

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 614.3

DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.01

Читать
онлайн



Научная статья

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

**Х.Х. Хамидулина^{1,2}, Д.Н. Рабикова^{1,2}, Е.В. Тарасова¹,
Т.А. Синицкая³, И.В. Замкова¹, А.К. Назаренко^{1,4}**

¹Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ – филиал Федерального научного центра гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана, Российская Федерация, 121087, г. Москва, Багратионовский проезд, 8, корп. 2

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана, Российская Федерация, 141000, Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, 2

⁴Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Российская Федерация, 125047, г. Москва, Миусская площадь, 9, стр. 66

В Российской Федерации и других государствах Евразийского экономического союза отсутствуют перечни химических веществ, обладающих мутагенным действием, поэтому в рамках программы «Разработка комплексных подходов к тестированию, оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека и совершенствование доказательной базы результатов токсикологических исследований» (сроки выполнения: 2024–2025 гг.) филиалом РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора была проведена работа по отбору веществ, обладающих мутагенным эффектом, оценке и классификации их опасности.

С целью выявления веществ-кандидатов, обладающих генотоксическим / мутагенным действием, формирования их токсикологического профиля для оценки степени опасности проведен анализ международного законодательства, документов структур Организации Объединенных Наций, научных статей, монографий, сведений официальных национальных и зарубежных баз данных. Классификации потенциальных мутагенов основывались на принципах согласованной на глобальном уровне системы классификации опасности и маркировки химических веществ и смесей.

Отбор веществ, оценка и классификация опасности – это сложный процесс, требующий глубокого анализа всей совокупности полученных данных. Построенный на принципах этапности подход к комплексной оценке и классификации опасности химических веществ, обладающих мутагенным действием, позволил научно обосновать и сформировать национальный перечень мутагенов, который лег в основу ряда нормативно-методических документов, в том числе методических рекомендаций «Оценка и классификация опасности мутагенов», приложения к Порядку формирования и ведения реестра химических веществ и смесей Евразийского экономического союза,

© Хамидулина Х.Х., Рабикова Д.Н., Тарасова Е.В., Синицкая Т.А., Замкова И.В., Назаренко А.К., 2024

Хамидулина Халида Хизбулаевна – доктор медицинских наук, директор; профессор, заведующий кафедрой гигиены (e-mail: Khamidulina.KhKh@fncg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>).

Рабикова Динара Нуруллаевна – врач по общей гигиене; ассистент кафедры гигиены (e-mail: rabikova.dn@fncg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-7600>).

Тарасова Елена Владимировна – кандидат химических наук, заместитель директора (e-mail: tarasova.ev@fncg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>).

Синицкая Татьяна Алексеевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра по гигиеническому нормированию химических веществ в воздушной среде и почве (e-mail: sinitskaya.ta@fncg.ru; тел.: 8 (495) 586-11-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-6292>).

Замкова Ирина Валентиновна – врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям (e-mail: zamkova.iv@fncg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-7246>).

Назаренко Андрей Константинович – химик-эксперт; аспирант (e-mail: Nazarenko.AK@fncg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-4540>).

Технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017), а также проекта национального Технического регламента «О безопасности химической продукции». Официальный статус перечня мутагенов будет способствовать не только принятию релевантных управленческих решений, но и разрешению споров, возникающих между бизнес-сообществом и контрольно-надзорными органами вследствие различий в интерпретации результатов исследований.

Ключевые слова: мутаген, мутагенное действие, классификация, токсичность, опасность, химическая безопасность, регулирование, риск воздействия.

Эффективным инструментом в области химической безопасности является создание национальных перечней супертоксиантов: канцерогенов, мутагенов, репродуктивных токсикантов и эндокринных разрушителей, которые широко используются в международном законодательстве для принятия адекватных управленческих решений по минимизации риска воздействия химических веществ на всех стадиях их жизненного цикла [1–5].

Филиалом РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора разработаны перечни репродуктивных токсикантов и эндокринных разрушителей, которые легли в основу методических рекомендаций, утвержденных руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека¹, а также технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017) и национального регламента РФ «О безопасности химической продукции»². Что касается канцерогенов, то перечень веществ, отнесенных Международным агентством по изучению рака (МАИР)

к канцерогенам, включен в СП 2.2.3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда»³. Между тем в настоящее время в Российской Федерации и в других государствах Евразийского экономического союза отсутствует перечень химических веществ, обладающих мутагенным действием.

В связи с этим **цель исследования** – отбор веществ, обладающих мутагенным действием, и научное обоснование подходов к оценке и классификации их опасности для создания национального перечня.

Материалы и методы. С целью выявления веществ-кандидатов, обладающих генотоксическим / мутагенным действием, и формирования их токсикологического профиля для оценки степени опасности проведен анализ международного законодательства⁴, документов структур Организации Объединенных Наций, научных статей, монографий, сведений Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ⁵ и других официальных национальных и зарубежных баз данных. Классификации потенциальных мутагенов основывались на принципах СГС⁶ [6–10].

¹ МР 1.2.0321-23. Оценка и классификация опасности репродуктивных токсикантов: методические рекомендации / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 04.04.2023 [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_467057/ (дата обращения: 16.10.2024); МР 1.2.0313-22. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей: методические рекомендации / утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 30.12.2022 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/407868127/> (дата обращения: 16.10.2024).

