

Выводы

1. ЭМИ мобильного телефона при воздействии *in vitro* на клетки крови или лимфоциты человека приводит к изменениям в состоянии лимфоцитов, проявляющихся в варьировании процента Т-клеток, экспрессирующих маркер ранней активации CD69 и продукции цитокинов; эти изменения по величине и направленности сильно колеблются, в связи с чем средние величины исследуемых показателей до и после воздействия ЭМИ не различаются как в группе здоровых, так и в группе вакцинированных.

2. Изменение продукции цитокинов (ИФН γ , ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8) клетками крови под воздействием ЭМИ телефона происходит индивидуально. Это следует учитывать при решении вопроса о наличии или отсутствии влияния ЭМИ телефона на состояние лимфоцитов.

3. У людей, привитых менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135) конъюгированной с дифтерийным анатоксином вакциной клетки крови в меньшей степени, чем у здоровых доноров реагировали на воздействие ЭМИ телефона, что может свидетельствовать о другой, непредсказуемой реакции на это воздействие клеток крови людей с изменённым состоянием иммунной системы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п.п. 1–6, 8–11 см. References)

7. Длусская И.Г., Калинин С.В., Киселев Р.К., Дженжера Л.Ю. Некоторые биохимические и функциональные показатели состояния организма при многочасовой операторской работе в экстремальных условиях. *Физиология человека*. 1993; 19(1): 105–11.
12. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови ревалесцентив внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; (1): 10–6.

References

1. Geronikolou S., Zimeras S., Davos C.H., Michalopoulos I., Tsitomenas S. Diverse Radiofrequency Sensitivity and Radiofrequency Effects of Mobile or Cordless Phone near Fields Exposure in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*. 2014; 9(11): 112–39.
2. Chavdoula E.D., Panagopoulos D.J., Margaritis L.H. Comparison of biological effects between continuous and intermittent exposure to GSM-900-MHz mobile phone radiation: Detection of apoptotic cell-death features. *Mutat. Res.* 2010; 700(1-2): 51–61.
3. Panagopoulos D.J., Chavdoula E.D., Nezis I.P., Margaritis L.H. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. *Mutat. Res.* 2007; 626(1-2): 69–78.
4. Panagopoulos D.J., Chavdoula E.D., Margaritis L.H. Bioeffects of mobile telephony radiation in relation to its intensity or distance from the antenna. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010; 86(5): 345–57.
5. Grigoriev Y. Evidence for Effects on the Immune System Supplement 2012. Immune System and EMF RF. Russian National Committee on Non-Ionizing Radiation Protection. Moscow; 2012. Available at: http://www.bioinitiative.org/report/wp-content/uploads/pdfs/sec08_2012_Evidence_%20Effects_%20Immune_System.pdf
6. Velizarov S., Raskmark P., Kwee S. The effects of radiofrequency fields on cell proliferation are non-thermal. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1999; 48(1): 177–80.
7. Dlusskaya I.G., Kalinkin S.V., Kiselev R.K., Dzhenzhera L.Yu. Some biochemical and functional parameters of organism condition during hours-long work at the controls in extreme conditions. *Fiziologiya cheloveka*. 1993; 19(1): 105–11. (in Russian)
8. Capri M., Salvioli S., Altilla S., Sevinci F., Remondini D., Mesirca P., et al. Age-dependent effects of in vitro radiofrequency exposure (mobile phone) on CD95+ T helper human lymphocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1067: 493–9.
9. Nasta F., Prisco M.G., Pinto R., Lovisolo G.A., Marino C., Pioli C. Effects of GSM-modulated radiofrequency electromagnetic fields on B-cell peripheral differentiation and antibody production. *Radiat. Res.* 2006; 165(6): 664–70.
10. Tuschl H., Novak W., Molla-Djafari H. In vitro effects of GSM modulated radiofrequency fields on human immune cells. *Bioelectromagnetics*. 2006; 27(3): 188–196.
11. Gatta L., Pinto R., Ubaldi V., Pace L., Galloni P., Lovisolo G.A., et al. Effects of in Vivo Exposure to GSM-Modulated 900 MHz Radiation on Mouse Peripheral Lymphocytes. *Radiat. Res.* 2003; 160(5): 600–5.
12. Terekhov I.V., Khadartsev A.A., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. Cytokine production by whole blood cells of the community-acquired pneumonia convalescents under the influence of low-intensity microwave radiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014; (1): 10–6. (in Russian)

