

Альтернативные методы исследования. Компьютерная оценка острой токсичности для грызунов

В.С. Сухачев^{1,2}, лаборант Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, студент бакалавриата Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА, ORCID ID: 0000-0003-4194-8765,

С.М. Иванов¹, канд. биол. наук, научный сотрудник Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, ORCID ID: 0000-0002-3177-6237,

Д.А. Филимонов¹, канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, ORCID ID: 0000-0002-0339-8478,

В.В. Пороиков¹, профессор, д-р биол. наук, канд. физ.-мат. наук, главный научный сотрудник Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств, ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Россия, 119121, Москва, Погодинская ул., 10, стр. 8;

²Российский технологический университет МИРЭА, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова; Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, 86, стр. 3

E-mail: withstanding@yandex.ru

Резюме. Определение значений полулетальных доз (LD_{50}) для грызунов является обязательным этапом экспериментальных доклинических исследований фармакологических веществ. Возможность *in silico* (расчетной) оценки величины LD_{50} при 4 способах введения вещества (внутрибрюшинный, внутривенный, пероральный, подкожный) реализована нами с использованием компьютерной программы GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships), как в локальной версии (для крыс и мышей), так и в виде веб-сервиса, свободно доступного через Интернет (для крыс). При выполнении прогноза величины LD_{50} для анализируемого соединения осуществляется оценка его попадания в область применимости используемой QSAR модели, и соответствующая информация предоставляется исследователю. На примере прогноза величины LD_{50} для местного анестетика прокаина продемонстрированы возможности и ограничения компьютерного прогнозирования острой токсичности. Показано, что при отсутствии экспериментальных значений LD_{50} можно использовать расчетные значения, полученные с применением построенных нами QSAR моделей, поскольку при наличии как экспериментальных, так и расчетных значений LD_{50} , в большинстве случаев отнесение к классу опасности в обоих случаях одинаково. В информационной системе ChemIDplus найдены экспериментальные данные по острой токсичности нескольких местных анестетиков (Benzocaine, Butamben, Chlorprocaine hydrochloride) для мышей и крыс. Однако в них приведена лишь информация для некоторых путей поступления препарата в организм. Соответствующие «пропуски» в данных были дополнены расчетными оценками, полученными на основе моделей GUSAR. Нами разработан метод генерации сети метаболизма ксенобиотиков в организме человека для 15 типов реакций биотрансформации, осуществляемых 8 основными изоформами цитохрома P450 и различными трансферазами, гидролазами и эстеразами, участвующими в биотрансформации ксенобиотиков. Создан общедоступный веб-ресурс MetaTox (<http://www.way2drug.com/mg>) для оценки интегральной токсичности ксенобиотиков с использованием построенных нами QSAR моделей, с учетом структуры исходного соединения и его метаболитов. С помощью компьютерного прогноза можно отобрать наиболее безопасные соединения для экспериментального тестирования острой токсичности среди различных веществ, обладающих требуемым фармакологическим действием, что позволяет снизить число экспериментов на лабораторных животных.

Ключевые слова: острая токсичность, LD_{50} , мыши, крысы, прогноз *in silico*

Для цитирования: Сухачев В.С., Иванов С.М., Филимонов Д.А., Пороиков В.В. Альтернативные методы исследования. Компьютерная оценка острой токсичности для грызунов. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-04>

Alternative Methods of Studies. Computer-Aided Estimation of Rodents Acute Toxicity

V. S. Sukhachev^{1,2}, ORCID ID: 0000-0003-4194-8765,

S. M. Ivanov¹, ORCID ID: 0000-0002-3177-6237,

D. A. Filimonov¹, ORCID ID: 0000-0002-0339-8478,

V. V. Poroikov¹, ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

1Pogodinskaya street, 10 bldg. 8, Moscow, 119121, Russia;

2RTU MIREA, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies;

