УДК 547.954.681.3.06

А. И. Мухамадеева (асп.)[1], С. А. Кирлан (д.х.н., зав. лаб.)[3],
Г. Г. Ягафарова (д.т.н., проф., зав. каф.)[1], Л. Ш. Сементеева (к.х.н., асс.)[2]
Е. А. Кантор (д.х.н., проф., зав. каф.)[2]

Влияние строения органических веществ на ориентировочно допустимый уровень загрязнения водоемов

Уфимский государственный нефтяной технический университет
[1]кафедра прикладной экологии, [2]кафедра физики
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347) 2431737, e-mail: muh88@ya.ru
[3]Научно-исследовательский технологический институт гербицидов
и регуляторов роста растений с опытно-экспериментальным производством АН РБ
450029, г. Уфа, ул. Ульяновых, 65; тел. (347) 2433614, e-mail: sv55@rambler.ru

A. I. Mykhamadeeva[1], S. A. Kirlan[2], G. G. Yagafarova[1], E. A. Kantor[1], L. S. Sementeeva[1]

Influence of structure of organic substances on the approximate allowable water pollution

[1]Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; ph. (347) 2431737, e-mail: muh88@ya.ru
[2]Scientific-Research Technological Institute of Herbicides and Plant Growth Regulators
Academy of Sciences of Republic Bashkortostan
65, Ulyanovyih Str., 450029, Ufa, Russia; ph. (347) 2433614, e-mail: sv55@rambler.ru

Проведено исследование 176 органических соединений различных химических классов с известными значением предельно допустимой концентрации (ПДК) в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения, установленной по санитарно-токсикологическому показателю вредности. На основе теории распознавания образов с применением компьютерной системы SARD-21 выявлены химические фрагменты структур, оказывающие влияние на повышение и снижение токсикологических свойств, а также сформированы модели оценки интервалов ориентировочно допустимых уровней (ОДУ) загрязнения водоемов органическими веществами. Полученные результаты могут быть использованы для оценки антропогенного воздействия органических веществ на живую природу и выявления потенциально опасных экотоксикантов.

Ключевые слова: гигиеническое нормирование информативность; математическая модель; ориентировочно допустимый уровень; предельно допустимая концентрация; теория распознавания образов; токсичность; функциональная группа.

Study of 176 organic compounds of different chemical classes with well-known value of the defined admissible concentration in the water of water objects domestic, drinking, and cultural and community purpose, established by sanitary-toxicological endpoint hazard. On the basis of the theory of pattern recognition with the use of the computer system of the SARD-21 identified chemical fragments of structures, which have an effect on the increase and reduction of toxicological properties, and also formed a model of evaluation intervals of approximately permissible levels water pollution by organic substances. The results obtained can be used for the assessment of anthropogenic impacts of chemicals on wildlife and identification of potentially hazardous substances.

Key words: approximately permissible level; hygiene regulations; information density; mathematical model; maximum allowable concentration; the theory of pattern recognition; toxicity; functional group.

В настоящее время в мире зарегистрировано около ста тысяч химических веществ, используемых в производстве и потреблении. Ежегодно в этот список добавляется более 1000 соединений, однако в токсикологическом плане изучено лишь 15% из них. Порядок установления нормативов ПДК (ОДУ) для химических соединений является длительным, сложным и трудоемким процессом.

Для определения закономерностей влияния химических веществ на экосистему определяют границы их опасного воздействия на основе научно обоснованного гигиенического норматива [1]. В России разработаны и утверждены ПДК в воде водоемов хозяйственно пить-

Дата поступления 23.08.12

евого и культурно-бытового водопользования более чем для 1300 химических веществ [2–4]. На стадии предупредительного санитарного надзора допустимо использовать временный гигиенический норматив – ориентировочно допустимый уровень химического вещества в воде, разрабатываемый на основе расчетных методов оценки токсичности [4].

Материалы и методы исследования

Для проведения расчетных исследований сформировано 2 массива: обучающий ряд из 176 ациклических и циклических органических соединений, экзаменационный ряд из 18 соединений. Для всех исследуемых соединений известны значения ПДК в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, установленных по санитарно-токсикологическому показателю вредности [2–3].

