

## КОНЦЕПЦІЯ “TOXICITY TESTING - 21” У СУЧАСНІЙ ТОКСИКОЛОГІЇ

І чужому научайтесь,  
й свого не цурайтесь!

Т.Г. Шевченко

Шафран Л.М., Третьякова О.В.

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту  
МОЗ України», м. Одеса, Україна

*Анотація. Початок нового 21-го століття характеризується випереджаючими темпами розвитку природничих наук з пріоритетом медико-біологічного напрямку і суперечливими тенденціями в їх оцінці. З одного боку, вони відкривають нові можливості для підвищення якості життя населення, сталого розвитку світової цивілізації, подовження тривалості життя значної частини популяції землян, а з іншого, прогресивним зростанням промислових і екологічних викидів та рівнів забруднення антропогенного і природного середовища, появою ознак глобальної зміни клімат, широким поширенням системних і нових контагіозних захворювань (приклад - пандемія "COVID-19"), що свідчать про суттєві недоліки і навіть неспроможність світової системи громадського здоров'я. Серед таких глобальних проблем однією з пріоритетних є ризик поширення і небезпечного впливу на організм людини хімічних сполук (більш як 100 тисяч найменувань), що використовуються в усіх сферах життєдіяльності. В цьому сенсі слід зазначити, що існуюча система оцінки токсичності (гігієнічного нормування), яка сформувалася у 60-70-х роках минулого століття, не враховує багатьох досягнень молекулярної біології, генетики, біоінформатики і інших сучасних пріоритетів. Звідси - визнання необхідності зміни парадигми в дослідженнях на токсичність і її гігієнічної оцінки, найбільш масштабної з яких є програма “Toxicity Testing – 21” (Тох-21). Її розробники і прихильники пропонують перейти від експериментів на тваринах до технологій, заснованих на використанні клітин людини в короткострокових експериментах з подальшим великомасштабним математичним моделюванням і обґрунтуванням гігієнічних регламентів і нормативів стосовно до окремих випадків вирішуваних завдань (промислові, екологічно значимі хімікати, фармацевтичні засоби і інші). Оскільки не всі положення цієї прогресивної і перспективної програми однозначні, а багато напрацювань вітчизняних токсикологів і гігієністів не враховуються, метою даної роботи був критичний аналіз основних положень проекту Тох-21 і його оцінка на прикладі результатів власних досліджень і вітчизняної літератури. Це дало можливість зробити висновок, що Тох-21 відкриває новий етап в аналітичній, змістовній і прогностичній складових профілактичної токсикології. Однак, на нинішньому етапі її впровадження необхідно використовувати компромісний варіант на основі поєднання експериментів на*

*тваринах і альтернативних моделях з прогресивним зростанням вкладу останніх у міру напрацювання і валідизації відповідних субститутів. Вітчизняним токсикологам слід активно включитися в цей процес, в тому числі, використовуючи наявний досвід оцінки токсичності широкого асортименту потенційно небезпечних хімікатів.*

**Ключові слова:** профілактична токсикологія, нова парадигма, концепція і програма "Тестування Токсичності-21", етапність розвитку і впровадження, врахування досвіду національних напрацювань

**Постановка проблеми.** По планеті впевнено крокує 21-е століття. Якщо минула епоха пройшла під знаком хімізації, полімеризації, матеріалознавства як основи науково-технічного прогресу та успіхів економіки, то новий етап подавляюча більшість футурологів пов'язує з випереджаючими досягненнями біології, екології та медицини як гарантими сталого розвитку цивілізації, підвищення потенціалу здоров'я та якості життя нинішнього і наступних поколінь [1-3].

На даний час відомо понад 130 мільйонів природних і синтезованих хімічних речовин, сполук та матеріалів. Найбільша база даних цього напрямку підтримується Американським хімічним товариством у спеціальному Регістрі (Chemical Abstract Services- CAS). Вона містить дані приблизно про 125 мільйонів речовин (включаючи сполуки, мінерали, сплави, суміші тощо), з яких більше ніж 100 тисяч широко використовуються в процесі виробництва матеріальних благ для задоволення потреб в усіх сферах життєдіяльності населення [4-6]. В той же час, значна частина з них присутня в навколишньому середовищі, головним чином, як виробничі та екологічні забруднювачі довкілля. У вигляді викидів, відходів і у трофічних ланцюгах в кількості десятків і сотень найменувань вони надходять в організм людини, накопичуються в ньому, і можуть викликати отруєння, захворювання, порушення працездатності, фізіологічних функцій, створюючи загрозу зниження якості життя [7, 8]. Тому хімічна безпека людини на нашій планеті стала одною з ключових глобальних проблем, розробка яких в історичному, сучасному та перспективному плані відбиває динаміку умов розвитку цивілізації, науково-технічного прогресу і сталого розвитку світової економіки та суспільства [9-13].

В профілактичній медицині на протязі останнього століття питання управління хімічною безпекою постійно вдосконалюється, в першу чергу, за рахунок розкриття нових закономірностей, вивчення механізмів токсичної дії ксенобіотиків, пестицидів, біоактивних речовин і фармпрепаратів, побудови багаторівневої системи гігієнічного нормування та регламентації [14-16].

Ініціальний (емпіричний) етап гігієнічної регламентації припускав ідеалізовану можливість побудови антропогенного довкілля з нульовим рівнем хімічного забруднення.

Його було змінено на нормативний, згідно з яким кожний індивідуальний гранично допустимий рівень (Гранично допустима концентрація - ГДК, Threshold limit value - TLV, Acceptable daily intake – ADI, Permissible exposure limit – PEL, No observed –adverse effect level - NOAEL тощо) був пов'язаний з конкретним середовищем (повітря робочої зони, атмосфера і повітря комунальних об'єктів, питна вода тощо) за критерієм нешкідливості (в робочій зоні) або відсутності будь-якого ефекту (в атмосферному повітрі та питній воді) [9]. Наявність декількох інтегральних та специфічних механізмів токсичної дії, необхідність враховувати різні ступені кумуляції, залежності типу «доза-час-ефект», видові, вікові, гендерні розбіжності, суттєво ускладнювали одержання кінцевих результатів і знижували швидкість обґрунтування гігієнічних нормативів. Розробка експресних та розрахункових методів, математичних моделей, принципів системного нормування будувалися переважно на національному рівні (найбільш продуктивно у колишньому СРСР та пострадянському просторі, в тому числі в Україні [17-23]). Було побудовано теоретичну і критеріально-методичну систему, яка дозволила суттєво знизити рівень невизначеності у токсикологічних дослідженнях, але вона недостатньо широко впроваджувалася в міжнародну практику для оцінки хімічної безпеки та ризику небезпечної дії ксенобіотиків.

За останні десятиліття все більше зростали розбіжності між досягненнями системної та молекулярної біології, інформатики, геноміки та інших омїкс-технологій, з одного боку, і формалізованою методологією дослідження токсичності хімічних речовин різного походження і призначення, з іншого, яка будувалася за універсальною схемою практично незалежно від цілей проведення експерименту на тваринах з максимально спрощеною, переважно лінійною моделлю екстраполяції результатів щодо впливу на людину для визначення величини ризику і відповіді на питання, чи є конкретний хімічний вплив «безпечним» або «небезпечним» [24, 25]. І хоча з'явилися роботи, які вказували на неправомірність такої екстраполяції ефектів [26-28], принцип залишався практично непорушним.

Саме це положення стало одним з головних аргументів необхідності перегляду існуючої парадигми при тестуванні хімічних речовин на показник токсичності в різних сферах, від екологічних забруднювачів до лікарських засобів і біодобавок до продуктів харчування. Про це, зокрема, свідчить об'єднання зусиль Агентства з охорони навколишнього середовища США (Environmental Protection Agency - EPA), Управління з контролю за продуктами та ліками (Food and Drug Administration - FDA), Національного інституту охорони здоров'я (National Institute of Environmental Health Sciences - NIEHS or NIH), зусиллями яких було створено Комітет наукових досліджень (Committee on Toxicity Testing and Assessment, далі – National Research Committee - NRC) у складі 22 експертів з різних галузей токсикології,

епідеміології, охорони навколишнього середовища, оцінки ризиків та захисту тварин, що представляли наукові кола, промисловість та неурядові організації. Після трьох років роботи Комітет підготував доповідь "Тестування токсичності у 21 столітті - бачення та стратегія" [29]. Так з'явилася концепція "Toxicity Testing – 21" (Tox-21), основні положення якої інтенсивно обговорюються науковою спільнотою всіх континентів як нова парадигма сучасного природознавства, перспективний напрям подальшого розвитку токсикології, системної біології, біоінформатики, екології та профілактичної медицини [30-33].

**Обґрунтування та характеристика концепції.** Розробники, прихильники та пропагандисти концепції Tox-21 справедливо виходять з необхідності зміни парадигми методології токсикологічних досліджень на основі аналізу досягнень у молекулярній біології, генетиці, інформатиці, інших граничних дисциплінах, які створюють нові можливості для прискорення, зниження невизначеності та істотних вдосконалень «в оцінці небезпеки, спричиненої великою кількістю хімічних речовин, виявлених у низьких рівнях в навколишньому середовищі» [34]. Саме з цього приводу ЕРА визнало за необхідне впровадити інноваційний підхід, розробити довгострокову програму і стратегію тестування на токсичність. Слід звернути увагу на ряд важливих особливостей проекту, який докорінно відрізняється від подібних, що виконувалися навіть у нещодавній, пограничній між 20-м і 21 століттями роки на міжнародному і національних рівнях. Спільна програма США і країн Європейської співдружності (ЄС) переводить парадигму у тестуванні токсичності хімічних сполук від традиційних тестів на експериментальних тваринах *in vivo* до високопродуктивних і економічно вигідних методів *in vitro et in silico* для визначення пріоритетів небезпечності хімічних сполук для подальшого вивчення, визначення механізмів дії і, в кінцевому підсумку, розробки моделей прогнозування індивідуального та популяційного ризику та несприятливих наслідків для здоров'я людини, а також хімічної безпеки в глобальному екологічному сенсі [29].

Залучення Центру хімічної геноміки (NCGC) до співробітництва в Tox-21 дозволяє провести кількісний високопродуктивний генетичний скринінг (qHTS) і здійснити профілювання сотень тисяч хімікатів на тиждень [35]. Йдеться про стратегічний напрямок, який, поряд з конкретикою найближчого часу, розрахований на наступні 10-20 років і навіть більше. Це дасть можливість суттєво знизити кількість задіяних лабораторних тварин, час, необхідний для збору та аналізу даних, а також витрати на тестування, що приваблює не тільки вчених та управлінців, а й представників бізнесу [36].

В рамках проекту буде розроблено і впроваджено в практику диференційований підхід до експериментальних методів оцінки хімікатів, призначених для застосування у хімічній, фармацевтичній і харчовій промисловості, побуті, а також забруднювачів всіх сфер довкілля.

Одним з вхідних положень програми є раннє виявлення множинності факторів, що регулюють біологічну трансформацію (метаболізм) ксенобіотиків у живих системах. Одержана інформація буде використовуватися для кількісної екстраполяції даних, одержаних в досліджах *in vitro*, на прогнозні очікування *in vivo* (QIVIVE), що обумовлюють токсичність епігенетичних комплексів для уражених біооб'єктів [37, 38]. Авторами програми наголошено на необхідності більш впорядкованих та чітко описаних інтегрованих підходів (протоколів) для відображення метаболічно-фізіологічних мереж та пов'язаних з ними динамічних і кінетичних процесів у експонованому організмі людини з використанням даних *in vitro* у поєднанні з розрахунками і моделюванням *in silico* [39- 41]. Розробники проекту визнають, що потрібні значні наукові зусилля та ресурси для використання цих нових технологій, але вони впевнені, що результатом буде більш ефективна, інформативна та менш затратна система для оцінки хімічної небезпеки, спричиненої промисловими та екологічними забруднювачами довкілля. Такий оптимістичний прогноз адресовано в першу чергу широкій аудиторії національного і світового бізнесу, який може виступати в якості потужних інвесторів інноваційних технологій і фінансування лабораторної ланки досліджень з гігієни, екології, токсикології і хімічної безпеки на національному і міжнародному рівнях.

