

 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
RESEARCH METHODS

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

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

Прогностические системы в профилактической токсикологии (обзор литературы)

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время мировое научное сообщество рекомендует всё шире использовать методы *in silico* при оценке опасности химических веществ. Из методов компьютерного моделирования наиболее популярными являются прогностические системы на основе методов структура-активность (QSAR), применяемые в комплексной оценке и прогнозировании опасности.

Цель настоящего исследования — обзор возможностей прогностических систем для выявления наиболее информативной при решении вопросов профилактической токсикологии.

Материал и методы. Проведён анализ программных продуктов ОЭСР QSAR Toolbox, VEGA Qsar, AMBIT, Toxtree, CAESAR software, TEST, Danish (Q)SAR Database, Syntelly, а также статей, посвященных практике использования прогностических систем в токсикологии.

Результаты. Прогностические модели QSAR позволяют оценить различные виды опасности. Наибольшую значимость представляют данные о специфических и отдалённых эффектах химических веществ, которые в классической токсикологии требуют значительных материальных и временных ресурсов. Для более глубокого изучения возможности использования прогностических систем в решении вопросов профилактической токсикологии по критериям информативности и достоверности получаемых результатов выбраны ОЭСР QSAR Toolbox, VEGA Qsar, AMBIT, Toxtree, CAESAR software, TEST, Danish (Q)SAR Database, Syntelly.

Ограничения исследования. Исследование было проведено посредством изучения баз данных Scopus, Web of Science, PubMed, ResearchGate, Cyberleninka, РИНЦ, eLIBRARY.

Заключение. Проведенный анализ показал, что в большинстве программных продуктов происходит слияние и «обмен» (интегрирование) моделями QSAR. Наибольшее количество показателей опасности химических веществ позволяет оценивать QSAR Toolbox, при этом предоставляя возможность задавать необходимые для исследователя показатели токсичности.

Ключевые слова: методы *in silico*; прогностические системы; токсичность

Для цитирования: Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Прогностические системы в профилактической токсикологии (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2025; 33 (2): 134–143. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-2-134-143>

Для корреспонденции: Хамидулина Халидя Хизбулаевна, e-mail: rpohbv@fncg.ru

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, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Валидация альтернативных методов исследования при оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека в качестве инструмента регулирования безопасности химического фактора».

Поступила в редакцию: 23 февраля 2025 / Принята к печати: 25 февраля 2025 / Опубликовано: 30 апреля 2025

Khalidya Kh. Khamidulina^{1,2}, Elena V. Tarasova¹, Mikhail L. Lastovetskiy¹

Prognostic systems in preventive toxicology (literature review)

¹Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation;

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

ABSTRACT

Introduction. Currently, the world scientific community recommends the increasing use of *in silico* methods in assessing the hazard of chemicals. Of the computer modeling methods, the most popular are predictive systems based on structure-activity (QSAR) methods, used in complex hazard assessment and forecasting.

The purpose of this study is to review the capabilities of prognostic systems to identify the most informative one when solving issues of preventive toxicology.

Material and methods. The analysis of the OECD QSAR Toolbox software, VEGA Qsar, AMBIT, Toxtree, CAESAR software, TEST, Danish (Q)SAR Database, Syntelly, as well as articles on the practice of using predictive systems in toxicology, was conducted.

Results. QSAR predictive models allow to assess various types of hazards. The data on the specific and long-term effects of chemicals, which in classical toxicology require a significant material and time resource, are of the greatest importance. For a deeper study of the possibility of using predictive systems in solving preventive toxicology issues, according to the criteria of informativeness and reliability of positive results, the OECD QSAR Toolbox, VEGA Qsar, AMBIT, Toxtree, CAESAR software, TEST, Danish (Q)SAR Database, Syntelly were selected.

Limitations. The study was conducted through the study of databases Scopus, Web of Science, PubMed, ResearchGate, Cyberleninka, RSCI, eLibrary.

Conclusion. The analysis showed that most software products merge and "exchange" (integrate) QSAR models. The largest number of hazard indicators of chemicals allows to evaluate the QSAR Toolbox, while providing the opportunity to set the necessary toxicity indicators for the researcher.

Keywords: *in silico* methods; prognostic systems; toxicity

For citation: Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Prognostic systems in preventive toxicology (literature review). *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(2): 134–143. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-2-134-143>

For correspondence: Khalidya Kh. Khamidulina, e-mail: rpohbv@fncg.ru

Authors' 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, writing and editing the text.

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

Funding. Carried out as part of the research project «Validation of alternative research methods in assessing the hazard and risk of exposure to chemicals on human health as a tool for regulating the safety of chemical factors».

Received: February 23, 2025 / Accepted: February 25, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

In silico — это термин, который обозначает «выполняемый с помощью компьютерного моделирования». Методы *in silico* включают модели QSAR, нейро-моделирование, искусственный интеллект [1–4].

