



Егорова О.В., Илюшина Н.А.

Современные альтернативные методы исследования в генетической токсикологии (обзор литературы)

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены общие принципы оценки генотоксичности химических веществ. Основное внимание уделено альтернативным методам исследования. Обсуждается международный опыт применения альтернативных подходов и перспективы их использования в регуляторных целях.

Материалом для настоящего обзора послужили данные отечественной и зарубежной литературы, а также интернет-ресурсы в области разработки новых альтернативных методов тестирования химических веществ на генотоксичность. При поиске информации использовали базы данных ОЭСР, Scopus, Medline, Google Scholar, РИНЦ, КиберЛенинка.

Оценка генотоксичности химических веществ представляет собой сложившуюся систему, включающую целый арсенал валидированных методов, однако в настоящее время не утрачивают актуальности исследования, направленные на совершенствование существующих тестов, создание новых технологий, в том числе на основе альтернативных подходов.

В целом можно выделить три направления развития генетической токсикологии, включающих разработку новых методов тестирования на основе полногеномного секвенирования и применения технологий редактирования генома; развитие и апробацию количественной системы оценки эффектов дополнительно к существующему качественному подходу (мутагенно / не мутагенно) и анализ различных комбинаций методов тестирования на генотоксичность с целью выявления батареи тестов, обладающих большей прогностической способностью в отношении канцерогенных эффектов. Для применения разрабатываемых альтернативных моделей в регуляторных целях необходимо предоставление убедительных доказательств того, что получаемые данные являются хорошими предикторами реального ответа организма на воздействие токсикантов (генотоксикантов), требуются валидация методов, стандартизация и гармонизация протоколов исследования, внесение изменений в существующую нормативную базу.

Ключевые слова: генотоксичность; генные, хромосомные и геномные мутации; ДНК-повреждения; методы *in vivo*; альтернативные модели; ОЭСР

Для цитирования: Егорова О.В., Илюшина Н.А. Современные альтернативные методы исследования в генетической токсикологии (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(9): 1056–1061. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-1056-1061> <https://elibrary.ru/ftutuj>

Для корреспонденции: Егорова Ольга Валерьевна, e-mail: egorova.ov@fncg.ru

Участие авторов: Егорова О.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста; Илюшина Н.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 03.05.2024 / Поступила после доработки: 30.05.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 16.10.2024

Olga V. Egorova, Natalia A. Ilyushina

Modern alternative research methods in genetic toxicology (literature review)

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation

ABSTRACT

The review represents the current principles of assessment of chemicals genotoxicity. The main attention is paid to alternative research methods. The international experience of the application of alternative approaches and prospects of their use for regulatory purposes are discussed.

The data for this review were collected from the Russian and foreign literature, as well as Internet resources, concerning the development of the new alternative methods for testing chemicals for genotoxicity. The OECD database, Scopus, Medline, Google Scholar, RISC, CyberLeninka were used for the information retrieval.

Although the evaluation of genotoxicity of chemical substances is the well-established and based on the battery of validated methods, the studies for improving the existing tests and developing new technologies, including the alternative approaches, continue unabated up to now.

In general, three trends of development of genetic toxicology can be outlined, including creating of new methods based on the whole-genome sequencing and the application of genome editing technologies; implementation of quantitative system of effects assessment in addition to the existing qualitative approach (mutagenic/non-mutagenic) and testing of various combinations of genotoxicity evaluation methods to identify a battery of tests with a greater predictive activity regarding carcinogenic effects.

To use the developed alternative models for regulatory purposes, it is necessary to provide convincing evidence that the data obtained are good predictors of the organism's actual response to the effects of toxicants/genotoxicants, validation of methods, standardization, and harmonization of research protocols, and changes to the existing regulatory framework are required.

Keywords: genotoxicity; gene, chromosomal and genomic mutations; DNA damage; methods *in vivo*; alternative models; OECD

For citation: Egorova O.V., Ilyushina N.A. Modern alternative research methods in genetic toxicology (literature review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(9): 1056–1061. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-1056-1061> <https://elibrary.ru/ftutuj> (In Russ.)

For correspondence: Olga V. Egorova, e-mail: egorova.ov@fncg.ru

Contribution: Egorova O.V. — concept and design of the study, collection and analysis of literary data, writing the text; Ilyushina N.A. — concept and design of the study, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: May 3, 2024 / Revised: May 30, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: October 16, 2024

Введение

В настоящее время термин «генотоксичность» понимают как совокупность предмутационных и мутационных событий, индуцированных воздействием факторов окружающей или производственной среды, включающую влияние на целостность генетического материала в клетке, изменение структуры, информационного содержания или сегрегации ДНК, что приводит к нарушению процессов воспроизводства [1]. Основополагающие принципы сложившейся концепции оценки генотоксичности свидетельствуют о том, что объём и глубина тестирования должны определяться степенью воздействия неблагоприятного фактора на человека. При этом максимум информации должен быть получен с минимальными затратами труда и количества животных, а полное тестирование генотоксичности должно охватывать три конечные точки: генные, хромосомные и геномные мутации [2].

Сравнительный анализ сопряжённости данных, полученных при оценке мутагенной активности и канцерогенности, показал, что результаты тестов на генотоксичность могут быть использованы и для прогнозирования канцерогенного риска. Например, показано, что более 90% химических веществ, отнесённых МАИР к канцерогенам I группы, генотоксичны [3], 70% соединений, индуцирующих обратные генные мутации в тест-системе *Salmonella*/микросомы, являются канцерогенами, выявляемыми в тестах на животных [4]. Поэтому тесты на генотоксичность в ряде случаев рассматривают и как краткосрочные тесты на канцерогенность [5–7].