Проте, у опонентів нової концепції виникає багато питань та застережень, які потребують уважного розгляду. Так, наприклад, Н. Greim et al. [42] стверджують від імені європейських токсикологів, що поки не існує переконливих доказів, в якій мірі дослідження *in vitro* і встановлення взаємозв'язку між структурою та активністю надають достатньо надійної інформації, щоб відмовитися від досліджень повторного впливу хімікатів на тварин в динаміці. Підходи до впровадження нових методів тестування токсичності і оцінки ризику, як правило, поки що засновані на розгляді зниження витрат і скорочення використання кількості тварин, а не на рішеннях, прийнятих на основі токсикологічних міркувань щодо захисту здоров'я людей і стану довкілля в умовах зростаючої хімічної небезпеки [43, 44]. Оптимізм відносно існування ґрунтовної токсикологічної основи розробки парадигми оцінки хімічної безпеки «без тварин», заснованої на виявленні досимптомних, діагностичних та прогностичних метаболічних ознак токсичності та захворювань із використанням неінвазивних або малоінвазивних біосенсорів “дещо передчасний” [45]. Відсутність спеціальних програм для виявлення специфічних хіміко-білкових взаємодій токсичного генезу найбільш чітко проявляється при визначенні нейрозапалювальних, нейротоксичних, нейродегенеративних та дизрегуляторних зрушень. Як вказують Y.G. Chushak et al. [46], хоча на сьогодні було протестовано біля 10 тисяч хімікатів і виділено 123 білка з нейрогенними функціями, при спробі встановлення конкретних взаємозв'язків на біологічній основі або за системою типу QSAR в більшій частині випадків кореляції виявилися слабкими. Тому

необхідні подальші масштабні дослідження із залученням токсикологів, біохіміків, хіміків, математиків і програмістів для об'єднання зусиль у розробці нових стратегій, удосконаленні методології, впровадження системного підходу у програму Тох-21 для одержання нових науково і практично значущих результатів [47].

Враховуючи вищевикладене, **мета нашої роботи** полягала у поглибленому аналізі сформульованої та запропонованої до впровадження в США та ЄС концепції “Toxicity Testing – 21”, співставленні її основних положень з вітчизняною (СРСР і Україна) системою токсикологічних досліджень для подальшого формулювання принципових пропозицій щодо можливої участі українських токсикологів в цьому перспективному проєкті з диференціацією та оптимізацією внесків складових в досліджах *in vitro*, *in silico* et *in vivo*, зменшенням кількості експериментальних тварин, часу і коштів на виконання робіт при одночасному підвищенні якості одержаних даних і зниженні невизначеності результатів токсикометрії.

**Методи досліджень.** Для досягнення поставленої мети було проведено аналіз літератури за даними гігієнічного нормування хімічних речовин (296 найменувань) і вітчизняних баз даних, а також результатів власних досліджень з гігієнічної регламентації (53 речовин) і співставлення критеріально-методичних особливостей значущих маркерів та паттернів у оцінці токсичності і безпечних рівнів з такими у Тох-21. На експериментальних моделях (білі безпородні щури та миші) вивчали ізольовану і комбіновану дію представників різних класів промислово і екологічно значущих ксенобіотиків за допомогою трьох методичних комплексів: мембрано-ферментативного, морфо-цитологічного і системно-регуляторного. Перший включав показники перетину клітинних мембран есенціальними та токсичними металами (Cu, Fe, Zn – Cd, Hg, Pb), а також активність ферментів енергетичного обміну (ГП, ГР, Г-6-ФДГ, СОД, КА, СДГ, ЛДГ, ЦХО, КФ, ЛФ), маркери стресу – ДК та МДА, в гомогенатах печінки, нирок, головного мозку [48-50]. Другий відбивав вміст і співвідношення різних видів лейкоцитів, макрофагів, епітеліоцитів, ендотеліоцитів в крові та тканинах, цілісність морфологічної картини з урахуванням, стадійності розвитку, ознак пошкодження клітин і різних видів смерті (некроз, апоптоз, аутофагія) [51-53]. Третій дозволив виявити перехід локальних змін з ознаками місцевого запалення і дегенерації до системних і дизрегуляторних зрушень у центральній та вегетативній нервовій, ендокринній, імунній та судинній системах (морфологічні, клітинні, гуморальні імунні, аутоімунні, нейротоксичні ефекти, нейроендокринна та ендотеліальна дисфункції) [54-56]. Обробку матеріалів досліджень проведено методами варіаційного та кореляційного аналізу за допомогою програмного додатку Microsoft Office Excel 2003 (ліцензійний № 74017-640-0000106-57490) [57].

**Результати та обговорення.** Детальне ознайомлення з матеріалами звітів, оглядами літератури і коментарями до нової парадигми Тох-21, а також досвід власних досліджень

підтверджують нагальну потребу в реформації системи хімічної безпеки на індивідуальному і популяційному рівнях в умовах подальшого зростання хімізації всіх сфер життєдіяльності людини і всього населення [29]. Складність проблеми визначається її багатоаспектністю, що вимагає значних коштів, часу на проведення досліджень, великої кількості піддослідних тварин і використання різнопланових методів для вивчення механізмів токсичності, розробки гігієнічних та екологічних нормативів і регламентів, оцінки ризику і безпеки хімічних речовин, нових сполук і матеріалів (табл. 1).

Таблиця 1

**Інструменти тестування на токсичність і їх застосування в оцінці ризиків та зімічної безпеки (адаптовано з [30])**

Інструмент	Застосування	Посилання на вітчизняних авторів
1	2	3
Інформативні хімічні та біологічні маркери та паттерни	Вивчення шляхів розвитку токсичності у реальному діапазоні доз та концентрацій на молекулярних та клітинних моделях	5, 58
Система QSAR та інші залежності типу структура-функція	Прогнозування токсичних зрушень і метаболічних реакцій і шляхів на основі хімічних властивостей типових епігенетичних агентів	20, 21
Нанотоксикологія	Фізико-хімічні, метаболічні, функціональні та морфологічні особливості оцінки токсичності наночасток та матеріалів	54, 55
Біологія стовбурових клітин	Цілеспрямоване диференціювання стовбурових клітин людини з відстеженням напрямків та шляхів розвитку токсичності залежно від сигнальних стимулів і реактивності біооб'єкту	24, 59
Фізіологічна фармакокінетика (PBPK)	Виявлення ситуацій впливу на людину, які можуть забезпечити концентрації в тканинах, еквівалентні активації видів токсичності <i>in vitro et in vivo</i>	22, 60, 61, 71
Функціональна геноміка	Виділення систем діагностичних маркерів, які дають можливість молекулярного скринінгу генетичного поліморфізму, надійної ідентифікації певних цільових локусів, або тісно зчеплених з ними генів, які відповідають за генетичні і фенотипічні комплексні зміни в організмі токсичного генезу	24, 62,80,81
Системна біологія	Інтеграція інформації з декількох шляхів клітинної відповіді для формування концепції токсичності на рівні організму	19, 21, 22
Біоінформатика	Інтерпретація складних багатопараметричних даних за результатами вивчення токсичності та геномних аналізів цілей і ефектів стійких зрушень в органах і тканинах	19, 20, 23

1	2	3
Комп'ютерна біологія	Характеристика залежностей типу доза-вітповідь, порогових рівнів, дозозалежних переходів, а також інших доз, пов'язаних з біологічною поведінкою	25, 63
Оцінка ризику	Розробка інформативних методів оцінки потенційної токсичності ксенобіотиків згідно з теорією ризику	22, 64, 69,70
Гігієнічне нормування і регламентація	Обґрунтування ГДК, TLV, PEL, інших нормативів та регламентів	9, 14-18, 65-68
Хімічна безпека	Підтримка високого потенціалу здоров'я, активних форм діяльності (працездатності та життєдіяльності) у хімічно зміненому довкіллі. Перехід до парадигми «благополуччя», яка забезпечує відсутність ознак токсичності та захворюваності, небезпеки для довкілля.	9-11, 24, 67

Багата і доступна широкій аудиторії бібліографія з вітчизняної токсикології, в тому числі з багаторічних власних досліджень, дозволяє навіть на обмеженій кількості цитувань в таблиці 1 знайти відповіді на більшість питань, які піднімає Міжнародна програма Тох-21 [5, 9-11, 14-24, 58-71]. Вони кореспондуються з новітніми публікаціями в рамках ТОХ-21 і сумісно можуть скласти базову платформу для створення системи багатоцільових (полівалентних) токсикологічних досліджень у новому столітті професійного, екологічного, харчового, фармакологічного та інших напрямків практично на всіх рівнях реагування організму на хімічну агресію, від епідеміологічного та епігенетичного (залежно від хімічних особливостей ксенобіотику і масштабів забруднення у просторово-часових координатах) [72, 73], фенотипічного (розміри молекул та їх кластерної організації, видів та функціональної активності найбільш чутливих клітин і їх компартментів) [74-76], патогенетичних механізмів і їх біомаркерів на генетичному та геномному рівнях [77-79]. Так, сучасні методи секвенування РНК відкривають широкі можливості для паралельного дозозалежного моніторингу реакцій стресу, адаптації, терапевтичного захисту та екзо- і ендотоксикозів, обумовлених лікарськими препаратами, що було підтверджено адекватними математичними моделями на 120 конкретних препаратах [80].

Наполегливі спроби розширити перелік біомаркерів для підвищення внеску генетичних досліджень на геномному рівні призвели, зокрема, до включення в арсенал перспективних методів високопродуктивних транскриптомних технологій для скринінгу хімічних речовин у довкіллі *in vitro* [81]. Біомаркер TGx-DDI представляє штучний комплекс експресії 64 генів у



клітках ТК6 людини. З його допомогою стало можливим диференціювати хімічні сполуки за їх здатністю пошкоджувати ДНК з точністю до 87–97% в залежності від визначених порогів для відповідної речовини. Перші позитивні результати, одержані за допомогою тих же біомаркерів TGx-DDI на клітинах ТК6 свідчать про їх універсальний характер. Цим самим автори хотіли довести, що подавляюча більшість тестів на токсичність вже сьогодні (або в недалекому майбутньому) може бути виконана досить коректно і з необхідною чутливістю у дослідах *in vitro*, переважно на клітинах людини. Проте, перед дослідниками стоїть багато складних питань, як загальних, так і залежних від мети дослідження (токсикометрія ксенобіотиків і подальших продуктів різних сфер застосування, оцінка ризику для здоров'я людини, нормування, регламентація з урахуванням за критеріями хімічної безпеки людини, охорони довкілля тощо).

Перехід на геномний рівень при вирішенні широкого кола завдань токсикологічних досліджень у недалекому майбутньому (7-10 років) дозволить з більшою точністю встановлювати факт наявності токсичних властивостей одномоментно за значно коротший час для великої кількості ксенобіотиків різних класів за умови раціонального поєднання функціонально і поетапно взаємозв'язаних дослідів *in vitro*, *in silico et in vivo* [82, 83].

Суттєво підвищився також внесок дослідів *in silico* у обґрунтуванні нових гігієнічних норм та їх корекції у вітчизняній токсикологічній теорії і практиці [9, 63-68]. Але залишається досить високий рівень невизначеності та розбіжності кількісних оцінок у гігієні та токсикології екологічних, виробничих та фармакологічних препаратів, харчових продуктів та хімічних відходів. Тому необхідна зміна парадигми, щоб одержувати більш валідні кількісні показники у діапазонах низьких доз та концентрацій, особливо на стадіях нормування хімічних речовин, регламентації та оцінки ризику. Існуючі традиційні підходи викликають не тільки справедливі запитання, критичні зауваження, але й спроби знайти компроміси, альтернативи і принципово нові комплексні рішення. Прямо чи опосередковано ці питання взаємопов'язані з ключовими завданнями програми Тох-21. Серед таких в стратегічному плані можна виділити щонайменше чотири:

1. Біоетика і зменшення кількості експонованих в токсикологічних експериментах тварин – взаємопов'язані критерії у новітній токсикології [84-88], оскільки гуманістичні аспекти кореспондуються з додозалежними відмінностями у механізмах дії широкого кола і спектру ксенобіотиків. Якщо традиційні («високі») дози викликають переважно стресорні реакції та зміни енергетичного обміну, то на рівні малих доз і концентрацій домінують дизрегуляційні механізми, прояви ендоринно-дизрапторної дії, імуносупресії, ендотеліальної дисфункції, зрушення фертильності та репродуктивної токсичності тощо [54, 56, 89-91]. Виявлення їх впливу на функції та вади пренатального розвитку є одними з найбільш інформативних у

сучасній токсикології [92-95]. Саме тому вже на протязі двох десятиріч продовжуються дискусії щодо дослідження цих складних проявів токсикогенезу на альтернативних моделях [96-99].

