

Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Тарасова Е.В.¹, Ластовецкий М.Л.¹

Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для прогнозирования мутагенного действия химических веществ

¹Филиал «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 121087, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Введение. Вывод на рынок новой химической продукции требует предварительной оценки её опасности для здоровья человека и среды его обитания, включая специфические и отдалённые эффекты. Принимая во внимание медико-социальную значимость последствий воздействия на организм химических веществ, обладающих мутагенным действием, изучение генотоксичности / мутагенности представляется чрезвычайно актуальным. С целью сокращения количества экспериментов, выполненных на животных, в токсикологическую практику активно внедряются расчетные методы, в том числе с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox. Поэтому целью наших исследований являлось изучение возможности использования программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для прогнозирования мутагенного действия химических веществ.

Материал и методы. Программное обеспечение ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1., руководящие документы ОЭСР по оценке мутагенного эффекта.

Результаты и обсуждение. Нами разработано «Руководство по прогнозированию мутагенного действия химических веществ», которое включает подробное описание и работу с программой при прогнозировании мутагенного действия химических веществ. На основе анализа документов ОЭСР по оценке мутагенного потенциала химических веществ были выбраны семь наиболее широко применяемых тестов, позволяющих оценить эффект на различных тест-объектах в присутствии / отсутствии систем метаболической активации. Для выбранных методов были подобраны показатели, которые необходимо задавать для начала расчета в программном обеспечении QSAR Toolbox. Также были выбраны наиболее подходящие базы данных и профилировщики, которые необходимо использовать во время расчета.

Заключение. Прогнозирование с применением программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox является скрининговым методом, предполагающим выполнение нескольких расчетов с использованием результатов различных экспериментальных исследований для аналогов, и последующей экспертной интерпретацией полученных данных.

Ключевые слова: QSAR Toolbox; расчёт мутагенного действия; методы ОЭСР; тест Эймса

Для цитирования: Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для прогнозирования мутагенного действия химических веществ. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(6): 403-413. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-403-413>

Для корреспонденции: Хамидулина Халидя Хизбулаевна, доктор медицинских наук, директор Филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 121087, Москва. E-mail: director@rosreg.info

Участие авторов: Хамидулина Х.Х. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Тарасова Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Ластовецкий М.Л. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование финансировалось за счёт государственной программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации».

Khamidulina Kh.Kh.^{1,2}, Tarasova E.V.¹, Lastovetskiy M.L.¹

Application of OECD QSAR Toolbox software for predicting the mutagenic effects of chemicals

¹Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, 121087, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Introduction. The introduction of new chemical products to the market requires a preliminary assessment of their danger to human health and the environment, including specific and long-term effects. Taking into account the medical and social significance of the consequences of exposure to chemicals with a mutagenic effect on the body, the study of genotoxicity / mutagenicity seems to be extremely relevant. In order to reduce the number of experiments performed on animals, calculation methods are being actively introduced into toxicological practice, in particular OECD QSAR Toolbox software. Therefore, the aim of our research was to study the possibility of using the OECD QSAR Toolbox software to predict the mutagenic effects of chemicals.

Material and methods. OECD QSAR Toolbox software version 4.4.1., OECD guidelines on the assessment of the mutagenic effect.

Results and discussion. We have developed the “Guidelines for predicting the mutagenic effects of chemicals”, which includes a detailed description and work with the program when predicting the mutagenic effects of chemicals. Based on the analysis of OECD documents on the assessment of the mutagenic potential of chemicals, seven most widely used tests were selected, which allow evaluating the effect on various test objects in the presence / absence of metabolic activation systems. For methods, indicators were selected that must be set to start the calculation in the QSAR Toolbox software. The most suitable databases and profilers were also identified.

Conclusion. Forecasting using the OECD QSAR Toolbox software is a screening method that involves performing several calculations using the results of various experimental studies for analogs, and subsequent expert interpretation of the data obtained.

Keywords: *QSAR Toolbox; calculation of mutagenic action; OECD methods; the Ames test*

For citation: Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Application of OECD QSAR Toolbox software for predicting the mutagenic effects of chemicals. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(6): 403-413. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-403-413> (in Russian)

For correspondence: *Khalidya Kh. Khamidulina*, doctor of medical sciences, director of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, 121087, Moscow, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation. E-mail: director@rosreg.info

Information about authors:

Khamidulina Kh.Kh., <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>

Tarasova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>

Lastovetskiy M.L., <https://orcid.org/0000-0001-9887-0626>

Author contribution: *Khamidulina Kh.Kh.* – the concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Tarasova E.V.* – the concept and design of the study, collection and processing of materials, writing the text, editing; *Lastovetskiy M.L.* – collection and processing of materials, writing the text, editing.