В целом можно выделить три направления развития генетической токсикологии, включающих разработку новых методов тестирования на основе полногеномного секвенирования и применения технологий редактирования генома [8, 9]; развитие и апробацию количественной системы оценки эффектов дополнительно к существующему качественному подходу (мутагенно / не мутагенно) [10] и анализ различных комбинаций методов тестирования на генотоксичность с целью выявления батареи тестов, обладающих большей прогностической способностью в отношении канцерогенных эффектов [11].

Альтернативные методы анализа как генотоксических, так и токсических эффектов основаны на тестах *in silico*, *in chemico*, *in vitro* и *ex vivo*. В настоящем обзоре рассмотрена оценка генотоксичности химических веществ с помощью альтернативных методов, которые были разработаны за последнее десятилетие.

Материалом для настоящего обзора послужили данные отечественной и зарубежной литературы, а также интернет-ресурсов в области разработки новых альтернативных методов тестирования химических веществ на генотоксичность. При поиске информации использовали базы данных ОЭСР, Scopus, Medline, Google Scholar, РИНЦ, КиберЛенинка. По теме публикации было найдено свыше тысячи статей. Изучение аннотаций работ показало, что наиболее релевантными из них были примерно 180 работ. При написании обзора использовано 89 публикаций.

Общие принципы оценки генотоксичности

Первоначальный скрининг *in silico* и (или) *in chemico*, предшествующий экспериментальной оценке потенциальной генотоксической активности, является полезным инструментом в случае малого количества синтезированного вещества или, при необходимости, определения приоритетности тестирования линейки синтезированных соединений. Кроме того, данный подход позволяет идентифицировать структурные особенности соединения, опосредующие мутагенный эффект, и представлять дополнительную информацию о механизмах действия.

Наибольший прогресс в создании и использовании альтернативных методов тестирования достигнут в области разработки расчётных моделей с использованием подхода

«структура — активность» [(Q)SAR], в основе которого лежит прогнозирование в зависимости от структуры вещества, его физико-химических и (эко)токсических свойств как на качественном, так и на количественном уровнях с помощью методов математической статистики. Международным сообществом под эгидой ОЭСР разработано программное обеспечение QSAR Toolbox, использование которого представляется обоснованным при ранжировании химических веществ по степени опасности и при изучении острых и отдалённых эффектов, в том числе мутагенных. Российским регистром потенциально опасных химических и биологических веществ разработаны пособия по использованию программного обеспечения QSAR Toolbox для прогнозирования мутагенности и канцерогенности химических веществ, их токсических свойств, способности вызывать кожную сенсибилизацию [12].

Как правило, на начальном этапе экспериментальной оценки генотоксичности предусмотрено использование методов *in vitro* [13]. В качестве тест-объектов в моделях *in vitro* используют клетки бактерий, теплокровных животных и человека. Метод оценки обратных генных мутаций на бактериях является одним из наиболее широко используемых и легко реализуемых тестов *in vitro* [14]. Также распространены экспериментальные подходы, основанные на выявлении генных мутаций с помощью клеток млекопитающих, например, мутаций в гене тимидинкиназы (tk) [15], генах гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (hprt) и ксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (xprt) [16], хромосомных aberrаций [17] и индукции микроядер [18]. Результаты использования батареи тестов *in vitro* демонстрируют высокую корреляцию с данными о генотоксичности и канцерогенности, полученными *in vivo* на грызунах [19].

Для определённой группы продукции химической промышленности законодательство многих стран также предусматривает необходимость исследований на генотоксичность *in vivo*, которые могут быть обязательным самостоятельным этапом тестирования или могут проводиться только в случае обнаружения мутагенной активности вещества в тестах *in vitro* [20–23]. Наиболее часто используют тесты на индукцию мутаций в соматических и половых клетках трансгенных животных [24] или хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих *in vivo* [25], ДНК-кометный анализ *in vivo* [26] и (или) микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих [21, 23, 27]. Тест на индукцию мутаций в гене фосфатидилинозитолгликана класса А (Pig-a) на эритроцитах млекопитающих, валидированный протокол которого был опубликован в 2022 г. [28], также является востребованным методом выявления потенциальных мутагенов *in vivo* [29]. Кроме того, существуют методы *in vivo*, предназначенные для выявления мутагенных эффектов в зародышевых клетках, например, тест на индукцию доминантных летальных мутаций у грызунов [30] или тест на мутации в специфических локусах мышей [31].

Заключение о наличии или отсутствии генотоксической активности нового химического вещества формируют на основании совокупных результатов тестов, предназначенных для выявления разных типов индуцированных мутаций на геномном, хромосомном и геномном уровнях, с использованием подхода «весомости доказательств», при котором данные, полученные в условиях *in vivo*, имеют приоритет над результатами *in vitro* [10].

Хотя, как правило, для ввода и обращения на рынок продукции на основе нового вещества необходим полный цикл исследований мутагенности на разных тест-объектах, включая животных, в ряде случаев оценка генотоксичности может быть ограничена исследованиями *in vitro*. Это в первую очередь относится к оценке безопасности по критерию «мутагенность» косметических средств, технических продуктов-дженериков действующих веществ пестицидов, примесей и метаболитов фармацевтических субстанций (с содержанием менее 10%), а также химических веществ, производимых в количестве менее одной тонны [32–37].

Оценка генотоксичности химических веществ представляет собой сложившуюся систему, включающую целый арсенал валидированных методов, однако в настоящее время не прекращаются исследования, направленные на совершенствование существующих тестов, создание новых технологий, в том числе на основе альтернативных подходов.