Поступила 24.01.17

Принята к печати 05.07.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 577.2.088

Харчевникова Н.В.¹, Жолдакова З.И.¹, Журко В.И.¹, Федорцова Д.Ю.¹, Блинова В.Г.²

АНАЛИЗ СВЯЗИ СПОСОБНОСТИ ВЕЩЕСТВ К КУМУЛЯЦИИ СО СТРУКТУРОЙ ИХ МОЛЕКУЛ

¹ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, 119991, Москва;

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, 119333, Москва

Изучена связь способности веществ к функциональной кумуляции со структурой их молекул. При обосновании ПДК веществ в воде эта способность характеризуется классом опасности по кумуляции (далее – класс опасности), который устанавливается по коэффициенту отношения среднесмертельной дозы острого опыта к пороговой дозе хронического эксперимента. Поскольку изучать хроническую токсичность огромного числа новых химических соединений – неразрешимая задача, исследование возможности прогноза классов опасности представляет научный и практический интерес. С использованием логико-комбинаторного метода, названного в честь английского ученого-логика Д.С. Милля (ДСМ), выделены структурные группы в молекулах веществ, позволяющие определить принадлежность веществ к определённому классу опасности, а также изучена возможность прогноза класса опасности соединений в структурных рядах, содержащих эти фрагменты. Обучающая выборка (583 соединения) была автоматически выделена из базы данных WATERTOХ, содержащей значения показателей острой и хронической токсичности для более 2000 химических веществ. Результаты работы показали, что ДСМ-метод ограниченно применим для определения классов опасности в этой гетерогенной выборке, поскольку не удалось однозначно определить перечень соединений, относящихся к классу умеренно кумулятивных. Однако с учетом этой неопределенности точность метода, оцененная с применением скользящего контроля, составила 78%. Вместе с тем, метод ДСМ позволил выделить из гетерогенной выборки структурные фрагменты молекул, ответственные за проявление функциональной кумуляции. Доказана связь классов опасности со структурой веществ в пределах однородных рядов и возможность

прогноза классов опасности по этому показателю для неизученных соединений. Осуществлён прогноз классов опасности соединений, принадлежащих к нескольким структурным рядам, в том числе производных антрахинона, фталимидов, перфторированных алифатических соединений, хлорзамещенных фенолов, фенилмочевин.

Ключевые слова: химические вещества; функциональная кумуляция; класс опасности; прогноз класса опасности; метод ДСМ.

Для цитирования: Харчевникова Н.В., Жолдакова З.И., Журко В.И., Федорцова Д.Ю., Блинова В.Г. Анализ связи способности веществ к кумуляции со структурой их молекул. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 970-975. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-970-975>

Для корреспонденции: Харчевникова Нина Вениаминовна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: kharchevnikova_n@mail.ru

Kharchevnikova N.V.¹, Zholdakova Z.I.¹, Zhurko V.I.¹, Fedortsova D.Yu¹, Blinova V.G.²

ANALYSIS OF RELATIONSHIPS BETWEEN THE CAPACITY OF CHEMICALS TO THE CUMULATION AND THE STRUCTURE OF THEIR MOLECULES

¹ Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, 119991, Russian Federation;

² Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, 119333, Russian Federation

