

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КАНЦЕРОГЕННОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПЕСТИЦИДОВ – ГЕНЕРИКОВ С ПОМОЩЬЮ КРАТКО- И СРЕДНЕСРОЧНЫХ ТЕСТОВ

Е.А. Баглей, доктор мед. наук, Н.Н. Недопитанская, кандидат биол. наук,

Е.В. Решавская, В.С. Лисовская

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И.Медведя МЗ Украины», г. Киев

РЕЗЮМЕ. *Цель.* Определить возможности использования кратко- и среднесрочных тестов для идентификации канцерогенности технических продуктов пестицидов – генериков.

Материалы и методы. *Аналитический обзор* литературных данных и методических материалов международных и национальных агентств по использованию альтернативных методов идентификации канцерогенности химических веществ в оценке их онкогенного риска.

Результаты. *Предложен методический подход* идентификации канцерогенности технических продуктов пестицидов – генериков, который заключается в выявлении возможности экстраполяции литературных данных о канцерогенности веществ, полученных в хронических экспериментах, на исследуемый технический продукт. На первом этапе проводится детальный анализ данных литературы об изучении прототипа этого пестицида. Определяется возможность канцерогенного и генотоксического действия данного вещества и его близких аналогов. Устанавливаются органы-мишени, механизм канцерогенеза и его биомаркеры, сроки их выявления, дозы, в которых проявляется онкогенный эффект, наличие минимальной эффективной (LOEL) и недействующей (NOEL), допустимой суточной дозы (ДСД), оценка онкогенного риска использования данного пестицида для человека и наличие существующих эпидемиологических данных. На втором этапе проводится анализ примесей на наличие генотоксикантов, оценивается их потенциальный вклад в увеличение онкогенного риска пестицида-генерика для человека. На третьем этапе проводится сравнительная оценка их токсикологических параметров, мутагенной активности. Для пестицидов, прототипы которых обладают канцерогенной активностью, проводится экспериментальное подтверждение безопасных уровней с помощью кратко- и среднесрочных тестов, с целью выявления характерных для этого вещества или химического класса, биомаркеров механизма канцерогенеза. Рассматривается ряд экспериментальных моделей. Приводятся ограничения возможности использования данного методического подхода.

Вывод. *Выявленный в эксперименте эффект* должен рассматриваться в комплексе всей полученной информации с использованием принципа весомости доказательств, так как существующие альтернативные тесты, на данный момент, не имеют самостоятельного значения.

Ключевые слова: *пестициды, технические продукты, канцерогенность, альтернативные тесты.*

Важной составляющей оценки безопасности применения пестицидов и агрохимикатов является определение потенциального канцерогенного риска их использования для человека. В основе такой оценки лежит идентификация и характеристика опасности данного фактора [1-4].

Согласно определению Международного Агентства по Изучению Рака (IARC), ключевой критерий канцерогенного эффекта изучаемого фактора — это увеличение частоты злокачественных опухолей или доброкачественных новообразований, которые являются их предшественниками, при воздействии этого фактора на организм человека и животных [5]. Оценка канцерогенности проводится на основании комплексного анализа результатов экспериментальных и эпидемиологических исследований в соответствии с принципами Международного Агентства по Изучению Рака. Поскольку объем эпидемиологических исследований при оценке канцерогенности новой молекулы пестицида недостаточен, заключение основывается на результатах хронических экспериментов на двух видах животных и изучении механизма выявленного канцерогенного эффекта.

IARC, OECD разработана методология проведения хронических экспериментов на животных, которая принята за основу во всех странах мира [6,7]. Исследования химического вещества осуществляется в трех дозах на двух видах грызунов: обычно SPF крысы и мыши, по 60 самцов и самок в группе в течение двух лет. По окончании экспозиции проводятся гистоморфологические исследования. Таким образом, в экспериментах используется не менее 960 животных. Длительность эксперимента более 3 лет, стоимость — более 3 млн долларов. К тому же, в последнее время появились научно обоснованные предложения по увеличению длительности эксперимента и количества животных в группах.

Все новые пестициды допускаются к использованию после проведения необходимого объема токсикологических исследований, которые включают изучение канцерогенности в хронических экспериментах на двух видах животных. Эти исследования проводятся в соответствии с требованиями хорошей лабораторной практики и методических указаний (OECD 451, EPA, EC и др.) на базе протокола Международного Агенства по Изучению Рака. За период применения этих пести-

цидов накапливаются научные данные об их поведении в окружающей среде и воздействии на организм человека, механизме канцерогенного действия, метаболизме, биомаркерах канцерогенеза, оценки онкогенного риска, эпидемиологические данные.

