

Qarayev E.A., Hüseynquliyeva K.F.

## KSENOBIOTİKLƏRİN TOKSİKLİYİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİNƏ MÜASİR YANAŞMALAR

*Azərbaycan Tibb Universitetinin Ümumi və toksikoloji kimya kafedrası, Bakı*

*Məqalədə əhalinin gündəlik təmasda olduğu vasitələrlə zəhərlənmə təhlükəsinin minimuma endirilməsi məqsədilə aparılması zəruri olan beynəlxalq qəbul edilmiş müasir toksiklik testləri (OECD TG) haqqında məlumatlar şərh olunur. Zəhərli vasitələrin toksiklik dərəcəsini in vivo (QSAR) təcrübələrlə müəyanlaşdırarkən təcrübə heyvanlarının sayının minimuma endirilməsi, orqanizmdən kənar in vitro (alternativ test batareyası) təcrübələrə və ya daha müasir kompüter modelləşdirmə üsulu olan in silico (kompüter modelləşdirmə) təcrübələrə üstünlük verilməsi müasir məlumatlarla əsaslandırılır. Suyun və ya suda həll olan kimyəvi birləşmələrin toksiklik xüsusiyyətlərinin biotestlər vasitəsilə təyin edilməsi də burada öz əksini tapmışdır.*

**Açar sözlər:** *in silico, struktur əlaqələrinin kəmiyyət modelləri, test batareyası*

**Ключевые слова:** *in silico, количественные модели взаимосвязи структура – активность, батарея тестов*

**Key words:** *in silico, Quantitative structure-activity relationship, test battery*

Əhalinin gündəlik həyatda mütəmadi təmasda olduğu sintetik kimyəvi məhsullar hər il dünya üzrə təqribən 150 milyon tondan artıq istehsal edilir və bu kəmiyyət artmaqda davam edir. Məişət əşyaları, yuyucu tozlar, bioloji fəal maddələr, uşaq oyuncaqları, pestisidlər, ksenobiotiklər, dərman, kosmetik və tibbi vasitələr insanların sağlamlıqlarının qorunması baxımından potensial təhlükə mənbəyi ola bilər [1]. Odur ki, istehlakçıların istifadəsinə verilməmişdən əvvəl bu məhsulların toksiklik xüsusiyyətləri mütləq testlər vasitəsilə yoxlanılmaqla EEC – European Economic Community (Avropa İqtisad Birliyi) Direktivinə (Council Directive 67/548/EEC) əsasən onlara müvafiq olaraq toksiklik dərəcəsi verilməlidir.

İlk toksiklik testlərinin aparılması 20-ci əsrin birinci yarısına təsadüf edir. Bura kəskin toksikliyin orta ölüm dozası (LD<sub>50</sub>) və göz qıçılqanmasının Draize testləri daxil idi. Bu testlər onurğalı heyvanlar üzərində və gəmiricilərdə əsasən LD<sub>50</sub> testləri, döşənlərdə isə Draize testləri yerinə yetirilirdi.

Bir çox heyvansevərlər cəmiyyətlərinin heyvanların müdafiəsinə qalxması ilə əlaqədar

olaraq LD<sub>50</sub> testləri heyvanlara etik münasibət baxımından bir qədər modifikasiya edilmişdir [2]. Belə modifikasiyada LD<sub>50</sub> klassik testlərinə fiksasiya olunmuş doza prosedurası (*Fixed Dose Procedure* – OECD TG 420) [3], kəskin toksiklik sinfinin müəyyən edilməsi (*Acute Toxic Class method* – OECD TG 423) [4] və yuxarı-aşağı prosedura (*Up-and-Down Procedure* – OECD TG 425) [5] aiddir (OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) İqtisadi Əməkdaşlıq və İnkişaf Təşkilatı).

Fiksasiya olunmuş doza prosedurası kimyəvi birləşmənin kəskin peroral toksikliyinə qiymətləndirilməsi üçün təcrübə heyvanlarının sayının minimuma endirilməsini nəzərdə tutur.