В профилактической токсикологии одним из перспективных методов исследования вещества является установление количественных связей «структура — активность» (QSAR). Модели QSAR — это компьютерные модели, которые используют для прогнозирования (эко)токсикологических,

биологических и физико-химических свойств веществ с применением методов математической статистики.

В настоящее время международное сообщество активно рекомендует использовать прогнозные системы на основе методов QSAR в комплексной оценке опасности химических веществ. Методы QSAR выполняют скрининговую функцию, выявляя приоритетные вещества и направления их дальнейших исследований. Подобная практика внедрена в странах ЕС, примером чему может служить регламент REACH (1907/2006/EC) [5], который предусматривает применение моделей (Q)SAR.

Технический регламент Евразийского экономического союза ТР ЕАЭС «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017) также допускает использование QSAR в оценке опасности химической продукции. Подобная идеология сохраняется и в проекте Национального технического регламента «О безопасности химической продукции».

Применение методов QSAR при комплексной оценке и классификации опасности химических веществ позволяет прогнозировать наличие неблагоприятного эффекта и степень его проявления, что способствует сокращению исследований на животных, возможности скрининговой оценки большего количества веществ, снижению затрат на испытания.

Поэтому целью нашей работы являлся обзор возможностей прогностических систем для выявления наиболее информативной при решении вопросов профилактической токсикологии.

Материал и методы

Проведён анализ возможностей программного обеспечения Организации экономического сотрудничества и развития (далее — ОЭСР) QSAR Toolbox версии 4.7. [1], VEGA Qsar [6], AMBIT [7], TEST [8], Toxtree [9], Danish (Q)SAR Database [10], CAESAR software [11], Syntelly [12], а также статей, посвященных практике использования прогностических систем в токсикологии [2, 13–45].

Результаты и обсуждение

Прогностические модели QSAR позволяют оценить различные виды опасности. Наибольшую значимость представляют данные о специфических и отдалённых эффектах химических веществ, которые в классической токсикологии требуют значительных материальных и временных ресурсов. Кроме того, изучение генотоксичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности часто включает проведение оценки с использованием нескольких методов исследования эффекта [14–20].

Необходимость перед выпуском на рынок в короткие сроки всесторонне оценить потенциальные риски воздействия химической продукции на здоровье делает использование методов QSAR чрезвычайно актуальным.

В последние годы особенно популярна среди специалистов в области химической безопасности прогностическая система QSAR Toolbox, разработанная Лабораторией математической химии (LMC) по инициативе ОЭСР и Европейского химического агентства.

QSAR Toolbox — программное обеспечение, которое дает возможность проводить воспроизводимую и прозрачную оценку химической опасности. QSAR Toolbox позволяет [1, 3, 21]:

- осуществлять поиск экспериментальных данных;
- моделировать метаболизм;
- прогнозировать свойства химических веществ (физико-химические и (эко)токсикологические);
- осуществлять поиск химических веществ, близких по структуре процессам метаболизма и механизму действия;
- строить токсикологически значимые группы веществ для сравнения и выявления закономерностей;
- интегрировать собственные QSAR-модели в систему;
- запускать внешние модели QSAR (например, включает модели из Danish (Q)SAR Database);
- создавать матрицы данных, которые можно вывести как отчеты в виде документа с интересующими параметрами.

Основные особенности программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox:

- эффективность — упрощает использование нетестовых методов за счёт единообразного применения аналогового подхода;
- обширный объем данных — более 60 баз данных, содержащих информацию для более чем 100 тыс. химических веществ, и более 3 млн экспериментальных данных;
- оптимизация — объединяет теоретические знания, экспериментальные данные и вычислительные инструменты, организуя их в логический рабочий процесс;
- прозрачность — содержит информацию о механизмах ковалентного связывания с молекулами. Также может быть использована для предварительного скрининга или определения приоритетных веществ;
- исчерпывающий характер — показывает наблюдаемые и/или прогнозируемые метаболиты и/или продукты распада. Учитывает (а)биотическую активацию химических веществ для прогнозов, связанных с метаболизмом;
- многофункциональность — предлагает различные инструменты для поиска химических веществ/данных и работы с ними, импорта/экспорта, оценки согласованности категорий, составления отчетов и т. д.
- бесплатное распространение — QSAR Toolbox доступен бесплатно;
- настраиваемость — содержит огромное количество показателей и параметров для их настройки (например: тест-объект; длительность эксперимента; пути введения вещества;

пороговые, недействующие дозы/концентрации и другие), что позволяет выбрать не только прогнозируемый эффект для расчета, но и множество параметров для получения более точного результата.

Большинство показателей в программном обеспечении ОЭСР QSAR Toolbox релевантны существующим экспериментальным методам ОЭСР [22], что позволяет сравнивать экспериментальные результаты с расчётными, а также прогнозировать результат по конкретному методу тестирования для предварительной оценки опасности химического вещества и определения приоритетов при дальнейшем изучении этих веществ.