² ТР ЕАЭС 041/2017. О безопасности химической продукции: Технический регламент Евразийского экономического союза / принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 марта 2017 г. № 19 (не вступил в силу) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456065181> (дата обращения: 16.10.2024).

³ СП 2.2.3670-20. Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда: санитарные правила / утв. Постановлением Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой 2 декабря 2020 г. № 40 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573230583?ysclid=m2bi4g8n3t775683371> (дата обращения: 16.10.2024).

⁴ Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 [Электронный ресурс] // European Union: an official website. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272> (дата обращения: 16.10.2024); Candidate List of substances of very high concern for Authorisation [Электронный ресурс] // ECHA: European Chemicals Agency. – URL: <https://echa.europa.eu/candidate-list-table> (дата обращения: 16.10.2024).

⁵ Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ [Электронный ресурс] // Филиал РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. – URL: <https://www.rpohv.ru/online/> (дата обращения: 15.10.2024).

⁶ ST/SG/AC.10/30/Rev.10. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание [Электронный ресурс]. – Нью-Йорк, Женева: ООН, 2023. – URL: <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения: 16.10.2024).

Результаты и их обсуждение. Для оценки генотоксичности мировым сообществом разработано и валидировано более 20 тестов, позволяющих выявлять способность химических факторов повреждать генетический материал в клетках, вызывая определенные типы мутаций. Универсального теста, позволяющего оценить способность химического соединения к индукции разных типов мутаций в зародышевых и соматических клетках, не существует, поэтому используется комплекс методов, выполняемых на разных тест-объектах в условиях *in vitro* и *in vivo* [11–13]. Анализ токсикологических профилей веществ-кандидатов для включения в национальный перечень позволил по информативности, репрезентативности и воспроизводимости результа-

тов выделить приоритетные для изучения мутагенности методы, представленные в табл. 1.

Как показала практика, на репрезентативность оценки потенциальной генотоксичности влияет выбор методов исследования. При этом необходимо принимать во внимание неопределенности, возникающие при экстраполяции на организм человека результатов исследования, полученных на животных, а в случае противоречивых данных следует искать подтверждение достижения химическим веществом органа-мишени (наличие токсического проявления, в том числе канцерогенности) [13, 16–17].

При оценке мутагенов применяется рекомендованный международными организациями принцип этапности исследований.

Таблица 1

Приоритетные методы изучения мутагенности

№ теста ОЭСР ⁷	Наименование	Тип метода	Тестовый организм (вид)	Метаболическая активация	Принцип исследования
471	Метод оценки обратных мутаций на бактериях – тест Эймса	<i>In vitro</i>	1) <i>Salmonella typhimurium</i> 2) <i>E. coli</i>	+S9/ –S9	Определение обратных мутаций у исследуемых штаммов, позволяющих микроорганизмам синтезировать определенную аминокислоту [14]
476	Методы оценки генных мутаций на клетках млекопитающих <i>in vitro</i> с использованием генов Hprt and xprt genes	<i>In vitro</i>	Культуры клеток млекопитающих и человека (мышинная лимфома L5178Y, клеточные линии CHO, AS52, V79 китайского хомячка; лимфобластные клетки человека ТК6 и другие)	+S9/ –S9	Обнаружение генных мутаций, индуцируемых химическими соединениями
490	Методы оценки генных мутаций на клетках млекопитающих <i>in vitro</i> с использованием гена тимидинкиназы	<i>In vitro</i>	Культуры клеток млекопитающих и человека (мышинная лимфома L5178Y, лимфобластные клетки человека ТК6)	+S9/ –S9	Обнаружение мутаций генов, вызванных химическими веществами
473	Метод оценки хромосомных aberrаций у млекопитающих <i>in vitro</i>	<i>In vitro</i>	Клеточные линии или первичные клеточные культуры клеток млекопитающих и человека (фибробласты китайского хомячка, лимфоциты периферической крови человека и млекопитающих и другие)	+S9/ –S9	Выявление факторов, которые индуцируют структурные aberrации хромосом (хроматидные и хромосомные) в культивируемых клетках млекопитающих
474	Микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих	<i>In vivo</i>	Млекопитающие, преимущественно мыши, крысы (эритроциты)	Нет	Идентифицировать вещества, вызывающие цитогенетические нарушения, приводящие к формированию микроядер, содержащих отставшие при делении фрагменты хромосом или целые хромосомы
478	Генетическая токсикология: метод доминантных леталей на грызунах	<i>In vivo</i>	Грызуны (мыши, крысы) (половые клетки)	Нет	Оценка постимплантационной гибели
489	Анализ ДНК-комет в клетках млекопитающих <i>in vivo</i>	<i>In vivo</i>	Млекопитающие, преимущественно мыши, крысы (соматические клетки)	Нет	Используется для выявления и оценки уровня повреждений (разрывов) нити ДНК в эукариотических клетках [15]

⁷ Организация экономического сотрудничества и развития (англ. Organisation for Economic Co-operation and Development) (далее – ОЭСР, англ. OECD).