Başlangıç doza *in vivo* (təcrübə heyvanlarının tətbiqi ilə aparılan) və *in vitro* (insan və heyvan orqanizmindən kənar aparılan) təcrübələrdən alınmış məlumata görə bir neçə toksiklik əlamətləri ilə müşayiət edilən, lakin letal vəziyyət və aydın zəhərlənmə simptomları olmayan sonluqla nəticələnmə əsasında seçilir. Belə bir informasiya olmadıqda təcrübələrə 300 mq/kg doza ilə başlanılır.

Fiksasiya olunmuş doza prosedurası LD<sub>50</sub> dozasının qiymətləndirilməsinə və maddənin Qlobal razılaşdırılma sistemində (GHS – *Globally Harmonized System*) müvafiq təsnifatı sinfinin müəyyən edilməsinə xidmət edir [6].

Kəskin toksiklik sinfinin müəyyən edilməsi üsulu heyvan seçiminə, məqsəd və yerinə yetirilmə şərtlərinə görə TG 420 üsuluna oxşardır. Bu üsulun icrası zamanı hər təcrübə mərhələsi üçün eyni cinsdən olan (adətən dişi) üç heyvan götürülür.

Yuxarı-aşağı prosedura üsulu analogi olaraq məqsəd və yerinə yetirilmə şərtlərinə görə TG 420 üsuluna oxşardır. Lakin burada eyni zamanda nəzarət edilən bərdəfəlik dozalara daha çox dişi siçovullar üzərində təcrübələrə üstünlük verilməklə progressiya edilir.

Alternativ üsul konsepsiyasında 1959-cu ildə Böyük Britaniyada iki tədqiqatçı *W.M.S.Russell* və *Rex Burch* tərəfindən "Humanist eksperimental tədqiqat prinsipləri" (*The Principles of Humane Experimental Technique*) adlı kitabda təklif etdikləri "Üç R" prinsipi dayanır. Müəlliflər tərəfindən humanist üsullar adı altında təklif edilən "Üç R" prinsipi aşağıdakılardan ibarətdir: "*Reduction*" – azaltma, yəni təcrübə heyvanlarının sayının azaldılması; "*Refinement*" – ağırlaşdırıcı istifadəsi və qeyri-travmatik üsulların tətbiqi ilə protokolların təkmilləşdirilməsi və "*Replacement*" – yerdəyişmə, yəni *in vivo* təcrübələrin əvəzinə *in vitro* və ya *in silico* (kompyuter modeləşdirilmə üsulu) təcrübələrinin, və yaxud onunğalılar və onunğasızlar üzərində təcrübələrin aparılması [7].

1978-ci ildə D.Smit "Üç R" prinsiplərini birləşdirmiş və ümumiləşdirərək heyvanların iştirakı ilə təcrübələrin tam əvəz edilə bilməsi, onların sayının məhdudlaşdırılması və ya ağrı hissənin azaldılması ilə müşayiət olunan üsullar üçün "alternativ" anlayışı təklif etmişdir. Hazırda "Üç R" konsepsiyası heyvanların müdafiəsi üçün qanunların, onları nizamlayıcı milli və beynəlxalq standartların, etibarlı laborator təcrübəsi (GLP – *Good Laboratory Practice*) qaydalarının, heyvanlarla təcrübələrin etik ekspertizasının aparılmasının əsasını təşkil edir və elmi tədqiqatlar üçün laborator heyvanlarının istifadə qaydaları 2010-cu ildə Avropa Parlamenti tərəfindən qəbul edilmiş 2010/63/EU Direktivində öz əksini tapır [8].

Hazırda dünyanın müxtəlif ölkələrində heyvanlar üzərində alternativ üsulların yaradılması və validasiyası ilə məşğul olan mərkəzlər yaradılmışdır: Alternativ üsulların validasiyası Avropa Mərkəzi (ECVAM – *The European Centre for the Validation of Alternative Methods*) [9], Alternativ üsulların tətbiqi üzrə Beynəlxalq Mərkəz (ICCVAM), Avropa Toksikoloqlar Cəmiyyəti *in vitro* (ISTIV) və s.