Современные тенденции развития альтернативных методов исследования

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время прослеживается устойчивая тенденция максимального сокращения количества животных в медико-биологических экспериментах и замены их использования альтернативными моделями (принцип 3R) [38]. Предлагаемые альтернативные методы помогают не только решать этические задачи, связанные с тестированием на животных, но и значительно сократить сроки исследований новых веществ (факторов), получить экономический эффект, в некоторых случаях выявить токсические эффекты на клеточном или субклеточном уровнях, а также выяснить механизм действия токсиканта. В меморандуме ЕРА от 10.09.2019 г. заявлена цель: сократить использование лабораторных животных на 30% к 2025 г. и отказаться от их применения в экспериментах к 2035 г. [39].

Результаты оценки с помощью альтернативных подходов могут быть приняты национальными регуляторными органами, как это сделано в США, Канаде и странах Европейского союза [40, 41]. Согласно Регламенту (ЕС) № 1907/2006 о регистрации, оценке, разрешении и ограничении химических веществ (REACH), возможно использование соответствующей информации об аналогах для прогнозирования свойств целевого соединения. Во избежание дублирования данных и повторного тестирования на позвоночных животных одного и того же вещества, регистрируемого разными заявителями, ЕСНА разработана система повторной оценки [42]. В рамках данной системы держателю регистрационного досье следует предоставлять данные о веществе по запросу потенциального владельца регистрации аналогичного вещества [40]. Например, результаты исследования генотоксичности аминноэтилпиперазина в тест-системе ToxTracker на основе стволовых клеток мыши были приняты ЕСНА для оценки мутагенности соединения N, N-4-триметилпиперазин-1-этиламина [43].

Ведущими организациями в области разработки и валидации альтернативных методов тестирования являются Европейское общество токсикологов по альтернативным методам (ESTIV), Европейский центр по валидации альтернативных методов (ECVAM), Итальянская ассоциация токсикологов *in vitro* (CELLTOX), Межведомственный координационный комитет по валидации альтернативных методов США (ICCVAM), Японский центр валидации альтернативных методов (JaCVAM), Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). В Российской Федерации разработкой альтернативных методов исследования токсичности занимаются отдельные научно-исследовательские коллективы [44–46].

Количество химических веществ, для которых отсутствуют или ограничены экспериментальные токсикологические данные, велико, поэтому для определения приоритетов оценки риска и (или) получения информации об их потенциальной опасности активно развиваются новые интегрированные подходы, основанные на методологиях с высокой производительностью без использования лабораторных животных (new approach methodologies, или non-animal approaches (NAMs)) [47, 48]. NAMs не обязательно базируются на вновь разработанных методах, скорее, новым является их применение для принятия нормативных решений или для замены традиционных тестов.

Так, Raiane R. Diniz с соавт. предложена модель, включающая совокупность методов *in silico* и *in vitro*, для оценки

риска фотомутагенности и фототоксичности агрохимикатов [49]. Показана возможность использования комбинации методов на генотоксичность (тест Эймса и ДНК-кометный анализ) для прогнозирования канцерогенной активности противопаразитарных средств [11]. Для лучшей имитации метаболических превращений *in vitro*, которым могут подвергаться тестируемые соединения в организме животных, изучают возможность использования новых клеточных линий гепатоцитов человека, полученных на основе трансформации фибробластов [50], эмбриональных или плюрипотентных стволовых клеток [51, 52].

С использованием шести линий эмбриональных стволовых клеток мыши, меченных флуорофорами, разработана коммерческая высокопроизводительная тест-система ToxTracker® на основе проточной цитометрии и анализа изображений для одновременного обнаружения *in vitro* нескольких ключевых эффектов, индуцируемых генотоксикантами [53, 54]. Применение флуоресцентных репортёрных клеток, объединённых в одном анализе, позволяет выявлять агенты, нарушающие клеточный цикл, индуцирующие повреждение ДНК и белков, развитие окислительного стресса, апоптоза, полиплоидии и др. В ходе межлабораторных испытаний данная тест-система была валидирована. Соответствующее руководство ОЭСР, описывающее методологию оценки химических веществ, находится в стадии разработки [55].

Ещё одной высокопроизводительной коммерческой платформой для выявления нескольких генотоксических эффектов (двухпочечных разрывов ДНК, клеточной гибели, митотических клеток и полоплоидизации) на основе проточной цитометрии является тест-система Multiflow®, которая была апробирована в нескольких лабораториях [56, 57]. В работе [58] сообщалось о применении искусственного интеллекта для повышения её прогностической способности.

Технологии машинного обучения были использованы при анализе изображений конфокальной микроскопии после специфического окрашивания различных клеточных структур: кинетохоров для выявления анеупloidности и кластогенности, двухпочечных разрывов (γH2AX), парилирования ДНК (поли-АДФ-рибозилирования) [59].

За последнее десятилетие использование трёхмерных (3D) тканевых структур в тестировании на генотоксичность также неуклонно растёт. Наибольший прогресс достигнут в разработке надёжных протоколов на основе эквивалентов тканей кожи, дыхательных путей и печени [60–63].

Например, разработан и валидирован в лабораториях США, ЕС и Китая микроядерный тест на основе 3D-модели кожи человека EpiSkin™ [64]. Также предложена тест-система на основе 3D-сфероидов клеток печени HepG2 для учёта индукции микроядер в условиях цитокинетического блока, которая апробирована на модельных промутагенах: бенз(а)пирене, 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо-(4,5-b)-пиридине. При этом частота индуцированных микроядер при одинаковых концентрациях, выявляемая в 3D-сфероидах, была в два раза выше по сравнению с эффектами, наблюдаемыми в 2D-монослое [61].

