

Таким образом, в результате проведенных работ выявлено 6 колоний летучих мышей, в том числе 3 колонии на территории Костанайской области. Зафиксировано современное обитание трех видов на территории Северного Казахстана, в том числе редкого вида – усатой ночницы. В последние годы специальных исследований на территории Северного Казахстана, в том числе на территории Костанайской области, не проводилось. В близлежащем регионе России – на Южном Урале – подтверждено современное обитание 13 видов [9], из них 7 оседлых: *Myotis brandtii*, *M. mystacinus*, *M. daubentonii*, *M. dasycneme*, *M. nattereri*, *Eptesicus nilssonii* и *Plecotus auritus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брем А. Звери, I т. - М.: АСТ, 2000. - С. 189.
2. Млекопитающие Казахстана. Алма-Ата: Наука Казахской ССР, 1985. Т. Насекомоядные и Рукокрылые. – С. 125-260.
3. Веб-сайт: <http://zmmu.msu.ru/bats/rusbats>
4. Веб-сайт: <http://ecoclub.nsu.ru/bats>
5. Веб-сайт: <http://www.cnshb.ru/AKDiL/default.htm>
6. Брагин Е.А. и Брагина Т.М. Фауна Наурзумского заповедника. Рыбы, земноводные, пресмыкающиеся, птицы, млекопитающие (аннотированные списки видов). – Костанайский Дом печати, 2002. – С. 48.
7. Определитель насекомых европейской части СССР. Л.: «Наука», 1970. Т 5, часть вторая. Двукрылые, блохи. – С. 799 – 844.
8. Фауна, систематика и биология млекопитающих, том 119./Под ред. П.П. Стрелкова. – Л.: Академия наук СССР, 1983. – С. 40.
9. Снитько В.П. Летние местообитания оседлых видов рукокрылых на Южном Урале. — *Plecotus et al.*, 2005, № 8. - С. 43-53.

Важев В.В., доктор химических наук,
Важева Н.В., кандидат педагогических наук,
Актурсунов А.Б., магистрант
 Костанайский государственный педагогический институт

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАСС-СПЕКТРОВ ПРИ ОЦЕНКЕ ТОКСИЧНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ FATHEAD MINNOW

Исследование токсичности химических веществ для человека и животных – длительный и дорогостоящий процесс, связанный с проведением экспериментов, которые начинают противоречить требованиям гуманного отношения к животным. В связи с этим ведутся поиски альтернативных методов определения параметров токсичности химических соединений. Одним из наиболее перспективных направлений является изучение зависимости между структурой и биологической активностью вещества (QSAR - направление). Для количественного описания структуры молекул привлекаются дескрипторы различной при-

роды (конституционные, топологические, квантово-химические и др.). Весьма часто как объекты моделирования токсичности используются водные организмы, в том числе рыба голец fathead minnow. Качество моделирования и прогнозирования характеризуется коэффициентом корреляции R между прогнозируемыми и экспериментальными значениями параметра токсичности и стандартным отклонением s. В качестве меры токсичности обычно используют lg(LC₅₀)-логарифм концентрации токсиканта, вызывающую гибель половины особей популяции.

Полагая, что каждый фрагмент молекулы (типа метильной или гидроксильной группы) вносит определенный постоянный вклад в показатель токсичности, Мартин и др. [1] с помощью нейросетей, а также множественной линейной регрессии построили две модели острой токсичности по отношению к fathead minnow для 397 органических веществ. Модели имели близкие свойства и демонстрировали довольно высокую корреляцию расчетных и экспериментальных данных ($R^2 > 0,9$), однако, проверка моделей на контрольной выборке не осуществлялась. Хуусконен [2] представлены модели $\lg(LC_{50})$ для гольца, построенные на наборе из 140 соединений различных классов. В качестве дескрипторов использовались 14 типов электротопологических индексов. Для тренировочной выборки из 130 органических соединений была получена линейная регрессионная модель с $R=0,917$ и $s=0,36$. Для небольшой контрольной выборки из 10 соединений соответственно $R=0,911$, $s=0,47$. Нейронные сети дали некоторое уточнение в случае того же самого набора, и значения среднеквадратичных отклонений составили $s=0,31$ для тренировочной выборки и $s=0,30$ для контрольной выборки. Дмитриевым и др. [3] выполнено моделирование токсичности 51 наркотических веществ для fathead minnow. Дескрипторами служили коэффици-

ент распределения в системе октанол/вода (логарифм K_{ow}) и энергия низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО), $R=0,924$. Приведенная в статье [4] модель токсичности альдегидов для fathead minnow имела $R=0,619$. С использованием четырех квантовохимических дескрипторов были разработаны прогнозирующие модели водной токсичности для fathead minnow набора из 50 ароматических и алифатических альдегидов [5]. Лучшая модель имела $R=0,9317$.