Əvvəlki qaydalarla görə əsənəyə tətbiq olunan bütün yeni kimyəvi birləşmələr təcrübə heyvanları üzərində bir sıra testlərdən keçirilməli idilər. Lakin yeni qəbul edilmiş REACH (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*) – kimyəvi birləşmənin qeydiyyata, qiymətləndirilməsi, icazəsi və istifadəsinə məhdudiyətlər) qaydalarına görə təcrübələr yalnız 10 tondan artıq miqdarda istehsal edilən kimyəvi maddələr üçün tətbiq edilir, *in vitro* təcrübələri isə insan sağlamlığı və ətraf mühitə təhlükə potensialı olubla baxımından aparılan vacib testlərin siyahısına daxil edilmişdir [10].

Hazırda alternativ üsullara (*in vitro* və *in silico*), yəni canlı orqanizmdən kənar və kompyuter modeləşdirilmə üsullarına daha çox üstünlük verilməsi qeyd edilmiş də, bu günə kimi toksikliyin təyin edilməsində heyvanları əvəz edəcək tam lisenziya olunmuş alternativ üsullar mövcud deyildir.

*In vivo* təcrübələr – heyvan modellərində toksikliyin təyini. Kimyəvi birləşmələrin toksikliyin təyin edilməsində alternativ üsullar həmişə özünü doğrultmadığından heyvan modelləri üzərində təcrübələrdən istifadə edilir. Müxtəlif növədən olan heyvanlarda kimyəvi maddələrin toksiklik göstəriciləri fərqlənə bildiyindən həmin testlərin gəmiricilərə yanaşı, qeyri-gəmirici heyvanların üzərində təkrar yoxlanılması məsləhət görülür.

Yeni dərman preparatlarının yaradılması zamanı heyvan modelləri üzərində *in vivo* tədqiqatlar maddənin *in vitro* və *in silico* testlərdə perspektivliyi müşahidə ediləndə aparılır [11].

*In vitro* (sınaq şəraitində) təcrübələr – insan və heyvan orqanizmindən kənarə toksikliyin öyrənilməsi üçün istifadə edilən bu testlər təcrübələrdə heyvanların istifadəsinə məhdudlaşdırılan alternativ üsul kimi qəbul edilmişdir [12].

Kimyəvi birləşmələrin toksikliyin müəyyənəşdirmək məqsədilə aparılan *in vitro* testlərə aşağıdakılar misal göstərmək olar:

**1. Hədaf orqanın toksikliyinə qiymətləndirilməsi.** Hədaf orqanın toksikliyinə qiymətləndirilməsi üçün ilkin hüceyrələrdən istifadə edilir. İlk hüceyrələr orqandan təcrübə edilir və həyat fəaliyyətinə kulturada davam etdirilir.

**2. Alternativ test batareyası (Test battery).** Hüceyrə kulturasında bir neçə tədqiqatın paralel aparılması şerti olaraq test batareyası adlandırılır. Bu testlər eyni zamanda yerinə yetirilən və bir-biri ilə sıx əlaqəli seriyalı testlərə yətişirlər. Testlər ehtə adətilləqə yerinə yetirilə ki, hər aparılan test əvvəlki testin nəticələrindən yararlanla bilsin və olava çoxfaktorlu toksik effektin fərqlərini ölçə bilsin.

Maksimal *in vitro* tolerant doza hüceyrə morfoloqiyası dəyişikliyinə səbəb olan dərmanların *in vitro* minimal qatılığının müəyyənəşdirilməsi əsasında qiymətləndirilir.

Kəskin toksikliyin *in vitro* qiymətləndirilməsində aşağıdakı test batareyası modellərindən geniş istifadə edilir:

**2.1. Test A. Hep G2 cell/protein content.** Sitotoksikliyin zülalın dəyişməsi əsasında ölçülməsi testi olub, Lowry və dig. tərəfindən öyrənilmişdir. Kəskin toksikliyin peroral öyrənilməsinə alternativ kimi təqdim edilir. Preparatların peroral tətbiqi ilə kəskin toksikliyin öyrənilməsində təcrübə heyvanlarının sayının azaldılması məqsədilə Test A-nın test batareyasında Test B – D ilə və yaxud yalnız Test B ilə müştərək istifadəsi nəzərdə tutulmuşdur.