Вважається, що нова концепція ТОХ-21 повинна будуватися з урахуванням позитивних властивостей і недоліків конкретної методичної бази, можливості її співставлення з реальним діапазоном діючих доз та концентрацій [96-98]. Обмеження альтернативних моделей стосуються доказових біомаркерів щодо найбільш чутливого типу клітин, сигнальних шляхів, первинних і вторинних патогенетичних механізмів (задіяні різні типи клітин на окремих етапах токсикогенезу, особливо при дії різних доз і концентрацій), що може бути проілюстровано даними, наведеними у табл. 2.

Таблиця 2

**Основні недоліки оцінки токсичності у досліджах  
*in vivo et in vitro* (адаптовано з [96-98])**

Проблеми, недоліки	Наслідки
<i>У досліджах in vivo</i>	
Біологія, відмінна від такої у людини	Часткова невизначеність процесу екстраполяції
Особливості фізіологічних функцій та метаболізму	Складність побудови патогенетичних механізмів і терапевтичних схем
Велика кількість помилково негативних результатів	Невизначеність результатів
Велика кількість помилково позитивних результатів	Невизначеність результатів
Необхідність екстраполяції з високих на низькі дози	Невизначеність результатів
Труднощі валідації	Не чіткі наукові результати
Тривалий час досліджень (експертизи)	Негативна реакція бізнесу
Висока вартість досліджень (експертизи)	Негативна реакція бізнесу
<i>У досліджах in vitro</i>	
Труднощі побудови (неадекватність) моделей для оцінки кумулятивної, хронічної, комбінованої дії ксенобіотиків	Невизначеність результатів, не сходять паралелі, не чіткі механізми
Не чіткі токсикокінетичні моделі	Унеможливлена формалізація токсикодинаміки процесу
Складні сенсibiliзація, аутоімунні реакції	Несвоєчасний, неефективний (формалізований) захист

Як видно з представлених у табл. 2 вибіркового даних, сьогодні не можливо обмежитись токсикологічними тестами *in vitro* навіть для вирішення суто експертизних завдань. Тому теза про суттєве зменшення експериментальних тварин у найближчий час (при одержанні стабільних результатів у тестуванні на токсичність), аргументована недостатньо. Вона може бути просліджена на прикладі тестування косметичних засобів у ЄС, де з березня 2013 р.

проведення дослідів на тваринах заборонено [100, 101]. Таке рішення представляє скоріше «дорожню карту» на шляху до заміни дослідів *in vivo* альтернативними аналогами *in vitro* в комплексі з іншими моделями.

2. Вивчення специфічних та віддалених ефектів за новою концепцією може бути вирішено поки що лише частково. Хоча на протязі останніх двох десятиріч було затрачено багато зусиль щодо впровадження альтернативних методів тестування токсичності без дослідів на експериментальних тваринах, нове Європейське законодавство щодо хімічних речовин (European Chemicals Legislation - REACH) не виключає в ряді складних лабораторних досліджень, таких як оцінка ризику і хімічної безпеки, сенсibilізації, токсикокінетики, репродуктивної токсичності тощо, для вивчення цільових та специфічних маркерів необхідність проводити досліди *in vivo*. Дотримання етичних принципів передбачає оптимізацію досліджень *in vivo* за допомогою застосування сучасних методів аналізу *in silico*, комп'ютерного моделювання і тестування *in vitro*. Це дає можливість одночасно вивчати цілий ряд важливих показників токсичності, суттєво знижувати кількість досліджених тварин, матеріальні витрати, тобто результати кореспондуються з вимогами програми Тох-21 і водночас залишає необхідність (і можливість) переходу за участю спеціалістів сполучених дисциплін до альтернативних тестів у найближчій або стратегічній перспективі [102-105].

3. Деякі позиції програми ТОХ-21, зокрема складність тестування таких біомаркерів, як алергенна, репродуктивна токсичність, токсикокінетики та властивості ендокринних дізрапторів, навіть у «ортодоксальних» авторів та прихильників нової парадигми вважають за необхідне подовження наукових досліджень в цьому напрямку. Це підтверджується, як вже відмічалось вище, даними вітчизняних токсикологів та нашими власними результатами вивчення репродуктивної токсичності і властивостей ендокринних дізрапторів у броморганічних сполук та фталатів (гексабромциклододекан – ГБЦД та дібутилфталат – ДБФ), які забруднюють повітря салонів та кабін транспортних засобів переважно у малих дозах, що затруднює вивчення цих біомаркерів токсичності [54, 56, 106, 107].

У хронічних дослідженнях (16 тижнів) вивчали стан щитоподібної залози - однієї з провідних мішеней ендокринних деструкторів у тварин, що знаходяться на різних рівнях біоорганізації [77, 78]. Встановлено зниження концентрацій, як вільних, так і загальних форм тироксину (Т<sub>4</sub>) та трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), при дії ГБЦД та, особливо, комбінації ДБФ+ГБЦД (більш ніж у 1,3-1,6 рази у порівнянні з ізольованим впливом ГБЦД (табл. 3).

Дизадаптаційний гіпотиреоз токсичного генезу пов'язаний з проявами репродуктивної токсичності [66, 67]. Тому під час проведення хронічного експерименту вивчався вплив ДБФ, ГБЦД та їх комбінації на фертильність самок щурів (репродуктивна токсичність), яку оцінювали після запліднення їх інтактними самцями [68] (табл. 4).

**Результати дослідження функції щитоподібної залози у експериментальних тварин  
( $M \pm m, n=8$ )**

Групи тварин	Трийод-тиронін (Т <sub>3</sub> заг.), нмоль/л	Тироксин (Т <sub>4</sub> заг.), нмоль/л	Трийод-тиронін (Т <sub>3</sub> вільн.), пмоль/л	Тироксин (Т <sub>4</sub> вільн.), пмоль/л	Тирео-глобулін, нг/мл	Тиреотропний гормон (ТТГ), мМЕ/мл
ДБФ	2,4±0,10	110,1±5,7	6,22±0,30	27,9±1,35	1,1±0,08	0,51±0,020
ГБЦД	1,9±0,09*	89,3±5,4*	4,78±0,28*	19,4±0,91*	0,81±0,05*	1,21±0,084*
ДБФ+ГБЦД	1,2±0,08*	74,9±4,9*	3,64±0,22*	18,2±0,85*	0,77±0,04*	1,77±0,081*
Контроль	2,6±0,11	118,6±5,9	6,52±0,31	26,4±1,31	1,4±0,07	0,56±0,022

Примітка: \*- зміни достовірні по відношенню до контролю (\* -  $p < 0,05$ ) гормональної регуляції процесів адаптації (елемент гормонального дисгомеостазу) при довгостроковій токсичній дії комбінації ендокринного деструктора (ГБЦД) і модулятора (ДБФ).

Таблиця 4

**Вплив комбінованої дії ГБЦД і ДБФ на фертильність щурів-самиць ( $M \pm m, n=8$ )**

Групи тварин	Кількість на самку, абс.			Загибель ембріонів, %	
	жовтих тіл	місць імплантації	живих ембріонів	Доімплантацій-на загибель	Постімплантаційна загибель
ДБФ	9,8±0,9	9,3±0,7	8,8±1,0	5,1±0,8	5,4±0,7
ГБЦД	8,6±0,8*	7,6±1,0*	7,1±1,1*	11,6±1,6**	6,6±0,7*
ДБФ+ГБЦД	7,2±0,7*	5,8±0,9*	5,4±0,9*	19,4±2,1**	6,9±0,8*
Контроль	9,5±0,8	9,1±0,8	8,7±0,9	4,2±0,8	4,4±1,1

Примітка: \*/\*\*- зміни достовірні по відношенню до контролю,  $p \leq 0,05$  та  $p \leq 0,01$

Тварин виводили із експерименту на 20-й день вагітності (перед пологам). Експозиція тварин ГБЦД та комбінацією ДБФ+ГБЦД призводила до збільшення тривалості естрального циклу за рахунок стадії дієструса від  $2,1 \pm 0,1$  діб у інтактних самиць до  $2,5 \pm 0,1$  і  $2,8 \pm 0,1$  діб ( $p \leq 0,05$ ). Йдеться не тільки про інформативні біомаркери дисбалансу статевих гормонів, а й розвиток системних дизрегуляційних зрушень репродуктивної функції у експонованих тварин в умовах різного хімічного навантаження. Як вже згадувалося вище [90, 91], диференційований підхід виявився також продуктивним при вивченні ризику репродуктивної токсичності при моделюванні умов праці на фармацевтичних виробництвах, що було методично обґрунтовано і чітко простежено в ряді робіт представників Львівської школи токсикологів. Накопичений досвід дає підстави для суттєвого розширення запропонованих варіантів комплексного застосування експериментальних досліджень *in vivo, in vitro et in silico* в рамках єдиної концепції ТОХ-21.

4. Четвертим критичним аспектом узагальнення нової парадигми є переніс методології “non-animal modeling” на проблему гігієнічного нормування і регламентації. Тут також існують

реальні передумови для зближення позицій вітчизняних токсикологів з авторами програми ТОХ-21. Теоретично обгрунтована і детально розроблена вітчизняна система гігієнічного нормування пройшла перевірку часом і відкриває нові можливості для сучасного токсикологічного тестування з реальними можливостями удосконалення у найближчій перспективі. Серед численних можливостей інтеграції у міжнародну програму слід перш за все виділити такі, як концепція системного гігієнічного нормування, розроблена і впроваджена в практику проф. Б.М. Штабським та його школою (чл.-кор. НАМН України, проф. М.Р. Гжегоцьким та проф. В.І. Федоренко) [9, 11, 15, 16, 61, 67, 90, 91]. Вона дозволяє передбачати величину безпечного рівню (ГДК) для різних середовищ на основі короткострокових (до 30 діб) експериментальних досліджень (або розрахунків) диференційовано для працюючих і населення, а також корегувати існуючі нормативи, що не кореспондуються з базовими величинами. Система дозволяє також встановлювати аварійні нормативи і є яскравим доказом перспективності впровадження тестування токсичності комп'ютеризованими методами (*in silico*) [9, 16, 63, 67, 88, 106].

Число прикладів проведення експериментальних досліджень *in vitro et in vivo* в нашій країні і за її межами відомо досить багато. Це стосується токсикометрії, вивчення механізмів токсичної дії при повторному введенні ксенобіотиків тощо. В цьому сенсі слід підкреслити, що багато аспектів проблеми залишаються відкритими і вивчені недостатньо. Не випадково, програма Тох-21 є довгостроковою і багатоетапною: Навіть при найкращих умовах праці, включно з розміщеннями інвестицій і кадровим забезпеченням, альтернативні методи прогнозування ниркової і жовчної екскреції, а також абсорбції в легенях вимагають для розробки не менше 5-7 років. Однак формування і впровадження комплексного підходу, що зв'язує результати методів *in vitro / in silico* з моделюванням токсікокінетики, для повного заміщення тварин потребують ще більше часу (порядка 10-20 років) [29-31, 33, 35, 39, 96].

Українські вчені-токсикологи, які мають багатий досвід досліджень у багатьох напрямках сучасної токсикології, як свідчать навіть дуже обмежені рамками статті приклади і вітчизняна бібліографія, повинні внести свій вагомий внесок в цей проект і його позитивні результати у стратегічній перспективі. Це стосується не тільки вивчення токсікокінетики та токсикодинаміки, а також раціональних принципів токсикометрії та гігієнічного, екологічного і фармацевтичного нормування і регламентації. Необхідні більш тісні зв'язки між українськими токсикологами і учасниками проекту ТОХ-21 для формування більш масштабних прискорених рішень цього пріоритетного напрямку сучасної токсикології.