В настоящей работе исследована возможность использования масс-спектров как дескрипторов молекулярной структуры для прогнозирования $\lg(LC_{50})$ химических соединений для гольца fathead minnow. Масс-спектры были успешно применены нами при прогнозировании токсичности кислородсодержащих органических веществ для *Tetrahymena pyriformis* [6].

Масс-спектры веществ взяты на сервере NIST (США) [7]. Показатели токсичности для fathead minnow взяты из работы [8]. Использован набор из 250 органических соединений различных классов. Тренировочная выборка состояла из 200, а контрольная из 50 веществ. Преобразования спектров и расчеты выполнены по схемам, изложенным в [9]. Часть результатов прогнозирования, относящаяся к контрольной выборке, приведена в таблице 1.

Экспериментальные [8] и рассчитанные по масс-спектрам значения $\lg(LC_{50})$ веществ контрольной выборки для fathead minnow

Таблица 1

Соединение	CAS	Экспер	Расч	Разность
Benzenamine, 2,3,5,6-tetrachloro-	3481-20-7	5.93	6.47	-0.54
Pyridine, 3-methyl-	108-99-6	2.81	2.87	-0.06
Methyl Isobutyl Ketone	108-10-1	2.27	2.55	-0.28
2-Hexanone, 5-methyl-	110-12-3	2.86	2.55	0.31
Nonanoic acid	112-05-0	3.18	3.59	-0.41
Pentanal	110-62-3	3.82	3.82	0.00
Propane, 2-methoxy-2-methyl-	1634-04-4	2.12	2.22	-0.10
2-Hexanone	591-78-6	2.37	2.30	0.07

Acetonitrile	75-05-8	1.49	2.12	-0.63
Monoethanolamine	141-43-5	1.47	1.17	0.30
2-Propyn-1-ol	107-19-7	4.56	5.03	-0.47
1-Hexanamine	111-26-2	3.25	3.45	-0.20
Benzenamine, 4-ethyl-	589-16-2	3.22	3.38	-0.16
Ethane, 1,1,2,2-tetrachloro-	79-34-5	3.92	3.95	-0.03
1-Piperazineethanol	103-76-4	1.31	1.55	-0.24
2-Propenoic acid, 2-hydroxyethyl ester	818-61-1	4.38	5.03	-0.65
Benzene, 1,2,4-trimethyl-	95-63-6	4.19	4.14	0.05
Benzene, 1,3-dichloro-	541-73-1	4.27	3.83	0.44
Ethyl Acetate	141-78-6	2.58	2.96	-0.38
Benzenemethanamine, N,N-dimethyl-	103-83-3	3.55	2.91	0.64
Toluene	108-88-3	3.42	3.72	-0.30
Aniline	62-53-3	3.03	2.96	0.07
N,N-Diethyl-2-aminoethanol	100-37-8	1.82	1.44	0.38
n-Propyl acetate	109-60-4	3.23	2.94	0.29
Benzylamine	100-46-9	3.02	2.76	0.26
2-Butanamine, 3-methyl-	598-74-3	2.49	2.29	0.20
1-Heptanamine	111-68-2	3.72	3.36	0.36
o-Xylene	95-47-6	3.81	4.13	-0.32
Ethanamine, 2-methoxy-	109-85-3	2.16	1.96	0.20
Benzaldehyde, 4-ethoxy-	10031-82-0	3.74	3.94	-0.20
Hexanoic acid, ethyl ester	123-66-0	4.21	4.33	-0.12
p-Xylene	106-42-3	4.21	4.21	0.00
1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) ester	84-69-5	5.49	5.10	0.39
2-Propenoic acid, 2-methyl-, 2-hydroxyethyl ester	868-77-9	2.76	3.02	-0.26
Furan, tetrahydro-	109-99-9	1.52	1.28	0.24
2-Butanone, 3,3-dimethyl-	75-97-8	3.06	2.96	0.10
Phenol, 2,3,6-trimethyl-	2416-94-6	4.22	4.20	0.02
2-Heptanone	110-43-0	2.94	3.23	-0.29
Ethylenediamine	107-15-3	2.55	2.31	0.24
Benzaldehyde	100-52-7	3.93	3.50	0.43
Dibutyl phthalate	84-74-2	5.33	5.86	-0.53
Aniline, N-methyl-	100-61-8	3.03	3.29	-0.26
1,3-Butadiene, 2,3-dimethyl-	513-81-5	4.08	3.71	0.37
Benzene, 2,4-dichloro-1-methyl-	95-73-8	4.54	4.51	0.03
Propanedioic acid, dimethyl ester	108-59-8	4.03	3.91	0.12
Benzene, 1-chloro-2-methyl-	95-49-8	4.23	3.73	0.50
Pyridine, 5-ethyl-2-methyl-	104-90-5	3.17	3.58	-0.41
Hexanal	66-25-1	3.66	3.65	0.01
Diisopropyl ether	108-20-3	2.11	2.01	0.10
2-Octanone	111-13-7	3.45	3.44	0.01