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

Funding. The state program «Ensuring the chemical and biological safety of the Russian Federation» funded the study.

Received: November 23, 2022 / Accepted: December 12, 2022 / Published: December 30, 2022

Введение

Выход на рынок новой химической продукции требует предварительной оценки её опасности для здоровья человека и среды его обитания, включая специфические и отдалённые эффекты. Принимая во внимание медико-социальную значимость последствий воздействия на организм химических веществ, обладающих мутагенным действием, изучение генотоксичности / мутагенности представляется чрезвычайно актуальным. Для оценки данного эффекта ОЭСР разработаны многочисленные тесты [1], позволяющие выявлять способность различных факторов повреждать генетический материал в клетках и, как следствие, вызывать определенные типы мутаций. Универсального теста для однозначной оценки способности химического соединения к индукции разных типов мутаций в зародышевых и соматических клетках не существует, что делает необходимым использование комплекса методов, выполняемых на разных тест-объектах в условиях *in vitro* и *in vivo*. Выбор методов исследования влияет на репрезентативность оценки потенциальной генотоксичности. С целью сокращения количества экспериментов, выполненных на животных, в токсикологическую практику активно внедряются расчетные методы, в том числе с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox [2]. Поэтому целью наших исследований являлось изучение возможности использования программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для прогнозирования мутагенного действия химических веществ.

Материал и методы

Работа выполнена с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox версии 4.4.1. [2], руководящих документов ОЭСР по оценке мутагенного эффекта [1, 3–9].

Результаты и обсуждение

Нами разработано «Руководство по прогнозированию мутагенного действия химических веществ», являющееся логическим продолжением «Общего руководства по прогнозированию токсических свойств химических веществ», в котором изложены основные принципы выполнения расчетов, выбора профилировщиков, баз данных, методов, оценки результатов, а также подробное описание работы с программным обеспечением ОЭСР QSAR Toolbox на каждом этапе расчёта [10]. Новый документ включает подробное описание и работу с программой при прогнозировании мутагенного действия химических веществ.

Прогнозирование с применением программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox является скрининговым методом, предполагающим выполнение нескольких расчетов с использованием результатов различных экспериментальных исследований для аналогов, и последующей экспертной интерпретацией полученных данных.

На основе анализа документов ОЭСР по оценке мутагенного потенциала химических веществ были выбраны семь наиболее широко применяемых тестов [3–9, 11, 12], позволяющих оценить эффект на различных тест-объектах в присутствии / отсутствии систем метаболической активации, которые представлены в табл. 1.

Для выбранных методов были подобраны показатели, которые необходимо задавать для выполнения расчета, а также наиболее информативные базы данных и профилировщики.

Расчёт мутагенного потенциала химического вещества в методе оценки обратных мутаций на бактериях (тесте Эймса). Метод оценки обратных мутаций на бактериях используется на начальном этапе скрининга генотоксической активности. Принцип метода – определение обратных мутаций у исследуемых штаммов, позволяющих микроорганизмам синтезировать необходимую аминокислоту. Тест Эймса проводят на зависимых от аминокислот штаммах *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* для оценки точковых мутаций, возникающих вследствие замены пар оснований, вставки или делеции одной или нескольких пар оснований [13].

Для оценки мутагенного потенциала химического вещества с использованием программного обеспечения задаются следующие показатели:

- параметр расчёта (Endpoint) – мутация генов (Gene mutation);
- метаболическая активация (Metabolic activation) – без S9 (Without S9) или с S9 (With S9);
- испытываемые организмы (виды) (Test organisms (species)) – *Salmonella typhimurium*;
- тип испытания (Test type) – анализ обратных генных мутаций на бактериях (например, тест Эймса) (Bacterial Reverse Mutation Assay (e.g. Ames Test));
- вид исследования (Type of method) – *in vitro*.