**2.2. Test B. HL-60/ATF content.** Test obyektini kimi kəskin miolyekimiyalı insan hüceyrəsi kulturası götürülür. ATF-in ölçülməsi biolüminessenssiya ilə lüfəferin-lüfəferaz enzim reaksiyasına əsaslanır. Test insan qanında maddənin ölüm qatılığının təyini üçün istifadə edilir.

**2.3. Test C. Chang liver cell.** Test kultivasiya olunmuş Chang qaraciyər hüceyrələrində sitostatik təsirin hüceyrələrin inkişafından qalmasının qiymətləndirilməsinə əsaslanır. İnsan qanında maddənin ölüm qatılığının müəyyən edilməsi üçün istifadə edilir.

**2.4. Test D. Chang cell/pH.** Test C kulturası istifadəsinə əsaslanır. Sitoinhibisiya kultivasiyanın pH əsədi qiymətinə görə fenol qırmızı indikatorunun rənginə müvafiq qiymətləndirilir. İndikatorun rənginin bəndəşəyi olması inhibisiya prosesinin tam, qırmızı və ya çəhrayı olması hissovi gətirdiyini bildirir.

**2.5. Test E. Bulb 3T3 (NRU).** Neytrol qırmızı indikatorunun (NRU) rənglənməsi əsasında təcrübə xətə siçan hüceyrələrinin yaşaya bilmə və sağ qalma sınaqları əsasında sitotoksikliyin təyini üçün istifadə edilir. Kəskin toksikliyin peroral öyrənilməsinə alternativ kimi təqdim edilir [http://medportal.ru/mednovosti/news – Расшифрован ген мутации: отличие от человека – не более процента, 2002].

**2.6. Test F. NRU.** Təcrübə edilmiş insan eratinositlərində neytrol qırmızı indikatorunun (NRU) rənglənməsinə görə hüceyrələrin yaşaya bilmə və sağ qalma sınaqları əsasında sitotoksikliyin təyini üçün istifadə edilir. Kəskin toksikliyin peroral öyrənilməsinə alternativ kimi təqdim edilir.

Sitotoksikliyin analizində istifadə edilən əzə testlərə MTT testi aid edilir. MTT (3[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolum bromid) testi maddənin ümumi toksikliyin öyrənilməsinə əhəmiyyətlidir.

Laktatdehidrogenaza (LDH) fermentinin aktivliyinin öyrənilməsi bir sıra sitotoksiklik təcrübələrində əsas kimi götürülür. LDH sink tərkibli ferment olub, orqanizmin bütün hüceyrələrinin sitoplazmasında tapılır və toxuma zədələnməsinin qeyri-spesifik göstəricisi kimi öyrənilir.

*In silico* təcrübələr – kompyuter modeləşdirilmə üsulu. Qeyd etdiyini kimi, canlı orqanizmdə *in vivo* testlərinin aparılması müəyyən şərtlər daxilində məhdudlaşdırılır. Yeni molekulların keyfiyyət göstəricilərinin müəyyən edilməsində struktur əlaqələrinin kamiiyyət modelləri (QSAR – *Quantitative structure-activity relationships*) kəskin toksikliyin qiymətləndirilməsində *in vivo* analizlərin azaldılması və yüngülləşdirilməsi cəhətdən alternativ üsul kimi istifadə edilir. QSAR kompyuter modeləşdirilmə proqramı olmaqla virtual olaraq (*in silico*) yeni molekulu müəyyən bioloji fəallığa malik çoxsaylı məlum molekullar ilə müqayisə etməklə qiymətləndirməyə əsaslanır. Belə müqayisələr nəticəsində proqram yeni molekulu toksikliyin, həmçinin onun farmakoloji effektivliyini, metabolizmini və kinetikasını proqnozlaşdırır. QSAR üsulu mutagenlik, kanseroqenlik və reproduktiv

tiv toksiklik kimi spesifik göstəricilərin müəyyən edilməsində əhəmiyyətlidir [11].