The relationships between the capacity of chemicals to cumulate a toxic effect (functional cumulation) and the structure of their molecules were investigated. In the process of substantiation of safe levels (MAC) of substances in water this capacity is characterized by the cumulation hazard class (later in the text – hazard class). This class is stated to be depend on the value of the relationship between the mean lethal dose of the acute experiment and the threshold dose of the chronic experiment. The experimental study of a huge amount of new chemicals in the chronic experiments is a very difficult task, thus the study of the possibility to predict the hazard class of a chemical is of great scientific and practical interest. By using a logical combinatorial method JSM, named in honor of an English logic J.S. Mill, the structural groups in molecules, determining the appurtenance of these chemicals to a hazard class were identified and the possibility of the prediction of the hazard class of a chemical belonging to a definite structural array, containing such structural group were investigated. The training dataset (583 compounds) was automatically derived from the database WATERTOХ, containing the data on acute and chronic toxicity for about 2000 substances. The results suggest the JSM method to be limitedly applicable for the determination of a hazard class of an untested chemical using this heterogeneous training dataset because we were unable to unambiguously derive the list of chemicals belonging to the class of moderately hazard substances. The chemical in some cases was predicted to belong to one or other of the neighboring classes. However taking in mind this uncertainty, the accuracy of the method evaluated, when using the "leave-one-out" method was 78%. Nevertheless the JSM method enables us to find structural subgroups "responsible" for the functional cumulation. The relation of the hazard class of a chemical belonging to a definite structural class with its structure and the possibility of the prediction of an untested chemical hazard class are demonstrated. The prognosis of the hazard classes for chemicals belonging to several structural sets including the anthraquinone derivatives, phthalimides, perfluorated aliphatic compounds, chlorosubstituted phenols, phenylureas is performed.

Key words: chemical substancies; functional cumulation; hazardclass; hazard class prognosis, JSM method

For citation: Kharchevnikova N.V., Zholdakova Z.I., Zhurko V.I., Fedortsova D.Yu, Blinova V.G. Analysis of relationships between the capacity of chemicals to the cumulation and the structure of their molecules. *Gigiiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(10): 970-975. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-970-975>

For correspondence: Nina V. Kharchevnikova, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Laboratory of ecological-hygienic assessment and prediction of the toxicity of substances of Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: kharchevnikova_n@mail.ru

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment: The study had no sponsorship.

Received: 23 February 2017

Accepted: 05 July 2017

Введение

Для оценки опасности вещества важное значение имеет характеристика его способности к кумуляции. Именно поэтому к наиболее опасным отнесены стабильные органические соединения, способные накапливаться в организме и трофических цепях. Если за рубежом под кумуляцией подразумевается только материальное накопление вещества, т.е. способность вещества накапливаться в организме при однократном, кратковременном и/или длительном поступлении, то у нас в стране, начиная с середины прошлого века, развиваются также понятие и методы изучения функциональной кумуляции.

Под функциональной кумуляцией в общем виде следует понимать «изменение токсичности ксенобиотиков во

времени и, в частности, максимально достижимое увеличение токсичности (усиление действия) вещества в процессе острого, подострого и хронического воздействия» [1, 2]. Согласно нашему пониманию, функциональная кумуляция – это сложный системный процесс, зависящий от дозы и длительности воздействия вещества и сопряженный с процессами адаптации и дезадаптации [3].

Отечественные токсикологи предложили разные методы определения и показатели классов опасности по функциональной кумуляции в зависимости от условий эксперимента [3]. Установленные в кратковременных и длительных опытах классы опасности не всегда совпадают, что связано, в том числе, и с различиями механизма действия при высоких и низких дозах. Поэтому при обосновании ПДК веществ в воде для определения класса

опасности используется классификация, разработанная Г.Н. Красовским и модифицированная З.И. Жолдаковой¹, основанная на результатах изучения острой и хронической токсичности. Класс опасности по функциональной кумуляции (далее – класс опасности) устанавливается по коэффициенту отношения среднесмертельной дозы острого опыта к пороговой дозе хронического эксперимента (LD_{50}/PD_{xp}). Вещества разделяются на 4 класса: первый – чрезвычайно опасные ($LD_{50}/PD_{xp} > 10^5$), второй – высоко опасные ($10^4 < LD_{50}/PD_{xp} < 10^5$), третий – умеренно опасные ($10^3 < LD_{50}/PD_{xp} < 10^4$) и четвертый – малоопасные ($LD_{50}/PD_{xp} < 10^3$).