CAS- регистрационный номер по Chemical Abstracts

Использованы названия веществ, принятые в базе [7].

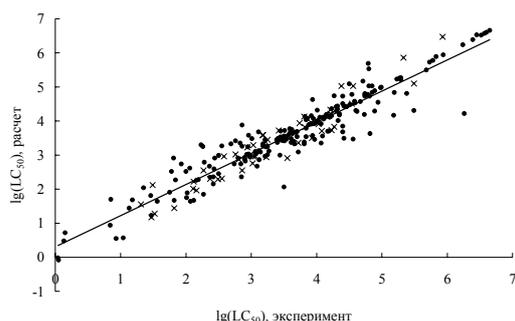


Рисунок 1. Корреляция между экспериментальными и вычисленными значениями $lg(LC_{50})$ для fathead minnow

- – тренировочная выборка;
- x- контрольная выборка

На рисунке 1 изображена зависимость между расчетными и экспериментальными значениями $lg(LC_{50})$ для fathead minnow для всего набора веществ. Гистограмма распределения частот ошибок прогнозирования $lg(LC_{50})$ (рисунок 2) несколько отличается от нормального распределения, что вероятно, вызвано низкой точностью использованных экспериментальных данных.

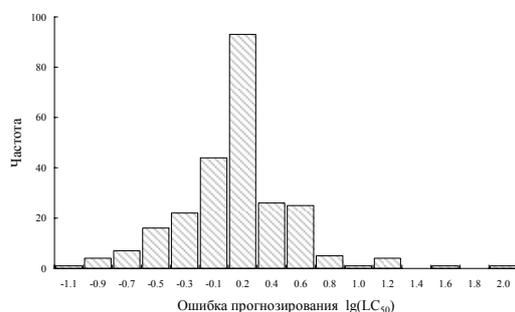


Рисунок 2. Гистограмма распределения частот ошибок прогнозирования $lg(LD_{50})$

Количественные показатели полученных корреляционных зависимостей приведены в табл. 2.

Показатели корреляции между экспериментальными и вычисленными значениями $lg(LC_{50})$

Таблица 2

Показатели корреляции	Весь набор	Тренировочная выборка	Контрольная выборка
R	0,9484	0,9471	0,9584
s	0,38	0,39	0,32

Полученные нами результаты превосходят по качеству прогнозирования параметров токсичности соответствующие литературные данные, что обусловлено более высокой информационной емкостью масс-спектров по сравнению с традиционно используемыми дескрипторами. Для дальнейшего повышения качества прогнозирования следует выполнить экспертизу параметров токсичности веществ, входящих в тренировочную выборку.