Для выявления закономерностей связи «структура – токсичность» использована компьютерная система «SARD-21»[5] (Structure Activity Relationship & Design). Исходной информацией являются данные о структурных молекулярных формулах и свойствах исследуемых химических соединений (значения ПДК). Для формирования моделей применен метод теории распознавания образов, допускающий использование неколичественных показателей активности. Формирование моделей производилось на основе обучающего ряда, состоящего из двух альтернативных групп химических соединений: более токсичных (группа А) и менее токсичных (группа В). Для исследования закономерностей связи «структура – токсичность» циклических и ациклических органических соединений выполнены определенные расчетные процедуры.

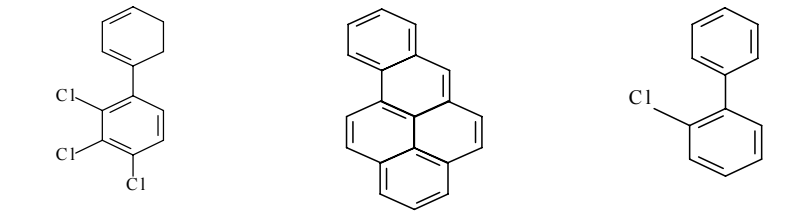
Создан банк данных, который включает структурные формулы 176 исследуемых соединений обучающего ряда и значения их ПДК (мг/л) в воде. Из них 111 соединений вошли в группу соединений, имеющих значения ПДК в интервале от 0.00001 до 0.2 (группа А), и 65 – в интервале от 0.2 до 15 (группа В).

Группа А включает ациклические соединения, а также представителей ароматических классов, например: оксиран, пиридины, диоксаны, аценафтен. Группа В представлена ациклическими и ароматическими производными углеводородов, например: антрацен, бензимидазол, бензотриазол, гептален, бензодиазепин, триазин, а также пиридин.

Обсуждение результатов

В результате дезагрегирования исследуемых химических структур с применением расчетного метода сгенерировано признаковое пространство, включающее более 5000 химических признаков, из них 788 фрагментарных и 4245 логических (представлены конъюнкциями). Фрагментарные признаки включают ациклические и циклические фрагменты молекул: 73 функциональные группы (монады), 220 их двойные (диады) и 495 их тройные (триады) сочетания.

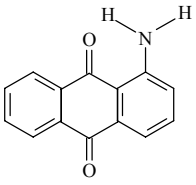
Проведена оценка влияния химических фрагментов на проявление токсикологических свойств органических соединений на основе



Трихлорбифенил
ПДК=0.001 мг/л

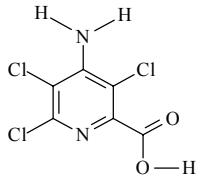
Бенз(а)пирен
ПДК=0.00001 мг/л

Хлор-1,1-дифенил
ПДК=0.004 мг/л



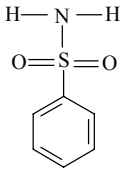
1 -Амино-9,10-антрацендион

ПДК= 10 мг/л



4-Амино-3,5,6-трихлор-2-пиридинкарбоновая кислота

ПДК=10 мг/л



Бензолсульфамид

ПДК=6 мг/л

Рис. 1. Примеры химических соединений обучающего ряда

значений коэффициента информативности (r), который вычисляется по формуле:

$$r = \frac{n_1 \times n_4 - n_2 \times n_3}{\sqrt{N_1 \times N_2 \times N_3 \times N_4}},$$

где n_1 и n_2 – число структур группы А, содержащих и не содержащих данный химический фрагмент;

n_3 и n_4 – то же для группы В;

N_1 и N_2 – число структур в группах А и В;

$N_3 = n_1 + n_3$;

$N_4 = n_2 + n_4$. Предел изменения информативности от –1 до +1, чем выше абсолютное значение, тем выше вероятность влияния данного признака на проявление анализируемого свойства (r>0.1 – значимое увеличение токсичности, r<–0.1 – значимое снижение токсичности). В результате отобрано 22 признака со значением более 0.1 и 57 фрагментарных признаков со значением коэффициента информативности менее –0.1. Также выявлено 69 и 124 логических признака, имеющих значения коэффициента информативности более 0.1 и менее –0.1 соответственно.