QSAR Toolbox предоставляет пользователю широкий инструментарий для поиска и анализа экспериментальных данных, для прогнозирования множества различных физико-химических и (эко)токсикологических эффектов (острая, субхроническая, хроническая токсичность при различных путях поступления на различных тест-объектах, кожная сенсibilизация, канцерогенность, мутагенность, репротоксичность, воздействие на эндокринную систему, биоразложение, острая и хроническая токсичность для представителей водной биоты и другие).

Подтверждением тому являются исследования по изучению кожной сенсibilизации, проведенные группой ученых крупнейшего химического концерна BASF SE, которые, используя прогностическую систему, получили высокую сходимость результатов (83–89%) расчётного метода с экспериментальными данными в методе изучения реакции региональных лимфатических узлов на мышах для исходных соединений (гаптенов) [23].

В другой работе показано, что QSAR Toolbox может быть успешно использован для прогнозирования результатов различных *in vitro*-методов (DPRA, KerationSens/LuSens, h-CLAT и U937-CD86/(m) MUSST) при оценке кожной сенсibilизации. Среди проанализированных классов химических веществ можно выделить ангидриды, пероксиды, кислоты, фталаты, спирты [24].

Репрезентативные результаты получены также в работе специалистов из Национального института экологических исследований Южной Кореи не только по кожной сенсibilизации, но и по оценке мутагенного эффекта в тесте Эймса для альдегидов (сходимость 84,6%), азотистых соединений (81,8%), диалогеналканов (92,9%); острой водной токсичности для рыб по фенолам (79,5%), винилгалогенидам (66,7%) и для дафний по алифатическим аминам (66,7%), эфирам (69,6%) [25].

R. Benigni с коллегами с использованием выборки из 6000 химических веществ показали, что ложноотрицательные результаты в тестах на мутагенность (тест на генные мутации *in vitro*, тест на хромосомные aberrации и микроядерный тест *in vivo*) не превышают 3%, что свидетельствует о хороших возможностях программы QSAR Toolbox при оценке данного вида воздействия [26]. Стоит также отметить, что в тесте Эймса ложноотрицательные результаты фиксировались значительно чаще (23% [27] и 30% [28]).

В QSAR Toolbox, начиная с версии 4.0, вошла разработанная болгарскими учёными модель SAR для прогнозирования острой пероральной токсичности для крыс. При создании модели использовали обучающую выборку из 2694 органических соединений, дифференцированных по механизму и способу действия на 88 химических категорий. Сходимость рассчитанных показателей с экспериментальными превышает 60% [29].

QSAR Toolbox позволяет для ряда эффектов (острая токсичность для представителей водной биоты, кожная сенсibilизация) проводить расчеты как в автоматизированном, так и в стандартизированном режимах, что значительно упрощает работу пользователя [30]. При этом следует принимать во внимание, что надежность таких расчетов для кожной сенсibilизации вызывает сомнения. Неавтоматизированный (ручной) режим позволяет выбрать профилировщики (набор правил) для подбора аналогов, базы данных для поиска информации, метод расчета, провести фильтрацию аналогов для повышения структурного подобия веществ и точности расчета, контролируя, таким образом, весь процесс на всех его этапах [31]. В большинстве других программ такие опции отсутствуют.

Результаты тестирования автоматизированной процедуры представлены в работе [32] на примере прогнозирования острой пероральной токсичности на крысах при поступлении вещества с пищей в течение суток. Интегрированная база данных «Пероральная острая токсичность / Acute Oral Toxicity DB», содержащая 10126 органических соединений с экспериментальными значениями LD₅₀, позволила получить расчетные результаты по искомому параметру со стандартным отклонением 0,15 логарифмических единиц; точность результатов оценивается в 89%. Для сравнения, в исследованиях Хоффмана [33] стандартное отклонение при прогнозировании LD₅₀ достигало 0,68 логарифмических единиц [32].

Одним из плюсов QSAR Toolbox является возможность ввода вещества по номеру CAS, химическому наименованию, порядковому но-

меру в системе, графическому изображению химической структуры, а также с использованием упрощенной системы линейной записи молекулярного ввода (SMILES), спецификации случайной цели (SMARTS) или посредством выбора из списков, реестров, баз данных пользователя [3].

Программное обеспечение постоянно обновляется и совершенствуется. Новые версии QSAR Toolbox выходят 1–2 раза в год.

Из минусов стоит отметить несколько перегруженный интерфейс из-за столь широкого функционала программы. Для удобства пользователей Российским регистром потенциально опасных химических и биологических веществ было разработано пособие «Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ» [3], в котором подробно изложена работа с программным обеспечением.

VEGA Qsar – программное обеспечение, разработанное сотрудниками Института фармакологических исследований «Марио Негри» (IRCCS), Италия, используется так же, как и QSAR Toolbox, для оценки токсичности химических веществ [6].

VEGA Qsar включает десятки моделей QSAR и позволяет проводить количественный и качественный анализ структуры вещества и прогнозировать его физико-химические и (эко)токсикологические свойства на основе статистических моделей [2].

