

Естественные науки. 2026. № 1 (22). С. 37–45.

Yestestvennyye nauki = Natural Sciences. 2026; 1 (22): 37–45 (In Russ.)

Научная статья

УДК 544.18+577.33;004.942

doi 10.54398/2500-2805.2025.21.4.004

**QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ И IN SILICO АНАЛИЗ
ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ МОЛЕКУЛЫ НИКОТИНА
КАК КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
ЧЕЛОВЕКА И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

Кострыкина Александра Александровна[✉], *Золотарева Наталья Валерьевна*

Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева,
г. Астрахань, Россия

aleksandrakostrykina47@gmail.com[✉]

Аннотация. Данное исследование направлено на установление структурных, зарядовых и энергетических особенностей молекулы никотина, выявление реакционных центров и скрининг биохимической активности в отношении ряда ферментных систем. Расчеты проведены в рамках параметризованного PM7-метода в программе MOPAC. Анализ острой токсичности молекулы проведен при помощи полученных квантово-механических дескрипторов и корреляций структура-активность.

Ключевые слова: квантово-механические расчеты, никотин, биохимическая активность, PM7 метод, токсичность

Для цитирования: Кострыкина А. А., Золотарева Н. В. QSAR-моделирование и IN SILICO анализ острой токсичности молекулы никотина как комплексная оценка рисков для здоровья человека и экологической безопасности // Естественные науки. 2026. № 1 (22). С. 37–45. <https://doi.org/10.54398/2500-2805.2026.22.1.004>.

**QSAR MODELING AND IN SILICO ANALYSIS
OF THE ACUTE TOXICITY OF THE NICOTINE MOLECULE
AS A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF RISKS
TO HUMAN HEALTH AND ENVIRONMENTAL SAFETY**

Kostrykina Alexandra A.[✉], *Zolotareva Natalia V.*

Astrakhan Tatishchev State University, Astrakhan, Russia

aleksandrakostrykina47@gmail.com[✉]

Abstract. This study is aimed at a quantum mechanical study of the structure and biochemical activity of nicotine, one of the most common alkaloids consisting of pyridine and pyrrolidine cycles. As part of the work, the effects of nicotine on various human organ systems were studied, as well as the prediction of its acute toxicity. The structural diagnosis of the molecule was carried out using the semi-empirical PM7 method, which allowed us to obtain accurate information about the energy and thermodynamic parameters characterizing the reactivity of nicotine. The acute toxicity of the molecule was analyzed using the obtained quantum mechanical descriptors and structure-activity correlations.

Keywords: quantum mechanical calculations, nicotine, biochemical activity, PM7 method, toxicity

For citation: Kostrykina A. A., Zolotareva N. V. QSAR modeling and in silico analysis of the acute toxicity of the nicotine molecule as a comprehensive assessment of risks to human health and environmental safety. *Yestestvennye nauki = Natural Sciences*. 2026; 1 (22): 37–45. <https://doi.org/10.54398/2500-2805.2026.22.1.004> (In Russ.).

В настоящее время потребление никотина приобрело глобальный масштаб, причем не только в форме «классического» курения, но и в формате электронных сигарет (в особенности среди подростков), а также других никотинсодержащих продуктов. Никотин, содержащийся в сигаретах, вызывает сильное желание курить, которое подрывает и подавляет опасения по поводу негативных последствий курения и решимость не курить у тех, кто пытается бросить [2]. Данная ситуация обостряется с каждым годом все больше и больше и создает серьезную проблему для здоровья и безопасности всего общества.

Никотиновая зависимость связана с активацией специфических подтипов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) — главным образом $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 6\beta 2$ в мезолимбическом пути, которые участвуют в формировании положительного подкрепления (ощущения удовольствия от никотина) [1].

В среднем курильщики умирают на 10 лет раньше, чем некурящие, в первую очередь из-за влияния курения на рак, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания [8].

Несмотря на значительное негативное влияние на организм человека как фармакологически активного алкалоида, никотин также является потенциальным загрязнителем атмосферы. Под действием микрофлоры или солнечного света никотин способен превращаться в более опасные табакоспецифичные нитрозамины.