На первом этапе до решения вопроса о целесообразности проведения исследований осуществляется оценка всех имеющихся в наличии данных о воздействии химического вещества на человека и животных с использованием официальных источников информации, наиболее приоритетные представлены в табл. 2.

На втором этапе проводится оценка данных, полученных на основе моделирования с использованием количественного и качественного соотношения «структура – свойство», включающего анализ близких по структуре и биологическому действию веществ. Одним из перспективных методов прогнозирования мутагенного действия является система «QSAR Toolbox», разработанная ОЭСР [18–20]. С целью активного внедрения прогностических систем в практику отечественной профилактической токсикологии Филиалом подготовле-

ны пособия «Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ»⁸ и «Прогнозирование мутагенного действия химических веществ»⁹.

Первый и второй этапы предоставляют исследователю возможность официально применять наработанные международным научным сообществом данные по опасности и оценке риска вещества. Аналоговый подход, успешно использовавшийся в советские годы в целях гигиенического нормирования, в настоящее время широко применяется для прогнозирования опасности.

На третьем этапе проводятся исследования (испытания) *in vitro* на различных тест-объектах, в том числе бактериях, зародышевых и / или соматических клетках млекопитающих.

На четвертом этапе в случае необходимости проводятся исследования (испытания) *in vivo*.

Таблица 2

Перечень рекомендуемых официальных информационных источников, используемых для сбора данных о воздействии химических веществ

№ п/п	Наименование	Источник (ссылка)
1	База данных Федерального Регистра потенциально опасных химических и биологических веществ	www.rpohv.ru
2	АРИПС «Опасные вещества»	www.rpohv.ru
3	База данных Европейского химического агентства (англ. European Chemicals Agency's (ECHA) Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH)	https://echa.europa.eu
4	Глобальный портал информации о свойствах химических веществ (англ. eChemportal)	www.echemportal.org
5	База данных по прогнозированию токсичности (англ. ToxCast – Toxicity Forecasting)	https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data
6	Р 2.1.10.3968–23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания / утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 06 сентября 2023 г.	
7	База данных ОЭСР QSAR Toolbox	https://qsartoolbox.org
8	Комплексная информационная система по вопросам риска Агентства по охране окружающей среды США (англ. Integrated Risk Information System (IRIS) US EPA)	https://www.epa.gov/iris
9	Монографии Международного агентства по изучению рака (МАИР) по оценке канцерогенного риска для человека	https://monographs.iarc.who.int/
10	База данных свойств химических веществ GESTIS	https://gestis-database.dguv.de/
11	Справочная база данных по токсичности (англ. ToxRefDB – Toxicity Reference Database)	https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-04/281_toxrefdb-2-0-mini-slides-23aug2021_508-final.pdf
12	Регистр токсических эффектов химических веществ (англ. CCOHS RTECS – Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)	https://www.ccohs.ca/products/rtecs
13	База данных об опасных свойствах химических веществ Национальной медицинской библиотеки США (англ. Hazardous Substances Data Bank (HSDB))	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

⁸ Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ: пособие [Электронный ресурс]. – М.: Филиал РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 2023. – С. 1–307. – URL: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 29.09.2024).

⁹ Прогнозирование мутагенного действия химических веществ: пособие [Электронный ресурс] // Филиал РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. – С. 308–378. – URL: <https://www.rpohv.ru/files/QSAR.pdf> (дата обращения: 29.09.2024).

Классификация химических веществ по степени опасности проводится в соответствии с требованиями СГС [4, 8].

Классификация опасностей предусматривает три этапа:

– определение соответствующих данных об опасных свойствах вещества;

– их последующий анализ в целях оценки опасности;

– решение о целесообразности классификации данного вещества в качестве опасного и установление степени опасности путем сопоставления полученных данных с согласованными критериями классификации опасности [3, 8].

Принятие решения об отнесении вещества к классу опасности – это сложный процесс, требующий глубокого анализа всей совокупности полученных данных. Часто этот процесс затруднен ввиду противоречивости полученных результатов исследований. Международные организации и научные сообщества, занимающиеся вопросами химической безопасности, нацелены на наличие четкого и прозрачного механизма принятия решения по классификации опасности с опорой на методы исследования.

Мутагены относят к одному из двух классов опасности.

В рамках 1-го класса опасности мутагены подразделяются на два подкласса:

– подкласс 1А – эпидемиологические исследования (наследуемые мутации в зародышевых клетках человека);

– подкласс 1В – *in vivo* (мутagenность зародышевых клеток млекопитающих); или *in vivo* (мутagenность соматических клеток млекопитающих, подкрепленная дополнительной информацией) или мутагенная активность в зародышевых клетках человека без передачи потомству [4, 8].

Проведенный анализ информации, представленной в токсикологических профилях на более чем 700 химических веществ-кандидатов для включения в перечень мутагенов, показал, что ни одно из веществ не может быть классифицировано как мутаген класса опасности 1А ввиду отсутствия эпидемиологических / клинических данных.