Модели QSAR, доступные в VEGA, дают прозрачные, понятные, воспроизводимые и проверяемые результаты. Для этого разработчики оптимизировали ряд инструментов, которые позволяют связать результаты для заданного химического вещества с результатами для аналогичных (структурно родственных) соединений. Часть моделей были взяты из CAESAR, Toxtree или TEST, а остальные разработаны позднее участниками VEGA. Следует упомянуть, что часть моделей QSAR из VEGA Qsar вошли в состав другого программного продукта AMBIT, а также в Danish QSAR Database и QSAR Toolbox.

В отличие от других прогностических систем VEGA предоставляет не только результат расчетов, но и степень надежности прогноза.

Программный продукт VEGA Qsar позволяет прогнозировать физико-химические и (эко)токсикологические эффекты (воздействие на эндокринную систему, кожную сенсibilизацию, острую токсичность, водную токсичность, биоразложение, канцерогенность, мутагенность, репротоксичность и другие), однако не дает возможности задавать параметры показателей, чем серьезно уступает QSAR Toolbox. Например,

в VEGA Qsar по кожной сенсibilизации можно получить только качественный результат «сенсibilизатор / не сенсibilизатор», тогда как в QSAR Toolbox предоставляется возможность прогнозировать также и количественные показатели (EC_{01} ; $EC_{01.5}$ CD86 и другие), характеризующие кожную сенсibilизацию. Кроме того, в VEGA Qsar серьезно ограничена возможность ввода вещества только с использованием упрощенной системы линейной записи молекулярного ввода (SMILES), и требуется специально установленный программный продукт JAVA (JRE) (см. таблицу).

Платформа VEGA Qsar была использована корейскими учеными Национального института сельскохозяйственных наук для оценки воздействия на эндокринную систему группы пестицидов (ипродифен, нилутамид, процимидон, линурон, диурон, винклозолин). Проведена оценка связывания химических веществ с рецепторами эстрогенов, андрогенов, ингибирования ароматазы и воздействия на развивающееся потомство. Для ипроидифена и диурана программа не прогнозирует связывание с рецепторами эстрогенов и андрогенов, ингибирование ароматазы, но предполагает воздействие веществ на развивающееся потомство. Для остальных исследуемых пестицидов показано связывание с рецепторами андрогенов, ингибирование ароматазы и воздействие на развивающееся потомство, что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования ипроидифена [34].

AMBIT — открытая онлайн платформа, разработанная по программе «Инициатива долгосрочных исследований» (LRI) Союза европейской химической промышленности при участии Европейского химического агентства (ECHA) на основе открытой информации досье REACH [7].

Система AMBIT включает базы данных, которые содержат более 450 000 химических структур, а также данные регистрационных досье REACH на 14 570 веществ. Доступ к этой информации предоставлен Cefic-LRI, который поддерживает программный продукт в актуальном состоянии, регулярно обновляя, включая импорт новых баз данных/источников.

AMBIT, начиная с версии 2, содержит обновленную информацию REACH, а также базы данных OpenFoodTox Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA), позволяющих осуществлять поиск информации по опасным свойствам химических веществ [13]. OpenFoodTox включает структурированные данные о рисках для более чем 5000 химических веществ в пище и кормах, прошедших экспертную

Сравнение прогностических систем, используемых в токсикологии [1, 6–11]
Comparison of prognostic systems used in toxicology [1, 6–11]

Название программного обеспечения	Разработчик программного обеспечения	Количество прогнозируемых показателей (физико-химических, (эко)токсикологических)	Возможность выбора параметров показателей	Дата последнего обновления	Дополнительные требования	Веб-версия
QSAR Toolbox	Лаборатория математической химии (LMC), Болгария	> 300	Да	Май 2024 г. (версия 4.7)	Не требуются	Нет
VEGA Qsar	Институт фармакологических исследований «Марио Негри» (IRCCS), Италия	> 47	Нет	11 октября 2023 г. (версия 1.2.3)	JAVA (JRE)	Нет
AMBIT	Cefic-LRI, Бельгия; Ideaconsult Ltd., Болгария; Procter & Gamble; Clariant	25	Нет	11 января 2018 г. (версия 3.1.0)	JAVA (JRE); Веб-сервер (Apache Tomcat 7.x или новее); Сервер базы данных (MySQL 5.6.5 или новее).	Есть
Toxtree	Ideaconsult Ltd., Болгария	16	Нет	5 февраля 2024 г. (версия 3.1.0.1851)	JAVA 1.6 (J2RE, SE или новее)	Нет
CAESAR software	Институт фармакологических исследований «Марио Негри» (IRCCS), Италия	5	Нет	–	JAVA (JRE)	Нет
TEST	Национальная исследовательская лаборатория по управлению рисками (NRMRL) Агентства по охране окружающей среды США (U.S. EPA)	16	Нет	21 октября 2022 г. (версия 5.1.2)	Не требуются	Нет
Danish (Q)SAR Database	Исследовательская группа по оценке химических рисков и ГМО, Национальный институт продуктов питания, Технический университет Дании (DTU)	66	Нет	–	Не требуются	Есть
Syntelly	Синтелли, Россия	> 50	–	1 августа 2024 г. (версия 2.1)	Профиль пользователя с оплаченной подпиской	Есть

оценку. База данных поддерживает использование прогнозных *in silico*-моделей для оценки опасности химических веществ. В рамках проекта OptiTOX разработана OpenFoodTox 2.0, которая включает обновленные данные о свойствах химических веществ, токсикокинетике и экспозиции, а также поддерживает интеграцию с платформами для моделирования, такими как AMBIT, VEGA [35].