Поскольку изучить хроническую токсичность огромного числа новых химических соединений – неразрешимая задача, исследование возможности прогноза классов опасности по кумуляции на основе зависимости структура – биотрансформация – токсичность представляет научный и практический интерес.

В отличие от материальной кумуляции связь функциональной кумуляции со строением веществ ранее не изучалась.

Целью нашей работы является выделение структурных групп в молекулах, позволяющих отнести вещество к определённому классу по способности к функциональной кумуляции.

В ранее проведённых исследованиях [4] показано, что в структурных рядах веществ можно выявить количественные зависимости структура – показатели токсикометрии. Однако существует проблема выделения из гетерогенной выборки рядов веществ, сходных не только по строению, но и по механизму действия. Эта проблема осознана исследователями во всем мире. Так, в Европейском Союзе выпущено руководство ОЭСР по группированию соединений, содержащих общие структурные фрагменты и проявляющих близкие токсические свойства [6]. Мы предположили, что метод ДСМ позволит выделить такие группы веществ.

Материал и методы

Исследования показали, что разработанный В.К. Финном ДСМ-метод интеллектуального анализа данных [7] позволяет прогнозировать классы опасности веществ с использованием в качестве обучающих выборок как отдельных структурных рядов, так и гетерогенных по структуре выборок [8, 9]. Объектами исследования в методе ДСМ, «настроенном» на область знаний «структура–активность», являются структуры химических соединений, представленные в виде ФКСП-кодов (фрагментарный код суперпозиций подструктур). Логико-комбинаторный ДСМ-метод основан на анализе сходства структур молекул, проявляющих определенную активность (положительные примеры) и сходства структур молекул, не проявляющих такую активность (отрицательные примеры). Метод выделяет («генерирует») структурные фрагменты, наличие которых в молекулах обучающей выборки определяет отнесение молекул к положительным или отрицательным примерам. Такие структурные фрагменты называются гипотезами, а ряд соединений, структура которых содержит эти фрагменты, называются родителями таких гипотез. Активность неизученного соединения, в структуру молекул которых входит структурный фрагмент-гипотеза, может быть предсказана. Т. е. родители опреде-

ленной структурной гипотезы образуют структурный ряд, выделенный из гетерогенной обучающей выборки. В отличие от общепринятых статистических методов поиска связи структура – активность, метод применим даже при минимальном количестве исходных изученных веществ в обучающей выборке.

В данной работе ДСМ-метод использовался для выделения структурных фрагментов молекул, ответственных за проявление функциональной кумуляции, а также для доказательства связи классов опасности со структурой веществ в пределах однородных рядов.

Обучающая выборка (583 соединения) была автоматически выделена из базы данных WATERTOХ [10], содержащей значения показателей острой и хронической токсичности для более 2000 химических веществ. В выборку не были включены металлы, элементарорганические соединения, соли, смеси, а также соединения, для которых в базе нет информации по острой или хронической токсичности. Для каждого соединения автоматически определен класс опасности по величине LD_{50}/PD_{xp} . Выборка содержала 43 соединения первого класса, 78 соединений второго класса, 206 соединений третьего класса и 256 соединений четвертого класса. При проведении компьютерных экспериментов соединения 1 и 2 классов были объединены в один класс из-за незначительного количества веществ 1 класса.

