

Илюшина Н.А.

Генетическая токсикология в гигиене

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

В статье обсуждаются направления исследований в области генетической токсикологии, позволяющие решать важные для гигиены задачи, нацеленные на обеспечение генетического здоровья населения. Основными направлениями исследований являются: оценка генетической опасности факторов окружающей среды и уровня загрязнения генотоксикантами; анализ суммарной мутагенной активности смесей химических загрязнителей; контроль за мутационными событиями в соматических клетках людей, работающих во вредных условиях производства, необходимый для совершенствования профилактики, диагностики и лечения профзаболеваний и мультифакториальной патологии; изучение индивидуальной генетически детерминированной чувствительности человека к действию неблагоприятных факторов среды для совершенствования профессионального отбора и развития персонализированной превентивной медицины; оценка мутагенности в краткосрочных тестах для прогнозирования канцерогенности изучаемых веществ; поиск антимутогенов. Описаны методы, используемые в генетической токсикологии. Приведены основные направления и результаты работ отдела генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. **Заключение.** Результаты генотоксикологических исследований позволяют оценивать и устанавливать классы опасности тестируемых веществ, прогнозировать возможные отдаленные эффекты. Контроль за мутационными событиями в соматических клетках людей, подвергающихся воздействию различных факторов среды, оценка индивидуальной чувствительности человека к конкретным факторам или их сочетаниям дают возможность выявлять и оценивать потенциально опасные для генетического здоровья факторы, разрабатывать меры профилактики и осуществлять обоснованный профессиональный отбор лиц для работы во вредных условиях производства.

Ключевые слова: генетическая токсикология; гигиена; методы; генетическое здоровье

Для цитирования: Илюшина Н.А. Генетическая токсикология в гигиене. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(5): 271-276. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-5-271-276>

Для корреспонденции: Илюшина Наталья Алексеевна, доктор биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии, ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, г. Мытищи Московской области, Российская Федерация. E-mail: iliushinana@fferisman.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 08 сентября 2022 / Принята в печать: 22 сентября 2022 / Опубликовано: 30 октября 2022

Ilyushina N.A.

Genetic toxicology in hygiene

Federal Budgetary Establishment of Science "Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

The article discusses the directions of research in the field of genetic toxicology, which allow solving problems important for hygiene, aimed at ensuring the genetic health of the population. The main areas of research are: assessment of the genetic hazard of environmental factors and the level of pollution by genotoxicants; analysis of the total mutagenic activity of mixtures of chemical pollutants; control over mutational events in the somatic cells of people working in hazardous production conditions, which is necessary to improve the prevention, diagnosis and treatment of occupational diseases and multifactorial pathology; study of individual genetically determined human sensitivity to the impacts of adverse environmental factors in order to improve professional selection and development of personalized preventive medicine; assessment of mutagenicity in short-term tests to predict the carcinogenicity of the studied substances; search for antimutagens. The methods

used in genetic toxicology are described. The main directions and results of the work of the Department of Genetic Toxicology of the FBES “Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman” of the Rospotrebnadzor are given.

Conclusion. The results of genotoxicological studies allow us to evaluate and establish hazard classes of the tested substances, predict possible long-term effects. Monitoring of mutational events in the somatic cells of people exposed to various environmental factors, assessment of individual human sensitivity to specific factors or their combinations make it possible to identify and evaluate potentially dangerous factors for genetic health, develop preventive measures and carry out reasonable professional selection of persons to work in harmful production conditions.

Keywords: *genetic toxicology; hygiene; methods; genetic health*

For citation: Ilyushina N.A. Genetic toxicology in hygiene. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(5): 271-276. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-5-271-276> (In Russian)

For correspondence: Nataliya A. Ilyushina, Doctor of Biological Science, Head of the department of genetic toxicology, FBES “Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation. E-mail: iliushinana@fferisman.ru

Information about the authors:

Ilyushina N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9122-9465>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603049459>

Conflict of Interests. Author declare no conflict interests.

Funding. The study had no funding.

Received: September 08, 2022 / Accepted: September 22, 2022 / Published: October 30, 2022

Введение

Основной задачей гигиенической науки является выявление и оценка факторов окружающей и производственной среды, способных неблагоприятно влиять на здоровье человека, а также изучение реакции организма на такие факторы. Результаты исследований становятся базой для научно обоснованной разработки мер, направленных на предупреждение заболеваний, укрепление здоровья и продление жизни человека.

