



УДК 615.076.9 : 615.91

О РОЛИ ЭКСПЕРТНОГО СООБЩЕСТВА В ОЦЕНКЕ МУТАГЕННОСТИ И КАНЦЕРОГЕННОСТИ ПЕСТИЦИДОВ

Н.А. Илюшина, Ю.А. Ревазова

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

Регламентация вредного воздействия на человека различных факторов окружающей среды, в том числе пестицидов, осуществляется специально созданными государственными организациями на основании заключений экспертов. Однако в силу разных обстоятельств: методических, экономических, информационных, политических и др. появляются противоречивые данные о наличии или отсутствии канцерогенности и генотоксичности у ряда пестицидов, что приводит к неоднозначным экспертным заключениям и решениям международных и национальных органов. В ряде случаев состав, область применения, нормы расходов пестицидных препаратов отличаются в разных странах и регионах. Поэтому несмотря на стремление к международной гармонизации подходов, могут и должны существовать национальные особенности в определении критериев и наборов методов для оценки мутагенности и канцерогенности химических веществ (в том числе пестицидов).

Ключевые слова: пестициды, канцерогенность, мутагенность, критерии оценки.

В мире регламентация вредного воздействия на человека различных факторов окружающей среды, в том числе пестицидов, осуществляется целой группой научных сообществ и государственными организациями, специально для этого созданными. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) имеет отделение FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), в США регуляторная функция возложена на FDA (Food and Drug Administration) и EPA (Environmental Protection Agency), в Европе – ECHA (European Chemical Agency), OECD (Организация экономического сотрудничества и развития), EFSA ((Европейское агентство по безопасности продуктов питания), в Австралии, Бразилии, Канаде, Японии и многих других странах существуют аналогичные комитеты, комиссии и прочие организации. Целью и задачами этих организаций является выявление вредных факторов для человека, оценка их способности индуцировать общетоксические, мутагенные, канцерогенные, тератогенные, эмбриотропные и другие эффекты.

Законодателем в области оценки потенциальной канцерогенности был и остается МАИР (Международное агентство по изучению рака), который в течение многих лет выпускает монографии (на сегодняшний день их более ста) по оценке канцерогенности различных веществ на основе публикаций результатов, полученных исследователями разных стран с целью классификации опасности для человека. В монографиях МАИР приводится оценка силы доказательства того, что определенный агент может вызывать рак, т.е. определяется канцерогенная опасность, что, в свою очередь, означает только возможность возникновения рака при экспозиции с таким агентом. Однако, это не указывает на уровень риска, связанный с определенной экспозицией. Канцерогенный риск, обусловленный веществами или агентами, классифицированными в одну и ту же группу, может сильно различаться в зависимости от таких факторов как тип и длительность экспозиции, а также сила эффекта, вызываемого агентом. Какова разница между риском и опасностью? В преам-

Илюшина Наталья Алексеевна (Ilyushina Nataliya Alexeevna), кандидат биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Ilyushina-na@mail.ru
Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolievna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, revazova013@gmail.com.

буле к монографиям МАИР указано: «Различие между опасностью и риском имеет принципиальное значение. В монографиях идентифицируется канцерогенная опасность даже в том случае, когда риски оказываются низкими при некоторых сценариях воздействия. Это связано с тем, что воздействие на низких уровнях может быть широко распространено, а также с тем, что уровни воздействия во многих популяциях неизвестны». Также отмечается, что «экстраполяция взаимосвязи экспозиция-ответ на ситуации вне диапазона имеющихся данных (например, к более низким уровням экспозиции или от экспериментальных животных к человеку) не входит в объем монографий. Кроме того, программа монографий не включает в себя обзор количественных характеристик риска, которые определяются другими агентствами» [1]. К сожалению, такое понимание заключений МАИР известно не всем исследователям и чиновникам, работающим в области регламентации применения пестицидов.