К классу опасности 1В было отнесено 431 вещество на основании, как правило, нескольких положительных результатов в опытах *in vivo* (на зародышевых и соматических клетках млекопитающих), а также в исследованиях *in vitro* (на зародышевых клетках тест-объекта). Кроме того, при классификации учитываются данные о канцерогенной активности вещества. Пример классификации вещества класса опасности 1В с учетом канцерогенного действия приведен в табл. 3. Для 4,4'-оксидианилина в исследованиях *in vitro* на половых и соматических клетках получены положительные результаты,

Таблица 3

Классификация опасности 4,4'-оксидианилина по мутагенному действию

4,4'-Оксидианилин (CAS 101-80-4)		
Параметры острой токсичности	Тип метода	Результаты тестирования
DL ₅₀ 570 – 725 мг/кг, в/ж, крысы DL ₅₀ 685 мг/кг, в/ж, мыши DL ₅₀ 700 мг/кг, в/ж, кролики DL ₅₀ 650 мг/кг, в/ж, морские свинки DL ₅₀ > 2500 мг/кг, н/к, кролики DL ₅₀ 365 мг/кг, в/б, крысы DL ₅₀ 300 мг/кг, в/б, мыши DL ₅₀ 650 мг/кг, в/б, кролики	<i>In vitro</i>	Опыт 1: 250, 500, 1000, 2500, 5000 мкг/чашка и опыт 2: 10, 25, 50, 100, 250 мкг/чашка, <i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 98 и TA 100, в присутствии системы метаболической активации – значительное увеличение частоты мутаций у штаммов TA 1535, TA 98 и TA 100 (метод ОЭСР № 471 – положительный) 50, 100, 160, 500, 1000, 1600, 2000, 3000 мкг/мл в отсутствии системы метаболической активации и 160, 500, 1000, 1600, 2000, 3000, 4000, 5000 мкг/мл в присутствии системы метаболической активации, клетки яичника китайского хомячка (СНО) – значительное увеличение частоты хромосомных aberrаций в клетках СНО (метод ОЭСР № 473 – положительный) 5; 16; 50 мкг/мл в отсутствии системы метаболической активации и 160, 500, 1600, 2000, 3000, 4000, 5000 мкг/мл в присутствии системы метаболической активации, клетки яичника китайского хомячка (СНО) – значительное увеличение частоты обмена сестринскими хроматидами в клетках СНО (метод ОЭСР № 479 – положительный)
	<i>In vivo</i>	37,5; 75; 150 мг/кг, в/б, 3 дня, мыши – статистически значимое увеличение частот микроядерных полихромных эритроцитов (метод № 474 – положительный) 40; 180; 725 мг/кг, в/ж, однократно, крысы – не вызывал незапланированного синтеза ДНК в гепатоцитах крыс (метод № 486 – отрицательный)
Наличие данных о канцерогенном действии	По материалам МАИР данные о канцерогенном действии для животных достаточные – группа 2В. При длительном в/ж введении вещества крысам и мышам обнаружены доброкачественные и злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли, а также доброкачественные и злокачественные фолликулярные опухоли щитовидной железы; при нанесении на кожу возникало большое количество злокачественных опухолей печени (гепатоцеллюлярные, холангиомы)	
Класс опасности 1В		
Обоснование отнесения к классу опасности: отнесение к классу 1В основано на результатах трех положительных тестов <i>in vitro</i> на бактериях и соматических клетках в присутствии и отсутствии системы метаболической активации и одном положительном тесте <i>in vivo</i> , а также материалах МАИР о подтвержденном канцерогенном действии на животных		

Примечание: в/ж – внутривенно, в/б – внутривенно.

Классификация опасности гидрохинона по мутагенному действию

Гидрохинон (CAS 123-31-9)		
Параметры острой токсичности	Тип метода	Результаты тестирования
DL ₅₀ 320–1050 мг/кг, в/ж, крысы DL ₅₀ 350 мг/кг, в/ж, мыши DL ₅₀ > 2000 мг/кг, н/к, кролики	<i>In vitro</i>	10; 33; 100; 333; 666 мкг/пластина, <i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA1537, TA98, TA100, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отсутствие мутагенной активности (метод ОЭСР № 471 – отрицательный)
		От 2 до 100 мкг/мл для 3-часовой обработки, от 5 до 15 мкг/мл для 24-часовой обработки и 10 мкг/мл для 48-часовой обработки, лимфоциты человека, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отсутствие биологически значимого или статистически значимого увеличения числа клеток со структурными аберрациями (метод ОЭСР № 473 – отрицательный)
		Тестовые концентрации, связанные с умеренными или значительными цитотоксическими эффектами, культуры клеток млекопитающих, лимфоциты человека – хромосомные аберрации, микроядра и обмен сестринскими хроматидами (метод ОЭСР № 473, метод ОЭСР № 479 – положительные)
	<i>In vivo</i>	1,56; 3,12; 6,25; 12,5; 25; 50 мкг/мл в отсутствие системы метаболической активации и 0,652; 1,25; 2,5; 5; 10 мкг/мл в присутствии системы метаболической активации, клетки лимфомы мыши L5178Y (метод ОЭСР № 476 – положительный)
		25; 50; 75 мг/кг, в/б, однократно, мыши – увеличена частота микроядерных полихромных эритроцитов (метод ОЭСР № 474 – положительный)
		80 мг/кг, в/ж, однократно, мыши – слабое увеличение микроядер (метод ОЭСР № 474 – положительный)
		30; 100; 300 мг/кг, в/ж, 10 недель, крысы – не вызывал доминирующей летальности (метод ОЭСР № 478 – отрицательный)
		40; 80; 120 мг/кг, в/б, однократно, мыши – статистически значимо возросли частоты абберантных клеток (хроматидные аберрации, исключая пробелы) в сперматоцитах мышей (метод ОЭСР № 483 – положительный)
		25; 50; 100; 200 мг/кг, в/ж, 4 недели, мыши-самцы – отсутствие значительного увеличения частоты мутаций (метод ОЭСР № 488 – отрицательный)
	Наличие данных о канцерогенном действии	МАИР отнес к группе 3 (невозможно классифицировать как канцерогенные для человека). Данные по канцерогенности для животных признаны ограниченными (в исследованиях на мышах и крысах при пероральном введении наблюдалось увеличение множественности опухолей пищевода и почек)
Класс опасности 2		
Обоснование отнесения к классу опасности: отнесение к классу 2 основано на разнонаправленных результатах тестов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , а также на материалах МАИР об ограниченном подтвержденном канцерогенном действии для животных		