Одна из важнейших проблем гигиены — обеспечение генетического здоровья населения.

Генотоксические факторы способны повреждать генетический материал в клетках человека. В ряде случаев такие повреждения реализуются в мутации. Мутации в половых клетках передаются следующим поколениям, приводя к росту частоты спонтанных аборт, врождённых пороков развития, наследственных патологий и генетического груза в популяциях человека [1]. Около 10% новорожденных имеют генетически обусловленные дефекты, а у 70% людей в течение жизни проявляется хотя бы одно генетически обусловленное нарушение [2]. Мутации в соматических клетках могут запускать процессы канцерогенеза [3], нарушать работу иммунной, эндокринной, нервной и других систем организма и, как следствие, приводить к развитию заболеваний [4–6]. Поэтому неотъемлемым этапом санитарно-токсикологической оценки факторов

среды является изучение их генотоксичности (мутагенности) с целью недопущения поступления в окружающую среду веществ, вызывающих нарушения генетических структур в клетках растений, животных и человека.

Генетическая токсикология решает такие важные для гигиены задачи, как:

- оценка генетической опасности факторов окружающей среды и уровня загрязнения генотоксикантами;
- анализ суммарной мутагенной активности смесей химических загрязнителей;
- контроль за мутационными событиями в соматических клетках людей, работающих во вредных условиях производства, необходимый для совершенствования профилактики, диагностики и лечения профзаболеваний и мультифакториальной патологии;
- изучение индивидуальной генетически детерминированной чувствительности человека к действию неблагоприятных факторов среды для совершенствования профессионального отбора и развития персонализированной превентивной медицины;
- оценка мутагенности в краткосрочных тестах для прогнозирования канцерогенности изучаемых веществ;
- поиск антимуагенов.

Для оценки генотоксичности разработаны многочисленные тесты, позволяющие выявлять способность различных факторов повреждать

генетический материал в клетках и, как следствие, вызывать определенные типы мутаций. Однако проблема заключается в том, что факторы отличаются друг от друга по воздействию на живые организмы, и их генотоксическая активность может быть обусловлена различными механизмами, приводящими в итоге к возникновению самых разнообразных типов нарушений генетического аппарата. Универсального теста, позволяющего однозначно оценить способность факторов к индукции разных типов мутаций в половых и соматических клетках, не существует, что делает необходимым использование для оценки мутагенных свойств комплекса методов, выполняемых на разных тест-объектах в условиях *in vitro* и *in vivo*. Выбор методов исследования влияет на объективность оценки потенциальной генотоксичности и, как следствие, приводит к противоречивым заключениям.

В настоящее время для оценки первичных повреждений молекул ДНК наиболее часто используют такие методы, как анализ внепланового синтеза ДНК и метод «ДНК-комет» (электрофорез отдельных клеток). Генные мутации оценивают в тесте Эймса (на бактериях), в тестах оценки мутаций в локусах *hprt* или *xprt* в культивируемых клетках млекопитающих. Хромосомные и геномные нарушения можно выявлять методами изучения наследуемых транслокаций у мышей, учета хромосомных aberrаций (*in vitro* и *in vivo*), учета микроядер (*in vitro* и *in vivo*), анализа доминантных леталей у грызунов [7–21]. В каждом конкретном случае необходимо выбрать оптимальный набор тестов на основе информации, имеющейся для конкретных факторов или их структурных аналогов (в случае химических факторов) или полученной в ходе предварительного эксперимента.

Системы тестирования генотоксических свойств постоянно совершенствуются с появлением новых научных данных и разработок новых методов исследования.

