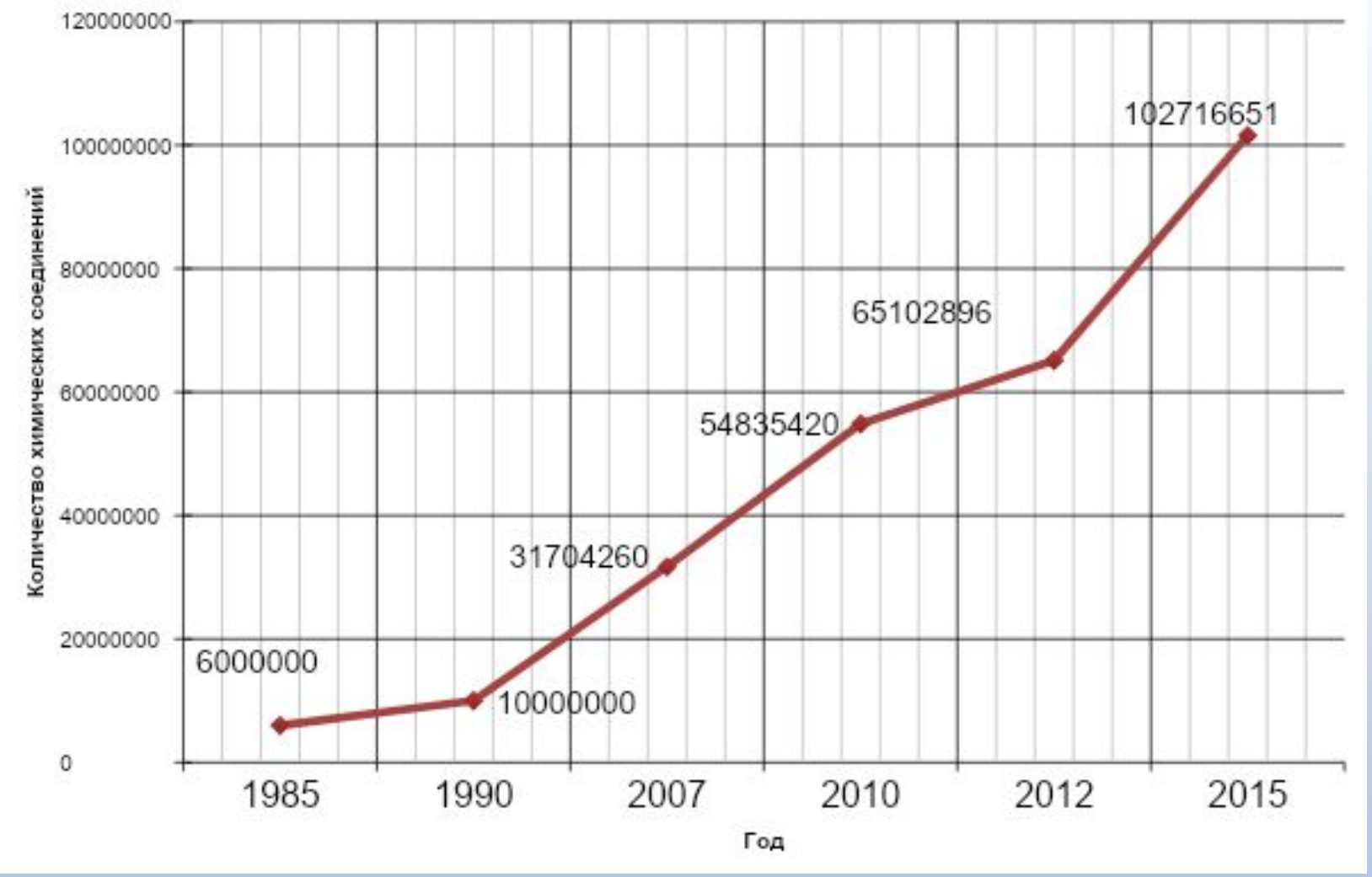
Институт водных проблем Российской академии наук (ИВП РАН)

Лекарственное загрязнение природных вод суши: общие проблемы, реальная ситуация и основные пути решения

Чиганова Мария,
mblshok@mail.ru

SciTal[x], ИВП РАН, Москва, 28 октября 2015 г.



Количество органических соединений - не менее 70 %.
На практике используется до 5 млн. наименований синтезированных химических соединений**

* - CAS - Chemical Abstracts Service (данные приведены без учета последовательностей белков и нуклеиновых кислот)
** - Источник: US EPA, http:www.epa.com - цит. по: Моисеенко Т.И. Водная экотоксикология. – М.: Наука, 2009. С.79

*Некоторые показатели производства и рынка лекарств в России**

- В 2014 г. объем фармрынка России составил **1 152 млрд. руб.** в ценах конечного потребления (на **10,1%** больше, чем в 2013 г.). В 2014 г. фармацевтический рынок России занял **7 место** в мире.
- В 2014 г. в России затраты на покупку лекарств на одного человека составили **114 долл**. в год (примерно в 3 раза меньше среднеевропейского уровня и в 5 раз меньше потребления в США).
- По прогнозу российский фармацевтический рынок **вырастет в 2015 г.** на 15% в рублях и достигнет **1,3 трлн руб**.
- Сельхозживотные в России ежегодно употребляют около **3,5 тыс. тонн** антибиотиков, из них порядка **19%** в качестве стимуляторов роста, **22%** – как профилактические средства**.

Развитие фармацевтической отрасли в России: **стратегия «ФАРМА-2020»*****

- Увеличение доли продукции отечественного производства на внутреннем рынке **до 50%** в стоимостном выражении к 2020 г.;
- Стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств;
- Другие стимулирующие меры.

*Аналитические отчеты маркетингового агентства DSM Group - http://www.dsm.ru/;

** Кулистикова Т. Допинг на ферме - agro-profi.ru

*** Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. - http://www.pharma2020.ru/;

Некоторые антибиотики и гормоны, обнаруженные в поверхностных водах, стоках

Название	Концентрация, нг/л	Страна
Антибиотики		
Сульфадиазин	1,0	***Китай***
Линкомицин	0,3	***Италия***
Эритромицин	1,0	***Юж. Корея***
Окситетрациклин	0,3*	***Люксембург***
Тетрациклин	50,0*	***США***
Энрофлоксацин	25,0	***Португалия***
Ципрофлоксацин	6,0*	***Швеция***
Гормоны		
17β-Эстрадиол	0,3	***Япония***
	1,9*	***Италия***
Эстриол	5,0	***США***
	5,0*	***Юж. Корея***
Эстрон	0,1	***Германия***

* - проба сточных вод

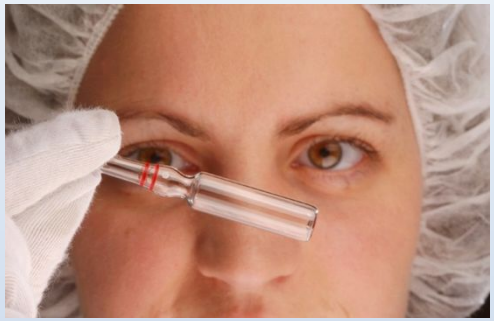
Источники: L. Santos, A. Araujo, A. Fachini, A. Pena, C. Delerue-Matos, M. Montenegro. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in theaquatic environment // Journal of Hazardous Materials, 2010, 175, 45–95;
см. также Баренбойм Г.М., Чиганова М.А. Лекарственное загрязнение поверхностных и сточных вод // Вода: химия и экология, №10, 2012 (в печати).