Vernadsky prospect, 86 bldg. 3, Moscow, 119571, Russia

E-mail: withstanding@yandex.ru

Summary. The determination of LD₅₀ values in rodents is the mandatory stage of experimental preclinical studies of pharmacological substances. We implemented *in silico* estimation of the LD50 value for substance with four routes of administration (intraperitoneal, intravenous, oral, subcutaneous) using GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) computer program. Both the stand-alone version (for rats and mice) and a web service freely available through the Internet (for rats) are developed. During the prediction of the LD50 value for the analyzed compound, its belonging to the applicability domain of the used QSAR model is estimated. The corresponding information is provided to the investigator. Using the prediction of the LD50 value for the local anesthetic Procaine (Novocaine), the possibilities and limitations of computer estimation of acute toxicity are demonstrated. In the absence of experimental LD50 values, it is possible to use the calculated values obtained with the built QSAR models, since by comparison of known experimental and calculated values in most cases we found that classification of hazard is the same in both cases. An analysis of the availability of experimental data on the acute toxicity of several local anesthetics (Benzocaine, Butamben, Chlorprocaine hydrochloride) for mice and rats in the ChemIDplus information system showed that these data are presented only for some routes of drug administration. We supplemented the corresponding "gaps" in the data with the estimated values obtained based on the GUSAR models. Also, we developed the method of generating a xenobiotic metabolism network in the human body, for fifteen types of biotransformation reactions carried out by the eight major cytochrome P450 isoforms and various transferases, hydrolases, and esterases involved in the xenobiotic metabolism. Combining this method and the developed QSAR models, we created a public web resource MetaTox (<http://www.way2drug.com/mg>), which provides an integrated assessment of xenobiotics toxicity based on the structures of the parent compound and its metabolites. Using computer prediction, the safer compounds may be selected for experimental testing of acute toxicity among various substances with the required pharmacological effect, which reduces the number of experiments in laboratory animals.

Key words: acute toxicity, LD50, mice, rats, *in silico* prediction.

For citation: Sukhachev V. S. , Ivanov S. M. , Filimonov D. A. , Poroikov V. V. Alternative Methods of Studies. Computer-Aided Estimation of Rodents Acute Toxicity. Laboratory Animals for Science. 2019; 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-04>

Введение

Тестирование безопасности на лабораторных животных является обязательным этапом доклинических исследований фармакологических веществ [1]. В процессе поиска и разработки нового лекарственного препарата изучают биологическую активность в среднем 5–10 тыс. органических соединений [2], поэтому снижение числа экспериментов на лабораторных животных имеет особое значение [3]. Это актуально как по экономическим, так и по этическим соображениям, поскольку экстраполяция на человека экспериментальных результатов, полученных на животных, не всегда успешна [4].

Правило «трех О» (3 R – Replacement, Reduction, Refinement), согласно которому необходимо: ограничить использование животных; оптимизировать эксперименты, чтобы свести к минимуму страдания животных; отказаться от тех испытаний, которые можно заменить альтернативными методами, – было предложено еще в 1959 г. [5]. В качестве альтернативных (по отношению к использованию лабораторных животных) методов для оценки безопасности фармакологических веществ рассматриваются возможности применения других организмов (низших позвоночных, беспозвоночных, микроорганизмов), клеточных и тканевых культур (токсикология *in vitro*), а также компьютерного моделирования (токсикология *in silico*) [6]. Преимуществом расчетных оценок токсикометрических характеристик фармакологических веществ яв-

ляется возможность их получения на ранних стадиях исследования, поскольку прогноз может быть выполнен на основе структурной формулы виртуального соединения, дизайн которого осуществлен в компьютере [7].

В настоящей работе представлена возможность компьютерного прогноза полудетальной дозы LD50 для мышей и крыс при 4 путях введения фармакологического вещества на основе моделей количественных зависимостей «структура-острая токсичность» (QSAR моделей), построенных с использованием программы GUSAR. Поскольку определение значений LD50 осуществляется на ранних этапах доклинических исследований [8], компьютерные оценки позволяют существенно сократить число изучаемых соединений, а следовательно и количество используемых в эксперименте лабораторных животных.

