д.); 18,7% (без учёта дней)	-
96-47-9	2-Метилтетрагидрофуран	-	-	2% (28д.)/24,2% (28д.)	-
65-85-0	Бензойная кислота	-	-	-	85% (14д.)/83,9% (14д.)
93-10-7	Хинолин-2-карбоновая кислота	-	-	-	81% (14д.)/80,7% (14д.)
81-11-8	4,4'-Диаминостильбен-2,2'-дисульфокислота	-	-	-	0% (28д.)/- (без учёта дней)
80-05-7	2,2-Бис(4-гидроксифенил)пропан	-	-	0% (28д.)/3,82% (28д.)	0% (14д.)/- (14д.); 2% (28д.)
64-19-7	Уксусная кислота	-	-	-	74% (14д.)/85,2% (14д.)
110-17-8	(E)-Бут-2-ендиовая кислота	67,5% (28д.); 60,3% (11д.)/87,5% (28д.)	-	-	70% (14д.)/86,2% (14д.)
503-74-2	3-Метилбутановая кислота	-	-	70,7% (10д.)/- (10д.); 53,8 (без учёта дней)	-
693-36-7	Диоктадецил-3,3'-тиобиспропионат	-	-	71% (28д.); 60% (21д.); 47% (14д.); 24% (7д.); 0% (0д.)/69,6% (28д.)	51% (14д.)/49% (14д.)
110-60-1	1,4-Бутандиамин	>89% (28д.)/68,2% (28д.)	-	-	-
27610-92-0	2-Бутилоктановая кислота	69% (28д.)/- (28д.); - (без учёта дней)	-	-	-
78-59-1	3,5,5-Триметилциклогекс-2-ен-1-он	-	-	-	1,5% (14д.)/- (14д.)

Примечание. В числителе экспериментальные данные, в знаменателе – расчётные; в скобках перечислено количество дней эксперимента; «-» – отсутствуют экспериментальные данные; для расчётов был использован профилировщик: Biodegradation fragments (BioWIN MITI).

**Прогнозирование коэффициентов биоаккумуляции химических веществ**  
**Calculation of chemicals bioconcentration factors (BCF)**

CAS	Наименование	log Kow	Коэффициент биоаккумуляции, log(л/кг)	
			Эксперимент (данные литературы)	Расчёт
62-53-3	Аминобензол (анилин)	0,9	0,0414–2,45	– / 1,58
100-02-7	4-Нитрофенол	1,91	(–0,886)–2,45	4,52 / 1,12
111-46-6	Диэтиленгликоль	–1,47	2	2,57 / 2,53
107-21-1	Этан-1,2-диол	(–1,35)–(–1,2)	(–0,68)–(–0,22)	2,56 / 2,56
90-43-7	2-Фенилфенол	3,28	1,34	– / 2,85
50-00-0	Метаналь	0,35	≤0	– / 2
1879-09-0	2-(трет-Бутил)-4,6-диметилфенол	3,64–4,52	2,33–2,42	2,71 / 1,89
97-02-9	1-Амино-2,4-динитробензол	1,41–2,22	1,11	1,01 / 1,13
527-60-6	1-Гидрокси-2,4,6-триметилбензол	2,73	0,908–1	2,73 / 1,74
98-95-3	Нитробензол	1,85	0,301–1,38	3,09 / 2,49
121-44-8	N,N-Диэтилэтанамин	0,87–1,45	(–0,301)–0,69	1,74 / 1,28
65-85-0	Бензойная кислота	1,87–2,03	0,477–3,44	– / 2,06
81-11-8	4,4'-Диаминостильбен-2,2'-дисульфокислота	–1,7	(–0,301)–0,672	2,57 / 0,44
80-05-7	2,2-Бис(4-гидроксифенил)пропан	2,2–3,32	<5,48	2,21 / 1,81
78-59-1	3,5,5-Триметилциклогекс-2-ен-1-он	1,67–1,7	0,255–1	2,15 / 1,69
2597-03-7	Фентоат	3,47	0,845–5,77	– / 2,4
2255-17-6	Фенитрооксон	1,53	0,0792–5,97	– / 4,6
2581-34-2	3-Метил-4-нитрофенол	2,46	1,06–5,88	2,17 / 2,06
2243-62-1	1,5-Нафталендиамин	1,34	0,176–5,36	2,84 / 1,74
10315-98-7	4-Изобутилморфолин	1,05	0–4,99	– / 0,643
10541-83-0	4-(Метиламино)бензойная кислота	1,5	(–0,523)–4,72	– / 1,27
141-78-6	Этилэаноат	0,68–0,73	1,48–4,13	2,9 / 2,89
57-13-6	Карбонилдиамид	(–2,35)–(–1,5)	4,07	1,52 / 0,81
112-27-6	3,6-Диоксаоктан-1,8-диол	–1,75	3,23	1,68 / 1,33
84-74-2	Дибутилбензол-1,2-дикарбонат	4,57–4,9	<4,24	3,07 / 2,29
69-72-7	2-Гидроксибензойная кислота	2,2–2,6	2–3,54	– / 1,86
60-24-2	2-Гидроксиэтан-1-тиол	–0,2	0,3	2,56 / 0,56
67-56-1	Метанол	–0,63	0–0,653	0,68 / 0,33
108-95-2	Гидроксибензол	1,51	<4,72	2,15 / 2,57
6846-50-0	2,2-Диметил-1-(1-метилэтил)-1,3-пропандиол-2-метилпропаноат	4,91	0,29–3,73	– / 2,89
606-28-0	Метил-2-бензоилбензоат	2,9–3,09	0,857–3,13	– / 2,21
103-50-4	Дибензиловый эфир	3,48	2,43–2,63	– / 2,63
107-02-8	Проп-2-еналь	–0,09–0,2	2,54	– / 0,579
140-88-5	Этилпроп-2-еноат	1,22	1,94	2,17 / 3,22
52-68-6	O,O-Диметил(2,2,2-трихлор-1-гидроксиэтил)фосфонат	0,42–0,51	(–2,7)–2,27	– / 2,98