ОЭСР разработаны специфические профилировщики для теста Эймса:

- «ДНК алерты для AMES, CA и MNT по OASIS / DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS» (основан на данных по оценке мутагенной активности с использованием теста Эймса; выделено 85 структурных особенностей, по которым система относит химическое вещество

**Методы тестирования для расчетов с использованием программного обеспечения
ОЭСР QSAR Toolbox**

Test methods for calculations using the OECD QSAR Toolbox software

№ теста ОЭСР	Название на английском / русском языках	Тип метода	Тестовый организм (вид)	Метаболическая активация	Линия / штамм
471	Bacterial Reverse Mutation Test Метод оценки обратных мутаций на бактериях (Тест Эймса)	<i>In vitro</i>	1. <i>Salmonella typhimurium</i> 2. <i>E. coli</i>	+S9 / -S9	1) <i>S. typhimurium</i> (TA 1535; TA 1537 или TA 97. или TA 97a; TA 98; TA 100) 2) <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA (pKM101)
476	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes Методы оценки генных мутаций на клетках млекопитающих <i>in vitro</i> с использованием генов <i>Hprt</i> and <i>xprt</i> genes	<i>In vitro</i>	Культуры клеток млекопитающих и человека	+S9 / -S9	Клетки китайского хомяка CHO, CHL и V79; клетки лимфомы мыши L5178Y и лимфобластоидные клетки человека ТК6
490	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene Методы оценки генных мутаций на клетках млекопитающих <i>in vitro</i> с использованием гена тимидинкиназы	<i>In vitro</i>	Культуры клеток млекопитающих и человека	+S9 / -S9	Клетки лимфомы мышей L5178Y; лимфобластоидные клетки человека ТК6
473	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosomal Aberration Test Метод оценки хромосомных aberrаций у млекопитающих <i>in vitro</i>	<i>In vitro</i>	Клеточные линии или первичные клеточные культуры клеток млекопитающих и человека	+S9 / -S9	Клетки китайского хомяка CHO, CHL, V79; лимфобластоидные клетки человека ТК6
474	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test Микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих	<i>In vitro</i>	Млекопитающие, преимущественно грызуны (мыши, крысы)	Нет	Любые, подходящие (наиболее часто мыши линии CD-1)
478	Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test Генетическая токсикология: Метод доминантных леталей на грызунах	<i>In vitro</i>	Грызуны (мыши, крысы)	Нет	Любые, подходящие
489	<i>In Vivo</i> Mammalian Alkaline Comet Assay Анализ ДНК-комет в клетках млекопитающих <i>in vivo</i>	<i>In vitro</i>	Млекопитающие, преимущественно грызуны (мыши, крысы)	Нет	Любые, подходящие

к группе веществ, обладающих мутагенной активностью);

- «Алерты мутагенности *in vitro* (тест Эймса) по ISS / *in vitro* mutagenicity (Ames test) alerts by ISS» (построен на основе списка из 30 структурных особенностей химического вещества, выделенных при оценке мутагенного действия в тесте Эймса).

Стоит отметить также общие механистические профилировщики, подходящие для оценки мутагенного потенциала химического вещества в тесте Эймса:

- «Связывание ДНК по OASIS / DNA binding by OASIS».
- «Связывание ДНК по ОЭСР / DNA binding by OECD».

- «Классификация токсичности для представителей водной биоты по ECOSAR / Aquatic toxicity classification by ECOSAR».

- «Органические функциональные группы / Organic functional groups».

Наиболее информативными являются следующие базы данных:

- «Бактериальная мутагенность ISSSTY / Bacterial mutagenicity ISSSTY» – база данных содержит 41634 экспериментальных данных по мутации генов (Gene mutation) для 7367 химических веществ.
- «Генотоксичность OASIS / Genotoxicity OASIS» – база данных содержит 30943 экспериментальных данных по мутации генов (Gene mutation), хромосомным aberrациям

Таблица 2 / Table 2

Расчёт мутагенного потенциала химических веществ в методе оценки обратных мутаций на бактериях (тесте Эймса)**Calculation of the mutagenic potential of chemicals in the Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)**

CAS	Название	Экспериментальные данные		Профилировщики					
				DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS			in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS		
		с S9	без S9	с S9		без S9		с S9	
M		R	Q	R	R	Q	R		
92557-61-4	1'-Метиласкорбинген	да (2)	да (2)	нет	–	да	нет	–	нет
69658-13-5	2-(7-Оксобензо[а]фенален-3-ил) сульфанилуксусная кислота	да (1)	да (1)	да	да (1) нет (1)	нет	да	да (1) нет (1)	нет
16306-16-4	3-Гидроксibenzo[b]фенален-7-он	да (1)	да (1)	да	да (4)	нет	да	да (4)	нет
7661-55-4	5-Метилхинолин	да (1)	–	да	–	нет	да	–	нет
578-67-6	5-Хинолинол	да (1) нет (3)	нет (4)	нет	да (1)	нет	нет	да (1)	нет

Примечание. Здесь и в табл. 3–7: M – экспериментальные данные, цифры в скобках указывают на количество экспериментальных данных; R – расчётные данные, полученные по методу аналогов (Read-across); Q – расчётные данные, полученные по моделям (Q)SAR, цифры в скобках указывают на количество использованных моделей; «с S9» – данные в присутствии системы метаболической активации (S9); «без S9» – данные в отсутствие системы метаболической активации (S9).