Примечание: в/ж – внутрижелудочно, н/к – накожно.

однако в исследованиях *in vivo* отмечалось разнонаправленное действие: наблюдалось статистически значимое увеличение частоты микроядерных полихромных эритроцитов в методе ОЭСР 474 и отсутствие незапланированного синтеза ДНК в гепатоцитах крыс в методе ОЭСР 486. В то же время вещество отнесено МАИР в группу 2В на основании развития злокачественных опухолей печени при различных путях поступления у крыс и мышей, что позволило классифицировать его как мутаген класса опасности 1В.

К классу опасности 2 отнесено 226 веществ. К классу опасности 2 следует относить химические вещества с доказанной мутагенностью в исследованиях *in vivo* на соматических клетках млекопитающих и (или) испытаний генотоксичности *in vivo* на соматических клетках, подтвержденных положительными результатами испытаний мутагенности *in vitro*. Кроме того, химическое вещество или смесь может классифицироваться как мутаген класса опасности 2 при наличии положительных результатов, полученных в тестах *in vitro* на клетках млеко-

питающих и тестах *in silico* с использованием моделей «структура – активность» QSAR.

Класс опасности 2 также присваивается в случае разнонаправленных результатов тестов *in vitro* и *in vivo* при наличии в материалах МАИР данных о канцерогенности (табл. 4). Несмотря на разнонаправленные данные *in vitro* и *in vivo*, гидрохинон отнесен к классу опасности 2 на основании положительных результатов в исследованиях *in vivo* на половых клетках, а также сведений о канцерогенности при пероральном введении мышам и крысам (опухоли пищевода и почек).

Если вещество классифицировано по СГС как канцероген класса опасности 1, но отсутствуют экспериментальные данные по изучению мутагенного действия, то его рекомендуется классифицировать как мутаген класса опасности 2 [6, 7, 16].

Класс опасности химического вещества может быть пересмотрен при получении новых экспериментальных данных по мутагенности и (или) канцерогенности.

Ограничения исследования. Классификация не распространяется на препаративные формы и действующие вещества пестицидов и агрохимикатов.

Выводы. Комплексный подход к выбору, оценке и классификации опасности химических веществ, обладающих мутагенным действием, позволил научно обосновать и сформировать национальный перечень мутагенов, который вошел в проект методических рекомендаций «Оценка и классификация опасности мутагенов». Внедрение перечня в методическую и нормативно-правовую базы Российской Федерации и Евразийского экономического союза позволит минимизировать риск воздействия химических веществ на здоровье человека и окру-