Для оценки (гено)токсичности при ингаляционном пути поступления токсикантов разрабатывают модели на основе тканевых эквивалентов слизистой оболочки дыхательных путей человека, которые остаются стабильными в культуре в течение нескольких месяцев [65]. В настоящее время доступны две коммерческие тест-системы на основе реконструированных 3D-моделей дыхательных путей человека: MucilAir™ производства Epithelix Sàrl (Швейцария) и EpiAirway™ производства MatTek Corporation (США). С помощью этих тест-систем показана возможность выявления ДНК-повреждающего действия метилметансульфоната, циклофосамида и 4-нитрохинолон-N-оксида в ДНК-кометном анализе [66, 67].

С использованием технологий редактирования генома CRISPR/Cas9, TALEN и ZFN консорциумом лабораторий,

возглавляемым Национальным институтом медицинских наук Японии (NIHS), получено 135 мутантных линий клеток ТК6 путём нокаута определённых генов, белковые продукты которых участвуют в репарации, репликации, рекомбинации ДНК. Отдельные мутантные линии клеток ТК6 продемонстрировали чувствительность или толерантность к определённому мутагену. По мнению авторов, использование мутантных культур ТК6 будет способствовать выяснению механизмов поддержания стабильности генома [68].

ДНК-аддукты рассматривают в качестве идеальных биомаркёров для оценки воздействия генотоксиканта на организм человека и контроля воздействия потенциальных канцерогенных и генотоксичных соединений, а также для разработки мероприятий по оценке риска [69, 70]. Развитие МАЛДИ масс-спектрометрии послужило толчком к возникновению нового направления оценки ДНК-повреждающего действия токсикантов, а именно «аддуктомики», позволяющей на молекулярном уровне исследовать образование, устойчивость и репарацию аддуктов химических соединений с ДНК [71].

Например, в работе Nemerugsk с соавт. было идентифицировано 90 аддуктов ДНК *in vitro* с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. Показана применимость 12 аддуктов в качестве генотоксических биомаркёров при прогнозировании риска развития колоректального рака, связанного с потреблением красного мяса [72]. В другом исследовании сообщалось об использовании масс-спектрометрии с количественным изотопным разведением основного аддукта для идентификации и количественного определения аддуктов ДНК ацилфульвена или иллудина S в клеточных линиях рака толстой кишки [73].

Одним из активно развивающихся направлений для обнаружения ранних биомаркёров генотоксического действия *in vitro* является транскрипционное профилирование [74–76]. Например, Li с соавт. на основе анализа транскрипционной активности генов при действии 28 веществ с известной генотоксической активностью на лимфобластоидные клетки ТК6 разработали панель транскриптомных биомаркёров 65 генов (TGx-28.65), позволяющих выявить ДНК-повреждающую активность химических факторов. Авторами также предложена схема тестирования соединений, индуцирующих хромосомные нарушения, с помощью панели TGx-28.65. Такая схема, вероятно, позволит избежать длительных и дорогостоящих исследований с учётом высокой доли ложноположительных результатов, характерных для метода оценки хромосомных aberrаций [77, 78].

Для выявления негенотоксичных гепатоканцерогенов предложен классификатор, разработанный на основе оценки транскрипционной сигнатуры 54 генов, активность которых проанализирована при краткосрочной экспозиции известными канцерогенами в экспериментах *in vivo* [79].

Министерство здравоохранения Канады в рамках создания эффективной схемы оценки на генотоксичность

in vitro предложило ступенчатый подход с использованием нескольких альтернативных методов. Первый этап включает прогнозирование биодоступности и генотоксичности исходного соединения *in silico* с учётом порога токсикологической опасности. Далее проводят серию исследований *in vitro* для выявления всех потенциальных генотоксических эффектов, включая тест Эймса (Ames II), учёт повреждённый ДНК и индукции окислительного стресса (CometChip® и MultiFlow®), микроядерный тест (MicroFlow®) и анализ транскрипционных биомаркёров с помощью платформы TGx-DDI. Далее рассчитывают реперные (пороговые) концентрации (benchmark concentration) и проводят экстраполяцию данных для расчёта доз *in vivo* с помощью программного обеспечения PROAST и платформы IVIVE соответственно [80].

Таким образом, в многочисленных исследованиях подтверждена обоснованность концепции на основе совокупности тестов *in silico*, *in chemico*, *in vitro* и *ex vivo*, показана её потенциальная применимость для идентификации опасности и приоритизации химических веществ, повышения значимости доказательств или для заполнения пробелов в данных, полученных при тестировании на животных [11, 41, 77, 81–84]. Хотя центральная роль в NAM-концепции отведена методам *in vitro*, полагают, что методы *in silico* и *in chemico* можно применять для оценки физико-химических и метаболических параметров соединения и его метаболитов, прогнозирования продолжительности их жизни и (или) механизмов действия и потенциальных неблагоприятных эффектов [85–88]. NAM-подход не только эффективен при оценке безопасности химических факторов, но и, как полагают, имеет особое значение в разработке и гармонизации методов тестирования на генотоксичность наноматериалов, поскольку предоставляет дополнительную информацию о механизмах их действия [67, 89].

Заключение

В настоящее время данные, полученные на животных, часто имеют больший вес при оценке токсикологической (в том числе генотоксической) опасности, чем результаты, полученные альтернативными методами, хотя анализ множества данных свидетельствует о пригодности таких методов как дающих достаточно точные доказательства неблагоприятного воздействия на различные мишени.

Для применения разрабатываемых альтернативных моделей в регуляторных целях необходимо предоставление убедительных доказательств того, что получаемые данные являются хорошими предикторами реального ответа организма на воздействие токсикантов (генотоксикантов). Также требуется валидация методов, стандартизация и гармонизация протоколов исследований, внесение изменений в существующую нормативную базу.

