

**К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН****ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****QSAR МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТРОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ  
РЯДА ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГРЫЗУНАМ****В.Ю. Григорьев\*, О.Е. Раевская, А.В. Ярков, О.А. Раевский**Институт физиологически активных веществ РАН,  
142432, Московская обл., Черноголовка, Северный проезд, 1; \*эл. почта: beng@ipac.ac.ru

На основе анализа литературных данных разработаны регрессионные модели острой сублетальной нейротоксичности 47 органических растворителей по отношению к крысам и мышам. Для проведения исследования использованы методы линейной регрессии, случайного леса и опорных векторов. Наилучшая точность и предсказательная способность получена при использовании линейных регрессионных уравнений, включающих в качестве независимых параметров поляризуемость, сумму положительных атомных зарядов, сумму протоноакцепторных дескрипторов и дипольный момент. Для входящих в уравнение параметров имеется ясная физико-химическая интерпретация.

**Ключевые слова:** острая нейротоксичность; QSAR; HVBOT**DOI:** 10.18097/BMCRM00019**ВВЕДЕНИЕ**

Важным этапом при разработке новых физиологически активных веществ является оценка их токсичности и, в частности, нейротоксичности [1]. Исследованию данного явления уделяется определённое внимание, в том числе, с использованием такого междисциплинарного подхода, как анализ количественных взаимосвязей “структура – активность” (QSAR) [2-5]. В опубликованных источниках практически отсутствуют данные по острой нейротоксичности, которые по своему количественному и качественному составу соответствуют требованиям QSAR. Одним из немногих примеров является массив из 48 органических растворителей [6], на основе которого был создан ряд линейных регрессионных моделей [7, 8]. Однако, этим разработкам присущи некоторые недостатки, связанные, главным образом, или с невысокими статистическими показателями качества полученных моделей, или с относительно большим числом неясно интерпретируемых параметров.

Целью настоящей работы было конструирование линейных и нелинейных QSAR моделей нейротоксичности с удовлетворительными статистическими характеристиками на основе дескрипторов с ясным физико-химическим содержанием.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В литературе описаны различные нейротоксические эффекты и используемые для их изучения тесты, которые могут быть использованы для количественной оценки нейротоксичности соединений [9], включая величину  $TD_{50}$  (доза, вызывающая нейротоксический эффект у 50% животных) по тесту вращающегося стержня в исследованиях на мышах при внутрибрюшинном введении вещества [1]. В настоящей работе использованы литературные

данные [6, 7] по острой сублетальной токсичности ( $EC_{30}$ , мкМ/л, ингаляционно) 47 органических растворителей по отношению к мышам и крысам. Оценку токсичности (по данным вышеуказанных авторов) проводили на основе установленного ранее нейротоксического эффекта, который проявляется в появлении электрически вызываемых судорог у животных в условиях эксперимента. Для количественной оценки токсичности исследовали зависимости “концентрация – эффект” (скорость удлинения конечностей для мышей и продолжительность удлинения конечностей для крыс), на основе которых определяли величину  $EC_{30}$  (эффективная концентрация, оказывающая нейротоксическое действие у 30% животных).

Для описания структуры соединений использованы 15 физико-химических дескрипторов, включая поляризуемость, парциальные атомные заряды, дескрипторы водородной связи, рассчитанные на основе программы HVBOT [10], липофильность [11] и дипольный момент [12]. Названия соединений, CAS номера, данные по нейротоксичности и физико-химические дескрипторы приведены в Приложении. При создании регрессионных моделей использовали следующие статистические методы: линейная регрессия (ЛР), случайный лес (СЛ), опорные вектора (ОВ), реализованные в соответствующих компьютерных программах: SVD [13], rforest [14] и flssvm [15]. В качестве статистических характеристик моделей фигурировали:  $n$  – число молекул,  $m$  – число дескрипторов,  $r^2$  – квадрат коэффициента линейной корреляции,  $s$  – стандартное отклонение,  $q^2$  и  $s_{cv}$  – квадрат коэффициента линейной корреляции и стандартное отклонение в условиях перекрестного контроля по  $k$ -блокам ( $k=10, 100$  итераций), соответственно. Для оценки погрешности коэффициентов модели ЛР использовали стандартные ошибки. Расчёт регрессионных моделей выполняли путём перебора всех возможных комбинаций от 1 до 5 дескрипторов. Лучшие модели определяли