Некоторые обнаруженные в водных объектах классы лекарственных средств (по литературным данным)*

Группа препараты	Название лекарственного средства	
Антибиотики	Ципрофлоксацин	Эритромицин
	Пенициллин G	Сульфадиазин
	Цефалексин	Хлортетрациклин
Гормоны	17β-эстрадиол	Эстрон
	Эстриол	17α-этинилстрадиол
Нестероидные противовоспалительные средства	Салициловая кислота	Кетопрофен
	Диклофенак	Индометацин
	Ибупрофен	Парацетамол
Антидепрессанты	Сертралин	Циталопрам
	Флуоксетин	Флувоксамин
	Пароксетин	Венлафаксин
Противоэпилептические средства	Карбамазепин	Карбамазепин-10,11-эпоксид

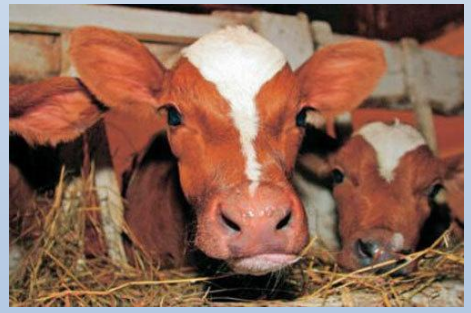
* Источник: L. Santos, A. Araujo, A. Fachini, A. Pena, C. Delerue-Matos, M. Montenegro. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in theaquatic environment // Journal of Hazardous Materials, 2010, 175, 45–95

Источники загрязнения водной среды лекарствами



Фармацевтическое производство, НИИ по разработке новых лекарств

Медицинские и аптечные учреждения



Сельское хозяйство

Ветеринария

Население

Опасность для человека и гидробиоты, связанная с загрязнением водной среды лекарствами

Объекты гидробиоты	Человек
Доказан негативный эффект для черного толстоголова, плотвы обыкновенной, тиляпии, улитки Мариза, радужной форели, водорослей, дафний, гидр, рясок и др. (например, для рыб - феминизация, репродуктивная дисфункция, исчезновение некоторых видов и др.)	1. Описано действие сверхмалых доз некоторых лекарств. 2. Возможное воздействие через пищевые продукты водного хозяйства (с учетом накопления). 3. Проявляется гиперчувствительность отдельных людей. 4. Возникает многокомпонентный синергизм. 5. Известно привыкание к некоторым лекарствам. 6. Воздействие на человека патогенных водных микроорганизмов, которые приобрели устойчивость к лекарствам.

Значение максимально допустимого остаточного уровня (MRL) в США для некоторых лекарств в питьевой воде

Название	MRL (нг/л)	Название	MRL (нг/л)
Мепробамат	0.25	Аторвастатин	0.25
Фенитоин	1	Диклофенак	0.25
Атенолол	0.25	Эстрон	0.2
Карбамазепин	0.5	Напроксен	0.5
Гемфиброзил	0.25	Норфлуоксетин	0.5
Сульфаметоксазол	0.25	о- р- гидрокси-аторвастатин	0.5
Флуоксетин	0.5	Рисперидон	2.5
Диазепам	0.25	Тестостерон	0.5
Прогестерон	0.5	Триметоприм	0.25
Этинилэстрадиол	1	Эстрадиол	0.5

Источник: Snyder S., Lue-Hing C., Cotruvo J., Drewes J. E., Eaton A., Pleus R. C., Schlenk D. Pharmaceuticals in the water environment. - NACWA. 34 p.

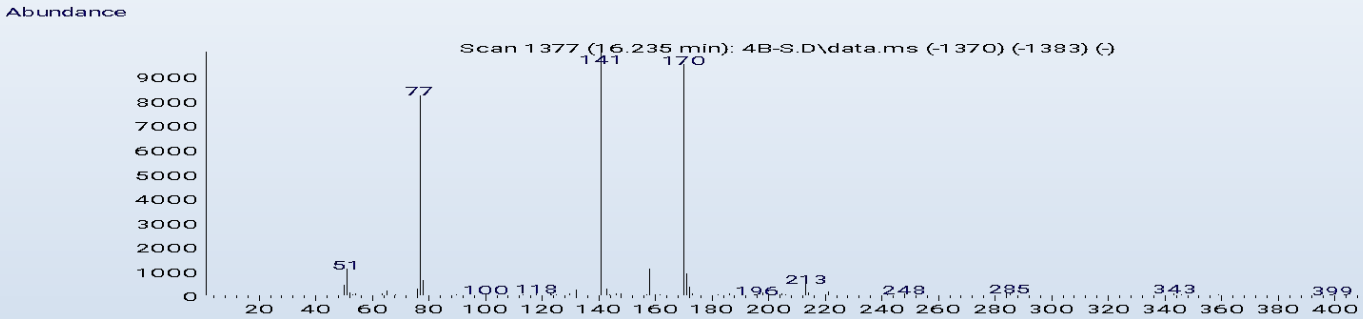
Исследуемые водные объекты – источники водоснабжения Москвы

· *Исследуемые водохранилища*: Иваньковское, Учинское, Клязьминское, Истринское, Можайское, Озернинское, Рузское.

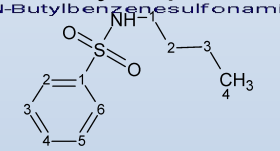
· *Исследуемые реки:* р. Москва, р.Руза, р.Истра

· Исследуемые водозаборы 4-х станций водоподготовки: Восточной, Западной, Рублевской, Северной

Пример установления химической структуры и идентификации лекарственного вещества из водной пробы методом ХМ/МС (скрининговый метод)



Экспериментальный масс-спектр N-бутил-бензолсульфамида



N-butylbenzenesulfonamide

Библиотечный масс-спектр N-бутил-бензолсульфамида

Анализ осуществлялся методом хромато-масс-спектрометрии с использованием газового хроматографа HP 5890 серии II с масс-селективным детектором HP 5989B.

Идентификация веществ осуществлялась на основе результатов поиска по библиотекам масс-спектров NIST (243,8 тыс. соединений) и Willey (399 тыс. соединений).