ЛИТЕРАТУРА

- Martin T.M., Young D.M. Prediction of the Acute Toxicity (96-h LC_{50}) of Organic Compounds to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Using a Group Contribution Method // Chem. Res. Toxicol. – 2001. - Vol. 14, № 10. P. 1378 -1385.
- Huuskonen J. QSAR modeling with the electrotopological state indices: predicting the toxicity of organic chemicals// Chemosphere. 2003.- Vol.50.- № 7. P.949-953.
- Dimitrov S.D., Mekenyan O.G., Sinksb G.D., Schultz T.W. Global modeling of narcotic chemicals: ciliate and fish toxicity // Journal of Molecular. Structure: THEOCHEM. – 2003. - Vol. 622, № 1-2,7. P. 63-70.
- Dimitrov S., Koleva Y., Schultz T.W., Walker J.D., Mekenyan O. Interspecies quantitative structure-activity relationship model for aldehydes: aquatic toxicity // Environ. Toxicol. Chem. – 2004. - № 2. P. 463-470.
- Smiesko M., Benfenati E. Predictive Models for Aquatic Toxicity of Aldehydes Designed for Various Model Chemistries // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004. Vol. 44, № 3. P. 976 -984.
- Важев В.В. Использование масс-спектров в прогнозировании токсичности кислородсодержащих органических веществ для Tetrahymena pyriformis // Поиск. Серия естественных и технических наук. - 2004. - № 4 (2). С. 19-25.
- NIST Chemistry WebBook. NIST Standard Reference Database Number

- 69 November 1998 Release.
<http://webbook.nist.gov/chemistry/>
8. He L., Jurs P.C. Assessing the reliability of a QSAR model's predictions // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2005. Vol. 23. P. 503-523.
9. Важев В.В. Использование ИК - и масс-спектров в QSAR/QSPR – исследованиях. – Костанай: КГУ, 2003. - 114 с.

Важев В.В., доктор химических наук

Важева Н.В., кандидат педагогических наук

Калина Е.В., магистрант

Костанайский государственный педагогический институт

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНСТАНТ ДИССОЦИАЦИИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ПО ИХ ИК СПЕКТРАМ

Карбоновые кислоты, их производные, а также многочисленные соединения, содержащие наряду с карбоксильной и другие функциональные группы (например, аминокислоты, оксикислоты и др.), имеют большое биологическое значение и находят разнообразное практическое применение. К числу важнейших характеристик карбоновых кислот относятся константы диссоциации, используемые для оценки реакционной способности веществ, расчёта кислотно-основных равновесий в многокомпонентных системах в фармакологии и фармацевтической химии, токсикологии, экологии. Обычно за меру константы диссоциации принимают ее обратный логарифм pK . Существующие справочные данные значений pK не превышают нескольких тысяч ввиду трудоемкости их экспериментального определения, что побуждает развивать расчетные методы оценки и прогнозирования pK . Одним из перспективных направлений численной оценки является QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) подход, устанавливающий корреляции свойства с дескрипторами молекулярной структуры.

В недавней работе [1] представлены линейные модели показателя кислотности pK для алифатических карбоновых кислот и для спиртов, построенные с помощью наборов эм-

пирических атомных дескрипторов. Для модели pK 1122 алифатических карбоновых кислот коэффициент корреляции R между экспериментальными и расчетными значениями был равен 0,902, стандартное отклонение $s=0,423$; для модели pK 288 спиртов коэффициент корреляции – 0,904, стандартное отклонение 0,755. Оценка pK карбоновых кислот, анилинов и фенолов с использованием квантовых топологических молекулярных дескрипторов выполнена в [2]. Коэффициенты корреляции составили: 0,959 (кислоты), 0,987 (анилины), и 0,976 (фенолы). Ксанг и др. [3] использовали набор из 625 кислот и 412 оснований. Полученные модели имеют $s=0,41$ для кислот и 0,30 для оснований. В работе [4] с привлечением квантово-химических дескрипторов выполнена оценка pK фенолов, карбоновых кислот и спиртов. Коэффициенты корреляции составили 0,96 для фенолов; 0,84 для неароматических карбоновых кислот; 0,89 для бензойных кислот и 0,89 для спиртов. В статье [5] сообщено о результатах моделирования pK для 16 алифатических карбоновых кислот с $R=0,97$, $s=0,24$.

Нами рассмотрена возможность использования ИК спектров карбоновых кислот в качестве дескрипторов при оценке значений pK . Был взят набор из 58 предельных и непредельных карбоновых кислот, принадлежащих к