Проведено исследование влияния конкретных сочетаний химических функциональных групп на проявление токсикологических свойств химических веществ. Например, ароматический фрагмент молекулы способен как снижать, так и повышать значение ПДК химических соединений в зависимости от наличия заместителей. Так, фенил повышает токсикологические свойства в сочетании с метиленовой группой при гетероатоме (-CH_2het-) или >C=C< фрагментом циклической системы (r=0.121, рис. 2), и понижает токсикологические свойства в сочетании с сульфонильной группой (r=–0.116). Замещенный в *пара*-положении фенил повышает токсикологические свойства в сочетании с оксо-группой (r=0.109), а имеющий в *о,м,п,* – положениях атом хлора (-Cl), метиленовую группу при гетероатоме и оксо-группу снижает (r=–0.116) токсикологические свойства соединений.

Повышает токсикологические свойства атом углерода последовательно связанный с фрагментом -CH_2het- и оксо-группой (r=0.121) и фрагмент >CH- в окружении фрагментов – CH_2het- и -CH_2-. Фрагмент >CH- индивидуально снижает токсикологические свойства (r=–0.114), а в окружении фрагментов -CH_2het- и -CH_2- способствует их повышению (r=0.121). Снижают токсикологические свойства органических соединений сочетания метильной группы с третичным атомом азота, в сочетании с оксо-группой и фрагментом >CH- (табл. 1).

Азотсодержащие дескрипторы влияют на снижение токсикологических свойств органических соединений. Например, вторичная аминогруппа снижает токсичность (r=–0.128) как индивидуально, так и в окружении фрагментов: >C=O- и -CH_3 (табл. 1). Влияние атома азота зависит от окружения. Например, в окружении метильных групп он снижает, а в окружении метиленовых групп (при гетероатомах) – повышает токсичность.

Таблица 1

Коэффициент информативности азотсодержащих признаков

Фрагменты	r
(-CH_2het-) - (>N-) - (-CH_2het-)	0.140
(>N-) - (>C=O)	–0.113
(>N-) - (-O-)	–0.116
(-CH_3) - (>CH-) - (>N-)	–0.116
(-CH_3) - (-NH-) - (>C=O)	–0.116
(>CH-) - (>N-) - (>C=O)	–0.116
(-O-) - (>N-) - (>C=O)	–0.116
(>C=O) - (>N-) - (Ph)	–0.116
(-CH_3) - (>N-)	–0.117
(-NH-)	–0.128
(-CH_2het-) - (-NH-)	–0.143
(>CH-) - (>N-)	–0.143
(-CH_3) - (>N-) - (-CH_3)	–0.143
(-CH_3) - (>N-) - (>C=O)	–0.143
(-NH-) - (>C=O) - (>N-)	–0.143
(>C=O) - (-NH-) - (>C=C<)	–0.143
(>C=O) - (>N-) - (>C=C<)	–0.166
(-NH-) - (>C=O)	–0.204

Сформированы 7 математических моделей (М1-М7) оценки интервальных значений ориентировочно допустимых уровней химических веществ в воде. Средний уровень правильного распознавания структур обучающего ряда по моделям с применением «геометрического подхода» – 76% : по группе А – 71%, по группе В – 81%. Геометрический подход основан на определении в многомерном пространстве признаков решающего набора евклидова расстояния исследуемого химического соединения до найденных расчетных эталонов класса активных и неактивных соединений. Принадлежность соединений к одной из альтернативных групп (группе активных или неактивных соединений) определяется близостью к тому или другому эталону активности.

Для моделей сформированы определенные решающие наборы признаков (РНП), с помощью которых осуществляется распознавание интервальных значений ОДУ исследуемых соединений. Например, признаки с наиболее значимым коэффициентом информативности в РНП модели М4 представлены в табл. 2.

Оценка работы сформированных моделей произведена по числу структур, правильно от-