(Chromosome aberration), повреждениям ДНК и белков (DNA and protein damage), повреждениям и восстановлению ДНК (DNA damage and repair) для 8031 химических веществ.

- «Генотоксичность пестицидов EFSA / Genotoxicity pesticides EFSA» – база данных содержит 17127 экспериментальных данных по мутации генов (Gene mutation), хромосомным абберациям (Chromosome aberration), повреждениям и восстановлению ДНК (DNA damage and repair), геномным мутациям (Genome mutation) для 706 химических веществ.
- «Горизонтальный импорт_Генотоксичность / Horizontal import_Genotoxicity» – база данных содержит 28 экспериментальных данных по мутации генов (Gene mutation), хромосомным абберациям (Chromosome aberration) для 24 химических веществ.
- «Токсичность, Япония MHLW / Toxicity Japan MHLW» – база данных содержит 3971 экспериментальных данных по мутации генов (Gene mutation), хромосомным абберациям (Chromosome aberration), DL₅₀ для 390 химических веществ.
- «Вертикальный импорт _ BOD и Эймс / Vertical import_BOD and Ames» – база данных содержит 34 экспериментальных данных по мутации генов (Gene mutation), BOD для 17 химических веществ.

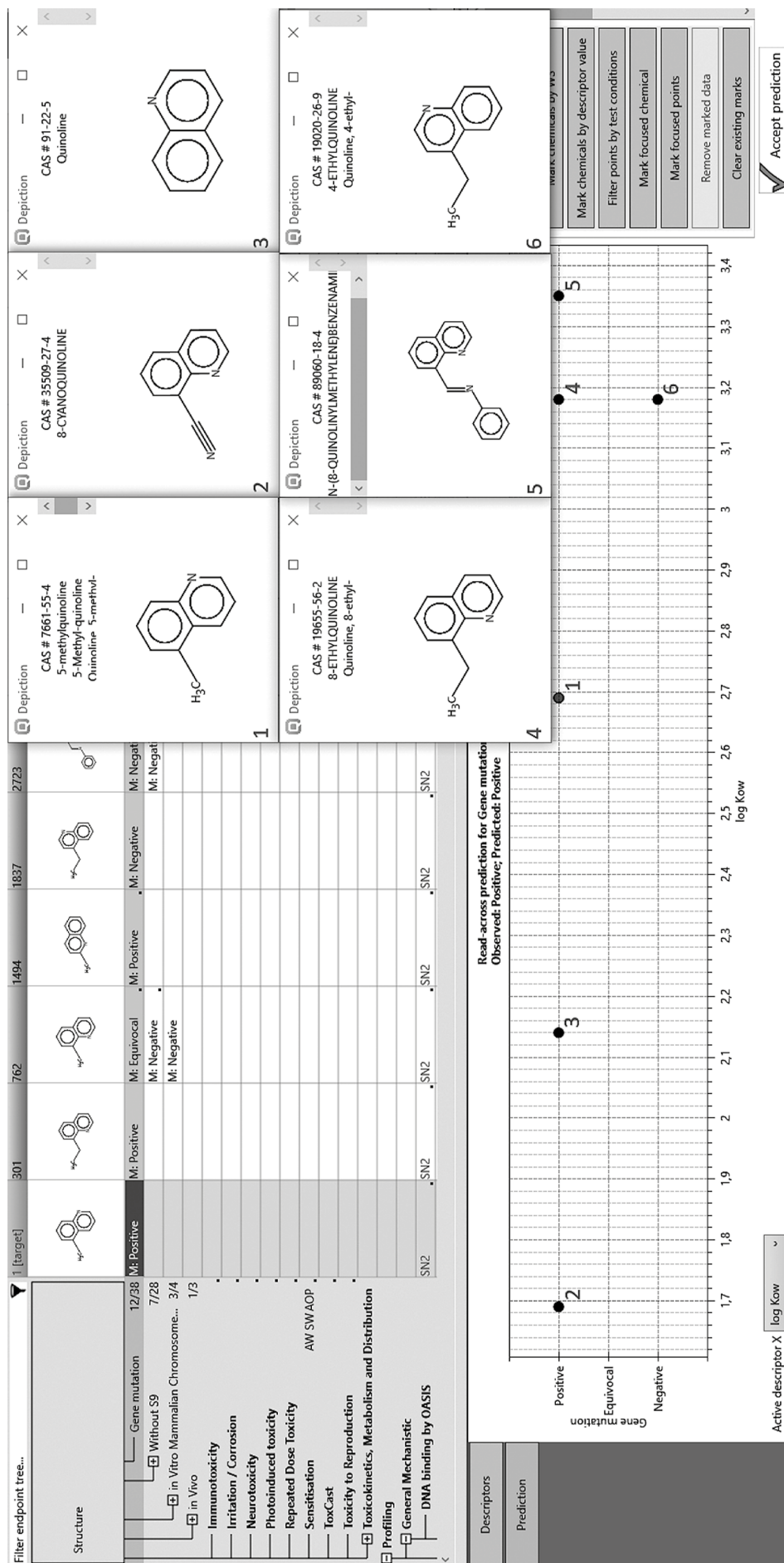
Расчёт выполняется с использованием метода аналогов (Read-across) с построением графика, в котором по оси абсцисс отложены значения log Kow