жающую среду, обеспечить прозрачность управленческих решений и широкое информирование населения.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации научно-исследовательской работы «Разработка комплексных подходов к тестированию, оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека и совершенствование доказательной базы результатов токсикологических исследований» по отраслевой программе Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose-response data / J. Menz, M.E. Götz, U. Gündel, R. Gürtler, K. Herrmann, S. Hessel-Pras, C. Kneuer, F. Kolrep [et al.] // Arch. Toxicol. – 2023. – Vol. 97, № 9. – P. 2303–2328. DOI: 10.1007/s00204-023-03553-w
2. Steiblen G., van Benthem J., Johnson G. Strategies in genotoxicology: Acceptance of innovative scientific methods in a regulatory context and from an industrial perspective // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. – 2020. – Vol. 853. – P. 503171. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2020.503171
3. Хамидулина Х.Х., Рабикова Д.Н. Разработка национального перечня канцерогенов, мутагенов и репротоксикантов и его внедрение в регулирование обращения химических веществ на территории Российской Федерации и государств Евразийского экономического союза // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 897–902. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-897-902
4. Национальный перечень химических веществ, вызывающих обеспокоенность, как возможный инструмент системы безопасного регулирования / Д.Н. Рабикова, Е.В. Тарасова, А.С. Проскурина, Х.Х. Хамидулина // Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции. – Минск, 23–24 ноября 2023 г. – С. 596–600.
5. New Approaches to Advance the use of Genetic Toxicology Analyses for Human Health Risk Assessment and Regulatory Decision-Making / G.E. Johnson, W. Slob, S.H. Doak, M.D. Fellows, B.B. Gollapudi, R.H. Heflich, B.J. Rees, L.G. Soeteman-Hernández [et al.] // Toxicology Research. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 667–676. DOI: 10.1039/C4TX00118D
6. Bhagat J. Combinations of genotoxic tests for the evaluation of group 1 IARC carcinogens // J. Appl. Toxicol. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 81–99. DOI: 10.1002/jat.3496
7. The comet assay with multiple mouse organs: comparison of comet assay results and carcinogenicity with 208 chemicals selected from the IARC monographs and U.S. NTP Carcinogenicity Database / Y.F. Sasaki, K. Sekihashi, F. Izumiyama, E. Nishidate, A. Saga, K. Ishida, S. Tsuda // Crit. Rev. Toxicol. – 2000. – Vol. 30, № 6. – P. 629–799. DOI: 10.1080/10408440008951123
8. Yazid M.F.H.A., Ta G.C., Mokhtar M. Classified chemicals in accordance with the Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals: comparison of lists of the European Union, Japan, Malaysia and New Zealand // Saf. Health Work. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 152–158. DOI: 10.1016/j.shaw.2020.03.002
9. Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS Harmonized Scheme / D.A. Eastmond, A. Hartwig, D. Anderson, W.A. Anwar, M.C. Cimino, I. Dobrev, G.R. Douglas, T. Nohmi [et al.] // Mutagenesis. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 341–349. DOI: 10.1093/mutage/geb014
10. Next generation testing strategy for assessment of genomic damage: A conceptual framework and considerations / K.L. Dearfield, B.B. Gollapudi, J.C. Bemis, R.D. Benz, G.R. Douglas, R.K. Elespuru, G.E. Johnson, D.J. Kirkland [et al.] // Environ. Mol. Mutagen. – 2017. – Vol. 58, № 5 – P. 264–283. DOI: 10.1002/em.22045
11. Илюшина Н.А. Генетическая токсикология в гигиене // Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30, № 5. – С. 271–276. DOI: 10.47470/0869-7922-2022-30-5-271-276
12. Илюшина Н.А., Ревазова Ю.А. Прошлое и настоящее генетических исследований в гигиене // Эрисмановские чтения – 2023. Новое в профилактической медицине и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения: материалы I Всероссийского научного конгресса с международным участием. – Мытищи, 23–24 ноября 2023 г. – С. 109–110.
13. Aoki Y. Evaluation of *in vivo* mutagenesis for assessing the health risk of air pollutants // Genes Environ. – 2017. – Vol. 39. – P. 16. DOI: 10.1186/s41021-016-0064-6
14. Ames test study designs for nitrosamine mutagenicity testing: qualitative and quantitative analysis of key assay parameters / D.N. Thomas, J.W. Wills, H. Tracey, S.J. Baldwin, M. Burman, A.N. Williams, D.S.G. Harte, R.A. Buckley, A.M. Lynch // Mutagenesis. – 2024. – Vol. 39, № 2. – P. 78–95. DOI: 10.1093/mutage/gead033
15. The Comet assay as a tool in human biomonitoring studies of environmental and occupational exposure to chemicals: a systematic scoping review / C. Ladeira, P. Møller, L. Giovannelli, G. Gajski, A. Haveric, E.E. Bankoglu, A. Azqueta, M. Gerić [et al.] // Toxics. – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. 270. DOI: 10.3390/toxics12040270
16. Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogen / A. Hartwig, M. Arand, B. Epe, S. Guth, G. Jahnke, A. Lampen, H.-J. Martus, B. Monien [et al.] // Arch. Toxicol. – 2020. – Vol. 94, № 6 – P. 1787–1877. DOI: 10.1007/s00204-020-02733-2

17. Comparison of methods used for evaluation of mutagenicity/genotoxicity of model chemicals – parabens / J. Chrz, B. Hošíková, L. Svobodová, D. Očadlíková, H. Kolářová, M. Dvořáková, K. Kejlová, L. Malina [et al.] // *Physiol. Res.* – 2020. – Vol. 69, Suppl. 4. – P. S661–S679. DOI: 10.33549/physiolres.934615
18. P03-25: Predicting genotoxicity, carcinogenicity and skin sensitization of agrochemicals using OECD QSAR toolbox, Toxtree, Pred-skin and TEST / G.P. Adiga, B. Ranjan, D. Venkataramulu, M. Krishnappa, V. Ahuja // *Toxicology Letters.* – 2023. – Vol. 384, № 19. – P. S95. DOI: 10.1016/S0378-4274(23)00489-7
19. Benigni R. Structure-activity relationship studies of chemical mutagens and carcinogens: mechanistic investigations and prediction approaches // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 5. – P. 1767–1800. DOI: 10.1021/cr030049y
20. Honma M. An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure-activity relationship // *Genes Environ.* – 2020. – Vol. 42. – P. 23. DOI: 10.1186/s41021-020-00163-1

Современные подходы к оценке и классификации опасности веществ, обладающих мутагенным действием / Х.Х. Хамидулина, Д.Н. Рабикова, Е.В. Тарасова, Т.А. Синицкая, И.В. Замкова, А.К. Назаренко // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 4. – С. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.01

