

УДК 615:547]:[004.81:510.64]

В. Г. Блинова, Д. А. Добрынин,
З. И. Жолдакова, Н. В. Харчевникова

Изучение соотношений структура-токсичность спиртов с использованием ДСМ-метода

Для изучения соотношений между структурой спиртов и их токсичностью для крыс при внутрижелудочном введении применена интеллектуальная компьютерная система, основанная на ДСМ-методе автоматического порождения гипотез. Использован новый вариант системы, включающий описание соединений с помощью усовершенствованного языка ФКСП. В массив включены данные по острой токсичности (LD_{50}) алифатических предельных и непредельных, циклических, ароматических, одно- и двусосновых спиртов. Обучающая выборка, содержащая 88 соединений, была разбита на три группы по значениям LD_{50} (высоко-, средне- и низкотоксичные соединения). В результате компьютерного эксперимента генерированы гипотезы (структурные фрагменты), наличие которых в молекуле определяет принадлежность соединения к определенной группе. С использованием этих гипотез 22 соединения, не включенных в обучающую выборку, были разнесены по группам токсичности. Сопоставление с экспериментальными данными показало, что все соединения тестовой группы были доопределены правильно. Результаты компьютерного ДСМ-эксперимента сопоставлены с результатами, полученными продукционной экспертной системой. ДСМ-метод применен также для изучения соотношений структура-хроническая токсичность спиртов.

ВВЕДЕНИЕ

Различные спирты широко используются в качестве растворителей, косметических средств, полупродуктов химической промышленности и т. д. Это определяет необходимость изучения токсичности спиртов. Экспериментальная оценка токсичности требует длительных экспериментов и использования экспериментальных животных. Прогноз токсичности на основе соотношений структура—токсичность позволяет без трудоемких и дорогих экспериментов определить класс опасности соединения.

Ранее изучались в основном зависимости структура-токсичность спиртов для водных организмов [1–5]. В работе [6] изучена зависимость структура-острая токсичность для мышей при внутрижелудочном введении 20-ти насыщенных спиртов и их производных ксантатогенатов. В качестве параметров для построения соотношений структура-токсичность были использованы индексы молекулярной связуемости. Установлено, что токсичность повышается с ростом размера алкильного радикала. В [7] отмечено, что некоторые ненасыщенные спирты, особенно первичные пропаргильные спирты, проявляют повышенную токсичность как для водных организмов, так и для млекопитающих. Hansch и соавт. в остром опыте *in vitro* на эпителиальных клетках печени крыс [8] изучали зависимость мембраноповреждающего эффекта насы-

щенных спиртов от их структуры. Степень повреждения мембран клеток характеризовали уровнем выделения фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Найдена прямая линейная зависимость увеличения выделения ЛДГ от гидрофобности (характеризующейся логарифмом коэффициента распределения октанол/вода).

Качественный анализ данных по острой токсичности различных (насыщенных, ненасыщенных, алициклических, ароматических) спиртов для крыс и мышей позволяет выделить некоторые структурные фрагменты, наличие которых в молекуле приводит к усилению токсичности (например, двойные и тройные связи). Кроме того, насыщенные спирты с очень малым или очень большим числом атомов углерода менее токсичны, тогда как спирты с числом атомов углерода от 4 до 10 более токсичны. Такие факторы трудно характеризовать в численной форме, и они не могут быть учтены, рассматривая регрессионный анализ. Задача может быть решена с использованием экспертных систем. В последние годы разработаны экспертные системы, направленные на изучение соотношений структура—активность, такие, как CASE [9] и ТОРКАТ [10]. Система ТОРКАТ использует в качестве параметров топологические индексы, заряды на атомах и индексы наличия или отсутствия в молекуле определенных молекулярных фрагментов. CASE основана на выделении структурных