Для уменьшения неоправданного использования большого количества лабораторных животных в экспериментах и для этичного обращения с животными в мировом научном сообществе в последнее время все больше реализуются так называемые принципы 3R (*replacement, reduction, refinement*), т.е. замена (переход от исследований на животных к методам *in vitro*); сокращение (выполнение как можно меньшего количества исследований на животных); усовершенствование (сведение к минимуму стресса для животных). Однако полностью отказаться от тестов на животных пока невозможно, в том числе и при

исследованиях генотоксичности. Более того, в случае противоречивых результатов более весомыми следует считать доказательства, полученные в условиях *in vivo*. Противоречивые результаты, получаемые в разных тестах, могут быть обусловлены разными путями поступления в организм и разной биодоступностью по отношению к органу-мишени; образованием разных активных продуктов метаболизма в связи с большим разнообразием механизмов биотрансформации ксенобиотиков, присущих широкому кругу живых организмов; неспособностью систем *in vitro* всегда полно отражать этапы метаболизма в целом организме; разными механизмами индукции генетических эффектов и возможностью регистрировать в конкретном тесте только определенные типы генетических нарушений (первичные повреждения ДНК, генные, хромосомные и геномные мутации); ограничениями методов, связанными с неодинаковой токсичностью химических веществ по отношению к организмам разных систематических групп (или органов-мишеней) [22].

Учитывая, что в реальных условиях человек контактирует с совокупностью различных факторов, необходимо изучать последствия воздействия суммарных загрязнений среды. Такие исследования могут быть проведены как в лабораторных условиях с использованием, например, модельных смесей химических веществ, так и в эпидемиологических исследованиях.

Задачей эпидемиологических исследований в области генетической токсикологии является изучение генотоксического действия факторов среды на различные группы населения в реальных условиях [23, 24]. Такие исследования позволяют выявлять группы риска среди населения и территории риска, характеризующиеся повышенным уровнем генетических нарушений в клетках человека.

Индивидуальные различия в ответной реакции на действие мутагенных факторов необходимо учитывать при лечении ряда патологий, при профессиональном отборе людей для работы во вредных условиях производства. Для контроля за мутационными событиями в соматических клетках людей и для изучения индивидуальной чувствительности клеток человека к генотоксикантам наиболее часто используют анализ ДНК-комет, оценку сестринских хроматидных обменов, хромосомных aberrаций, микроядер в лимфоцитах периферической крови (в том числе при оценке воздействия в условиях *in vitro*) или в эксфолиативных клетках букального эпителия [25–27].

При изучении процессов канцерогенеза была выявлена важная роль в этих процессах новообразованных мутаций, возникших под действием неблагоприятных факторов среды. В связи с обнаруженной корреляцией между мутагенностью и канцерогенностью Международное агентство по изучению рака (МАИР) рекомендовало использовать тесты на мутагенность для выявления потенциальных канцерогенов [28]. ВОЗ ещё в 1989 г. опубликовало руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ [29].

Важнейшая задача гигиены — научное обоснование и разработка профилактических мероприятий, позволяющих обеспечить сбалансированные взаимоотношения «среда-человек». В этом отношении особое значение приобретает поиск антимутагенов, препятствующих действию генотоксикантов, и разработка способов их профилактического применения [30].

В Институте гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора вопросам генетической токсикологии всегда уделялось большое внимание. В 2015 г. был создан отдел генетической токсикологии. Важным достижением работы отдела стала разработка системы оценки генотоксичности пестицидов. Проведены исследования генотоксичности около 250 технических продуктов действующих веществ пестицидов методами *in vitro* и *in vivo* [31–33].

В связи с тем, что в Российской Федерации большую долю на рынке химических средств защиты растений занимают пестициды, содержащие действующие вещества-дженерики, которые могут отличаться от оригинальных продуктов по своей активности из-за повышенного уровня или измененного состава примесей, разработан алгоритм оценки эквивалентности с учетом национальных особенностей в области обращения с пестицидами. Этот алгоритм используется при проведении анализа эквивалентности технических продуктов действующих веществ пестицидов оригинальным действующим веществам с позиции генетической опасности [34].

Изучена генотоксичность некоторых модельных комбинаций действующих веществ пестицидов, входящих в состав одной и той же препаративной формы. Выявлены комбинации, способные вызывать слабые, но статистически значимые генотоксические эффекты [35, 36].

Проводится оценка воздействия на клетки буккального эпителия лиц, непосредственно кон-

тактирующих с различными факторами производственной среды при осуществлении профессиональной деятельности [37].