QSAR üsulu əzəcaçılıqda yeni dərman vasitələrinin yaradılmasında çox əhəmiyyətlidir. Üsulun əsas üstünlüklərinə aşağıdakılar aid edilir: a) dərman vasitəsinin ilkin yaradılma mərhələsində onun potensial təhlükəli olduğunu müəyyənənləndirilməsi; b) fizioloji fəal birləşmənin təsir mexanizminin qiymətləndirilməsi; c) üzvi birləşmənin molekulyar fraqmentinin tədqiq edilən xüsusiyyətlərə uyğun məqsədyönlü dizayn edilməsi.

Kəskin toksikliyin proqnozlaşdırılması T.E.S.T. version 4.2 [https://www.epa.gov/chemical-research/users-guide-test-version-42-toxicityestimation-software-tool-program-estimate], TOPKAT [http://accelrys.com], ADMET Predictor [www.simulationsplus.com] kompyuter proqramları əsasında həyata keçirilə bilər. Bu proqramlarda gəmiricilər üzərində kəskin toksikliyin öyrənilməsi, o cümlədən LD<sub>50</sub> eksperimental göstəricisinin siçovullara peroral yeridilməklə müəyyənənləndirilməsi QSAR modeli əsasında aparılır.

ABŞ-in Ətraf Mühitin Mühafizəsi Agentliyinin Toksikoloji Kompyuter Hesablamaları Milli Mərkəzi (U.S. Environmental Protection Agency's National Center for Computational Toxicology) və NTP Mərkəzi tərəfindən alternativ toksikoloji üsulların qiymətləndirilməsi birgə beynəlxalq ləhiyasında siçanlarda LD<sub>50</sub> kəskin peroral zəhərlənmələrə dair geniş məlumat bazası hazırlanmışdır. Bu məlumatlar kəskin toksikliyin beş normativ əhəmiyyətli sənətdəsinin proqnozlaşdırma üçün yeni kompyuter modellərinin yaradılmasına xidmət göstərəcəkdir.

Hazırda molekulyar quruluşunun kompyuter proqnozlaşdırılması sahəsində internet resurslarında müxtəlif saytlar mövcuddur. Bunlara (NCI/CADD Group) [http://cactus.nci.nih.gov], modeləşdirilmə (Virtual Computational Chemistry Laboratory) [http://www.vcclab.org/] və müxtəlif deskriptorların hesablanması Molconn-Z, CDL [13], Dragon [www.taletc.mi.it], Molecular Operating Environment [www.chemcomp.com/], GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships), Anti-Bac-Pred [http://way2drug.com/antibac/], Microsoft Windows operasion sistem təminatı ilə

işləyən "XCHEM" proqramı [14] və s. aiddir. Bu sistemlər internet-servis şəkildə əhəmiyyətli qaydada və ya lokal proqram təminatı kimi kompyutərə yüklənərək istifadə olunurlar. Bəzilərində giriş elmi məqsədlər üçün istifadə şərtləri ilə ödənişsizdir.

Kimyəvi birləşmələrin onların kimyəvi quruluşları əsasında bioloji fəallıq spektrin proqnozlaşdırılmasının V.V.Poroykov və D.A.Filimonov tərəfindən hazırlanmış *Pass online* (Prediction of Activity Spectra for Substances) kompyuter proqramı əsasında müəyyən edilməsi də geniş istifadə edilir [http://pharmaexpert.ru/passonline]. *Pass online* kompyuter proqramı özündə saxlayan 45000-dən artıq bioloji fəal maddənin "struktur-fəallıq" (SAR – Structure Activity Relationship) əlaqələrini tədqiq edilən nümunə molekullarının kimyəvi quruluşu ilə müqayisə edir və proqnoz verir. *Pass* sistemində adi personal kompyuter istifadə etməklə bir dəqiqə ərzində 1000-ə qədər kimyəvi birləşmənin bioloji fəallıq spektrin proqnozlaşdırılması həyata keçirilir.