фрагментов и использовании наличия или отсутствия соответствующего фрагмента как дескриптора в соотношениях структура—активность. В работе [11] острая токсичность спиртов для крыс и мышей при внутрижелудочном введении, которая характеризуется среднесмертельными дозами LD_{50} , проанализирована с помощью экспертной системы, основанной на правилах. В такой системе качественные соотношения (правила) задаются а priori. В соответствии со значением показателя острой токсичности (среднесмертельной дозы LD_{50}) 95 спиртов были разбиты на четыре группы по токсичности: чрезвычайно токсичные ($LD_{50} < 50$ мг/кг), высокотоксичные ($50 < LD_{50} < 500$ мг/кг), среднетоксичные ($500 < LD_{50} < 5000$ мг/кг), и малотоксичные ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). На основе качественного анализа зависимостей структура—токсичность были определены шесть дескрипторов молекулярной структуры: четыре логических (насыщенный или нет характер спирта, наличие или отсутствие двойной связи, наличие или отсутствие тройной связи, наличие или отсутствие ароматического кольца) и два численных (число гидроксильных групп и число атомов углерода). Была создана база знаний, состоящая из 27 продукционных правил. Спирты были отнесены к различным группам с использованием шести дескрипторов и 27 правил. В результате работы системы только девять спиртов из 95 были классифицированы неправильно. Общая степень неправильного распознавания 9%. Для тестирования системы она была использована для предсказания степени токсичности 25 других спиртов. Степень неправильного предсказания составила 12%, общая степень неправильного и неопределенного предсказания — 24%.

В нашей работе мы применили для построения соотношений структура—токсичность спиртов другой подход — анализ с использованием интеллектуальной экспертной системы ДСМ [13, 14]. На основе обучающей выборки, содержащей как активные, так и неактивные соединения, ДСМ-система генерирует гипотезы вида: структурный фрагмент, ответственный за проявление данной активности, и структурный фрагмент, препятствующий проявлению данного вида активности. На основании полученных гипотез осуществляется прогноз активности неизученных веществ. В новом варианте системы структуру веществ обучающей и контрольной выборки описывают в кодах новой версии языка ФКСП [15], специально предназначенного для исследования связи «структура—активность». Компьютерные эксперименты проводились на персональном компьютере PC Celeron 400. Генерация кодов ФКСП осуществлялась с использованием комплекса программ MolFCSS file compiler, анализ связи «структура—активность» и прогноз активности — с использованием комплекса программ JSM-explorer.

Целью работы являлось изучение соотношений структура—острая токсичность и структура—хроническая токсичность спиртов с использованием ДСМ-системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ И АНАЛИЗ СВЯЗИ СТРУКТУРА—ТОКСИЧНОСТЬ

В компьютерном эксперименте по изучению соотношений структура—острая токсичность использовался массив данных из [11] и то же, что и в

этой работе, разбиение на группы по токсичности. Это разбиение не соответствует классификации по острой токсичности, принятой Всемирной организацией здравоохранения, а также классификации, принятой в нашей стране [12]. Однако оно принято нами для удобства сопоставления результатов, полученных с использованием ДСМ-системы и продукционной экспертной системы [11]. Из-за того, что токсичных соединений в обучающей выборке было мало, чрезвычайно и высокотоксичные соединения были объединены в одну группу высокотоксичных соединений ($LD_{50} < 500$ мг/кг). В обучающую выборку входили 89 спиртов, из них шесть были чрезвычайно или высокотоксичны, 37 спиртов проявляли среднюю токсичность, 26 спиртов были низкотоксичны, токсичность 22 соединений необходимо было спрогнозировать. В табл. 1 приведены названия спиртов, группа токсичности (1-малотоксичные, 2-среднетоксичные, 3-высокотоксичные), а также результаты компьютерных экспериментов. Было проведено два последовательных компьютерных эксперимента [16]. В первом эксперименте, проведенном для того, чтобы отделить низкотоксичные спирты от высоко- и среднетоксичных, положительными примерами были соединения групп 3 и 2, а отрицательными — группы 1. Чтобы более тонко разделить соединения проводился второй эксперимент, в котором положительными примерами считались соединения группы 3, а все другие соединения — отрицательными примерами. Гипотезы, соответствующие (+)-примерам в первом эксперименте и (-)-примерам — во втором, определяют принадлежность соединения ко второй группе по токсичности, т. е. к среднетоксичным соединениям. Гипотезы, полученные в первом эксперименте, представлены в табл. 2 и на рис. 1. Высокотоксичными соединениями являются спирты, содержащие акролеиновый, трет.-бутильный радикалы. Насыщенные спирты с числом атомов углерода от 4 до 10 более токсичны, чем соединения с малым или очень большим числом атомов углерода. Наличие в молекуле двойных или тройных связей приводит к усилению острой токсичности спиртов. Спирты, содержащие фенильный или циклогексильный радикалы, обладают средней токсичностью. На основе выделенных гипотез правильно была определена группа токсичности 16 соединений из 22 соединений тестовой выборки, пять соединений (24% тестовой выборки) доопределить не удалось. В массиве отсутствовали спирты, из которых система могла быть сформировать гипотезы о наличии или отсутствии определенной токсичности у этих пяти соединений. Токсичность одного соединения (№ 95) определена неверно. При сравнении работы самообучающейся ДСМ-системы и продукционной системы, основанной на знаниях экспертов [11], оказалось, что ДСМ-система породила гипотезы, которые полностью совпали с продуктами, изначально заданными в продукционной системе. Эффективность работы ДСМ системы практически та же, что и продукционной системы.