Одним из направлений в работе отдела является оценка индивидуального генетического риска на основе моделирования воздействия однокомпонентных и многокомпонентных средств защиты растений на клетки человека *in vitro*. Исследования проводятся на лимфоцитах периферической крови человека. Оцениваются первичные повреждения ДНК при воздействии пестицидов разных химических классов в условиях *in vitro* [38], эффективность работы систем репарации, сравниваются эффекты в условиях *in vitro* и *in vivo*, анализируются полиморфизмы генов детоксикации и репарации ДНК с целью поиска ассоциаций с чувствительностью клеток человека к генотоксическому действию.

Кроме того, ведется работа по совершенствованию системы оценки генотоксичности химических веществ, целью которой является повышение качества, надежности и объективности оценки генетической опасности химических веществ на основе совершенствования протоколов экспериментальных исследований и критериев экспертной оценки генотоксичности химических веществ [39].

Заключение

Последствия мутагенеза, индуцированного факторами среды, создают угрозу здоровью и жизни человека.

Результаты генотоксикологических исследований позволяют оценивать и устанавливать классы опасности тестируемых веществ, прогнозировать возможные отдаленные эффекты, в том числе мутагенность и канцерогенность, что необходимо для определения возможности государственной регистрации и обеспечения надёжности разрабатываемых гигиенических нормативов и регламентов их применения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия человека.

Контроль за мутационными событиями в соматических клетках людей, подвергающихся воздействию различных факторов среды, оценка индивидуальной чувствительности человека к конкретным факторам или их сочетаниям дают возможность выявлять и оценивать потенциально опасные для генетического здоровья факторы, разрабатывать меры профилактики и осуществлять обоснованный профессиональный отбор лиц для работы во вредных условиях производства.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 6–19, 23, 28, 30, 31, 33, 36 см. в References)

1. Журков В.С., Сычева Л.П., Ингель Ф.И., Ахальцева Л.В., Юрченко В.В. Гармонизация с международными подходами методических документов по методам оценки мутагенных свойств химических факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(6): 49–52.
2. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Серединина В.С. Генотоксические поражения и болезни. *Молекулярная медицина*. 2013; 3: 3–19.
3. Гимаева Р.Р., Исмагилова Р.К., Табелко Д.И. Мутации в генах как пусковой механизм канцерогенезе. *Вестник современной клинической медицины*. 2020; 13(5): 57–61.
4. Сильверстов В.П., Москалева Е.Ю., Илюшина Н.А., Марциновский В.Ю., Ильин А.В., Караулов А.В., Порошенко Г.Г. Система репарации ДНК при неспецифических заболеваниях легких. *Терапевтический архив*. 1985; 57(7): 114–5.
5. Калинин Н.Ю., Колодкина А.А., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпак А.Н. Соматические мутации в гене рецептора к андрогенам как причина возникновения синдрома резистентности к андрогенам. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(4): 268–72. <https://doi.org/10.14341/probl10166>
20. Ракитский В.Н., Ревазова Ю.А., Илюшина Н.А., Егорова О.В., Синицкая Т.А., Чхвиркия Е.Г., Журков В.С., Сычева Л.П., Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Абилов С.К. Оценка мутагенной активности пестицидов. МУ 1.2.3364-16. М: 2016; 49.
21. Абилов С.К., Глазер В.М. Мутагенез с основами генотоксикологии. Нестор-история Москва, Санкт-Петербург: 2015; 304.
22. Илюшина Н.А., Егорова О.В., Ревазова Ю.А. Применимость теста Эймса и микроядерного теста *in vivo* для оценки эквивалентности технических продуктов пестицидов оригинальным действующим веществам. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(2): 219–24. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-219-224>
24. Кривцова Е.К., Ингель Ф.И., Ахальцева Л.В. Цитомный анализ: современный универсальный инструмент медико-биологических и эколого-гигиенических исследований (обзор литературы). Часть 2. *Гигиена и санитария*, 2021; 100(11): 1333–8.
25. Сычева Л.П., Киселев С.М., Шандала Н.К. Применение буккального микроядерного цитомного теста для оценки состояния здоровья детского населения, проживающего в районе расположения объектов ядерного наследия. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(4): 339–46.
26. Петрашова Д.А., Белишева Н.К., Пелевина И.И., Мельник Н.А., Зольер Ф. Генотоксические эффекты в буккальном эпителии горняков, работающих в условиях облучения природными источниками ионизирующего излучения. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011, 13(1–7): 1792–6.
27. Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д. Генотоксические биомаркеры у сотрудников патологоанатомических лабораторий, работающих с формальдегидом (систематический обзор). *Гигиена и санитария*. 2020; 99(8): 702–802.
29. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. Подготовлено для МПХБ Международной комиссии по защите от мутагенов и канцерогенов окружающей среды. 1989; 211 с. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144096>
32. Илюшина Н.А., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ревазова Ю.А. Сравнительное исследование генотоксической активности технических продуктов глифосата в микроядерном тесте *in vivo*. *Токсикологический вестник*, 2018; 151(4): 24–8.
34. Илюшина Н.А. Оценка эквивалентности технических продуктов пестицидов-аналогов оригинальным действующим веществам по критерию «мутагенность». *Экологическая генетика*, 2019, 17(2): 101–12.
35. Илюшина Н.А., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ракитский В.Н. Генотоксичность модельных комбинаций действующих веществ пестицидов в тестах на бактериях *Salmonella typhimurium* и эритроциты костного мозга мышей *in vivo*. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(4): 193–8.
37. Илюшина Н.А., Демидова Ю.В., Макарова М.А., Илюшин А.Г., Егорова О.В., Березняк И.В., Ревазова Ю.А. Цитоморфологический анализ эксфолиативных клеток буккального эпителия у работников, имеющих контакт с пестицидами. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(4): 22–9. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-22-29>
38. Аверьянова Н.С., Кара Л.А., Егорова О.В., Илюшина Н.А. Изучение первичных повреждений ДНК при комбинированном действии пестицидов. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(4): 14–21. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-14-21>
39. Егорова О.В., Демидова Ю.В., Илюшина Н.А. Оценка экспериментальных условий, влияющих на уровень спонтанных мутаций штаммов *Salmonella*, используемых в тесте Эймса. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(7): 736–43.