по минимальной величине  $s$ . При близких значениях  $s$  предпочтение отдавалось моделям с меньшей величиной  $m$ . Для определения области применимости (ОП) моделей использовали простой подход, который заключался в определении интервалов изменения зависимых и независимых переменных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены результаты расчётов регрессионных моделей нейротоксичности соединений по отношению к крысам. При исследовании всех 47 соединений лучшие результаты показала модель случайного леса №2. Регрессионные зависимости, полученные на основе методов ЛР и ОВ (№1 и №3 соответственно), имели более низкие величины  $r^2$  ( $q^2$ ) и более высокие значения  $s(s_{cv})$ . Дальнейшее улучшение качества моделей было достигнуто путём анализа  $Y$ -выбросов. При этом из обучающей выборки удалялись соединения, у которых абсолютная разность между экспериментальными и рассчитанными величинами превышала  $2s$ . Полученные модели (№4 ÷ №6) закономерно имели более высокие статистические характеристики. С помощью метода СЛ были сконструированы модели с наиболее высокими показателями описательной статистики ( $r^2=0.851$ ;  $s=0.19$ ). Однако (что более важно) при этом была получена более плохая предсказательная статистика по сравнению с ЛР ( $q^2=0.662/0.777$  и  $s_{cv}=0.28/0.26$ , соответственно).

Анализируя состав дескрипторов, на основе которых получены регрессионные зависимости, можно отметить следующее. Всего для конструирования использовали 7 молекулярных дескрипторов. При этом дескриптор  $\Sigma(C_a)$ , характеризующий  $H$ -акцепторную способность молекул, встречался во всех моделях. Вторым по частоте использования являлся дипольный момент  $\mu$ . Остальные молекулярные характеристики встречались реже.

Относительно  $Y$ -выбросов можно констатировать, что  $n$ -пентан фигурировал в таком качестве во всех моделях. Это свидетельствует о систематическом характере наблюдаемого явления, связанного, например, с несоответствием данного соединения области применимости моделей (учитывая,

что  $n$ -пентан имеет минимальную токсичность  $\log(1/EC_{30})=-2.94$  и минимальную величину  $\Sigma(C_a)=0.00$  среди исследованных 47 соединений).

Таким образом, в качестве наилучшей была выбрана модель №4, которая в явном виде выглядит следующим образом:

$$\log(1/EC_{30}) = -3.08(\pm 0.21) + 0.169(\pm 0.016)\alpha - 2.61(\pm 0.23)\Sigma(Q^+) + 0.238(\pm 0.085)\Sigma(C_a) + 0.204(\pm 0.072)\mu \quad (1)$$

( $n=44$ ;  $r^2=0.823$ ;  $s=0.23$ ;  $q^2=0.777$ ;  $s_{cv}=0.26$ )

ОП уравнения (1):  $\log(1/EC_{30})$ :  $-2.77 \div -0.57$ ;  $\alpha$ :  $6.43 \div 15.94 \text{ \AA}^3$ ;  $\Sigma(Q^+)$ :  $0.040 \div 0.87$ ;  $\Sigma(C_a)$ :  $0.00 \div 2.92$ ;  $\mu$ :  $0.00 \div 2.76 \text{ Д}$ .

Разработанное регрессионное уравнение вполне соответствует требованиям, которые предъявляются в настоящее время к количественным моделям “структура – активность” [16, 17]:  $r^2 > 0.6$  и  $q^2 > 0.5$ . Входящие в состав уравнения (1) дескрипторы имеют чёткий физико-химический смысл. Они отражают способность исследованных соединений к межмолекулярному взаимодействию, которое лежит в основе проявления нейротоксичности. При этом увеличению нейротоксичности способствует рост поляризуемости,  $H$ -акцепторной способности и дипольного момента молекул. И, наоборот, токсичность соединений падает с ростом суммы положительных атомных зарядов.