В ходе второго эксперимента изучались соотношения структура—хроническая токсичность спиртов при внутрижелудочном введении. Тогда как при определении среднесмертельных доз вещество вводится однократно, хронический токсикологический эксперимент продолжается от 6 до 24 месяцев с ежедневным введением вещества. В результате

Таблица 1

Продолжение табл. 1

Острая токсичность спиртов (1-низкотоксичное соединение, 2-среднетоксичное, 3-высокотоксичное) и результаты прогноза в компьютерных экспериментах с использованием ДСМ-системы					N п/п	Название	Оценка острой токсичности	Результаты прогноза	Отнесение соединений к (+) и (-) примерам в первом и втором экспериментах	
N п/п	Название	Оценка острой токсичности	Результаты прогноза	Отнесение соединений к (+) и (-) примерам в первом и втором экспериментах					Отнесение соединений к (+) и (-) примерам в первом и втором экспериментах	
0	Метанол	1	—	—	57	4-трет.Бутилциклогексанол	2		+	—
1	Этанол	1	—	—	58	2-Циклогексилэтанол	2		+	—
2	Изопропанол	2	—	—	59	Этандиол-1,2	1		—	—
3	n-Бутанол	2	+	—	60	Пропандиол-1,2	1		—	—
4	Изобутанол	2	+	—	61	Пропандиол-1,3	1		—	—
5	трет.-Бутанол	2	+	—	62	Бутандиол-1,2	1		—	—
6	2-Метилбутанол	2	+	—	63	Бутандиол-2,3	1		—	—
7	3-Метилбутанол	2	+	—	64	Пентандиол-1,5	2		+	—
8	3-Пентанол	2	+	—	65	Пентандиол-2,4	1		—	—
9	2,2-Диметилбутанол	2	+	—	66	Гександиол-1,6	2		+	—
10	2-Этилбутанол	2	+	—	67	Гександиол-2,5	2		+	—
11	трет.-Гексанол	2	+	—	68	2,2-Диметилпропандиол-1,3	2		+	—
12	2-Метилпентанол	2	+	—	69	2-Метилпентандиол-2,4	2		+	—
13	4-Метилпентанол	1	—	—	70	2-Этилгександиол-1,3	2		+	—
14	4-Метилпентанол-2	2	+	—	71	2,2,4-Триметилпентандиол-1,3	2		+	—
15	3-Метилпентанол-3	2	+	—	72	Глицерин (пропантриол-1,2,3)	1		—	—
16	Гептанол	2	+	—	73	Пропин-2-ол-1	3		+	+
17	Гептанол-3	2	+	—	74	Пентин-1-ол-3	3		+	+
18	трет.-Гептанол	2	+	—	75	Гексин-1-ол-3	3		+	+
19	Октанол	2	+	—	76	Нонин-1-ол-3	2		+	—
20	Изооктанол	2	+	—	77	Нонадиен-2,6-ол-1	2		+	—
21	втор.-Октанол	1	—	—	78	3,7-Диметилоктадиен-1,6-ол-3	2		+	—
22	4-Метил-2-этилпентанол	2	+	—	79	3,7-Диметилоктадиен-1,6-ол-1	2		+	—
23	Нониловый спирт	1	—	—	80	2-Метил-4-фенилбутанол-2	2		+	—
24	2,2-Диметилгептанол	2	+	—	81	3-Фенилаллилловый спирт	2		+	—
25	2,6-Диметилгептанол-2	1	—	—	82	α-Метил-3-фенилаллилловый спирт	2		+	—
26	2,6-Диметилгептанол-4	2	+	—	83	p-Изопропилбензиловый спирт	2		+	—
27	2-Этилгептанол	2	+	—	84	Фенилэтиловый спирт	2		+	—
28	3-Метилоктанол-3	2	+	—	85	p-Изопропилфенилэтиловый спирт	2		+	—
29	Деканол	1	—	—	86	β-Метилфенилэтиловый спирт	2		+	—
30	Изодеканол	1	—	—	87	3-Фенилпропанол	2		+	—
31	2-Пропилгептанол	1	—	—	88	Дифенилметилловый спирт	2		+	—
32	3,7-Диметилоктанол	2	+	—	89	Пропанол	Прогноз	Не определено	Прогноз	Прогноз