Также в AMBIT 2.0 интегрированы инструменты прогнозирования различных токсикологических показателей для химических веществ, названия которых указаны в скобках [35]:

- острая — LD₅₀, LC₅₀ (VEGA Qsar);
- субхроническая токсичность — NOAEL, LOAEL (VEGA Qsar);
- воздействие на эндокринную систему (связывание рецепторов эстрогена) (VEGA Qsar);
- канцерогенность (CAESAR; Toxtree);
- воздействие на развивающееся потомство (CAESAR);
- кожная сенсибилизация (CAESAR; Toxtree);
- мутагенность (тест Эймса) (CAESAR; Toxtree);
- раздражение глаз (Toxtree);
- раздражение кожи (Toxtree);
- и другие.

Программный продукт AMBIT дает возможность осуществлять прогноз физико-химических и (эко)токсикологических эффектов, но не позволяет задавать параметры показателей, как QSAR Toolbox.

Главной отличительной особенностью платформы AMBIT является то, что она способна работать в режиме онлайн через веб-браузер. Минусом такого подхода является отсутствие возможности использования данной платформы без интернета.

TEST (Toxicity Estimation Software Tool) — программное обеспечение для оценки токсичности химических веществ, разработанное Национальной исследовательской лабораторией по управлению рисками (NRMRL) Агентства по охране окружающей среды США (U.S. EPA) [8].

Используя TEST, пользователи могут вводить химическое вещество для оценки по номеру CAS, графически, с помощью текстового файла или импорта из включенной базы структур. После ввода токсичность оценивается с использованием одной из нескольких моделей QSAR, заложенных в программу.

Программный продукт TEST позволяет прогнозировать физико-химические и (эко)токсикологические эффекты [36], но не предоставляет возможности варьировать параметры показателей, интересующих пользователя. Существенным недос-

татком программы является малое количество заложенных в неё токсикологических показателей, доступных для прогноза (9 из 16, см. таблицу): воздействие на развивающееся потомство, мутагенность (тест Эймса), воздействие на эндокринную систему (связывание рецепторов эстрогена), водная токсичность (LC₅₀) и острая пероральная токсичность (LD₅₀) на крысах.

Toxtree — ещё одно полнофункциональное программное обеспечение, способное оценивать токсичность, применяя подход на основе дерева решений, которое отличается от других программных продуктов гибкостью и наличием открытого исходного кода, позволяющего каждому исследователю принимать участие в его развитии, дополняя новыми плагинами [9].

Toxtree был разработан компанией Ideacon Ltd. (Болгария) по заказу Объединённого исследовательского центра Европейской комиссии (Joint Research Centre, JRC).

Toxtree может быть применен к наборам данных из различных совместимых типов файлов (например, файл базы данных SQL (sdf) или текстовый файл (txt)). Также поддерживаются определяемые пользователем молекулярные структуры, которые можно ввести с помощью SMILES или встроенного редактора 2D-структурных диаграмм, но ввод структуры вещества по номеру CAS отсутствует, что является недостатком программы.

Для работы программного обеспечения Toxtree требуется установить программный продукт JAVA 1.6 (J2RE, SE или новее) (см. таблицу).

При необходимости в Toxtree могут быть интегрированы новые расширения посредством графического пользовательского интерфейса или путём разработки новых подключаемых модулей [37]. Стоит упомянуть, что модели QSAR из Toxtree вошли в состав другого программного продукта AMBIT.

Toxtree позволяет прогнозировать токсические эффекты, такие как канцерогенность, мутагенность и другие, но только на качественном уровне [9].

На примере 60 пестицидов различных классов, в том числе пиретроидов, фосфорорганических инсектицидов, карбаматов, было проведено сравнение возможностей программы Toxtree (v3.1) при оценке канцерогенного и мутагенного эффектов с программными продуктами QSAR Toolbox (v4.5) и TEST (v5.1.1.0). Показано, что в тесте Эймса сходимость расчетных и экспериментальных результатов составляет 66, 80 и 77% для Toxtree, QSAR Toolbox и TEST, соответственно; для канцерогенного эффекта — 90% и для QSAR Toolbox и Toxtree, соответственно, 69% [38].

Канцерогенная активность производных N-нитрозаминов с использованием различных программных продуктов (Toxtree, ProTox II, CarcinoPred-EL, QSAR Toolbox и LAZAR) была оценена в работе [39].

