

УДК 615.9

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА КОЖУ И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗ НА ПРИМЕРЕ QSAR-СИСТЕМЫ OECD QSAR TOOLBOX

Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Тарасова Е.В.¹, Горбунова Д.И.¹, Замкова И.В.¹

¹Научный информационно-аналитический центр «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Объектом исследования являлась прогностическая способность QSAR-системы OECD QSAR Toolbox при оценке раздражающего действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз.

Цель исследования: оценить прогностическую способность методов *in silico* для определения раздражающего действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз на примере программного обеспечения OECD QSAR Toolbox.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием OECD QSAR Toolbox версии 4.8.2. Сформированы выборки из 130 веществ для оценки воздействия на кожу и 90 веществ - на слизистые оболочки глаз. В группу веществ с подтвержденным эффектом включали соединения 2 класса опасности по СГС. Аналоги подбирали последовательно с применением специфических и неспецифических профилировщиков. Прогноз сопоставляли с экспериментальными данными. Рассчитывали точность, чувствительность, специфичность и, дополнительно для качественных показателей, сбалансированную точность.

Результаты. При оценке раздражающего воздействия на кожу точность прогноза наличия или отсутствия раздражающего действия составила 73,2%. Для слизистых оболочек глаз точность прогнозирования наличия или отсутствия раздражающего действия - 59,0%. Значения сбалансированной точности достигали или превышали ориентировочный уровень 70%.

Заключение. Полученные результаты подтверждают возможность применения OECD QSAR Toolbox для предварительной скрининговой оценки раздражающего действия химических веществ.

Ключевые слова: раздражающее действие, OECD QSAR Toolbox; методы *in silico*; QSAR; расчетный метод

Соблюдение этических стандартов: проведение настоящего исследования не требовало одобрения этического комитета, поскольку работа не связана с использованием человека или животных в качестве объектов исследования.

Использование инструментов искусственного интеллекта: авторы заявляют, что при подготовке настоящей рукописи системы искусственного интеллекта не применялись.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Научное обоснование использования альтернативных методов (*in silico*) для прогноза опасности химических веществ» в соответствии с комплексом процессных мероприятий «Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы в целях обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации» государственной программы Российской Федерации «Научно-технологическое развитие Российской Федерации»

Для цитирования: Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Горбунова Д.И., Замкова И.В. Прогнозирование раздражающего действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз на примере QSAR-системы OECD QSAR TOOLBOX. Медицина труда и экология человека. 2026; 3 : 247-269.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10313>

Для корреспонденции: Халидя Хизбулаевна Хамидулина, e-mail: khalidiya@yandex.ru

PREDICTING THE IRRITANT EFFECTS OF CHEMICALS ON THE SKIN AND EYE MUCOUS MEMBRANES USING THE OECD QSAR TOOLBOX

Khamidulina Kh.Kh.^{1,2}, Tarasova E.V.¹, Gorbunova D.I.¹, Zamkova I.V.¹

¹ Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The predictive capability of the OECD QSAR system QSAR Toolbox for assessing the irritant effects of chemicals on the skin and eye mucous membranes.

The purpose of the study. To evaluate the predictive capability of *in silico* methods for determining the irritant effects of chemicals on the skin and eye mucous membranes using the OECD QSAR Toolbox software.

Materials and Methods. The study was conducted using the OECD QSAR Toolbox, version 4.8.2. Samples were compiled consisting of 130 substances to assess effects on the skin and 90 substances for effects on the eye mucous membranes. The group of substances with a confirmed effect included compounds of hazard class 2 according to the GHS. Analogues were selected sequentially using specific and non-specific profilers. The predictions were compared with experimental data; for quantitative endpoints, a match was considered to be a deviation of no more than 0.5 points. Accuracy, sensitivity, specificity, and, additionally for qualitative indicators, balanced accuracy were calculated.

Results. When assessing the irritant effect on the skin, the prediction accuracy for the presence or absence of an irritant effect - 73.2 %. For the eye mucous membranes, the prediction accuracy for the presence or absence of an irritant effect – 59.0%. The balanced accuracy values reached or exceeded the approximate level of 70 %.

Conclusion. The obtained results confirm the feasibility of using the OECD QSAR Toolbox for preliminary screening assessment of the irritant effects of chemicals.

Keywords: irritant effect; OECD QSAR Toolbox; *in silico* methods; QSAR; calculation method

Compliance with ethical standards: This study did not require approval by the Ethics Committee, as it did not involve humans or animals as research subjects.

Declaration of AI use: The authors declare that no artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

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

Funding. The study was carried out within the framework of the research project "Scientific justification for the use of alternative (*in silico*) methods for predicting the hazard of chemicals" in accordance with the set of process measures "Research and

development work to ensure chemical and biological safety of the Russian Federation" under the state program of the Russian Federation "Scientific and Technological Development of the Russian Federation".

For citation: Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Gorbunova D.I., Zamkova I.V. Predicting the irritant effects of chemicals on the skin and eye mucous membranes using the OECD QSAR Toolbox. Occupational health and human ecology. 2026; 3:247-269.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10313>

For correspondence: Khalidiya Kh. Khamidulina, e-mail: khalidiya@yandex.ru.

