

15. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Сарманаев С.Х., Толкач П.Г. Химические вещества как поражающий фактор пожаров. *Военно-медицинский журнал*. 2015; 336(1): 22–8.
16. Иличкин В.С. *Токсичность продуктов горения полимерных материалов. Принципы и методы определения*. СПб: Химия; 1993.
17. Гусев И.В. Анализ воздействия опасных факторов пожара на человека и основные направления их исследования применительно к судовым условиям. *Пожарная защита судов*. 1980; (11): 76–9.
18. Лойт А.О., Луковникова Л.В., Хаславская С.Л., Шилов В.В., Чашчин М.В., Ерепел Ф.А. и др. *Этапность токсиколого-гигиенических исследований*. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2006.
- oxide and air temperature) on the human body. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2009; (1): 11–5. (in Russian)
9. Ilichkin V.S., Sidorin G.I., Eliseev Yu.N., Belousov Yu.Yu. *The Risk Assessment of Toxic Effects of Fire Extinguishing Gases and Aerosols Used for Fire Extinguishing [Otsenka opasnosti toksicheskogo vozdeystviya oagnetushashchikh gazov i aerorozley, primenyaemykh dlya ob'emnogo pozharotusheniya]*. Moscow: VNIPO; 2005. (in Russian)
10. Gusev I.V. The methodical approach to the assessment of the acute danger of fire extinguishing equipment and products of their thermal decomposition. In: *Materials of the All-Union Scientific Conference «Toxicological Problems of Chemical Catastrophes» [Materialy Vsesoyuznoy nauchnoy konferentsii «Toksikologicheskie problemy khimicheskikh katastrof»]*. Leningrad; 1991: 36. (in Russian)
11. Skornyakov V.V., Vostryakov V.I. Studying the toxicity of halon 1301 and 2402 in terms of neurological status and spontaneous behavior of primates (rhesus monkeys). *Pozharnaya zashchita sudov*. 1979; (10): 53–67. (in Russian)
12. Dovgusha V.V., Tiunov L.A., Remyantseva A.P. Principles of toxicology and hygienic regulation of harmful substances in the air space ship. *Morskoy meditsinskiy zhurnal*. 1994; 2(5-6): 23–6. (in Russian)
13. SP 5.13130.2009. Set of rules. Fire protection systems. Installation of fire alarm and fire automatic. Moscow; 2009. (in Russian)
14. Grebenyuk A.N., Kushnir L.A. Evaluation of professional fire risk to health from exposure to chemicals. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; (12): 10–4. (in Russian)
15. Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Sarmanaev S.Kh., Tolkaev P.G. Chemicals like hitting the fire factor. *Voенно-медицинский журнал*. 2015; 336(1): 22–8. (in Russian)
16. Ilichkin V.S. *The Toxicity of the Combustion Products of Polymeric Materials. Principles and Methods for the Determination [Toksichnost' produktov goreniya polimernykh materialov. Printsipy i metody opredeleniya]*. St. Petersburg: Khimiya; 1993. (in Russian)
17. Gusev I.V. Analysis of the impact of hazardous factors of fire on people and the main directions of research in relation to the ship's conditions. *Pozharnaya zashchita sudov*. 1980; (11): 76–9. (in Russian)
18. Loit A.O., Lukovnikova L.V., Haslavskaya S.L., Shilov V.V., Chashchin M.V., Erpelev F.A., et al. *Stages of Toxicological and Hygienic Studies [Etapnost' toksikologo-gigienicheskikh issledovaniy]*. St. Petersburg: Izdatel'skiy dom SPBMAPO; 2006. (in Russian)

Поступила 15.03.17

Принята к печати 05.07.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

Зарицкая Е.В.<sup>1</sup>, Полозова Е.В.<sup>1,2</sup>, Богачева А.С.<sup>1,2</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