Из года в год в окружающую среду попадают тонны никотина через сточные воды табачных производств или же через окурки или электронные сигареты, которые чаще всего обозначаются как системы электронной доставки никотина (СЭДН).

Рустамова Ш. К. в своем исследовании отмечает, что опасность использования таких СЭДН заключается в том, что «ультрадисперсная фракция частиц аэрозоля, которая, в отличие от дыма обычных сигарет дольше задерживается в воздухе...» [10]. Данный факт говорит о том, что за счет использования электронных сигарет, содержащих никотин, значительно повышается риск

развития заболеваний дыхательной системы человека, а также накопление данного вещества в атмосфере.

Для более глубокого и детального понимания молекулярных механизмов воздействия никотина на организм человека и точной оценки потенциальной экотоксичности за счет потенциальной миграции в грунтовые воды за счет высокой растворимости в воде, необходимы исследования структуры и свойств молекулы никотина.

Квантово-механические методы, обладающие высокой вычислительной мощностью, позволяют получить важные сведения о биологической активности вещества, его геометрической структуры, энергетических и термодинамических параметрах и многое другое.

В данном исследовании использовалась вычислительная программа MORAS 2016 [3]. Для определения ключевых структурных и энергетических характеристик молекулы был использован полуэмпирический параметризованный метод PM7. Алгоритм энергетической оптимизации был применен для идентификации наиболее стабильной конформации молекулы, а также были рассчитаны термодинамические параметры в диапазоне температур от 273К до 318К (273К, 298К, 318К).

В результате были получены следующие энергетические параметры: площадь молекулы составляет $203,08 \text{ \AA}^2$, объем молекулы равен $215,79 \text{ \AA}^3$, потенциал ионизации соответствует $8,913142 \text{ эВ}$, энергии граничных молекулярных орбиталей (МО): высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО(НОМО)) = $-8,913 \text{ эВ}$, а низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО(LUMO)) = $-0,015 \text{ эВ}$. Количество связывающих МО достигает значения 32, а величина энергетической щели составляет $8,898 \text{ эВ}$. Также, в базе данных PubChem [4] было найдено значение меры липофильности вещества ($\text{LogP}=1,17$), отражающее его способность проходить через биологические мембраны.

Исходя из выведенных данных можно сформулировать следующие выводы о структуре молекулы:

1. Отрицательное значение ВЗМО ($-8,913 \text{ эВ}$) указывает на понижение электронной плотности между ядрами молекулы никотина. Близкое к нулю значение НСМО ($-0,015 \text{ эВ}$) свидетельствует о высокой готовности молекулы к принятию электрона;

2. Полученное значение LogP указывает на высокую растворимость в воде, что способствует быстрой миграции никотина из твердых отходов в гидросферу.

3. Значение энергетической щели равно $8,898 \text{ эВ}$ указывает на высокую кинетическую устойчивость молекулы. Причиной этого является то, что для перехода из основного в возбужденное электронное состояние требуется значительная энергия.

При помощи оптимизации молекулы также были исследованы термодинамические параметры молекулы: энтальпия увеличивалась пропорционально увеличению температуры от 273 до 318 К (значение достигало от $26,459$ до $35,398 \text{ кДж/моль}$). По такому же принципу увеличивалась и энтропия

(от 437,7 до 465,37 Дж/(моль·К)) с теплоемкостью (от 163,62 до 194,21 Дж/(моль·К)). Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод о том, что увеличение энтальпии молекулы указывает на приобретение молекулой внутренней энергии и образование менее стабильных связей, что делает её состояние менее устойчивым. Увеличение энтропии говорит о повышении «беспорядка» и свободы движения, увеличивая количество доступных молекуле микросостояний.

Повышенная электрохимическая активность наряду с усиленной растворимостью в жирах существенно облегчают транспортировку никотина через мембранные структуры клеток и защитный гемэнцефалический барьер мозга, обеспечивая быстрый запуск соответствующих воздействий и формирование привыканий.

При помощи программы PassOnline [5] были спрогнозированы виды биологической активности молекулы никотина, а также ее гомологов и изомеров.