N-бутил-бензолсульфамид – лечение рака простаты; противогрибковое средство.

В исследуемых водных объектах обнаружены:

Действующие вещества лекарственных средств – **47**;

Вспомогательные вещества лекарственных средств – **11**;

Метаболиты известных лекарств – **38**;

Вещества, входящие в витаминные комплексы и БАДы – **5;**

Продукты деструкции лекарств (например, при очистке вод от циклофосфамида методами интенсивного окисления - **9**)

Некоторые примеры обнаруженных в 2009-2013 гг. действующих веществ лекарственных средств

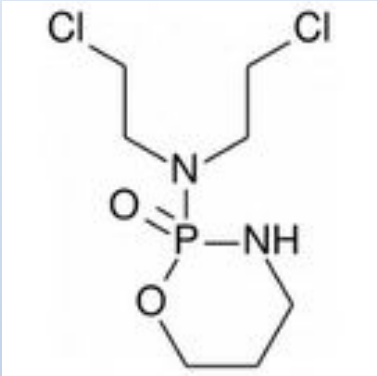
Название и фармакологическое действие	Концентрация*	Название и фармакологическое действие	Концентрация*
Ампициллин (антибактериальное)	**0,000005***	**Ацетаминофен (антибактериальное)**	**0,002**
Уротропин (антибактериальное)	**0,00003**	**Ципрофлоксацин (антибактериальное)**	**0,00002 – 0,00066**
Тетрациклин (антибактериальное)	**0,00662**	**п-Крезол (антисептическое)**	**0,026 - 0,201**
Диклофенак (противовоспалительное)	0,000004 - 0,00035	2,2’,2”-нитрилтриэтанол (анальгетическое)	0,042
12-метилтетрадекановая кислота (противоопухолевое)	0,038*	Циклофосфамид (противоопухолевое)	0,000002 – 0,000016
N-бутилбензолсульфамид (противогрибковое)	0,0005 - 0,026	Кофеин (психостимулирующее)	0,006

* - в водных пробах мг/л; в пробах донных отложений (отмечены *) – мг/кг.

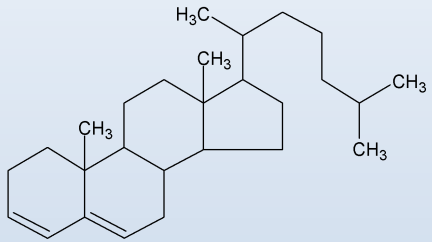
Некоторые обнаруженные метаболиты известных лекарственных средств

Обнаруженный метаболит и его лекарственная активность	Субстрат	Фармакологическое действие субстрата	Место обнаружения метаболита	Концентрация, мг/л
Октадеканол (противогрибковое)	Эдельфосин	Противоопухолевое	р.Москва	0,028
Мочевина (антисептик, дерматологическое, мочегонное)	Амобарбитал	Противоэпилептическое средство, снотворное	Иваньковское вдхр., Можайское вдхр.	0,002 0,048
Сквален /сквалан (антиканцерогенное, антимикробное, фунгицидное средство)	Линолевая кислота	Дерматологическое	Истринское вдхр., Иваньковское вдхр.	0,00015 - 0,02; 0,0005 - 0,025
Ацетоминофен (антибактериальное)	Бенорилат	Противовирусное, анальгезирующее	р. Истра	0,002

Некоторые обнаруженные продукты деструкции при интенсивном окислении циклофосфамида (противоопухолевый препарат) в процессе очистки воды

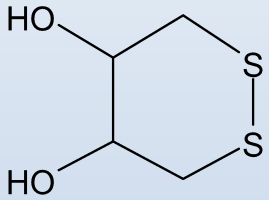


Циклофосфамид (начальная концен-трация 0,161 мг/л)

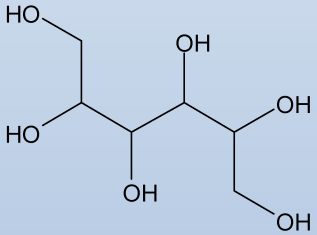


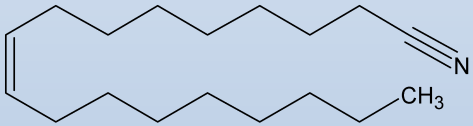
Холеста-3,5-диен (0.01872)*

1,2-дитиан-4,5-диол (0,00342)



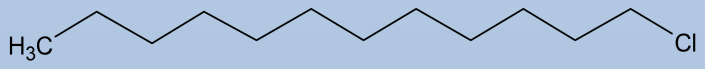
Глюцитол (0,00872)



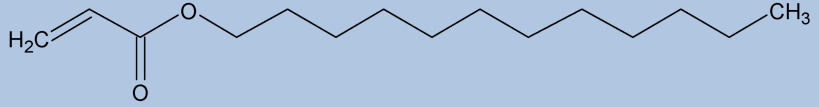


Олеанитрил (0,01754)

1-хлоро-додекан (0,014)

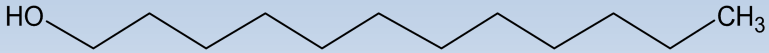


В скобках указана максимальная концентрация (в мг/л) по ходу эксперимента



Додецил акрилат (0,0167)

Додеканол (0,00522)



Количественная оценка массива обнаруженных ксенобиотиков, включая лекарства

В 2009-2013 гг. в исследуемых объектах (вода, донные отложения, снеговой покров акватории и прибрежной зоны) **обнаружено 184 органических соединений, включая 47 лекарственных веществ и 38 метаболита**.

Для формального учета совместного действия веществ, обнаруживаемых в одной пробе, необходимо знание величин ПДК.

В нормативах установлены значения ПДК только для 26 соединений из 184; это привело к необходимости разработать систему оценки видов потенциальной опасности обнаруженных ксенобиотиков, включая опасные побочные свойства лекарств, **на основе информационных технологий**.

Основные методы оценки биологической активности химических соединений на основе информационных технологий

1. Использование справочных баз данных по токсичности веществ для оценки побочного действия лекарств и опасности других ксенобиотиков.

2. Моделирование биологической активности вещества на основе связи «структура – активность» для:

- оценки побочного действия лекарств;
- определения основного и побочного действия метаболитов лекарств;
- определения токсического действия продуктов химической трансформации лекарств и других ксенобиотиков;
- выявления среди обнаруженных соединений квази-лекарств (т.е. веществ, проявляющих фармакологические активности, но не используемых в медицине и ветеринарии).