Литература

(п.п. 1, 3–11, 13–43, 47–89 см. References)

- Дурнев А.Д., Жанатаев А.К. Актуальные аспекты генетической токсикологии лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022; 12(1): 90–109. <https://doi.org/10.30895/1991-29192022-12-1-90-109> <https://elibrary.ru/lezoao>
- 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> <https://elibrary.ru/lyvxpb>
- Раздольский А.Н., Григорьев В.Ю., Ярков А.В., Григорьева Л.Д., Стрехова Н.Н., Казаченко В.П. и др. Классификационные QSAR модели субстратной активности химических соединений по отношению к р-гликопротеину на базе спектра межатомных внутримолекулярных взаимодействий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021; (6): 97–103. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13238> <https://elibrary.ru/yynxex>
- Суяхчев В.С., Иванов С.М., Филимонов Д.А., Пороиков В.В. Альтернативные методы исследования. Компьютерная оценка острой токсичности для грызунов. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; (4): 4. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-04-04> <https://elibrary.ru/nysiby>
- Гусева Е.А., Николаева Н.И., Филин А.С., Савостикова О.Н. Сравнительная оценка математических моделей прогнозирования острой токсичности химических веществ. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 816–823. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-816-823> <https://elibrary.ru/rwtbtp>

References

- WHO. Chapter 4. Hazard Identification and Characterization: Toxicological and Human Studies of Environmental Health Criteria 240 (EHC 240); 2020. Available at: <https://who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section4-5-genotoxicity.pdf>
- Durnev A.D., Zhanataev A.K. Relevant aspects of drug genetic toxicology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv*. 2022; 12(1): 90–109. <https://doi.org/10.30895/1991-29192022-12-1-90-109> <https://elibrary.ru/lezoao> (in Russian)
- Waters M.D., Stack H.F., Jackson M.A. Genetic toxicology data in the evaluation of potential human environmental carcinogens. *Mutat. Res.* 1999; 437(1): 21–49. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(99\)00037-x](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00037-x)
- Zeiger E. Identification of rodent carcinogens and noncarcinogens using genetic toxicity tests: premises, promises, and performance. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1998; 28(2): 85–95. <https://doi.org/10.1006/rtp.1998.1234>
- Douglas G.R., Blakey D.H., Clayson D.B. International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC working paper No. 5. Genotoxicity tests as predictors of carcinogens: an analysis. *Mutat. Res.* 1988; 196(1): 83–93. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(88\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0165-1110(88)90029-2)
- Kang S.H., Kwon J.Y., Lee J.K., Seo Y.R. Recent advances in *in vivo* genotoxicity testing: prediction of carcinogenic potential using comet and micronucleus assay in animal models. *J. Cancer Prev.* 2013; 18(4): 277–88. <https://doi.org/10.15430/jcp.2013.18.4.277>
- DeMarini D.M. The role of genotoxicity in carcinogenesis. In: Baan R.A., Stewart B.W., Straif K., eds. *Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
- Luan Y., Honma M. Genotoxicity testing and recent advances. *Genome Instab. Dis.* 2022; 3(1): 1–21. <https://doi.org/10.1007/s42764-021-00058-7>
- Dearfield K.L., Gollapudi B.B., Bemis J.C., Benz R.D., Douglas G.R., Elespuru K.K., et al. Next generation testing strategy for assessment of genomic damage: A conceptual framework and considerations. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017; 58(5): 264–83. <https://doi.org/10.1002/em.22045>
- Menz J., Götz M.E., Gündel U., Gürtler R., Herrmann K., Hessel-Pras S., et al. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose-response data. *Arch. Toxicol.* 2023; 97(9): 2303–28. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03553-w>
- Liu Q., Lei Z., Zhu F., Ihsan A., Wang X., Yuan Z. A novel strategy to predict carcinogenicity of antiparasitics based on a combination of DNA lesions and bacterial mutagenicity tests. *Front. Public Health.* 2017; 5: 288. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00288>
- Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Application of OECD QSAR toolbox software for predicting the mutagenic effects of chemicals. *Toxikologicheskii vestnik*. 2022; 30(6): 403–13. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-403-413> <https://elibrary.ru/lyvxp> (in Russian)
- OECD. Overview of the set of OECD genetic toxicology test guidelines and updates performed in 2014–2015 in OECD series on testing and assessment. No. 238. Paris: OECD Publishing; 2017: 1–70. Available at: <https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO%282016%2933/en/pdf>
- OECD Library. Test № 471: Bacterial reverse mutation test; 2020. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en
- OECD Library. Test № 490: *In vitro* mammalian cell gene mutation tests using the thymidine kinase gene; 2015. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-490-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-thymidine-kinase-gene_9789264242241-en
- OECD Library. Test № 476: *In vitro* mammalian cell gene mutation tests using the HPRT and XPRT genes; 2016. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-hprt-and-xprt-genes_9789264264809-en
- OECD Library. Test № 473: *In vitro* mammalian chromosomal aberration test; 2016. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-473-in-vitro-mammalian-chromosomal-aberration-test_9789264264649-en
- OECD Library. Test № 487: *In vitro* mammalian cell micronucleus test; 2023. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_9789264264861-en
- Kirkland D., Reeve L., Gatehouse D., Vanparys P. A core *in vitro* genotoxicity battery comprising the Ames test plus the *in vitro* micronucleus test is sufficient to detect rodent carcinogens and *in vivo* genotoxins. *Mutat. Res.* 2011; 721(1): 27–73. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.12.015>
- European Commission (EC). Commission Regulation (EU) No. 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) № 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market; 2013.
- ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R. 7a: Endpoint specific guidance; 2017.
- ECHA. Guidance on the Biocidal Products Regulation, Volume III: Human health, Part A: Information requirements; 2022.