Изучение раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз является обязательной составляющей токсикологической оценки химических веществ. [1, 5, 6]

На протяжении многих десятилетий приоритетными в отечественной профилактической токсикологии являлись методы исследования *in vivo*. В настоящее время альтернативные методы исследования находят все большее применение, особенно при оценке раздражающего действия на кожу и глаза. Принимая во внимание стоимость и длительность исследований *in vivo* и *in vitro*, в ряде случаев методы *in silico* могут служить полезным инструментом для скрининговой оценки токсичности и опасности химических веществ. [2-4] Их применение законодательно закреплено в техническом регламенте ТР ЕАЭС 041/2017 «О безопасности химической продукции» и ТР РФ «О безопасности химической продукции», утвержденном постановлением Правительства РФ от 3 июня 2026 г. № 688 «О техническом регулировании химической продукции».

В последние годы опубликован ряд исследований, посвящённых оценке возможности применения методов *in silico* для прогнозирования раздражающего и коррозионного действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз [10-17]. Они охватывают различные подходы к прогнозированию раздражающего и коррозионного действия, включая определение наличия или отсутствия эффекта, степень его выраженности и классификацию химических веществ по классам опасности в соответствии с СГС (Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ). G.R. Verheyen и соавт. исследовали прогностическую способность существующих программных систем Derek Nexus, Toxtree и Case Ultra путем сопоставления результатов расчета с экспериментальными данными по раздражающему и коррозионному действию на кожу и глаза [11]. L. Geerts и соавт. провели аналогичную оценку при

прогнозировании воздействия на глаза с использованием Toxtree и моделей Case Ultra [12]. Р. Di и соавт. для прогнозирования раздражающего и коррозионного действия на слизистые оболочки глаз использовали алгоритмы машинного обучения с объединением результатов нескольких расчетных моделей [16].

Показатели прогностической способности, представленные в отдельных исследованиях, существенно различаются в зависимости от оцениваемой конечной точки, характеристик соединений в исследуемых выборках и применяемых методов расчета [10-17].

Одним из программных средств, используемых для *in silico* оценки токсических свойств химических веществ, является бесплатное программное обеспечение OECD QSAR Toolbox, в котором интегрированы различные профилировщики и QSAR-модели (QSAR - качественное соотношение «структура-активность» (англ. Structure-Activity Relationship), разработанные ведущими международными исследовательскими центрами. OECD QSAR Toolbox не только содержит значительный объем данных (более 63 баз данных, более 3,3 млн. экспериментальных значений для более чем 142,5 тыс. химических веществ), но и обеспечивает прозрачность при проведении расчетов. В отечественной профилактической токсикологии OECD QSAR Toolbox ранее применялся для прогнозирования других токсикологических и экотоксикологических показателей. [8, 9]

Целью данного исследования являлась оценка прогностической способности методов *in silico* для определения раздражающего действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз на примере программного обеспечения OECD QSAR Toolbox.

Материалы и методы. Работа выполнена с использованием программного обеспечения OECD QSAR Toolbox версии 4.8.2, руководящих документов ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития) по оценке раздражающего и коррозионного действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз.

Для оценки прогностической способности программы были сформированы выборки хорошо изученных химических веществ различных классов, включая спирты, фенолы, альдегиды, кетоны, простые и сложные эфиры, карбоновые кислоты, акрилаты и метакрилаты, амины, изоцианаты, эпоксидные, галоген-, серо- и фосфорсодержащие соединения и др. В выборку для оценки раздражающего действия на кожу включено 130 химических веществ, для оценки

воздействия на слизистые оболочки глаз - 90 соединений. В выборки веществ с подтверждённым эффектом включали соединения, отнесенные ко 2 классу опасности в соответствии с СГС по соответствующему виду воздействия. Выбор данного класса обусловлен сложностью интерпретации экспериментальных данных при оценке обратимого раздражающего действия. [1, 18, 19]

Критериями включения веществ в выборки являлись:

- наличие экспериментальных данных, полученных в соответствии с методами ОЭСР;
- наличие классификации по СГС в официальных национальных классификациях других стран;
- возможность идентификации химического вещества в программе;
- принадлежность химического вещества к группе органических соединений с учетом ограничений используемого программного обеспечения.

Для оценки прогностической способности OECD QSAR Toolbox использовали экспериментальные данные о раздражающем и коррозионном действии химических веществ, представленные в официальных информационных источниках: АРИПС (автоматизированная распределенная информационно-поисковая система «Опасные вещества»), ECHA (Европейское химическое агентство (англ. European Chemicals Agency)), EPA (Агентство по охране окружающей среды США (англ. United States Environmental Protection Agency)), NITE (Национальный институт технологий и оценки Японии (англ. National Institute of Technology and Evaluation)), FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. Food and Drug Administration)), IPCS (INCHEM) (Международная программа по химической безопасности (англ. International Programme on Chemical Safety)), международный информационный ресурс по химической безопасности, GHS-J (результаты классификации химических веществ по СГС, подготовленные правительством Японии) и OECD (Организация экономического сотрудничества и развития). Основу информации по оцениваемым показателям составляли результаты исследований, выполненных в соответствии с ГОСТ 32436-2020 «Оценка острого раздражения/разъедания (коррозии) кожи» (метод ОЭСР TG № 404) и ГОСТ 34658-2020 «Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза» (метод ОЭСР TG № 405). [18, 19] При проведении расчетов в OECD QSAR Toolbox выполнялся поиск

сведений по выбранной конечной точке для исследуемого вещества и аналогов в базах данных, включающих результаты экспериментов *in vivo* и *in vitro*.