Как отмечалось выше, для исследуемого ряда органических соединений ранее уже был получен ряд линейных регрессионных уравнений. Так, в работе [7] была разработана модель на основе трёх дескрипторов: температуры кипения, молекулярной связности нулевого и второго порядка. Однако, при этом были получены достаточно низкие статистические характеристики качества модели ( $n=44$ ;  $r^2=0.503$ ;  $s=0.388$ ). Улучшение статистики ( $r^2=0.667$ ;  $s=0.280$ ) было достигнуто, в основном, путём значительного уменьшения числа анализируемых соединений ( $n=37$ ). Гораздо лучшие показатели ( $n=45$ ;  $r^2=0.814$ ;  $s=0.252$ ;  $q^2=0.814$ ;  $s_{cv}=0.273$ ) были достигнуты на основе уравнения с использованием шести дескрипторов, включая различные спектральные моменты, температуру кипения и число водородных связей [8]. С помощью уравнения (1)

**Таблица 1.** Статистические характеристики моделей нейротоксичности по отношению к крысам

№	Метод	n	m	$r^2$	s	$q^2$	$s_{cv}$	Дескрипторы*	$Y$ -выбросы**
1	ЛР	47	4	0.740	0.28	0.560	0.37	$\alpha$ , $\Sigma(Q^+)$ , $\Sigma(C_a)$ , $\mu$	-
2	СЛ	47	3	0.823	0.23	0.628	0.34	$\max(Q^+)$ , $\Sigma(Q^+)/\alpha$ , $\Sigma(C_a)$	-
3	ОВ	47	3	0.634	0.33	0.475	0.40	$\Sigma(C_a)$ , $\Sigma(C_{ad})$ , $\mu$	-
4	ЛР	44	4	0.823	0.23	0.777	0.26	$\alpha$ , $\Sigma(Q^+)$ , $\Sigma(C_a)$ , $\mu$	1, 16, 21
5	СЛ	44	3	0.851	0.19	0.662	0.28	$\max(Q^+)$ , $\Sigma(Q^+)/\alpha$ , $\Sigma(C_a)$	1, 3, 47
6	ОВ	43	3	0.688	0.26	0.541	0.32	$\Sigma(C_a)$ , $\Sigma(C_{ad})$ , $\mu$	1, 3, 46, 47

Примечание. \*  $\alpha$  - молекулярная поляризуемость,  $\text{\AA}^3$ ;  $\Sigma(Q^+)$  - сумма положительных атомных зарядов;  $\Sigma(C_a)$  - сумма свободнoэнергетических  $H$ -акцепторных дескрипторов;  $\mu$  - дипольный момент, Д;  $\max(Q^+)$  - максимальный положительный атомный заряд;  $\Sigma(C_{ad})$  - сумма свободнoэнергетических  $H$ -акцепторных и  $H$ -донорных дескрипторов; \*\* 1:  $n$ -пентан; 3: 1-пропанол; 16: диоксан; 21: сероуглерод; 46: 3-метилпиридин; 47: 1,1,2,2-тетрахлорэтан.

удалось получить аналогичные статистические характеристики, которые, однако, были достигнуты с использованием меньшего числа независимых переменных (4 против 6).

Представленные в таблице 2 результаты расчётов нейротоксичности исследованных соединений по отношению к мышам свидетельствуют о том, что метод случайного леса оказался лучшим по сравнению с методами линейной регрессии и опорных векторов в случае полного набора из 47 соединений. Однако после проведения анализа данных на Y-выбросы выявилась конкуренция между СЛ и ЛР. При этом было установлено преимущество по предсказательной способности (при одинаковых величинах  $s_{cv}$ ) модели №10 ( $q^2=0.670$ ) по сравнению с моделью №11 ( $q^2=0.633$ ).

В состав полученных моделей входит от двух до четырёх дескрипторов. Единственным дескриптором, который фигурировал во всех моделях, была сумма свободнoэнергетических протоноакцепторных дескрипторов  $\Sigma(C_a)$ . Что касается Y-выбросов, то необходимо отметить, что соединение 23 (тетрагидрофуран) встречалось во всех моделях (10)÷(12). При этом нейротоксичность этого соединения ( $\log(1/EC_{30})=-1.08$ ) была близка к максимальному значению в исследуемом ряду ( $\log(1/EC_{30})=-0.82$ ; 1,1,2-трихлорэтан). В качестве гипотезы для объяснения этого Y-выброса можно предположить существование отклонения анализируемого соединения от ОП моделей.

С учётом предсказательной статистики, в качестве лучшей нами была выбрана модель №10:

$$\log(1/EC_{30}) = -3.32(\pm 0.24) + 0.172(\pm 0.019)\alpha - 2.36(\pm 0.28)\Sigma(Q^+) + 0.394(\pm 0.086)\Sigma(C_a) + 0.131(\pm 0.071)\mu \quad (2)$$

$$(n=45; r^2=0.741; s=0.28; q^2=0.670; s_{cv}=0.32)$$

ОП уравнения (2):  $\log(1/EC_{30})$ :  $-2.98 \div -0.82$ ;  $\alpha$ :  $6.43 \div 15.94 \text{ \AA}^3$ ;  $\Sigma(Q^+)$ :  $0.040 \div 0.87$ ;  $\Sigma(C_a)$ :  $0.00 \div 2.96$ ;  $\mu$ :  $0.00 \div 2.76 \text{ Д}$ .