REFERENCES

1. Zhurkov V.S., Sycheva L.P., Ingel F.I., L.V. Akhaltseva, V.V. Yurchenko V.V. Harmonization with international approaches to guidance documents on methods of assessment of the mutagenic properties of chemical environmental factors. *Gigiena i sanitariya*. 2013; 92(6): 49–52. (in Russian).
2. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Shreder O.V., Seredenina V.S. Genotoxic events and diseases. *Molekulyarnaya medicina*. 2013; 3: 3–19. (in Russian)
3. Gimaeva R.R., Ismagilova R.K., Gabelko D.I. Mutations in genes as carcinogenesis trigger mechanism. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny*. 2020; 13(5): 57–61. (in Russian)
4. Silvestrov V.P., Moskaleva E.Yu., Ilyushina N.A., Martsinovskiy V.Yu., Ilyin A.V., Karaulov A.V., Poroshenko G.G. The DNA repair system in nonspecific pulmonary diseases. *Terapevticheskij arhiv*. 1985; 57(7): 114–5. (in Russian)
5. Kalinchenko N.Yu., Kolodkina A.A., Petrov V.M., Vasilyev E.V., Tiulpakov A.N. Somatic mutations in the androgen receptor gene as the cause of androgen insensitivity syndrome. *Problemy endokrinologii*. 2019; 65(4): 268–72. <https://doi.org/10.14341/probl10166> (in Russian)
6. Park J.S., Lee J., Jung E.S., Kim M.-H., Rim I.B., Son H., Kim S., Kim S. Park Y.M., Mook-Jung I., Yu S.J., Lee J.H. Brain somatic mutations observed in Alzheimer's disease associated with aging and dysregulation of tau phosphorylation. *Nature Communications* 2018; 10, Article number: 3090.
7. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 471: Bacterial reverse mutation test. 1997. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071247en.pdf?expires=1582723091&id=id&accname=guest&checksum=0E5FA53E9E7C0A3F47550309C15F1950> (Accessed: 01.08.2022)
8. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 473: In vitro mammalian chromosome aberration test. 2016. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-473-in-vitro-mammalian-chromosomal-aberration-test_9789264264649-en#page1 (Accessed: 01.08.2022)
9. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 474: Mammalian erythrocyte micronucleus test. 2016. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleustest_978926426464762-en#page1 (Accessed: 01.08.2022)
10. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 475: Mammalian bone marrow chromosomal aberration test. 2016. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/978926426464786-en.pdf?expires=1582723903&id=id&accname=guest&checksum=D4122430415A2D375F9CF9ABD4FD0E24> (Accessed: 01.08.2022)
11. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 476: In vitro mammalian cell gene mutation tests using the Hprt and xprt genes. 2016. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-hprt-and-xprt-genes_9789264264809-en#page1 (Accessed: 01.08.2022)
12. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 478. Rodent dominant lethal test. 2016. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264823-en.pdf?expires=1582724657&id=id&accname=guest&checksum=FD9C43C7063C78A03E92C7B262DF20DE> (Accessed: 01.08.2022)
13. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 483: Mammalian spermatogonial chromosomal aberration test. 2016. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264847-en.pdf?expires=1582724789&id=id&accname=guest&checksum=3C6D5C39AA7855452423E0263236D6A> (Accessed: 01.08.2022).
14. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 485: Genetic toxicology: mouse heritable translocation assay. 1986. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071506-en.pdf?expires=1582724942&id=id&accname=guest&checksum=B3874AD29538F09DB85393CF0BDA4B83> (Accessed: 01.08.2022)
15. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 486: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) test with mammalian liver cells *in vivo*. 1997. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071520-en.pdf?expires=1582725037&id=id&accname=guest&checksum=E21C680B1E099AEE7E454088EAAED80D> (Accessed: 01.08.2022).
16. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 487: In vitro mammalian cell micronucleus test. 2016. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_9789264264861-en#page1 (Accessed: 01.08.2022)
17. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 488: Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays. 2013. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-488-transgenic-rodent-somatic-and-germ-cell-gene-mutation-assays_9789264203907-en#page1 (Accessed: 01.08.2022).
18. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 489: In vivo mammalian alkaline comet assay. 2016. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264885-en.pdf?expires=1582725388&id=id&accname=guest&checksum=DD5FADDE0DAD-645A83074DC2BCD74B9E> (Accessed: 01.08.2022).
19. OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 490: In vitro mammalian cell gene mutation tests using the thymidine kinase gene. 2016. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-490-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-thymidine-kinase-gene_9789264264908-en#page1 (Accessed: 01.08.2022).
20. Rakitskiy V.N., Revazova Yu.A., Ilyushina N.A., Egorova O.V., Sinitskaya T.A., Chkhvirkia E.G., Zhurkov V.S., Sycheva L.P., Durnev A.D., Zhanataev A.K., Abiyev S.K. Assessment of mutagenic activity of pesticides [Ocenka mutagennoj aktivnosti pesticidov]. MU 1.2.3364-16. Moscow, 2016; 49. (In Russian)
21. Abiyev S.K., Glazer V.M. Mutagenesis with the fundamentals of genotoxicology [Mutagenез s osnovami genotoksikologii]. 2015; Nestor-istoriya Moscow, Saint-Petersburg: 304. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-219-224> (In Russian)
22. Ilyushina N.A., Egorova O.V., Revazova Yu.A. Applicability of the Ames test and micronucleus test *in vivo* for the evaluation of the equivalence of pesticide technical grade active ingredients compared to original active substances. *Gigiena i Sanitariya*. 2019; 98(2): 219–24. (In Russian) DOI !!
23. Battershill J.M., Burnett K., Bull S. Factors affecting the incidence of genotoxicity biomarkers in peripheral blood lymphocytes: impact on design of biomonitoring studies. *Mutagenesis*. 2008; 23(6): 423–37.
24. Krivtsova E.K., Ingel F.I., Akhaltseva L.V. Cytomic analysis: a modern universal tool for biomedical and ecological and hygienic research (literature review). Part 2. *Gigiena i Sanitariya*. 2021; 100(11): 1333–8. (In Russian)
25. Sycheva L.P., Kiselev S.M., Shandala N.K. Buccal Micronucleus Cytome Assay for the assessment health status of population living in the area of nuclear heritage. *Gigiena i Sanitariya*. 2021; 100(4): 339–46. (In Russian)
26. Petrasova D.A., Belisheva N.K., Pevlevina I.I., Melnik N.A., Zolzer F. Genotoxic effects in buccal epithelia at miners, working in the conditions of irradiation by natural sources of ionizing radiation. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. 2011; 13(1–7): 1792–6. (In Russian)