При прогнозировании раздражающего действия в OECD QSAR Toolbox в качестве конечной точки расчета могут использоваться качественные и количественные показатели. В настоящем исследовании при оценке раздражающего действия на кожу использовали показатели: отек кожи (англ. edema score), эритема кожи (англ. erythema score) и раздражение/коррозия кожи (англ. skin irritation/corrosion). При оценке воздействия на слизистые оболочки глаз использовали: изменения конъюнктивы (англ. conjunctivae score), хемоз (англ. chemosis score), покраснение радужной оболочки (англ. iris score), помутнение роговицы (англ. cornea opacity score) и раздражение/коррозия глаз (англ. eye irritation/corrosion).

Для подбора структурно близких химических веществ-аналогов по выбранной конечной точке использовали профилировщики OECD QSAR Toolbox.

Профилировщик «Skin irritation/corrosion Inclusion rules by BfR» представляет собой 40 органических структурных фрагментов, предназначенных для идентификации химических соединений, обладающих потенциалом раздражающего или коррозионного действия в отношении кожи. [20, 21] Профилировщик «Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR» включает 17 структурных фрагментов, используемых для идентификации химических соединений, обладающих потенциалом раздражающего или коррозионного действия на глаза. [22]

Критерии исключения раздражающего действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз реализованы в профилировщиках: «Skin irritation/corrosion Exclusion rules by BfR»; «Eye irritation/corrosion Exclusion rules by BfR». [20, 21, 22] Данные профилировщики представлены в таблице 1.

Таблица 1. Профилировщики «Eye/skin irritation/corrosion Exclusion rules by BfR».

Table 1. Profilers «Eye/skin irritation/corrosion Exclusion rules by BfR».

Класс веществ	Критерии исключения раздражающего/коррозионного действия на кожу	Критерии исключения раздражающего/коррозионного действия на слизистые оболочки глаз
Все вещества	Растворимость в жирах <0,01 г/кг	Растворимость в воде <0,000005 г/л Растворимость в воде <0,00002

	log Kow <-3,1 log Kow >9 Температура плавления >200 °C	г/л Растворимость в жирах <0,01 г/кг log Kow <-3,1 log Kow >9 Температура плавления >200 °C Молекулярная масса >650 г/моль
С (атомы С, Н, О)	Растворимость в воде <0,0001 г/л Температура плавления >55 °C Молекулярная масса >350 г/моль Поверхностное натяжение >62 мН/м Давление паров <0,0001 Па	Растворимость в воде <0,0001 г/л Растворимость в воде <0,0005 г/л Температура плавления >55 °C Молекулярная масса >380 г/моль
CN (атомы С, Н, О, N)	Растворимость в воде <0,0001 г/л Растворимость в воде <0,1 г/л Растворимость в жирах <0,4 г/кг log Kow >4,5 log Kow >5,5 Температура плавления >180 °C Молекулярная масса >290 г/моль Молекулярная масса >540 г/моль Давление паров <0,001 Па	Растворимость в воде <0,1 г/л Растворимость в жирах <0,4 г/кг log Kow >4,5 Молекулярная масса >290 г/моль
CNHal (атомы С, Н, О, N, Hal)	Растворимость в воде <0,001 г/л Растворимость в воде <0,1 г/л	Растворимость в воде <0,004 г/л Растворимость в воде <0,1 г/л

галогены)	Растворимость в жирах <4 г/кг Растворимость в жирах <400 г/кг $\log Kow > 3,8$ Молекулярная масса >370 г/моль Молекулярная масса >380 г/моль	Растворимость в жирах <400 г/кг $\log Kow > 3,8$ Молекулярная масса >370 г/моль
CNS (атомы C, H, O, N, S)	$\log Kow < 0,5$ $\log Kow < -2$ Температура плавления >50 °C Температура плавления >120 °C Молекулярная масса >620 г/моль Поверхностное натяжение >62 мН/м	Растворимость в воде <0,006 г/л $\log Kow < -2$ $\log Kow > 1,5$ $\log Kow > 3,6$ Температура плавления >50 °C Температура плавления >200 °C Молекулярная масса >620 г/моль
CHal (атомы C, H, O, галогены)	$\log Kow > 4,5$ Температура плавления >65 °C Молекулярная масса >280 г/моль Молекулярная масса >370 г/моль	$\log Kow > 4,5$ Температура плавления >65 °C Молекулярная масса >280 г/моль Молекулярная масса >370 г/моль

Профилировщик «Protein binding by OASIS» представляет собой набор структурных фрагментов, разработанных для идентификации химических веществ, способных к ковалентному связыванию с белками. Профилировщик «Organic Functional groups (nested)» позволяет осуществлять систематическую классификацию исследуемых веществ на основе наличия в их структуре функциональных групп.

Подбор близкородственных аналогов проводили последовательно. Первоначально использовали профилировщики «Skin irritation/corrosion Inclusion/Exclusion rules by BfR» и «Eye irritation/corrosion Inclusion/Exclusion rules by BfR». Если сформировать группу аналогов не удавалось, применяли «Protein binding by OASIS», затем «Organic Functional groups (nested)».

Оценку прогноза проводили путем сопоставления рассчитанного в OECD QSAR Toolbox значения с соответствующим экспериментальным показателем. Для количественных конечных точек прогноз считали правильным при отклонении расчетного значения от экспериментального не более чем на 0,5 балла. При наличии диапазона экспериментальных значений учитывали отклонение от его границ.