**Висновки.** Випереджаючий розвиток фундаментальних природничих наук, впровадження у всі сфери економіки, життєдіяльності населення інноваційних, інформаційних та екобезпечних технологій на початку 21-го століття створили передумови для перегляду

наукових основ хімічної безпеки населення нашої планети, створення нової парадигми вивчення та поводження з хімічними речовинами, число яких вимірюється вже мільйонами найменувань. Тому, не випадково, одним з провідних напрямків подальшого розвитку сучасної токсикології стало започаткування міжнародного проекту і програми “Toxicity testing-21” (Tox-21).

1. Програма передбачає створення у найближчі роки єдиної системи тестування токсичності хімічних речовин, що застосовуються у різних сферах виробництва, харчовій, фармацевтичній та інших галузях економіки, забруднюють природне і антропогенно змінене довкілля на основі впровадження в практику досягнень системної, молекулярної біології, біоінформатики, токсикокінетики, геноміки та інших омікс-технологій, потужних мікрометодів токсикометрії, переважно в дослідках *in vitro* та *in silico*. У найближчій перспективі це дозволить суттєво підвищити продуктивність тестування, знизити необхідну кількість експериментальних тварин, час, матеріальні витрати і необхідні людські ресурси на проведення досліджень при одночасному зниженні ступеню невизначеності при екстраполяції одержаних даних на людину.

2. В теорії і практиці вітчизняної токсикології існують численні розробки і продуктивні рішення проблем, що кореспондуються з програмою Tox-21, які можна успішно застосовувати як компоненти нової міжнародної системи тестування токсичності і суттєвого підвищення рівню хімічної безпеки у 21-му столітті.

3. Вітчизняна система диференційованого гігієнічного нормування хімічних речовин різного походження, урахування хімічної структури, фізико-хімічних властивостей і призначення об'єктів токсикометрії дозволяє суттєво знижувати ступінь індивідуального ризику для здоров'я людини і підвищувати рівень хімічної безпеки (популяційного ризику) для населення.

4. Актуальним і першочерговим стає завдання переосмислення, інтеграції багаторічних напрацювань для раціонального включення їх у започатковану систему з урахуванням досягнень вітчизняної токсикології у таких складних питаннях, як визначення кумулятивної, комбінованої дії, механізмів специфічної, системної токсичності, дизрегуляторних і віддалених наслідків, а також пошуку ефективних засобів профілактики і лікування патології хімічної етиології.

5. Теоретично обґрунтований і впроваджений в практику системний підхід до гігієнічного нормування ксенобіотиків в різних середовищах і у надзвичайних ситуаціях за методологією *in silico* дозволяє прогнозувати величини очікуваних значень розробляємих нормативів і проводити корекцію вже існуючих величин для суттєвого зниження їх невизначеності та раціонального застосування профілактичних заходів.

6. Вважається за доцільне об'єднати зусилля представників провідних національних шкіл токсикологів у проведенні наукових досліджень в напрямках програми Тох-21 з метою встановлення контактів з її авторами і подальшої активної участі у її реалізації.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Талеб Н.Н. Антихрупкость. Как извлечь выгоду из хаоса / Н.Н. Талеб.–М.:Азбука-Аттикус, 2014. – 770 с.
2. Harari Y.N. Homo deus. A Brief History of Tomorrow / Y.N. Harari. – М.: Sindbad Publishers Ltd., 2018. - 496 p.
3. Flyvbjerg B. The Law of Regression to the Tail: How to Mitigate Covid-19, Climate Change, and Other Catastrophic / B. Flyvbjerg // *Risks Environ. Sci. Policy*, 2020. – Vol. 114. – Iss. 5. – P. 614-618. doi: 10.1016/j.envsci.2020.08.013.
4. WHO/Europe. National chemicals registers and inventories: benefits and approaches to development. – Copenhagen, Denmark, 2017. - iv + 81 pp. ISBN 978 92 890 5294 8
5. Арабей С.М. Классификация и номенклатура химических соединений : учебно-методическое пособие / С.М. Арабей, А.А. Нехайчик. – Минск : БГАТУ, 2018. – 56 с. ISBN 978-985-519-941-1.
6. Сколько в мире известных химических веществ? – Электрон. ресурс, доступный на: <http://www.vokrugsveta.ru/quiz/266466/>
7. Association of Short-term Exposure to Air Pollution With Mortality in Older Adults / Q. Di, L. Dai, Y. Wang, et al. // *JAMA*, 2017. – Vol. 318. – Iss. 24. – P. 2446-2456. doi: 10.1001/jama.2017.17923.
8. Cao Y. Environmental pollutants damage airway epithelial cell cilia: Implications for the prevention of obstructive lung diseases / Y. Cao, M. Chen, D. Dong, S. Xie, M. Liu // *Thoracic Cancer*, 2020. – Vol. 11. – Iss. 3. – P. 505-510. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13323>
9. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. – Львів: Наутилус, 1999. – 308 с.
10. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химическая безопасность в Украине. - К.: Авиценна, 2007. - 72 с.
11. Кузьмінов Б.П. Хімічна небезпека у сучасному поліграфічному виробництві як гігієнічна проблема: Автореф. дис.... докт. мед. наук. 14.02.01. – Львів, 2006. – 40 с.
12. Pharmaceuticals in the environment: Global occurrences and perspectives / T. Beek, F.-A. Weber, A. Bergmann et al. // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2016. – Vol. 35. - Iss. 4. – P. 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
13. Goodstein E.S., Polasky S. Economics and the environment. - Ninth ed. - Hoboken: John Wiley & Sons; 2020. – 464 p. ISBN 9781119693314

14. Гончарук Е.И. Общая гигиена: пропедевтика гигиены: Учебник для иностр. студентов / Е.И. Гончарук, Ю.И. Кундиев, В.Г. Бардов и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Вища шк., 2000. – 652 с.
15. Гжегоцький М.Р., Федоренко В.І., Штабський Б.М. Нариси профілактичної медицини / За ред. Б.М. Штабського. – Львів: Медицина і право, 2008. – 400 с.
16. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу. Методичні вказівки МВ 1.1 5.-88-02 (затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України 12.04.2002 р. № 14). / Керівники проекту: проф. Штабський Б.М., проф. Гжегоцький М.Р., проф. Шафран Л.М. – К., 2002. – 32 с.
17. Правдин Н.С. Руководство по промышленной токсикологии. М.: Биомедгиз, 1934. - 259 с.
18. Лазарев Н. В. Общие основы промышленной токсикологии. - М.-Л.: Медгиз, 1938. - 388 с.
19. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина, 1970. – 343 с.
20. Голубев А.А, Количественная токсикология / А.А. Голубев, Е.И. Люблина, Н.А. Толоконцев, В.А. Филов. – Л.: Медицина, 1973. – 287 с.
21. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. – К.: Здоров'я, 1981. – 176 с.
22. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
23. Трахтенберг И.М., Тимофиевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей / Отв. ред. И.М. Трахтенберг. – Рига: Зинатне, 1987. – 172 с.
24. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
25. Общая токсикология: Руководство для врачей / Под ред. А.О. Лойта. – СПб. : Элби-СПб., 2006. – 224 с.
26. Bioanalytical tools for the evaluation of organic micropollutants during sewage treatment, water recycling and drinking water generation / M. Macova, S. Toze, L. Hodggers, J.F. Mueller, M. Bartkow, B.I. Escher // Water Research, 2000. –Vol. 45. –Iss. 14. – P. 4238-4247. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.05.032>
27. Regulatory Toxicology / Ed. by S.C. Gad.- Second Edition. –L & N.-Y. : CRC Press, 2001. – 408 p.
28. Williams D. Revisiting the definition of biocompatibility / D. Williams // Med. Device Technol., 2003. – Vol.14. – Iss. 8. – P. 10-13. PMID: 14603712.
29. Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. – N.-Y.: National Academies Press, 2007. – 216 p.



30. Andersen M.E. Toxicity Testing in the 21st Century: Bringing the Vision to Life / M.E. Andersen, D. Krewski // *Toxicological Sciences*, 2009. – Vol.107. – Iss. 2. – P. 324–330. doi:10.1093/toxsci/kfn255
31. Krewski D. Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and A Strategy / D. Krewski, D. Acosta, M. Andersen et al. // *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2010. - Part B.-Iss. 13. – P. 51–138.
32. Dixit R. Toxicokinetics and Physiologically Based Toxicokinetics in Toxicology and Risk Assessment / R. Dixit, J. Riviere, K. Krishnan, M. Andersen / 2011. – P. 1-40 | Published online: 07 Jan 2011 <https://doi.org/10.1080/10937400306479>
33. Toward the definition of specific protection goals for the environmental risk assessment of chemicals: A perspective on environmental regulation in Europe / A.R. Brown, G. Whale, M. Jackson et al. // *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 2017. – Vol. 13. – No. 1. – P. 17-37. <https://doi.org/10.1002/ieam.1797>
34. Target organ profiles in toxicity studies supporting human dosing: An assessment of recovery and chronic dosing / Horner S, Robinson S, Lees D, et al. // *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2014. – Vol. 70. – Iss. 2. – P. 270–285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.07.008>
35. Shukla S.J. The Future of Toxicity Testing: A Focus on In Vitro Methods Using a Quantitative High Throughput Screening Platform / S.J. Shukla, R. Huang, C.P. Austin, M. Xia // *Drug Discov. Today*, 2010. – Vol. 15. – Iss. 23-24. – P. 997–1007. doi:10.1016/j.drudis.2010.07.007.
36. Bus J.S. Toxicity Testing in the 21st Century: A View from the Chemical Industry / J.S. Bus, R.A. Becker // *Toxicological Sciences*, 2009. – Vol. - 112. - Iss.2. – P. 297 - 302. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp234>
37. Wilk-Zasadna I, Biotransformation in vitro: An essential consideration in the quantitative in vitro-to-in vivo extrapolation (QIVIVE) of toxicity data / I. Wilk-Zasadna, C. Bernasconi, O. Pelkonen, S. Coecke // *Toxicology*, 2015. – Vol. 332. – Iss. 1. – P. 8-19. doi: 10.1016/j.tox.2014.10.006.
38. Hartung T. Perspectives on *In Vitro* to *In Vivo* Extrapolations / T. Hartung // *Appl. In Vitro Toxicol.*, 2018. – Vol.4. – Iss. 4. – P. 305-316. doi: 10.1089/aivt.2016.0026.
39. Raies A.B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity / A.B. Raies, V.B. Bajic // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2016. – Vol. 6. – Iss. 2. – P. 147-172. <https://doi.org/10.1002/wcms.1240>
40. High-Throughput Screening and Environmental Risk Assessment: State of the Science and Emerging Applications / D.L. Villeneuve, K. Coady, B.I. Escher et al. // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2019. – Vol. 38. - No. 1. – P. 12–26. <https://doi.org/10.1002/etc.4315>
41. Van de Meent D. Screening-Level Estimates of Environmental Release Rates, Predicted Exposures, and Toxic Pressures of Currently Used Chemicals / D. Van de Meent, D. de Zwart, L.