Технология производства одних и тех же пестицидов разными предприятиями может существенно отличаться, а их технический продукт может иметь другой состав примесей. Поэтому оценка безопасного применения таких пестицидов-генериков основывается на доказательствах их идентичности оригинальному продукту, что позволяет экстраполировать имеющиеся литературные данные о канцерогенности вещества.

В настоящее время методические подходы для оценки онкогенного риска химических веществ разработаны в ряде стран [8-10]. Предлагается использование альтернативных хроническим экспериментам методов исследования [11-15]. Применение этих тестов соответствует требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей и позволяют провести оценку онкогенной опасности на меньшем количестве животных.

Общий принцип предлагаемого методического подхода заключается в выявлении возможности экстраполяции литературных данных о канцерогенности вещества, полученных в хронических экспериментах, на исследуемый технический продукт путем анализа примесей на наличие генотоксикантов, сравнительной оценки их токсикологических параметров, мутагенной активности и экспериментального подтверждения безопасных уровней с помощью характерных для этого вещества или химического класса биомаркеров механизма канцерогенеза.

В ходе исследований устанавливается:

- Идентификация канцерогенных свойств химического вещества, которое является прототипом и эталоном для пестицида — генерика на основании данных литературы.
- Наличие примесей — генотоксикантов, канцерогенов и других биологически активных соединений в составе технического продукта пестицида, которые могут повлиять на канцерогенность основного вещества.
- Сходство токсикологических параметров вещества прототипа и технического продукта генерика.
- Идентификация недействующего уровня (NOEL) генерика с помощью характерных для этого вещества или химического класса, биомаркеров механизма канцерогенеза.
- Экстраполяция литературных данных о кан-

церогенности вещества, полученных в хронических экспериментах, на исследуемый технический продукт и оценка опасности его применения.

Эти методические подходы не могут быть использованы при оценке онкогенной опасности пестицидов-генериков в следующих случаях:

1. Пестициды с высоким уровнем экспозиции для человека.
2. Пестициды, прототипы которых имеют генотоксический механизм канцерогенного действия.
3. Пестициды-генерики, которые в тестах *in vivo* проявили мутагенную активность, или в составе примесей которых имеются мутагены 1 или 2 класса опасности в токсикологически значимых количествах.
4. При отсутствии достаточного объема доступной информации о веществе — прототипе данного технического продукта.

Вследствие разнообразия химической структуры пестицидов, их биологической активности, условий воздействия на человека и окружающую среду, стабильности и возможности их накопления в среде подбор необходимых тестов может быть проведен после глубокого анализа данных литературы. Принципы проведения такого анализа изложены в работах [7-9,14,16]

В обзоре литературы приводится название изучаемого технического продукта, его препаративных форм, способ и сфера его использования, название прототипа этого вещества и препаративные формы, в которых он используется. Сравняются условия применения этих препаратов. Анализируется регистрационный статус прототипа этого вещества в Украине, США, ЕС и других странах, наличие гигиенических нормативов, регламентирующих его использование.

На первом этапе собираются данные эпидемиологических и экспериментальных исследований, результаты токсикологических исследований *in vivo* и *in vitro* химических аналогов и аналогов тестируемого продукта. Особенное значение имеют данные касаются канцерогенных и генотоксических свойств вещества, объем, репрезентативность, адекватность и весомость этих исследований. По возможности устанавливаются увеличение частоты опухолей, латентный период развития предопухолевых состояний и опухолей, локализация этих эффектов, механизм канцерогенного действия и его маркеры.

На втором этапе проводится анализ собранной информации. Главной целью этого анализа является выявление возможного канцерогенного и генотоксического действия данного вещества и его близких аналогов, органов

мишеней, механизм канцерогенеза и его биомаркеры, сроки их выявления, дозы, в которых проявляется онкогенный эффект, наличие минимальной эффективной (LOEL) и недействующей (NOEL), допустимой суточной дозы (ДСД), оценка онкогенного риска использования данного пестицида для человека.

Проводится также анализ эпидемиологических исследований по наличию связи между использованием этого пестицида и онкологической заболеваемостью. Оценивается значимость этих данных в соответствии с действующей в Украине гигиенической классификацией по степени опасности, а также другими классификациями.