QSAR-модели для прогнозирования острой токсичности по отношению к грызунам

Разработанная нами компьютерная программа GUSAR предназначена для построения моделей количественных зависимостей между структурой и различными свойствами органических молекул [9]. В GUSAR используются дескрипторы количественных атомных окрестностей QNA (Quantitative Neighbourhoods of Atoms), некоторые физико-химические дескрипторы и (в качестве дополнительных параметров) результаты прогноза 3663 видов активности с помощью программы PASS [10]. Современный алгоритм GUSAR основан на разработанном нами

Таблица 1

Характеристики моделей

Животные, путь введения	N	R2	Q2	F	SD	V
Мыши, внутрибрюшинно (IP)	25086	0.993	0.612	60.161	0.403	554
Мыши, внутривенно (IV)	9621	0.994	0.610	30.795	0.402	402
Мыши, перорально (Oral)	18189	0.994	0.580	43.224	0.384	488
Мыши, подкожно (SC)	3215	0.996	0.634	12.087	0.520	338
Крысы, внутрибрюшинно (IP)	3191	0.997	0.598	9.868	0.526	328
Крысы, внутривенно (IV)	1183	0.998	0.700	10.740	0.548	181
Крысы, перорально (Oral)	8075	0.996	0.666	31.355	0.528	426
Крысы, подкожно (SC)	976	0.998	0.617	6.994	0.638	142

Примечание. N – число соединений в обучающей выборке, данные по которым были использованы при построении моделей; R2 – коэффициент детерминации, характеризующий описательную способность модели; Q2 – коэффициент детерминации при скользящем контроле с исключением по одному, характеризующий предсказательную способность модели; F – значение критерия Фишера; SD – стандартное отклонение; V – число переменных в консенсусной модели.

ранее методе самосогласованной регрессии [11], который дополнен оценками ближайших соседей, искусственной нейронной сетью с радиальной базисной функцией и консенсусом оценок многих моделей [12]. Сопоставление первой версии программы GUSAR с широко используемыми для анализа количественных соотношений «структура-активность» методами CoMFA, CoMSIA, HQSAR и др. продемонстрировало преимущества реализованного в GUSAR подхода [10].

С помощью программы GUSAR были построены QSAR модели зависимостей «структура-острая токсичность» при 4 способах введения фармакологического вещества (внутрибрюшинный, внутривенный, пероральный, подкожный) для мышей и крыс. Характеристики построенных моделей приведены в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, статистические характеристики, характеризующие качество построенных зависимостей, удовлетворяют современным требованиям [13], что позволяет их использовать для оценки величин LD50 на основе структурных формул анализируемых веществ.

Важно отметить, что при выполнении прогноза величины LD50 для анализируемого соединения осуществляется оценка его попадания в область применимости (Applicability Domain) соответствующей QSAR модели. С этой целью выполняется расчет среднего сходства структурной формулы этого соединения со структурными формулами 3

ближайших по структуре соседей. Если эта величина превышает 0,7, соединение соответствует области применимости модели (in AD); в противном случае – соединение не соответствует области применимости модели (out of AD).

Прогноз величины LD50 для мышей и крыс при 4 путях поступления фармакологического вещества в организм может быть получен с использованием построенных моделей в локальной версии GUSAR, инсталлированной на компьютере пользователя. Чтобы предоставить доступ к нашим программам широкому кругу исследователей, соответствующий прогноз для крыс мы реализовали в виде веб-сервиса, свободно доступного в сети Интернет [14, 15].

На примере оценки острой токсичности для препарата Прокаин рассмотрим возможности и ограничения компьютерного прогноза.

Прогноз острой токсичности для препарата Прокаин

Местный анестетик прокаин [(2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат (в виде гидрохлорида)] введен в медицинскую практику в 1905 г. и применяется до сих пор [16], что свидетельствует об его относительной безопасности.

Оценка острой токсичности для мышей была нами получена с использованием локальной версии программы GUSAR. Результаты прогноза

Таблица 2

Результаты прогноза и экспериментальные данные, полученные для мышей

Животные, путь введения	Прогноз LD50, мг/кг	Эксперимент LD50, мг/кг [17]
Мыши, внутривенно (IV)	288	165
Мыши, внутривенно (IV)	1211	33
Мыши, перорально (Oral)	92	175
Мыши, подкожно (SC)	222	192

(во всех случаях имеется соответствие области применимости моделей) в сопоставлении с экспериментальными значениями приведенными в табл. 2.