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. *EFSA J.* 2011; 9(9): 2379. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2379>
- OECD Library. Test № 488: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays; 2022. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-488-transgenic-rodent-somatic-and-germ-cell-gene-mutation-assays_9789264203907-en
- OECD Library. Test № 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test [OECD TG 475]; 2016. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-475-mammalian-bone-marrow-chromosomal-aberration-test_9789264264786-en
- OECD Library. Test № 489: *In vivo* mammalian alkaline comet assay; 2016. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay_9789264264885-en
- OECD Library. Test № 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test; 2016. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_9789264264762-en
- OECD Library. Test № 470: Mammalian Erythrocyte Pig-a Gene Mutation Assay; 2022. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-470-mammalian-erythrocyte-pig-a-gene-mutation-assay_4faea90e-en
- Robison T.W., Heflich R.H., Manjanatha M.G., Elespuru R., Atrakchi A., Mei N., et al. Appropriate *in vivo* follow-up assays to an *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) test positive investigational drug candidate (active pharmaceutical ingredient), drug-related metabolite, or drug-related impurity. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2021; 868–9: 503386. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503386>
- OECD Library. Test № 478: Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test; 1984. Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-478-genetic-toxicology-rodent-dominant-lethal-test_9789264071360-en
- OECD Library. Test № 485: Genetic toxicology, Mouse Heritable Translocation Assay; 1986. Available at: https://oecd-ilibrary.org/environment/test-no-485-genetic-toxicology-mouse-heritable-translocation-assay_9789264071506-en
- Regulation (EC) No 1223/2009 European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products; 2009.
- WHO. Determination of equivalence for public health pesticides and pesticide products. Report of a WHO consultation. Geneva; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254751/1/WHO-HTM-NTD-WHOPE5-2017.1-eng.pdf>
- Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides. FAO Plant Production and Protection Paper 228. First edition – third revision. Geneva: WHO Press; 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246192/WHO-HTM-NTD-WHOPE5-2016.4-eng.pdf>
- ICH M7(R2). Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk – Step 5. 19/07/2023/ Reference Number: EMA/CHMP/ICH/83812/2013; 2023.
- FDA. Safety Testing of Drug Metabolites; 2020. Available at: <https://fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-testing-drug-metabolites>
- FDA. M3(R2). Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; 2010. Available at: <https://fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m3r2-nonclinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-and-marketing-authorization>
- Van der Zalm A.J., Barroso J., Browne P., Casey W., Gordon J., Henry T.R., et al. A framework for establishing scientific confidence in new approach methodologies. *Arch. Toxicol.* 2022; 96(11): 2865–79. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03365-4>
- US Environmental Protection Agency Memorandum. Directive to regulatory efforts to reduce animal testing. Washington; 2019. Available at: <https://epa.gov/sites/default/files/2019-09/documents/image2019-09-09-231249.pdf>
- Stucki A.O., Barton-Maclaren T.S., Bhuller Y., Henriquez J.E., Henry T.R., Him C., et al. Use of new approach methodologies (NAMs) to meet regulatory requirements for the assessment of industrial chemicals and pesticides for effects on human health. *Front. Toxicol.* 2022; 4: 964553. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.964553>
- Fortin A.V., Long A.S., Williams A., Meier M.J., Cox J., Pinsonnault C., et al. Application of a new approach methodology (NAM)-based strategy for genotoxicity assessment of data-poor compounds. *Front. Toxicol.* 2023; 5: 1098432. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1098432>
- ECHA. Read-across assessment framework (RAAF); 2017.
- ECHA. Registration dossier – N,N,4-trimethylpiperazine-1-ethylamine; 2019. Available at: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/27533/7/7/1>
- Razdolskii A.N., Grigor'ev V.Yu., Yarkov A.V., Grigoreva L.D., Strakhova N.N., Kazachenko V.P., et al. Classification QSAR models of substrate activity of chemical relative to p-glycoprotein based on the spectrum of interatomic intramolecular interaction. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2021; (6): 97–103. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13238> <https://elibrary.ru/yynxec> (in Russian)
- Sukhachev V.S., Ivanov S.M., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Alternative methods of studies. Computer-aided estimation of rodents acute toxicity. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2019; (4): 4. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-04-04> <https://elibrary.ru/nysiby> (in Russian)
- Guseva E.A., Nikolaeva N.I., Filin A.S., Savostikova O.N. Comparative evaluation of mathematical models for predicting acute toxicity of chemicals. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 816–23. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-816-823> <https://elibrary.ru/trwbtp> (in Russian)
- Kavlock R.J., Bahadori T., Barton-Maclaren T.S., Gwinn M.R., Rasenberg M., Thomas R.S. Accelerating the pace of chemical risk assessment. *Chem. Res. Toxicol.* 2018; 31(5): 287–90. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00339>
- Magurany K.A., Chang X., Clewell R., Coecke S., Haugabrooks E., Marty S. A pragmatic framework for the application of new approach methodologies in one health toxicological risk assessment. *Toxicol. Sci.* 2023; 192(2): 155–77. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad012>
- Diniz R.R., Domingos T.F.S., Pinto G.R., Cabral L.M., de Pádula M., de Souza A.M.T. Use of *in silico* and *in vitro* methods as a potential new approach methodologies (NAMs) for (photo)mutagenicity and phototoxicity risk assessment of agrochemicals. *Sci. Total. Environ.* 2023; 904: 167320. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167320>