В последние годы в силу разных обстоятельств: методических (различия в используемых тест-системах, протоколах экспериментов и оценках результатов при общем стремлении к гармонизации и унификации), экономических (конкуренция фирм-производителей пестицидов), информационных (вмешательство средств информации и рекламного бизнеса), политических и др. в литературе появляются противоречивые данные о наличии или отсутствии канцерогенности и генотоксичности у ряда пестицидов. Так, основные дискуссии развернулись в отношении глифосата, диазинона и малатиона. МАИР отнес эти три пестицида к группе 2А, т.е. к вероятным канцерогенам для человека [2]. Вместе с тем, FAO/WHO в заключительном отчете 2016 года, Женева, 9-13 мая, постулирует, что все три вещества не могут быть позиционированы как вероятные канцерогены для человека при пероральном поступлении [3]. Эту же точку зрения разделяют эксперты EFSA и ряда других организаций. Что послужило причиной таких разночтений в оценке результатов многочисленных экспериментальных исследований?

Иногда, разные лаборатории обнаруживают различающиеся по уровню и даже противоположные эффекты. Поэтому эксперты должны оценить не только результаты исследований, но и качество проведения экспериментов, а также весомость полученных доказательств. Важным моментом для вынесения решения на основании экспериментальных данных является правильность выбора тест-объектов и методов, четкого следования протоколам экспериментов и контроля на всех этапах выполнения работ со стороны отделов обеспечения качества, т.е. выполнения принципов надлежащей лабораторной практики (GLP – Good Laboratory Practice) [4].

Несомненно, тест-системы отличаются по чувствительности из-за видоспецифичности метаболических процессов, различий в структуре и стабильности генома и других факторов. Например, бактериальный тест на мутагенность (тест Эймса) и микроядерный тест *in vivo* давали разные результаты при оценке генотоксического действия некоторых пестицидов [5]. Как правило, в таких случаях больший вес придается результатам экспериментов *in vivo*.

Немаловажное значение имеет стандартизация самих методов. Гармонизация используемых методов и унификация протоколов исследований началась несколько десятилетий назад с целью уменьшения различий и взаимного признания результатов экспериментов. В настоящее время заключения экспертов основываются на анализе данных, полученных с использованием стандартных тест-систем и стандартных протоколов, принятых мировым сообществом. Понятно, что возможен пересмотр систем оценки, набора методов и особенностей их проведения. Так в последние годы были пересмотрены протоколы оценки генотоксичности химических веществ с целью повышения качества проведения исследований. В частности, в новых версиях протоколов OECD больше внимания уделяется вопросам квалификации лабораторий, критериям установления исторических отрицательных и положительных контролей. Кроме того, существенно увеличен объем анализируемого материала, чтобы снизить вероятность получения ложноотрицательных результатов. Более четко определены критерии отнесения вещества к мутагенам с учетом статистической и биологической значимости результатов. Кроме того, новые научные исследования, развитие современных молекулярно-генетических технологий приводят к исключению некоторых методов из стандартных батарей тестов и введению новых методов в системную оценку мутагенности и, связанную с этим, прогностическую и не только прогностическую оценку канцерогенности [6]. Так, в последние годы в систему оценки мутагенности включают анализ ДНК-комет, позволяющий выявлять повреждения ДНК. Повреждения ДНК рассматриваются, с одной стороны, как первичные мутационные события, с другой – первичные ДНК-повреждения могут активировать проонкогены и/или ингибировать гены-супрессоры [7,8]. Эксперты, работающие в этой области, должны учитывать возможные изменения в системных подходах, а также в изменениях стандартизованных протоколов и, соответственно, в оценке результатов экспериментальных исследований.

Уровень квалификации лабораторий и приемлемость применяемых тест-систем для конкретных исследований должны быть оценены по

ряду критериев, в том числе на основании значений, полученных для отрицательных и положительных контролей. И если контрольные значения существенно отклоняются от диапазонов, полученных в большинстве лабораторий мира, то к таким данным следует подходить с большой осторожностью, и они не могут быть использованы в регуляторных целях.

