

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ БИС-КАРБАМАТОВ СЕРИИ МЭЭ НА КРЫСАХ

Машиев Элдор

Старший преподаватель Ташкентского химико-технологического института

Махсумов Абдухамид

Профессор Ташкентского химико-технологического института

Шодиев Абдурашул

Базовый докторант Ташкентского химико-технологического института

Аннотация. В данной научной работе, исследованы бис-карбаматы серии МЭЭ на острую токсичность программой GUSAR online. В результате исследований острой токсичности *in silico* на крысах показали, что большинство соединений нетоксичны или менее токсичны, 5 и 4 классы острой токсичности.

Ключевые слова: Бис-карбамат, структура, активность, крысы, токсичность, пероральный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный.

Введение. Прогнозирование *in silico* значений LD₅₀ для крыс при четырех типах введения (пероральный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный) с помощью программного обеспечения GUSAR. Обучающие наборы были созданы на основе данных базы данных токсичности SYMYX MDL. Они включают информацию о десяти тысяч химических структурах с данными об острой токсичности для крыс, представленной значениями LD₅₀ (log₁₀ (ммоль/кг)), (таблица 1).

Таблица 1

Характеристики моделей QSAR для крыс прогноз значений LD₅₀

Administration	N train	N test	N models	R2	Q2	R2 test	RMSE test	Coverage, %
Oral	6280	2692	40	0.61	0.57	0.59	0.57	97.5
Intraperitoneal	2480	1065	68	0.66	0.56	0.57	0.57	96.1
Intravenous	920	394	50	0.73	0.66	0.63	0.62	99.2
Subcutaneous	759	325	7	0.69	0.59	0.50	0.69	92.0

*Здесь: N поезд - количество соединений в обучающей выборке; N test - количество соединений в тестовом наборе; R2 - среднее значение R2 моделей, рассчитанное для соответствующей обучающей выборки; Q2 - среднее значение Q2 моделей, рассчитанное для соответствующей обучающей выборки; Охват - % соединений из тестового набора в области применимости [1-3].

Авторами данной статьи были синтезированы бис-карбаматы серии МЭЭ и изучены свойства, параметры, структура и внедрены в разных областях химической, нефтяной и сельско-хозяйственной промышленности [4-20]. Целью

данной работы является изучение и прогнозирование острой токсичности бис-карбаматов серии МЭЭ.

Материалы и методы исследования. Прогноз острой токсичности LD₅₀ для новых синтезированных бис-карбаматов серии МЭЭ, N,N'-гексаметилен-бис-[(о-крезолило)-карбаматов] т.е. МЭЭ-1, N,N'-гексаметилен-бис-[(м-крезолило)-карбаматов] т.е. МЭЭ-2 и МЭЭ-3 с использованием программного обеспечения GUSAR Online для исследования *in silico*. Острые значения LD₅₀ (log₁₀ (ммоль/кг)) для крыс, изучены четырьмя путями (пероральный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный) с использованием программного обеспечения GUSAR SYMYX MDL с данными о токсичности.

Результаты исследования и их обсуждение. Прогноз острой токсичности LD₅₀ для новых синтезированных бис-карбаматов серии МЭЭ N,N'-гексаметилен-бис-[(о,м-крезолил)-карбаматов], с использованием программного обеспечения GUSAR Online для исследования *in silico*. Острые значения LD₅₀ (log₁₀ (ммоль/кг)) для крыс, изучены четырьмя путями (пероральный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный) с использованием программного обеспечения GUSAR SYMYX MDL с данными о токсичности. Для крыс прогнозировали следующие значения на основе данных базы данных токсичности (таблицы 2-4).

Результаты прогнозирования классификации химических веществ по острой токсичности для грызунов в рамках проекта Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) (табл. 4). При этом результаты исследований острой токсичности *in silico* на крысах показали, что большинство соединений нетоксичны или менее токсичны (5 и 4 классы острой токсичности). На основании полученных результатов можно сделать вывод, что соединения МЭЭ-1,2,3 относятся к нетоксичной группе и могут быть перспективны для дальнейших исследований.