<sup>1</sup> Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург

С развитием промышленности, хозяйственной деятельности, появлением новых химических соединений, материалов и изделий проблема охраны окружающей среды и химической безопасности человека становится всё более актуальной. В соответствии с законодательством большинства стран мира, в том числе Российской Федерации, все химические вещества, материалы и изделия, отходы производства и потребления, потенциально опасные для человека, должны подвергаться токсикологической экспертизе. Классические методы токсикологических исследований химических соединений, продуктов и товаров, их содержащих, являются трудоёмкими, длительными, дорогостоящими и, как правило, требуют использования больших количеств различных видов лабораторных животных, в том числе млекопитающих, что затруднено с этической точки зрения. В последние десятилетия, интенсивно ведутся поиски новых альтернативных испытаний и инструментов, способных достоверно отражать воздействие различных токсикантов на организм человека. Показано, что для оценки и нормирования качества продукции и объектов окружающей среды (особенно при исследовании парфюмерно-косметической продукции в связи с запретом тестирования косметики и ее ингредиентов на животных в странах Европейского союза) приоритетным является использование санитарно-токсикологических методов. Приведены общие характеристики и возможности альтернативных методов определения токсичности, таких как: компьютерное моделирование токсичности (методы *in silico*), группирование подобных химических веществ в категории, лабораторные исследования (методы *in chemico*, *ex vivo*, *in vitro*). Охарактеризованы современные альтернативные методы, которые нашли наиболее широкое применение в санитарно-токсикологических исследованиях.

Ключевые слова: альтернативные методы; биотестирование; гидробионты; клеточная культура; тест-объект; санитарно-токсикологическая оценка; токсическая реакция; обзор.

**Для цитирования:** Зарицкая Е.В., Полозова Е.В., Богачева А.С. Современные альтернативные токсикологические методы исследования и перспективы их использования в практической деятельности. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(7): 671–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-7-671-674>

**Для корреспонденции:** Зарицкая Екатерина Викторовна, зав. санитарно-гигиенической лаб. ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, E-mail: [zev-79@mail.ru](mailto:zev-79@mail.ru)

Zaritskaya E.V.<sup>1</sup>, Polozova E.V.<sup>1,2</sup>, Bogacheva A.S.<sup>1,2</sup>

## MODERN ALTERNATIVE TOXICOLOGICAL RESEARCH METHODS AND PROSPECTS OF THEIR USE IN PRACTICAL ACTIVITIES

<sup>1</sup>Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, St.-Peterburg, 191036, Russian Federation;<sup>2</sup>I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Based on literature review and own experience, grounds for necessity of toxicological assessment of goods and ecological state are given. As industry and economical activity develops, new chemicals, materials and goods appear, the problem of environmental protection and human chemical safety is becoming increasingly crucial. According to the legislation of most civilized countries, including Russian Federation, all chemicals, materials, goods, industrial waste and consumption residue which are potentially dangerous for humans must pass toxicological expert examination. Classical toxicological study techniques of chemicals, products and goods containing them, are labor- and time-consuming, expensive and as a rule require a lot of laboratory animals of various species. Moreover, the use of mammals is embarrassing from an ethical point of view. Therefore in late decades a search for new alternative techniques and instruments which could reliably reflect the effect of various toxicants on human body is actively being carried out. Sanitary-toxicological methods are shown to be predominantly used for the quality assessment and regulation of the production and environmental objects, especially in perfumes and cosmetics examination due to the prohibition of testing of cosmetics and its ingredients on animals in European Union countries. General characteristics and availability of the determination of the toxicity with the use of alternative testing techniques, such as computer toxicity simulation (*in silico* techniques), grouping of similar chemicals into categories, laboratory research (*in chemico*, *ex vivo*, *in vitro* methods) are reported. Characteristics of up-to-date alternative techniques which are most widely used in sanitary-toxicological studies are shown.

**Key words:** alternative techniques; biotesting; hydrocoles; cell culture; test-object; sanitary-toxicological assessment, toxic reaction; review.

**For citation:** Zaritskaya E.V., Polozova E.V., Bogacheva A. S. Modern alternative toxicological research methods and prospects of their use in practical activities. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(7): 671-674. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-7-671-674>

**For correspondence:** Ekaterina V. Zaritskaya, MD, head of the hygienic laboratory of the Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, St.-Peterburg, 191036, Russian Federation. E-mail: [zev-79@mail.ru](mailto:zev-79@mail.ru)

**Information about authors:**Zareckaya E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2481-1724>; Polozova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-9280-4908>;Bogacheva A.S., <http://orcid.org/0000-0003-0146-9639>