Результаты и обсуждение

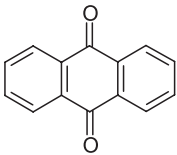
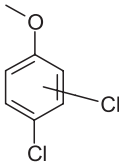
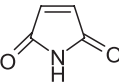
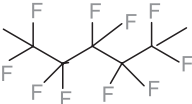
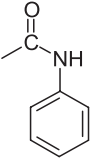
Проведена серия компьютерных экспериментов с целью выделения структурных фрагментов, определяющих принадлежность соединения к одному из классов. При разделении на 3 класса «активность» соединения (в данном случае способность к функциональной кумуляции) характеризуется двумя «свойствами», т. е. двумя знаками «+» или «-» (например [++]). Первый плюс означает, что соединение является положительным примером по первому свойству – быть, по крайней мере, умеренно активным. Второй плюс означает, что соединение является положительным примером по второму свойству – быть высокоактивным. Сочетание [+–] означает, что соединение является положительным примером по первому свойству, но отрицательным примером по второму – оно не является высокоактивным. Это сочетание означает, что соединение умеренно активно. И, наконец, малоактивные соединения являются отрицательными примерами по обоим свойствам [– –].

О возможности прогноза кумулятивных свойств с использованием сгенерированных гипотез судили по результатам скользящего контроля. Результат прогноза сравнивали с исходным классом опасности этого соединения.

С последовательным применением двух вариантов метода – более строгого «с запретом на контрпримеры» и менее строгого – «без запрета на контрпримеры» прогноз оказался возможным для около 70% соединений. Применение менее строгого метода даёт возможность расширить число веществ, для которых возможен прогноз, однако возрастает и число ошибочных прогнозов, поэтому необходим анализ сгенерированных гипотез с целью удаления неинформативных гипотез. По результатам эксперимента по двум свойствам не удалось выделить гипотезы, однозначно определяющие принадлежность соединения к классу умеренно опасных. Для большого числа соединений класс опасности был предсказан не полностью, было определено только одно свойство, что позволяло выделить структурные фрагменты, определяющие принадлежность соединения к высокоопасным либо умеренно опасным и к умеренно-, либо малоопасным.

¹ Методические указания МУ 2.1.5.720–98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора РФ, 1999. – 55 с.

Результаты прогноза класса опасности по способности к кумуляции

| Гипотеза | Количество родителей гипотезы | Результаты скользящего контроля | | Прогнозируемые соединения | Результаты прогноза |
|---|-------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|
| | | Количество соединений-родителей, правильноотнесённых к определенному классу | Количество соединений-родителей, правильноотнесенных к одному из двух соседних классов | | |
|  (t-) | 2 | 6 | 6 | 1-аминоантрахинон 1-амино-2,4-ди-бромантрахинон 1-хлорантрахинон 1,5-дихлорантрахинон 1,2-дигидрокси-Антрахинон | (t-) (+) (+) (+) (--) |
|  (t-) | 9 | 7 | 2 | 2,4,5-трихлор-феноксипропионат (пентанат) 2,4,5-трихлорфеноксиэтилтри-хлорацетат (гексанат) | (+) (--) |
|  (--) | 5 | 5 | – | N-орто-толил-1,2,3,4,7,7-гекса-хлор-1,4-метано-1,4,5,6-тетрагидро-фталимид (гексимид) | (--) |
|  (+) | 5 | 5 | – | 1,1-дигидропер-фторгептиловый спирт 1-дигидропер-фторгептилакрилат 1,1,7-тригидро-перфторгептиловый спирт | (+) (+) (+) |
|  (t-) | 12 | 12 | – | дифенилмочевина фенилметилмочевина | (--) (--) |

Если в результате применения метода ДСМ удалось однозначно предсказать отнесение соединения к определенному классу, то есть предсказать оба свойства, то прогноз описывается как (++) – высокоактивное соединение, (+) – умеренно активное соединение, (–) – малоактивное соединение.

О возможности прогноза кумулятивных свойств с использованием сгенерированных гипотез судили по результатам скользящего контроля. Результат прогноза сравнивали с исходным классом опасности этого соединения. Согласно статистической оценке результатов эксперимента по скользящему контролю, точность метода составила 78%. К высоко кумулятивным отнесены соединения ряда этиленгликоля и лекарственных вещества – антибиотики, содержащие 4-членный цикл, который образуют 3 атома углерода и атом азота, а также производные индола.