Kompyuter modeləşdirilmə proqramlarının molekulyar kimyəvi quruluşundan asılı olaraq onların bioloji fəallıq spektrin istiqamətlərini proqnozlaşdırmaq cəhətdən hər birinin özünəməxsus xüsusiyyətləri vardır. Belə ki, *Pass online* proqramı 5000-dən artıq bioloji fəallıq xüsusiyyətini 95% dəqiqliklə proqnozlaşdırır. *QSAR* proqramı siçovullar üçün kimyəvi birləşməni dörd müxtəlif yolla yeridilməklə (venadaxili, dəri altına, peroral və intraperitoneal) LD<sub>50</sub> kamiiyyətini qiymətləndirməyə imkan verir. *Anti-Bac-Pred* proqramı 2013-2020-ci illərdə yaradılmışdır və onun vasitəsilə 353 bakteriya üçün antibakterial fəallığı ehtimal etmək mümkündür. Bu proqramların bir neçəsinin birgə müştərək istifadəsi tədqiq edilən kimyəvi maddənin bioloji fəallığı ilə yanaşı onun kəskin toksikliyi də qiymətləndirməyə imkan verir.

Kompyuter proqnozuna əsasən tədqiqatçı aşağıdakı bilgiləri əldə edə bilər: 1. Fərdi kimyəvi maddənin bioloji fəallığının öyrənilməsində hansı testlərin aparılması daha məqsədəuyğundur; 2. Əvvəllər tədqiq edilmiş məlum maddənin yeni xüsusiyyətləri və təsir mexanizmi; 3. Tələb olunan bioloji fəallığa malik kimyəvi maddələrin skriningi zamanı yeni dərman preparatının daha çox ehtimal olunan

bazası quruluşunun əldə edilməsi.

**Bioteştlər** (ing. *bioassay*) – əsasən təbii su hövzələrinin, içməli, axar və yağıntı sularının, ətraf mühitin ekoloji çirklənmə dərəcəsinin, həmçinin suda hall olan müxtəlif kimyəvi birləşmələrin toksiklik dərəcəsinin qiymətləndirilməsi üçün istifadə edilir. Bioteştlərdən kimyəvi maddələrin nüvədən asılı olmayaraq test-obyektlərinin, yəni suda yaşayan orqanizmlərin (hidrobiontların) həyatı vacib funksiyalarına mənfi təsir göstərən sulu mühitin toksikliyi müəyyənənləndirmək məqsədini

istifadə edilir [15].

Bioteştlər laboratoriya şəraitində yetişdirilən test-obyektlərdən – xərçəngkimilər (*Daphnia magna* Straus, *D.magna*), yosunlar (*Chlorella vulgaris*), infuzorilər (*Paramecium caudatum*), bakteriyalar (*Vibrio fischeri*), rotiferlər (*Brachionus plicatilis*) və balıqlar üzərində aparılır. Bioloji reaksiya kimi dəniaların sağ qala bilmə imkanları, yosunların artma qabiliyyəti, infuzorilərin xemotaksisi tətbiq oluna bilər.