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: 15.03.17

Accepted: 05.07.17

Для общей оценки состояния окружающей среды и определения доли участия отдельных источников в её загрязнении, а также для комплексной оценки безопасности продукции пищевого и непищевого назначения применяют санитарно-гигиенические и токсикологические методы исследований. Однако для того чтобы прогнозировать результаты влияния неблагоприятных факторов как на экосистемы, так и на здоровье человека, необходимо учитывать многие показатели, характеризующие реакцию отдельных организмов и экосистемы в целом на техногенное воздействие [1–3]. Токсикологическая оценка проводится путем определения кожно-раздражающего действия и действия на слизистые (с использованием лабораторных животных) либо путем определения общетоксического действия (с использованием альтернативных биологических моделей *in vitro*). Испытания с использованием лабораторных животных являются трудоемкими, длительными, дорогостоящими и, как правило, требуют применения больших количеств различных видов лабораторных животных, в том числе млекопитающих, что затруднено с этической точки зрения. Поэтому разработка альтернативных токсикологических методов исследования является важной задачей современности [3, 4]. При изучении состояния дел в области разработки альтернативных методов исследования токсичности определена тенденция к расширению и усложнению как тест-систем, так и методов анализа клеточных, тканевых, органных токсических реакций. Совершенствование методов анализа подразумевает как создание более чувствительных аналитических систем, приборов и компьютерных программ для обработки данных, а также разработку новых лабораторных методов анализа [2, 3, 5, 6].

Развитие альтернативных методов направлено на получение прогнозов в отношении опасных свойств химических веществ, на их токсикологическую оценку, понимание механизмов токсического действия. В связи с этим особое внимание уделено раз-

витию программы для разработки маршрутов неблагоприятного исхода (adverse outcome pathways – AOP), возможно, с последующим созданием библиотеки маршрутов AOP.

AOP объединяют и структурируют всю информацию, касающуюся того, как химические вещества могут оказывать определенные вредные воздействия. Появление многочисленных альтернативных методов и подходов требует переориентации работы на упорядочение стандартного руководства по испытаниям, его обновление и согласование использования в стратегии испытаний. Организации по экономическому сотрудничеству и развитию (ОЭСР) необходимо создать согласованную основу для разработки и использования данных Комплексного подхода к испытаниям и оценке (Integrated Approach of Testing and Assessment – IATA). Эта основа должна содержать руководящие принципы и техническое руководство по интерпретации результатов, полученных при применении альтернативных подходов. За последнее десятилетие альтернативные методы оценки опасности химических веществ получили значительно более широкое развитие. Они имеют различные преимущества и ограничения и могут как дополнять друг друга, так и применяться в различных сферах. Но в настоящее время имеется ограниченное число работ по проблеме наиболее эффективной организации последовательного использования разных альтернативных методов [2, 3].

Для характеристики токсических эффектов опасных веществ в мировой практике используются следующие альтернативные подходы и методы токсикологических исследований компьютерное моделирование токсичности (методы *in silico*); группирование подобных химических веществ в категории; лабораторные исследования (методы *in chemico*, *ex vivo*, *in vitro*) [6–8, 13].

Компьютерное моделирование токсичности (методы *in silico*, с использованием компьютерных программ, разработанных на основе современных методов математического моделирования) используется для прогноза ожидаемой токсичности,

а также эффектов воздействия на здоровье человека; значения показателей острой токсичности, полученные на основании компьютерного моделирования и в эксперименте на животных, являются достаточно близкими при соответствующем пути введения. Компьютерные модели разработаны на основе статистического анализа токсикологических данных, доступных для многих химических веществ. На основе этих моделей можно предсказать токсичность интересующих химических веществ, используя количественные взаимосвязи структуры и активности (Quantitative Structure – Activity Relationship – QSAR). Данные программы могут применяться токсикологами, гигиенистами, работниками экологических служб для получения оперативной информации, необходимой для аттестации рабочих мест, определения степени вредности условий труда, расчета предельно допустимых выбросов и сбросов, оценки воздействия веществ на окружающую среду и здоровье населения, решения других практических и научно-исследовательских задач [13].

Методы группирования подобных химических веществ в категории, по опыту ОЭСР и ряда стран, является одним из самых успешных методов токсикологической оценки без непосредственно проводимого испытания, а на его основе разрабатывается регламентирующая документация. Химические вещества группируются в категории для того, чтобы можно было использовать информацию обо всем наборе химических веществ, что снижает необходимость в испытании каждого химического вещества категории [6].