На первом этапе по данным сертификата на изучаемый технический продукт уточняется его наименование и физико-химические характеристики [10]. Оценивается степень чистоты вещества в соответствии со стандартами ФАО и потенциально максимальное количество примесей, их номера CAS, ELINCS и другие коды, если таковые существуют. Содержание основного вещества в генерике должно быть не меньше этого показателя у прототипа. Если содержание примесей в техническом продукте $\geq 0,1 \%$, они являются токсикологически значимыми. Проводится анализ соответствия данного перечня примесей спецификации ФАО, оценивается содержание релевантных примесей. Релевантные примеси анализируются без количественных ограничений.

Вторым этапом исследования является экспертный анализ токсикологически значимых примесей (более $0,1 \%$) представленного технического продукта на наличие среди них канцерогенов и генотоксикантов. Проводится поиск этих соединений или их гомологов в различных базах данных об изучении мутагенности и канцерогенности химических веществ IARC, US NTP, TOXNET, Carcinogenic Potency Database и др. Выявляются мутагены 1 и 2 класса опасности. При отсутствии данных рассматриваются свойства близких по структуре соединений. Используется (Q)SAR анализ [17,18]. Выбираются наиболее опасные вещества. Проводится оценка онкогенного риска этих примесей в количествах пестицида – прототипа, допускаемых действующими гигиеническими регламентами по методу EPA, TTC и др. [8,9,14].

Сравнительный анализ токсикологических параметров изучаемого технического продукта и эталонного пестицида определяет соответствие выявленных токсических эффектов, органов-мишеней токсического действия, действующих и недействующих доз изучаемого пестицида-генерика и эталонного пестици-

да. Обычно это данные изучения острой и субхронической токсичности.

Анализируются данные изучения мутагенной активности технического продукта. В большинстве случаев проводятся исследования в стандартной батарее тестов, которая включает один тест *in vivo*, чаще всего это микроядерный тест [19], и два теста *in vitro*, чаще всего это тест Эймса и тест на индукцию аббераций хромосом в лимфоцитах человека [20,21]. Выявляется сходство токсикологических параметров и генотоксичности генерика.

В случае, если эталонный пестицид не является канцерогеном, а во всех вышеперечисленных исследованиях не установлено генотоксичности примесей, существенных различий токсикологических параметров и негативный эффект в стандартной батарее тестов на мутагенность, можно сделать заключение об отсутствии онкогенной опасности данного технического продукта.

Если при изучении эталонного пестицида в хронических экспериментах был выявлен канцерогенный эффект, исследования пестицида-генерика должны быть продолжены с целью выяснения возможности усиления канцерогенного эффекта в органах мишенях.

В зависимости от установленного при изучении эталонного пестицида органа-мишени, ключевого события в механизме канцерогенеза и выявленных биомаркеров [8,12,13], а также времени их проявления составляется протокол экспериментальных исследований с помощью альтернативных методов определения канцерогенной активности.

В настоящее время среди альтернативных тестов по выявлению канцерогенности химических веществ наиболее объективны исследования на моделях трансгенных и новорожденных мышей, поскольку критерием оценки эффекта, в отличие от других моделей, является частота развития опухолей [22-24]. Однако на этих моделях с высокой вероятностью выявляются только генотоксические канцерогены. Пестициды, которые проявили канцерогенную активность, относятся, в основном, к эпигенетическим канцерогенам [25,26]. Поэтому при идентификации канцерогенности пестицидов-генериков эти модели имеют ограниченные возможности применения.

Исследования проводятся по протоколу OECD 451 для хронических исследований, время экспозиции определяется сроками «ключевых событий», выявленных при изучении эталонного пестицида [7-9,12]. Эксперименты проводят на животных, наиболее чувствительных к выявленному эффекту, минимум в двух дозах дозе, которая вызывает канцерогенный эффект, и недействующей дозе.

При выявлении характерных гистологических биомаркеров канцерогенеза печени, почек, легких у крыс и мышей, индуцируемых некоторыми пестицидами, при субхроническом или хроническом воздействии используются экспериментальные модели по выявлению этих биомаркеров с более коротким периодом введения генерика.