Review article

50. Liu W., Xi J., Cao Y., You X., Chen R., Zhang X., et al. An adaption of human-induced hepatocytes to *in vitro* genetic toxicity tests. *Mutagenesis*. 2019; 34(2): 165–71. <https://doi.org/10.1093/mutage/gy041>
51. Chapin R.E., Stedman D.B. Endless possibilities: stem cells and the vision for toxicology testing in the 21st century. *Toxicol. Sci.* 2009; 112(1): 17–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp202>
52. Kang K.S., Trosko J.E. Stem cells in toxicology: fundamental biology and practical considerations. *Toxicol. Sci.* 2011; 120(Suppl. 1): S269–89. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq370>
53. Hendriks G., Derr R.S., Misovic B., Morolli B., Calléja F.M., Vrieling H. The extended ToxTracker assay discriminates between induction of DNA damage, oxidative stress, and protein misfolding. *Toxicol. Sci.* 2016; 150(1): 190–203. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv323>
54. Wills J.W., Halkes-Wellstead E., Summers H.D., Rees P., Johnson G.E. Empirical comparison of genotoxic potency estimations: the *in vitro* DNA-damage ToxTracker endpoints versus the *in vivo* micronucleus assay. *Mutagenesis*. 2021; 36(4): 311–20. <https://doi.org/10.1093/mutage/geab020>
55. Available at: <https://toxys.com/toxtracker-suite>
56. Wilde S., Dambowsky M., Hempt C., Sutter A., Queisser N. Classification of *in vitro* genotoxicants using a novel multiplexed biomarker assay compared to the flow cytometric micronucleus test. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017; 58(9): 662–77. <https://doi.org/10.1002/em.22130>
57. Bryce S.M., Bernacki D.T., Bemis J.C., Spellman R.A., Engel M.E., Schuler M., et al. Interlaboratory evaluation of a multiplexed high information content *in vitro* genotoxicity assay. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017; 58(3): 146–61. <https://doi.org/10.1002/em.22083>
58. Dertinger S.D., Kravak A.R., Wheeldon R.P., Bernacki D.T., Bryce S.M., Hall N., et al. Predictions of genotoxic potential, mode of action, molecular targets, and potency via a tiered Multiflow[®] assay data analysis strategy. *Environ. Mol. Mutagen.* 2019; 60(6): 513–33. <https://doi.org/10.1002/em.22274>
59. Winkelbeiner N., Wandt V.K., Ebert F., Lossow K., Bankoglu E.E., Martin M., et al. A multi-endpoint approach to base excision repair incision activity augmented by PARylation and DNA damage levels in mice: impact of sex and age. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6600. <https://doi.org/10.3390/ijms21186600>
60. Alépée N., Bahinski A., Daneshian M., De Wever B., Fritsche E., Goldberg A., et al. State-of-the-art of 3D cultures (organs-on-a-chip) in safety testing and pathophysiology. *ALTEX*. 2014; 31(4): 441–77. <https://doi.org/10.14573/alte.1406111>
61. Shah U.K., Mallia J.O., Singh N., Chapman K.E., Doak S.H., Jenkins G.J.S. A three-dimensional *in vitro* HepG2 cells liver spheroid model for genotoxicity studies. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2018; 825: 51–8. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.12.005>
62. Augustyniak J., Bertero A., Coccini T., Baderna D., Buzanska L., Caloni F. Organoids are promising tools for species-specific *in vitro* toxicological studies. *J. Appl. Toxicol.* 2019; 39(12): 1610–22. <https://doi.org/10.1002/jat.3815>
63. Weinhart M., Hocke A., Hippenstiel S., Kurreck J., Hedtrich S. 3D organ models – revolution in pharmacological research? *Pharmacol. Res.* 2019; 139: 446–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.002>
64. Chen L., Li N., Liu Y., Faquet B., Alépée N., Ding C., et al. A new 3D model for genotoxicity assessment: EpiSkin[™] micronucleus assay. *Mutagenesis*. 2021; 36(1): 51–61. <https://doi.org/10.1093/mutage/geaa003>
65. Reus A., Staal Y., van Triel J., van Acker F., Kuper Human F. 3D airway models to explore *in vivo* inhalation. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 3089.
66. Pfuhrer S., van Benthem J., Curren R., Doak S.H., Dusinska M., Hayashi M., et al. Use of *in vitro* 3D tissue models in genotoxicity testing: Strategic fit, validation status and way forward. Report of the working group from the 7th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2020; 850–851: 503135. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503135>
67. Pfuhrer S., Fellows M., van Benthem J., Corvi R., Curren R., Dearfield K., et al. *In vitro* genotoxicity test approaches with better predictivity: summary of an IWGT workshop. *Mutat. Res.* 2011; 723(2): 101–7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.03.013>
68. National Institute of Health Sciences. TK6 Mutants Consortium. National Institute of Health Sciences; 2019. Available at: <http://nihs.go.jp/dgm/tk6.html>
69. Boysen G., Nookaew I. Current and future methodology for quantitation and site-specific mapping the location of DNA adducts. *Toxics*. 2022; 10(2): 45. <https://doi.org/10.3390/toxics10020045>
70. Swenberg J.A., Lu K., Moeller B.C., Gao L., Upton P.B., Nakamura J., et al. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicol. Sci.* 2011; 120(Suppl. 1): S130–45. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq371>
71. Balbo S., Turesky R.J., Villalta P.W. DNA adductomics. *Chem. Res. Toxicol.* 2014; 27(3): 356–66. <https://doi.org/10.1021/tx4004352>
72. Hemeryck L.Y., Rombouts C., De Paepe E., Vanhaecke L. DNA adduct profiling of *in vitro* colonic meat digests to map red vs. white meat genotoxicity. *Food Chem. Toxicol.* 2018; 115: 73–87. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.032>