Некоторые регистры и базы данных по свойствам химических соединений (фрагмент списка)

№	Название и ссылка
1	Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора http://www.rpohv.ru/functions/gosreg/list/
2	Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs) Документы по краткой международной химической оценке ВОЗ http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicads_alphabetical/en/index.html
3	The Toxic Substances Portal of the Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR) Перечень токсических веществ Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp
4	Comparative Toxicogenomics Database (CTD) Сравнительные токсикогеномические базы данных http://ctd.mdibl.org/
5	Базы данных по химическим веществам в окружающей среде Международной программы по химической безопасности (МПХБ) http://www.inchem.org/
6	Основы аналитической токсикологии с перечнем наиболее распространенных ядов (Basic Analytical Toxicology) http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/basic_analytical_tox/en/index.htm
7	IARC and NTP Carcinogen List (The International Agency for Research on Cancer of the World Health

Основные расчетные методы, используемые для оценки биологической опасности соединений

Метод квантово-химических расчетов

Метод расчета на основании полуэмпирических и эмпирических формул для конкретных классов соединений и видов активности

Метод с использованием обучающей выборки (версия – дескрипторный анализ)

Расчет и прогноз:

- вида биологической активности;
- LD_{50};
- ПДК;
- физико-химических характеристик, включая растворимость, устойчивость, реакционную способность и т.д. (для перехода к некоторым видам биологической активности, ПДК);
- структур продуктов физико-химической деструкции основного вещества;
- характеристик химической активности вещества с выявлением активных центров.

Компьютерная программа PASS 2014 прогнозирует 7157 видов биологической активности со средней точностью свыше 94,1%. Обучающая выборка содержит информацию о 959801 биологически активных соединений и лекарственных препаратов.

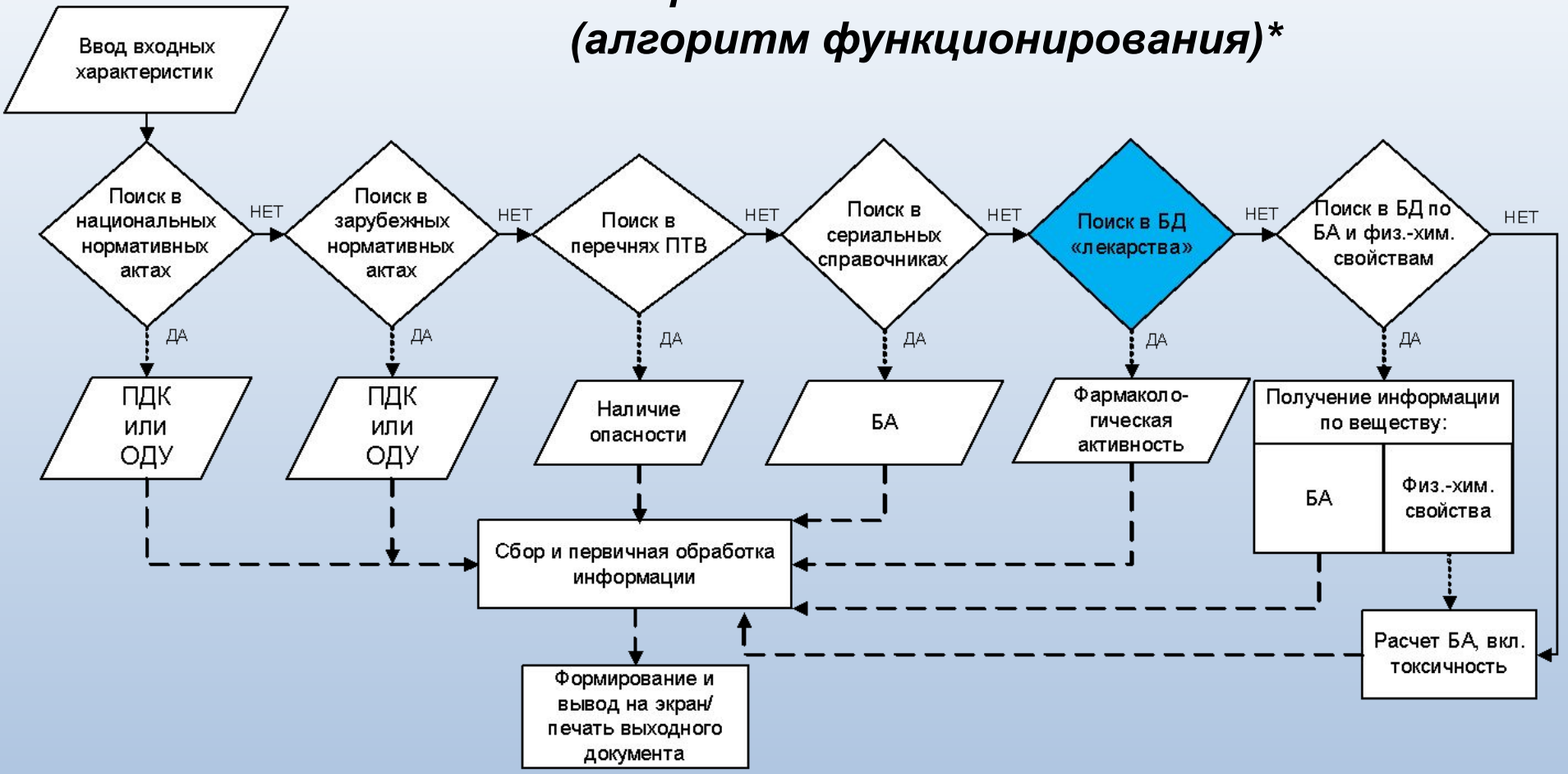
Классификация видов биологической активности, представленных в программе PASS

1. Токсичность;
2. Макроэффекты (фармакологические эффекты);
3. Биохимические механизмы действия;
4. Трансформация соединений в терминах метаболизма;
5. Эффекты влияния на генную экспрессию;
6. Эффекты влияния на белки-транспортеры.

Разработчик PASS для скрининга и конструирования новых лекарственных веществ – ИБМХ им. В.Н. Ореховича РАМН.

Поисковая и расчетная информационная система по оценке биологической активности

(алгоритм функционирования)*



Сокращение: БА – биологическая активность, ОДУ – ориентировочно допустимый уровень, ПДК – предельно допустимая концентрация, ПТВ – приоритетно токсичные вещества, БД – базы данных

Примечание: под БД «лекарства» понимаются синонимическая БД (содержит химическую структуру, химическое название, синонимы и некоторые свойства, включая токсичность) и БД метаболитов

Пример оценки адекватности поисковых и расчетных информационных технологий по отношению к экспериментальным на примере тетрациклина