В классических экспериментах на животных с продолжительным введением широкого диапазона доз изучаемого вещества от полутора до двух лет на мышах и крысах (как правило), кроме изучения общетоксического действия, проводят макро- и микроскопический анализ органов и тканей на предмет появления предраковых и опухолевых изменений. Сравнение проводят с параллельно идущим контролем и, в ряде случаев с «историческим», т.е. с характерным для данной лаборатории и для линий используемых животных. В ситуациях, когда уровень зафиксированных опухолей находится между этими двумя контролями (исторический выше параллельно идущего) авторы склонны полагать, что наблюдаемый эффект случаен и препарат не оказал канцерогенного эффекта. Более того, при обсуждении механизмов полученных позитивных эффектов, допустим, только на одном виде млекопитающих или только у одного пола, можно найти причины в метаболических или гормональных различиях у экспериментальных животных, что и дает возможность неоднозначной трактовки результатов. Публикации по результатам подобного рода исследований носят, как правило, феноменологический характер, а обсуждение – предположительный.

В экспериментах по оценке генотоксичности, например, с использованием цитогенетических методов, для того чтобы считать результат положительным, недостаточно только выявления статистически значимого по сравнению с параллельным отрицательным контролем и зависимого от дозы эффекта. Важно, чтобы значения оцениваемого параметра выходили за пределы исторического контроля [9].

Также важно, чтобы наблюдаемые эффекты были воспроизводимы в повторных экспериментах. Интересно, что повторные исследования канцерогенности в классическом варианте, проводимые на тех же линиях животных, зачастую дают разные результаты, причем, как правило, это касается вариантов с разной чистотой препаратов, с небольшой разностью в дозах, путями введения и различными уровнями исторического контроля. Для канцерогенов с высокой активностью этого не было показано никогда. Речь в данном случае может идти о достаточно слабых воздействиях или о ложно-положительных результатах.

Кроме того, чистота химических веществ, за-

висающаяся от технологии их получения, от квалификации производителя, а, следовательно, от наличия в техническом продукте потенциально опасных примесей, может влиять на результаты итоговой оценки эксперимента. Например, в отделе генетической токсикологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана показано, что мутагенный эффект в микроядерном тесте дал положительный эффект только у одного образца глифосата (из 3-х изученных), вероятно связанный с наличием в образце формальдегида, известного мутагена [10].

Процесс химического канцерогенеза в настоящее время условно подразделяют на две стадии: инициацию и промоцию. На первой в генетическом аппарате клетки возникают стойкие изменения (мутации), на второй, в основном за счет эпигенетических эффектов, создаются условия для преимущественной пролиферации клеток. Полный объем понятия «канцерогенные соединения» включает в себя вещества, способные увеличивать в популяциях количество опухолей различных локализаций по сравнению с соответствующим контролем. Сюда входят не только полные канцерогены, способные вызывать опухоли без дополнительных воздействий, но также иницирующие агенты, промоторы и коканцерогены. Коканцерогены усиливают мутагенное действие канцерогена, могут стимулировать пролиферацию клеток, инактивируя белки-продукты антионкогенов, или усиливать передачу ростостимулирующих факторов.

Вместе с тем, изучению механизмов канцерогенного действия различных веществ ученые уделяют большое внимание, не забывая при этом и механизмы генотоксического действия. Известно, что прогностическая ценность изучения мутагенности веществ для оценки возможного канцерогенного действия принята во всем мире и широко используется в разных странах. Общепринято полагать, что стадия инициации опухолевого процесса напрямую связана с мутационными событиями в клетке.

Существует понятие «негенотоксических» канцерогенов, но следует согласиться с мнением А.Д. Дурнева с соавторами [8], что «негенотоксические канцерогены» – это вещества с пока еще не установленной генотоксической активностью», поскольку они могут выступать в роли коканцерогенов, промоторов, инактиваторов онкосупрессоров, индукторов оксидативного стресса и других процессов, нарушающих клеточный и тканевой гомеостаз. По поводу «еще не установленной активности» существует хорошо известный пример с тератогенностью талидомида [11]. Этот лекарственный препарат применялся как седативный, причем хорошо себя зарекомендовал у беременных. До выхода на рынок он про-