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, в 3 из 4 случаев имеется соответствие предсказанных и экспериментальных результатов; в этих случаях согласно ГОСТ 12.1.007-76, вещество может классифицироваться как «Умеренно опасное» [18]. При внутривенном введении мышам прокаина, согласно прогнозу, вещество может быть отнесено к классу «Малоопасных», в то время как, согласно эксперименту, оно может быть, – «Умеренно опасным».

Прогноз острой токсичности для крыс при 4 путях поступления препарата в организм был выполнен нами с использованием соответствующего веб-сервиса [15]. Для ввода структурной формулы Прокаина был использован встроенный химический редактор Marvin JS [19]. Он позволяет нарисо-

вать структурную формулу изучаемой молекулы непосредственно в браузере, либо, кликнув на иконке открыть MOL файл [20] со структурной формулой, нарисованной в любом химическом редакторе и сохраненной на компьютере пользователя. Введенная структурная формула будет отражена в окошке химического редактора (рис. 1).

Затем следует нажать кнопку Predict для получения прогноза. Прогноз предоставляется пользователю в виде 3 таблиц, 1-я из которых содержит результаты прогноза LD50 в виде обратного десятичного логарифма в ммоль/кг; 2-я – в мг/кг, а 3-я – отнесение к различным классам опасности по классификации ОЭСР – Организация экономического сотрудничества и развития (табл. 3).

Во всех случаях приводятся результаты оценки соответствия результатов прогноза области применимости соответствующих моделей. Согласно представленным в таблицах данным, при всех 4 путях введения препарата вещество относится к 4-у классу опасности («Умеренно опасное»).

Ниже приведено сопоставление прогнозируемых и экспериментальных значений LD50 (табл. 4).

Указанные в табл. 4 данные показывают, что наибольшие различия наблюдаются для значений LD50 при пероральном пути поступления препарата в организм; однако во всех случаях отнесение веществ к классам опасности одинаковое.

Пример расчетной оценки острой токсичности препаратов

Анализ наличия экспериментальных данных по острой токсичности нескольких местных анестетиков для мышей и крыс в информационной системе ChemIDplus [17] показал, что эти данные приведены лишь при некоторых путях поступления препарата в организм. Соответствующие «пропуски» в данных, обозначенные как «–», могут быть дополнены расчетными оценками, полученными с использованием GUSAR (табл. 5).



Рис. 1. Ввод структурной формулы препарата «Прокаин» в веб-сервисе для прогнозирования острой токсичности (15)

Таблица 3

Классификация, разработанная Организацией экономического сотрудничества и развития

Rat IP LD50 Log10(mmol/kg) -0,103 in AD	Rat IV LD50 log10(mmol/kg) -0,696 in AD	Rat Oral LD50 log10(mmol/kg) 0,893 in AD	Rat SC LD50 log10(mmol/kg) 0,620 in AD
Rat IP LD50 (mg/kg) 186,500 in AD	Rat IV LD50 (mg/kg) 47,580 in AD	Rat Oral LD50 (mg/kg) 1847,000 in AD	Rat SC LD50 (mg/kg) 985,100 in AD
Rat IP LD50 Classification Class 4 in AD	Rat IV LD50 Classification Class 4 in AD	Rat Oral LD50 Classification Class 4 in AD	Rat SC LD50 Classification Class 4 in AD

Таблица 4

Прогнозируемые и экспериментальные значения LD50

Животные, путь введения	Прогноз LD50, мг/кг	Эксперимент LD50, мг/кг [17]
Крысы, внутрибрюшинно (IP)	187	160
Крысы, внутривенно (IV)	48	38
Крысы, перорально (Oral)	1847	200
Крысы, подкожно (SC)	985	597

Согласно данным табл. 5, при наличии экспериментальных и предсказанных значений, как правило, отнесение к классам опасности одинаково. Лишь в 2 случаях прогноз выходит за рамки области применимости QSAR моделей; оценки остальных значений могут быть использованы на практике.