Полученная модель по своему качественному и количественному составу мало отличается от уравнения (1). Поэтому она обладает всеми теми достоинствами, которые были отмечены ранее:

высокими статистическими характеристиками и относительно небольшим числом хорошо интерпретируемых физико-химических параметров. Следует отметить важную роль водородной связи в формировании нейротоксичности исследованных соединений, а именно протоноакцепторную способность  $\Sigma(C_a)$ , которая встречается в качестве молекулярного дескриптора во всех сконструированных моделях (1)÷(12). В ранее проведенном исследовании нейротоксичности 47 органических растворителей [8], также в качестве дескриптора фигурировало число образуемых соединением водородных связей.

Следует подчеркнуть, что одним из желательных требований, предъявляемым к современным QSAR моделям, является их механистическая интерпретируемость [16, 17]. Токсический эффект является сложным по своей природе явлением. Это связано как с большим числом биологических мишеней в организме, так и с различными типами их взаимодействия с молекулами веществ. Существуют различные схемы классификации химических соединений по типу токсического действия [18]. Учёт этих типов и использование соответствующих дескрипторов приводит к получению наиболее качественных QSAR моделей.

В отдельную обширную группу можно выделить соединения с неспецифической токсичностью (наркоз). В настоящее время этот эффект рассматривается как результат обратимого межмолекулярного взаимодействия токсикантов с биологическими мембранами клеток [19]. В литературе опубликовано большое количество QSAR моделей неспецифической токсичности, где в качестве механистического (то есть отражающего механизм действия) молекулярного дескриптора выступает коэффициент распределения вещества в системе *n*-октанол – вода ( $\log P$ ) [18, 20]. Этот дескриптор был использован и при конструировании регрессионной модели для изучаемого ряда органических растворителей [7]. Ранее [21] нами было показано, что  $\log P$  является сложным составным дескриптором, который может быть заменён на комбинацию двух других молекулярных характеристик:  $\alpha$  и  $\Sigma(C_a)$ . Использование этих и других ( $\Sigma(Q^+)$  и  $\mu$ ) дескрипторов позволило, с одной стороны, расширить

**Таблица 2.** Статистические характеристики моделей нейротоксичности по отношению к мышам

№	Метод	n	M	r <sup>2</sup>	s	q <sup>2</sup>	s <sub>cv</sub>	Дескрипторы*	Y-выбросы**
7	ЛР	47	4	0.595	0.35	0.370	0.44	$\alpha$ , $\Sigma(Q^+)$ , $\Sigma(C_a)$ , $\mu$	-
8	СЛ	47	2	0.786	0.25	0.536	0.37	$\max(C_a)$ , $\Sigma(C_a)$	-
9	ОВ	47	3	0.569	0.36	0.435	0.41	$\max(C_a)$ , $\Sigma(C_a)$ , $\Sigma(C_{ad})$	-
10	ЛР	45	4	0.741	0.28	0.670	0.32	$\alpha$ , $\Sigma(Q^+)$ , $\Sigma(C_a)$ , $\mu$	21, 23
11	СЛ	45	2	0.835	0.22	0.633	0.32	$\max(C_a)$ , $\Sigma(C_a)$	10, 23
12	ОВ	45	3	0.623	0.31	0.491	0.36	$\max(C_a)$ , $\Sigma(C_a)$ , $\Sigma(C_{ad})$	1, 23

Примечание. \*  $\alpha$  - молекулярная поляризуемость,  $\text{\AA}^3$ ;  $\Sigma(Q^+)$  - сумма положительных атомных зарядов;  $\Sigma(C_a)$  - сумма свободнoэнергетических Н-акцепторных дескрипторов;  $\mu$  - дипольный момент, Д;  $\max(C_a)$  - максимальный свободнoэнергетический Н-акцепторный дескриптор;  $\Sigma(C_{ad})$  - сумма свободнoэнергетических Н-акцепторных и Н-донорных дескрипторов; \*\* 1: *n*-пентан; 10: ацетон; 21: сероуглерод; 23: тетрагидрофуран.