Danish (Q)SAR Database — база данных с прогностическими возможностями, разработанная Исследовательской группой по оценке химических рисков и генно-модифицированных организмов Национального института продуктов питания Технического университета Дании (DTU), которая включает модельные оценки по различным видам воздействия для более чем 650 000 химических веществ [10].

Пользователю предоставляются результаты расчётов, выполненных с помощью моделей Leadscore, CASE Ultra и SciQSAR, информация о которых является собственностью компании-разработчика MultiCASE, что не позволяет вносить изменения в коды программ и подстраивать их под решение конкретных задач.

База данных Danish (Q)SAR Database в настоящее время интегрирована в программном продукте QSAR Toolbox.

CAESAR software — проект Института фармакологических исследований «Марио Негри» (IRCCS) (Италия), который был специально посвящен разработке моделей QSAR в целях реализации регламента REACH для оценки опасности, классификации и маркировки химических веществ [11].

В CAESAR особое внимание уделяется пяти показателям, имеющим высокую значимость для оценки опасности:

- фактору биоконцентрации;
- сенсибилизации кожи;
- канцерогенности;
- мутагенности;
- воздействию на развивающееся потомство [40].

Эти показатели были выбраны с учетом двух критериев: 1) рассмотрение тех показателей, которые требуют наибольшего количества испытаний на животных (испытаний *in vivo*); 2) наличие высококачественных экспериментальных данных для использования в качестве обучающего набора для построения прогностических моделей [11].

Таким образом, CAESAR software предоставляет возможность прогноза (эко)токсикологических эффектов, однако не позволяет задавать параметры показателей, что существенно уменьшает её эффективность в практическом применении. Также существенным недостатком является малое количество показателей, доступных для расчета — 5 показателей (см. таблицу).

На данный момент программа уже не обновляется, и разработчики прекратили её поддержку, однако модели QSAR из CAESAR software вошли в состав программного продукта VEGA Qsar.

На примере прогноза кожной сенсибилизации была проведена оценка программных продуктов PredSkin; Toxtree; QSAR Toolbox; Danish QSAR Database; CAESAR (Skin sensitization); REACHacross; TIMES-SS; Derek Nexus, которая показала достаточно приемлемую сходимость расчетных и экспериментальных результатов (порядка 70–80%) в методе изучения реакции регионарных лимфатических узлов (ОЭСР 429) [41–45].

Syntelly — программный комплекс хемоинформатики на базе искусственного интеллекта для решения задач органической и медицинской химии, разработанный российской компанией Синтелли [12].

База данных Syntelly создана с использованием информации из открытых источников преимущественно для органических молекул невысокой молекулярной массы. На сегодняшний момент она включает 155 млн соединений, 1,7 млн экспериментальных данных и 3 млн химических реакций из 160 млн различных литературных источников данных.

Так же, как и QSAR Toolbox, Syntelly позволяет прогнозировать физико-химические, биологические и токсикологические свойства органических соединений, направление протекания химических реакций, но основной акцент сделан на поиске структур молекул по заданным свойствам для фармакологического направления.

Syntelly является коммерческим проектом с бесплатным доступом к демоверсии на короткое время.

Ограничения исследования. Исследование было проведено посредством изучения баз данных Scopus, Web of Science, PubMed, ResearchGate, Cyberleninka, РИНЦ, eLIBRARY.

Заключение

Проведённый обзор прогностических систем, используемых в токсикологии, позволил сделать вывод, что у большинства программных продуктов происходит слияние и «обмен» моделями QSAR между собой. Так, например, произошло слияние программных продуктов CAESAR software и VEGA Qsar, в результате которого все рабочие модели QSAR из CAESAR software были полностью перенесены в VEGA Qsar. В прогнозную систему AMBIT вошли все модели QSAR из программы Toxtree, а также небольшая часть моделей из VEGA Qsar. А QSAR Toolbox вклю-

часть в себя модели из Danish (Q)SAR Database. Проведенный анализ позволил выделить следующие системы, включающие уникальные модели QSAR: QSAR Toolbox, VEGA Qsar, AMBIT и TEST.

Из перечисленных программных продуктов TEST имеет наименьшее количество заложенных показателей для расчета. Главным преимуществом QSAR Toolbox является то, что система

включает наибольшее число показателей, а также позволяет настраивать показатели по нужным параметрам индивидуально для каждого расчета.