33	3,7-Диметилоктанол-3	2	+	—	90	Пентанол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
34	Додеканол	1	—	—	91	Гексанол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
35	2,6,8-Триметилнонанол-4	1	—	—	92	Гептанол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
36	Тридеканол	1	—	—	93	7-Метилоктанол-1	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
37	Изотридеканол	1	—	—	94	Ундеканол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
38	Тетрадеканол	1	—	—	95	2-Бутилоктанол-1	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
39	2,8-Диметил-6-изобутилнонанол-4	1	—	—	96	Гексадеканол-1	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
40	Гептадеканол	1	—	—	97	3-Метилбутен-2-ол-1	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
41	Октадеканол	1	—	—	98	3-Метилпентен-1-ол-3	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
42	Виниловый спирт	3	+	+	99	2,6-Диметилоктен-7-ол-1	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
43	Аллиловый спирт	3	+	+	100	1-Этилциклогексанол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
44	Бутен-2-ол-1	2	+	—	101	1-Метилциклогексанол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
45	Гексен-2-ол-1	2	+	—	102	Бутандиол-1,3	Прогноз	не определено	Прогноз	Прогноз
46	Гексен-3-ол-1	2	+	—	103	Бутандиол-1,4	Прогноз	не определено	Прогноз	Прогноз
47	Пентен-2-ол-1	2	+	—	104	2,3-Диметилбутандиол-2,3	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
48	4-Метилпентен-2-ол-4	2	+	—	105	2,2-Диметилпропандиол-1,3	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
49	Октен-1-ол-3	3	+	+	106	Бутин-1-ол-3	Прогноз	3	Прогноз	Прогноз
50	3-Метилноктен-1-ол-3	2	+	—	107	Октин-1-ол-3	Прогноз	3	Прогноз	Прогноз
51	3,7-Диметилноктен-6-ол-2	2	+	—	108	1-Фенилпропанол	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
52	Додецин-7-ол-1	1	—	—	109	2-Метил-4-фенилбутанол-2	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
53	Циклогексанол	2	+	—	110	α, α-Диметилфенилэтиловый спирт	Прогноз	2	Прогноз	Прогноз
54	Метилциклогексанол	2	+	—						
55	n-Изопропилциклогексанол	2	+	—						
56	3,3,5-Триметилциклогексанол	2	+	—						

Таблица 2

Гипотезы (структурные фрагменты), определяющие среднюю и высокую острую токсичность спиртов

№	Гипотезы, определяющие среднюю и высокую токсичность спиртов	Соединения, из которых получена данная гипотеза (номера в таблице 1)
1		5, 69
2		12, 17, 47, 71
3		18, 67
4		19, 32, 77, 79
5		24, 51, 76
6		28, 33, 49, 50, 78
7		28, 33, 50, 78
8		32, 77, 79
9		32, 79
10		33, 78
11		43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 78, 79, 81, 82
12		43, 47, 49, 50, 78, 82
13		44, 47, 48, 51, 78, 79, 82
14		44, 47, 48, 78, 79, 82
15		44, 48, 79