27. Eremina N.V., Zhanataev A.K., Durnev A.D. Genotoxic biomarkers in employees of pathomorphological laboratories working with formaldehyde (systematic review). *Hygiene i Sanitariya*. 2020; 99(8): 792–802. (In Russian)
28. Waters M.D., Stack H.F., Jackson M.A. Short-term tests for defining mutagenic carcinogens. *IARC Sci Publ*. 1999; (146): 499–536.
29. *Guide to Short-Term Tests for Detecting Mutagenic and Carcinogenic Chemicals – Environmental Health Criteria*. WHO [Rukovodstvo po kratkosrochny'm testam dlya vy'yavleniya mutagenny'x i kancerogenny'x khimicheskix veshhestv. Podgotovleno dlya MPXB Mezhdunarodnoj komisii po zashhite ot mutagenov i kancerogenov okruzhayushhej sredy'. 1989; 211. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144096>
30. Sloczyńska K., Powroźnik B., Pękala E., Waszkielewicz A.M. Antimutagenic compounds and their possible mechanisms of action. *J. Appl. Genet*. 2014; 55(2): 273–85.
31. Ilyushina N., Egorova O., Rakitskii V. Limitations of pesticide genotoxicity testing using the bacterial in vitro method. *Toxicology in vitro*. 2019; 57: 110–6.
32. Ilyushina N.A., Averianova N.S., Masaltsev G.V., Revazova Yu.A. Comparative investigation of genotoxic activity of glyphosate technical products in the micronucleus test in vivo. *Toksikologicheskij vestnik*. 2018; (4): 24–8. (In Russian)
33. Ilyushina N., Egorova O., Averianova N., Kara L., Rakitskii V. Comparison of genotoxic activity of benzimidazole pesticides. *Toxicology Letters*. 2021; 350S: S152.
34. Ilyushina N.A. Assessment of the equivalence of technical materials of analogous pesticides to original active substances on the basis of "mutagenicity" criterion. *Ekologicheskaya genetika*. 2019; 17(2): 101–12. (In Russian)
35. Ilyushina N.A., Egorova O.V., Averianova N.S., Masaltsev G.V., Rakitskii V.N. Genotoxicity of model combinations of pesticide active ingredients in tests on bacteria *Salmonella typhimurium* and mouse bone marrow erythrocytes in vivo. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2019; 63(4): 193–8. (In Russian)
36. Ilyushina N.A., Egorova O.V., Masaltsev G.V., Averianova N.S., Revazova Yu.A., Rakitskii V.N., Goumenou M., Vardavas A., Stivaktakis P., Tsatsakis A. Genotoxicity of mixture of imidacloprid, imazalil and tebuconazole. *Toxicology Reports*. 2020; 7: 1090–4.
37. Ilyushina N.A., Demidova Yu.V., Makarova M.A., Ilyushin A.G., Egorova O.V., Bereznyak I.V., Revazova Yu.A. Cytogenetic analysis in exfoliated buccal epithelial cells of the workers who come into contact with pesticides. *Toksikologicheskij vestnik*. 2021; 29(4): 22–9. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-22-29> (In Russian)
38. Averianova N.S., Kara L.A., Egorova O.V., Ilyushina N.A. The study of primary DNA damage in the bone marrow of mice under the combined action of pesticides. *Toksikologicheskij vestnik*. 2021; 29(4): 14–21. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-14-21> (In Russian)
39. Egorova O.V., Demidova Yu.V., Ilyushina N.A. Assessment of experimental conditions affecting spontaneous mutation level of *Salmonella* strains used in the Ames test. *Hygiene i Sanitariya*. 2021; 100(7): 736–43. (In Russian)

ОБ АВТОРЕ:

Илюшина Наталья Алексеевна (Ilyushina Natalya Alexandrovna), доктор биол. наук, заведующая отделом генетической токсикологии, ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, г. Мытищи Московской области, Российская Федерация. E-mail: iliushinana@fferisman.ru