Таблица 1 — Список прогнозируемых видов активности с оценками вероятности наличия каждого вида активности P_a и вероятности отсутствия каждого вида активности P_i

Биологическая активность	Соединение № 1 Никотин		Соединение № 2 Анабазин		Соединение № 3 Альфа-никотин	
	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i
Субстрат CYP2A8 (CYP2A8 substrate)	0,932	0,001	0,813	0,003	0,850	0,003
Субстрат CYP2H (CYP2H substrate)	0,717	0,032	0,411	0,204	0,724	0,031
Субстрат CYP2A (CYP2A substrate)	0,732	0,009	0,536	0,028	0,465	0,038
Субстрат CYP2A6 CYP2A6 substrate	0,748	0,007	0,703	0,003	0,501	0,032
Ноотропы (Nootropic)	0,879	0,008	0,863	0,009	0,787	0,020
Антинейротическое свойство (Antineurotic)	0,881	0,006	0,749	0,027	0,738	0,030
Дыхательный analeптик (Respiratory analeptic)	0,767	0,010	0,376	0,077	0,483	0,041
Поглотитель кислорода (Oxygen scavenger)	0,759	0,004	0,585	0,026	0,667	0,010
Аллергический контактный дерматит (Allergic contact dermatitis)	0,270	0,207	0,258	0,224	0,333	0,137
Антигипоксическое средство (Antihypoxic)	0,730	0,005	0,518	0,033	0,651	0,012
Желудочно-кишечные расстройства (Gastrointestinal disturbance)	0,486	0,048	0,286	0,176	0,451	0,058
Раздражение кожи, коррозия (Skin irritation, corrosive)	0,442	0,016	0,214	0,086	0,416	0,018
Разрушитель эндокринной системы (Endocrine disruptor)	0,328	0,141	0,299	0,165	0,294	0,170
Психомоторные разрушения (Psychomotor impairment)	0,832	0,012	0,600	0,055	0,877	0,005

Выбранные соединения обладают рядом схожих фармакологических активностей, что обусловлено тем, что данные соединения являются изомерами. Рассмотрим выделенные схожие виды активности:

1. **Субстраты СYP ферментов.** Все три соединения являются субстратами для различных изоформ цитохрома P450 (CYP2A8, CYP2H, CYP2A, CYP2A6), что указывает на их метаболизацию в организме.

2. **Ноотропное свойство.** Данные соединения демонстрируют высокую вероятность ноотропной активности (улучшение когнитивных функций): бета-никотин (0.879), анабазин (0.863), альфа-никотин (0.787).

3. **Поглотитель кислорода и антигипоксическое средство.** Никотин, а также его гомологи и изомеры имеют умеренную или высокую вероятность этих свойств, что указывает на их потенциал в борьбе с окислительным стрессом и гипоксией.

Согласно данным проведенного анализа, никотин проявляет повышенную химическую реактивность и значительную биологическую активность, оказывая негативное влияние на человеческий организм. Никотин высвобождает норадреналин из адренергических нейронов и увеличивает выброс адреналина надпочечниками [9]. Длительное потребление табачных изделий или продуктов, содержащих никотин, негативно отражается на функционировании нервной системы, сердца и сосудов, органов дыхания, а также формирует хроническую зависимость.

Поведение, связанное с воздействием никотина и зависимостью от него, опосредовано клеточными адаптациями, поскольку мозг реагирует на повторяющиеся циклы воздействия и отмены. При длительном использовании эти центральные адаптации могут привести к почти постоянным изменениям в нейронах и нейронных сетях [7].

Также, при помощи программного обеспечения GUSAR [6] были сделаны прогнозы острой токсичности молекул никотина и его изомерных соединений. Выходные данные представлены в таблице 2.

Данные вещества обладают схожими эффектами токсичности по типу действия, так как являются структурными аналогами и действуют на сходные биологические мишени (никотиновые ацетилхолиновые рецепторы), вызывая сходные физиологические реакции.

С точки зрения количественной оценки и класса опасности, наблюдаются как сходства, так и различия. Все соединения отнесены к 3-му (умеренно опасные) или 4-му (малоопасные) классу опасности в зависимости от пути введения, что указывает на их сопоставимый уровень потенциальной опасности.