Продолжение табл. 2

№	Гипотезы, определяющие среднюю и высокую токсичность спиртов	Соединения, из которых получена данная гипотеза (номера в таблице 1)
16		45, 49, 50, 78
17		46, 47, 48, 50, 78
18		46, 50, 78
19		47, 48, 50, 78
20		47, 48, 78
21		47, 50, 78
22		47, 51, 78, 82
23		47, 78
24		48, 50, 78
25		49, 50, 78
26		50, 78
27		51, 78, 79
28		51, 78


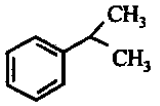
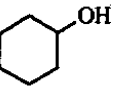
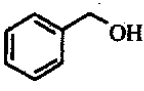
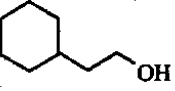
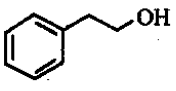
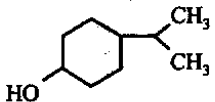
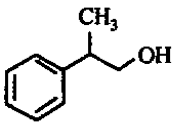


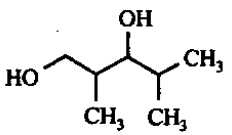

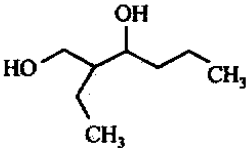
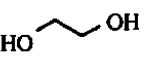
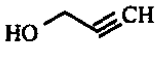
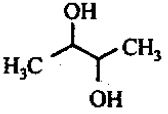
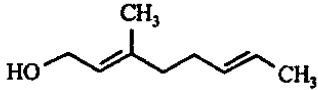
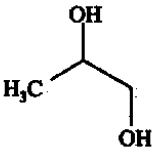

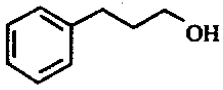
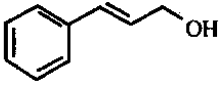
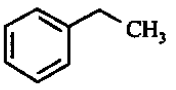
№	Гипотезы, определяющие среднюю и высокую токсичность спиртов	Соединения, из которых получена данная гипотеза (номера в таблице 1)	№	Гипотезы, определяющие среднюю и высокую токсичность спиртов	Соединения, из которых получена данная гипотеза (номера в таблице 1)
29		53, 54, 55, 56, 57, 58	42		83, 85
30		53, 54, 55, 56, 57	43		83, 88
31		55, 56, 57, 58	44		84, 85, 86
32		55, 56, 57	45		85, 86
33		64, 77	46		23, 30
34		68, 71	47		34, 37, 52
35		69, 70	48		59, 60, 62, 63, 72
36		73, 74, 75, 76	49		60, 63
37		78, 79			
38		80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88			
39		80, 81, 82, 87			
40		81, 82			
41		83, 85, 86			

Рис. 1. Структурный фрагмент, препятствующий проявлению высокой и средней острой токсичности спиртов

определяют пороговую и максимальную недеятельную дозу. Максимальная недеятельная доза используется при обосновании предельно допустимой концентрации (ПДК) веществ в воде. Поэтому прогноз показателей хронической токсичности особенно важен. Для проведения ДСМ-эксперимента 38 спиртов были разбиты на 3 группы по значению логарифма пороговой дозы, выраженной в ммоль/кг — высокотоксичные (значения логарифма ниже -3), среднетоксичные (от -2 до -3), низкотоксичные (выше -2). Такое разбиение соответствует принципу классификации, принятой в Методических указаниях по обоснованию гигиенических нормативов в воде [12]. Согласно [12] пороговые концентрации хронического эксперимента для веществ, относящихся к двум близким классам опасности, отличаются больше, чем на порядок. В табл. 3 приведены названия спиртов, группа ток-

Таблица 3

Хроническая токсичность спиртов при внутрижелудочном введении крысам (1-низкотоксичное соединение, 2-среднетоксичное, 3-высокотоксичное) и результаты компьютерных экспериментов с использованием ДСМ системы