Необходимо отметить, что высокая кумуляция не всегда свидетельствует об опасности вещества, так как значение показателя может определяться не только низкой пороговой дозой хронического эксперимента, но и низкой острой токсичностью. Этот факт требует своего объясне-

ния и, возможно, внесения корректив в классификацию опасности.

В качестве структурных гипотез для малокумулятивных веществ выделены, в частности, 5-членные циклы, входящие в состав замещенных фталиминов, алициклические азотсодержащие структуры, трет-бутильная группа, структура бензолсульфокислоты. Если для неизученного в токсикологическом плане соединения предсказывается класс опасности 4, то это означает, что вещество не более опасно при хроническом воздействии, чем в остром опыте. Поэтому его можно не включать в список приоритетных веществ для изучения в трудоёмком и длительном хроническом эксперименте.

Среди гипотез, определяющих принадлежность соединений к 3 либо 4 классам опасности, выделены, например, структуры антрахинона, хлор-замещённые бензальдегиды и бензойные кислоты, хлорзамещённые анилины и др.

С использованием сгенерированных гипотез проведен прогноз для содержащихся в базе данных соединений, не изученных в хроническом эксперименте. Тестовые соединения выбирались таким образом, чтобы их структура со-

держала определенную гипотезу-структурный фрагмент. Прогноз класса по способности к функциональной кумуляции в структурных рядах, содержащих определённый структурный фрагмент («гипотезу»), позволяет полностью предсказать оба свойства.

Так, среди производных антрахинона, согласно результатам прогноза, 1-амино-2,4-дибромантрахинон и 1-хлорантрахинон относятся к 3 классу, 1,2-дигидроксиантрахинон – к 4 классу. В результате эксперимента выделено несколько гипотез – структурных фрагментов, содержащих атом фосфора. Наличие метил-замещённых фенольных групп в молекулах эфиров фосфорной кислоты определяет высокую способность к кумуляции. Осуществлён прогноз для соединений, содержащих фталимидную группу, перфторалифатических соединений, соединений, содержащих эфиры хлорзамещённых фенолов и соединений ряда фенолмочевин.

Заключение

Результаты работы показали, что ДСМ-метод ограниченно применим для определения классов опасности по способности веществ к кумуляции в гетерогенной выборке. Вместе с тем, метод ДСМ позволил выделить из гетерогенной выборки соединений структурные фрагменты молекул, ответственные за проявление функциональной кумуляции. К высоко кумулятивным отнесены соединения ряда этиленгликоля и лекарственные вещества – антибиотики, содержащие 4-членный цикл, который образуют три атома углерода и атом азота, а также производные индола. В качестве структурных гипотез для малокумулятивных веществ выделены, в частности, 5-членные циклы, входящие в состав замещённых фталимидов, алициклические азотсодержащие структуры, трет-бутильная группа, структура бензолсульфокислоты. Среди гипотез, определяющих принадлежность соединений к 3 либо 4 классам опасности, выделены, например, структуры антрахинона, хлор-замещённые бензальдегиды и бензойные кислоты, хлорзамещённые анилины и др.

Доказана связь классов опасности по способности к кумуляции со структурой веществ в пределах однородных рядов и возможность прогноза классов опасности по этому показателю для неизученных соединений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п.п. 6 см. References)

1. Каган Ю.С., Красовский Г.Н., Штабский Б.М. Кумулятивные свойства химических соединений, их изучение и оценка. В кн.: Каспаров А.А., Саноцкий И.В., ред. *Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду*. М.: 1986: 104–33.
2. Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 1). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2013; (2): 8–20.
3. Жолдакова З.И., Сеницына О.О. Закономерности развития токсического процесса в зависимости от стадии дезорганизации и адаптации. В кн.: *Материалы пленума Научного Совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации «Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем»*. М.: 2013: 134–6.

4. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В. Прогноз токсичности и опасности веществ по зависимости структура–биотрансформация–активность. *Российский химический журнал*. 2004; (2): 16–24.
5. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В. Использование квантово-химических методов в прогнозе канцерогенности веществ. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; (4): 46–51.
7. Финн В.К. Правдоподобные рассуждения в интеллектуальных системах типа ДСМ. В кн.: Финн В.К., ред. *Автоматическое порождение гипотез в интеллектуальных системах*. М.: ЛИБРОКОМ; 2009: 351–78.
8. Харчевникова Н.В., Блинова В.Г., Добрынин Д.А., Жолдакова З.И. Интеллектуальный анализ канцерогенности химических соединений с помощью стратегий метода, основанного на логике Джона Стюарта Милля. *Научно-техническая информация. Серия 2. Информационные процессы и системы*. 2009; (11): 18–23.
9. Харчевникова Н.В., Блинова В.Г. Прогноз токсичности химических соединений с использованием метода ДСМ. *Научно-техническая информация. Серия 2. Информационные процессы и системы*. 2007; (12): 10–5.
10. База данных WATERTOХ. Эколого-гигиенические свойства химических веществ, загрязняющих окружающую среду (токсичность и опасность веществ).

References

1. Kagan Yu.S., Krasovskiy G.N., Shtabskiy B.M. Cumulation properties of chemicals, its study and evaluation. In: Kasparov A.A., Sanotskiy I.V., eds. *Toxicometry of Chemical Substances, Polluting the Environment [Toksikometriya khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu]*. Moscow: 1986: 104–33. (in Russian)
2. Shtabskiy B.M. Doctrine on cumulation and its application in preventive toxicology (Part 1). *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2013; (2): 8–20. (in Russian)
3. Zholdakova Z.I., Sinitsyna O.O. Consistent patterns of toxic process development depending on the stage of disorganization and adaptation. In: *Materials of the Plenum of the Scientific Council for Human Ecology and Environmental Health of the Russian Federation «Priorities of preventive health care in the sustainable development of society: state and ways of solving problems» [Materialy plenuma Nauchnogo Soveta po ekologii cheloveka i gigiene okruzhayushchey sredy Rossiyskoy Federatsii «Prioritety profilakticheskogo zdravookhraneniya v ustoychivom razvitiy obshchestva: sostoyaniye i puti resheniya problem»]*. Moscow: 2013: 134–6. (in Russian)
4. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V. Prediction of toxicity and the hazard of substances using the relationships «structure–biotransformation–activity». *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 2004; (2): 16–24. (in Russian)
5. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V. The Use of quantum chemical methods in the prediction of carcinogenicity. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2006; (4): 46–51. (in Russian)
6. Guidance on Grouping of Chemicals. Inter-organisation programme for the sound management of chemicals. Environment Directorate Organisation for Economic Co-Operation and Development. Paris, France; 2014.
7. Finn V.K., ed. *Automatic Hypotheses Generation in Intelligent Systems [Avtomaticheskoe porozhdenie gipotez v intellektual'nykh sistemakh]*. Moscow: LIBROKOM; 2009: 351–78. (in Russian)
8. Kharchevnikova N.V., Blinova V.G., Dobrynin D.A., Zholdakova Z.I. Intellectual analysis of the chemical substances carcinogenicity using the strategies of the method based on John Stuart Mill's logic. *Nauchno-tekhnicheskaya informatsiya. Seriya 2. Informatsionnye protsessy i sistemy*. 2009; (11): 18–23. (in Russian)
9. Kharchevnikova N.V., Blinova V.G. The prognosis of chemical substances toxicity using the JSM method. *Nauchno-tekhnicheskaya informatsiya. Seriya 2. Informatsionnye protsessy i sistemy*. 2007; (12): 10–5. (in Russian)
10. Database WATERTOХ. Ecologo-hygienic properties of chemicals, polluting the environment (toxicity and hazard of substances). (in Russian)

Поступила 13.02.17

Принята к печати 05.07.17