Методы *in chemico* («в пробирке») подразумевают исследование взаимодействия токсикантов при их непосредственном контакте с органическими молекулами (белки, ДНК, РНК и др.). При *ex vivo* исследования проводятся на живой ткани человека или животных органо-типических культурах, тканевых срезах, изолированных органах – и, как правило, выполняются *in vitro*. Исследования *in vitro* («в стекле») осуществляются вне живого организма с использованием модели культуры животного или человеческого происхождения. В качестве индикатора токсического воздействия, как правило, используются показатели, которые характеризуют фундаментальные процессы жизнедеятельности клеток и имеют однозначную трактовку. В частности, изучаются изменения скорости пролиферации клеток и синтеза макромолекул, модификации метаболизма (прежде всего энергетического), состояния клеточных мембран, морфологии или поведения тест-объектов [6, 9, 11]. К лабораторным методам исследования относятся:

– методы с использованием модели культуры животного или человеческого происхождения, основанные на клетках или органах – органо-типичные тесты (в которых используются искусственная кожа – модель натуральной кожи человека, трехмерные ткани сердца, печени, хрящей, кровеносных сосудов и др.), клеточные тесты (исследования на изолированных культурах клеток или тканей, например сперме крупного рогатого скота, клетках печени, сердечной мышцы, эмбриональных стволовых клетках, клетках крови и др.), тесты с использованием изолированных материалов (продуктов бойни животных: роговицы глаза крупного рогатого скота, птицы), яйца курицы (тест на хориоаллантоисной оболочке куриного яйца), рыб, икры рыб, беспозвоночных, амфибий, ракообразных;

– методы с использованием в качестве тест-объектов водорослей, микроорганизмов, растений, грибов.

Для оценки и нормирования качества продукции в соответствии с требованиями ТР ТС 017/2011 «О безопасности продукции легкой промышленности», ТР ТС 007/2011 «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков», ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции», оценки состояния окружающей природной среды, отнесения отходов к I–V классам опасности по степени негативного воздействия на окружающую среду согласно приказу Минприроды России от 4 декабря 2014 года № 536 широко практикуются токсикологические методы с использованием биологических тест-объектов – так называемые методы биологического тестирования, основанные на оценке степени опасности исследуемого объекта по реакции живых организмов

(гибель тест-объектов (выживаемость), снижение или стимуляция интенсивности размножения, уменьшение подвижности, подавление биохимических процессов, изменение характера поведения, изменение пигментации). Информация, получаемая при использовании методов биотестирования, отражает комплексное токсическое воздействие всех содержащихся в изучаемой среде токсикантов, их совместного присутствия [2, 3, 5, 8, 10, 12].

Наибольшее распространение и методическое обеспечение в России имеют следующие методы *in vitro*:

- оценка токсичности материалов, изделий и объектов окружающей среды с использованием культуры клеток млекопитающих (спермы крупного рогатого скота);
- определение токсичности объектов окружающей среды, отходов производства и потребления с использованием в качестве тест-объектов низших ракообразных дафний, зеленой протокочковой водоросли хлорелла, люминесцентных бактерий;
- тестирование лекарственных препаратов наружного применения на культуре клеток кожи человека;
- оценка раздражающего действия методом ультразвуковой доплерографии на сосудах хориоаллантоисной оболочки куриного эмбриона;
- оценка раздражающего действия с использованием роговицы глаза крупного рогатого скота.

Объектами исследований для оценки безопасности по токсикологическим показателям с использованием альтернативных биологических моделей являются:

- 1) продукция непитевого назначения:
  - полимерные материалы, резины, химические вещества и различные изделия из них;
  - бытовая химия, моющие средства;
  - парфюмерно-косметическая продукция;
  - изделия детского ассортимента;
  - изделия, контактирующие с пищевыми продуктами (посуда, упаковки);
  - строительные и отделочные материалы;
  - текстильные материалы, одежда.
- 2) продукция пищевого назначения:
  - спирты и водки.
- 3) объекты окружающей среды:
  - вода питьевая; природная, сточная;
  - осадки сточных вод;
  - отходы производства и потребления;
  - почвы, грунты, донные отложения;
  - воздух (атмосферный, закрытых помещений, рабочей зоны).