Как для качественного, так и для количественного прогноза рассчитывались следующие показатели:

- истинно положительный прогноз (англ. True Positive, далее - TP);
- истинно отрицательный прогноз (англ. True Negative, далее - TN);
- ложноположительный прогноз (англ. False Positive, далее - FP);
- ложноотрицательный прогноз (англ. False Negative, далее - FN);
- точность: $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$;
- чувствительность: $TP / (TP + FN)$;
- специфичность: $TN / (TN + FP)$.

Дополнительно для качественных показателей рассчитывалась:

- сбалансированная точность: $(\text{чувствительность} + \text{специфичность}) / 2$

Для статистической обработки результатов использовалась программа Microsoft Excel.

Результаты

Прогнозирование раздражающего действия на кожу

При прогнозировании раздражающего действия на кожу наиболее высокая точность получена для качественной оценки раздражающего/коррозионного действия - 73,2%. Для количественной оценки отека и эритемы кожи точность составила 60,0% и 62,0% соответственно.

Показатели прогностической способности OECD QSAR Toolbox для конечных точек, характеризующих раздражающее действие на кожу, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Рассчитанные показатели прогностической способности при оценке раздражающего действия на кожу.

Table 2. Calculated predictive ability values for skin irritation assessment.

Показатель	Точность	Чувствительность	Специфичность
------------	----------	------------------	---------------

Отек	60,0%	61,5%	54,5%
Эритема	62,0%	65,9%	33,3%
Раздражение кожи	73,2%	68,3%	89,0%

Примеры результатов прогнозирования раздражающего действия химических веществ на кожу представлены в таблице 3.

Таблица 3. Примеры результатов прогнозирования раздражающего действия химических веществ на кожу.

Таблица 3. Examples of results for predicting the irritant effects of chemicals on skin.

Наименование (CAS)	Целевой показатель	Экспериментальные данные	Результат прогноза
N-Метил-2-пирролидон (872-50-4)	Отек (в баллах)	0	0,827
	Эритема (в баллах)	0,5	1,71
	Раздражение/коррозия кожи	Класс 2 по СГС	Коррозия
3а,4,7,7а-Тetraгидро-4,7-метаноинден (77-73-6)	Отек (в баллах)	2,3	1,38
	Эритема (в баллах)	2	1,75
	Раздражение/коррозия кожи	Класс 2 по СГС	Класс 2 по СГС
5-Хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенол (3380-34-5)	Отек (в баллах)	0,5-2	0,869
	Эритема (в баллах)	1,0-3	1,49
	Раздражение/коррозия кожи	Класс 2 по СГС	Класс 2 по СГС
Примечание: CAS - регистрационный номер Химической реферативной службы Note: CAS – Chemical Abstracts Service Registry Number			

Прогнозирование раздражающего действия на слизистые оболочки глаз

При прогнозировании раздражающего действия на слизистые оболочки глаз точность различалась в зависимости от рассчитываемого показателя.

Наибольшее значение получено для оценки покраснения радужной оболочки - 73,2%, наименьшее - для покраснения конъюнктивы - 46,5%. Для качественной оценки раздражающего/коррозионного действия точность составила 59,0%. Результаты оценки прогностической способности при прогнозировании раздражающего действия на слизистые оболочки глаз представлены в таблице 4.

Таблица 4. Рассчитанные показатели прогностической способности при оценке раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

Table 4. Examples of results for predicting the irritant effects of chemicals on skin

Показатель	Точность	Чувствительность	Специфичность
Покраснение конъюнктивы	46,5%	46,3%	50,0%
Хемоз	63,4%	67,6%	25,0%
Покраснение радужной оболочки	73,2%	65,5%	91,7%
Помутнение роговицы	63,6%	59,5%	85,7%
Раздражение глаз	59,0%	52,2%	89,0%

В таблице 5 представлены примеры результатов прогнозирования показателей раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

Таблица 5. Примеры результатов прогнозирования раздражающего действия химических веществ на слизистые оболочки глаз.

Table 5. Examples of results of predicting the irritating effect of chemicals on the mucous membranes of the eyes.

Наименование (CAS)	Целевой показатель	Экспериментальные данные	Результат прогноза
Этандиаль (107-22-2)	Покраснение конъюнктивы (в баллах)	1-1,6	1,35
	Хемоз	0-3,5	2,06
	Ирит (в баллах)	0	0,289
	Помутнение роговицы (в	0-2,0	1,3

Наименование (CAS)	Целевой показатель	Экспериментальные данные	Результат прогноза
	баллах)		
	Раздражение/коррозия глаз	Класс 2 по СГС	Класс 1 по СГС
3а,4,7,7а-Тетрагидро-4,7-метаноинден (77-73-6)	Покраснение конъюнктивы (в баллах)	0,22 - 0,89	1,38
	Хемоз (в баллах)	0,1	0,479
	Ирит (в баллах)	0,3-0,7	0
	Помутнение роговицы (в баллах)	0,7-1,3	0
	Раздражение/коррозия глаз	Класс 2 по СГС	Не классифицируется по СГС
2-Бутоксипропанол (111-76-2)	Покраснение конъюнктивы (в баллах)	2-2,6	2,28
	Хемоз (в баллах)	0,83-2,83	1,21
	Ирит (в баллах)	0,5-1,33	0,519
	Помутнение роговицы (в баллах)	0,89-3	1,77
	Раздражение/коррозия глаз	Класс 2 по СГС	Класс 2 по СГС

С учётом неравного соотношения положительных и отрицательных результатов для качественных конечных точек дополнительно рассчитывали сбалансированную точность. Результаты расчёта представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сбалансированная точность качественного прогноза раздражающего действия химических веществ

Table 6. Balanced accuracy of qualitative prediction of irritant effects of chemicals.