- Posthuma // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2020. – Vol. 39. - Iss. 9. – P. 1839-1851.  
<https://doi.org/10.1002/etc.4801>
42. Toxicological comments to the discussion about REACH / H. Greim, M. Arand, H. Autrup et al. // *Archives of Toxicology*, 2006. – Vol. 80. – Iss. 1. – P.121–124. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0039-z>
43. Blaauboer B.J. The need for a new toxicity testing and risk analysis paradigm to implement REACH or any other large scale testing initiative / B.J. Blaauboer, M.E. Andersen // *Archives of Toxicology*, 2007. – Vol. 81. – Iss. 5. – P. 385-387. DOI 10.1007/s00204-006-0175-0
44. Loizou G.D. Animal-Free Chemical Safety Assessment / Loizou G.D. *Front. Pharmacol.*, 2016. – Vol. 21. – No. 7. – P. 218. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00218>
45. Bos P.M. Towards an animal-free human health assessment: Starting from the current regulatory needs / P.M. Bos, L. Geraets, L. de Wit-Bos, M. Heringa, J. Van Engelen // *ALTEX-Alternatives to animal experimentation*, 2020. – Vol. 37. – No. 3. – P. 395-408. DOI: <https://doi.org/10.14573/altex.1912041>
46. Chushak Y.G. In silico identification of protein targets for chemical neurotoxins using ToxCast in vitro data and read-across within the QSAR toolbox / Y.G. Chushak, H.W. Shows, J.M. Gearhart, H.A. Pangburn // *Toxicology research*, 2018. – Vol. 7.– No. 3. – P. 423-431. DOI: 10.1039/c7tx00268h
47. Choudhuri S. From classical toxicology to Tox-21: some critical conceptual and technological advances in the molecular understanding of the toxic response beginning from the last quarter of the 20th century / S. Choudhuri, G.W. Patton, R.F. Chanderbhan, A. Mattia, C.D. Klaassen // *Toxicological Sciences*, 2018. – Vol. 161. – No. 1. – P. 5-22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx186>
48. Методы биохимических исследований / Под ред.. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд. Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
49. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1997. – 391 с.
50. Справочник по лабораторным методам исследования // Под ред. Л. А. Даниловой – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.
51. Патент на винахід № 106268 «Способ виявлення раннього апоптозу» / Л.М, Шафран, Є.А. Потапов, Д.І. Леонова та інші. Реєстр патентів України на винаходи 11.08.2014. Дата публ. 11.08.2014, бюл. № 15.
52. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю.И. Губский. – Винница: Нова книга, 2015. – 360 с.
-

53. Патент на корисну модель № 125773. «Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції / Л.М. Шафран, О.В. Третьякова, Є.А. Потапов. Реєстр патентів України на корисні моделі від 25.05.2018.
54. Шафран Л.М. Дослідження клітинних механізмів комбінованої дії ведучих компонентів полімерних матеріалів в проблемі безпеки життєдіяльності населення / Л.М. Шафран, О.В. Третьякова // Вісник гігієни та епідеміології, 2012. - Т. 16. - № 1. - С. 42-47.
55. Багрій М.М. Методики морфологічних досліджень: монографія / М.М. Багрій, В.А. Діброва, О.Г. Попадинець, М.І. Грищук / За ред.. М.М. Багрія, В.А. Дібрової. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.
56. Tretyakova E.V. Dynamics of the immune status of experimental animals as an indicator of the effect of mineral wool heat-insulating materials on the body / E.V. Tretyakova // The Scientific Heritage (Budapest, Hungary), 2018. – Vol. 19. – No. 1. – P. 19-27.
57. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
58. Черняк Ю.И. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины : учеб.-метод. Пособие /Ю.И. Черняк, С.И. Колесников, Е.В. Черняк. – 2-е изд., испр. – Иркутск: Изд-во ИГУ, 2014. – 47 с.
59. Мезенхімальні стовбурові клітини людини як потенційний засіб відновлення функціональної активності судинної стінки при генетично детермінованій артеріальній гіпертензії та експериментальному цукровому діабеті / Іванова, І.В., Клименко, К.І., Кізуб, І.В. та інш. // Ж. НАМН України, 2013. – Т. 19. - № 3. – С. 371-378.
60. Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських наноматеріалів» / Розробники: І.М. Трахтенберг, І.С. Чекман, Н.М. Дмитруха та інш. – К., 2013. – 108 с.
61. Гігієнічна регламентація антигістамінних препаратів в об'єктах навколишнього середовища / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк,, О.Б. Кузьмінов, В.А. Туркіна, Т.А. Альохіна, О.А. Брейдак // Актуальні проблеми профілактичної медицини, 2017. – Вип. 1 (14). - С. 17-62.
62. Мустафина О.Е. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир / О. Е. Мустафина, И. А. Туктарова, Д. Д. Каримов, Р. Ш. Сомова, Т. Р. Насибуллин // Генетика, 2015. – Т. 51. - № 1. - С. 109-119.
63. Шафран Л.М. Математичне моделювання у проблемі комбінованої дії компонентів полімерних матеріалів / Л.М. Шафран, О.П. Огуленко, О.В. Третьякова, Д.І. Леонова // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины, 2011. - № 4 (26). - С. 13- 21.
64. Кацнельсон Б.А. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга / Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин и др. – Екатеринбург: Изд. АМБ, 2001. – 244 с.

65. Красовский Г.Н. Моделирование интоксикаций и обоснование условий экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека при решении задач гигиенического нормирования: дисс... докт. мед. наук. 14.02.01 - М., 1973. - 283 с.
66. Желдакова З.И. Методические основы ускоренного гигиенического нормирования веществ в воде: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. 14.02.01. – М.: 1988. – 42 с.
67. Гжегоцький М.Р. Фізіолого-гігієнічні основи хімічної безпеки людини у звичайних та екстремальних умовах: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.02.01 / Інститут медицини праці АМН України. – К., 1998. – 33 с.
68. Желдакова З.И. Комплексное действие веществ. Гигиеническая оценка и обоснование региональных нормативов / З.И. Желдакова, Ю.А. Рахманин, О.О. Сеницына. – М., 2007. – 243 с.
69. Кревски Д. Оценка риска и контроль за токсичными химическими веществами в окружающей среде / Д. Кревски, Е. Сомерс // Использование международных и других документов по оценке опасности химических веществ для здоровья человека и окружающей среды. Сб. уч.-метод. Материалов (лекций) совместного семинара СЭВ/МРПТХВ 10-30 ноября 1984 г. Москва, СССР. Программа ООН по окружающей среде / Под ред Н.Ф. Измерова. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. - С.133-157.
70. Кацнельсон Б.А."Оценка риска" и гигиеническая регламентация-альтернативы или взаимодополняющие подходы? / Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова // Токсикологический вестник, 1996. - № 4. – С. 5-8.
71. Лікарська токсикологія. Ювілейні нотатки / За загальною ред.. ак. І.М. Трахтенберга. – К.: ВД Авіцена, 2017. – 96 с.
72. Fragou D. Epigenetic mechanisms in metal toxicity / D. Fragou, A. Fragou, S. Kouidou, S. Njau, L. Kovatsi // Toxicology mechanisms and methods, 2011. –Vol. 21. – Iss. 4. – P. 343-352. DOI: 10.3109/15376516.2011.557878
73. Marczylo E.L. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns / E.L. Marczylo, M.N. Jacobs, T.W. Gant // Critical reviews in toxicology, 2016. – Vol. 46. – No. 8. – P. 676-700. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1175417>
74. Гелетюк В.И. Кластерная организация ионных каналов / В.И. Гелетюк, В.Н. Казаченко. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
75. Ethambutol toxicity exacerbating the phenotype of CMT2A2 / E. Fonkem, M.A. Skordilis, E.M. Binkley et al. // Muscle & Nerve, 2013. – Vol. 48. – No. 1. – P. 140-144. <https://doi.org/10.1002/mus.23766>

76. Toxicity of silver nanoparticles in mouse bone marrow-derived dendritic cells: Implications for phenotype / S. Castro-Gamboa, M.R. Garcia-Garcia, G. Piñon-Zarate et al. // *Journal of Immunotoxicology*, 2019. – Vol. 16. – Iss. 1. – P. 54-62. DOI: 10.1080 / 1547691X. 2019. 1584652
77. Heijne W.H.M. Systems toxicology: applications of toxicogenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics in toxicology / W.H.M. Heijne, A.S. Kienhuis, B. van Ommen, R.H. Stierum, J.P. Groten // *Expert Review of Proteomics*, 2005. – Vol. 2. – Iss. 5. – P. 767-780. DOI: 10.1586/14789450.2.5.767
78. Developments in toxicogenomics: understanding and predicting compound-induced toxicity from gene expression data / B.A. Dann, L.L. Pruteanu, E. Oerton et al. // *Mol. Omics*, 2018. – Vol. 14. – Iss. 2. – P. 218-236. DOI: 10.1039/C8MO00042E
79. Osman I.F. Genotoxicity and cytotoxicity of zinc oxide and titanium dioxide in HEP-2 cells / I.F. Osman, A. Baumgartner, E. Cemeli, J.N. Fletcher, D. Anderson // *Nanomedicine*, 2010. – Vol. 5. – No. 8. – P. 1193-1203. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.52>
80. Corton J.C. Using a gene expression biomarker to identify DNA damage-inducing agents in microarray profiles / J.C. Corton, A. Williams, C.L. Yauk // *Environmental And Molecular Mutagenesis*? 2018. – Vol. 59. – Iss. 9. – P. 772-784. <https://doi.org/10.1002/em.22243>
81. Quantitative Transcriptional Biomarkers of Xenobiotic Receptor Activation in Rat Liver for the Early Assessment of Drug Safety Liabilities / A.A. Podtelezhnikov, J.J. Monroe, A.G. Aslamkhan et al. // *Toxicological Sciences*, 2020. – Vol. 175. – Iss. 1. – P. 98-112. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa026>
82. Benfenati E. Comparing in vivo, in vitro and in silico methods and integrated strategies for chemical assessment: problems and prospects / E. Benfenati, G. Gini, S. Hoffmann, R. Luttik // *Altern. Lab. Anim.*, 2010. – Vol. 38. – No. 2. – P. 153-166. doi: 10.1177/026119291003800201. PMID: 20507186.
83. Zink D. Assessing Toxicity with Human Cell-Based In Vitro Methods / D. Zink, J.K. Chuah, J.Y. Ying // *Trends in Molecular Medicine*, 2020 - Vol. 26. – Iss. 6. – P. 570-582. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.01.008>
84. Игнатъев В.Н. Этико-правовое регулирование медико-биологических экспериментов В.Н. Игнатъев // *Биоэтика: принципы, правила, проблемы*. – М.: Эдиториал УРСС, 1998. - С. 254-263.
85. Червонская Г.П. Этика медицинского эксперимента в доклинических испытаниях / Г.П. Червонская // *Биоэтика: принципы, правила, проблемы*. – М.: Эдиториал УРСС, 1998. - С. 221-253.
-

86. Резников А.Г. Проблемы этики при проведении экспериментальных медицинских и биологических исследований на животных в Украине / А.Г. Резников // Антологія біоетики / За ред. Ю.І. Кундієва. – Львів: БаК, 2003. – С. 395—399.
87. Трахтенберг І.М. Біоетичні проблеми сучасної експериментальної токсикології / І.М. Трахтенберг // Антологія біоетики / За ред. Ю.І. Кундієва. – Львів: БаК, 2003. – С. 404 -409.
88. Коршун М.Н. Проблемы биоэтики в гигиеническом нормировании потенциально опасных факторов окружающей среды / М.Н. Коршун // Антологія біоетики / За ред. Ю.І. Кундієва. – Львів: БаК, 2003. – С. 421 -425.
89. Третьякова Е.В. Дозозависимые токсические эффекты продуктов горения полимерных материалов: индикация, фармакокоррекция и профилактика / Е.В. Третьякова, Д.И. Леонова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2009. – С. 265-270.
90. Зазуляк Т.С. Схема гігієнічної регламентації вмісту лікарських субстанцій у повітрі робочої зони хіміко-фармацевтичних підприємств / Т.С. Зазуляк, Т.А. Альохіна, О.А. Брейдак, А.І. Яськів та ін. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасна медицина : актуальні питання" : тези доп. – Одеса, 2016. - С. 87 – 89.
91. Туркіна В.А. Дослідження впливу лікарських субстанцій на репродуктивну функцію лабораторних тварин в експерименті: результати та перспективи // В.А. Туркіна, Т.С. Зазуляк, Т.А. Альохіна, О.А. Брейдак, Г.І. Яськів // Матеріали науково- практичної конференції з міжнародною участю «Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє» : тези доп. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 175 – 177.
92. Calsolaro V. Thyroid disrupting chemicals / V. Calsolaro, G. Pasqualetti, F. Niccolai, N. Caraccio, F. Monzani // International journal of molecular sciences, 2017. – Vol.18. – Iss. 12. – P. 2583-2595. <https://doi.org/10.3390/ijms18122583>
93. Mengeling B.J. RXR ligands modulate thyroid hormone signaling competence in young *Xenopus laevis* tadpoles / B.J. Mengeling, M.L. Goodson, J.D. Furlow // Endocrinology, 2018. – Vol. 159. – Iss. 7. – P. 2576-2595. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00172>
94. A combined in vitro/in silico approach to identifying off-target receptor toxicity / J. Leedale, K.J. Sharkey, H.E. Colley et al // iScience, 2018. – Vol. 4. – Iss. 1. – P. 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.05.012>
95. In vitro and in silico evaluations of resin-based dental restorative material toxicity / S. Bandarra, P. Mascarenhas, A.R. Luís et al. // Clinical oral investigations, 2020. – Vol. 24. – Iss. 8. – P. 2691-2700. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03131-4>

96. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects — 2010 / S. Adler, D. Basketter, S. Creton et al. // Arch. Toxicol., 2011. – Vol. 85. – Iss. 4. – P. 367–485. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0693-2>
97. Using *in Vitro* High Throughput Screening Assays to Identify Potential Endocrine-Disrupting Chemicals / D.M. Rotroff, D.J. Dix, K.A. Houck et al. // Environmental Health Perspectives, 2013. – Vol. 121. – No. 1. - P. 7-14. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205065>
98. Consensus report on the future of animal-free systemic toxicity testing. Alternatives to Animal Experimentation / M. Leist, N. Hasiwa, C. Rovida et al. // ALTEX, 2014. – Vol. 31. – Iss. 3. – P. 341-356. <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1406091>
99. Non-Animal Models of Epithelial Barriers (Skin, Intestine and Lung) in Research, Industrial Applications and Regulatory Toxicology / S. Gordon, M. Daneshian, J. Bouwstra et al. // ALTEX, 2015. – Vol. 32. – Iss. 4. – P. 327-378. <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1510051>
100. A strategy for systemic toxicity assessment based on non-animal approaches: the Cosmetics Europe Long Range Science Strategy programme / B. Desprez, M. Dent, D. Keller et al. // Toxicology in Vitro, 2018. – Vol. 50. – Iss. 2. – P. 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.02.017>
101. Challenges in working towards an internal threshold of toxicological concern (iTTC) for use in the safety assessment of cosmetics: Discussions from the Cosmetics Europe iTTC Working Group workshop / C.A. Ellison, K.L. Blackburn, P.L. Carmichael // Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019. – Vol.103. – Iss. 1. – P. 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.016>
102. Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH) / W. Lilienblum, W. Dekant, H. Foth et al. // Archives of Toxicology, 2008. – Vol. 82. – Iss. 4. – P. 211-236. DOI 10.1007/s00204-008-0279-9
103. A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment / G.M. Williams, M. Aardema, J. Acquavella, H.A. Greim et al. // Critical Reviews in Toxicology, 2016. – Vol. 46. – Sup. 1. – P. 3-20. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214679>
- 
104. Risk Communication: Challenges for Toxicologists and Other Risk Experts / W. Lilienblum, M. Lilienblum // In: Reichl FX., Schwenk M. (eds.) // Regulatory Toxicology. - , Berlin, Heidelberg: Springer Ferlag, 2020. – P. 119-200. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-36206-4>
105. Специфика теории и практики доклинических исследований биотехнологических лекарственных средств / М.Ю. Самсонов, А.А. Дмитриева, Г.Е. Коноплева. и др. // Медицинский журнал Российской федерации. Русский журнал, 2018. – Т. 24. - № 6. – С. 324-331. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-324-331>

106. Третьякова О.В. Хімічна безпека полімерних матеріалів транспортного призначення як токсиколого-гігієнічна проблема: Автореф. дис. докт. біол. наук за спец. 14.02.01 – гіг. та проф. патол. – К.: ДУ Інст. мед. праці НАМНУ, 2019. – 42 с.

107. Третьякова О.В. Побудова нової концепції безпечного застосування полімерів у світі вимог міжнародного проекту "Токсикологічні випробування – XXI століття" / О.В. Третьякова, Л.М. Шафран // XVIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів науково-практичної конференції (21-22 травня 2019 року). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2019. - С.177-180.

---

## REFERENCES

1. Taleb N.N. Antifragility. How to benefit from chaos / N.N. Taleb.-M.: Azbuka-Atticus, 2014. - 770 p. [rus.]
2. Harari Y.N. Homo deus. A Brief History of Tomorrow / Y.N. Harari. – M.: Sindbad Publishers Ltd., 2018. - 496 p. [rus.]
3. Flyvbjerg B. The Law of Regression to the Tail: How to Mitigate Covid-19, Climate Change, and Other Catastrophic / B. Flyvbjerg //Risks Environ. Sci. Policy, 2020. – Vol. 114. – Iss. 5. – P. 614-618. doi: 10.1016/j.envsci.2020.08.013.
4. WHO/Europe. National chemicals registers and inventories: benefits and approaches to development. – Copenhagen, Denmark, 2017. - iv + 81 pp. ISBN 978 92 890 5294 8
5. Arabey S.M. Classification and nomenclature of chemical compounds: training manual / S.M. Arabey, A.A. Nekhaychik. - Minsk: BGATU, 2018. -- 56 p. ISBN 978-985-519-941-1. [rus.]
6. How many chemicals are known in the world? - Electron. resource available on: <http://www.vokrugsveta.ru/quiz/266466/> [rus.]
7. Association of Short-term Exposure to Air Pollution With Mortality in Older Adults / Q. Di, L. Dai, Y. Wang et al. // JAMA, 2017. – Vol. 318. – Iss. 24. – P. 2446-2456. doi: 10.1001/jama.2017.17923.
8. Cao Y. Environmental pollutants damage airway epithelial cell cilia: Implications for the prevention of obstructive lung diseases / Y. Cao, M. Chen, D. Dong, S. Xie, M. Liu // Thoracic Cancer, 2020. – Vol. 11. – Iss. 3. – P. 505-510. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13323>
9. Shtabsky B.M. Xenobiotics, homeostasis and human chemical safety / B.M. Shtabsky, M.R. Gzhegotsky. - Lviv: Nautilus, 1999. - 308 p. [ukr]
10. Kundiev Yu.I. Chemical safety in Ukraine / Yu.I. Kundiev, I.M. Trachtenberg - К.: Avitsenna, 2007. - 72 с. [rus]



11. Kuzminov BP Chemical hazards in modern printing production as hygienic problem: Author's abstract. dis.... Dr. Med. Science. 02.14.01 - Lviv, 2006. - 40 p. [ukr]
12. Pharmaceuticals in the environment: Global occurrences and perspectives / T. Beek, F.-A. Weber, A. Bergmann et al. // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2016. – Vol. 35. - Iss. 4. – P. 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
13. Goodstein E.S. Economics and the environment / E.S. Goodstein, S. Polasky. - Ninth ed. - Hoboken: John Wiley & Sons; 2020. – 464 p. ISBN 9781119693314
14. Goncharuk E.I. General hygiene: propaedeutics of hygiene: A textbook for foreigners. students / E.I. Goncharuk, Yu.I. Kundiev, V.G. Bardov et al. - 2nd ed., Reworked. and ext. - К .: Вища шк., 2000. - 652 с. [rus]
15. Gzhegotsky M.R. Essays on preventive medicine / M.R. Gzhegotsky, V.I. Fedorenko, B.M. Stabsky / Ed. by B.M. Shtabsky. - Lviv: Medicine and Law, 2008. - 400 p. [ukr]
16. Thompson L.A. Environmental Chemical Contaminants in Food: Review of a Global Problem / L.A. Thompson, W.S. Darwish // *Hindawi Journal of Toxicology*, 2019. – Vol. 2019, Article ID 2345283, 14 p. <https://doi.org/10.1155/2019/2345283>
17. Pravdin N.S. Industrial Toxicology Manual / N.S. Pravdin. - M .: Biomedgiz, 1934 .-- 259 p. [rus]
18. Lazarev N.V. General Bases of Industrial Toxicology / N.V. Lazarev. - M.-L .: Medgiz, 1938 .- - 388 p. [rus]
19. Sanotsky I.V. Methods for Determining the Toxicity and Hazard of Chemicals / I.V. Sanotsky. - M .: Medicine, 1970 .-- 343 p. [rus]
20. Golubev A.A., Quantitative Toxicology / A.A. Golubev, E.I. Lyublina, N.A. Tolokontsev, V.A. Filov. - L .: Medicine, 1973 .-- 287 p. [rus]
21. Kagan Yu.S. General Toxicology of Pesticides / Yu.S. Kagan. - K .: Zdorov'ya, 1981 .-- 176 p. [rus]
22. Golikov S.N. General Mechanisms of Toxicity / S.N. Golikov, I.V. Sanotsky, L.A. Tiunov. - L .: Medicine, 1986 .-- 280 p. [rus]
23. Trachtenberg I.M. Methods for Studying the Chronic Action of Chemical and Biological Pollutants / I.M. Trachtenberg, L.A. Timofievskaya L.A., I.Ya. Kvyatkovskaya / Ed. by acad. I.M. Trachtenberg. - Riga: Zinatne, 1987. - 172 p. [rus]
24. General Toxicology / Ed. by B.A. Kurlyandsky, V.A. Filov. - M .: Medicine, 2002 .-- 608 p. [rus]
25. General Toxicology: A Guide for Physicians / Ed. by A.O. Loyt. - SPb. : Elbi-SPb., 2006 .-- 224 p. [rus]
26. Bioanalytical tools for the evaluation of organic micropollutants during sewage treatment, water recycling and drinking water generation / M. Macova, S. Toze, L. Hodgers et al. // *Water Research*, 2000. – Vol. 45. – Iss. 14. – P. 4238-4247. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.05.032>

27. *Regulatory Toxicology* / Ed. by S.C. Gad.- Second ed. –L & N.-Y. : CRC Press, 2001. - 408 p.
28. Williams D. Revisiting the definition of biocompatibility / D. Williams // *Med. Device Technol.*, 2003. – Vol.14. – Iss. 8. – P. 10-13. PMID: 14603712.
29. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. – N.-Y.: National Academies Press, 2007. – 216 p.
30. Andersen M.E. *Toxicity Testing in the 21st Century: Bringing the Vision to Life* / M.E. Andersen, D. Krewski // *Toxicological Sciences*, 2009. – Vol. 107. – Iss. 2. – P. 324–330. doi:10.1093/toxsci/kfn255
31. Krewski D. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and A Strategy* / D. Krewski, D. Acosta, M. Andersen et al. // *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2010. - Part B.-Iss. 13. – P. 51–138.
32. Dixit R. *Toxicokinetics and Physiologically Based Toxicokinetics in Toxicology and Risk Assessment* / R. Dixit, J. Riviere, K. Krishnan, M. Andersen / 2011. – P. 1-40 | Published online: 07 Jan 2011 <https://doi.org/10.1080/10937400306479>
33. *Toward the definition of specific protection goals for the environmental risk assessment of chemicals: A perspective on environmental regulation in Europe* / A.R. Brown, G. Whale, M. Jackson et al. // *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 2017. – Vol. 13. – No. 1. – P. 17-37. <https://doi.org/10.1002/ieam.1797>
34. *Target organ profiles in toxicity studies supporting human dosing: An assessment of recovery and chronic dosing* / S. Horner, S. Robinson, D. Lees et al. // *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2014. – Vol. 70. – Iss. 2. – P. 270–285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.07.008>
35. Shukla S.J. *The Future of Toxicity Testing: A Focus on In Vitro Methods Using a Quantitative High Throughput Screening Platform* / S.J. Shukla, R. Huang, C.P. Austin, M. Xia // *Drug Discov. Today*, 2010. – Vol. 15. – Iss. 23-24. – P. 997–1007. doi:10.1016/j.drudis.2010.07.007.
36. Bus J.S. *Toxicity Testing in the 21st Century: A View from the Chemical Industry* / J.S. Bus, R.A. Becker // *Toxicological Sciences*, 2009. – Vol. - 112. - Iss.2. – P. 297 - 302. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp234>
37. Wilk-Zasadna I, *Biotransformation in vitro: An essential consideration in the quantitative in vitro-to-in vivo extrapolation (QIVIVE) of toxicity data* / I. Wilk-Zasadna, C. Bernasconi, O. Pelkonen, S. Coecke // *Toxicology*, 2015. – Vol. 332. – Iss. 1. – P. 8-19. doi: 10.1016/j.tox.2014.10.006.
38. Hartung T. *Perspectives on In Vitro to In Vivo Extrapolations* / T. Hartung // *Appl. In Vitro Toxicol.*, 2018. – Vol. 4. – Iss. 4. – P. 305-316. doi: 10.1089/aivt.2016.0026.
39. Raies A.B. *In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity* / A.B. Raies, V.B. Bajic // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2016. – Vol. 6. – Iss. 2. – P. 147-172. <https://doi.org/10.1002/wcms.1240>