**Рис. 2.** Доля веществ, для которых удалось рассчитать значения параметров (показателей).

**Fig. 2.** The proportion of substances for which it was possible to calculate the values of parameters (indicators).

- Biodegradation probability,
- Aquatic toxicity classification by ECOSAR,
- Organic functional groups,
- Structure similarity,
- Substance type.

Выбор приоритетного метода группировки определяется пользователем с учетом количества найденных программой веществ-аналогов, имеющих экспериментальные данные. Первоначальные выборки могут содержать от нескольких веществ до сотен и даже тысяч, в зависимости от метода группировки, что связано с тем, что каждый метод группировки имеет свой набор правил, по которым производится отбор веществ.

Расчёт параметров (показателей) осуществляется по методу аналогов [1] с последующей обязательной интерпретацией полученных данных экспертом. Рассчитанные значения биоразлагаемости (%), коэффициентов биоконцентрации сравнивали с экспериментальными (литературными) данными, небольшие выборки веществ с результатами расчетов приведены в табл. 3, 4. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Метод не применим для прогнозирования биоразложения солей, металлоорганических соединений, полимерных молекул и смесевых продуктов.

2. При прогнозировании биоразлагаемости по значениям БПК целесообразно использовать тест ОЭСР 301 С (рис. 1). Доля тестируемых веществ, биоразлагаемость которых удалось оценить по значениям БПК, составляет около 50% в тесте ОЭСР 301 С, что обусловлено прежде всего наличием значительного количества экспериментальных данных.

3. Перспективным представляется расчёт коэффициентов биоконцентрации. Для пример-

но 45% тестируемых веществ удалось рассчитать коэффициенты биоконцентрации с хорошей корреляцией с экспериментальными данными (табл. 4, рис. 2).

4. Биоразложение в почве (% и период полураспада) можно прогнозировать только для очень ограниченного круга соединений (10% тестируемых веществ), что связано со сложностью подбора структурно близких аналогов с экспериментальными данными.

5. При прогнозировании биоразлагаемости химических веществ необходимо выполнить серию расчётов с использованием разных тестов (предпочтительны тесты ОЭСР 301 А, 301 В, 301 С, 301 D, 301 Е, 302 В) и методов группировки с последующей комплексной оценкой полученных результатов с учетом не только структурного подобия веществ и аналогов, но и качества используемых экспериментальных данных.