ряд анализируемых соединений по сравнению с ранее опубликованной моделью [7], а, с другой стороны, подтвердить неспецифический характер токсичности исследованных органических растворителей и выявить количественный вклад различных типов межмолекулярных взаимодействий.

В качестве основного метода валидации разработанных в настоящей работе регрессионных моделей использован перекрёстный контроль. Другим методом проверки предсказательной способности моделей является валидация на основе прогноза для внешней выборки. Для её реализации необходимо наличие независимых данных, которые не были использованы в обучающей выборке. В качестве иллюстративного примера мы использовали этиловый спирт, который обладает выраженным нейротоксическим эффектом [22]. Для оценки нейротоксичности использовали модель (4) со следующими характеристиками этанола:  $\alpha=5.08 \text{ \AA}^3$ ;  $\Sigma(Q^+)=0.32$ ;  $\Sigma(C_a)=1.66$ ;  $\mu=1.69$  Д. Полученная величина  $\log(1/EC_{30})=-2.32$  вполне соответствует величинам нейротоксичности других спиртов, например, 1-пропанола ( $\log(1/EC_{30})=-2.71$ ) и 1-бутанола ( $\log(1/EC_{30})=-2.15$ ).

Таким образом, в настоящей работе установлено, что при моделировании острой нейротоксичности ряда органических растворителей по отношению к крысам и мышам с помощью трёх статистических методов самые лучшие результаты показывает линейная регрессия. Близкие показатели демонстрирует метод случайного леса. Полученные линейные регрессионные уравнения имеют более высокие статистические показатели и/или меньшее число хорошо интерпретируемых физико-химических дескрипторов по сравнению с описанными в литературе моделями. Выявлена важная роль протоноакцепторной способности исследованных соединений в формировании их нейротоксичности. Следует отметить, что использованный в настоящей работе простой метод расчёта области применимости моделей не гарантирует возможность оценки активности новых соединений. Этот вопрос требует дальнейших исследований. Кроме того, такая оценка может быть осуществлена только на основе величин физико-химических дескрипторов, рассчитанных с помощью компьютерной программы HYBOT. Авторы настоящей работы могут провести необходимые расчёты для количественной оценки нейротоксического эффекта новых неисследованных соединений.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания на 2018 год (тема № 0090-2017-0020).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

К данной статье приложены дополнительные материалы, свободно доступные в электронной версии (<http://dx.doi.org/10.18097/BMCRM00019>) на сайте журнала.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mironov, A.N., & Bunatyan, N.D. (2012) Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 237–238. ISBN 978-5-9901447-1-2
- Makhaeva, G.F., Radchenko, E.V., Baskin, I.I., Palyulin, V.A., Richardson, R.J., Zefirov, N.S. (2012) Combined QSAR studies of inhibitor properties of O-phosphorylated oximes toward serine esterases involved in neurotoxicity, drug metabolism and Alzheimer's disease. SAR QSAR Environ. Res., 23(7-8), 627–647. DOI: 10.1080/1062936X.2012.679690
- Mager, P.P. (1982) Structure neurotoxicity relationships applied to organophosphorus pesticides. Toxicol. Lett., 11(1-2), 67–71. DOI: 10.1016/0378-4274(82)90107-2
- Sanz, P., Flores, I.C., Soriano, T., Repetto, G., Repetto, M. (1995) *In vitro* quantitative structure-activity relationship assessment of pyrrole adducts production by  $\gamma$ -diketone-forming neurotoxic solvents. Toxicology in Vitro, 9(5), 783–787. DOI: 10.1016/0887-2333(95)00017-3
- Lapenna, S., Fuart-Gatnik, M. and Worth A. (2010) Review of QSAR Models and Software Tools for predicting Acute and Chronic Systemic Toxicity. EUR – Scientific and Technical Research series. DOI: 10.2788/60766
- Frantik, E., Hornychova, M. and Horvath, M. (1994). Relative Acute Neurotoxicity of Solvents: Isoeffective Air Concentration of 48 Compounds Evaluated in Rats and Mice. Environ. Res., 66(2), 173-185. DOI: 10.1006/enrs.1994.1053
- Cronin, M.T.D. (1996) Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of the acute sublethal neurotoxicity of solvents. Toxicology in Vitro, 10(2), 103–110. DOI: 10.1016/0887-2333(95)00109-3
- Estrada, E., Molina, E. and Uriarte, E. (2001) Quantitative Structure-Toxicity Relationships Using Tops-Mode. 2. Neurotoxicity of a Non-Congeneric Series of Solvents. SAR QSAR Environ. Res., 12(5), 445-459. DOI: 10.1080/10629360108035384
- Moser, V.C. (2011) Functional Assays for Neurotoxicity Testing. Toxicol. Pathol., 39(1), 36–45. DOI: 10.1177/0192623310385255
- Raevsky, O.A., Grigor'ev, V.Yu., Trepalin, S.V. (1999) HYBOT (Hydrogen Bond Thermodynamics). Russian State Patent Department (registration number № 990090).
- Raevskii, O.A., Trepalina, E.P. & Trepalin, S.V. (2000) Slipper: A new program for calculating solubility, lipophilicity, and liposome penetrability. Pharm. Chem. J., 34(1), 33-36. DOI: 10.1007/BF02524557
- Osipov, O.A., Minkin, V.I., & Garnovskii, A.D. (1971) Handbook of Dipole Moments. Vysshaya Shkola, Moscow, 180.
- Forsythe, J., Malcolm, M., & Mowler, C. (1980) Computer Methods of Mathematical Calculations [Russian translation], Mir, Moscow. Google Scholar, 210.
- Program RRforest. Retrieved May 05, 2018 from [http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/reg\\_examples/RFR.f](http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/reg_examples/RFR.f)
- Support Vector Machine application written in fortran 90. Retrieved May 05, 2018 from <https://github.com/jbcolme/fortran-ls-svm>
- OECD principles for the validation, for regulatory purposes, of (quantitative) structure-activity relationship models. Retrieved May 05, 2018 from <http://www.oecd.org/dataoecd/33/37/37849783.pdf>
- Tropsha, A., Gramatica, P. and Gombar, V.K. (2003) The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation

- of QSPR Models. QSAR Comb. Sci., 21(1), 69-77. DOI: 10.1002/qsar.200390007
18. Netzeva, T.I., Pavan, M., and Worth, A.P. (2008) Review of (Quantitative) Structure–Activity Relationships for Acute Aquatic Toxicity. QSAR Comb. Sci., 27(1), 77-90. DOI: 10.1002/qsar.200710099
19. Escher, B.I., and Hermens, J.L.M. (2002) Modes of Action in Ecotoxicology: Their Role in Body Burdens, Species Sensitivity, QSARs, and Mixture Effects. Environ. Sci. Technol., 36(20), 4201-4217. DOI: 10.1021/es015848h
20. Devillers, J. and Devillers, H. (2009) Prediction of acute mammalian toxicity from QSARs and interspecies correlations. SAR QSAR Environ. Res., 20(5-6), 467-500. DOI: 10.1080/10629360903278651
21. Raevskii, O.A. and Grigor'ev, V.Yu. (1999) Lipophilicity of organic compounds: a quantitative description based on the concepts of polarizability and acceptor ability to hydrogen bond formation. Pharm. Chem. J., 33(5), 274-277. DOI: 10.1007/BF02510052
22. Markizova, N.F., Grebenyuk, A.N., Bašarin, V.A., & Bonitenko, E.J. (2004). Spirty: Toksikologija dlja vračej. Voenno-Medicinskaja Akademije, Sankt-Peterburg.

Поступила: 15. 05. 2018.  
Принята к публикации: 06. 07. 2018.

## QSAR MODELING OF ACUTE NEUROTOXICITY OF SOME ORGANIC SOLVENTS WITH RESPECT TO RODENTS

*V.Yu. Grigorev\*, O.E. Raevskaya, A.V. Yarkov, O.A. Raevsky*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,  
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; \*e-mail: beng@ipac.ac.ru

Using literature data analysis, the regression models of acute sublethal neurotoxicity of 47 organic solvents with respect to rats and mice have been developed. To construct the models, we used linear regression, random forest and support vector machines approaches. The linear regression equations were selected as the best models. They are designed on the basis of four molecular descriptors: polarizability, sum of positive atom charges, sum of proton acceptor descriptors and dipole moment. The developed models have good descriptive and predictive ability and clear physicochemical interpretation.

**Key words:** acute neurotoxicity; QSAR; HYBOT

### ACKNOWLEDGMENTS

The work was carried out within the framework of the state task for 2018 (topic number 0090-2017-0020).

### SUPPLEMENTARY

Supplementary materials are available at <http://dx.doi.org/10.18097/BMCRM00019>