Таблица 2 — Компьютерное моделирование (*In silico*) острой токсичности никотина и его изомеров на основании значений LD₅₀ (log₁₀(mmol/kg)) для крыс при различных видах введения (перорально, внутривенно, внутривнутрино, подкожно, ингаляционно)

Пути введения	Соединение № 1 Никотин	Соединение № 2 Анабазин	Соединение № 3 Альфа-никотин
Орально (Перорально)			
mmol/kg (mg/kg)	0,145 mmol/kg (226 600 mg/kg)	0, 863 (1169 000)	0,124 (215 800)
Класс опасности	3 класс	4 класс	3 класс
Внутрибрюшинно			
mmol/kg (mg/kg)	-0,264 (88,280)	0,183 (244 000)	-0,317 (78 280)
Класс опасности	4 класс	4 класс	4 класс
Внутривенно			
mmol/kg (mg/kg)	-1,147 (11,560)	-0,486 (52,310)	-1164 (11,130)
Класс опасности	3 класс	4 класс	3 класс
Подкожно			
mmol/kg (mg/kg) Класс опасности	-0,383 (67 120) 3 класс	-0,164 (109 700) 4 класс	-0,443 (58 540) 3 класс

Самая высокая токсичность (самый низкий показатель mmol/kg) по абсолютному значению для Анабазина наблюдается при подкожном введении (0.164 mmol/kg). Для Бета-никотина и Альфа-никотина наиболее токсичным (самые низкие mmol/kg) кажется пероральный путь (0.145 и 0.124 mmol/kg соответственно).

Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что наиболее опасным является непосредственное введение в кровь (внутривенно), так как при данном виде введения идет контакт напрямую с гемоглобином, и, соответственно, происходит замещение кислорода в крови, что может привести к серьезным последствиям.

В ходе проведенного исследования молекулы никотина и его изомерных соединений (анабазина и альфа-никотина) при помощи QSAR-технологий были определены ее термодинамические и энергетические параметры, а также был выполнен прогноз биологической активности по отношению к различным изомерам.

Анализ структурных особенностей показал, что молекула никотина имеет стабильную пространственную конфигурацию благодаря специфическому взаимодействию пиридиновых и пирролидиновых элементов. Изучение распределения электронных облаков выявило значительные величины дипольного момента, значительный разрыв энергии между высшими занятыми (НОМО) и низшими свободными (LUMO) орбиталями. Эти особенности объясняют способность никотина легко взаимодействовать с биомолекулами,

в частности с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, определяя его биохимическую активность.

Исследование *in silico* прогноза токсичности (LD_{50}) подтвердило, что никотин и его производное α -никотин классифицируются как вещества третьего класса опасности ввиду высоких показателей токсичности при разных путях введения: перорально, внутривенно и подкожно. Анабазин же относится к четвертому классу опасности, демонстрируя меньшую степень риска. Наибольшая токсичность была зафиксирована у α -никотина при внутривенном способе введения (LD_{50} около 11 130 мг/кг). Этот факт подчеркивает потенциальную опасность соединений никотина вследствие сильного нейротоксического эффекта.

Таким образом, результаты квантово-химического моделирования и токсикологического анализа не только углубляют понимание структурных основ биохимической активности никотина, но и подтверждают научное объяснение вреда курения как следствия высокой реакционной и токсикологической активности данного соединения.

Кроме того, сигаретные фильтры, являющиеся резервуаром остаточного никотина, создают масштабную экологическую проблему. Их основу составляет ацетат целлюлозы — материал, который распадается под воздействием света, но при этом не подвергается биологическому разложению в естественной среде [11]. Исходя из этого, фильтры накапливаются в природе, превращаясь в стойкий и токсичный мусор.

Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы для разработки профилактических стратегий, направленных на снижение воздействия никотина и предупреждение последствий его потребления.