Экспериментально выявленная биологическая активность (по базам данных)	Прогнозируемая активность (по расчету) с вероятностью ее проявления
Антипротозойная [http://dic.academic.ru/dic.nsf/bse/64302/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%BE%D0%B9%D0%BD%D1%8B%D0%B5]	**0,989 Антипротозойное (Амёба)** **0,667 Антипротозойное**
Активен в отношении грамположительных и грамотрицательным **микроорганизмов**, большинства **энтеробактерий**, **грибов и вирусов** [http://www.webapteka.ru/drugbase/name6455_desc2279.html]	**0,913 Противоинфекционное** **0,835 Противопаразитарное** **0,818 Противовирусное** **0,697 Антибактериальное** **0,574 Противогрибковое**
Применяется **при лечении спирохетоза** [http://medkarta.com/?cat=article&id=20464]	**0,887 Противоспирохетозное**
Побочное действие : **гепатотоксическое** [http://ru.wikipedia.org/wiki/%D2%E5%F2%F0%E0%F6%E8%EA%EB%E8%ED]	**0,976 Гепатотоксикант**
Побочное действие : **панкреатит,** повышение активности «печеночных» трансаминаз [http://ru.wikipedia.org/wiki/%D2%E5%F2%F0%E0%F6%E8%EA%EB%E8%ED]	**0,955 Нефротоксикант**

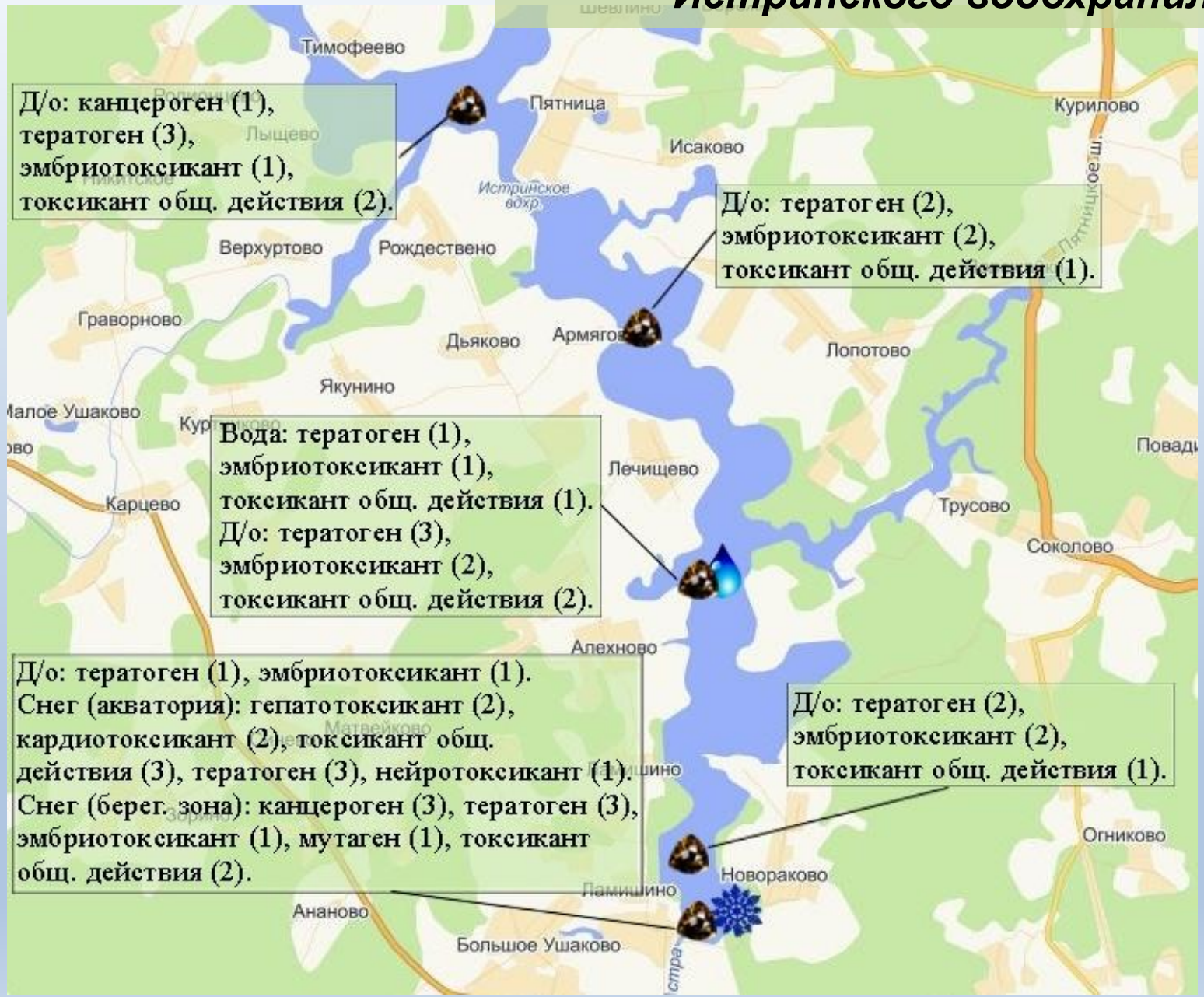
Некоторые виды прогнозируемой токсичности (по расчету), по которым экспериментальные данные не выявлены (возможные побочные действия):
0,923 тератоген; 0,915 эмбриотоксикант и др. (для определенных организмов)

Некоторые опасные свойства органических веществ, обнаруженных в источниках водоснабжения г.Москвы по базам экспериментальных данных или расчету (при рекогносцировочных обследованиях)

Канцерогены	Мутагены	Тератогены
Аценафтилен	Диэтиленгликоль	Генейкозан
Бензантрацен	Фенантрен	Дибутилфталат
Бензо(а)пирен	Флуорантен	Фенилуксусная кислота
Бис (2-этилгексил) фталат	4-хлоранилин	Холестанол
Гидрохинон	1,1,2,3-тетрахлор-1-пропен	2-этилгексилфталат
Эмбриотоксиканты	**Нейротоксиканты**	**Нефротоксиканты**
Бензо(а)пирен	Тимин (0,901)*	Кофеин
D-галактопираноза	1,1,2,2-тетрахлорэтан (0.855)	Ксилитол
Диметилфталат	4-хлоранилин (0,849)	Рибитол
Октадеканол	9-гексадецен-1-ол (0,846)	Стигмастерол (0,826)
Циклотетрадекан	Метиловый эфир 3-гидроксимасляной кислоты (0,846)	Кампестерол (0,809)

*В скобках дана вероятность проявления данного вида активности в долях
Средние концентрации – 1-100 мкг/л

Экотоксикологическая карта (на примере Истринского водохранилища)



В скобках указано количество соединений, обнаруженных в конкретном месте отбора пробы, проявляющих данный вид токсичности.