При исследовании подострой и субхронической токсичности для оценки органотропной генотоксичности генериков хорошо себя зарекомендовал метод Comet Assay [27,28]. Уточнение органотропного генотоксического действия генерика, помимо исследований в стандартной батарее тестов на мутагенность, может быть проведено с помощью органотропного микроядерного теста [29]. Чаще всего встречаются пестициды, которые вызывают развитие опухолей в печени грызунов. Существует несколько подходов оценки канцерогенности таких генериков [30-32]. Наиболее оптимальна схема исследований, предложенная S.M.Cohen. А в некоторых случаях для оценки промоторного эффекта таких пестицидов может быть использована модель гепатоканцерогенеза «НДЕА-гепатэктомия» по протоколу Ito N. [32]. Результаты изучения промоторного действия пестицидов на моделях *in vitro* [11,38] имеют, на наш взгляд, только ориентировочный характер из-за сложности экстраполяции этих данных на организм животных.

Предопухолевые биомаркеры в легких мышей неспецифичны, поэтому при онкогенном эффекте, индуцированном пестицидами в легких мышей для оценки онкогенного эффекта некоторых генериков, может быть

использована модель индукции аденом легких у высококорактовой линии мышей [33]. При этом исследуемые технические продукты должны относиться к химическим классам веществ, чувствительных для данной модели.

Изменение баланса гормонов под действием пестицидов является ключевым событием негенотоксического механизма развития опухолей половых органов и щитовидной железы [34]. Развитие предопухолевых изменений в этих органах обусловлено изменением баланса гормонов под влиянием этих пестицидов и может быть установлено как в субхронических экспериментах, так и на специальных моделях. Оценить промоторное влияние генерика на развитие опухолей молочной железы можно на модели канцерогенеза индуцированного ДМБА.

Работа по разработке и валидации альтернативных тестов оценки канцерогенной активности продолжается. Европейские исследователи предложили новый тест по определению продукта экспрессии Ptg-a гена в плазме крови животных. Результаты валидации этого теста показывают его перспективность [35].

Следует учесть, что при применении тестов по определению частоты развития предопухолевых состояний в органах мишенях канцерогенного действия выявлена высокая вероятность ложноположительных результатов. Вышеперечисленные экспериментальные тесты не могут иметь самостоятельного значения [36,37], поэтому выявленный эффект должен рассматриваться в комплексе всей полученной на предыдущих этапах исследования информации с использованием принципа весомости доказательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / Сост. Е.А. Антонович, Ю.С. Каган, Е.И. Спыну и др. // Киев. – 1988. – 212 с.
2. ДСанПіН 8.8.1.002-98 Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпеки. – Київ. – МОЗ України.
3. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2009. <http://www.who.int/ipcs>.
4. The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals. – New York & Geneva: United Nations. – 2011. – 568 p.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. PREAMBLE – Lyon, FRANCE. – 2006. – 27 p.
6. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. 2. Long-term and short term screening assays for carcinogens: a critical appraisal. – Lyon, 1980. – 426 p.
7. OECD Carcinogenicity Studies. Test Guideline 451, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. OECD. – Paris. – 2009 – 15p.
8. Guidance on a Strategy for the Risk Assessment of Chemical Carcinogens. UK Department of Health Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment: London. – 2004. – 56 p.
9. USEPA Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. – 2005
10. Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under Regulation (EC) No 1107/2009.
11. The Use of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation. The IARC Scientific Publications No. 146 / Edited by D.B. McGregor, J.M. Rice and S. Venitt. – Lyon, IARC, 1999. – 539 p.
12. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis/ C. Sonich-Mullin, R. Fielder, J. Wiltse [et al.] // Regulatory Toxicology Pharmacology. – 2001 – № 34. – P. 146–52
13. Data-Based Assessment of Alternative Strategies for Identification of Potential Human Cancer Hazards / A.R. Boobis, S.M. Cohen, N.G. Doerrer [et al.] / Toxicologic Pathology – 2009. – № 37. – P. 714–732.
14. Баглей Е.А. Этические принципы применения коротко- и среднесрочных тестов в определении канцерогенной активности химических веществ. // Е.А. Баглей, Н.Н.