шел полную доклиническую оценку, в том числе и потенциальных эмбриотропных и тератогенных свойств на двух видах млекопитающих – мышах и крысах. Когда случилась «талидомидная катастрофа» – рождение детей с аномалиями конечностей, встал вопрос о достаточности тех методов и объектов, которые позволяют выявить нежелательные эффекты. Тератогенность была выявлена на кроликах, которые не включались стандарты подобных исследований. Таких трагедий больше не было отмечено, хотя кролики не входят как обязательный объект в стандарты доклинических испытаний. Кстати, мутагенность известного и безусловного канцерогена бензпирена была выявлена много позже, чем его канцерогенная активность [12]. Закономерно встает вопрос, насколько необходимо увеличивать объем и спектр проводимых исследований в этой области, ведь в любом случае эксперименты дают только вероятностный прогноз? Мнения экспертного сообщества не очень сильно расходятся, минимальный набор методов достаточен, увеличивать его целесообразно в случае известных или предполагаемых особенностей механизмов действия тех или иных веществ в разных организмах, в случае большого объема поступающего в среду обитания человека продукта (этот принцип положен в основу регламента REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals), действующего в странах Евросоюза) [13], или значительного контингента лиц, контактирующего с ним.

Основопологающими в определении «канцероген для человека» являются эпидемиологические исследования, которые осуществляются, как правило, двумя методами: случай – контроль и когортные исследования. Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Подбор пар «случай/контроль» учитывает много компонентов – пол, возраст, профессию, хронические заболевания, сроки контакта с пестицидом и, по возможности, вероятные дозы и пути поступления агента и др. Однако, индивидуальная чувствительность (а мы живем в век молекулярной биологии), наличие или отсутствие мутаций, вызывающих активацию онкогенов, и целый ряд метаболических полиморфизмов у участников исследования, конечно не входят в требования подбора этих пар. Более того, дозы пестицидов, с которыми контактируют люди, на порядки меньше допустимых регламентами многих стран. Поэтому и результаты проведенных работ, как правило, говорят о тренде наблюдаемых патологий.

В когортных исследованиях очень трудно верифицировать и исключить контакты обследуемых с другими пестицидами или с другими химическими, биологическими или физическими фактора-

ми, которые могут модифицировать получаемые эффекты. К сожалению, генетический или метаболический паспорт еще не стал обязательным для населения, и мы не можем учитывать индивидуальную чувствительность человека к воздействиям и частоты генетических полиморфизмов с повышенной чувствительностью к токсикантам в изучаемых популяциях.

Таким образом, первые заключения о наличии или отсутствии нежелательных активностей делают экспериментаторы, а решение о возможности (невозможности) и условиях реального применения пестицидов в каждой стране делают регламентирующие органы. Ведь даже заключения МАИР носят сугубо рекомендательный характер, а анализ литературных данных подвергается вторичному осмыслению экспертами соответствующих региональных комитетов и комиссий.

В токсикологии не подвергается сомнению парадигма «доза – время – эффект» и именно этот принцип положен в основу классификации мутагенности и канцерогенности пестицидов в России. Функции МАИР в России возложены на Комиссию по канцерогенным факторам Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заключения которой также имеют рекомендательный характер. Регламентация применения пестицидов осуществляется в соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов, разработанной в Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана и включенной в СанПиН 1.2.2584-10 [14]. Для пестицидов, отнесенных к 1-му классу, имеются достаточные доказательства канцерогенности для человека или, в порядке исключения, ограниченные доказательства канцерогенности для человека в сочетании с достаточными доказательствами для животных и полученными на человеке данными о едином для человека и животных механизме канцерогенеза. Они полностью запрещены к использованию на территории РФ. К второму классу (с тремя подклассами 2А, 2В и 2С) относятся пестициды, для которых доказательства канцерогенности для человека варьируют от почти достаточных до их полного отсутствия при наличии доказательств канцерогенности для животных. Характеристика подклассов 2В и 2С включает дозовые ограничения, вводится критерий МПД (максимально переносимая доза для млекопитающих) и нежелательные находки оценивают при дозах выше или ниже МПД. Пестициды, отнесенные экспертами к подклассу 2С должны иметь достаточные доказательства канцерогенности для животных с развитием опухолей при дозах, равных или превышающих МПД, или достаточные доказательства канце-

рогенности для животных с механизмом канцерогенеза, частично действующим на человека, или развитие злокачественных опухолей у одного вида при дозах ниже МПД, или ограниченные доказательства канцерогенности, усиленные поддерживающими данными, или, в порядке исключения, только эпидемиологические данные, по степени доказательности, находящиеся между ограниченными и неадекватными. В классификации МАИР нет подкласса 2С. В Российской Федерации пестициды, относящиеся к этому подклассу, могут применяться в сельском хозяйстве, но с большими ограничениями. В частности, широко обсуждаемый в последние годы пестицид глифосат отнесен подклассу 2С по канцерогенности.