## Ədəbiyyat/References

1. Лихачев С.В., Пименова Е.В., Жакова С.Н. Биотестирование в экологическом мониторинге. Пермь, – 2020, – 89 с. [Likhachev S.V., Pimenova Ye.V., Zhakova S.N. Biotestirovaniye v ekologicheskoy monitoringe. Perm', – 2020, – 89 p. (In Russ.).]
2. Balls M., Fentem J.H. The on-going process to replace the LD50 test // Humane Innovations and Alternatives, – 1993, – vol. 7, – p. 544-547.
3. Guidelines for the Testing of Chemicals No. 420: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure, Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development, – 2001, – 14 p.
4. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No. 19: Guidance Document on the Recognition Assessment and Use of Clinical Signs as Human Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development, – 2000, – vol. 7, – 39 p.
5. Test Guideline 425. Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure, Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development, – 2001, – 14 p.
6. Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Eighth revised edition. United Nations, New York and Geneva, – 2019, – 570 p.
7. Stephens M.R., Mak N.S. History of the 3R-s in Toxicity Testing: From Russell and Burch to 21st Century Toxicology // Well Being International, – 2013, – vol. 1 (19), – art. 5.
8. Directive 2010/63/EU of The European Parliament and of The Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, L 276/52. Art. 13.
9. Judson R. Perspectives on Validation of High-Throughput Assays Supporting 21st Century Toxicity Testing // R.A.Judson, R. Kavlock, M. Martin et al. // ALTEX, – 2013, – vol. 30, – p. 51-66.
10. Abekova A.O., Kenzhebekova R.T. et al. Разработка альтернативного метода исследования мезнораздражающего действия координационного соединения иода in vitro // Вестник КазНУ, Серия биологическая, – 2018, – vol. 75 (2), – p. 134-142 [Razrabotka alternativnogo metoda issledovaniya mезnorazdrayayushchego deystviya koordinatsionnogo soyedineniya ioda in vitro // Vestnik KazNU. Seriya biologicheskaya, – 2018, – vol. 75 (2), – p. 134-142 (In Russ.).]
11. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии // Биомедицина, – 2006, – № 4, – с. 5-23 [Karkishchenko N.N. Klassicheskiye i alternativnyye modeli v lekarstvennoy toksikologii // Biomeditsina, – 2006, – vol. 4, – p. 5-23 (In Russ.).]
12. Дмитрукха Н.Н. Культура клеток как in vitro модель в токсикологических исследованиях. – Киев: Medix anti-aging, – 2013, – № 3 (33), – 168 с. [Dmitrukha N.N. Cell culture as an in vitro model in toxicological studies. – Kiev: Medix anti-aging, – 2013, – vol. 3 (33), – 168 p. (In Russ.).]
13. Sykora V.J., Leahy D.E. Chemical Descriptors Library (CDL): A Generic, Open Source Software Library for Chemical Informatics // J. Chem. Inf. Model., – 2008, – vol. 48 (10), – p. 1931-1942.
14. Седых А.Е., Галкина И.В., Галкин В.И. Программа «XCHEM» – использование фрагментов химической структуры для поиска и моделирования химических и биологических свойств // Естественные науки, 2009, Т.151, кн.1, с. 80-92 [Sedykh A.Ye., Galkina I.V., Galkin V.I. Programma «XCHEM» – ispol'zovaniye fragmentov khimicheskoy struktury dlya poiska i modelirovaniya khimicheskikh i biologicheskikh svoystv // Yestestvennyye nauki, – 2009, – vol. 151, book 1. – p. 80-92 (In Russ.).]

15. Lyubenova M., Boteva S. Biotests in Ecotoxicology: Current Practice and Problems, Chapter 7. – p.147-176.

**Гараев Э.А., Гусейнгулиева К.Ф.**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ТОКСИЧНОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ**

*Кафедра общей и токсикологической химии  
Азербайджанского медицинского университета, Баку*

**Резюме.** В статье обсуждается информация о международно признанных современных тестах на токсичность (OECD TG), которые необходимо проводить, чтобы минимизировать риск отравления путем ежедневного воздействия на население, независимо от образа жизни. Минимизация количества экспериментальных животных при определении степени токсичности отравляющих веществ в экспериментах *in vivo* (QSAR), предпочтение экспериментов *in vitro* (Батарея тестов) вне организма или экспериментов *in silico* (Компьютерное моделирование) с более современными методами компьютерного моделирования оправдано современными стандартами. Здесь же находит отражение определение токсических свойств воды или водорастворимых химических соединений с помощью биотестов.

**Garaev E.A., Huseyngulieva K.F.**

## **MODERN APPROACHES TO ASSESSMENT TOXICITY OF XENOBIOTICS**

*Department of General and Toxicological Chemistry,  
Azerbaijan Medical University, Baku*

**Summary.** The article discusses information on internationally recognized modern toxicity tests (OECD TG) that need to be performed to minimize the risk of poisoning through daily exposure to populations, regardless of lifestyle. Minimizing the number of experimental animals in determining the degree of toxicity of toxic substances *in vivo* (QSAR) experiments, the preference for *in vitro* (Test battery) experiments outside the body or *in silico* (Computer modeling) experiments with a more modern method of computer modeling is justified by modern standards. It also reflects the determination of the toxic properties of water or water-soluble chemical compounds using biotests.

**Müəlliflə əlaqə üçün:**

**Könül Fəda qızı Hüseynquliyeva** – Azərbaycan Tibb Universitetinin Ümumi və toksikoloji kimya kafedrasının assistenti

**E-mail:** k-f-h-82@mail.ru