Список источников

1. Gipson CD, Fowler CD. Nicotinic Receptors Underlying Nicotine Dependence: Evidence from Transgenic Mouse Models. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;45:101-121. doi: 10.1007/7854_2020_134. PMID: 32468493; PMCID: PMC8442880.
2. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2017 Aug; 32(8):1018-1036. doi: 10.1080/08870446.2017.1325890. Epub 2017 May 28. PMID: 28553727; PMCID: PMC5490618.
3. MOPAC 2016 <http://openmopac.net/MOPAC2016.html>
4. PUBCHEM <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11362>
5. PASSONLINE <https://way2drug.com/PassOnline/index.php>
6. GUSAR <https://way2drug.com/gusar/>
7. Herman M, Tarran R. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *J Physiol*. 2020 Nov; 598(22):5063-5071. doi: 10.1113/JP278388. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32515030; PMCID: PMC7721976.
8. Aryal SP, Fu X, Sandin JN, Neupane KR, Lakes JE, Grady ME, Richards CI. Nicotine induces morphological and functional changes in astrocytes via nicotinic receptor activity. *Glia*. 2021 Aug; 69(8):2037-2053. doi: 10.1002/glia.24011. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33851731; PMCID: PMC8258843.
9. Zong H, Hu Z, Li W, Wang M, Zhou Q, Li X, Liu H. Electronic cigarettes and cardiovascular disease: epidemiological and biological links. *Pflugers Arch*. 2024 Jun; 476(6):875-888.

doi: 10.1007/s00424-024-02925-0. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38376568; PMCID: PMC11139732.

10. Рустамова, Ш. К. Электронные сигареты и загрязнение воздуха в общественных: новая санитарно-гигиеническая проблема // Медицинский журнал молодых ученых, 1(14 (06), - 2025. – С. 181–185.

11. Novotny TE, Lum K, Smith E, Wang V, Barnes R. Cigarettes butts and the case for an environmental policy on hazardous cigarette waste. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 May; 6(5):1691-705. doi: 10.3390/ijerph6051691. Epub 2009 May 20. PMID: 19543415; PMCID: PMC2697937.

References

1. Gipson CD, Fowler CD. Nicotinic Receptors Underlying Nicotine Dependence: Evidence from Transgenic Mouse Models. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;45:101-121. doi: 10.1007/7854_2020_134. PMID: 32468493; PMCID: PMC8442880.

2. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2017 Aug;32(8):1018-1036. doi: 10.1080/08870446.2017.1325890. Epub 2017 May 28. PMID: 28553727; PMCID: PMC5490618.

3. MOPAC 2016 <http://openmopac.net/MOPAC2016.html>

4. PUBCHEM <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11362>

5. PASSONLINE <https://way2drug.com/PassOnline/index.php>

6. GUSAR <https://way2drug.com/gusar/>

7. Herman M, Tarran R. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *J Physiol*. 2020 Nov; 598(22):5063-5071. doi: 10.1113/JP278388. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32515030; PMCID: PMC7721976.

8. Aryal SP, Fu X, Sandin JN, Neupane KR, Lakes JE, Grady ME, Richards CI. Nicotine induces morphological and functional changes in astrocytes via nicotinic receptor activity. *Glia*. 2021 Aug; 69(8):2037-2053. doi: 10.1002/glia.24011. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33851731; PMCID: PMC8258843.

9. Zong H, Hu Z, Li W, Wang M, Zhou Q, Li X, Liu H. Electronic cigarettes and cardiovascular disease: epidemiological and biological links. *Pflugers Arch*. 2024 Jun; 476(6):875-888. doi: 10.1007/s00424-024-02925-0. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38376568; PMCID: PMC11139732.

10. Rustamova, Sh. K. (2025). Elektronnye sigarety i zagryaznenie vozduha v obshchestvennyh: novaya sanitarno-gigienicheskaya problema // Medicinskij zhurnal molodyh uchenyh = Medical Journal of Young Scientists, 1(14 (06), 181–185. extracted from <https://journals.tnmu.uz/yotj/article/view/1794Rustmova>, Sh. K. (2025).

11. Novotny TE, Lum K, Smith E, Wang V, Barnes R. Cigarettes butts and the case for an environmental policy on hazardous cigarette waste. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 May;6(5):1691-705. doi: 10.3390/ijerph6051691. Epub 2009 May 20. PMID: 19543415; PMCID: PMC2697937.

Информация об авторах

Кострыкина А. А. — студент;

Золотарева Н. В. — кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры.

Information about the authors

Kostrykina A. A. — student;

Zolotareva N. V. — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors

The authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 26.01.2026; одобрена после рецензирования 09.02.2026; принята к публикации 27.03.2026.

The article was submitted 26.01.2026; approved after reviewing 09.02.2026; accepted for publication 27.03.2026.