N п/п	Название	Оценка хронической токсичности	Результаты прогноза	Отнесение соединений к примерам в первом и втором экспериментах	
1	Аллиловый спирт	3		+	+
2	Аллилоксиэтиловый спирт	2		+	—
3	Амилловый спирт	1		—	—
4	Бензиловый спирт	1		—	—
5	втор.-Бутиловый спирт	2		+	—
6	Бутиловый спирт	прогноз	3		
7	трет.-Бутиловый спирт	2		+	—
8	втор.-Гексиловый спирт	3		+	+
9	Гексиловый спирт	3		+	+
10	трет.-Гексоловый спирт	3		+	+
11	Гептиловый спирт	3		+	+
12	1,1-Дигидроперфторгептиловый спирт	2		+	—
13	1,3-Дихлоризопрониловый спирт	1		—	—
14	Изобутиловый спирт	2		+	—
15	Изооктиловый спирт	1		—	—
16	Изопропиловый спирт	прогноз	2	+	—
17	α-Метилбензиловый спирт	прогноз	2	+	—
18	Метиловый спирт	1		—	—
19	Нониловый спирт	3		+	+
20	Октиловый спирт	прогноз	Не доопределено		
21	1,1,9-Тригидрогексадекафторнониловый спирт	прогноз	2		
22	1,1,7-Тригидроидекафторгептиловый спирт	прогноз	2		
23	1,1,5-Тригидрооктафторгептиловый спирт	2		+	—
24	1,1,3-Тригидротетрафторпропиловый спирт	2		+	—
25	1,1,10-Тригидроперфтордециловый спирт	прогноз	2		
26	1,1,11-Тригидроперфторундециловый спирт	прогноз	2		
27	β-Фенилэтиловый спирт	прогноз	Не доопределено		
28	Моноэтаноламин	2		+	—
29	Диэтаноламин	прогноз	2		
30	Триэтаноламин	2		+	—
31	Триизопропанол-амин	3		+1.55	+
32	Диизопропаноламин	2		+	—
33	3-Метил-3-бутенол-1	3		+	+
34	3-Метил-1-бутенол-3	3		+	+
35	2-Хлорэтанол	3		+	+
36	Диметилэтаноламин	1		—	—
37	Метилдиэтаноламин	1		—	—
38	1,1,1-Трихлор-2-метилпропанол-2	прогноз	2		

сичности (1 — малотоксичные, 2 — среднетоксичные, 3 — высокотоксичные), а также результаты компьютерных экспериментов, проведенных в два этапа, так же как и при изучении соотношений структура—острая токсичность. Гипотезы, полученные на первом этапе (отделение низкотоксичных соединений) приведены в табл. и на рис. 2. Присутствие в молекуле третичной бутильной группы, фторзамещенных алкильных радикалов, двойной связи приводит к усилению хронической токсичности (соединения, содержащие эти структурные фрагменты, высоко- и среднетоксичны), тогда как наличие метил- и диметилэтанол-аминной группы связано с низкой хронической токсичностью. По результатам прогноза бутанол должен быть высокотоксичным соединением в хроническом опыте, что полностью подтверждается результатами эксперимента. Пороговая доза (ПД) хронического общетоксического эксперимента для бутанола составляет 0,04 мг/кг, (0,0005 ммоль/кг), lgПД — 3,26).

Таблица 4

Гипотезы (структурные фрагменты), определяющие среднюю и высокую хроническую токсичность спиртов

№	Гипотезы, определяющие среднюю и высокую хроническую токсичность спиртов	Соединения, из которых получена данная гипотеза (номера в таблице 2)
1		5,7,10,31,32,34
2		7,10,31,32,34
3		10,33
4		13,35
5		12,23,24
6		12,23
7		5,14
8		1,2
9		7,10

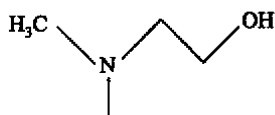


Рис. 2. Структурный фрагмент, препятствующий проявлению высокой и средней хронической токсичности спиртов

ВЫВОДЫ

В результате проведенных компьютерных экспериментов выявлены структурные фрагменты, определяющие наличие высокой, средней и низкой острой и хронической токсичности спиртов. Сопоставление результатов работы ДСМ-системы и продукционной системы свидетельствует, что ДСМ-система породила гипотезы, которые полностью совпали с продуктами, изначально заданными в продукционной системе и объяснила результаты прогноза токсичности соединений тестовой выборки.