В заключение стоит отметить, что большинство программных продуктов применимы для прогноза токсичности и опасности широкого круга органических соединений, но неприменимы для неорганических веществ, металлоорганических соединений, полимерных молекул.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–2, 4–30, 33–45 см. в References)

- Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ. Доступно: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 18.03.2025).
- Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчёта параметров острой токсичности химических веществ для представителей водной биоты. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(1): 45–54. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54>
- QSAR Toolbox. Available at: <https://qsartoolbox.org/> (Accessed 18 March 2025).
- Emilio Benfenati (2023). In silico models: theory, guidance and applications within VEGA HUB. Pharmacological Research Institute "Mario Negri": 163.
- General Manual for Predicting the Toxic Properties of Chemicals. Available at: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (Accessed 18 March 2025). (in Russian)
- Krasnov L., Khokhlov I., Fedorov M.V., et al. Transformer-based artificial neural networks for the conversion between chemical notations. *Sci Rep*. 2021; 11: 14798.
- Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj> (Accessed 19 March 2025)
- VEGA HUB. Available at: <https://www.vegahub.eu/> (Accessed 17 March 2025)
- AMBIT. Available at: <https://ambit.sourceforge.net/> (Accessed 14 March 2025)
- Toxicity Estimation Software Tool (TEST). Available at: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test> (Accessed 14 March 2025)
- Toxtree. Available at: <https://toxtree.sourceforge.net/index.html> (Accessed 14 March 2025)
- Danish (Q)SAR Database. Available at: <https://qsarmodels.food.dtu.dk/index.html> (Accessed 14 March 2025)
- CAESAR software. Available at: <https://www.caesar-project.eu/> (Accessed 14 March 2025)
- Syntelly. Available at: <https://syntelly.ru/> (Accessed 19 March 2025)
- Jeliazkova N., Jeliazkov V. AMBIT RESTful web services: an implementation of the OpenTox application programming interface. *Journal of Cheminformatics*. 2011; 3(1): 18. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-18>
- Pandey S.K., Roy K. Development of hybrid models by the integration of the read-across hypothesis with the QSAR framework for the assessment of developmental and reproductive toxicity (DART) tested according to OECD TG 414. *Toxicology Reports*. 2024; 13: 101822. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101822>
- Myden A., Cayley A., Davies R., et al. A developmental and reproductive toxicity adverse outcome pathway network to support safety assessments. *Computational Toxicology*. 2024; 31: 100325. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2024.100325>
- Iyer P.R., Makris S.L. Chapter 9 – Guidelines for reproductive and developmental toxicity testing and risk assessment of chemicals. Reproductive and Developmental Toxicology (Third Edition). 2022; 31: 147–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89773-0.00009-6>
- Menz J., Götz M.E., Gündel U., et al. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose-response data. *Archives of Toxicology*. 2023; 97(5): 1–26, 2303–2328. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03553-w>
- Steiblen G., Benthem J. van, Johnson G. Strategies in genotoxicology: Acceptance of innovative scientific methods in a regulatory context and from an industrial perspective. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2020; 853: 503171. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503171>
- Thomas D.N., Wills J.W., Tracey H., et al. Ames test study designs for nitrosamine mutagenicity testing: qualitative and quantitative analysis of key assay parameters. *Mutagenesis*. 2024; 39(2): 78–95. <https://doi.org/10.1093/mutage/gead033>
- Ladeira C., Möller P., Giovannelli L., et al. The Comet assay as a tool in human biomonitoring studies of environmental and occupational exposure to chemicals—a systematic scoping review. *Toxics*. 2024; 12(4): 270. <https://doi.org/10.3390/toxics12040270>
- Steinbach T., Gad-McDonald S., Kruhlak N., Powley M., Greene N. (Q)SAR: A Tool for the Toxicologist. *International Journal of Toxicology*. 34(4): 352–4. <https://doi.org/10.1177/1091581815584914>
- OECD iLibrary. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/> (Accessed 18 March 2025)
- Honarvar N., Urbisch D., Mehling A., Kolle S., Teubner W., Guth K., Landsiedel R., et al. Peptide reactivity associated with skin sensitization – A comparison of the DPRA with the QSAR Toolbox and TIMES SS. *Toxicology Letters*. 2015; 238(2): S178. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.08.518>
- Kolle S.N., Natsch A., Gerberick G.F., Landsiedel R. A review of substances found positive in 1 of 3 in vitro tests for skin sensitization. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2019; 106: 352–68. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.016>
- Kim J., Seo J.K., Kim T., Kim H.K., Park S., Kim P.J. Prediction of Human Health and Ecotoxicity of Chemical Substances. Using the OECD QSAR Application Toolbox. *Korean Journal of Environmental Health Sciences*. 2013; 39(2): 130–7. <https://doi.org/10.5668/JEHS.2013.39.2.130>
- Benigni R. In silico assessment of genotoxicity. Combinations of sensitive structural alerts minimize false negative predictions for all genotoxicity endpoints and can single out chemicals for which experimentation can be avoided. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021; 126: 105042. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105042>
- Amberg A., Andaya R.V., Anger L.T., Barber C., Beilke L., Bercu J., et al. Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019; 102: 53–64.
- Benigni R., Serafimova R., Parra Morte J.M., Battistelli C.L., Bossa C., Giuliani A., et al. Evaluation of the applicability of existing (Q)SAR models for predicting the genotoxicity of pesticides and similarity analysis related with genotoxicity of pesticides for facilitating of grouping and read across: An EFSA funded project. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020; 114: 104658.
- Hoffmann S., Kleinstreuer N., Alepee N., et al. In silico mechanistically-based profiling module for acute oral toxicity. *Computational Toxicology*. 2019; 12(102–103): 100109. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100109>
- Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Application of OESR QSAR Toolbox software for calculating the parameters of acute toxicity of chemicals. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(1): 45–54. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54> (in Russian)
- Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Prediction of the biodegradation of chemicals using OECD QSAR Toolbox software. *Toksikologicheskii vestnik*. 2024; 32(1): 20–30. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-20-30> <https://elibrary.ru/lcywxk> (in Russian)
- Kutsarova S., Mehmed A., Cherkezova D., Stoeva S., Georgiev M., Petkov T., et al. Automated read-across workflow for predicting acute oral toxicity: I. The decision scheme in the QSAR toolbox. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021; 125: 105015. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105015>
- Hoffmann S., Kinsner-Ovaskainen A., Prieto P., Mangelsdorf I., Bieler C., Cole T. Acute oral toxicity: Variability, reliability, relevance and interspecies comparison of rodent LD50 data from literature surveyed for the ACuteTox project. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2010; 58: 395–407.
- Yang J.Y., Lim J.H., Park S.J., Jo Y., Yang S.Y., Paik M.K., Hong S.H. Potential endocrine-disrupting effects of iprodione via estrogen and androgen receptors: evaluation using in vitro assay and an in silico model. *Applied Biological Chemistry*. 2024; 67(1): 8. <https://doi.org/10.1186/s13765-024-00932-4>
- Dorne J.L.C.M., Richardson J., Livanou A., Carneseccchi E., Ceriani L., et al. EFSA's OpenFoodTox: An open source toxicological database on chemicals in food and feed and its future developments. *Environ Int*. 2021; 146: 106293. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106293>
- Jurowski K., Niznik Ł. Toxicity of the New Psychoactive Substance (NPS) Clephedrone (4-Chloromethcathinone, 4-CMC): Prediction of Toxicity Using In Silico Methods for Clinical and Forensic Purposes. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25: 5867. <https://doi.org/10.3390/ijms25115867>
- Patlewicz G., Jeliazkova N., Safford R.J., Worth A.P., Aleksiev B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2008; 19(5–6): 495–524. <https://doi.org/10.1080/10629360802083871>