## Заключение

Как видим, токсикологические исследования необходимы для комплексной оценки качества продукции и состояния окружающей среды. Альтернативой исследованиям на животных являются методы биотестирования, компьютерное моделирование токсичности, группирование подобных химических веществ в категории. Исследования с использованием млекопитающих длительны по времени, затруднены с этической точки зрения и требуют больших материальных затрат. Альтернативные токсикологические методы исследования более экспрессны (некоторые из них могут использоваться даже в полевых условиях), относительно дешёвы и просты в исполнении, позволяют анализировать токсичность разнообразных объектов окружающей среды, продукции пищевого и непитевого назначения. Кроме того, информация, получаемая при использовании данных методов, отражает комплексное токсическое воздействие всех содержащихся в изучаемой среде токсикантов, их совместного присутствия. Поэтому в настоящее время альтернативные токсикологические методы исследования широко распространены и используются в практической деятельности для оценки безопасности продукции пищевого и непитевого назначения, состояния окружающей среды.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## Литература

1. Мелехова О.П., Егорова Е.И., Евсева Т.И., Глазер В.М., Гераскин С.А., Доронин Ю.К. и др. *Биологический контроль окружающей среды: биоиндикация и биотестирование*. М.: Академия; 2007.
2. Полозова Е.В., Богачёва А.С., Шилов В.В., Салова Л.С. Исследование токсичности химических веществ с использованием биологических тестов (альтернативных методов). *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008; (1): 23–7.
3. Полозова Е.В., Богачева А.С., Шилов В.В., Салова Л.С. *Методы оценки токсичности с использованием гидробионтов и клеточных культур*. СПб.; 2009.
4. Шилов В.В., Полозова Е.В., Богачева А.С. Сравнительная оценка токсического эффекта спиртов для биологических тест-объектов (бактерий, тетрагимен и сперматозоидов). *Сибирский медицинский журнал*. 2007; (6): 37–9.
5. Богачева А.С., Шилов В.В., Полозова Е.В. Токсичность соли кадмия для цианобактерий. В кн.: *Чрезвычайные ситуации: организационные, эколого-гигиенические и эпидемиологические проблемы. Материалы XXXXIII научной конференции «Хлопинские чтения»*. СПб.; 2010: 140–3.
6. Битц З., Герике К. На чем же тогда надо тестировать? Современные методы исследования без экспериментов на животных. Пер. с нем. М.: Центр защиты прав животных «Вита»; 2011. Available at: <http://www.vita.org.ru/exper/medicine/forschungsmethoden-ohne-tierversuche.htm>
7. Резайкина А.В., Петрова Н.П., Ротанов С.В. Современные лабораторные методы определения безопасности парфюмерно-косметической продукции в системе контроля качества в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; (2): 41–6.
8. Бубнов А.Г., Буймова С.А., Гушин А.А., Извекова Т.В. *Биотестовый анализ – интегральный метод оценки качества объектов окружающей среды*. Иваново; 2007.
9. Пашченко В.П., Гудков А.Б. Влияние питьевой воды «Акварель» на клетки ткани почек при культивировании in vitro. *Экология человека*. 2006; (4; Прил. 2): 396.
10. Бардина В.И. Экотоксикологическая оценка компонентов окружающей среды рекреационной зоны Ленинградской области. В кн.: *Материалы IV Школы-конференции молодых ученых с международным участием*. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН; 2011: 91–4.
11. Романова М.А., Додонова А.Ш. Изучение цитотоксичности биологически активных соединений на культуре клеток. *Молодой ученый*. 2016; (18): 110–4.
12. Еремченко О.З., Москвина Н.В., Шестаков И.Е., Швецов А.А. Использование тест-культур для оценки экологического состояния городских почв. *Вестник Тамбовского университета*. 2014; 19(5): 1280–4.
13. Осипов А.Л., Трушина В.П., Трифонова А.С. Система компьютерного моделирования классов токсичности химических веществ. В кн.: *Информационно-телекоммуникационные системы и технологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции*. Кемерово: Кузбасский государственный технический университет им. Т.Ф. Горбачева; 2014: 410.