- Недопитанская – В кн.: Сучасні проблеми біоетики. К.: „Академперіодика”, Наукове видання, 2009. – С.101–108
15. Förster F. Development of Alternative Carcinogenicity Test Methods in the Pharmaceutical Industry: Evaluation of the Current Validation/ F. Förster Application Status.- Wissenschaftliche Prüfungsarbeit zur Erlangung des Titels „Master of Drug Regulatory Affairs“ der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen. Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität. – Bonn. – 2011. – 45 p.
 16. A Commentary on the Process of Peer Review and Pathology Data Locking \J.S. McKay, E. Barale-Thomas, B.Bolon, et al.// Toxicol Pathol. –2010. – № 38. P. 508–510.
 17. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment, No. 102 GUIDANCE DOCUMENT FOR USING THE OECD (Q)SAR APPLICATION TOOL-BOX TO DEVELOP CHEMICAL CATEGORIES ACCORDING TO THE OECD GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS. OECD, Paris. 2009 – 118p.
 18. 2010. Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity. – / R. Serafimova, M. Fuat Gatnik, A. Worth // EUR 24427 EN. JRC Report. Available at: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/publications/>
 19. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (TG 474). 1997. – Режим доступа: <http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test>
 20. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Bacterial reverse mutation test (TG 471). – 1997. - Режим доступа: <http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test>
 21. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test. – 1997. – Режим доступа: <http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test>
 22. Transgenic animal mutagenicity assays. (Environmental health criteria; 233) WHO. IPCS. Geneva : WHO Press – 2006. – 116 p.
 23. OECD Guideline for the Testing of Chemicals: Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays (TG 488). – 2011. Режим доступа: <http://www.oecd.org/officialdocuments/>
 24. Neonatal Mouse Model: Review of Methods and Results / R M McClain, D.Keller, D.Casciano [et al.] // Toxicologic Pathology. –2001. – Vol. 29. – P.128–137.
 25. Nongenotoxic (epigenetic) carcinogens: pesticides as an example a critical review / V.N. Rakitsky, V. A. Koblyakov, V.S. Turusov. // Teratog. Carcinog. Mutagen. –2000. – №20. – P. 229–240
 26. Evaluation of carcinogenic modes of action for pesticides in fruit on the Swedish market using a text-mining tool. / I. Silins, A. Korhonen, U. Stenius // Front. Pharmacol. – 23 June 2014. Режим доступа: <http://www.frontiersin.org/people>
 27. 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 [et al.] Crit. Rev.Toxicol. 2000. – №30, 629–799.
 28. 2010. Collaborative study on 15 compounds in the rat liver Comet Assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies. /S Sawant, J Shi, R Storer [et al.] // Mutat. Res. –702, 40–69 p.
 29. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях / Ред. Рахманин Ю.А., Сычева Л.П. – М.: Гениус, 2007. – 312 с.
 30. Prediction of Rodent Carcinogenesis: An Evaluation of Prechronic Liver Lesions as Forecasters of Liver Tumors in NTP Carcinogenicity Studies./ D.G. Allen, G. Pearce, J.K. Haseman, R.R. Maronpot // Toxicol. Pathol. – 2004. – № 32, P. 393–401
 31. Cohen S. M. Evaluation of Possible Carcinogenic Risk to Humans Based on Liver Tumors in Rodent Assays: The Two-Year Bioassay Is No Longer Necessary./ S.M. Cohen// Toxicol Pathol.— 2010. – № 38. P. 487–501.
 32. N. Ito, Shirai. & R. Hasegawa Medium-term bioassays for carcinogens // Mechanism of carcinogenesis in risk identification. The IARC Scientific Publications No. 93 / Ed. H.Vainio, P.N. Magee, D.B.McGregor & Mc Michael. Lyon, IARC, 1992. –P. 353–388.
 33. Stoner G.D. Lung Tumors in Strain A Mice as a Bioassay for Carcinogenicity of Environmental Chemicals. – Experimental Lung Research / G.D. Stoner // 1991. – Vol. 17 – No. 2. – P. 405–423.
 34. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review./ W. Mnif, A.I. Hassine, A. Bouaziz [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011. – № 8, 2265–2303.
 35. The in vivo Pig-a gene mutation assay, a potential tool for regulatory safety assessment. / V.N. Dobrovolsky, D. Miura, R.H. Heflich, S.D. Dertinger // Env. Mol. Mutagen №51. — 825–835.
 36. Значення прискорених методів для гігієнічної оцінки канцерогенної небезпеки факторів довкілля /І.О. Черніченко, Н.В. Баленко, О.М. Остах [та інші] //Довкілля та здоров'я. – Київ, 2009. –№1. – С.35–41.
 37. OECD Environment Directorate Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology/ Guidance document 116 on the conduct and design of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting test guidelines 451, 452 and 453. 2nd edition. Series on Testing and Assessment No. 116. - OECD, Paris.- 2012 – 156 p.
 38. OECD, 2007. Detailed review paper on cell transformation assays for detection of chemical carcinogens, OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 31. Available at: [http://applied.oecd.org/olis/2007doc.nsf/linkto/env-jmmono\(2007\)18](http://applied.oecd.org/olis/2007doc.nsf/linkto/env-jmmono(2007)18)

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ ТЕХНІЧНИХ ПРОДУКТІВ ПЕСТИЦИДІВ – ГЕНЕРИКІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КОРОТКО-І СЕРЕДНЬОСТРОКОВИХ ТЕСТІВ

Є.А.Баглій, Н.М.Недопитанська, Є.В. Реишавська, В.С.Лісовська

РЕЗЮМЕ. Мета. Визначити можливості використання коротко- і середньострокових тестів для ідентифікації канцерогенності технічних продуктів пестицидів – генериків.