* Д/о – донные отложения

Пример квазифармакологических активностей (с вероятностью проявления) обнаруженных органических соединений (при рекогносцировочных обследованиях)

2- метил бензиловая кислота	9-гексадецен-1-ол	Фенилуксусная кислота
0.856 Противоэкземная 0.842 Антисеборрейный 0.845 Лечение фобических расстройств 0.825 Стимулятор почечной функции 0.824 Фибринолитическая 0.826 Противовоспали-тельная, поджелудочная железа 0.828 Иммуностимулятор 0.779 Спермицид 0.758 Антацид 0.760 Лечение болезни Бехтерева 0.743 Противовирусное	0.914 Противоэкземный 0.889 Лечение фобических расстройств 0.869 Сердечно-сосудистый аналептик 0.860 Спермицид 0.839 Антацидная 0.839 Противовоспалитель-ное, поджелудочная железа 0.837 Противовирусное (арбовирус) 0.816 Стимулятор лейкопоэза 0.819 Антисеборрейный 0.790 Противомутагенный	0.911 Лечение фобических расстройств 0.881 Лечение Болезни Бехтерева 0.859 Антисеборрейный 0.838 Лечение пролиферативных заболеваний 0.824 Иммуностимулятор 0.810 Противоэкземная 0.794 Противовоспали-тельное для поджелудочной железы 0.782 Лечение алопеции 0.776 Стимулятор слюноотделения

Программа GUSAR представляет собой инструмент для создания моделей на основе количественных взаимосвязях «структура-активность».

Химическая структура в GUSAR, как и в программе PASS, представлена дескрипторами, используемыми в программе PASS, и дескрипторами биологической активности, которые основаны на результатах прогнозирования в программе PASS. Программа, в том числе, позволяет прогнозировать дозы веществ, вызывающих летальный исход у половины тестируемых живых объектов, т.е. LD_{50}.

Преимущества:

- Требуется знание только структурной формулы;
- ПО устанавливается локально на любой ПК;
- Имеет готовые модели и обучающие выборки;
- Может быстро обрабатывать большие объемы данных

*Результаты расчетного определения LD_{50} некоторых обнаруженных органических соединений**

№	Название соединения	Значение LD_{50}, г/кг							
		внутрибрюш-ное		внутривенное		оральное		подкожное	
		мыши	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы
1	Холестерин	0,462	1,055	0,097	0,011	-	1,397	0,094	0,866
2	2-этилгексил-фталат	1,339	1,523	0,189	0,091	-	15,195	1,709	3,264
3	4-хлоранилин	0,217	00,341	0,072	0,052	-	0,628	0,205	0,305
4	Ксилитол	-	0,643	0,501	5,588	9,425	7,894	9,195	9,189
5	Фенантрен	0,328	0,765	0,079	0,069	1,199	1,358	0,42	0,203

* Расчет произведен по программе Gusar в ИБМХ РАМН (описание программы расчета см. *Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V*. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Molecular informatics. 2011. 30. p. 241 – 250)

ТОП-10 наиболее токсичных ксенобиотиков, включая лекарства, по величине ЛД50 (расчетные прогнозные значения для мышей при оральном введении)

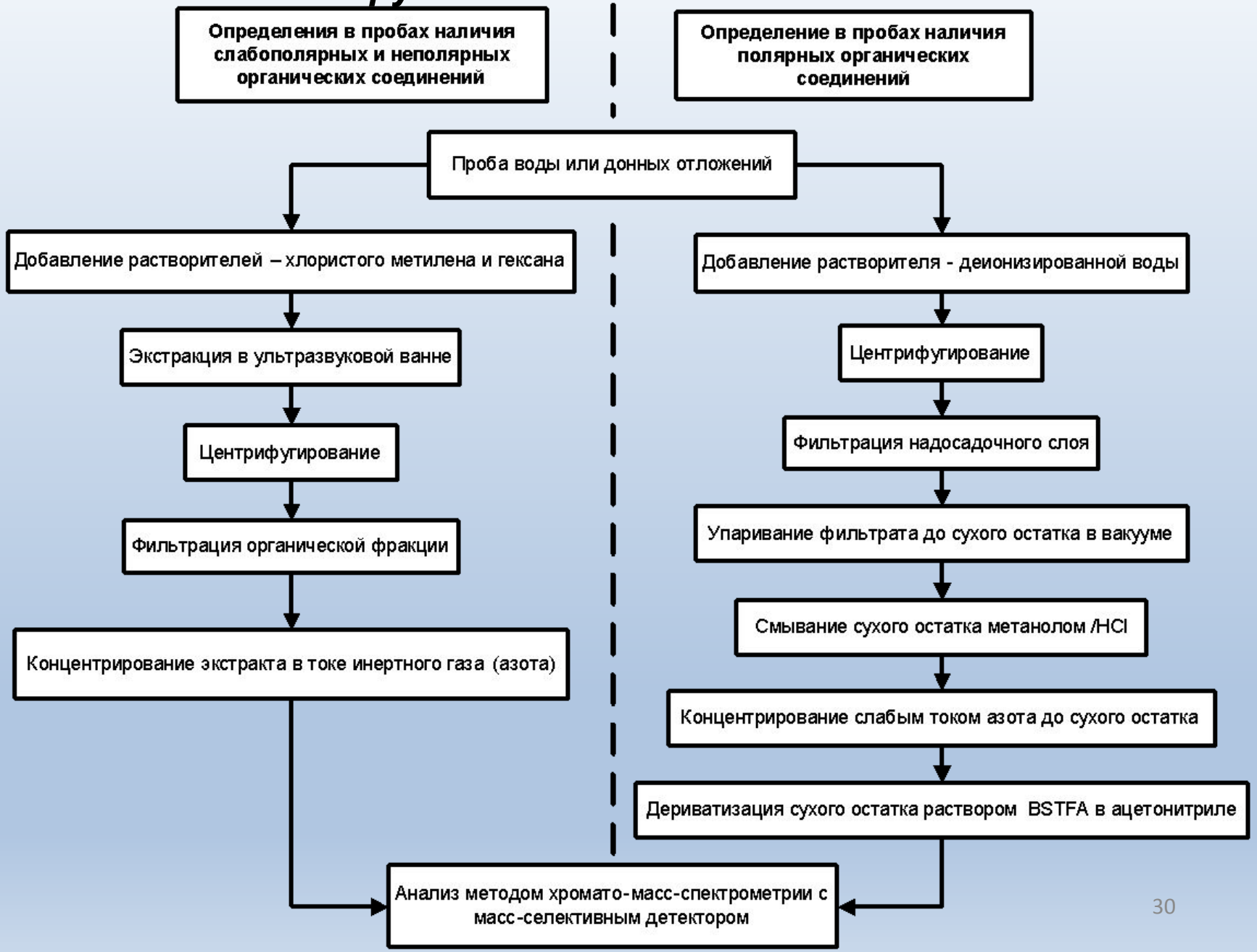
№	Название соединения	ЛД50, мг/кг
1	Этиламин	186,0028
2	Пиримидин	251,3434
3	Циклофосфамид	316,7988
4	Индол	324,0668
5	3-метил индол	397,2367
6	2,4-дитретбутил-6-нитрофенол	414,9822
7	Кофеин	431,8453
8	5-метил пиримидин	444,9964
9	4-метил-индол	462,9663
10	6-метил индол	483,6703