40. High-Throughput Screening and Environmental Risk Assessment: State of the Science and Emerging Applications / D.L. Villeneuve, K. Coady, B.I. Escher et al. // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2019. – Vol. 38. - No. 1. – P. 12–26. <https://doi.org/10.1002/etc.4315>
41. Van de Meent D. Screening-Level Estimates of Environmental Release Rates, Predicted Exposures, and Toxic Pressures of Currently Used Chemicals / D. Van de Meent, D. de Zwart, L. Posthuma // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2020. – Vol. 39. - Iss. 9. – P. 1839-1851. <https://doi.org/10.1002/etc.4801>
42. Toxicological comments to the discussion about REACH / H. Greim, M. Arand, H. Autrup et al. // *Archives of Toxicology*, 2006. – Vol. 80. – Iss. 1. – P.121–124. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0039-z>
43. Blaauboer B.J. The need for a new toxicity testing and risk analysis paradigm to implement REACH or any other large scale testing initiative / B.J. Blaauboer, M.E. Andersen // *Archives of Toxicology*, 2007. – Vol. 81. – Iss. 5. – P. 385-387. DOI 10.1007/s00204-006-0175-0
44. Loizou G.D. Animal-Free Chemical Safety Assessment / Loizou G.D. *Front. Pharmacol.*, 2016. – Vol. 21. – No. 7. – P. 218. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00218>
45. Bos P.M. Towards an animal-free human health assessment: Starting from the current regulatory needs / P.M. Bos, L. Geraets, L. de Wit-Bos, M. Heringa, J. Van Engelen // *ALTEX-Alternatives to animal experimentation*, 2020. – Vol. 37. – No. 3. – P. 395-408. DOI: <https://doi.org/10.14573/altex.1912041>
46. Chushak Y.G. In silico identification of protein targets for chemical neurotoxins using ToxCast in vitro data and read-across within the QSAR toolbox / Y.G. Chushak, H.W. Shows, J.M. Gearhart, H.A. Pangburn // *Toxicology research*, 2018. – Vol. 7.– No. 3. – P. 423-431. DOI: 10.1039/c7tx00268h
47. Choudhuri S. From classical toxicology to Tox21: some critical conceptual and technological advances in the molecular understanding of the toxic response beginning from the last quarter of the 20th century / S. Choudhuri, G.W. Patton, R.F. Chanderbhan, A. Mattia, C.D. Klaassen // *Toxicological Sciences*, 2018. – Vol. 161. – No. 1. – P. 5-22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx186>
48. *Methods of biochemical research* / Ed. by M.I. Prokhorova. - L. : Ed. Leningrad University, 1982. -- 272 p. [rus]
49. *Modern methods in biochemistry* / Ed. by V.N. Orekhovich. - M. : Medicine, 1997. - 391 p. [rus]
50. *Handbook of laboratory research methods* // Ed. L. A. Danilova - St. Petersburg. : Peter, 2003. -- 736 p. [rus]
51. Patent for invention No. 106268 "Method for detecting of early apoptosis" / L.M, Shafran, E.A. Potapov, D.I. Leonova et al. // Register of patents of Ukraine for inventions 08.11.2014. Publish date 08.11.2014, Bul. No. 15. [ukr]

52. Gubsky Yu.I. Cell death: free radicals, necrosis, apoptosis / Yu.I. Gubsky. - Vinnytsia: New Book, 2015. -- 360 p. [rus]
53. Patent for a utility model No. 125773. "Method for endothelial dysfunction determining / L.M. Shafran, O.V. Tretyakova, E.A. Potapov. Register of patents of Ukraine for utility models from 05.25.2018. [ukr]
54. Shafran L.M. Investigation of cellular mechanisms of leading components of polymeric materials combined action in the problem of safety of life of the population. / L.M. Shafran, O.V. Tretyakova // Bulletin of Hygiene and Epidemiology, 2012. - Vol. 16. – No. 1. - P. 42-47. [ukr]
55. Bagriy M.M. Methods of morphological research: monograph / M.M. Bagriy, V.A. Dibrova, O.G. Popadynets, M.I. Grishchuk / Ed. by M.M. Bagriy, V.A. Dibrova. - Vinnytsia: New book, 2016. - 328 p. [ukr]
56. Tretyakova E.V. Dynamics of the immune status of experimental animals as an indicator of the effect of mineral wool heat-insulating materials on the body / E.V. Tretyakova // The Scientific Heritage (Budapest, Hungary), 2018. – Vol. 19. – No. 1. – P. 19-27.
57. Lapach S.N. Statistical methods in biomedical research using Excel / S.N. Lapach, A.V. Gubenko, P.N. Babich. - K. : Morion, 2000. -- 320 p. [rus]
58. Chernyak Yu.I. Cytochrome P450: basic concepts, research methods, importance for practical medicine: study guide. Allowance / Yu. I. Chernyak, S.I. Kolesnikov, E.V. Chernyak. - 2nd ed., Rev. - Irkutsk: ISU Publishing House, 2014. -- 47 p. [rus]
59. Mesenchymal human stem cells as a potential means of restoring the functional activity of the vascular wall in genetically determined hypertension and experimental diabetes mellitus / I.V. Ivanova, K.I. Klimenko, I.V. Kizub et al. // Journal NAMS of Ukraine, 2013. - Vol. 19. – No. 3. - P. 371-378. [ukr]
60. Methodical recommendations "Safety assessment of medicinal nanomaterials" / Developers: I.M. Trachtenberg, I.S. Chekman, N.M. Dmitrucha et al. - K., 2013. - 108 p. [ukr]
61. Hygienic regulation of antihistamines in the environment / B.P. Kuzminov, T.S. Zazulyak, O.B. Kuzminov, V.A. Turkina, T.A. Alyokhina, O.A. Breidak // Actual problems of preventive medicine, 2017. - Issue. 1 (14). - P. 17-25. [ukr].
62. Mustafina O.E. Polymorphism of CYP2D6, CYP3A5 and CYP3A4 genes in populations of Russians, Tatars and Bashkirs / O.E. Mustafina, I.A. Tuktarova, D.D. Karimov, R.Sh. Somova, T.R. Nasibullin // Genetik, 2015. - Vol. 51. - No. 1. - P. 109-119. [rus]
63. Shafran LM. Mathematical modeling in the problem of combined action of components of polymeric materials / L.M. Shafran, O.P. Ogulenko, O.V. Tretyakova, D.I. Leonova // J. Actual problems of transport medicine, 2011. – No. 4 (26). - P. 13- 21. [ukr]

64. Katsnelson B.A. Risk assessment as a tool for social and hygienic monitoring / B.A. Katsnelson, L.I. Privalova, S.V. Kuzmin et al. - Yekaterinburg: Ed. AMB, 2001 .-- 244 p. [rus]
65. Krasovsky G.N. Modeling of intoxication and substantiation of the conditions for extrapolation of experimental data from animals to humans when solving problems of hygienic regulation: Dis ... Dr. med. sci. 02.14.01. - M., 1973 .-- 283 p. [rus]
66. Zheldakova Z.I. Methodological bases of accelerated hygienic regulation of substances in water: Abstract diss.... Dr. med. sci. 02.14.01. – M., 1988 .-- 42 p. [rus]
67. Grzhegotskiy M.R. Physiological and hygienic basics of chemical safety of people in normal and extreme conditions: Abstract dis ... Dr. med. sciences: 14.02.01 / Institute of labor medicine of AMN of Ukraine. - K., 1998. - 33 p. [ukr]
68. Zheldakova Z.I. Complex action of substances. Hygienic assessment and justification of regional standards / Z.I. Zheldakova, Yu.A. Rakhmanin, O.O. Sinitsyn. - M., 2007 .-- 243 p. [rus]
69. Krevski D. Risk assessment and control of toxic chemicals in the environment / D. Krevski, E. Somers // Use of international and other documents on the assessment of the hazard of chemicals to human health and the environment. Sat. uch.-method. Materials (lectures) of the joint CMEA / MRPTHV seminar 10-30 November 1984 Moscow, USSR. United Nations Environment Program / Ed. by N.F. Izmerov. - M. : Center for International Projects of the State Committee for Science and Technology, 1986. - P. 133-157. [rus]
70. Katsnelson B.A, "Risk assessment" and hygiene regulation - alternatives or complementary approaches? / B.A. Katsnelson, L.I. Privalova // Toxicological Bulletin, 1996. - No. 4. - P. 5-8. [rus]
71. Medical toxicology. Anniversary notes / In general ed. by I.M. Trachtenberg. - K.: Edition Avicenna, 2017. - 96 p. [ukr]
72. Fragou D. Epigenetic mechanisms in metal toxicity / D. Fragou, A. Fragou, S. Kouidou, S. Njau, L. Kovatsi // Toxicology mechanisms and methods, 2011. –Vol. 21. – Iss. 4. – P. 343-352. DOI: 10.3109/15376516.2011.557878
73. Marczylo E.L. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns / E.L. Marczylo, M.N. Jacobs, T.W. Gant // Critical reviews in toxicology, 2016. – Vol. 46. – No. 8. – P. 676-700. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1175417>
74. Geletyuk V.I. Cluster organization of ion channels / V.I. Geletyuk, V.N. Kazachenko. - M. : Nauka, 1990 .-- 224 p. [rus]
75. Ethambutol toxicity exacerbating the phenotype of CMT2A2 / E. Fonkem, M.A. Skordilis, E.M. Binkley et al. // Muscle & Nerve, 2013. – Vol. 48. – No. 1. – P. 140-144. <https://doi.org/10.1002/mus.23766>
-

76. Toxicity of silver nanoparticles in mouse bone marrow-derived dendritic cells: Implications for phenotype / S. Castro-Gamboa, M.R. Garcia-Garcia, G. Piñon-Zarate et al. // *Journal of Immunotoxicology*, 2019. – Vol. 16. – Iss. 1. – P. 54-62. DOI: 10.1080 / 1547691X. 2019. 1584652
- 
77. Heijne W.H.M. Systems toxicology: applications of toxicogenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics in toxicology / W.H.M. Heijne, A.S. Kienhuis, B. van Ommen, R.H. Stierum, J.P. Groten // *Expert Review of Proteomics*, 2005. – Vol. 2. – Iss. 5. – P. 767-780. DOI: 10.1586/14789450.2.5.767
78. Developments in toxicogenomics: understanding and predicting compound-induced toxicity from gene expression data / B.A. Dann, L.L. Pruteanu, E. Oerton et al. // *Mol. Omics*, 2018. – Vol. 14. – Iss. 2. – P. 218-236. DOI: 10.1039/C8MO00042E
79. Osman I.F. Genotoxicity and cytotoxicity of zinc oxide and titanium dioxide in HEP-2 cells / I.F. Osman, A. Baumgartner, E. Cemeli, J.N. Fletcher, D. Anderson // *Nanomedicine*, 2010. – Vol. 5. – No. 8. – P. 1193-1203. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.52>
80. Corton J.C. Using a gene expression biomarker to identify DNA damage-inducing agents in microarray profiles / J.C. Corton, A. Williams, C.L. Yauk // *Environmental And Molecular Mutagenesis*? 2018. – Vol. 59. – Iss. 9. – P. 772-784. <https://doi.org/10.1002/em.22243>
81. Quantitative Transcriptional Biomarkers of Xenobiotic Receptor Activation in Rat Liver for the Early Assessment of Drug Safety Liabilities / A.A. Podtelezhnikov, J.J. Monroe, A.G. Aslamkhan et al. // *Toxicological Sciences*, 2020. – Vol. 175. – Iss. 1. – P. 98-112. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa026>
82. Benfenati E. Comparing in vivo, in vitro and in silico methods and integrated strategies for chemical assessment: problems and prospects / E. Benfenati, G. Gini, S. Hoffmann, R. Luttik // *Altern. Lab. Anim.*, 2010. – Vol. 38. – No. 2. – P. 153-166. doi: 10.1177/026119291003800201. PMID: 20507186.
83. Zink D. Assessing Toxicity with Human Cell-Based In Vitro Methods / D. Zink, J.K. Chuah, J.Y. Ying // *Trends in Molecular Medicine*, 2020 - Vol. 26. – Iss. 6. – P. 570-582. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.01.008>
84. Ignatyev V.N. Ethical and legal regulation of medical and biological experiments V.N. Ignatyev // *Bioethics: principles, rules, problems. - M. : Editorial URSS, 1998. -- P. 254-263. [rus]*
85. Chervonskaya G.P. Ethics of medical experiment in preclinical trials / G.P. Chervonskaya // *Bioethics: principles, rules, problems. - M. : Editorial URSS, 1998. -- P. 221-253. [rus]*
86. Reznikov A.G. Problems of ethics in conducting experimental medical and biological research on animals in Ukraine / A.G. Reznikov // *Anthology of Bioethics / Ed. Yu.I. Kundiev. - Lviv: BaK, 2003. - P. 395—399. [rus]*