* * *

Работа выполнена при поддержке Минпромнауки России (контракт № 201-11(00)-П от 14.01.2000 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schultz T. W. et al. // Structure-activity relationships for nonpolar narcotics: a comparison of data for tetrahymena, photobacterium and rymephales systems // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*— 1990.— Vol. 44.— P. 67-72.
- Schultz T. W. et al. Relationships of quantitative structure-activity for normal aliphatic alcohols // *Ecotoxicol. Environ. Saf.*— 1990.— Vol. 19.— P. 243-248.
- Schultz T. W. et al. Structure-toxicity relationships for unsaturated alcohols to tetrahymena pyriformis: C₅ and C₆ analogs and primary propargylic alcohols // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*— 1993.— Vol. 51.— P. 681-687.
- Veith G. D. et al. The toxicity of acetylenic alcohols to the fathead minow. *Pimephales promelas*: narcosis and proelectrophilic activation // *Xenobiotica.*— 1989.— Vol. 19.— P. 555-562.
- Lipnick R. L. et al. Comparison of fish toxicity screening data for 55 alcohols with the quantitative structure-activity relationship predictions of minimum toxicity for nonreactive nonelectrolyte organic compounds // *Environmental Toxicology and Chemistry.*— 1985.— Vol. 4.— P. 281-286.
- Kier L. B., Hall L. H. *Molecular connectivity in Chemistry and Drug Research.*— N. Y.: Academic Press, 1976.
- Lipnick R. L. et al. A QSAR study of the rat LD₅₀ for alcohols // Ed. J. K. Sedel. *QSAR and strategies in the design of bioactive compounds.* VCH Publishers.— Weinheim, 1985, P. 420.
- McKarns S. C., Hansch C. et al. Correlation between hydrophobicity of short-chain aliphatic alcohols and their ability to alter plasma membrane integrity // *Fund. Appl. Toxicol.*— 1997.— Vol. 36.— P. 62-68.
- Klopman G. et al. Quantitative structure-activity relationships of betaadrenergic agents. Application of the computer automated structure evaluation (CASE) technique of molecular fragment recognition // *J. Theor. Biol.*— 1986.— Vol. 118.— P. 199-210.
- Judson P. N. et al. QSAR and expert systems in the prediction of biological activity // *Pesticide Sci.*— 1992.— Vol. 36.— P. 155-178.
- Wang G., Bai N. Structure-activity relationships for rat and mouse LD₅₀ of miscellaneous alcohols // *Chemosphere*— 1998. Vol., P. 1475-1483.
- Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Методические указания МУ 2.1.5.720-98. М., 1999 г.
- Блинова В. Г., Харчевникова Н. В. Прогноз токсичности замещенных бензолов с помощью ДСМ-метода автоматического порождения гипотез и квантовохимических расчетов // *Хим.-фарм. Ж.*— 2000.— Т. 34, N4.— С. 44-50.
- Блинова В. Г. О результатах применения ДСМ-метода порождения гипотез в задачах анализа связи «структура химического соединения — биологическая активность» // *НТИ, Сер. 2.*— 1995.— N5.— С. 17-24.
- Блинова В. Г., Добрынин Д. А. Языки представления химических структур в интеллектуальных системах для конструирования лекарств // *НТИ, Сер. 2.*— 2000.— № 6.— С. 16-21.
- Панкратова Е. С., Ивашко В. Г., Блинова В. Г., Попов Д. В. Применение ДСМ-метода порождения гипотез для прогноза противоопухолевой активности и токсичности соединений, принадлежащих к различным химическим классам // *Экспертные системы: состояние и перспективы; Сб. научных трудов.*— М.: Наука, 1989.— С. 139-145.

Материал поступил в редакцию 24.07.01.