Для отнесения пестицида к 3-му классу следует иметь достаточные доказательства канцерогенности для животных, но с механизмом канцерогенеза, не действующим на человеке, или развитие злокачественных опухолей у одного вида животных при дозах, равных или превышающих МПД, или ограниченные доказательства канцерогенности для животных. В этот класс помещают агенты, которые не могут быть включены в другие классы. В частности, сюда относят пестициды, для которых установлена генотоксичность, но канцерогенность не показана. К 4-му классу относят препараты, не показавшие канцерогенности и мутагенности в стандартных наборах методов.

Столь подробное изложение критериев классификации веществ крайне важно для экспертов, рассматривающих все первичные экспериментальные и литературные данные по рецензируемому пестициду.

Аналогичен подход к классификации пестицидов – мутагенов, с дополнительным учетом использования методов *in vivo* и *in vitro*, придавая больший вес результатам экспериментов на млекопитающих *in vivo*.

Эксперт, учитывая все вышесказанное, решает к какому классу по гигиенической классификации относится тот или иной пестицид, что позво-

ляет определить область и условия его применения в соответствии с определенным классом опасности.

Таким образом, экспертизу начинают осуществлять с поиска в базах данных об аналогах по химической структуре (QSAR), обладающих нежелательными активностями, затем следует экспертиза результатов проведенных экспериментов и их соответствия гармонизированным общепринятым протоколам с учетом всех перечисленных выше требований, экспертиза литературных данных, непременно включая имеющиеся работы по изучению механизмов действия данного вещества или его близких химических родственников, наконец, экспертиза всех материалов для заключительного решения о возможности применения данного пестицида и его безопасности для человека.

Роль экспертного сообщества возрастает в связи с многими противоречиями в законодательной базе. Так, хорошим примером этому является приводимая ниже классификация сульфата меди разными ведомствами. Так, Росстандарт определяет сульфат меди как высокоопасное вещество (2-й класс опасности), Ростехнадзор не классифицирует как опасное вещество, Минсельхоз – как умеренно опасное вещество (3-й класс опасности), Роспотребнадзор – как высокоопасное вещество (2-й класс опасности), а рекомендации ООН-СГС дает 4-й класс опасности (вредно при попадании на кожу и при проглатывании) [15]. В связи с вышесказанным особое значение приобретает квалификация и профессионализм эксперта, подготавливающего заключение.

Естественно, необходима единая система определения опасности/ безопасности применения химических веществ в стране и несмотря на стремление к международной гармонизации подходов, могут и должны существовать национальные особенности в определении критериев и наборов методов для оценки мутагенности и канцерогенности химических веществ (в том числе пестицидов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Preamble. 20 Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>
2. IARC Monographs Volume 112: Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. Lyon, France, 20 March 20 Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf>
3. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Geneva, 9–13 May 2016 Summary Report. Available at: <https://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf?ua=1>
4. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring. Available at <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>.
5. *Ilyushina N., Egorova O., Rakitskii V.* Limitations of pesticide genotoxicity testing using the bacterial *in vitro* method. *Toxicology in vitro*. 2019; 57: 110–116.
6. *Ракитский В.Н., Илюшина Н.А., Ревазова Ю.А.* Современные методические подходы в оценке мутагенности пестицидов. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(11): 1017–20.
7. *Bartek J., Bartkova J., Lukos J.* DNA damage signaling guards against activated oncogenes and tumor progression. *Oncogene*. 2007; 26(56): 7773–9.
8. *Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середина В.С.* Генотоксические поражения и болезни. Молекулярная медицина. 2013; 3: 3–19.
9. OECD Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, 20 Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264762-en.pdf?expires=1553081299&id=id&accname=guest&checksum=99FBDD49C8D2789DBB5F21D1480BBE25>
10. *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; 4 (151): 24–28.
11. *McBride W.G.* Thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1977; 16 (1): 79–82.
12. IARC MONOGRAPHS – 100F. Chemical Agents and Related Occupations. BENZO[a]PYRENE. 20 Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-14.pdf>
13. *Combes R., Grindon C., Cronin M.T., Roberts D.W., Garrod J.* Proposed integrated decision-tree testing strategies for mutagenicity and carcinogenicity in relation to the EU REACH legislation. *Altern. Lab. Anim.* 2007; 35(2): 267–87.
14. Санитарные правила и нормативы