Таблица 2

Острая токсичность у крыс прогнозируется GUSAR в Log₁₀ (ммоль²/кг).

Соединение	Крыса IP LD50 Log10 (mmol/kg)	Крыса IV LD50 log10 (mmol/kg)	Крыса Oral LD50 log10 (mmol/kg)	Крыса SC LD50 log10 (mmol/kg)
МЭЭ-1	0,153 in AD	-0,716 in AD	0,674 in AD	0,018 in AD
МЭЭ-2	0,171 in AD	-0,813 in AD	0,862 in AD	-0,220 in AD
МЭЭ-3	0,121 in AD	-0,747 in AD	0,743 in AD	0,089 in AD

Таблица 3

Острая токсичность в Log10 (мг/кг).

Соединение	Крыса IP LD50 (mg/kg)	Крыса IV LD50 (mg/kg)	Крыса Oral LD50 (mg/kg)	Крыса SC LD50 (mg/kg)
МЭЭ-1	564,500 in AD	76,220 in AD	1873,000 in AD	413,200 in AD
МЭЭ-2	587,600 in AD	60,980 in AD	2884,000 in AD	238,900 in AD
МЭЭ-3	523,800 in AD	71,090 in AD	2196,000 in AD	486,400 in AD

Таблица 4

Классификация острой токсичности

Соединение	Крыса IP LD50 Классификация	Крыса IV LD50 Классификация	Крыса Oral LD50 Классификация	Крыса SC LD50 Классификация
МЭЭ-1	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD
МЭЭ-2	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD	Class 4 in AD
МЭЭ-3	Class 5 in AD	Class 4 in AD	Class 5 in AD	Class 4 in AD

*Здесь: IP — внутрибрюшинный путь, IV — внутривенный путь, Пероральный — пероральный путь, SC — подкожный путь, при AD — в рамках составных моделей, вне AD — сложный путь, выходящий за рамки применения моделей.

Заключение. Результаты исследований острой токсичности на крысах показали, что большинство соединений нетоксичны или менее токсичны (5 и 4 классы острой токсичности). На основании полученных результатов можно сделать вывод, что соединения МЭЭ-1,2,3 относятся к нетоксичной группе и могут быть перспективны для дальнейших исследований. Полученные выше результаты необходимо проверить в реальных *in vivo* экспериментах.

Список литературы

1. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 50 (3), 444-457.

2. Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2012). Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 25 (11) 2378-2385.
3. Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. (2009). QNA based “Star Track” QSAR approach. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 20 (7-8), 679-709.
4. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. (2011). QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular Informatics*, 30 (2-3), 241–250.
5. Махсумов Абдухамид Гафурович, Абдукаримова Саида Абдужалиловна, Машаев Элдор Эргашвой Угли, and Азаматов Уткирбек Рашидович. "Синтез и свойства производного - N,N' quote -гексаметилен бис - [(орто-крезолило) - карбамата] и его применение" *Universum: химия и биология*, no. 10-2 (76), 2020, pp. 33-40.
6. Махсумов А.Г., Жагфаров Ф.Г., Арипджанов О.Ю., Машаев Э.Э., Азаматов У.Р. "Синтез и свойства производных мета-крезолило-карбаматов, их биологическая активность" *НефтеГазХимия*, №3, 2022, 52-59 с. doi:10.24412/2310-8266-2022-3-52-59
7. Махсумов Абдухамид Гафурович, Машаев Элдор Эргашвой Угли, Холбоев Юсубжон Хакимович, Уразов Фируз Бахтиярович, and Зоҳиджонов Сирожиддин Аскаржон Угли. "N,N'–гексаметилен бис [(м-крезолило) - карбамат] и его физико-химические свойства" *Life Sciences and Agriculture*, no. 1 (9), 2022, pp. 7-11.
8. Махсумов Абдулхамид Гафурович, Абсалямова Гулноза Маматкуловна, Исмаилов Бобурбек Махмуджанович, and Машаев Элдор Эргашвой Угли. "Синтез и свойства производного –n'n' -гексаметилен бис-[(орто-аминоацетилфенокси)]-карбамата и его применение" *Universum: химия и биология*, no. 3 (57), 2019, с. 65-71.
9. Э.Э. Машаев, А.Г. Махсумов, Т.Т. Сафаров, О.О. Кодиров Синтез N,N'-гексаметилен бис-[(орто-крезолило)-карбамата] и изучение физико-химических параметров // *Композиционные материалы №4/2022*, с.47-50.
10. Машаев Э.Э., Махсумов А.Г., Исмаилов Б.М., Мухиддинов Б.Ф. Нефт маҳсулотлари асосида N,N'-гексаметилен бис [(мета-крезолило)-карбамат] синтези ва қўлланилиши «O'ZBEKISTON NEFT VA GAZ JURNALI» –Т., №1/2023. январ, феврал, март. - С.35-38.
11. Maxsumov A.G., Mashayev E.E., Toshmatov D.A., Mirzaaxmedova M.A., Urazov F.B. N,N'-geksameten bis-[(o-krezolilo)-karbamat]ning sintezi mexanizmi va xossalari // *Universal journal of academic and multidisciplinary research*. 2023. Vol.1, Issue 7, pp. 48-54. ISSN: 2992-8788.
12. Maxsumov A.G., Mashayev E.E., Shapatov F.U., Azamatov O'R., Ismailov B.M. N, N'-geksameten bis-[(o-, m-krezolilo)-karbamat] larning o'tkir toksikligini