Практическое применение прогнозирования биоразлагаемости химических веществ связано прежде всего с классификацией опасности химической продукции по воздействию на окружающую среду по СГС (ГОСТ 32424–2013) и корректным составлением паспортов безопасности (ГОСТ 30333) [21, 22]. Классификация продукции по СГС, по рекомендациям ООН, подбор Н- и Р-фраз, номеров ООН, аварийных карточек при железнодорожных и морских перевозках напрямую зависят от количества и качества данных о токсичности продукции в целом и ее компонентов. Согласно ГОСТ 32424 отнесение опасной химической продукции к продукции, обладающей хронической токсичностью для водной среды, проводят с использованием данных об острой и хронической токсичности в водной среде, растворимости в воде, способности к разложению в окружающей среде, способности к

биоаккумуляции [21]. Если острая токсичность для водной среды изучается достаточно активно и в литературе представлено значительное количество значений CL<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub> и т.д. для представителей водной биоты, то данные по хронической токсичности являются большой редкостью. Поэтому оценка хронической токсичности в водной среде по биоразлагаемости и биоаккумуляции (посредством коэффициентов распределения октанол/вода logK<sub>ow</sub> и биоконцентрации BCF) может быть подспорьем при составлении паспортов безопасности на продукцию.

## Заключение

В результате проведенного исследования Российским регистром потенциально опасных химических и биологических веществ разработано методическое пособие по прогнозированию стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox [7]. В документе представлены алгоритмы расчётов биоразлагаемости (%) по тестам ОЭСР 301, 302, 303; БПК, коэффициентов биоконцентрации и биоразлагаемости (%) в почве.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 8–14, 18, 20 см. в References)

- Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ. М.; 2023. Доступно: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 11.01.2023).
- Прогнозирование способности химических веществ вызывать кожную сенсибилизацию. Доступно: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 11.01.2023).
- Прогнозирование мутагенного действия химических веществ. М.; 2023. Доступно: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 11.01.2023).
- Прогнозирование канцерогенного действия химических веществ. М.; 2023. Доступно: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 11.01.2023).
- Прогнозирование репротоксического действия химических веществ: Пособие. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023: 69.
- Жолдакова З.И., Синицына О.О., Полякова Е.Е. Проблема стабильности и трансформации в комплексном гигиеническом нормировании химических веществ. *Гигиена и санитария*. 2002; 6: 71–5.
- Прогнозирование стабильности химических веществ: Пособие. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023: 69.
- ГОСТ 32427–2013 Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение биоразлагаемости: 28-дневный тест.
- ГОСТ 32295–2013 Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Оценка потенциальной способности к биоразложению с использованием активного ила.
- ГОСТ 32537–2013 Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение биоразлагаемости при аэробных методах очистки.
- Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014: 639.
- ГОСТ 32424–2013 Классификация опасности химической продукции по воздействию на окружающую среду. Основные положения (Издание с Поправкой).
- ГОСТ 30333–2007 Паспорт безопасности химической продукции. Общие требования.