Выводы

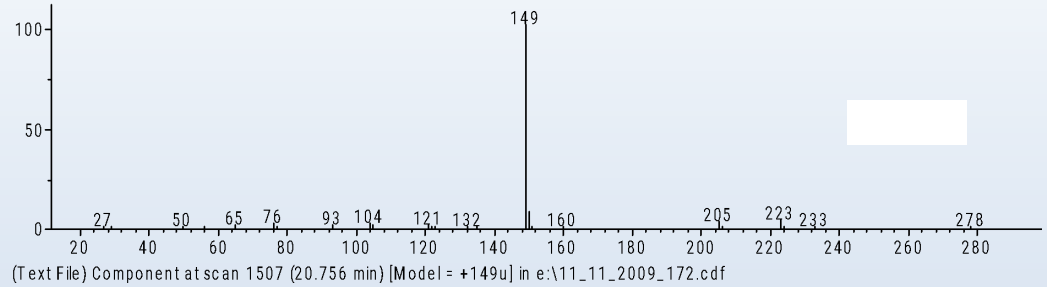
1. **Разработана технология оценки ксенобиотического профиля водных объектов**, как одного из этапов определения индивидуальной и интегративной биологической опасности веществ, включающая оптимизацию существующих методов обнаружения органических ксенобиотиков, использование информационных источников и расчетных методов типа «структура-активность».
2. **Блок информационных технологий представлен в виде поисковой и расчетной информационной системы (ПРИС).**
3. **Приложение ПРИС** к анализу ксенобиотического профиля ряда водных объектов – источников водоснабжения Москвы **позволило обнаружить некоторые вещества лекарственного назначения, а также их метаболиты**.
4. **Введено понятие квазифармакологической активности и обнаружен ряд веществ, обладающих подобной активностью**, что повышает надежность определения биологических мишеней таких веществ.
5. **Предложено экотоксикологическое картирование** ксенобиотического профиля и картирован ряд водных объектов.
6. **Технология оценки ксенобиотического профиля принципиальна**, **может быть использована для формирования такого профиля** и дополнительной оценки функционального назначения **некоторых индивидуальных веществ, которые входят в «органическое вещество» водных объектов.**

Благодарю за внимание

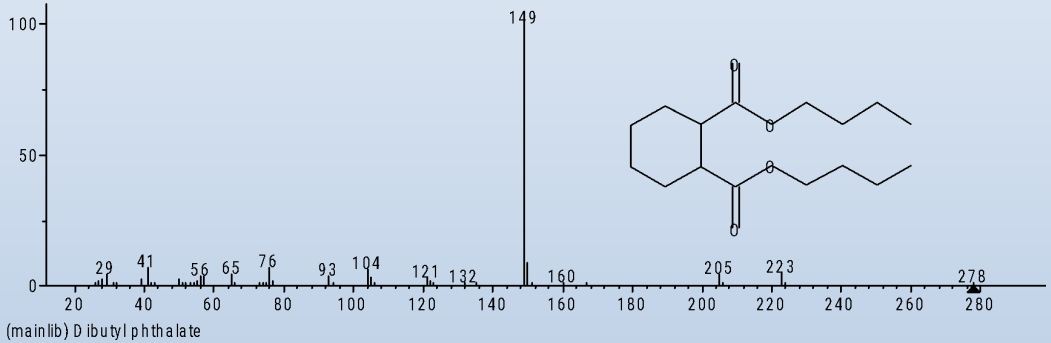
Блок-схема методики пробоподготовки и анализа при скрининговом обнаружении ксенобиотиков



Аналитические исследования



Экспериментальный масс-спектр дибутилфталата



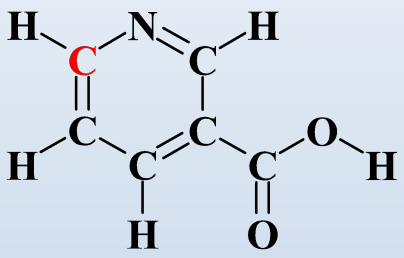
Библиотечный масс-спектр дибутилфталата

Анализ осуществлялся методом хромато-масс-спектрометрии с использованием газового хроматографа HP 5890 серии II с масс-селективным детектором HP 5989B. Идентификация веществ осуществлялась на основе результатов библиотечного поиска. Были использованы библиотека масс-спектров электронной ионизации национального бюро стандартов США NIST, содержащая масс-спектры около 129 тысяч соединений и библиотека масс-спектров Willey, содержащая 275 тысяч масс-спектров соединений.

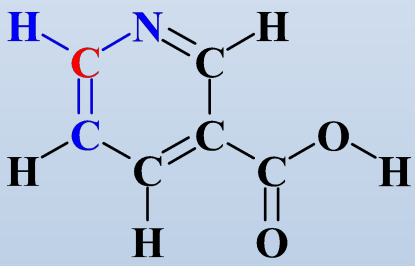
Количество органических соединений, для которых известны значения ПДК

Название документа	Количество, шт.
СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества.» 2.1.4. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест	**689**
ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Гигиенические нормативы	**1285**
Нормативы качества воды водных объектов рыбохозяйственного назначения, в том числе нормативы предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения	**1071**

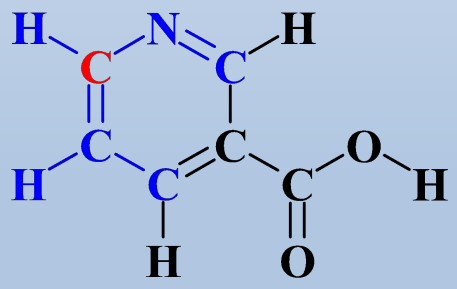
Дескрипторы многоуровневых атомных окрестностей – MNA (на примере никотиновой кислоты)



MNA/0: C



MNA/1: C(CN-H)

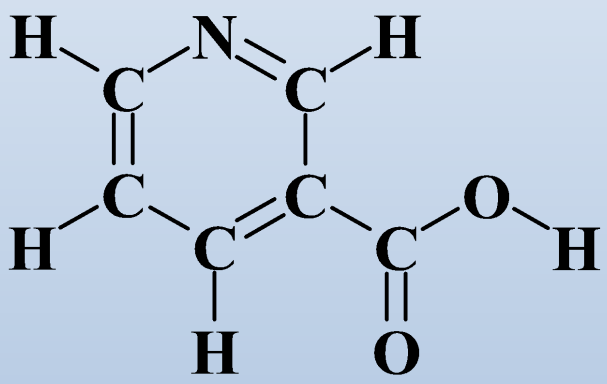


MNA/2: C(C(CC-H)N(CC)-H(C))

Филимонов Д.А., Поройков В.В. (2006) *РХЖ*, L, (2), 66-75.

Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2008) In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Eds. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 182-216.