Показатель	Сбалансированная точность, %
Раздражающее/коррозионное действие на кожу	78,7%
Раздражающее/коррозионное действие на слизистые оболочки глаз	70,6%

Для возможности сопоставления полученных результатов с данными других авторов, выполненных с использованием других прогнозных систем, проведён анализ составов выборок химических веществ, использованных в опубликованных исследованиях *in silico*. Сопоставление по CAS-номерам не выявило идентичных химических веществ в доступных для анализа перечнях, что не позволило провести прямое сравнение расчётных результатов для одних и тех же соединений.

Обсуждение. Проведенная оценка показала, что точность прогноза существенно варьируется в зависимости от оцениваемого показателя. Различия в полученных результатах могут быть связаны как с характером оцениваемых показателей раздражающего действия, так и с особенностями формирования прогноза в OECD QSAR Toolbox. Для каждой конечной точки прогноз основывается на соответствующих экспериментальных данных по химическим веществам-аналогам. Количественные показатели отека, эритемы и изменений отдельных структур глаза представляют собой балльные характеристики выраженности реакции, поэтому вариабельность экспериментальных значений непосредственно отражается на результатах прогнозирования. Существенное значение имеет состав сформированной группы химических веществ-аналогов. При их подборе необходимо учитывать не только общие функциональные группы и степень структурного сходства, но и особенности строения и физико-химических свойств веществ, связанные с проявлением раздражающего действия.

Последовательное использование нескольких профилировщиков, в том числе неспецифических, позволяло учитывать различные признаки структурного сходства и формировать группы аналогов в случаях, когда профилировщики раздражающего и коррозионного действия не обеспечивали необходимого количества веществ с экспериментальными данными.

Для качественной оценки раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз специфичность превышала чувствительность, что свидетельствует о более высокой способности правильно определять отсутствие раздражающего

действия. Сходная особенность была установлена G.R. Verheyen и соавт. при оценке с использованием Derek Nexus и моделей Case Ultra: для кожи специфичность составляла 89-96% при значительно более низкой чувствительности, а при прогнозировании воздействия на глаза специфичность также превышала чувствительность для большинства рассматриваемых моделей [11]. Аналогичная тенденция наблюдалась и в исследовании L. Geerts и соавт., где для ряда моделей высокая способность правильно определять отсутствие раздражающего действия сочеталась с большим количеством ложноотрицательных прогнозов [12]. Полученные данные позволяют предположить, что для ряда существующих *in silico*-программ определение отсутствия раздражающего действия является менее сложной задачей, чем достоверное выявление веществ, вызывающих раздражение.

В исследовании G.R. Verheyen и соавт. при использовании программ Derek Nexus и Case Ultra точность прогнозирования раздражающего и коррозионного действия на кожу составляла 51-59%, чувствительность - 14-32%, специфичность - 89-96 %; для воздействия на глаза соответствующие значения составляли 45-59%, 11-45% и 78-96 % [11]. Так, в настоящем исследовании при оценке воздействия на кожу получены более высокие значения точности и чувствительности, а при оценке воздействия на глаза показатели находились на уровне верхних значений, установленных G.R. Verheyen и соавт.

Схожие результаты для существующих программных систем получены L. Geerts и соавт.: при использовании Toxtree и моделей Case Ultra точность прогнозирования раздражающего действия на глаза составила 50 % [12]. При этом в указанных исследованиях выборка веществ с подтвержденным эффектом «положительный» включала как раздражающие, так и коррозионные вещества.

При оценке раздражающего действия на слизистые оболочки глаз особое значение имеет обратимый характер эффектов веществ 2 класса опасности, являющийся одним из определяющих критериев их классификации по СГС. В исследовании Y. Kang и соавт. точность прогнозирования раздражающего действия для веществ 2 класса составила 50%, тогда как для соединений 1 класса опасности и веществ, не подлежащих классификации, - 80% и 76,9% соответственно [14]. A.C. Silva и соавт. также получили наиболее низкие показатели при прогнозировании категорий 2A и 2B. По данным авторов, результаты повторных экспериментальных исследований для веществ этих подклассов характеризуются значительной вариабельностью, что необходимо учитывать при их классификации [15].

Ретроспективный анализ результатов теста Дрейза при оценке раздражающего действия на глаза показал, что вследствие внутритестовой вариабельности около 12% веществ, отнесенных ко 2 классу опасности по СГС, при повторной оценке могли быть отнесены к веществам, не вызывающим раздражения глаз [24]. Это свидетельствует о наличии неопределенности уже на уровне экспериментальных данных, используемых в качестве основы для оценки прогностической способности расчетных методов.