## REFERENCES

- General Manual for Predicting the Toxic Properties of Chemicals. <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (Accessed 11 January 2024). (in Russian).
- Predicting the ability of chemicals to cause skin sensitization. <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (Accessed 11 January 2024). (in Russian).
- Prediction of mutagenic effects of chemicals. <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (Accessed 11 January 2024). (in Russian).
- Prediction of carcinogenic effects of chemicals. <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (Accessed 11 January 2024). (in Russian).
- Prediction of the reprotoxic effect of chemicals: manual. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebнадзора, 2023, 69. (in Russian).
- Zholdakova Z.I., Sinitsyna O.O., Polyakova E.E. The problem of stability and transformation in complex hygienic regulation of chemicals. *Gigiena i sanitariya*. 2002; 6: 71–5. (in Russian)
- Prediction the stability of chemicals: Manual. [Prognozirovanie stabil'nosti himicheskikh veshhestv: Posobie]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebнадзора; 2023: 69. (in Russian)
- QSAR Toolbox. Available at: <https://qsartoolbox.org/> (Accessed 10 January 2024).
- OECD iLibrary. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/> (Accessed 9 January 2024).
- OECD (1992), Test No. 301: Ready Biodegradability, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070349-en>
- OECD (1981), Test No. 302A: Inherent Biodegradability: Modified SCAS Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070363-en>
- OECD (1992), Test No. 302B: Inherent Biodegradability: Zahn-Wellens/ EVPA Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070387-en>
- OECD (2009), Test No. 302C: Inherent Biodegradability: Modified MITI Test (II), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070400-en>
- OECD (2001), Test No. 303: Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment – A: Activated Sludge Units; B: Biofilms, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070424-en>
- GOST 32427–2013. State Standard 32427–2013. Testing methods for chemicals of environmental hazard. Definition of biodegradability: 28-day test [Metody ispytaniy himicheskoy produkcii, predstavljajushhej opasnost' dlja okruzhajushhej sredy. Opredelenie biorazlagaemosti: 28-dnevnyj test]. Moscow: Standartinform Publ.; 2014, 44. (in Russian)
- State Standard 32295–2013. Test methods for chemicals of environmental hazard. Assessment of inherent biodegradability using fissile ooze [GOST 32295–2013. Metody ispytaniy himicheskoy produkcii, predstavljajushhej opasnost' dlja okruzhajushhej sredy. Ocenka potencial'noj sposobnosti k biorazlozheniju s ispol'zovaniem aktivnogo ila]. Moscow: Standartinform Publ.; 2015, 20. (in Russian)
- State Standard 32537–2013. Testing of chemicals of environmental hazard. Determination of biodegradability under aerobic treatment methods [GOST 32537–2013. Metody ispytaniy himicheskoy produkcii, predstavljajushhej opasnost' dlja okruzhajushhej sredy. Opredelenie biorazlagaemosti pri ajerobnyh metodah oshistki]. Moscow: Standartinform Publ.; 2019, 34. (in Russian)
- Strotmann U., Thouand G., Pagga U., Gartsier S., Heipieper H.J. Toward the future of OECD/ISO biodegradability testing-new approaches and developments. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2023; 107: 2073–95. <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12406-6>
- Assessment of toxicity and hazard of chemicals and their mixtures for human health: A Guide. [Ocenka toksichnosti i opasnosti himicheskikh veshhestv i ih smesey dlja zdorov'ja cheloveka: Rukovodstvo]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebнадзора; 2014: 639. (in Russian).
- OECD (2017), Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition, OECD Series on Testing and Assessment, 194, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264274679-en>
- State Standard 32424–2013. Classification of the hazards of chemical products based on their impact on the environment. Fundamentals (Amended Edition) [GOST 32424–2013. [Klassifikacija opasnosti himicheskoy produkcii po vozdejstviju na okruzhajushhuju sredu. Osnovnye polozenija (Izdanie s Popravkoj)] Moscow: Standartinform Publ.; 2019: 16. (in Russian)
- State Standard 30333–2007. Safety data sheet for chemical products. General requirements [GOST 30333–2007. Pasport bezopasnosti himicheskoy produkcii. Obshhie trebovanija]. Moscow: Standartinform Publ.; 2008: 11. (in Russian)

## ОБ АВТОРАХ:

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

**Тарасова Елена Владимировна**, кандидат химических наук, химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, г. Москва. E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Ластовецкий Михаил Леонидович**, химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, г. Москва.  
E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Khalidya Kh. Khamidulina**, Doctor of Medical Sciences, Director of the branch of the Russian Academy of Medical Sciences of the Federal State Budgetary Educational Institution "FNTSG named after F.F. Erisman" of Rosпотребнадзор; Professor, Head of the Department of Hygiene of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health, Moscow, 121187. <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337> E-mail: [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Elena V. Tarasova**, Candidate of Chemical Sciences, chemist-expert of the branch of the Federal State Budgetary Educational Institution "FNTSG named after F.F. Erisman" Rosпотребнадзор, Moscow, 121187. <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123> E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Mikhail L. Lastovetskiy**, chemist-expert of the branch of the Russian Academy of Medical Sciences "FNTSG named after F.F. Erisman" Rosпотребнадзор, Moscow, 121187. <https://orcid.org/0000-0001-9887-0626> E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