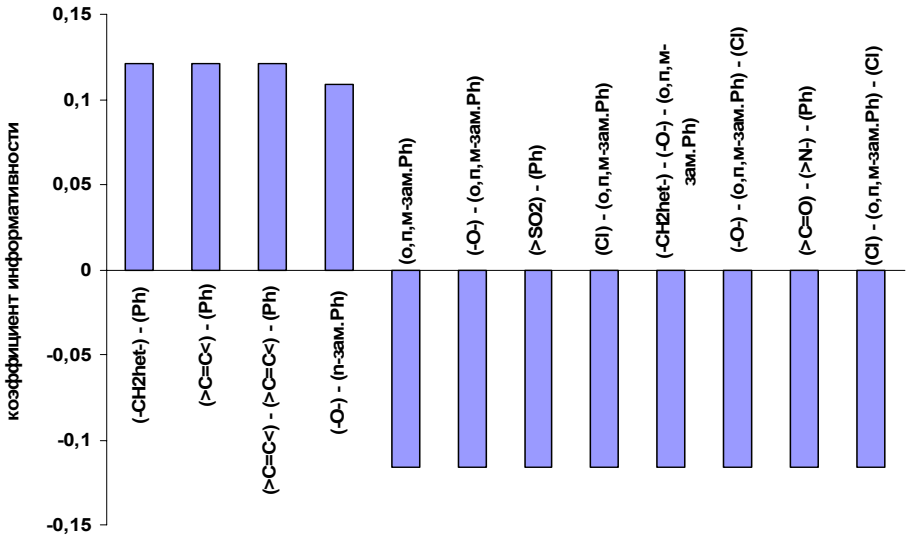


Рис. 2. Влияние циклических фрагментов на токсикологические свойства

несенных к интервалам ОДУ соединений обучающего и экзаменационного ряда.

Таблица 2

Некоторые признаки РНП модели М4

№	Субструктурные дескрипторы, входящие в РНП	Коэффициент информативности
1	(-CH_2-) & (-CH_2het-)	0.188
2	(-CH_3) - (-CH_2-)	0.156
3	-(CH_2)$_2$- & (-CH_3)	0.144
4	-(CH_2)$_2$- & (-CH_3) & (-CH_2het-)	0.144
5	>C=O	–0.304
6	(>C=O) - (>C=C<) & (>C=C<)-(Cl)	–0.285
7	(>N-) - (>C=O) & (>C=C<) - (>C=C<)	–0.246
8	(>C=C<) - (>C=O) - (>C=C<) & (>C=C<)-(>C=C<)-(>C=C<)	–0.246
9	(>C=C<) - (>C=O) - (>C=C<) & (>C=O) – - (>C=C<)-(>C=C<) & (>C=C<)-(>C=C<)-(>C=C<)	–0.246

Экзаменационный ряд из 18 соединений представлен ациклическими и ароматическими углеводородами и включает, например, антрацен, пиредин, азиридин. Распознавание структур проведено с использованием «геометрического подхода».

Уровень правильного распознавания соединений экзаменационной выборки для моделей М1—М3, М5, М6 составил 61%, что менее минимально необходимого — 70%. Для моделей М4 и М7 уровень распознавания составил 76% и 72% соответственно, что является больше минимально необходимого.

Неправильное распознавание экзаменационных соединений по моделям М1-М3, М5, М6 выявлено для следующих соединений: нитропропан, 2,2-оксидиэтанол, бутан-2-ол, 1,4,5,8-тетрагидроксиантарцен-9,10-дион. Хорошие результаты распознавания получены для структур нитропропана, бутан-2-ола, проп-2-ена-1-аля, 1,4,5,8-тетрагидроксиантрацена-9,10-диона.

Полученные данные о влиянии химических фрагментов на токсикологические свойства и модели оценки интервальных значений ОДУ органических веществ в воде водных объектов представляют интерес для выявления потенциально опасных экотоксикантов, а также при выборе направлений молекулярного моделирования и целенаправленного синтеза химически и биологически активных, экологически безопасных органических соединений.

Литература

1. Иванов В. П., Васильева О. В. Общая и медицинская экология.— Ростов: Феникс, 2010.— 508 с.
2. ГН 2.1.5.1315-03. ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.— Введ. 15.06.03.— М.: Министерство здравоохранения РФ, 2003.
3. ГН 2.1.5.2280-07. Дополнения и изменения №1 к гигиеническим нормативам «ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования ГН 2.1.5.1315-03».— Введ. 15.12.07.— М.: Министерство здравоохранения РФ, 2007.
4. МУ 2.1.5.720-98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.— Введ. 15.10.98.— М.: Министерство здравоохранения РФ.
5. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2011612273. Программные модули компьютерной системы SARD-21 для прогноза и моделирования биологически активных химических соединений/ Кирлан С.А. (RU). Зарегистрировано в Реестре баз данных 17.03.2011.

Исследования проведены в рамках ГК № 14.740.11.0366.