Дескрипторы многоуровневых атомных окрестностей – MNA



MNA/2

C(C(CC-H)C(CC-C)-H(C))
C(C(CC-H)C(CN-H)-H(C))
C(C(CC-H)C(CN-H)-C(C-O-O))
C(C(CC-H)N(CC)-H(C))
C(C(CC-C)N(CC)-H(C))
N(C(CN-H)C(CN-H))
-H(C(CC-H))
-H(C(CN-H))
-H(-O(-H-C))
-C(C(CC-C)-O(-H-C)-O(-C))
-O(-H(-O)-C(C-O-O))
-O(-C(C-O-O))

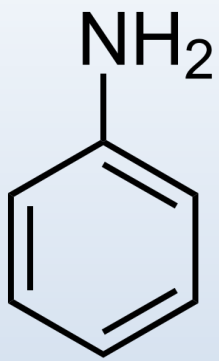
Филимонов Д.А., Поройков В.В. (2006) *РХЖ*, L, (2), 66-75.

Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2008) In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Eds. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 182-216.

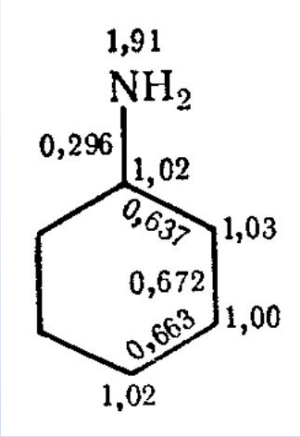
Токсические и фармакологические эффекты циклофосфамида (противоопухолевое вещество), прогнозируемые расчетно по программе PASS

Побочная фармакологическая активность (с вероятностью ее проявления)	Побочная токсическая активность (с вероятностью ее проявления)
0,994 Ингибитор синтеза ДНК	0,995 Канцероген (мыши, самцы)
0,926 Противовирусная (поксвирус)	0,992 Канцероген (крысы, самцы)
0,920 Алкилирующий агент	0,988 Канцероген (мыши, самки)
0,869 Иммуносупрессант	0,986 Канцероген (крысы)
0,835 Лечение склеродермии	0,986 Мутаген (сальмонелла)
0,768 Системное лечение красной волчанки	0,984 Гипертермическая
0,736 Противовирусная (герпес)	0,984 Мутаген
0,684 Лечение аутоиммунных нарушений	0,974 Рвотное
0,642 Противоопухолевая (саркома)	0,961 Эмбриотоксикант
0,618 Противовоспалительное	0,956 Тератоген
0,554 Иммуностимулятор	0,941 Нефротоксикант
0,535 Ингибитор кровеобразования	0,922 Гепатотоксикант
	0,913 Токсикант

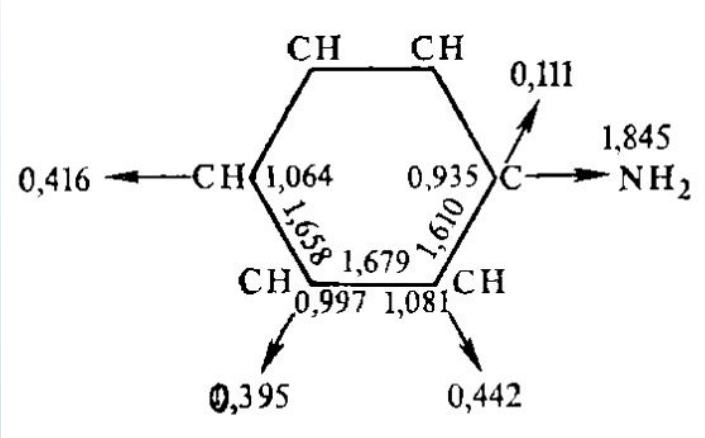
Применение расчетных методик на примере анилина



Структурная формула



Распределение π-электронной плотности



Молекулярная диаграмма

Расчет биологической активности по программе PASS:

0,846 нейротоксикант
0,800 канцероген группы 1
0,781 канцероген группы 2А
0,778 вызывает рвоту
0,751 депрессант
0,712 канцероген, мыши (самцы)
0,700 канцероген, мыши (самки)
0,689 канцероген, мыши
0,686 канцероген, крысы (самцы)
0,663 канцероген группы 3
0,679 вызывает гипергликемию

Некоторые свойства анилина по данным квантовохимических расчетов:
Химически активен: по ароматическому кольцу и аминогруппе; сильная гидрофобность; слабая гидрофильность (*может иметь сродство к мембранам и ДНК*); фотохимически неустойчив; способен к окислению (*возможен переход в бензохинон с увеличением гидрофильности*)

Анилин используется, в частности, в производстве пластмасс, красителей, искусственных каучуков, полиизоцианатов (сложных клеев, лакокрасочных покрытий) и

Некоторые нормотворческие меры

Законодательство и другие нормативные акты	
Зарубежные страны и их сообщества	**Россия**
1. Указания о размещении неиспользованной фармацевтической продукции, её утилизации (см. в законе «Water Quality Investment Act», 2009, США)	Аналоги отсутствуют
2. Перечень US EPA из 104 органических ксенобиотиков (Contaminant Candidate List), в т.ч. фармсоединения (эстрадиол, эритромицин, нитроглицерин и др.) для включение в закон о безопасной питьевой воде	Аналоги отсутствуют
3. Документ US EPA «Контроль за отходами медицины и медицинской промышленности» (особое внимание к лекарственной составляющей отходов)	СанПиН 2.1.7.728-99 «Правила сбора, хранения и удаления отходов лечебно-профилактических учреждений» (недостаточное внимание к лекарственной составляющей медотходов)
4. Европейская стратегия по лекарствам в окружающей среде (Pharmaceuticals in the Environment. Results of European Environment Agency Workshop)	Аналоги отсутствуют
5. Директива ЕС 2001/83/ ЕС по организации централизованных систем сбора использованных и просроченных медикаментов	Аналоги отсутствуют

Рекомендации по снижению ксенобиотического загрязнения вод, включая лекарственное (вместо выводов)

- принятие мер административного и нормотворческого характера по уменьшению лекарственного загрязнения природных вод;
- разработка норм ПДК для наиболее опасных лекарств (активное начало, добавочные компоненты, метаболиты) в природных и питьевых водах;
- каталогизация и картирование основных источников антропогенной ксенобиотической, включая лекарственную, нагрузки для проведения превентивных мер;
- совершенствование и развитие систем мониторинга водных объектов – источников водоснабжения применительно к оценке содержания и биологической опасности ксенобиотиков, включая лекарства;
- совершенствование технологий водоподготовки применительно к лекарственному загрязнению питьевых вод;
- конструирование лекарственных препаратов, деградирующих в водной среде до безопасных фрагментов в сроки, заметно превышающие период их выведения из организма и сроки хранения в растворимой водной форме.