Большинство фармакологических веществ могут взаимодействовать с несколькими и даже многими молекулярными мишенями и обладают сложными профилями биологической активности. При поступлении в организм человека они подвергаются биотрансформации с образованием одного или нескольких метаболитов, которые могут иметь другие профили биологической активности. Авторами в рамках проекта РФФ № 14-15-00449 «Интегральная оценка токсичности ксенобиотиков с учетом их метаболизма в организме человека изоформами 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 1A2 цитохрома P450» разработан метод генерации сети метаболизма ксенобиотиков в организме человека для 15 типов реакций биотрансформации, осуществляемых 8 основными изоформами цитохрома P450 и различными трансферазами, гидролазами и эстеразами, участвующими в метаболизме ксенобиотиков, а также создан общедоступный веб-ресурс MetaTox (<http://www.way2drug.com/mg>) для интегральной оценки токсичности ксенобиотиков. В новом проекте РФФ № 19-15-00396 «Анализ профилей биологической актив-

ности органических соединений с учетом их метаболизма в организме человека для поиска и создания новых лекарств» ведется разработка методов прогноза метаболической стабильности органических соединений, развитие методов генерации сетей их метаболизма в организме человека с оценкой принадлежности гипотетических метаболитов к классам основных или минорных, расширение спектра прогнозируемых классов реакций биотрансформации, усовершенствование алгоритмов прогноза спектров биологической активности и анализа связей между действием на молекулярные мишени и фармакологическими эффектами с учетом одновременного воздействия на многие мишени, разработка методов агрегации множества оценок биологической активности органических соединений и их метаболитов, в том числе детального анализа возможных токсических эффектов.

Заключение

Таким образом, на основе компьютерной программы GUSAR нами реализована *in silico* оценка величины LD50 при 4 способах введения фармакологического вещества (внутрибрюшинный, внутривенный, пероральный, подкожный). Прогноз для крыс и мышей возможен с использованием локальной версии программы; для крыс – также в виде веб-сервиса, свободно доступного через Интернет [15]. На примере мест-

Таблица 5

Расчетные данные, полученные с помощью GUSAR

Benzocaine	
Животные, путь введения	LD50, мг/кг эксперимент/прогноз
Мыши, внутрибрюшинно (IP)	216/85 (out of AD)
Мыши, внутривенно (IV)	-/234
Мыши, перорально (Oral)	2500/15
Мыши, подкожно (SC)	-/43
Крысы, внутрибрюшинно (IP)	-/721
Крысы, внутривенно (IV)	-/86
Крысы, перорально (Oral)	3042/2563
Крысы, подкожно (SC)	-/964
Butamben	
Животные, путь введения	LD50, мг/кг эксперимент/прогноз
Мыши, внутрибрюшинно (IP)	67/133 (out of AD)
Мыши, внутривенно (IV)	-/526
Мыши, перорально (Oral)	-/17
Мыши, подкожно (SC)	-/60
Крысы, внутрибрюшинно (IP)	-/661
Крысы, внутривенно (IV)	-/78
Крысы, перорально (Oral)	-/2713
Крысы, подкожно (SC)	-/1896
Chloroprocaine hydrochloride	
Животные, путь введения	LD50, мг/кг эксперимент/прогноз
Мыши, внутрибрюшинно (IP)	266/242
Мыши, внутривенно (IV)	-/1441
Мыши, перорально (Oral)	-/96
Мыши, подкожно (SC)	700/184
Крысы, внутрибрюшинно (IP)	-/243
Крысы, внутривенно (IV)	-/47
Крысы, перорально (Oral)	-/1759
Крысы, подкожно (SC)	-/1525

ного анестетика Прокаин продемонстрировано, какие действия должен осуществить пользователь для получения прогноза с помощью нашего веб-сервиса. На примере других местных анестетиков показано, что при отсутствии экспериментальных значений LD50 в информационной системе ChemIDplus, можно применять расчетные значения, полученные с помощью построенных нами QSAR моделей. Такая возможность обоснована тем, что в большинстве случаев при наличии как экспериментальных, так и теоретических значений полумлетальных доз, отнесение к классу опасности в обоих случаях одинаково. Поскольку прогноз GUSAR основан на анализе количественных зависимостей «структура-острая токсичность» для гетерогенной обучающей выборки, аналогичный подход может быть применен также к веществам из других хи-

мических классов, обладающих иными фармакотерапевтическими эффектами. Применение компьютерного прогноза дает возможность отобрать наиболее безопасные соединения среди различных веществ, оказывающих требуемое фармакологическое действие, что позволяет снизить число экспериментов на лабораторных животных.