- o'rganish // Universal journal of medical and natural sciences. 2023. Vol.1, Issue 7, pp. 53-61. ISSN: 2992-8826.
13. Maxsumov A.G., Mashayev E.E., Shapatov F.U., Azamatov O'.R., Ismailov B.M. N,N'-geksametilen bis-[(m-krezolilo)-karbamat]ning IQ-spektrlarini o'rganish // Universal journal of technology and innovation. 2023. Vol.1, Issue 7, pp. 164-171. ISSN: 2992-8842.
 14. Eldor Mashaev Ergashvoy ogli, Feruz Shapatov Utaganovich, & Bakhtiyar Kenjaev Ismatovich. (2023). In silico and in vivo study of acute toxicity of the substance of the MEE series. Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing, 1(8), 46–48.
 15. Mashayev, E., Ismailov, B., Ergashev, J., Omonov, S., & Makhsumov, A. (2023). Research of N,N'-hexamethylene bis-[(o-cresolyl)-carbamate] in international chemicals databases. B International Bulletin of Applied Science and Technology (Т. 3, Выпуск 11, сс. 397–401). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10209951>
 16. Eldor Mashaev, Bakhodir Mukhiddinov, Tursinay Kongratbaeva, and Nargiza Jovlieva, “Application of BIS-Carbamates of the MEE Series as Corrosion Inhibitors of Metal Equipment of Oil Refineries”, AJEMA, vol. 1, no. 10, pp. 57–59, Dec. 2023.
 17. E. E. Mashaev, A. G. Makhsumov, F. U. Shapatov “Study of the biostimulatory properties of mee series bis-carbamates”, Vol. 2 No. 11 (2023): International Journal of Agrobiotechnology and Veterinary Medicine, pp. 1–4.
 18. Eldor Mashaev, Utkirbek Azamatov, Abduhamid Makhsumov, and Boburbek Ismailov, “Synthesis and Study of Reducing the Corrosive Activity of Motor Fuels Using Additives of the MEE Series”, AJEMA, vol. 1, no. 10, pp. 75–78, Dec. 2023.
 19. Eldor Mashaev, Abduhamid Makhsumov, and Askar Parmanov, “SYNTHESIS AND SPECTRAL ANALYSIS OF ORTHOCRESOLYLO CARBAMATE”, Best.Jour.Inno.Sci.Res.Dev., pp. 645–649, Dec. 2023.
 20. Eldor Mashaev, Husniddin Rahimov, Shoyunus Obidov, and Feruz Urazov, “Study of the Purity and Composition of the MEE-1 Molecule Using TLC and MS Spectroscopy”, CAJMNS, pp. 175-178, Dec. 2023.