Матеріали і методи. Аналітичний огляд літературних даних і методичних матеріалів міжнародних і національних агентств з використанням альтернативних методів ідентифікації канцерогенності хімічних речовин щодо оцінки їхнього онкогенного ризику.

Результати. Запропоновано методичний підхід ідентифікації канцерогенності технічних продуктів пестицидів – генериків, який полягає у виявленні можливості екстраполяції літературних даних про канцерогенність речовини, отриманих у хронічних експериментах, на досліджуваній технічній продукції. На першому етапі проводиться детальний аналіз даних літератури про вивчення прототипу цього пестициду. Визначається можливість канцерогенної та генотоксичної дії даної речовини та її близьких аналогів. Встановлюються органи мішені, механізм канцерогенезу і його біомаркери, строки їх виявлення, дози, в яких проявляється онкогенний ефект, наявність мінімальної ефективної (LOEL) і недіючої (NOEL), допустимої добової дози (ДСД), оцінка онкогенного ризику використання даного пестициду для людини та існуючих епідеміологічних даних. На другому етапі проводиться аналіз домішок на наявність генотоксикантів, оцінюється їх потенційний внесок у збільшення онкогенного ризику пестициду генерика для людини. На третьому етапі проводиться порівняльна оцінка їх токсикологічних параметрів, мутагенної активності. Для пестицидів, прототипи яких мають канцерогенну активність, проводиться експериментальне підтвердження безпечних рівнів

за допомогою коротко- і середньострокових тестів для виявлення характерних для цієї речовини або хімічного класу, біомаркерів механізму канцерогенезу. Розглядається ряд експериментальних моделей. Наведено обмеження можливості використання даного методичного підходу.

Висновок. Виявлений в експерименті ефект повинен розглядатися в комплексі всієї отриманої інформації з використанням принципу вагомості доказів, адже існуючі альтернативні тести, на даний момент, не мають самостійного значення.

Ключові слова: пестициди, технічні продукти, канцерогенність, альтернативні тести.

**IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC TECHNICAL PRODUCTS OF GENERIC-PESTICIDES
BY SHORT-AND MEDIUM-TERM TESTS**

E. Bagley, N. Nedopitanskaya, E. Reshavskaya, V. Lisovskaya

SUMMARY. The purpose of the work. To determine the possibility of using short-term and medium-term tests for the identification of carcinogenic technical products of pesticide — generics.

Materials and methods. Analytical review of the literature and learning materials of international and national agencies on the use of alternative methods of identification of carcinogenic chemicals to assess their cancer risk.

Results. The methodical approach to the identification of the carcinogenic technical products of pesticide — generics, which is to identify opportunities extrapolating published data on the carcinogenicity of the substance obtained in chronic experiments, to study the technical product. In the first stage, a detailed analysis of the literature data on the study of a prototype of the pesticide. Identification of potential carcinogenic and genotoxic effects of the substance and its close analogs, target organs, the mechanism of carcinogenesis and biomarkers, the timing of their identification, dose, which exhibit oncogenic effect, the presence of the minimum effective (LOEL) and ineffective (NOEL), acceptable daily intake (ADI), cancer risk assessment of the pesticide use for human health and the existing epidemiological data. In the second stage of analysis for the presence of impurities genotoxicants, assesses their potential to contribute to an increase in cancer risk for humans generic pesticide. At the third stage, a comparative assessment of their toxicological parameters, mutagenic activity. For pesticides, the prototypes of which have carcinogenic activity, carried out experimental confirmation of safe levels by short-and medium-term tests to identify the characteristic for the substance, or chemical class, biomarkers of mechanism of carcinogenesis. Examines a number experimental models. Are restricting the ability to use this methodological approach.

Conclusions. Detected in the experiment the effect should be considered together with all the information obtained using the principle of weight of evidence because the existing alternative tests, at the moment, have no independent value.

Key words: pesticides, technical products, carcinogenicity, alternative tests.

Надійшла до редакції 14.08.2014 р.