химических веществ, выбранных программой в качестве аналогов, а по оси ординат экспериментальный результат в тесте Эймса в двоичной системе (положительный / отрицательный). Для заданного химического вещества мутагенный потенциал оценивается по пяти ближайшим аналогам. На рисунке представлен пример расчета мутагенного потенциала 5-метилхинолина (CAS: 7661-55-4). Программа идентифицирует в базах данных структурно близкие аналоги – производные хинолина – с экспериментальными данными. Расчёты в тесте Эймса необходимо выполнять с и без учёта метаболической активации, причем положительный результат в любом расчете свидетельствует о возможном мутагенном потенциале химического вещества в данном методе. Примеры расчётов приведены в табл. 2.

Расчёт мутагенного потенциала химического вещества в методе оценки хромосомных аббераций в клетках млекопитающих in vitro. Тест используют для скрининга потенциальных мутагенов и канцерогенов для млекопитающих. Цель метода – выявление факторов, которые индуцируют структурные абберации хромосом (хроматидные и хромосомные) в культивируемых клетках млекопитающих [13].

Для оценки мутагенного потенциала химического вещества задаются следующие показатели:

- Параметр расчёта (Endpoint) – хромосомные абберации (Chromosome aberration).
- Метаболическая активация (Metabolic activation) – без S9 (Without S9) или с S9 (With S9).



Результат расчёта программой по тесту Эймса.
The result of the calculation by the program according to the Ames test.

Таблица 3 / Table 3

Расчёт мутагенного потенциала химических веществ в методе оценки хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих *in vitro***Calculation of the mutagenic potential of chemicals in the Mammalian Chromosomal Aberration Test *In Vitro***

CAS	Название	Экспериментальные данные		Профилировщики							
				DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS				Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS			
		с S9	без S9	с S9		без S9		с S9		без S9	
		M		R	Q		R	R	Q		R
			для CHL штамма	для CHO штамма			для CHL штамма	для CHO штамма			
135-19-3	2-Гидроксинафталин	–	–	да	да (3)	да (1) нет (1)	да	да	да (3)	да (1) нет (1)	нет
100-22-1	N,N,N',N'-Тетраметил-п-фенилендиамин	да (2)	да (1)	да	да (3)	да (1) нет (2)	нет	да	да (3)	да (1) нет (2)	нет
106-44-5	4-Метилфенол	–	да (1)	да	нет (3)	да (1) нет (1)	да	да	нет (3)	да (1) нет (1)	да
122-57-6	4-Фенил-3-бутен-2-он	да (1)	да (1)	да	да (1) нет (2)	да (1) нет (3)	нет	да	да (1) нет (2)	да (1) нет (3)	нет
933-75-5	2,3,6-Трихлорфенол	да (1)	да (1) нет (1)	нет	да (4)	да (1) нет (1)	нет	да	да (4)	да (1) нет (1)	да

- Испытуемые организмы (виды) (Test organisms (species)) – китайский хомяк (Chinese hamster).
- Тип испытания (Test type) – метод оценки хромосомных aberrаций у млекопитающих *in vitro* (*In Vitro* Mammalian Chromosome aberration test).
- Вид исследования (Type of method) – *in vitro*.
ОЭСР разработаны специфические профилировщики для оценки хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих *in vitro*:

- «ДНК алерты для AMES, CA и MNT по OASIS / DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS».
- «Алерты связывания белков для оценки хромосомных aberrаций по OASIS / Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS» (основан на 33 структурных особенностях, учитывающих взаимодействие химических веществ со специфическими белками, такими как топоизомеразы, аддукты клеточных белков и т.д.; исследует способности молекул-мишеней вызывать кластогенность – свойство какого-либо вещества индуцировать в клетках организма хромосомные aberrации).
Возможно использование общего механизического профилировщика: «Связывание ДНК по OASIS / DNA binding by OASIS».

