



Прогностическая эффективность исследований канцерогенного потенциала химических веществ в батарее тестов *in vitro*

Авторы: Анилович М.В., Ильюкова И.И., Дудчик Н.В., Васильева М.М., Камлюк С.Н.

Республиканское унитарное предприятие
«Научно-практический центр гигиены», г. Минск

АКТУАЛЬНОСТЬ

Применяемые методы оценки канцерогенности *in vivo*:

- трудо- и времязатратны (более 2-х лет)
- ресурсозатратны (по данным лабораторий США \approx 1 млн.долл. на 1 вещество; OECD 451 \approx 200 животных на 1 дозу 1 вещества)
- маловоспроизводимы (отчет ReCAAP, 2022)
- не дают полной картины о канцерогенном действии вещества
- в основном применяются только тесты на мутагенность на тест-объектах *in vitro* (бактерии, грибы, насекомые), *in vivo* (грызуны), экстраполяция данных на человека не всегда возможна.

Таким образом, необходима разработка альтернативных тест-моделей в виде батареи из краткосрочных тестов по оценке канцерогенного потенциала химических веществ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: разработать батарею тестов *in vitro* для исследований канцерогенного потенциала химических веществ и оценить ее прогностическую эффективность исследований канцерогенного потенциала химических веществ в батарее тестов *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: батарея экспериментальных тест-моделей была разработана на основе тестов на бактериях, а также первичных и перевиваемых клеточных. Согласно анализу литературных данных и собственных исследований прогностической значимости тест-моделей (исследование проводилось на референсных веществах), тестирование предлагается проводить в два этапа:

Этап 1: тест Эймса, тест на индукцию хромосомных aberrаций в случае получения положительных результатов в обоих тестах (и в тесте Эймса, и в тесте на индукцию хромосомных aberrаций) делается заключение о наличии мутагенного и канцерогенного действия у исследуемого химического вещества. В остальных случаях необходимо проведение уточняющих экспериментов (этап 2).

Этап 2: На втором этапе в дополнение к проведенным тестам на генные мутации и хромосомные aberrации проводятся дополнительные исследования, среди которых наиболее информативными являются учет повреждений ДНК (тест ДНК-комет и SOS-хромотест у бактерий) и микроядерный тест *in vitro*.

Для отдельных групп химических веществ (например, прогнозируемого гормоноподобного действия), несмотря на отрицательные ответы во всех использованных тестах, может оказаться необходимым применение одного из прямых экспресс-тестов на опухолеобразование: неопластическую трансформацию клеток в культуре

Этап 1.

Положительные (+) и отрицательные ответы при использовании методов учета	
Генных мутаций на бактериях	Тест на индукцию хромосомных aberrаций
+	+
+	-
-	+
-	-

Этап 2.

Положительные (+) и отрицательные ответы при использовании методов учета	
тест ДНК-комет и/или SOS-хромотест у бактерий	Микроядерный тест
+	+
+	-
-	+
-	-

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Исследование канцерогенного потенциала химических веществ в батарее тестов (К+ (положительный контроль) - митоминин 50 мг/л /циклофосамид 20 мг/л; К- (отрицательный контроль) - питательная среда)

№ образца	ЭТАП 1		Тест Эймса	Тест на индукцию хромосомных aberrаций	ЭТАП 2			Тест на НТК
	МТТ/IC50 (мкг/мл)	ЭФХ			Комет тест	МЯ тест	SOS-хромотест	
	ЭФХ	НерG2		ЭФХ НерG2	ЭФХ НерG2	ЭФХ НерG2		ЭФХ ЭГХ
1	57,3	24,8	-	-	-	0,38	-	-
2	65,7	32,3	-	-	-	0,11	-	-
3	73,8	54,2	-	-	-	0,32	-	-
4	16,2	54,7	-	-	-	0,88	-	-
5	22,4	32,8	-	-	-	0,27	-	-
6	18,6	17,5	-	-	-	0,22	-	-
7	27,3	22,2	-	-	-	0,08	-	-
8	36,8	41,2	-	-	-	0,03	-	-
К+	-	-	-	+	+	5,67/2,84	+	+
К-	-	-	-	-	-	0,24	-	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и апробирована батарея тестов *in vitro* для исследований канцерогенного потенциала химических веществ. Чувствительность тестов (с использованием различных клеточных линий) составила 0,75-0,92. Специфичность тестов варьировала в диапазоне 0,56-0,81. Прогностическая эффективность батареи тестов (с использованием двух этапов тестирования) составила 59-85%.

Таким образом, прогностическая эффективность батареи тестов *in vitro* для исследований канцерогенного потенциала химических веществ достаточно высокая, но есть вероятность получения ложноположительных результатов (специфичность снижена).

Переписка: toxlab@mail.ru