СанПиН 1.2.2584-10 «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, ре-

ализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов», 2010 г.

15. Зажигалкин А.В. Нормативно-правовое обеспечение химической безопасности в РФ. Доступно по: <https://reach.ru/reglament-reach/pyblikachii/406-chembezopasnost>.

REFERENCES:

1. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Preamble. 20 Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>
2. IARC Monographs Volume 112: Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. Lyon, France, 20 March 20 Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf>
3. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Geneva, 9–13 May 2016 Summary Report. Available at: <https://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf?ua=1>
4. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring. Available at <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>.
5. Ilyushina N., Egorova O., Rakitskii V. Limitations of pesticide genotoxicity testing using the bacterial *in vitro* method. *Toxicology in vitro*. 2019; 57: 110–119.
6. Rakitskii V.N., Ilyushina N.A., Revazova Yu.A. Modern approaches to the assessment of pesticide mutagenicity. *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96(11): 1017–20 (in Russian).
7. Bartek J., Bartkova J., Lukos J. DNA damage signaling guards against activated oncogenes and tumor progression. *Oncogene*. 2007; 26(56): 7773–9.
8. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Schröder O.W., Seredenina V.S. Genotoxic events and diseases. *Molecular medicine*. 2013; 3: 3–19 (in Russian).
9. OECD Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, 20 Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264762-en.pdf?expires=1553081299&id=id&accname=guest&checksum=99FBDD49C8D2789DBB5F21D1480BBE25>
10. 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*. *Toxicological Review*. 2018; 4 (151): 24–8.
11. McBride W.G. Thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1977; 16 (1): 79–82.
12. IARC MONOGRAPHS – 100F. Chemical Agents and Related Occupations. Benzo[*a*]pyrene. 20 Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-14.pdf>
13. Combes R., Grindon C., Cronin M.T., Roberts D.W., Garrod J. Proposed integrated decision-tree testing strategies for mutagenicity and carcinogenicity in relation to the EU REACH legislation. *Altern. Lab. Anim*. 2007; 35(2): 267–87.
14. SanPin 1.2.2584-Hygienic requirements for protection of research process safety, storage, transportation, realization, deactivation and disposal of pesticides and agrochemicals. Sanitary rules and norms. – M.: Federal centre for hygiene and epidemiology of the Rospotrebnadzor 2010 (in Russian).
15. Zazhigalkin A.V. Regulatory support of chemical safety in the Russian Federation (in Russian). Available at: <https://reach.ru/reglament-reach/pyblikachii/406-chembezopasnost>.

N.A. Ilyushina, Yu.A. Revazova

ROLE OF THE EXPERT COMMUNITY IN THE EVALUATION OF THE MUTAGENICITY AND CARCINOGENICITY OF PESTICIDES

F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, 141014, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

The regulation of harmful effects of various environmental factors including pesticides on humans is carried out by specially created state organizations on the basis of expert opinions. However, due to various circumstances: methodological, economic, informational, political etc. there are conflicting data on the presence or absence of carcinogenicity and genotoxicity of a number of pesticides, which lead to ambiguous expert opinions and decisions of international and national authorities. In some cases, the composition, scope, consumption rates of pesticides differ in different countries and regions. Therefore, despite the desire for international harmonization of approaches, there can and should be national specificities in the definition of criteria and sets of methods for the assessment of mutagenicity and carcinogenicity of chemicals (including pesticides).

Keywords: pesticides, carcinogenicity, mutagenicity, assessment criteria.

Материал поступил в редакцию 25.03.2019 г.