Наиболее информативные базы данных:

- «Генотоксичность OASIS / Genotoxicity OASIS».

- «Горизонтальный импорт Генотоксичность / Horizontal import Genotoxicity».

- «Токсичность, Япония MHLW / Toxicity Japan MHLW».

Расчёт выполняется с использованием метода аналогов (Read-across). Примеры представлены в табл. 3.

Расчёт мутагенного потенциала химического вещества в микроядерном тесте на эритроцитах млекопитающих. Микроядерный тест на млекопитающих *in vivo* используют для выявления индукции исследуемым химическим веществом нарушений хромосом или митотического аппарата эритроцитов при анализе эритроцитов в костном мозге или в периферической крови животных, обычно грызунов [13].

Для оценки мутагенного потенциала химического вещества с использованием программного обеспечения задаются следующие показатели:

- Параметр расчёта (Endpoint) – *in vivo*-исследование соматических клеток млекопитающих: цитогенетическое исследование / микроядра эритроцитов (*in vivo* mammalian somatic cell study: cytogenicity / erythrocyte micronucleus);
- Испытуемые организмы (виды) (Test organisms (species)) – мышь (mouse);
- Тип испытания (Test type) – Микроядерный анализ (Micronucleus Assay);

Расчёт мутагенного потенциала химических веществ в микроядерном тесте на эритроцитах млекопитающих
Calculation of the mutagenic potential of chemicals in the Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test

CAS	Название	Экспериментальные данные	Профилировщики			
			DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS		in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS	
			M	R	Q	R
106-99-0	Бута-1,3-диен	да (2)	да	да (1)	да	да (1)
78-79-5	2-Метилбута-1,3-диен	да (3)	да	нет (3)	да	нет (3)
872-05-9	Децен-1	да (1) нет (5)	да	нет (4)	да	нет (4)
135-19-3	2-Гидроксинафталин	нет (1)	нет	–	нет	–
123-54-6	Пентан-2,4-дион	да (4) нет (3) неоднозначно (1)	нет	нет (4)	нет	нет (4)

• Вид исследования (Type of method) – *in vivo*.

ОЭСР разработаны специфические профилировщики для микроядерного теста на эритроцитах млекопитающих:

- «ДНК алерты для AMES, CA и MNT по OASIS / DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS».
- «Алерты мутагенности *in vivo* (микроядерный тест) по ISS / *in vivo* mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS» (основан на 35 структурных особенностях потенциальных мутагенов *in vivo*).

Возможно использование общих механистических профилировщиков, которые графически выделяются программой оранжевым цветом при задании параметров расчёта.

Наиболее информативной является база данных «ECHA REACH».

Расчёт выполняется с использованием метода аналогов (Read-across). Примеры приведены в табл. 4.

Расчёт мутагенного потенциала химического вещества в методе оценки генных мутаций на клетках млекопитающих *in vitro*. Метод оценки генных мутаций на клетках млекопитающих *in vitro* может быть применен для анализа генных мутаций, индуцируемых химическими соединениями. Наиболее часто используются следующие культуры: клетки мышины лимфомы L5178Y, клеточные линии CHO, AS52, и V79 китайского хомячка; лимфобластные клетки человека ТК6, на которых исследуются генетические маркеры, оценивающие мутации генов тимидинкиназы (ТК), гипоксантин-гуанидин фосфорибозил-трансферазы (HPRT) и трансгена ксантин-гуанидин фосфорибозил-трансферазы (XPRT), выявляющие различные спектры генетических событий [13].

Для оценки мутагенного потенциала химического вещества задаются следующие показатели:

- Параметр расчёта (Endpoint) – *in vitro* исследование генных мутаций в клетках млекопитающих (*in vitro* gene mutation study in mammalian cells).
- Метаболическая активация (Metabolic activation) – с и без (With and Without).
- Испытуемые организмы (виды) (Test organisms (species)) – клетки мышины лимфомы L5178Y (mouse lymphoma L5178Y cells).
- Тип испытания (Test type) – Анализ мутаций генов клеток млекопитающих (Mammalian Cell Gene Mutation Assay).
- Вид исследования (Type of method) – *in vitro*.