А.С. Silva и соавт. при использовании бинарных QSAR-моделей получили значения сбалансированной точности от 72% до 88% [15]. Для наиболее эффективной модели MuDRA данный показатель составил 88% при чувствительности 89% и специфичности 86%. Более высокие показатели представлены также Q. Wang и соавт. и P. Di и соавт., использовавшими для построения моделей несколько тысяч химических веществ и различные алгоритмы машинного обучения [13, 16]. Для отдельных разработанных ими моделей точность превышала 90%. В отличие от указанных моделей, в настоящем исследовании прогноз в OECD QSAR Toolbox формировали на основании экспериментальных данных структурно близких аналогов, отобранных для конкретного вещества.

Для итоговой оценки качественного прогноза использовали сбалансированную точность, при расчете которой чувствительность и специфичность имеют равный вес. Для сравнительной интерпретации полученных значений использовали ориентировочный уровень 70,0%, применяемый при оценке прогностической способности классификационных QSAR-моделей [25-27]. Полученные значения сбалансированной точности - 78,7% для кожи и 70,6% для глаз - достигали или превышали указанный уровень.

Ограничения исследования. OECD QSAR Toolbox не позволяет проводить расчеты для неорганических соединений и полимеров, а для металлоорганических соединений возможность выполнения прогноза зависит от особенностей их структуры.

Заключение. Проведенное исследование показало возможность применения OECD QSAR Toolbox для предварительной скрининговой оценки раздражающего действия химических веществ на кожу и слизистые оболочки глаз. Наиболее высокие показатели прогностической способности получены при качественной оценке наличия или отсутствия эффекта: сбалансированная точность составила 78,7% и 70,6% соответственно и достигала используемого в литературе ориентировочного уровня 70%. Полученные данные обосновывают

перспективность применения OECD QSAR Toolbox для предварительной оценки раздражающего действия химических веществ.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Горбунова Д.И.

Сбор и обработка материала – Горбунова Д.И., Замкова И.В.

Анализ данных – Горбунова Д.И.

Написание текста и оформление статьи – Горбунова Д.И.

Редактирование – Горбунова Д.И.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей.

Author contribution:

Concept and design of the study – Khamidulina Kh. Kh., Tarasova E.V.

Collection and processing of material – Gorbunova D.I., Zamkova I.V.

Data analysis – Gorbunova D.I.

Writing the text and designing the article – Gorbunova D.I.

Editing – Gorbunova D.I.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Список литературы:

1. United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). 11th rev. ed. New York; Geneva: United Nations; 2025.
2. OECD. (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship Models and Predictions. 2nd ed. OECD Series on Testing and Assessment, No. 405. Paris: OECD Publishing; 2024. doi:10.1787/bbdac345-en.
3. OECD. Guidance on Grouping of Chemicals. 3rd ed. OECD Series on Testing and Assessment, No. 418. Paris: OECD Publishing; 2025. doi:10.1787/b254a158-en.

4. European Chemicals Agency. Read-Across Assessment Framework (RAAF). Helsinki: ECHA; 2017. doi:10.2823/619212.
5. OECD. Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation. OECD Series on Testing and Assessment, No. 203. Paris: OECD Publishing; 2017. doi:10.1787/9789264274693-en.
6. OECD. Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation. 3rd ed. Paris: OECD Publishing; 2024. doi:10.1787/cdb440be-en.
7. OECD QSAR Toolbox. [<https://www.oecd.org/en/data/tools/oecd-qsar-toolbox.html>]. Дата обращения: 19.08.2026.
8. Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Прогностические системы в профилактической токсикологии (обзор литературы) // Токсикологический вестник. - 2025. - Т. 33. - №2. - С. 134-143. doi: 10.47470/0869-7922-2025-33-2-134-143
9. Khamidulina Khalidya Khizbulaevna., *et al.* «Use of Predictive Systems in the Hazards Assessment of New Chemicals Under Notification Procedure». EC Pharmacology and Toxicology 14.4 (2026): 01-12.
10. Gallegos Saliner A, Tier G, Worth AP. A review of (Q)SAR models for skin and eye irritation and corrosion. QSAR Comb Sci. 2008;27(1):49-59. doi:10.1002/qsar.200710103.
11. Verheyen GR, Braeken E, Van Deun K, Van Miert S. Evaluation of existing (Q)SAR models for skin and eye irritation and corrosion to use for REACH registration. Toxicol Lett. 2017;265:47-52. doi:10.1016/j.toxlet.2016.11.007.
12. Geerts L, Adriaens E, Alépée N, Guest R, Willoughby JA Sr, Kandarova H, *et al.* CON4EI: Evaluation of QSAR models for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. Toxicol In Vitro. 2018;49:90-98. doi:10.1016/j.tiv.2017.09.004.
13. Wang Q, Li X, Yang H, Cai Y, Wang Y, Wang Z, *et al.* In silico prediction of serious eye irritation or corrosion potential of chemicals. RSC Adv. 2017;7(11):6697-6703. doi:10.1039/C6RA25267B.
14. Kang Y, Jeong B, Lim DH, Lee D, Lim KM. In silico prediction of the full United Nations Globally Harmonized System eye irritation categories of liquid chemicals by IATA-like bottom-up approach of random forest method. J Toxicol Environ Health A. 2021;84(23):960-972. doi:10.1080/15287394.2021.1956661.
15. Silva AC, Borba JVB, Alves VM, Hall SUS, Furnham N, Kleinstreuer N, *et al.* Novel computational models offer alternatives to animal testing for assessing eye irritation and corrosion potential of chemicals. Artif Intell Life Sci. 2021;1:100028. doi:10.1016/j.ailsci.2021.100028.
16. Di P, Zheng M, Yang T, Chen G, Ren J, Li X, Jiang H. Prediction of serious eye damage or eye irritation potential of compounds via consensus labelling models and