73. Pietsch K.E., van Midwoud P.M., Villalta P.W., Sturla S.J. Quantification of acylfulvene- and illudin S-DNA adducts in cells with variable bioactivation capacities. *Chem. Res. Toxicol.* 2013; 26(1): 146–55. <https://doi.org/10.1021/tx300430r>
74. Thomas R.S., Wesselkamper S.C., Wang N.C., Zhao Q.J., Petersen D.D., Lambert J.C., et al. Temporal concordance between apical and transcriptional points of departure for chemical risk assessment. *Toxicol. Sci.* 2013; 134(1): 180–94. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft094>
75. Farmahin R., Williams A., Kuo B., Chepelev N.L., Thomas R.S., Barton-Maclaren T.S., et al. Recommended approaches in the application of toxicogenomics to derive points of departure for chemical risk assessment. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(5): 2045–65. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1886-5>
76. Yauk C.L., Cheung C., Barton-Maclaren T.S., Boucher S., Bourdon-Lacombe J., Chauhan V., et al. Toxicogenomic applications in risk assessment at Health Canada. *Curr. Opin. Toxicol.* 2019; 18: 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.02.005>
77. Li H.H., Chen R., Hyduke D.R., Williams A., Frötschl R., Ellinger-Ziegelbauer H., et al. Development and validation of a high-throughput transcriptomic biomarker to address 21st century genetic toxicology needs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114(51): E10881–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714109114>
78. Li H.H., Yauk C.L., Chen R., Hyduke D.R., Williams A., Frötschl R., et al. TGx-DDI, a transcriptomic biomarker for genotoxicity hazard assessment of pharmaceuticals and environmental chemicals. *Front. Big Data*. 2019; 2: 36. <https://doi.org/10.3389/fdata.2019.00036>
79. Pérez L.O., González-José R., García P.P. Prediction of non-genotoxic carcinogenicity based on genetic profiles of short-term exposure assays. *Toxicol. Res.* 2016; 32(4): 289–300. <https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.4.289>
80. Felter S.P., Bhat V.S., Botham P.A., Bussard D.A., Casey W., Hayes A.W., et al. Assessing chemical carcinogenicity: hazard identification, classification, and risk assessment. Insight from a Toxicology Forum state-of-the-science workshop. *Crit. Rev. Toxicol.* 2021; 51(8): 653–94. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.2003295>
81. Moffat I., Chepelev N., Labib S., Bourdon-Lacombe J., Kuo B., Buick J.K., et al. Comparison of toxicogenomics and traditional approaches to inform mode of action and points of departure in human health risk assessment of benzo[a]pyrene in drinking water. *Crit. Rev. Toxicol.* 2015; 45(1): 1–43. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.973934>
82. Cho E., Buick J.K., Williams A., Chen R., Li H.H., Corton J.C., et al. Assessment of the performance of the TGx-DDI biomarker to detect DNA damage-inducing agents using quantitative RT-PCR in TK6 cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 2019; 60(2): 122–33. <https://doi.org/10.1002/em.22257>
83. Buick J.K., Williams A., Gagné R., Swartz C.D., Recio L., Ferguson S.S., et al. Flow cytometric micronucleus assay and TGx-DDI transcriptomic biomarker analysis of ten genotoxic and non-genotoxic chemicals in human HepaRG[™] cells. *Genes. Environ.* 2020; 42: 5. <https://doi.org/10.1186/s41021-019-0139-2>
84. Buick J.K., Williams A., Meier M.J., Swartz C.D., Recio L., Gagné R., et al. A modern genotoxicity testing paradigm: integration of the high-throughput CometChip[®] and the TGx-DDI transcriptomic biomarker in human HepaRG[™] cell cultures. *Front. Public Health*. 2021; 9: 694834. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.694834>
85. Pradeep P., Patlewicz G., Pearce R., Wambaugh J., Wetmore B., Judson R. Using chemical structure information to develop predictive models for *in vitro* toxicokinetic parameters to inform high-throughput risk-assessment. *Comput. Toxicol.* 2020; 16: 10.1016/j.comtox.2020.100136. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100136>
86. Pradeep P., Friedman K.P., Judson R. Structure-based QSAR models to predict repeat dose toxicity points of departure. *Comput. Toxicol.* 2020; 16(November 2020): 10.1016/j.comtox.2020.100139. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100139>
87. Tennant R.E., Guesné S.J., Canipa S., Cayley A., Drewe W.C., Honma M., et al. Extrapolation of *in vitro* structural alerts for mutagenicity to the *in vivo* endpoint. *Mutagenesis*. 2019; 34(1): 111–21. <https://doi.org/10.1093/mutage/gy030>
88. Zang Q., Mansouri K., Williams A.J., Judson R.S., Allen D.G., Casey W.M., et al. *In silico* prediction of physicochemical properties of environmental chemicals using molecular fingerprints and machine learning. *J. Chem. Inf. Model.* 2017; 57(1): 36–49. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00625>
89. Doak S.H., Andreoli C., Burgum M.J., Chaudhry Q., Bleeker E.A.J., Bossa C., et al. Current status and future challenges of genotoxicity OECD Test Guidelines for nanomaterials: a workshop report. *Mutagenesis*. 2023; 38(4): 183–91. <https://doi.org/10.1093/mutage/gead017>

Сведения об авторах

Егорова Ольга Валерьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: egorova.ov@fnccg.ru

Илюшина Наталья Алексеевна, доктор биол. наук, зав. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: ilushina.na@fnccg.ru

Information about the authors

Olga V. Egorova, MD, PhD, leading researcher of the Dept. of Genetic Toxicology of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4748-8771> E-mail: egorova.ov@fnccg.ru

Natalia A. Ilyushina, MD, PhD, DSci., head of the Dept. of Genetic Toxicology of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9122-9465>