UDC 614.3
DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.01.eng

Read
online 

Research article

MODERN APPROACHES TO THE ASSESSMENT AND CLASSIFICATION OF THE HAZARD POSED BY SUBSTANCES WITH MUTAGENIC EFFECTS

Kh.Kh. Khamidulina^{1,2}, D.N. Rabikova^{1,2}, E.V. Tarasova¹, T.A. Sinitskaya³, I.V. Zamkova¹, A.K. Nazarenko^{1,4}

¹The Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – the branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rospotrebnadzor, 8 Bagrationovskii passage, bldg 2, Moscow, 121087, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya St., bldg 1, Moscow, 125993, Russian Federation

³F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rospotrebnadzor, 2 Semashko St., Mytishchi, Moscow region, 141000, Russian Federation

⁴D.I. Mendeleev Russian Chemical Technical University, 9 Miusskaya square, bldg 6, Moscow, 125047, Russian Federation

There are no lists of chemicals with mutagenic effects in the Russian Federation and in the states of the Eurasian Economic Union. Therefore, within the framework of the program ‘Development of integrated approaches to testing, assessing hazards and risk of exposure to chemicals for human health and improvement of the evidence base of toxicological research results’ (deadlines: 2024–2025), the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rospotrebnadzor has completed several work tasks concerning selection of substances with mutagenic effects, assessment and classification of their hazard.

© Khamidulina Kh.Kh., Rabikova D.N., Tarasova E.V., Sinitskaya T.A., Zamkova I.V., Nazarenko A.K., 2024

Khalidya Kh. Khamidulina – Doctor of Medical Sciences, Director; Professor, Head of the Department of Hygiene (e-mail: Khamidulina.KhKh@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>).

Dinara N. Rabikova – general hygiene doctor; assistant at the Department of Hygiene (e-mail: rabikova.dn@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-7600>).

Elena V. Tarasova – Candidate of Chemical Sciences, Deputy Director (e-mail: tarasova.ev@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>).

Tatyana A. Sinitskaya – Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Center for Hygienic Regulation of Chemicals in the Air and Soil (e-mail: sinitskaya.ta@fncg.ru; tel.: +7 (495) 586-11-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-6292>).

Irina V. Zamkova – doctor for sanitary and hygienic laboratory tests (e-mail: zamkova.iv@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-7246>).

Andrey K. Nazarenko – expert chemist; graduate student (e-mail: Nazarenko.AK@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-4540>).

Data available in international legislation, documents issued by the United Nations structures, scientific articles, monographs, and official national and foreign databases were analyzed in order to identify candidate substances with genotoxic/mutagenic effects and to form their toxicological profiles to assess the degree of hazard. Classifications of potential mutagens were based on the principles stated in the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals and Mixtures.

Selection of substances, assessment and classification of hazards is a complex process that requires in-depth analysis of the entire set of obtained data. An approach based on the principles of a step-by-step comprehensive assessment and classification of hazards posed by chemicals with mutagenic effects made it possible to scientifically substantiate and form a national list of mutagens. This list was employed as the basis for a number of normative and methodological documents, including Methodological Recommendations 'Assessment and Classification of the Hazard of Mutagens', appendices to the Procedure for creating and maintaining a register of chemicals and mixtures of the Eurasian Economic Union Technical Regulations 'On Safety of Chemical Products' (TR EAEU 041/2017), as well as the draft national Technical regulation 'On safety of chemical products'. The official status of the mutagen list will contribute not only to making relevant management decisions but also to resolving disputes arising between the business community and regulatory authorities due to differences in interpretation of research results.

Keywords: mutagen, mutagenic effect, classification, toxicity, hazard, chemical safety, regulation, exposure risk.