87. Trachtenberg I.M. Bioethical problems of modern experimental toxicology / I.M. Trachtenberg // Anthology of Bioethics / Ed. Yu.I. Kundiev. - Lviv: Bak, 2003. - P. 404 -409. [ukr]
88. Korshun M.N. Problems of bioethics in hygienic standardization of potentially dangerous environmental factors / M.N. Korshun // Anthology of Bioethics / Ed. Yu.I. Kundiev. - Lviv: Bak, 2003. - P. 421-425. [rus]
89. Tretyakova E.V. Dose-dependent toxic effects of combustion products of polymeric materials: indication, pharmacological correction and prevention / E.V. Tretyakov, D.I. Leonova // Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2009. - P. 265-270.
90. Zazulyak TS Scheme of hygienic regulation of the content of medicinal substances in the air of the working zone of chemical and pharmaceutical enterprises / T.S. Zazulyak, T.A. Alyokhina, O.A. Breidak, A.I. Yaskiv et al. // Proceedings of the international scientific-practical conference "Modern medicine: current issues": thesis add. - Odessa, 2016. - P. 87 - 89.
91. Turkina V.A. Investigation of the influence of medicinal substances on the reproductive function of laboratory animals in the experiment: results and prospects // V.A. Turkina, T.S. Zazulyak, T.A. Alyokhina, O.A. Breidak, G.I. Yaskiv // Proceedings of the scientific-practical conference with international participation "Preventive medicine: the achievements of the present and a look into the future": thesis add. - Dnepropetrovsk, 2016. - P. 175 - 177.
92. Calsolaro V. Thyroid disrupting chemicals / V. Calsolaro, G. Pasqualetti, F. Niccolai, N. Caraccio, F. Monzani // International journal of molecular sciences, 2017. – Vol.18. – Iss. 12. – P. 2583-2595. <https://doi.org/10.3390/ijms18122583>
93. Mengeling B.J. RXR ligands modulate thyroid hormone signaling competence in young *Xenopus laevis* tadpoles / B.J. Mengeling, M.L. Goodson, J.D. Furlow // Endocrinology, 2018. – Vol. 159. – Iss. 7. – P. 2576-2595. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00172>
94. A combined in vitro/in silico approach to identifying off-target receptor toxicity / J. Leedale, K.J. Sharkey, H.E. Colley et al // iScience, 2018. – Vol. 4. – Iss. 1. – P. 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.05.012>
95. In vitro and in silico evaluations of resin-based dental restorative material toxicity / S. Bandarra, P. Mascarenhas, A.R. Luís et al. // Clinical oral investigations, 2020. – Vol. 24. – Iss. 8. – P. 2691-2700. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03131-4>
96. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects — 2010 / S. Adler, D. Basketter, S. Creton et al. // Arch. Toxicol., 2011. – Vol. 85. – Iss. 4. – P. 367–485. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0693-2>

97. Using in Vitro High Throughput Screening Assays to Identify Potential Endocrine-Disrupting Chemicals / D.M. Rotroff, D.J. Dix, K.A. Houck et al. // *Environmental Health Perspectives*, 2013. – Vol. 121. – No. 1. - P. 7-14. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205065>
98. Consensus report on the future of animal-free systemic toxicity testing. Alternatives to Animal Experimentation / M. Leist, N. Hasiwa, C. Rovida et al. // *ALTEX*, 2014. – Vol. 31. – Iss. 3. – P. 341-356. <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1406091>
99. Non-Animal Models of Epithelial Barriers (Skin, Intestine and Lung) in Research, Industrial Applications and Regulatory Toxicology / S. Gordon, M. Daneshian, J. Bouwstra et al. // *ALTEX*, 2015. – Vol. 32. – Iss. 4. – P. 327-378. <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1510051>
100. A strategy for systemic toxicity assessment based on non-animal approaches: the Cosmetics Europe Long Range Science Strategy programme / B. Desprez, M. Dent, D. Keller et al. // *Toxicology in Vitro*, 2018. – Vol. 50. – Iss. 2. – P. 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.02.017>
101. Challenges in working towards an internal threshold of toxicological concern (iTTC) for use in the safety assessment of cosmetics: Discussions from the Cosmetics Europe iTTC Working Group workshop / C.A. Ellison, K.L. Blackburn, P.L. Carmichael // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2019. – Vol.103. – Iss. 1. – P. 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.016>
102. Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH) / W. Lilienblum, W. Dekant, H. Foth et al. // *Archives of Toxicology*, 2008. – Vol. 82. – Iss. 4. – P. 211-236. DOI 10.1007/s00204-008-0279-9
103. A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment / G.M. Williams, M. Aardema, J. Acquavella, H.A. Greim et al. // *Critical Reviews in Toxicology*, 2016. – Vol. 46. – Sup. 1. – P. 3-20. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214679>
104. Risk Communication: Challenges for Toxicologists and Other Risk Experts / W. Lilienblum, M. Lilienblum // In: Reichl FX., Schwenk M. (eds.) // *Regulatory Toxicology*. - , Berlin, Heidelberg: Springer Ferlag, 2020. – P. 119-200. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-36206-4>
105. Specificity of the theory and practice of preclinical research of biotechnological drugs / M.Yu. Samsonov, A.A. Dmitrieva, G.E. Konopleva. et al. // *Medical Journal of the Russian Federation. Russian journal*, 2018. – Vol. 24. - No. 6. - P. 324-331. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-324-331> [rus]
106. Tretyakova O.V. Chemical safety of polymeric materials for transport purposes as a toxicological and hygienic problem: Abstract. dis. Dr. biol. science for special. 14.02.01 - gig. and prof. patol. - K .: DU Inst. honey. works of NAMSU, 2019. - 42 p. [ukr]



107. Tretyakova O.V. Construction of a new concept of safe use of polymers in the world of requirements of the international project "Toxicological tests - XXI century" / O.V. Tretyakova, L.M. Shafran // XVIII – and reading V.V. Pidvysotsky: Bulletin of the materials of the scientific-practical conference (May 21-22, 2019). - Odessa: UkrNDI of medicine of transport, 2019. - P.177-180. [ukr].

## **КОНЦЕПЦИЯ “TOXICITY TESTING - 21” В СОВРЕМЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

Шафран Л.М., Третьякова Е.В.

*Аннотация. Начало нового 21-го века характеризуется опережающими темпами развития естественных наук с приоритетом медико-биологического направления и противоречивыми тенденциями в их оценке. С одной стороны, они открывают новые возможности для повышения качества жизни населения, устойчивого развития мировой цивилизации, увеличение продолжительности жизни значительной части популяции землян, а с другой, прогрессивным ростом промышленных и экологических выбросов и уровней загрязнения антропогенной и природной среды, появлением признаков глобального изменения климата, широким распространением системных и новых контагиозных заболеваний (пример - пандемия "COVID-19"), свидетельствующие о существенных недостатках и даже несостоятельности мировой системы общественного здоровья. Среди таких глобальных проблем одной из приоритетных является распространение и опасное воздействие на организм человека химических соединений (более 100 000 наименований), используемых во всех сферах жизнедеятельности. В этом смысле следует отметить, что существующая система оценки токсичности (гигиенического нормирования), которая сформировалась в 60-70-х годах прошлого века, не учитывает многих достижений молекулярной биологии, генетики, биоинформатики и других современных приоритетов. Отсюда - признание необходимости изменения парадигмы в исследованиях на токсичность и ее гигиенической оценки, наиболее масштабной из которых является программа "Toxicity Testing - 21" (Tox-21). Ее разработчики и сторонники предлагают перейти от экспериментов на животных к технологиям, основанных на использовании клеток человека в краткосрочных экспериментах с последующим крупномасштабным математическим моделированием и обоснованием гигиенических регламентов и нормативов применительно к частным случаям решаемых задач (промышленные, экологически значимые химикаты, лекарственные средства и другие) . Поскольку не все положения этой прогрессивной и перспективной программы однозначны, а много наработок отечественных токсикологов и гигиенистов не учитываются, целью данной работы был критический анализ основных положений проекта Tox-21 и его оценка на примере результатов собственных исследований и отечественной литературы. Это позволило сделать вывод, что Tox-21 открывает новый этап в аналитической, содержательной и прогностической составляющих профилактической токсикологии. Однако на нынешнем*

*этапе ее внедрения необходимо использовать компромиссный вариант на основе сочетания экспериментов на животных и альтернативных моделей с прогрессивным ростом вклада последних по мере наработки и валидации соответствующих субституттов. Отечественным токсикологам следует активно включиться в этот процесс, в том числе, используя имеющийся опыт оценки токсичности широкого ассортимента потенциально опасных химикатов.*

**Ключевые слова:** профилактическая токсикология, новая парадигма, концепция и программа "Тестирование Токсичности-21", этапность развития и внедрения, учет опыта национальных наработок

## THE CONCEPT OF "TOXICITY TESTING - 21" IN MODERN TOXICOLOGY

Shafran L.M, Tretyakova O.V

*Abstract. The beginning of the new 21st century is characterized by a faster pace of the natural sciences development with the priority of medical and biological direction and contradictory trends in the irassessment. On the one hand, they opened new opportunities for improving the quality of life, sustainable development of world civilization, prolonging the life expectancy of much of the earth's population, and in the other, the progressive growth of industrial and environmental emissions and pollution, the emergence of signs of global climate changes , wide spread systemic and new contagious diseases (example—the pandemic "COVID-19"), indicating significant shortcomings and even the failure of the global public health system. Among such global problems, one of the priorities in the risk of the spread and dangerous impact of chemical compounds in the human health (more than 100 thousand items) used in all spheres of human life. In this sense, it should be noted that the existing system of toxicity testing and assessment (hygienic rationing), which was formed in the 60-70s of the last century, does not take into account many advances in molecular biology, genetics, bioinformatics and other modern priorities. Hence, the recognition of the need to change the paradigm in toxicity testing and its hygienic assessment, the largest of which is the program "Toxicity Testing - 21" (Tox-21). Its developers and proponents propose to move from animal experiments to technologies based on the use of human cells in short-term experiments, followed by large-scale mathematical modeling and justification of hygiene regulations and regulations for individual cases (industrial, environmentally important chemicals and drugs). Since not all provisions of this progressive and promising program are unambiguous, and many developments of domestic toxicologists and hygienists are not taken into account, the purpose of this work was a critical analysis of the main provisions of the Tox-21 project and its evaluation on the basis of own research and domestic literature. This made it possible to conclude that Tox-21 opens a new stage in the analytical, substantive and prognostic components of preventive toxicology. However, at the present stage of its implementation it is necessary to use a compromise option based on a combination of*

*animal experiments and alternative models with a progressive increase in the contribution of the latter as the development and validation of appropriate substitutes. Ukrainian toxicologists should be actively involved in this process, including using existing experience in assessing the toxicity of a wide range of potentially hazardous chemicals.*

**Key words:** *preventive toxicology, new paradigm, concept and program "Toxicity testing - 21", stages of development and implementation, national experience*

Шафран Леонід Мойсейович, ORSID ID 0000-0001-5871-1276, +38048-722-53-64; +38(067)-486-29-31, lmsafran182@gmail.com.

Третьякова О.В., ORSID ID 0000-0002-1843-1729