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-2-134-143>
Обзорная статья

38. Adiga G.P., Ranjan B., Venkataramulu D., Krishnappa D.M., Ahuja V. Predicting genotoxicity, carcinogenicity and skin sensitization of agrochemicals using OECD QSAR toolbox, Toxtree, Predskin and TEST. *EUROTOX* 2023. 2023; 702: 1–2.
39. Frydrych A., Jurewski K. The comprehensive prediction of carcinogenic potency and tumorigenic dose (TD50) for two problematic N-nitrosamines in food: NMAMPA and NMAMBA using toxicology in silico methods. *Chemico-Biological Interactions*, 2024; 110864–4. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.110864>
40. Cassano A., Manganaro A., Martin T., Young D., Piclin N., Pintore M., Benfenati E., et al. CAESAR models for developmental toxicity. *Chemistry Central Journal*. 2010; 4(1): S4. <https://doi.org/10.1186/1752-153x-4-s1-s4>
41. Basketter D.A., Alépée N., Ashikaga T., Barroso J., Gilmour N., Goebel C., et al. Categorization of Chemicals According to Their Relative Human Skin Sensitizing Potency. *Dermatitis*. 2014; 25(1): 11–21. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000003>
42. Hoffmann S., Kleinstreuer N., Alepee N., et al. Nonanimal methods to predict skin sensitization (I): The Cosmetics Europe database. *Crit Rev Toxicol*. 2018; 48: 344–58. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429385>
43. Kleinstreuer N.C., Hoffmann S., Alépée N., et al. Nonanimal methods to predict skin sensitization (II): An assessment of defined approaches. *Crit Rev Toxicol*. 2018; 48: 359–74. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429386>
44. Urbisch D., Mehling A., Guth K., et al. Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015; 71: 337–51. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.12.008>
45. Golden E. "Evaluation of the global performance of eight in silico skin sensitization models using human data". *ALTEX – Alternatives to animal experimentation*, 2021; 38(1): 33–48. <https://doi.org/10.14573/altex.1911261>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хамидулина Халида Хизбулаевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия; профессор, заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, Россия. E-mail: rpohbv@fncg.ru

Тарасова Елена Владимировна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, зам. руководителя Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия. E-mail: rpohbv@fncg.ru

Ластовецкий Михаил Леонидович, химик-эксперт Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия. E-mail: rpohbv@fncg.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Khalidya Kh. Khamidulina, Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, 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, <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337> E-mail: rpohbv@fncg.ru

Elena V. Tarasova, Candidate of Chemical Sciences, Deputy Head of the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, 121087, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123> E-mail: rpohbv@fncg.ru

Mikhail L. Lastovetskiy, Chemist-expert of the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, 121087, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9887-0626> E-mail: rpohbv@fncg.ru