References

1. Menz J., Götz M.E., Gündel U., Gürtler R., Herrmann K., Hessel-Pras S., Kneuer C., Kolrep F. [et al.]. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose-response data. *Arch. Toxicol.*, 2023, vol. 97, no. 9, pp. 2303–2328. DOI: 10.1007/s00204-023-03553-w
2. Steiblen G., van Benthem J., Johnson G. Strategies in genotoxicology: Acceptance of innovative scientific methods in a regulatory context and from an industrial perspective. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2020, vol. 853, pp. 503171. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2020.503171
3. Khamidulina Kh.Kh., Rabikova D.N. Development of the national list of carcinogens, mutagens and reprotoxicants and its implementation in the regulation of the circulation of chemicals over the territory of the Russian Federation and member states of the Eurasian Economic Union. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 9, pp. 897–902. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-897-902 (in Russian).
4. Rabikova D.N., Tarasova E.V., Proskurina A.S., Khamidulina Kh.Kh. Natsional'nyi perechen' khimicheskikh veshchestv, vyzyvayushchikh obespekoyennost', kak vozmozhnyi instrument sistemy bezopasnogo regulirovaniya [The national list of chemicals of concern as a possible tool of the system for safe regulation]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*, Minsk, November 23–24, 2023, pp. 596–600 (in Russian).
5. Johnson G.E., Slob W., Doak S.H., Fellows M.D., Gollapudi B.B., Heflich R.H., Rees B.J., Soeteman-Hernández L.G. [et al.]. New Approaches to Advance the use of Genetic Toxicology Analyses for Human Health Risk Assessment and Regulatory Decision-Making. *Toxicology Research*, 2015, vol. 4, no. 3, pp. 667–676. DOI: 10.1039/C4TX00118D
6. Bhagat J. Combinations of genotoxic tests for the evaluation of group 1 IARC carcinogens. *J. Appl. Toxicol.*, 2018, vol. 38, no 1, pp. 81–99. DOI: 10.1002/jat.3496
7. Sasaki Y.F., Sekihashi K., Izumiyama F., Nishidate E., Saga A., Ishida K., Tsuda S. The comet assay with multiple mouse organs: comparison of comet assay results and carcinogenicity with 208 chemicals selected from the IARC monographs and U.S. NTP Carcinogenicity Database. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2000, vol. 30, no. 6, pp. 629–799. DOI: 10.1080/10408440008951123
8. Yazid M.F.H.A., Ta G.C., Mokhtar M. Classified chemicals in accordance with the Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals: comparison of lists of the European Union, Japan, Malaysia and New Zealand. *Saf. Health Work*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 152–158. DOI: 10.1016/j.shaw.2020.03.002
9. Eastmond D.A., Hartwig A., Anderson D., Anwar W.A., Cimino M.C., Dobrev I., Douglas G.R., Nohmi T. [et al.]. Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS Harmonized Scheme. *Mutagenesis*, 2009, vol. 24, no. 4, pp. 341–349. DOI: 10.1093/mutage/geb014
10. Dearfield K.L., Gollapudi B.B., Bemis J.C., Benz R.D., Douglas G.R., Elespuru R.K., Johnson G.E., Kirkland D.J. [et al.]. Next generation testing strategy for assessment of genomic damage: A conceptual framework and considerations. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2017, vol. 58, no. 5, pp. 264–283. DOI: 10.1002/em.22045
11. Ilyushina N.A. Genetic toxicology in hygiene. *Toksikologicheskii vestnik*, 2022, vol. 30, no. 5, pp. 271–276. DOI: 10.47470/0869-7922-2022-30-5-271-276 (in Russian).
12. Ilyushina N.A., Revazova Yu.A. Proshloe i nastoyashchee geneticheskikh issledovaniy v gigiene [Past and present of genetic research in hygiene]. *Erismanovskie chteniya – 2023. Novoe v profilakticheskoi meditsine i obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya: Materialy I Vserossiiskogo nauchnogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*, Mytishchi, November 23–24, 2023, pp. 109–110 (in Russian).
13. Aoki Y. Evaluation of in vivo mutagenesis for assessing the health risk of air pollutants. *Genes Environ.*, 2017, vol. 39, pp. 16. DOI: 10.1186/s41021-016-0064-6
14. Thomas D.N., Wills J.W., Tracey H., Baldwin S.J., Burman M., Williams A.N., Harte D.S.G., Buckley R.A., Lynch A.M. Ames test study designs for nitrosamine mutagenicity testing: qualitative and quantitative analysis of key assay parameters. *Mutagenesis*, 2024, vol. 39, no. 2, pp. 78–95. DOI: 10.1093/mutage/gead033

15. Ladeira C., Møller P., Giovannelli L., Gajski G., Haveric A., Bankoglu E.E., Azqueta A., Gerić M. [et al.]. The Comet assay as a tool in human biomonitoring studies of environmental and occupational exposure to chemicals-a systematic scoping review. *Toxics*, 2024, vol. 12, no. 4, pp. 270. DOI: 10.3390/toxics12040270

16. Hartwig A., Arand M., Epe B., Guth S., Jahnke G., Lampen A., Martus H.-J., Monien B. [et al.]. Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogen. *Arch. Toxicol.*, 2020, vol. 94, no. 6, pp. 1787–1877. DOI: 10.1007/s00204-020-02733-2

17. Chrz J., Hošíková B., Svobodová L., Očadlíková D., Kolářová H., Dvořáková M., Kejlová K., Malina L. [et al.]. Comparison of methods used for evaluation of mutagenicity/genotoxicity of model chemicals – parabens. *Physiol. Res.*, 2020, vol. 69, suppl. 4, pp. S661–S679. DOI: 10.33549/physiolres.934615

18. Adiga G.P., Ranjan B., Venkataramulu D., Krishnappa M., Ahuja V. P03-25: Predicting genotoxicity, carcinogenicity and skin sensitization of agrochemicals using OECD QSAR toolbox, Toxtree, Pred-skin and TEST. *Toxicology Letters*, 2023, vol. 384, no. 1, pp. S95. DOI: 10.1016/S0378-4274(23)00489-7

19. Benigni R. Structure-activity relationship studies of chemical mutagens and carcinogens: mechanistic investigations and prediction approaches. *Chem. Rev.*, 2005, vol. 105, no. 5, pp. 1767–1800. DOI: 10.1021/cr030049y

20. Honma M. An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure-activity relationship. *Genes Environ.*, 2020, vol. 42, pp. 23. DOI: 10.1186/s41021-020-00163-1

Khamidulina Kh.Kh., Rabikova D.N., Tarasova E.V., Sinitskaya T.A., Zamkova I.V., Nazarenko A.K. Modern approaches to the assessment and classification of the hazard posed by substances with mutagenic effects. Health Risk Analysis, 2024, no. 4, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.01.eng

Получена: 17.10.2024

Одобрена: 23.10.2024

Принята к публикации: 17.12.2024