- active learning models based on uncertainty strategies. *Food Chem Toxicol.* 2022;169:113420. doi:10.1016/j.fct.2022.113420.
17. Kang Y, Kim MG, Lim KM. Machine-learning based prediction models for assessing skin irritation and corrosion potential of liquid chemicals using physicochemical properties by XGBoost. *Toxicol Res.* 2023;39(2):295-305. doi:10.1007/s43188-022-00168-8.
18. OECD. Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing; 2015. doi:10.1787/9789264242678-en.
19. OECD. Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing; 2023. doi:10.1787/9789264185333-en.
20. Hulzebos E, Walker JD, Gerner I, Schlegel K. Use of structural alerts to develop rules for identifying chemical substances with skin irritation or skin corrosion potential. *QSAR Comb Sci.* 2005;24(3):332-342. doi:10.1002/qsar.200430905.
21. Gerner I, Schlegel K, Walker JD, Hulzebos E. Use of physicochemical property limits to develop rules for identifying chemical substances with no skin irritation or corrosion potential. *QSAR Comb Sci.* 2004;23(9):726-733. doi:10.1002/qsar.200430880.
22. Tsakovska I, Gallegos Saliner A, Netzeva T, Pavan M, Worth AP. Evaluation of SARs for the prediction of eye irritation/corrosion potential: structural inclusion rules in the BfR decision support system. *SAR QSAR Environ Res.* 2007;18(3-4):221-235. doi:10.1080/10629360701304063.
23. Guo Y, Zhao L, Zhang X, Zhu H. Using a hybrid read-across method to evaluate chemical toxicity based on chemical structure and biological data. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;178:178-187. doi:10.1016/j.ecoenv.2019.04.019.
24. Adriaens E, Barroso J, Eskes C, Hoffmann S, McNamee P, Alépée N, et al. Retrospective analysis of the Draize test for serious eye damage/eye irritation: importance of understanding the in vivo endpoints under UN GHS/EU CLP for the development and evaluation of in vitro test methods. *Arch Toxicol.* 2014;88(3):701-723. doi:10.1007/s00204-013-1156-8.
25. Golbraikh A, Muratov E, Fourches D, Tropsha A. Data set modelability by QSAR. *J Chem Inf Model.* 2014;54(1):1-4. doi:10.1021/ci400572x.
26. Solimeo R, Zhang J, Kim M, Sedykh A, Zhu H. Predicting chemical ocular toxicity using a combinatorial QSAR approach. *Chem Res Toxicol.* 2012;25(12):2763-2769. doi:10.1021/tx300393v.
27. Daoood NJ, Russo DP, Chung E, Qin X, Zhu H. Predicting chemical immunotoxicity through data-driven QSAR modeling of aryl hydrocarbon receptor agonism and related

toxicity mechanisms. Environ Health. 2024;2(7):474-485. doi:10.1021/envhealth.4c00026.

References:

1. United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). 11th rev. ed. New York; Geneva: United Nations; 2025.
2. OECD. (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship Models and Predictions. 2nd ed. OECD Series on Testing and Assessment, No. 405. Paris: OECD Publishing; 2024. doi:10.1787/bbdac345-en.
3. OECD. Guidance on Grouping of Chemicals. 3rd ed. OECD Series on Testing and Assessment, No. 418. Paris: OECD Publishing; 2025. doi:10.1787/b254a158-en.
4. European Chemicals Agency. Read-Across Assessment Framework (RAAF). Helsinki: ECHA; 2017. doi:10.2823/619212.
5. OECD. Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation. OECD Series on Testing and Assessment, No. 203. Paris: OECD Publishing; 2017. doi:10.1787/9789264274693-en.
6. OECD. Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation. 3rd ed. Paris: OECD Publishing; 2024. doi:10.1787/cdb440be-en.
7. OECD QSAR Toolbox. [<https://www.oecd.org/en/data/tools/oecd-qsar-toolbox.html>]. Date of access: 19.08.2026.
8. Khamidulina K.K., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Prognostic systems in preventive toxicology (literature review) // Toxicological Review. - 2025. - Vol. 33. - N. 2. - P. 134-143. doi: 10.47470/0869-7922-2025-33-2-134-143
9. Khamidulina Khalidya Khizbulaevna., et al. «Use of Predictive Systems in the Hazards Assessment of New Chemicals Under Notification Procedure». EC Pharmacology and Toxicology 14.4 (2026): 01-12.
10. Gallegos Saliner A, Tier G, Worth AP. A review of (Q)SAR models for skin and eye irritation and corrosion. QSAR Comb Sci. 2008;27(1):49-59. doi:10.1002/qsar.200710103.
11. Verheyen GR, Braeken E, Van Deun K, Van Miert S. Evaluation of existing (Q)SAR models for skin and eye irritation and corrosion to use for REACH registration. Toxicol Lett. 2017;265:47-52. doi:10.1016/j.toxlet.2016.11.007.
12. Geerts L, Adriaens E, Alépée N, Guest R, Willoughby JA Sr, Kandarova H, et al. CON4EI: Evaluation of QSAR models for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. Toxicol In Vitro. 2018;49:90-98. doi:10.1016/j.tiv.2017.09.004.