Для данного метода отсутствуют специально разработанные специфические профилировщики, поэтому для расчётов используется один из общих механистических профилировщиков, например «Связывание ДНК по OASIS / DNA binding by OASIS» (основан на 85 структурных особенностях, отвечающих за взаимодействие с ДНК; структурные особенности разделены на восемь механистических доменов; опирается на правила из модели мутагенности Эймса).

Наиболее информативной является база данных «ECHA REACH».

Расчёт выполняется с использованием метода аналогов (Read-across). Примеры представлены в табл. 5.

Расчёт мутагенного потенциала химического вещества в методе доминантных леталей на грызунах. В методе доминантных леталей на грызунах самцов подвергают воздействию исследуемого химического вещества и затем спаривают с необработанными виргинными самками.

Таблица 5 / Table 5

Расчёт мутагенного потенциала химических веществ в методе оценки генных мутаций на клетках млекопитающих *in vitro***Calculation of the mutagenic potential of chemicals in the Mammalian Cell Gene Mutation Tests *In Vitro***

CAS	Название	Экспериментальные данные	Профилировщик DNA binding by OASIS	
		M	R	Q
		с и без S9		с S9
79-10-7	Проп-2-еновая кислота	да (2)	да	да (3) нет (1)
3121-61-7	2-Метоксиэтилакрилат	да (1)	да	да (4)
64-17-5	Этанол	нет (2)	нет	нет (1)
140-88-5	Этилпроп-2-еноат	да (1)	да	да (4)
682-09-7	2,2-Бис[[проп-2-енилокси]метил]бутан-1-ол	да (1)	да	–

Доминантные летальные мутации – это изменения в гаметах, которые приводят к гибели эмбрионов и плодов на ранних стадиях развития [13].

Для оценки мутагенного потенциала химического вещества задаются следующие показатели:

- Параметр расчёта (Endpoint) – *in vivo* исследование зародышевых клеток млекопитающих: цитогенетическое исследование / хромосомная абберация (*in vivo* mammalian germ cell study: cytogenicity / chromosome aberration);
- Испытуемые организмы (виды) (Test organisms (species)) – мышь (mouse);
- Тип испытания (Test type) – Метод доминантных леталей на грызунах (Rodent Dominant Lethal Assay);
- Вид исследования (Type of method) – *in vivo*.

Для данного метода отсутствуют специально разработанные специфические профилиров-

щики, поэтому для расчётов используется один из общих механистических профилировщиков, например «Связывание ДНК по OASIS / DNA binding by OASIS».

Наиболее информативной является база данных «ECHA REACH».

Расчёт выполняется с использованием метода аналогов (Read-across). Примеры представлены в табл. 6.

Расчёт мутагенного потенциала химического вещества в методе «ДНК-комет» в клетках млекопитающих *in vivo*. Метод «ДНК-комет» в клетках млекопитающих *in vivo* может быть использован для выявления и оценки уровня повреждений (разрывов) нити ДНК в эукариотических клетках. Учет повреждений ДНК в клетках млекопитающих *in vivo* особенно актуален для оценки генотоксической опасности, поскольку результаты анализа зависят от абсорбции, распределения,

Таблица 6 / Table 6

Расчёт мутагенного потенциала химических веществ в методе доминантных леталей на грызунах
Calculation of the mutagenic potential of chemicals in the Rodent Dominant Lethal Test

CAS	Название	Экспериментальные данные	Профилировщик DNA binding by OASIS	
		M	R	Q
64-17-5	Этанол	да (2), нет (3) неоднозначно (2)	нет	да (3)
79-39-0	2-Метилпроп-2-енамид	нет (1)	нет	да (3), нет (1)
79-07-2	2-Хлорацетамид	нет (1)	нет	нет (4)
110-54-3	Гексан	нет (1)	нет	да (1), нет (1)
106-44-5	4-Метилфенол	нет (1)	нет	нет (4)

**Расчёт мутагенного потенциала химических веществ в методе «ДНК-комет»
в клетках млекопитающих *in vivo***
Calculation of the mutagenic potential of chemicals in the Mammalian Alkaline Comet Assay *In Vivo*

CAS	Название	Экспериментальные данные	Профилировщик DNA binding by OASIS	
		M	R	Q
83016-70-0	2-[[2-(Диметиламино)этокси]этил]метиламино]этанол	–	да	да (3) нет (1)
64-17-5	Этанол	да (1) нет (1)	нет	да (1)
100-42-5	Этенилбензол	да (1) неоднозначно (1)	нет	да (3)
92-52-4	1,1'-Бифенил	да (1)	нет	да (4)
5989-27-5	(R)-1-Метил-4-(1-метилэтинил)циклогекс-1-ен	нет (1)	нет	нет (4)

метаболизма и экскреции химических веществ (ADME *in vivo*), а также от процессов репарации ДНК. Они могут различаться у разных видов, тканей и типов повреждений ДНК [13].