Благодарности. Работа выполняется при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00396).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. ГОСТ Р 56702-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности. [GOST R 56702-2015. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii. Lekarstvennyye sredstva dlya meditsinskogo primeneniya. Doklinicheskie toksikologicheskie i farmakokineticheskie issledovaniya bezopasnosti (in Russ)].
2. From molecule to medicine (Report of August 20, 2018). <https://www.openaccessgovernment.org/from-molecule-to-medicine/48868/>
3. Liebsch M., Grune B., Seiler A., Butzke D., Oelgeschlager M., Pirow R., Adler S., Riebeling C., Luch A. Alternatives to animal testing: current status and future perspectives. *Arch. Toxicol.* 2011; 85: 841–58. DOI: 10.1007/s00204-011-0718-x
4. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. М.: Медицина, 2009: 208. [Krasovskii G.N., Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A. Ekstrapolyatsiya toksikologicheskikh dannykh s zhyvotnykh na cheloveka. Moskva: Meditsina, 2009: 208 (in Russ)].
5. Russell W.M.S., Burch, R.L. The Principles of Humane Experimental Technique. London, UK: Methuen. 1959: 238.
6. Doke S.K., Dhawale S.C. Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2015; 23: 223–9.
7. Poroikov V., Filimonov D., Lagunin A., Gloriozova T., Zakharov A. PASS: Identification of probable targets and mechanisms of toxicity. *SAR QSAR in Environ. Res.* 2007; 18: 101–10.
8. Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Токсикокинетика – методологические подходы. Обзорная статья. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2019; 1: 76–94. [Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. Toksikokinetika – metodologicheskie podkhody. Obzornaya stat'ya. *Laboratornye zhyvotnye dlya nauchnykh issledovaniy.* 2019; 1: 76–94 (in Russ)].
9. Захаров А.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Пороиков В.В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) № 2006613591 от 16 октября 2006 г. М.: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, 2006. [Zakharov A.V., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Poroikov V.V. Svidetel'stvo ob ofitsial'noi registratsii programmy dlya EVM GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) № 2006613591 ot 16 oktyabrya 2006 g. Moskva: Federal'naya sluzhba po intellektual'noi sobstvennosti, patentam i tovarnym znakam, 2006 (in Russ)].
10. Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. QNA based “Star Track” QSAR approach. *SAR and QSAR Environ. Res.* 2009; 20: 679–709.
11. Филимонов Д.А., Акимов Д.В., Пороиков В.В. Метод самосогласованной регрессии для количественного анализа связи структуры и свойств химических соединений. *Хим.-фарм. журн.* 2004; 38: 21–4. [Filimonov D.A., Akimov D.V., Poroikov V.V. Metod samosoglasovannoi regressii dlya kolichestvennogo analiza svyazi struktury i svoystv khimicheskikh soedinenii. *Khim.-farm. zhurn.* 2004; 38: 21–4 (in Russ)].
12. Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chem. Res. Toxicol.* 2012; 25: 2378–85.
13. Раевский О.А. Моделирование соотношений «структура–свойство». М.: Добросвет – Издательство «КДУ». 2016: 288. [Raevskii O.A. Modelirovanie sootnoshenii «struktura-svoistvo». Moskva: Dobrosvet – Izdatel'stvo «KDU». 2016: 288 (in Russ)].
14. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular Informatics.* 2011; 30: 241–50.
15. Acute rat toxicity prediction. <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>
16. Прокаин (Procaine). https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_431.htm
17. ChemIDplus. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>
18. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макаров В.Г. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями. *Международный вестник ветеринарии.* 2015; 1: 103–9. [Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Makarova M.N., Shekunova E.V., Kashkin V.A., Makarov V.G. Garmonizatsiya issledovaniy po provedeniyu ostroi toksichnosti v sootvetstvii s rossiiskimi i zarubezhnymi trebovaniyami. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii.* 2015; 1: 103–9 (in Russ)].
19. ChemAxon: Software solutions and services for chemistry & biology. <https://chemaxon.com/>
20. Dalby A., Nourse J.G., Hounshell W.D., Gushurst A.K.I., Grier D.L., Leland B.A., Laufer J. Description of several chemical structure file formats used by computer programs developed at Molecular Design Limited. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1992; 32: 244–55