13. Wang Q, Li X, Yang H, Cai Y, Wang Y, Wang Z, et al. In silico prediction of serious eye irritation or corrosion potential of chemicals. *RSC Adv.* 2017;7(11):6697-6703. doi:10.1039/C6RA25267B.
14. Kang Y, Jeong B, Lim DH, Lee D, Lim KM. In silico prediction of the full United Nations Globally Harmonized System eye irritation categories of liquid chemicals by IATA-like bottom-up approach of random forest method. *J Toxicol Environ Health A.* 2021;84(23):960-972. doi:10.1080/15287394.2021.1956661.
15. Silva AC, Borba JVB, Alves VM, Hall SUS, Furnham N, Kleinstreuer N, et al. Novel computational models offer alternatives to animal testing for assessing eye irritation and corrosion potential of chemicals. *Artif Intell Life Sci.* 2021;1:100028. doi:10.1016/j.aillsci.2021.100028.
16. Di P, Zheng M, Yang T, Chen G, Ren J, Li X, Jiang H. Prediction of serious eye damage or eye irritation potential of compounds via consensus labelling models and active learning models based on uncertainty strategies. *Food Chem Toxicol.* 2022;169:113420. doi:10.1016/j.fct.2022.113420.
17. Kang Y, Kim MG, Lim KM. Machine-learning based prediction models for assessing skin irritation and corrosion potential of liquid chemicals using physicochemical properties by XGBoost. *Toxicol Res.* 2023;39(2):295-305. doi:10.1007/s43188-022-00168-8.
18. OECD. Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing; 2015. doi:10.1787/9789264242678-en.
19. OECD. Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing; 2023. doi:10.1787/9789264185333-en.
20. Hulzebos E, Walker JD, Gerner I, Schlegel K. Use of structural alerts to develop rules for identifying chemical substances with skin irritation or skin corrosion potential. *QSAR Comb Sci.* 2005;24(3):332-342. doi:10.1002/qsar.200430905.
21. Gerner I, Schlegel K, Walker JD, Hulzebos E. Use of physicochemical property limits to develop rules for identifying chemical substances with no skin irritation or corrosion potential. *QSAR Comb Sci.* 2004;23(9):726-733. doi:10.1002/qsar.200430880.
22. Tsakovska I, Gallegos Saliner A, Netzeva T, Pavan M, Worth AP. Evaluation of SARs for the prediction of eye irritation/corrosion potential: structural inclusion rules in the BfR decision support system. *SAR QSAR Environ Res.* 2007;18(3-4):221-235. doi:10.1080/10629360701304063.
23. Guo Y, Zhao L, Zhang X, Zhu H. Using a hybrid read-across method to evaluate chemical toxicity based on chemical structure and biological data. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;178:178-187. doi:10.1016/j.ecoenv.2019.04.019.

24. Adriaens E, Barroso J, Eskes C, Hoffmann S, McNamee P, Alépée N, et al. Retrospective analysis of the Draize test for serious eye damage/eye irritation: importance of understanding the in vivo endpoints under UN GHS/EU CLP for the development and evaluation of in vitro test methods. *Arch Toxicol.* 2014;88(3):701-723. doi:10.1007/s00204-013-1156-8.
25. Golbraikh A, Muratov E, Fourches D, Tropsha A. Data set modelability by QSAR. *J Chem Inf Model.* 2014;54(1):1-4. doi:10.1021/ci400572x.
26. Solimeo R, Zhang J, Kim M, Sedykh A, Zhu H. Predicting chemical ocular toxicity using a combinatorial QSAR approach. *Chem Res Toxicol.* 2012;25(12):2763-2769. doi:10.1021/tx300393v.
27. Daoood NJ, Russo DP, Chung E, Qin X, Zhu H. Predicting chemical immunotoxicity through data-driven QSAR modeling of aryl hydrocarbon receptor agonism and related toxicity mechanisms. *Environ Health.* 2024;2(7):474-485. doi:10.1021/envhealth.4c00026.

Информация об авторах

Хамидулина Халидя Хизбулаевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИАЦ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; профессор, заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; тел.: +7(499)145-60-23, e-mail: khalidiya@yandex.ru

Тарасова Елена Владимировна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заместитель руководителя НИАЦ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; e-mail: tarasova.ev@fncg.ru

Горбунова Дарья Ивановна – врач по общей гигиене НИАЦ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; <https://orcid.org/0009-0003-2141-4456>, e-mail: gorbunova.di@fncg.ru

Замкова Ирина Валентиновна – врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям, младший научный сотрудник НИАЦ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; e-mail: zamkova.iv@fncg.ru

Author information

Khamidulina Khalidya Khizbulaevna - Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Director of the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor; Professor, Head of the Department of Hygiene at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(499)145-60-23, e-mail: khalidiya@yandex.ru.

Tarasova Elena Vladimirovna - Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Deputy Head of the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, e-mail: tarasova.ev@fncg.ru.

Gorbunova Daria Ivanovna - General Hygiene Doctor at the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, <https://orcid.org/0009-0003-2141-4456>, e-mail: gorbunova.di@fncg.ru.

Zamkova Irina Valentinovna - Doctor of sanitary and hygienic laboratory research, Junior Researcher at the Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, e-mail: zamkova.iv@fncg.ru.

Поступила/Received: 24.08.2026

Принята в печать/Accepted: 27.08.2026