Для оценки мутагенного потенциала химического вещества задаются следующие показатели:

- Параметр расчёта (Endpoint) – *in vivo*-исследование клеток млекопитающих: повреждение и/или репарация ДНК (*in vivo* mammalian cell study: DNA damage and / or repair).
- Испытуемые организмы (виды) (Test organisms (species)) – мышь (mouse).
- Тип испытания (Test type) – Метод доминантных летелей на грызунах (Mammalian Comet Assay).
- Вид исследования (Type of method) – *in vivo*.

Для данного метода отсутствуют специально разработанные специфические профилировщики, поэтому для расчётов используется один из общих механистических профилировщиков, например «Связывание ДНК по OASIS / DNA binding by OASIS».

Наиболее информативной является база данных «ECHA REACH».

Расчёт выполняется с использованием метода аналогов (Read-across). Примеры представлены в табл. 7.

В случае отсутствия достаточного количества структурно близких аналогов с экспериментальными данными возможен расчёт мутагенного потенциала с помощью моделей (Q)SAR, интегрированных в программное обеспечение. В версии ОЭСР QSAR Toolbox 4.4 заложены результаты расчётов мутагенного потенциала для 166000 органических химических веществ, выполненных Датским техническим университетом на 70 различных моделях QSAR [14].

Заключение

Прогнозирование с применением программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox является скрининговым методом, предполагающим выполнение нескольких расчетов с использованием результатов различных экспериментальных исследований для аналогов, и последующей экспертной интерпретацией полученных данных. Следует принимать во внимание, что тесты, выполненные на различных тест-объектах, могут не полностью отражать ситуацию с воздействием на организм человека. В случае противоречивых данных рекомендуется искать подтверждение достижения химическим веществом органа-мишени (наличие токсического проявления).

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–10, 14 см. в References)

10. *Общее руководство по прогнозированию токсических свойств химических веществ: Руководство*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022; 150.
11. Илюшина Н.А. Системная оценка генотоксичности пестицидов в Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. биол. наук 14.02.01. М.: 2020; 48.
12. Илюшина Н.А. Системная оценка генотоксичности пестицидов в Российской Федерации: Дис. ... канд. биол. наук 14.02.01. М.: 2020; 291.
13. *Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014; 639.

REFERENCES

1. OECD iLibrary. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/> (Accessed 03 November 2022).
2. QSAR Toolbox. Available at: <https://qsartoolbox.org/> (Accessed 01 November 2022).
3. OECD (2020), Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>
4. OECD (2016), Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264264649-en>
5. OECD (2016), Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264264762-en>
6. OECD (1997), Test No. 476: In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264071322-en>
7. OECD (1984), Test No. 478: Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264071360-en>
8. OECD (2016), Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264264885-en>
9. OECD (2016), Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264264908-en>
10. *General Guidelines for Predicting the Toxic Properties of Chemicals: A Guide*. [Обshhee rukovodstvo po prognozirovaniyu toksicheskikh svoystv himicheskikh veshhestv: Rukovodstvo]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rosпотреbnadzora, 2022; 150. (in Russian)
11. Ilyushina N.A. Systematic assessment of the genotoxicity of pesticides in the Russian Federation. Extended abstract of candidate's thesis. Moscow, 2020; 48. (in Russian)
12. Ilyushina N.A. Systematic assessment of the genotoxicity of pesticides in the Russian Federation. Candidate's thesis. Moscow, 2020; 291. (in Russian)
13. *Assessment of toxicity and hazard of chemicals and their mixtures for human health: A Guide* [Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей длia zdorov'ja cheloveka: Rukovodstvo]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rosпотреbnadzora, 2014; 639.
14. Danish (Q)SAR Database, Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark. <https://qsar.food.dtu.dk>

ОБ АВТОРАХ:

Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidya Khizbulaevna), доктор медицинских наук, директор филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотреbnadzora; профессор, заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва. E-mail: director@rosreg.info

Тарасова Елена Владимировна (Tarasova Elena Vladimirovna), кандидат химических наук, химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотреbnadzora, г. Москва. E-mail: secretary@rosreg.info

Ластовецкий Михаил Леонидович (Lastovetskiy Mikhail Leonidovich), химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотреbnadzora, г. Москва. E-mail: secretary@rosreg.info