## References

1. Melekhova O.P., Egorova E.I., Evseeva T.I., Glazer V.M., Geras'kin S.A., Doronin Yu.K., etc. *Biological Control of Environment: Bioindication and Biotesting [Biologicheskij kontrol' okruzhayushchey sredy: bioindikatsiya i biotestirovanie]*. Moscow: Akademiya; 2007. (in Russian)
2. Polozova E.V., Bogacheva A.S., Shilov V.V., Salova L.S. A study of chemicals toxicity using biological tests (alternative techniques). *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2008; (1): 23–7. (in Russian)
3. Polozova E.V., Bogacheva A.S., Shilov V.V., Salova L.S. *Methods for assessing toxicity using aquatic organisms and cell cultures [Metody otsenki toksichnosti s ispol'zovaniem gidrobiontov i kletochnykh kul'tur]*. St. Petersburg; 2009. (in Russian)
4. Shilov V.V., Polozova E.V., Bogacheva A.S. Comparative evaluation of toxic effect of alcohols on biological test-objects (bacteria, Tetrahymena and sperm). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; (6): 37–9. (in Russian)
5. Bogacheva A.S., Shilov V.V., Polozova E.V. The toxicity of cadmium salts for cyanobacteria. In: *Emergencies: Institutional, Ecological-hygienic and Epidemiological Problems. Materials of XXXXIII Scientific Conference «Hlopinskiy Readings»*. [Chrezvychaynye situatsii: organizatsionnye, ekologo-gigienicheskie i epidemio-logicheskie problemy. Materialy XXXXIII nauchnoy konferentsii «Khlopin-skie chteniya»]. St. Petersburg; 2010: 140–3. (in Russian)
6. Bitz S., Gerike C. *Woran soll man denn sonst testen? Moderne Forschungsmethoden ohne Tierversuche*. Munchen: Ärzte gegen Tierversuche e.V.; 2009. Available at: [https://www.aerzte-gegen-tierversuche.de/images/infomaterial/woran\\_soll\\_man\\_testen.pdf](https://www.aerzte-gegen-tierversuche.de/images/infomaterial/woran_soll_man_testen.pdf) (in Deutsch)
7. Rezaykina A.V., Petrova N.P., Rotanov S.V. Modern laboratory methods determine the safety of perfumery and cosmetic products in the control system quality in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016; (2): 41–6. (in Russian)
8. Bubnov A.G., Buymova S.A., Gushchin A.A., Izvekova T.V. *Biostat analysis – integral method of assessing the quality of the environment. [Biostatovyy analiz – integral'nyy metod otsenki kachestva ob'ektov okruzhayushchey sredy]*. Ivanovo; 2007. (in Russian)
9. Pashchenko V.P., Gudkov A.B. Effect of drinking water «Watercolor» for kidney tissue cells when cultured in vitro. *Ekologiya cheloveka*. 2006; (4; Suppl. 2): 396. (in Russian)
10. Bardina V.I. Ecotoxicological assessment of environmental components of recreational areas of the Leningrad region. In: *Proceedings of the IV School-Conference of Young Scientists with International Participation [Materialy IV Shkoly-konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem]*. Petrozavodsk: Karel'skiy nauchnyy tsentr RAN; 2011: 91–4. (in Russian)
11. Romanova M.A., Dodonova A.Sh. The study of cytotoxicity of biologically active compounds in cell culture. *Molodoy uchenyy*. 2016; (18): 110–4. (in Russian)
12. Eremchenko O.Z., Moskvina N.V., Shestakov I.E., Shvetsov A.A. Using the test cultures to assess the ecological state of urban soils. *Vestnik Tambovskogo universiteta*. 2014; 19(5): 1280–4. (in Russian)
13. Osipov A.L., Trushina V.P., Trifonova A.S. Computer modeling system toxicity of chemical classes of substances. In: *Information and Telecommunication Systems and Technologies. Materials of All-Russian Scientific-practical Conference [Informatsionno-telekommunikatsionnye sistemy i tekhnologii. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii]*. Kemerovo: Kuzbasskiy gosudarstvennyy tekhnicheskyy universitet im. T.F. Gorbacheva; 2014: 410. (in Russian)

Поступила 15.03.17  
Принята к печати 05.07.17